

HACETTEPE

TIP / CERRAHI BÜLTENİ

İÇİNDEKİLER

- 1** *Bir Parsiyel Lipodistrofi Vakasında Böbrek Bozukluklarının İnce Yapı Düzeyinde İncelenmesi*
Dr. DENİZ BALTA / Dr. ESİN AŞAN / Dr. AYŞİN BAKKALOĞLU /
Dr. AYFER GÜR
- 13** *Kist Hidatik ve Antijen Yapısı*
Dr. BURHAN KAYHAN
- 19** *Eozinofilik Granulomada İnce Yapı (Epidermal Langerhans Hücrelerine Benzer Fagositik Hücreler Yönünden)*
Dr. ESİN AŞAN / Dr. KENAN ARAZ
- 32** *İskemik Böbrek Hastalıklarında Böbreğe Doğru Gelişen Kollateral Sirkülasyonun Anatomisi*
Dr. TULİN ARAS
- 44** *Ergin Sığınlarda Nukleus Kaudatusun Yapısal Niteliklerinin Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeylerinde İncelenmesi I*
Dr. AFET SOLMAZ ÖZORAN
- 70** *Kist Hidatik, Taenia Saginata ve Hymenolepis Nana Arasındaki Antijenik İlişkiler*
Dr. BURHAN KAYHAN
- 76** *Sığın Pankreasında Dış Salgı Oluşturan Son Kısım Hücrelerinde Pilokarpinle Uyarılmadan Sonra Ortaya Çıkan Yapı Değişiklikleri (Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeyinde İnceleme)*
Dr. DENİZ BALTA
- 102** *Arteria Hepatica'nın Varyasyonları, Ekstrahepatik Safra Kanalları ve Vena Porta ile Olan Komşulukları*
Dr. NURAN YENER
- 110** *Sığın Çene Altı Tükürükbezi İnce Yapı ve Histokimyasal Özellikleri*
Dr. ESİN AŞAN

100

100

100

100

100

100

100

HACETTEPE

TIP / CERRAHİ BÜLTENİ

İÇİNDEKİLER

- 289** *Malign Tümörlerde Üriner Diversiyon Olarak Nefrostominin Yeri*
Dr. ATIF AKDAŞ / Dr. YAŞAR BEDÜK / Dr. DOĞAN REMZİ / Dr. ÇELİK TAŞAR
- 296** *İnsan ve Köpekte Koroner Damarsal Yapı ve Myokard Dolaşımı*
Dr. ARGUN SAYLAM / Dr. YAMAN ZORLUTUNA / Dr. KAYA SÜZER / Dr. METİN DEMİRCİN / Dr. AYDIN AYTAÇ
- 308** *Deneyisel Hemorajik Şokta Uygulanan Hipoterminin Böbrek Morfolojisi Üzerine Etkisi*
Dr. ORHAN DUMAN / Dr. KAYA KILIÇTURGAY / Dr. ORHAN ANDAÇ
- 322** *Prematür Doğum Eyleminin Durdurulmasında Salbutamol'ün Rolü*
Dr. TEKİN DURUKAN / Dr. ALİ AYHAN / Dr. NEJAT GEYHAN
- 325** *Nasal Septum Primer Carcinomu (Primary Carcinoma of the Nasal Septum)*
Dr. OSMAN Ö. BİTİTÇİ / Dr. ARİF H. YÜKSEL
- 332** *Ureter Varyasyonları: Çift Ureter*
Dr. ERGÜL DEVA
- 339** *İatrojenik Nefrektomi*
Dr. MEHMET BAKKALOĞLU / Dr. YALÇIN EVLİYAOĞLU / Dr. DOĞAN REMZİ
- 344** *Deneyisel Hemorajik Şokta Uygulanan Hipoterminin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi*
Dr. ORHAN DUMAN
- 362** *Enfluranın Sistemik ve Splanknik Hemodinamiye Etkisi*
Dr. AHMET TUTAN / Dr. ZAHİDE ELAR / Dr. AHMET H. ÖZTÜRK
- 373** *Fötal, Neonatal, Genç, Ergin ve Yaşlı Kobaylarda Thymus'un Evolüsyon ve Envolüsyonu ile bu Periyodlarda Meydana Gelen Değişikliklerin Makroskopik, Mikroskopik ve Histokimyasal Metotlarla Araştırılması*
Dr. RAGİBA ZAĞYAPAN

İÇİNDEKİLER

- 379** *Koroner Arter Cerrahisinde Myokard Korunmasının Retrorgrad Olarak Koroner Sinüsten Soğuk Perfüzyon ile Sağlanması (DeneySEL Çalışma)*
Dr. ARGUN SAYLAM / Dr. AYDIN AYTAÇ / Dr. ORHAN ANDAÇ /
Dr. İLHAN TUNCER / ALİ ASLAN / Vct. Dr. Ş. NESRİN UNCU /
Dr. COŞKUN İKİZLER / Dr. AYŞE AYHAN / Dr. YURDAKUL YURDAKUL /
Dr. RÜSTEM OLGA
- 395** *Vagusların Uyarılmasının Efektif Böbrek Plazma Akımı, Efektif Böbrek Kan Akımı, Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Böbrek Direnci Üzerine Etkisi*
Dr. BEDRİ ÖZEN / Dr. KEMAL S. TÜRKER /
Dr. ABİT YALÇIN RIDVANAĞAOĞLU / Kim. YÜCEL UĞUR /
Dr. DİCLE BALKANCI
- 402** *Tekrarlayıcı Üriner Sistem Taş Hastalığında Klinik ve Laboratuvar İncelemeler*
Dr. MEHMET BAKKALOĞLU / Dr. RECAİ GÜRBÜZ / Dr. DOĞAN REMZİ /
Dr. ÜNAL YASAVUL / Dr. SEZAI M. KUŞ
- 418** *Malign Trofoblastik Hastalıklar (50 Olgunun Klinik Olarak İncelenmesi)*
Dr. ALİ AYHAN / Dr. TEKİN DURUKAN / Dr. SİNAN ÖZALP
- 427** *Dalak Anomalisi*
Dr. DOĞAN AKŞİT / Dr. TULİN ARAS
- 431** *Açık Kalp Cerrahisinde Myokard Korunması*
Dr. ARGUN SAYLAM / Dr. YAMAN ZORLUTUNA / Dr. METİN DEMİRCİN /
Dr. KAYA SÜZER / Dr. AYDIN AYTAÇ
- 446** *Sakral Parasempatiklerin ve Vagusların Kesilmesinin Efektif Böbrek Plazma Akımı, Efektif Böbrek Kan Akımı, Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Böbrek Direnci Üzerine Etkisi*
Dr. BEDRİ ÖZEN / Dr. ABİT YALÇIN RIDVANAĞAOĞLU /
Dr. KEMAL S. TÜRKER / Kim. YÜCEL UĞUR / Dr. DİCLE BALKANCI
- 453** *İntestinal Obstruksiyonların Genel Analizi*
Dr. YÜCEL ARITAŞ / Dr. AHMET AFALAY / Dr. SEYFİ AKŞEHİRLİ /
Dr. YAŞAR YEŞİLKAYA
- 461** *Böbrek Tüp Fonksiyonları Üzerine Parasempatiklerin Etkisi*
Dr. BEDRİ ÖZEN / Dr. ABİT YALÇIN RIDVANAĞAOĞLU /
Dr. KEMAL S. TÜRKER / Kim. YÜCEL UĞUR / Dr. DİCLE BALKANCI

Bir Parsiyel Lipodistrofi Vakasında Böbrek Bozukluklarının İnce Yapı Düzeyinde İncelenmesi*

Dr. Deniz Balta / Dr. Esin Aşan** / Dr. Ayşin Bakkaloğlu*** / Dr. Ayfer Gür******

Giriş

Parsiyel lipodistrofi seyrek gözlenen ve çoğunlukla yüzde çift taraflı olarak deri altı yağ dokusunun kaybıyla karakterize bir olgudur. Hastalarda seyrekte olsa göğüs, karın ve kalçada da yağ kaybı izlenebilmektedir. Buna karşın vücudun distal bölgelerinde yağ birikimi olmaktadır.¹

Hastalık sürecinde gözlenebilecek diğer bozukluklar diabetes mellitus (lipoatrofik diabet), hepatomegali ve karaciğer fonksiyon bozuklukları, kas hipertrofisi, hiperpigmentasyon ve hipertrigliseridemi olarak tanımlanmıştır.¹

Parsiyel lipodistrofiyle böbrek bozuklukları arasındaki ilişki ilk kez 1958'de Gellis, Green ve Walker² tarafından tariflenmiştir. Daha sonraları değişik böbrek bozukluklarıyla birlikte giden parsiyel lipodistrofi vakaları tanımlanmıştır.^{1, 3, 4, 5}

Bu araştırmada parsiyel lipodistrofi tanısı almış bir vakadaki böbrek bulguları ince yapı düzeyinde incelendi ve literatür bulgularıyla karşılaştırılarak değerlendirildi.

* Bu Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalında Yapılmıştır.

** Aynı Fakülte, Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Doçenti.

*** Aynı Fakülte Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı Doçenti.

**** Çukurova Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü Doçenti.

Vaka Takdimi

Hasta 11 yaşında bir kız çocuğu (Prot. No. 1005764) Şubat 1978 yılında Hacettepe Hastanesi Pediatrik Nefrolojik kliniğine müracaat ediyor. Kilo kaybı ve iki senedir göz kapaklarında şişliği olmuş. Yüzde yağ dokusunun erimesi dışında belirgin bir özellik bulunmamış (Şekil 1).



Şekil 1

Laboratuvar Bulguları: Hb/14.4 gr/dl, B.K. 6000 mm³, BUN: 100 mg/dl, Serum Creatinin 0.8 mg/dl, idrar muayenesi normal, ANA (-), Cryoglobulin (-), C₃ = 5 mg/dl (düşük), C₄ = 30 mg/dl (normal), EA (Fc) rosette inhibition % 34,5, Anne ve kız kardeşlerin C₃ leri normal, Sinüs grafisinde bilateral sinüziti var. I. V. P. normal. Böbrek biyopsisinde ışık mikroskopik bulguları normal IgA ve Igm de hafif granüler depolanması var. Dolaşan immün kompleksleri (+). Hasta halen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nefroloji Bölümüne takip edilmektedir.

Materyel ve Metot

Elektron mikroskopik inceleme için böbrekten iğne biyopsisiyle alınan parça önce % 2,5 luk gluteraldehit (fosfat tamponlu pH. 7,2), daha sonra aynı tampon içindeki % 1 osmiyum tetraoksit solüsyonlarıyla tesbit edildi.⁶

Tesbitten sonra dereceli etil alkol serilerinden geçirilerek suyu alınan doku parçaları araldit'e gömüldüler. İnce kesitler önce kurşun sitrat, sonra uranil asetatla ardarda boyandılar. Carl Zeiss 9S 2 ye dönüştürülmüş EM 9 A elektron mikroskobunda incelendiler.

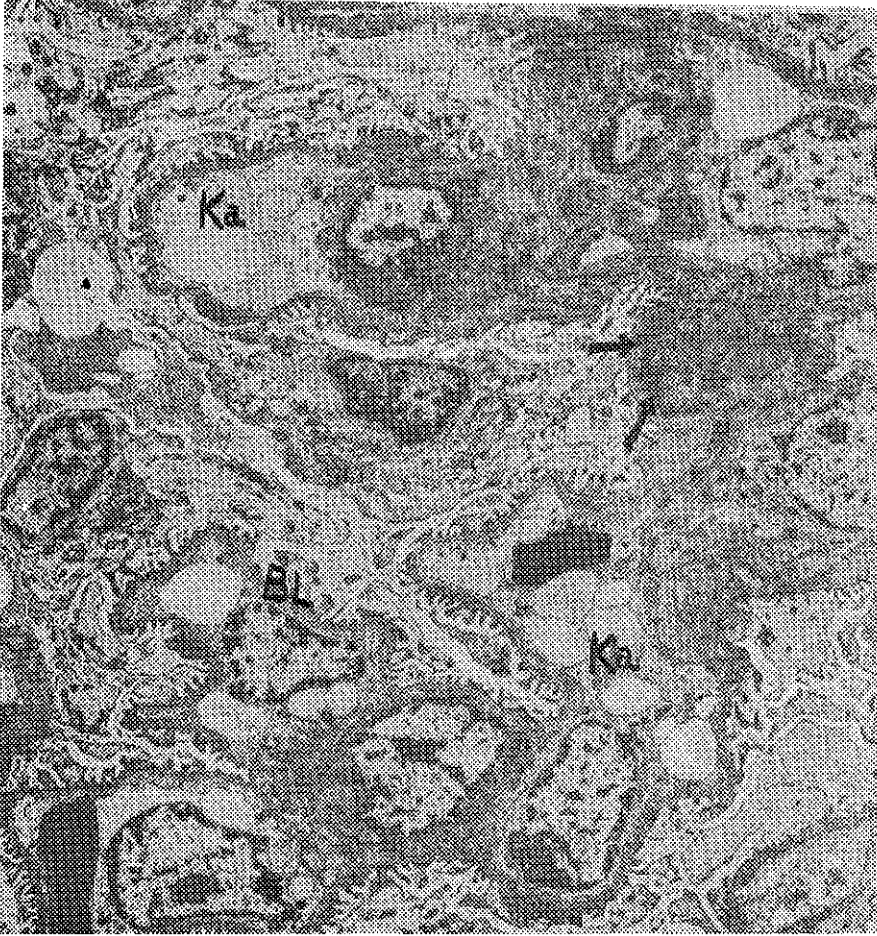
Bulgular

Küçük büyütme mikrograflarda glomerül kapillerlerinin lümenlerinin gözlenemeyişi en dikkati çeken özelliklerdendi (Şekil 2, 3). Endotel hücrelerinin şiştiği ve kapiller lümenini doldurduğu, yer yer izlenebilen kapiller lümenlerinde parçalanmış endotel hücreleri artıklarıyla, büyük zarla çevreli kistik yapılar ilgiyi çekti (Şekil 2-4). Bazı bölgelerde endotel hücre sitoplazmasında geçişime ilişkin büyük endositotik vakuoller belirgin olarak görüldü (Şekil 5). Bilinen pencere kapiller endoteli yapısının yer yer korunmasına karşın, bazen de bozulduğu seçildi (Şekil 5-8).

Küçük büyütme mikrograflarda podosit hücre plazmasında vakuoller dikkati çekti (Şekil 2, 3). Podositlerin yapı ayrıntıları daha büyük büyütme mikrograflarda belirlendi. Bu hücrelerde Golgi kompleksi, küçük kesecikler ve mitokondriyonlar seçkindi. Podosit hücre sitoplazmasında hücre içi filamanlar belirgindi (Şekil 6). Podosit ayaklarının genel olarak alışılmış düzenini koruduğu (Şekil 4) ancak bazen de geniş tabanlı büyük sitoplazmik uzantılar yapacak biçimde bazal laminaya yaslandığı ayırdedildi (Şekil 6). Podosit ayakları arasındaki aralıkların bazı bölgelerde kaybolduğu ve ayakların birbiriyle birleşme eğiliminin arttığı izlendi (Şekil 5-7). Özellikle bazal laminanın üniform ve homogen biçimde kalınlaştığı yerlerde podosit ayaklarının düzenli diziliminin kaybolduğu seçildi (Şekil 9).

Küçük büyütme mikrograflarda glomerül Bowman kapsülü dış yaprağı bazal laminasının aşırı derecede kalınlaştığı ilgiyi çekti (Şekil 3). Ayrıca süzücü zar bazal membranının da üniform olarak kalınlaştığı seçildi. Kalınlaşan bazal lamina içinde özellikle visseral epitele yakın bölgelerde belirgin olmak üzere yoğun madde birikimi belirgindi (Şekil 2, 3, 6, 7).

Madde birikiminin bazen tüm bazal lamina kalınlığı boyunca büyük homogen kitleler oluşturduğu ilgiyi çekti (Şekil 2, 3, 5). Bazı bölgelerde bazal laminanın üçlü yapı düzenini koruyarak kalınlaştığı ve madde birikiminin podositlere yakın tarafta granüle benzer bir biçimde oluştuğu gözlemlendi (Şekil 8). Bazal laminanın yapı bozukluğu bazı bölgelerde endotel tarafına doğru çöküntüler oluşturacak biçimde dalgalı



Şekil 2

Küçük büyütme bir elektron mikrografta glomerul iç düzeninin bozukluğu sergileniyor. Kapiller lumenlerinin yer yer tüm ortadan silindiği, yer yerde kistik yapılar içerdiği gözleniyor (Ka). Bazal laminanın uniform kalınlaştığı (BL) ve bölgesel olarak bazı alanlarda dens materyel toplulukları ilgiyi çekiyor (ok). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 4750.

bir yapı kazanmasıyla karakterizeydi. Uniform ve homogen bazal lamina kalınlaşması podosit ayaklarındaki silinmenin belirgin olduğu yerlerde dikkati çekti. Bu bölgelerde bazal lamina içinde çevresi açık renk, ortası elektron yoğun bir maddeyle dolu birikintiler gözlemlendi (Şekil 9).

Mezangiyal hücrelerin çevresinde bazal laminaya benzer materyel toplanması ayırıldı. Ayrıca bu bölgelerde de yoğun madde birikiminin belirgin olduğu dikkati çekti (Şekil 2, 5).



Şekil 3

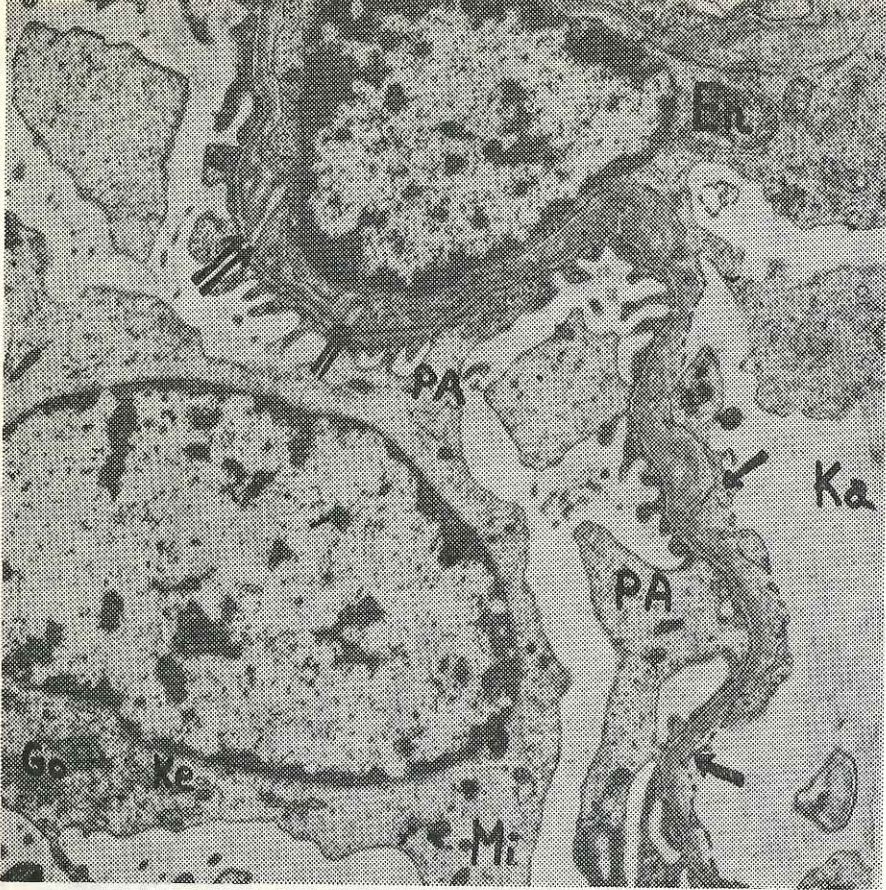
Diğer bir panoramik mikrograftaki değişiklikler izleniyor. Endotel hücrelerinin şiştiği, yer yer kapiller lümenini tamamen doldurduğu dikkati çekiyor. En, endotel hücresi. Glomerul Bowman kapsülü dış yaprağı bazal laminasının aşırı derecede kalınlaştığı belirgin. BL₂, dış yaprak bazal laminası; Oklar, bazal laminada dens materyel toplulukları. Podosit (Po) hücre sitoplazmasında vakuolizasyon (Va) dikkati çekiyor.

Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 4750.

Küçük büyütmelelerde mezangiyal hücreler koyu sitoplazmalı, iri çentikli çekirdekliydi (Şekil 2, 4). Mezangiyal hücreler organelden zengin değillerdi. Sitoplazmalarında yaygın kesecik dağılımı ve seyrek mitokondriyonlar ilgiyi çekti (Şekil 5).

Tartışma

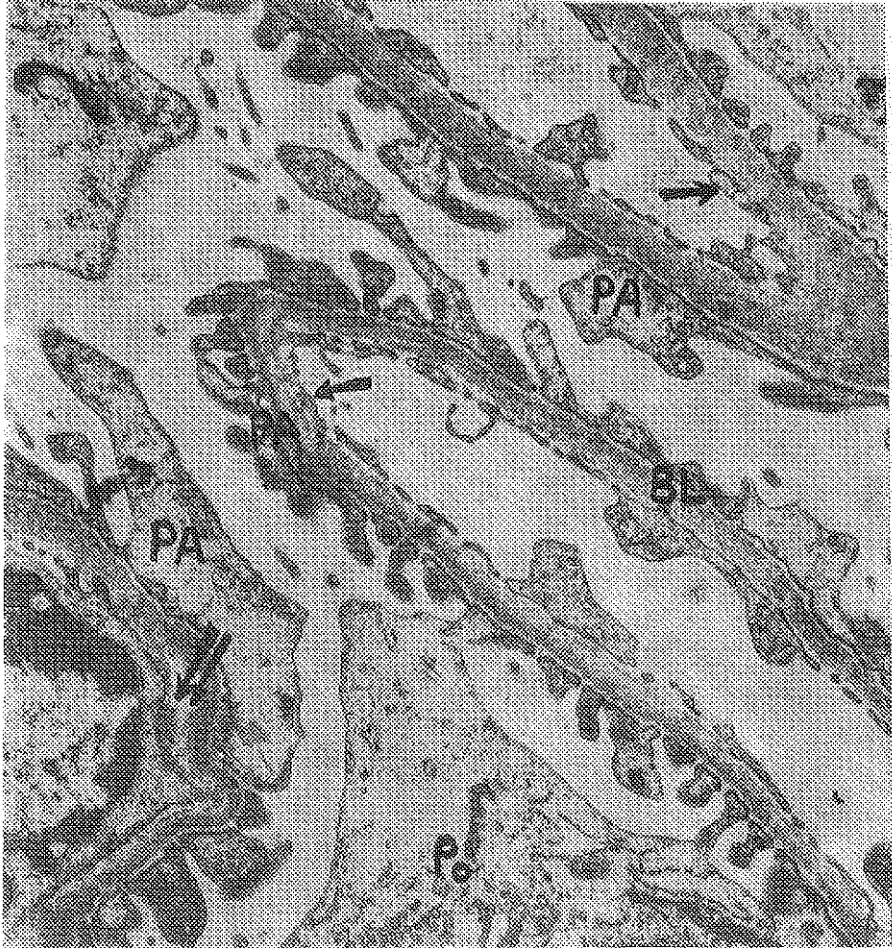
Senior ve Gellis,¹ parsiyel lipodistrofili 25 hastanın 14'ünde değişik böbrek bozuklukları tariflemişlerdir. Bunlar klinik olarak piyelonefrit,



Şekil 6

Podosit hücre sitoplazması yapı ayrıntısıyla, kapil duvarı ve endotel hücresi birlikte izleniyor. Podosit uzantılarının pediküller yerine geniş tabanlı (PA) sitoplazmik uzantılar biçiminde kapil duvarına yaslandığı gözleniyor. Podosit sitoplazmasında belirgin Golgi kompleksi (Go), kesecikler (Ke), mitokondriyonlar (Mi) dikkati çekiyor. Endotel hücresi (En) sitoplazmasında parçalanma ve pencere kapiller duvarının (Ka) yer yer bozulduğu seçiliyor (ok). Bazal laminanın podositlere bakan tarafında yoğun bir bant şeklinde madde birikiminin belirginleştiği ve bazı bölgelerde bazal laminanın endotel tarafına doğru çöktüntüler oluşturacak biçimde dalgalı bir yapı kazandığı ilgilgi çekiyor (çift ok). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 11750.

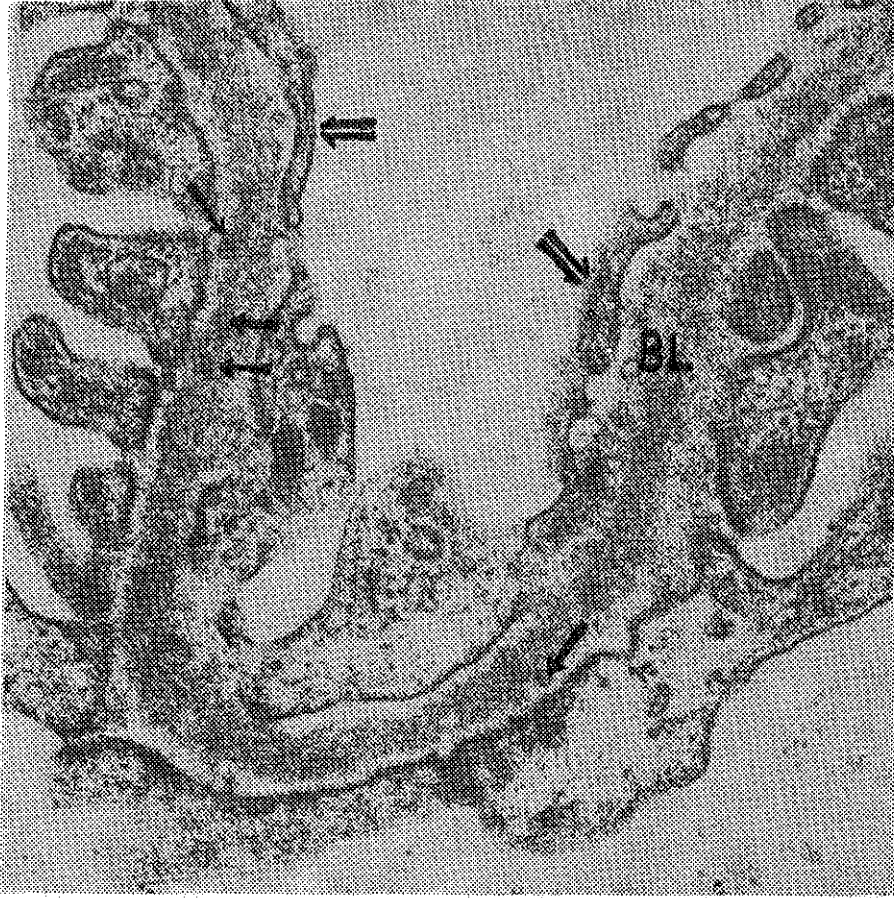
Eisinger, Shortland ve Moorhead,⁴ lipodistrofideki böbrek bozukluğunun soluble kompleks nefriti olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kapiller lumeninden uzun süreli ve sürekli bir immün kompleks sızımı olmakta ve materyel birikiminin görülmediği bölgelerde dahi, bazal lamina yapısı bozulmaktadır. Bu durum bazal laminanın normal olmayan bir geçirgenlik değişimine bağlanmıştır.



Şekil 7

Podosit uzantılarıyla birlikte, glomerul kapillerlerinin yapısı görülüyor. Podosit ayaklarının (PA) yer yer birbirleriyle birleştiği, yer yerde büyük sitoplazmik ayakların kapiller duvarına yaslandığı dikkati çekiyor. Bazal laminada (BL) belirgin ve uniform bir kalınlaşma, delikli kapiller membranında bozulma (ok) izleniyor. Bazal laminanın bazı yörelerde ortada açık renk bir bölgeyle birbirinden ayrılmış iki yoğun bant biçiminde çatallandığı görülüyor (çift ok). Po, podosit. Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 11750.

İncelenen bu vakada bazal laminanın uniform kalınlaştığı saptandı. Kalınlaşan bazal lamina içinde madde birikiminin bazen tüm bazal lamina kalınlığı boyunca büyük homogen kitleler oluşturduğu ilgiyi çekti. Bazı bölgelerde bazal laminanın normal üçlü yapı düzeninin kaybolduğu ayırdedildi. Yer yer de normal yapısını koruyarak kalınlaşmış bazal lamina içinde madde birikiminin podositlere yakın tarafta

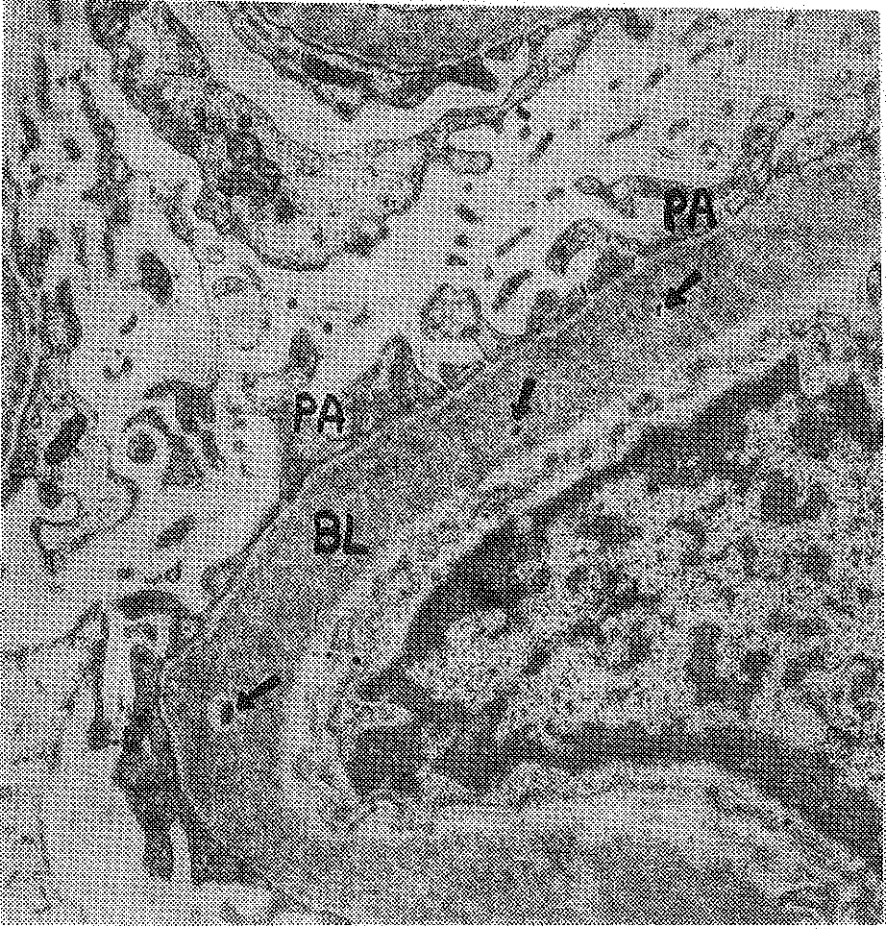


Şekil 8

Süzücü membranın yapı ayrıntısı büyük büyütmede izleniyor. Bazal laminanın (BL) üçlü yapı düzenini koruyarak kalınlaştığı dikkati çekiyor. Bazal lamina içinde podosit ayakları tarafına yakın, granüle benzer yoğun madde birikimi ilgiyi çekiyor (ok). Endotel hücre sitoplazmasındaki porların azaldığı belirgin (çift ok). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 21250.

granüle benzer biçimde oluştuğu gözlemlendi. Bazal laminanın yapı bozukluğu bazı bölgelerde endotel tarafına doğru çöküntüler oluşturacak biçimde dalgalı bir yapı kazanmasıyla belirgindi. Ayrıca mezangiyal hücrelerin çevresinde bazal laminaya benzer materyel toplanması ayırd edildi. Bu bölgelerde de yoğun madde birikimi belirgindi.

Vakamızdaki bazal lamina bozukluklarının yapısal olarak bu denli değişiklik göstermesi ilgi çekiciydi. Bu nedenle yapısal yönden vakamızın lipodistrofideki böbrek bozuklukları olan solüble kompleks nefrit



Şekil 9

Uniform ve homogeni bazal lamina (BL) kalınlaşması ve podosit ayaklarında (PA) silinme, yer yer birleşme görülüyor. Bazal lamina içinde etrafı açık renk, ortası elektron yoğun madde birikimi izleniyor (oklar). Kurşun sitrat-Uranil asetat. X 21250.

ya da Masugi nefriti⁴ ya da membranaproliferatif glomerulonefrit⁸ grubuna sokulamayacak özgün bir vaka olduğu yargısına varıldı. Ancak temelde bazal laminadaki yapı bozukluğunun geçirgenliğindeki patolojik değişimi yansıtabileceği düşünüldü.

Endotel hücrelerindeki bozukluklar, kapiller lumenlerinin gözlenmemesi, endotel hücrelerindeki şişme, pencere kapiller düzeninin yer yer bozulması ve kapiller lumenlerinde yer yer parçalanmış endotel hücre artıklarının izlenmesi, bizim vakamızda olduğu gibi Eisinger ve arkadaşları,⁴ tarafından da tanımlanmıştır.

Ayrıca yer yer podosit ayaklarındaki silinme ve birbirleriyle birleşmede daha önce bildirilmiştir.⁴ Süzücü zara ait endotel hücresi ve podositlerde gözlenen yapısal değişmelerin, bazal lamina kalınlaşmasıyla birlikte gözlenmesi, patolojik bir geçirgenlik değişiminin olaylandığını düşündürmektedir.

Bu bulgular vakanın, kompleman aktivasyonu ile gelişen erken bir dens depozit hastalığı olabileceği izleminin verdi. Çünkü vakanın kompleman düzeyi çok düşük ve soluble immun kompleksleri de müsbetti. Bu nedenle parsiyel lipodistrofide böbrek bozukluğunun erken tanımlanmasında elektron mikroskopun önemi ortaya kondu.

Özet

Bir parsiyel lipodistrofi vakasındaki erken böbrek bozuklukları ince yapı düzeyinde incelendi. Endotel hücrelerinde, podositlerde ve süzücü zar bazal laminasındaki yapısal değişimler elektron mikroskop düzeyinde ortaya kondu. Bu bulguların böbrekte normal olmayan bir geçirgenlik değişimini gösterebileceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Senior, B., Gellis, S. S.: The syndromes of total lipodystrophy and of partial lipodystrophy. *Pediatrics*, **33**: 593, 1964.
2. Gellis, S. S., Green, S., Walker, B.: Chronic renal disease in children with lipodystrophy. *Am. J. Dis. Child.*, **96**: 605, 1958.
3. Hamza, M., Levy, M., Broyer, M.: Deux cas de glomerula nephrite membrano proliferative avec lipodystrophie partielle de type facio-otoneurale. *J. Urol. Nephrol.*, **76**: 1032, 1970.
4. Eisinger, A. J., Shortland, J.R., Moorhead, P.J.: Renal disease in partial lipodystrophy. *Q. J. Med.*, **41**: 343, 1972.
5. Peters, D. K., Williams, D. G., Charlesworth, J. A.: Mesangio-capillary nephritis, partial lipodystrophy and hypocomplementaemia. *Lancet*, **2**: 535, 1973.
6. Palade, G. E.: A study of fixation for electron microscopy. *J. Exp. Med.*, **95**: 285, 1952.
7. Giuseppe, A. A., Seegal, B. C., Hsu, K. C., Rothenberg, M. S. and Chapeau, M. L.: Electron microscopic studies of experimental nephritis with ferritin-conjugated antibody. *J. Exp. Med.*, **117**: 691, 1963.
8. Habib, R., Gubler, M. C., Loirat, C. H., Maiz, H. B. and Levy, M.: Dense deposit disease. A variant of membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.*, **7**: 204, 1975.

Kist Hidatik ve Antijen Yapısı

Dr. Burhan Kayhan*

E kinokok'un siklusu: Hastalığın amili *Echinococcus granulosus* isimli bir tenyadır.

Parazit 2 ile 9 mm. uzunluğundadır, vücut çengellere sahip skoleks, boyun ve 3-4 halkadan ibarettir. Köpek, kurt, tilki, kedi, çakal, ayı gibi hayvanların ince barsaklarında villuslara yapışarak yaşar.

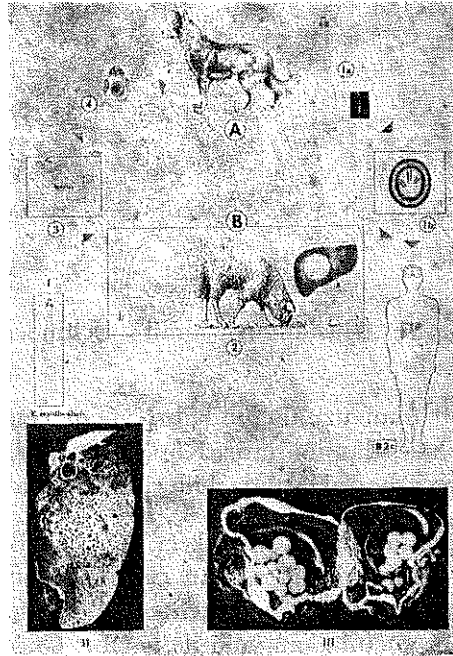
Bu parazitin yumurtaları koyun, keçi, sığır, geyik, deve, insan gibi arakonakcının barsağına girdiği zaman embriyon yumurtadan ayrılır, embriyo barsak duvarını delerek mezenter venler ile karaciğere gelir. Karaciğerden bütün vücuda kan yolu ile yayılır. Çeşitli organ ve dokularda yerleşir, insanda kist hidatik adı verilen klinik tabloyu meydana getirir (Şekil 1). Skoleks ihtiva eden enfekte bir organın et yiyici bir hayvan tarafından alınmasıyla sekiz hafta zarfında tenya husule gelir ve hayvanın bağırsağında yaşamaya devam eder. Bu şekilde parazitin hayat siklusu devam eder.

İnsanlar köpeklerle direk temas veya enfekte köpek ve diğer hayvanların dışkılarıyla kirlenmiş sebze, meyve veya suyu almaları sonucu enfekte olurlar.

Embriyon yerleştiği yerde çengellerini kaybeder, kese haline geçer, gayet yavaş büyür; bir insan başı kadar büyüyebilir. Kist hidatik ile konakçı arasındaki doku reaksiyonuna bağlı olarak kist hidatiğin dış tabakası oluşur. Buna kütikuler zar da denir. Mikropların kist içine girmesine engel olur. İç tabaka, bu tabakaya membran germinative de denir. Kalın lamellerden yapılmış bir zardır. Bu tabakadan yavru keseler, skoleks ve çimlenme kapsülleri doğar.

a) Skoleksler: Parazitin başıdır. Ana vezikülde, yavru veziküllerde ve çimlenme kapsülleri içinde bulunur. Müsait bir ortamda, bunlardan yeni veziküller çıkar, köpeklerde tenya gelişir.

* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü Doçenti.



Şekil 1

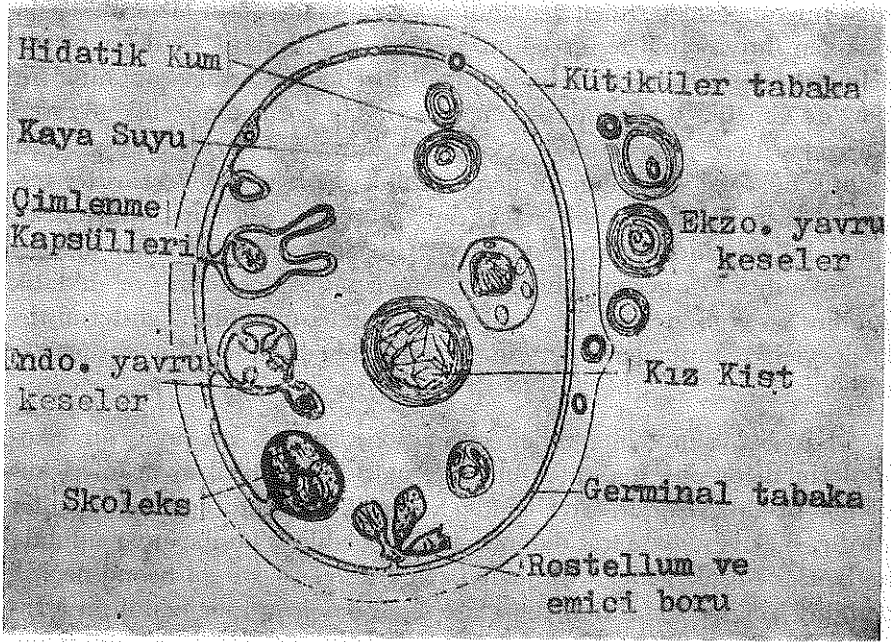
Kist hidatik'in tabiattaki evrimi.

b) Çimlenme kapsülleri: Bu kapsüller germinativ zardan çıkıp, kist içine doğru uzanır. İçlerinde skoleksler vardır.

c) Kız Veziküller: Bunların germinativ zarları ve içlerinde kaya suyu vardır. Ekinokokus keselerine benzerler. Kız veziküllerin bir kısmı içeri doğru büyür (endojen kız veziküller). Bir kısmı da dışarı doğru büyürler (ekzojen kız veziküller) meydana gelir. Bazı kistlerin içinde kız veziküller ve skoleks yoktur. Bunlara "Echinococcus Sterilus" denir.¹⁻⁴

d) Kaya Suyu: Ekinokok kesesinin içinde bulunur. Menşei vas-küler olan bir mayidir. Renksiz kaya suyu gibi saydamdır, pH sı 7,2-7,4 yoğunluğu 1007-1015 dir, normal halde sterildir. Terkibi: Kreatin, Lesitin, amonyum tuzları, üre, ürik asid, tiamin, nikotinik asid ve C vit gibi çeşitli vitaminler ve NaCl, kalsiyum gibi minerallerden başka antijenik özellik gösteren amino asidler, glukoz, protein ve skolekslerin metabolizma artıklarından oluşur (Şekil 2).

Kist hidatiğin beslenmesi için gerekli maddeler direkt olarak ko-nakçı dokusundan absorbe edilir.⁵ Kist hidatiğin duvarı yerleştiği ko-



Şekil 2
Kist hidatik şeması.

nakçıya ait ion ve moleküllerin kist sıvısı içine geçişde bariyer teşkil eder. Kist hidatik duvarının su için yüksek geçirgenlik gösterdiği ozmotik ve radioizotop tekniklerinin birlikte kullanılmasıyla gösterilmiştir.⁶ Kist duvarının Na ve Cl gibi elektrolitlere geçirgenliği suya nispetle düşüktür.^{7,8} Kist hidatik sıvısı içinde konakçıya ait IgG ve albümin tesbit edilmiştir.⁹ Müşahadeler kist membranında proteinlerin geçmesine müsaade edecek kâfi büyüklükte delikler olduğunu düşündürmektedir. Membran hücrelerinin yenilenmesi sırasında yeni hücreler eskilerin yerine geçerken birleşme noktalarında geçici membranal sızıntıların meydana geldiğini telkin eder.¹⁰ Konakçıya ait makro moleküllerin germinal tabakadan geçerek kist hidatik sıvısına giriş mekanizması bugün için kesinlikle aydınlanmamıştır. Laminal membranda tespit edilen konakçıya ait IgG nin menşeinin, germinal membranın konakçıya karşı meydana getirdiği IgG olabileceği ihtimali üzerinde durulmuş ise de fluoresan ile işaretli tavşan IgG nin eksperimental olarak invitro geçişinin gösterilmesi ile bu husus açıklığa kavuşmuştur.¹¹

Kist Hidatikde Antijen Kaynağı: Kist hidatik duvarını oluşturan dıştaki membran konakçı ile parazit arasında meydana gelen reaksiyon sonucu teşekkül eder. Bu tabaka galaktozamin ve glukozamin ihtiva

eden mukopolisakkaritden zengindir.¹² Protoskolekslerin fazla miktarda glukojen ihtiva ettiği tesbit edilmiştir.^{13, 14} Kist hidatik ve diğer birçok helmintlerde polisakkaritlerin antijenik özellik gösterdiği saptanmıştır. 1952'de Cmelik,¹⁵ kist hidatik membranından antijenik özellik gösteren polisakkaritleri izole etmiştir. Çeşitli araştırmacılar tarafından da kist hidatik doku ve sıvısından antijenik özellik gösteren polisakkaritler tesbit edilmiştir. Kist hidatiğin içteki duvarını yapan germinativ membran epitel hücrelerinden, protoskoleks ve çimlenme kapsüllerinden ibaretir.¹⁶ Pauluzzi,¹⁵ germinativ membranların, skolekslerin ve hidatik kumun serolojik testler ile antijenden zengin olduğunu göstermiştir. Bozicevich¹⁷ antijenlerin germinativ tabakada yapıldığını ileri sürmektedir.

Kist hidatikte ikinci antijen kaynağı kist sıvısı (kaya suyu) dir. Skolekslerin metabolik mahsüllerininin kist sıvısı içinde biriken ürünleri antijenik özellik gösterir. Sıvı içinde antijenik özellikte çeşitli proteinler vardır. Bu sıvı tavşanların damarına şırınga edilirse bunların vücudunda antikorlar husule gelir.² Antijenik özellik taşıyan kistlerin hacmi değişik olabilir. 57 litre sıvı ihtiva eden kist nadir de olsa rapor edilmiştir.³ İnsanda kistin rüptürü sonucu senkop, terleme, eozinofili, hipotansiyon, sirkulatuar şok ve ani ölüm gibi anfilaktik belirtiler ortaya çıkar. Deneysel olarak koyunlara damardan 5-10 ml kist sıvısı verilirse hayvanlarda alt hava yollarında fazla miktarda müküs, alveollerde ödem, kanama, akciğer kapiller ve peribronşiyal damarlarda konjesyon ile ölüm görülür.¹⁸ Bu bulgular kist sıvısının antijenik özelliğini yansıtmaktadır.

Kist hidatikte protein, peptid veya lipidlere bağlanan polisakkaridler ve karbonhidrat artıkları antijenik hususiyet gösterir. Protein antijenleri karbonhidrat antijenlerinden birçok yönleri ile farklıdır. Proteinlerin antijen özelliği peptid sırasına bağlıdır. Kist hidatik antijenleri karışık bir yapıya sahiptirler. Kist hidatik sıvısı ve yapı taşları serolojik testlerde antijen olarak kullanılır. Serolojik test için kist sıvısının elde edildiği konak'ın türü ve kistin yerleştiği organ antijenik kuvvet ve reaksiyon yönünden farklılık gösterir.¹⁹ İnek kist sıvısı, insan veya domuz kist sıvısından daha az antijeniktir. Bir çok kistler arasında olduğu gibi konakçıdan, konakçıya değişen ve ayrıca gelişmiş kist ile fertil kist arasında antijenik özellik bakımından farklılık olduğu tespit edilmiştir. Serolojik çalışmalarda fertil kistler antijenik materyel olarak tercih edilir.

Kist antijenininin saf olmaması sebebiyle kist hidatik tanısında kullanılan antijenler serobiyolojik testlerde yalancı olumlu sonuçlara yol açar. Kist antijen yapısının, konakçı antijen yapısına benzemesi sebebiyle

tanı amacı ile kullanılan serumların sıklıkla çapraz reaksiyon gösterdiği müşahade edilir. Koyun kist sıvısı, koyun serum komponentleri ve parazit antijenlerinin karışımından ibarettir. Norman ve arkadaşları²⁰ çift diffüzyon metodu ile koyun kist sıvısında konakçı ve parazite ait antijenlerin karakteristik özelliklerine değinmiştir. Konakçıya ait protein kist antijeni ile yalancı olumlu reaksiyonlara yol açar. Konakçıya ait protein ile antijenler serolojik testlerde kullanılmaz.²⁰ Kist sıvısında konakçıya ait antijenlerin mevcudiyeti kompleman fiksasyon, presipitasyon, bentonite flokulasyon ve hemaglutinasyon testleri ile araştırılmıştır.^{21, 22} Kist sıvısındaki antijenler konakçıya ait proteinlerden ayrılarak kullanıldığında yüksek oranda serolojik teşhis kıymeti gösterir.²¹

Koyun kist sıvısında immunoelektroforez metodu ile yapılan araştırmalarda 19 antijenik komponent bulunmuştur. 10 bandın parazit orijinli olduğu bilhassa 1 ve 8 no'lu bandların parazit için spesifiklik gösterdiği belirtilmiştir.²³ Koyun kist sıvısında ouchterlony metodu ile yapılan çalışmalarda parazite ait 3 band (presipitasyon çizgisi) konakçıya ait 4 band ve ayrıca kesinlikle tanımlanamayan 2 band rapor edilmiştir. Parazite ait 4 no'lu band P₁ diye de isimlendirilir bu L₁ glycoprotein yapısındadır.²⁰ Kist sıvısı, skoleks ve kist membranından agar çift diffüzyon ve ouchterlony metotları ile yapılan araştırmalarda kist hidatik'e ait antijenlerin 23 band gösterdiği tespit edilmiştir. Bunlardan 4 tanesi parazit orijinli, 6 tanesi konakçı ve 13 ünde orijini kesinlikle tespit edilememiştir.²⁴ Son senelerde Capron ve arkadaşları²⁵ kist sıvısından immünoabsorbsiyon metodu ile F₅ ismini verdikleri kist antijenini saf olarak elde ettiklerini rapor etmişler ve F₅ antijeninin Lipoprotein yapısında olduğunu göstermişlerdir. Bu antijenin elde edilmesi, kist hidatığın emin bir şekilde teşhis edilebileceğini ümit ettirmektedir.

KAYNAKLAR

1. Çetin, E. T., Ang. Ö., Töreci, K.: Tıbbi Parazitoloji., Hilâl Matbaacılık Koll. Şti., İstanbul, 1973, s. 210.
2. Unat, E. K.: Tıbbi Parazitoloji, Kutulmuş Matbaası, İstanbul, s.: 367, 1960.
3. Manson, B.: Manson's tropical diseases. 5 th Edition, Bailliere Tindall London, 1972, p. 972.
4. David, J. M.: Fine structure of the hydatid cyst and protoscolex of echinococcus granulosus. J. Parasit., 53: 312, 1967.
5. Smyth, J. D.: Studies on tapeworm physiology. x. axenic cultivation of the hydatid organism echinococcus granulosus establishment of basic technique. Parasitology. 52: 441, 1962.
6. Schwabe, C. W., Koussa, M., Acra, A. N.: Host parasite relationships in echinococcosis. IV. Acetylcholinesterase and permeability regulation in the hydatid cyst wall: J. Camp. Biochem. Physiol. 2: 161, 1961.

7. Catalina, A. R., Kammerer, W. S., Miquel, V. P. E., Cereijido, M.: Studies on the permeability to water, sodium and chloride of the hydatid cyst of echinococcus granulosus. *J. Parasit.*, **60**: 613, 1974.
8. Schwabe, C. W.: Host parasite relationships in echinococcosis. Observations on the permeability of the hydatid cyst wall. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* **8**: 20, 1959.
9. Coltorti, E. A., Varela-Diaz, V. M.: IgG levels and host specificity in hydatid cyst fluid. *J. Parasit.*, **58**: 735, 1972.
10. Carter, C. W., Coxon, R. V., Parsons, D. S., Thompson, R. H.: Biochemistry in relation to medicine. Longmans, Green and Co., London, 1959, p. 87.
11. Varela-Diaz, V. M., Coltorti, E. A.: Further evidence of the passage of host immunoglobulins into hydatid cyst.: *J. Parasit.* **58**: 1015, 1972.
12. Kilejian, A., Schwabe, C.W.: Studies on the polysaccharides of the echinococcus granulosus cyst with observations on a possible mechanism for laminated membrane formation. *Comp. Biochem. Physiol.* **48**: 25, 1971.
13. Agosin, M., Von Brand, T., Rivera, G. F., Mc Mahon, P.: Studies on the metabolism of echinococcus granulosus I. General chemical composition and respiratory reactions. *Exp. Parasit.*, **6**: 37, 1957.
14. Kilejian, A., Schinazi, L. A., Schwabe, C. W.: Host parasite relationships in echinococcosis. V. histochemical observations on echinococcus granulosus. *J. Parasit.* **47**: 181, 1961.
15. Kagan, I. G., Agosin, M.: Echinococcus antigens. *Bull. wld Hlth org.* **39**: 13, 1968.
16. Morseth, D. J.: Fine structure of the hydatid cyst and protoscolex of echinococcus granulosus. *J. Parasit.* **53**: 312, 1967.
17. Bozicevich, J.: Parasitic infections in man. Most, H., ed., Columbia University press. 1951, p. 37.
18. Taba-Tabai, M., Ismaili, M. H., Nazarian, I., Daneshbod, K.: Pathophysiological changes resulting from intravenous injection of ovine hydatid cyst fluid to sheep: *Brit. J. Exp. Path.* **55**: 33, 1974.
19. Norman, L., Sadun, E. H., Allam, D. S.: A bentonite flocculation test for the diagnosis of hydatid disease in man and animals. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* **78**: 269, 1957.
20. Norman, L., Kagan, I. G., Chordi, A.: Further studies on the analysis of sheep hydatid fluid by agar gel methods. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* **13**: 816, 1964.
21. Kagan, I. G., Norman, L., Allam, D. S., Goodchild, C. G.: Studies on echinococcosis nonspecific reactions of hydatid fluid antigen with serum of patients with diseases other than echinococcosis. *J. Immunol.* **84**: 635, 1960.
22. Bensted, H. J., Atkinson, I. D.: Hydatid disease serologic reactions with standardized reagents. *Lancet.* **264**: 265, 1953.
23. Chordi, A., Kagan, I. G.: Identification and characterization of antigenic components of sheep hydatid fluid by immunoelectrophoresis. *J. Parasit.* **51**: 63, 1965.
24. Kagan, I. G., Norman, L.: Antigenic analysis of echinococcus antigens by agar diffusion techniques. *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* **10**: 727, 1961.
25. Bout, D., Fruit, I., Capron, A.: Purification d'un antigene spécifique de liquide hydatique. *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)*: **125**: C.N°5, 775, 1974.

Eozinofilik Granulomada İnce Yapı*

(Epidermal Langerhans Hücrelerine Benzer Fagositik Hücreler Yönünden)

Dr. Esin Aşan / Dr. Kenan Araz*****

Eozinofilik granuloma, etiyojisi bilinmeyen, klasik olarak histiositosis X olarak adlandırılan üçlü patolojik olgunun benign, lokal, soliter ya da multipl lezyonlar şeklinde kemik ve çevre yumuşak dokuyu tutan bir türüdür.^{1,2} Sadece çene kemiklerini ve ağız yumuşak dokusunu ilgilendiren biçimi oldukça seyrektr.¹

Sekonder infeksiyonlar çoğu kez tanı yönünden güçlüklereden olmaktadır.¹⁻³ İnce yapı düzeyinde epidermin Langerhans hücrelerindeki granüllere benzer yapılar içeren fagositik hücreler çeşitli histiositosis X vakalarında tanımlanmıştır.³⁻⁵ Çeşitli deneysel koşullarda ve bazen normal dokularda da bu özel granülleri içeren fagositik hücrelerin bulunuşu, araştırmacıların dikkatini çekmiş; granüllerin oluşumu, önemi, nedeni ve fagositik hücrelerin kökeni üzerinde değişik varsayımlar ileri sürülmüştür.⁶⁻¹⁵

Bu çalışmada fokal eozinofilik granuloma tanısı alan hastadan elde edilen materyel ince yapı düzeyinde incelendi. Özellikle Langerhans granüllü fagositik hücrelerin yapı ayrıntıları ile granüllerin oluş biçimi ve nedeni daha önce bu konuda yapılmış araştırmaların verileriyle karşılaştırılarak değerlendirildi.

Materyel ve Metot

Biyopsi materyeli 41 yaşında bir erkek hastaya aittir (Dosya no: 18201). Mikroskopik muayenede eozinofilik granuloma tanısı konan

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışmalarından.

** Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

*** Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Cerrahi Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

lezyonda geniş yaygın kemik rezorpsiyonuyla birlikte periost ve mukozaya yapışık yer yer perfore geniş alanlar kaplayan yumuşak bölgeler ayırıldı.

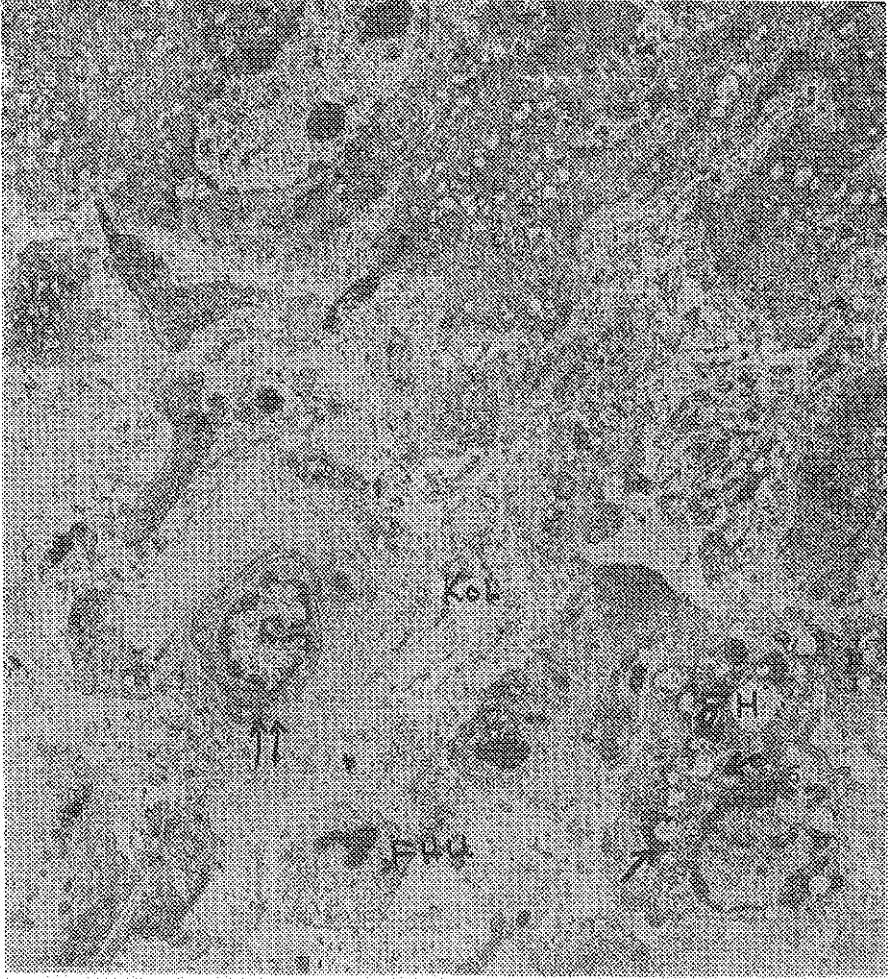
Elektron mikroskobu için ayrılan parçalar önce 1/15 M fosfat tamponu içindeki % 2,5 glüteraldehid + % 1 akrolein karışımında 2 saat süreyle ön tesbite alındılar. Tamponda yıkandıktan sonra 1/15 M fosfat tamponu % 1 osmiyum tetroksit (OSO_4) içinde 1 saat süreyle ikinci kez tespit edildiler.¹⁶ Dereceli etil alkollerden geçirilip suyu alınan parçalar araldite gömüldüler. İnce kesitler kurşun sitrat ve uranil asetatla ardarda boyandıktan sonra¹⁷, Carl Zeiss 9 S2 elektron mikroskobunda incelendiler.

Bulgular

İnce yapı düzeyinde küçük büyütmelemlerle en sık rastlanan ve ilgi çeken hücreler fagositik hücrelerdi (Şekil 1). Epidermis altında bağ dokusu içine yerleşmiş bol fagositik hücre uzantıları özgün yapılarıyla dikkati çektiler. Hücrelerin sitoplazmaları içinde çeşitli yoğunluk ve biçimde fagosite edilmiş materyelle, bunların hücre içi sindirim ürünleri ayırıldı. Hücre çekirdekleri çoğunlukla girintili çıkıntılı ve bir bölgesi derin bir çentik içermekteydi. Hemen fagositik hücreler kadar sık bir grup hücrede sitoplazmaları organel ve inklüzyondan fakir farksız hücrelerdi. Bu tür hücreler bazen damar çevresinde bazende ara madde içine serpilmiş olarak izlendi (Şekil 1,2). Hücrelerin çekirdekleri sitoplazmalarına oranla oldukça büyük olup girintili çıkıntılı ve bir köşesi çentikliydi. Sitoplazmalarında ribozomlar belirgindi. Hücrelerin yatakladığı ara madde içinde kollagenin arttığı yer yer yapısız (amorfe) kitleler oluşturduğu saptandı (Şekil 2).

Küçük büyütmelemlerde fagositik hücrelerin yapı, biçim ve sitoplazma içerikleri yönünden çeşitlilik gösterdiği ayırıldı. Bazı hücrelerde bilinen yapıda fagosite edilmiş materyel ve yoğun cisimler sitoplazmayı doldururken (Şekil 1), bir grup hücrenin oldukça yalın bir sitoplazma içerikleri olduğu saptandı (Şekil 2). Bu hücrelerde de çekirdek girintili çıkıntılı yapıdaydı. belirgin çekirdekcik ve çekirdekçiğe bağlı kromatin içermekteydi. Hücrenin diğer fagositik hücre uzantılarıyla çevrelediği ve bu hücre uzantılarının çevreledikleri hücreye adeta yapıştıkları seçildi (Şekil 2).

Hücrenin yapı ayrıntısı büyük büyütmelemlerle mikrograflarla belirlendi. Çekirdeğin yakınında iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve belirgin sentriyol ayırıldı. Çeşitli yoğunluk ve büyüklükte, örtülü ve örtüsüz kesecikler sitoplazmanın büyük bir bölümünü doldurmuştu. Mitokondrionlar açık matriksli yuvarlak ya da oval biçimli yapılar olarak saptan-



Şekil 1

Epidermis altında, bağ dokusu içine serpilmiş hücreler izleniyor. Fagositik hücreler içinde çeşitli yoğunluk ve biçimde fagosite edilmiş materyel vardır (ok). Sitoplazması organel ve inklüzyondan fakir bir hücre dikkati çekiyor (çift ok). FH, fagositik hücre, FHU, fagositik hücre uzantıları. Kol, kollagen demetler. Uranil asetat, kurşun sitrat. X 5700.

dılar. Çekirdek çevresindeki bölgede düz, çubuk biçimi yer yer yay gibi hafifçe kıvrılmış ya da yarım ay biçimli özel yapılar (inklüzyon cisimleri) ilgiyi çekti. Inklüzyon cisimleri sırt sırta vermişçesine yaklaşmış zarlar arasındaki bölgede homojen az yoğun bir materyel içeren yapılardı. Cisimlerin kesit düzeyine bağlı olarak yuvarlak yoğun yapılar biçiminde olan tipleri de seçildi. Lizozomlarla olan yakın komşulukları ve bazılarının lizozomların yapısına katıldıkları gözlemlendi (Şekil 3).



Şekil 2

Küçük büyütme bu mikrografta, çentikli çekirdeği ve belirgin çekirdekçiğiyle bir başka fagositik hücre öncelikle ilgiyi çekiyor. Hücrenin diğer fagositik hücre uzantılarıyla çevrelendiği ve oldukça, yalın bir sitoplazma içeriği olduğu belirgindir. Ayrıca organel ve inklüzyondan fakir farklılaşmamış hücrelerle (ok); kollagenin yer yer yapısal bozukluğunu simgeleyen amorf bölgeler (çift ok) ayırdediliyor. Uranil asetat, kurşun sitrat. X 5700.

Bazı hücrelerde yer yer aktif fagositozun olaylandığını belgeleyen yapısal değişiklikler sergilenmekteydi. Girintili çıkıntılı hücre zarları boyunca oluşan geniş tabanlı, büyük sitoplazmik çıkıntılar (psödopod) arasında yutulmakta olan hücre artıkları izlendi. Sitoplazmada kısa tübüler yapıda granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları, serbest ribozomlarla yer yer matrikslerinde silinme olan iri mitokondriyonlar ilgiyi çekti. Bu hücrelerde inklüzyon cisimlerinin bir önceki hücrenin aksine hücre ünit zarına yakın dış sitoplazmik bölgede yerleştikleri gözlemlendi. Hücrenin bu bölümünde hücre zarı genellikle düz, yer yer



Şekil 3

Bir önceki mikrograftaki hücrenin daha büyük büyütmedeki ayrıntılı yapısı sergileniyor. Ç, çekirdek, ç, çekirdekçik, Go, Golgi kompleksi, Mi, mitokondriyon s, sentriyol, Ke, kesecik Li, lizozom. ok, inklüzyon cisimleri, Uranil asetat kurşun sitrat. X 25500.

kısa, küçük psödopodlar oluşturacak şekilde biçimlenmişti. Inklüzyon cisimleri oldukça yoğun matriksli hafif kıvrılmış tübülüsler ya da yarım ay biçimli yapılar olarak saptandılar. Yer yer cisimlerin her iki uçlarında topuzcuk biçimli genişlemeler gözlemlendi (Şekil 4).

Aynı hücrenin daha büyük büyütme incelemelerinde inklüzyon cisimlerinin yapısı ve hücre zarıyla ilişkisi iyi belirdi. Hücre zarı boyunca çevreleri oldukça elektron yoğun, adeta sırtı sıra verip kaynaşmış ünit zar izlenimini veren kalın zarla çevrili endositotik vakuoller izlendi.

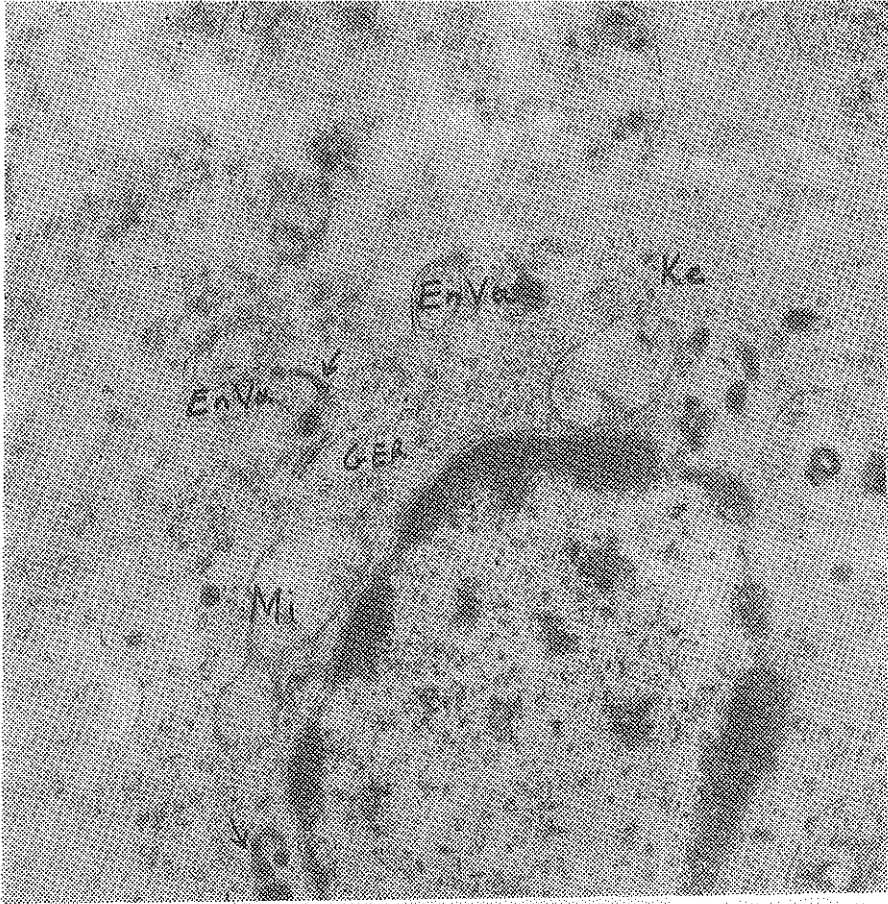


Şekil 4

Bir başka fagositik hücrenin yapı ayrıntıları izleniyor. Hücrenin bir kenarı boyunca gözlenen geniş psödopodlar aktif fagositozun olaylandığını belgelemektedir. (çift ok). Oldukça düz olan diğer yanındaysa organel ve inklüzyonlar daha belirgindir. GER, granüllü endoplazma retikulumu, Mi, mitokondriyon, ok, inklüzyon cisimleri, Uranil asetat, kurşun sitrat. X 14100.

Bazı inklüzyon cisimleriyle bu tür yapıların yakın komşuluğu ilgiyi çekti. Sitoplazmanın bu bölümünde kısa düzensiz tübüler yapıda granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları, düz yüzeyle tübüler yapılar çeşitli büyüklükte kesecikler, lizozomlar gözlemlendi. Lizozomlarla inklüzyon cisimlerinin yakın ilişkisi seçildi (Şekil 5).

Bir grup fagositik hücrede hücre zarının hemen altından başlayıp sitoplazmanın büyük bir kısmını dolduran, oldukça büyük düzen-

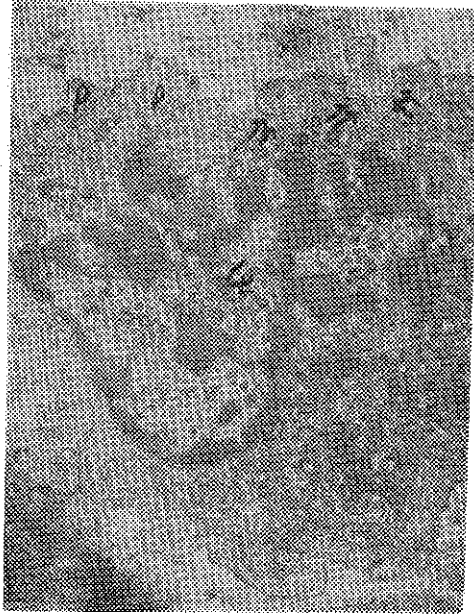
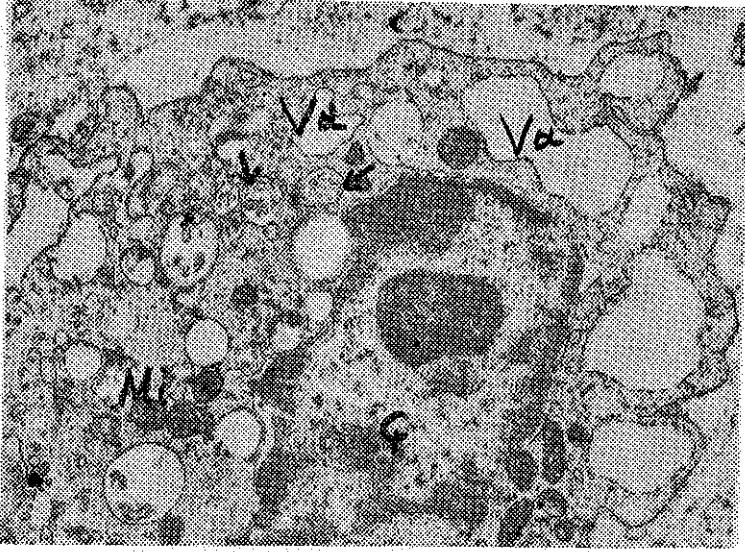


Şekil 5

Bir önceki şekildedeki hücrenin daha büyük büyütme mikrofrafında, inklüzyon cisimlerinin (ok) hücre zarı ve lizozomlarla olan yakın ilişkisi sergileniyor. Li, lizozom, GER, granüllü endoplazma retikulumu, Mi, mitokondriyon, EnVa, endositotik vakuoller. Ke, kesecik, Uranil asetat, kurşun sitrat. X 25500

siz vakuoller ayırıldı. Bu hücrelerde yoğun matriksli mitokondriyonlarla yuvarlak ya da yarım ay biçimli zar yapıları ilgiyi çekti (Şekil 6).

Hücrelerin bir grubunda zar boyunca küçük düzensiz psödopodlar belirgindi. Hücre zarının psödopodlar boyunca dar çöküntüler oluşturacak biçimde sitoplazma içine ilerlediği gözlemlendi. Sırtıta veren hücre zarıyla psödopod zarı arasında dar bir hücrelerarası aralığın gözlemlendiği bu türden yapılar ilgiyi çekti (Şekil 6a).



Şekil 6, 6 a

Oldukça değişik yapıdaki iki fagositik hücrenin yapı ayrıntıları gözleniyor. Üsteki şekilde (6). Hücre zarının hemen altında büyük düzensiz yapıdaki vakuoller ilgiyi çekiyor. Ayrıca yuvarlak ya da yarım ay biçimli zar yapıları gözleniyor (ok). Altaki şekildeki fagositik hücrenin (6a) hücre zarı boyunca, küçük düzensiz psödopodlar oluşturduğu belirgindir. Ayrıca hücre zarının psödopodlar boyunca dar çöküntüler oluşturarak sitoplazma içine ilerlediği ayırdediliyor (çift oklar). Va, vakuol, Mi, mitokondriyon, Ç, çekirdek, P, psödopod. Uranil asetat, kurşun sitrat. X 14.100.

Tartışma

Histiositozis X cıgularında fagositik hücreler içindeki inklüzyon cisimleri (X cisimleri, Langerhans granülleri) ilk kez Basset ve Turiaf¹⁴ tarafından tanımlanmıştır. Özgün inklüzyonları içeren hücrelerin kökeni ve inklüzyonların oluşum biçimi üzerinde birbirlerinden değişik yorumlar vardır.^{3, 4, 5, 15}

Normalde epiderminin üst hücre katları arasında gümüş ya da altın impregnasyonundan sonra ışık mikroskobu düzeyinde gözlenen uzantılı hücreler Langerhans hücreleridir. Hücre içinde tonofibriller yoktur. Epiderminin diğer hücreleriyle komşuluk yaptığı bölgelerde desmozomlar gözlenmez. Çekirdek girintili çıkıntılıdır. Sitoplazmaları az yoğun olup, Golgi kompleksi, mitokondriyon ve endoplazmik retikulum dikkati çekecek bir dağılım ve gelişim göstermezler. Buna karşılık pek çok ufak kesecik (vezikül,) yuvarlak yoğun cisimlerle özel çubuk biçimli zarla çevrili yapılar izlenir. Bu cisimler 150-50 nm uzunluğunda 40 nm genişliğinde yapılar olup orta bölgelerinde uzunlukları boyunca bir yoğunlaşma gösterirler. Sıklıkla hücre zarına yakın yerleşmişlerdir.¹⁸ Eş hücrelerin insan gingiva epiteli içinde de bulunduğu gösterilmiştir.¹⁹ Zelickson,¹⁰ Langerhans hücrelerinin seyrekte olsa normalde dermiste gözlendiğini bildirmiş, bu durumun epidermisten dermise doğru bir hücre göçü biçiminde olmayıp bazal laminayı kırıp dermis içine düşme şeklinde yorumlanabileceğini ileri sürmüştür.

Normalde timusta⁶ ve steroid verilmesinden sonraki akut timus involüsyonu sürecinde organ içinde Langerhans hücrelerine benzer hücreler gözlenmiştir. Sayıları involüsyonla artmakla birlikte hücrelerin timus loplalarının fagositozun olaylandığı orta bölgelerinde bulunmaması, fagositik özelliklerinin çok az ya da ihmal edilebilir olduğunu düşündürmüştür. Hücrenin çok yönlü farklılaşma yeteneğine sahip (multipotent) bir hücre olabileceği, inklüzyon cisimlerinin ise hücre zarına ya da hücre zarından hücre içine doğru bilinenden değişik bir biçimdeki taşınmayı simgeleyebileceği öne sürülmüştür. İmmamura ve arkadaşları¹⁵ Langerhans granüllü fagositik hücrelerin retikulo-endotelyal sisteme ait histiyositler olarak yorumlarken; Gianotti ve arkadaşları²¹ Langerhans granüllerinin herhangi bir hücre tipini belirlemeyen, özgün olmayan organeller olduğunu bildirmişlerdir. Yapıların hücre içi vakuollerle yakın ilişkide oldukları ve büyük bir olasılıkla hücre içi zar sistemlerinden köken alabilecekleri ileri sürülmüştür. Basset ve arkadaşları²² inceledikleri 54 histiyositozis X olgusunda özgün Langerhans granülleri içeren hücrelerin yanısıra bu tür granüllerden yoksun bazı hücrelerde çubuk ya da yarım biçimli

zar yapıları gözlediklerini bildirdiler. Bu türden yapıların Langerhans granüllerinin değişik oluşum sürecindeki biçimleri olduklarını ileri sürdüler. Eş yapılar Cutler¹⁶ tarafından eozinofilik granuloma tipi bir histiositozis X olgusunda bildirilmiştir.

Bu araştırmada seyrekte olsa benzer biçimde yuvarlak ya da yarım ay biçimli zar yapıları gözlendi. Bu hücrelerde iri vakuoller sırt sırta vermiş zar ilişkileri belirgindi. Ancak Langerhans granülleri gözlenmedi. Hücre zarı boyunca kısa psödopodlar arasında derin invaginasyonlar ve iyice yaklaşmış zarlar arasındaki dar aralıklar ayırıldı. Langerhans granüllerinin bu türden zar biçimlenmelerinden oluşabileceği görüşüne katılmakla birlikte, zar yapılarının granüllerle olan ilişkileri ya da granüllerle doğru olan farklanmanın ara evreleri gözlenemedi. Bu nedenle bu türden zar yapılarının granüllerin öncüleri olup olmadığı konusunda kesin yargıya varılamadı.

Nazelof ve arkadaşları²³ histiositozis X olgularının başlangıç devirlerinde (özellikle Letterer-siwe türünde) deri ve mukozalarda hastalığın başlamasının önemine değindiler. Deri ve bazı mukoza epitelleri içindeki Langerhans hücrelerinin hastalığın gelişimi ve yayılımında santral bir işlevleri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu yolla deri ve mukozalardaki Langerhans hücrelerinin damarlar yoluyla yayıldığı yolunda da görüşler vardır. Silberberg ve arkadaşları^{11, 12, 13} insan ve kobayda aktif ya da pasif sensitizasyonla oluşan allerjik kontakt aşırı duyarlılıklarda monositlerle Langerhans hücreleri arasında sıkı hücresele ilişkiler (cell to cell interaction) gözlediler. Bu uyarılıma bağlı olarak Langerhans hücrelerine benzer hücrelerin lenfatik damarlar içinde dermaya doğru ilerlediklerini bildirdiler. Ancak bu tür hücrelerin kesin yapısal tanımı yapılamadığı gibi bazal laminayı geçtikleri de gösterilememiştir.¹³ Bu verilere göre hücresele immun uyarılma etkisiyle Langerhans hücrelerinin alttaki bağ dokusuna oradan da tüm organizmaya dağılımı ya da göçü söz konusudur.

Deneyisel araştırma sonucu olmayan gözlemlerle hücre kökeni üzerinde yorum yapmanın güçlüğü ortadadır. Ancak böyle bir hücre göçü kabul edildiğinde de tetiği çeken uyarımın hastalığa özgün olduğunun kanıtlanması gereklidir. Ayrıca eş yapıların hem deri ve mukoza epitellerindeki Langerhans hücrelerinde hem de histiositozis X olgularındaki fagositik hücrelerde gözlenmesinin zorunlu olarak bu hücrelerin aynı hücreler olduğunu düşündürmemesi gerektiği fikrini⁴ benimsedik. Ancak böylesi bir yapı eşliği her iki hücrenin ortak olarak içerdikleri yapıya bağlı bir işlevleri olduğunu düşündürebilir. Bununla ilişkin olarak epidermal Langerhans hücrelerinin makrofajlara benzer özellikleri gösterilmiştir.^{5, 10} Bu hücreleri fagositik hücreler olarak

kabul edenler vardır.¹⁰ Hücrelerin mezodermal kökenli lenfoid sisteme, retikuloendotelial sisteme ait hücreler olduğu yolunda birbirinden ayrı kavramlar içeren biçimlerde tanımlanmalarının bulunuşu bu konuda terim ya da adlandırmada birliğin olmadığını göstermektedir.^{3, 4, 6, 7}

Son yıllarda organizmadaki fagositoz yeteneğine sahip pek çok hücrenin kan monositlerinden köken aldığı görüşü taraf kazanmakta ve retikuloendotelial sistem yerine mononükleer fagosit sistem terimi yaygın olarak kullanılmaktadır. Sanel ve arkadaşları⁹ akut lösemide fagositozun uyarılmasından sonra monositlerde Langerhans granüllerine eş yapıların oluştuğunu göstermiş ve bu yapıların kollabe olmuş fagositik vakuollerin artıkları olduklarını bildirmiştir.

Gözlemlerimizin açıkça sergilendiği gibi Langerhans granüllü hücreler bilinen fagositik hücrelerden oldukça değişik yapıdadırlar. Sitoplazmalarında, bilinen organel ve inklüzyon dağılımı yoktur. Bu hücrelerin yansıra, içleri fagosite edilmiş materyel ve hücre içi sindirim ürünleriyle dolu olan fagositik hücrelerde özgün inklüzyon cisimleri izlenememiştir. Bu hücreler geleneksel makrofaj tanımına uygunluk göstermektedir. Böylece Langerhans granüllü fagositik hücrelerin bilineninden farklı yapı ve işlevleri olduğu düşünülmüştür. İçerdikleri özel yapıların (Langerhans granüllerinin) hücre içine madde alınımı ve hücre içi taşıma ve sindirimin alışılmamış, bu hücrelere özgü bir türü sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür.⁵

Bu araştırmada da, yakınlaşmış hücre zarlarının oluşturduğu dar ve uzun invaginasyonlar boyunca hücre içine bir girişin olaylandığı gözlenmiştir. Bu tür aktif zar yapısı gösteren hücrelerde, Langerhans granülleri hemen hücre zarının altında gözlenmektedir. Hücre zarlarının çokluk düz olduğu hücrelerde ise Langerhans granüllerinin sitoplazmanın iç bölgesinde yoğun oldukları ve Golgi kompleksi çevresinde biçimlenen lizozomlarla yakın ilişkileri izlenmektedir. Sonuçta lizozomların yapısı içine katılıp sindirilmeleri bu yapıların endositoz ve hücre içi taşımanın sonucu oluştuğunu düşündürmektedir. Ancak sırt sırta veren hücre zarları boyunca izlenen yöntemle hücre içine alındığı varsayılan materyel gözlenememiştir. Bu açıdan yutulan ekstraselüler materyelin hücre dışı glikokaliks olabileceği ya da bu olguda hücre zarı ve zar üzerindeki glikokaliksin neoplastik bir modifikasyonu olabileceği ileri sürülmüştür.^{9, 24}

Hücre zarının hemen altında gözlenen yoğun kalınca bir zarla çevrili vakuollerle Langerhans granüllerinin yakın ilişkisi bu çalışmada oldukça belirgindi. Langerhans granüllerinin fagositik ya da endositotik

vakuollerin kollabe olmuş artıkları olabilecekleri düşünüldü. Sonuçta granüllerin oluşumunda dinamik zar hareketlerinin rolünün olduğu kanısına varıldı.

Eozinofilik granüloomada sekonder infeksiyonlar klinik ve histopatolojik tanıda güçlüklereden neden olmaktadır.¹ İnce yapı düzeyinde histiositosis X fagositik hücrelerine özgü Langerhans granüllerinin gösterilmesinin ayırıcı tanıda önemli bir ölçüt olduğu da düşünüldü.

Özet

Eozinofilik granüloma tanısı olan hastadan elde edilen materyel ince yapı düzeyinde incelendi. Fagositik hücreler içinde gözlenen özel yapıların (X. cisimleri, Langerhans granülleri) önemi, ve oluşum biçimine açıklık kazandırmak amacı güdüldü. Langerhans granüllü fagositik hücrelerin, epidermisin Langerhans hücrelerinden köken alabileceği görüşü kuşkuyla karşılandı. Hücrelerin bilinen fagositik hücrelerden değişik yapıda oldukları, granüllerin alışlagelmemiş bir hücre içi taşıma ve sindirilmeme sonucu oluştuğu görüşü benimsendi.

KAYNAKLAR

1. Storrs, J.: Bilateral eosinophilic granuloma of the mandible, Oral. Surg, **41**: 93, 1971.
2. Lichtenstein, L.: Histiocytosis -X: Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe Disease and Hand-Schüller-Christian Disease as related manifestations of a single nosologic Entity. Arch. Pathol. **56**: 84, 1953.
3. Cutler, L. S., Krutchkoff, D.: An ultrastructural study of eosinophilic granuloma the Langerhans cell-its role in histogenesis and diagnosis Oral Surg. **44**: 246, 1977.
4. İmmamura, M., Sahamoto, S., Hanozono, H.: Malignant histiocytosis: A case of generalized histiocytosis with infiltration of Langerhans' granule containing, histiocytes, Cancer: **28**: 467, 1971.
5. Tarnowski, W. M., Hashimoto, K.: Langerhans cell granules in histiocytosis X. The epidermal Langerhans cell as a macrophage. Arch. Derm., **96**: 298, 1967.
6. Van Haelst, U. J.: Light and electron microscope study of normal and pathological thymus of rat. I. The normal thymus. Z. Zellforsch. **77**: 534, 1967 a.
7. Van Haelst, U. J.: Light and electron microscope study of the normal and pathological thymus of the rat II. The Acute Thymic Involution. Z. Zellforsch., **80**: 153, 1967 b.
8. Van Haelst, U. J.: Light and electron microscope study of normal and pathological thymus of rat. III. A. Mesenchymal histiocytic type of cell Z. Zellforsch., **99**: 198, 1969.
9. Sanel, F. T., Serpick, A. A.: Plasmalemma and surface complexes in human leukemia cells membrane bounding zipperlike junctions. Science **168**: 1458, 1970.
10. Zelickson, A. S.: The langerhans cell. J. Invest dermatol. **44**: 201, 1965.
11. Silberberg, I.: Apposition of mononuclear cells to Langerhans cells in contact allergic reactions. Acta Derm. Venerol., **53**: 1, 1973.

12. Silberberg, I., Baer R. L., Rosenthal, S. A.: Circulating Langerhans cell in a dermal vessel *Acta. Derm. Venerol* 54: 81, 1974.
13. Silberberg, I., Barr, R. L., Rosenthal, S. A. Thor Becke, G. J., Berezowsky. V.: Dermal and intra vasculer Langerhans cells at sites passively induced allergic contact sensitivity. *Cell Immunol* 18: 435, 1975.
14. Basset, F., Turial, J.: Identification par la microscopie électronique de particules de nature probablement viraledan les lésions granulomateuses d'une histiocytose X pulmonaire. *C. R Acad Sci* 261: 3701, 1965.
15. Ritler, R. A.: Histicoytosis X: A case report with electron microscopic observations. *Cancer*, 19: 1155, 1966.
16. Bluemink, J.G., Maurik, P., Lawson, K.: Intimate cell contacts at the epithelial mesenchymal interface in embryonic mouse lung. *J. Ultr Res.*, 55: 257, 1976.
17. Reynolds E. S.: The use of lead citrat at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, 17: 208, 1963.
18. Bloom, W., Fawcett, D. W.: A textbook of Histology. W. B Saunders Comp, tenth edition, 1975, s. 574.
19. Waterhouse, J. P., Sanier, C. A.: The Langerhans cells in human gingival epithelium. *Arch. Oral. Biol.*, 12: 341, 1967.
20. Zelickson, S. A.: The Langerhans cell. *J. Invest Dermatol* 44: 201, 1965.
21. Gianotti, F., Caputo, R., Ranzi, T.: Ultrastructural study of giant cells and "Langerhans cell granules" in cutaneous lesions and lymph node and liver: biopsies from four cases of subacute disseminated histicoytosis of letterer-Siwe. *Arch., Klin., Exp., Derm.*, 233: 238, 1968.
22. Basset, F., Escaig, J., Crom, M. L.: Cytoplasmic membranous complex in histicoytosis X. *Cancer* 29: 1380, 1972.
23. Nezelof, C., Basset, F., Rousseau, W. F. Histicoytosis-X histogenetic arguments for a Langerhans cell origin. *Biomedicine* 18: 365, 1973.
24. Bennet, H. S.: Morphological aspects of extracellular polysacharides. *J. Histochem cytochem* 11: 14, 1963.

İskemik Böbrek Hastalıklarında Böbreğe Doğru Gelişen Kollateral Sirkülasyonun Anatomisi

Dr. Tülin Aras*

Giriş

A. renalis'in obstrüktif hastalıklarında meydana gelen iskeminin derecesine göre, böbreği beslemek için komşu organların arteriyel sistemlerinden böbreğe doğru bir kollateral sirkülasyon gelişebileceği eskiden beri bilinmektedir. Özellikle 1950'den sonra anjiyografik tekniklerin gelişmesi ve bu tekniklerin klinikte daha yaygınlaşması ile birlikte kısaca "ekstrarenal arteriyel kollateral dolaşım" olarak isimlendirilen bu sistemin varlığı birçok vakada gösterilmiştir.¹⁻³

Renovasküler hipertansiyona neden olan a. renalis darlıklarının cerrahi girişimle düzeltilmesinde endikasyon yönünden başvuru olan birçok kriter mevcuttur. Böbreğe doğru bir kollateral sirkülasyonun gelişmiş olduğunun gösterilmesi de bu kriterlerin en önemlilerinden birini teşkil etmektedir.⁴

Literatür incelendiğinde; böbreğe doğru gelişen bu ekstrarenal arteriyel kollateral sirkülasyonun meydana geliş tarzı ve yolları hakkında, bildirilen vakaların dışında detaylı ve sistematik bir çalışma ve bilginin mevcut olmadığı göze çarpmaktadır.⁵ Bu konuda ilk sistematik bir çalışma Abrams ve arkadaşları⁶ tarafından 1965 de dört köpekte denemiştir, ancak sağ kalan iki köpekte kollateral sirkülasyon anjiyografik olarak gösterilebilmiştir. Bu kadar az bir seride ve sadece sol böbrekte çalışılmış olmasına karşın; bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, bugün bu konuda en detaylı ve güvenilir bilgiler olarak klasik kitaplarda dahi referans olarak gösterilmektedir.⁷ Şüphesiz deneysel olarak çalışılan köpeklerin yetersizliği ve belli sayıda hasta serileri üzerinden yapılan değerlendirilmelerle, böbreğe doğru gelişen kollateral sirkülasyonun ana-

* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anatomi Bilim Dalı Uzman Asistanı.

tomisinin tam olarak aydınlatılmış olduğu söylenemez. Bu konuda insan anatomisine yakın benzerlik gösteren deney hayvanlarında daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekli olduğu gibi, değişik merkezlerin hasta serilerindeki bulguların değerlendirilmesine de gereksinme vardır. İşte bu nedenlerden dolayı, konuyla ilgili 1977 yılında itibaren hastanemizde birikmiş materyali değerlendirmenin faydalı olacağını düşünerek, bu araştırmayı yapmayı uygun bulduk.

Materyal ve Metot

Çalışmamızın materyalini; 1977-1980 yılları arasında hastanemiz radyoloji bölümüne renovasküler hipertansiyon tanısı ile gönderilip, abdominal aortografi ve selektif arteriyografi veya yalnız selektif renal arteriyografi yapılan hastalardan; bilateral veya unilatere a. renalis darlığı tespit edilen 36 vaka teşkil etmektedir.

Hastalarımızın 17 si kadın, 19 u erkek olup, en küçük hasta 1. 5; en yaşlı hasta 75 yaşındaydı. A. renalis darlığı nedenleri arasında bizim serimizde fibromusküler hiperplazi en üst sırada yer almaktadır. İkinci sıklıkta atheroskleroz gelmektedir. A. renalis darlığı saptanan 36 vakanın anjiogramlarının incelenmesinde sadece 10 tanesinde (% 27.7) kollateral sirkülasyonun varlığı gözlemlenmiştir.

Tetkikler; 1953 yılında Seldinger'in tarif ettiği ve geliştirdiği perkütan transfemoral teknik ile yapılmıştır.

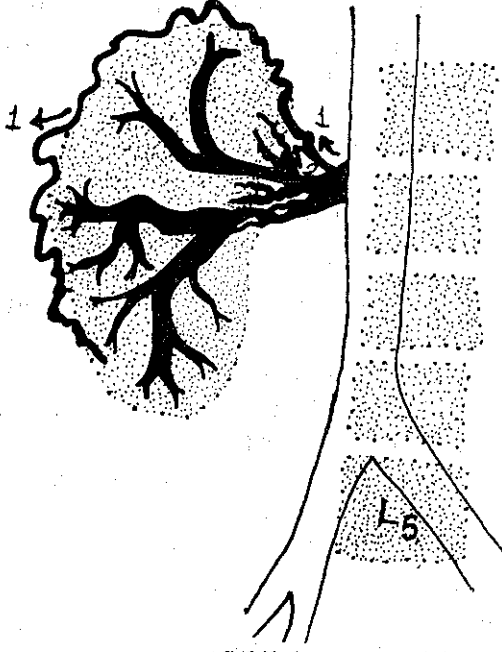
Bulgular

1977 yılından itibaren çeşitli nedenlere bağlı tek veya çift taraflı a. renalis stenoz veya obstrüksiyonu olan 36 vakanın aortogram ve selektif arteriogramları, renal kollateral sirkülasyon yönünden gözden geçirildi. Bunlardan 10 vakada ekstrarenal kollateral sirkülasyonun varlığı gözlemlendi.

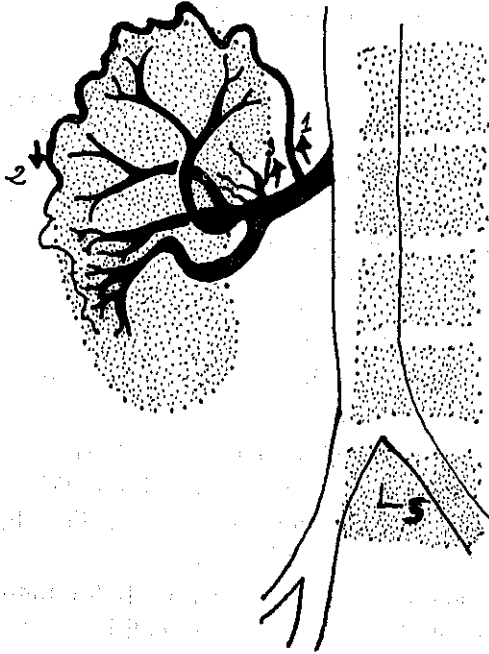
A. renalis veya tıkanıklığı yapan nedenlerin başında bizim serimizde fibromusküler hiperplazi görülmektedir. İkinci sıklıkta gelen atheroskleroz vakalarının tamamı yakını erkektir. Fibromusküler hiperplazi vakalarının büyük çoğunluğu kadındır. Böbrekte iskemi yapması nedeniyle kollateral sirkülasyonun geliştiği diğer vakalar takayashu, arteriovenöz fistül, nörofibromatozis'tir.

Kollateral dolaşımın geliştiği damarlar ise; A. suprarenalis inferior, a. capsularis superior, peripelvik damarlar, a. lumbalis'ler, a. capsularis inferior, plexus uretericus, a. phrenica inferior, a. iliaca'lar, a. suprarenalis superior, a. capsularis lateralis'lerdir.

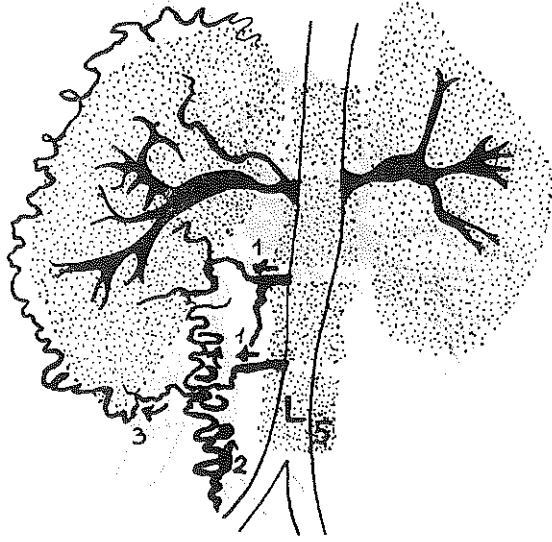
A. renalis'teki stenoz ve obstrüksiyonun bulunduğu kesimleri ve ekstrarenal arteriyel kollateral sirkülasyonun gelişim şekillerini aşağıdaki resimlerde, kollateral dolaşım gelişen 10 vakada göstermeyi uygun bulduk (Şekil 1-10, Tablo I).



Şekil 1
Vaka 1.

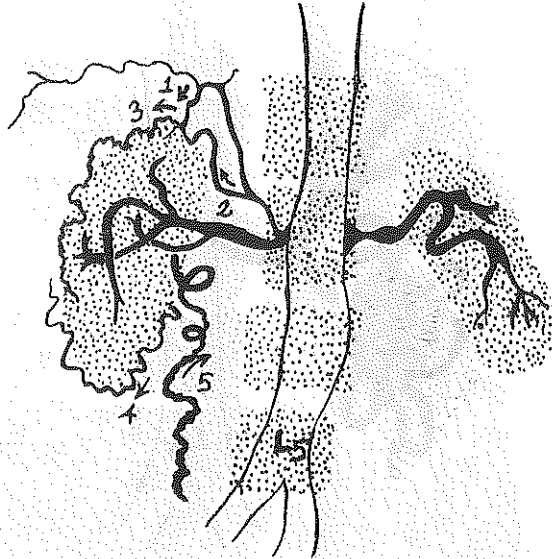


Şekil 2
Vaka 2.



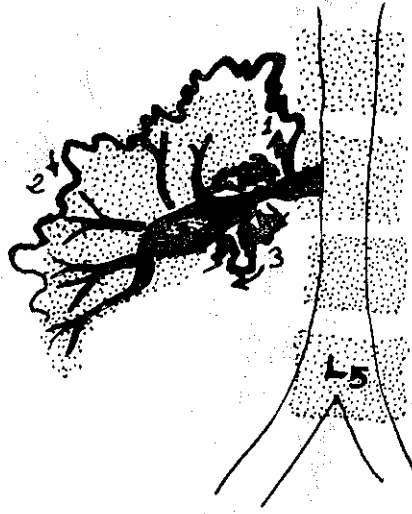
Şekil 3

Vaka 3.



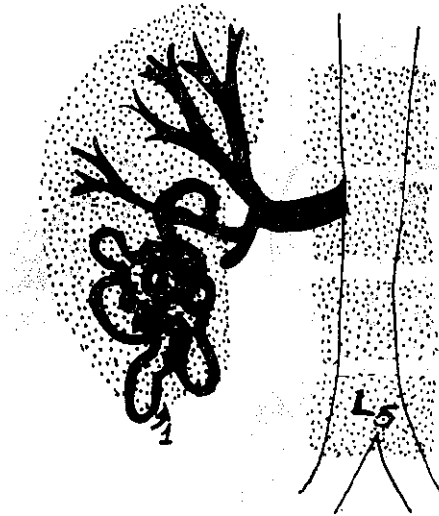
Şekil 4

Vaka 4.



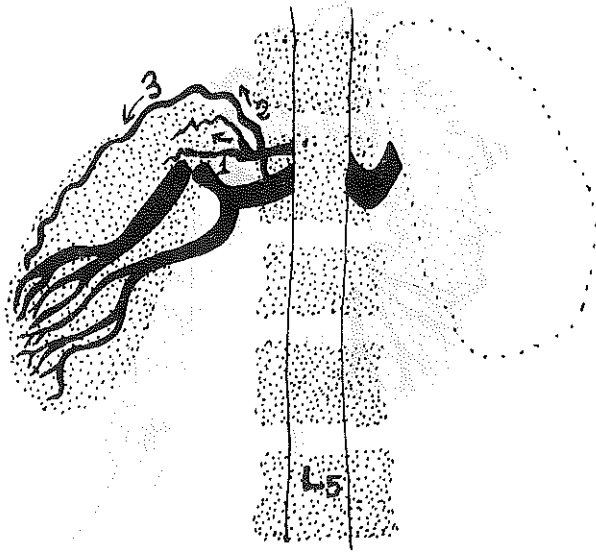
Şekil 5

Vaka 5.

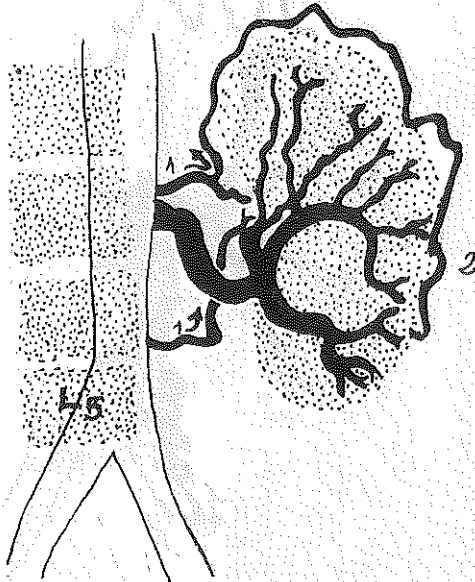


Şekil 6

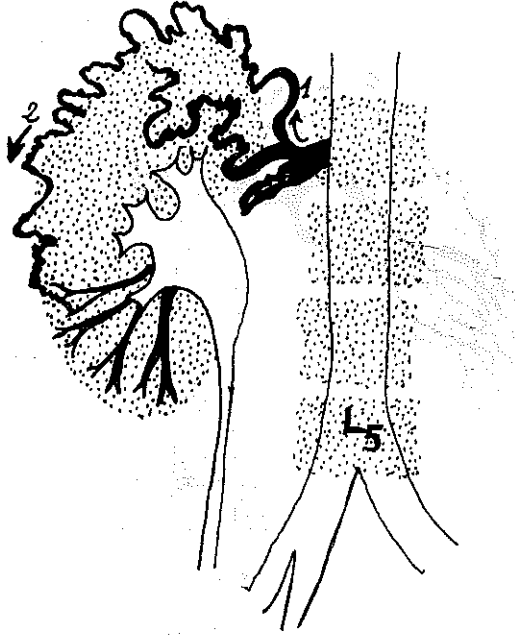
Vaka 6.



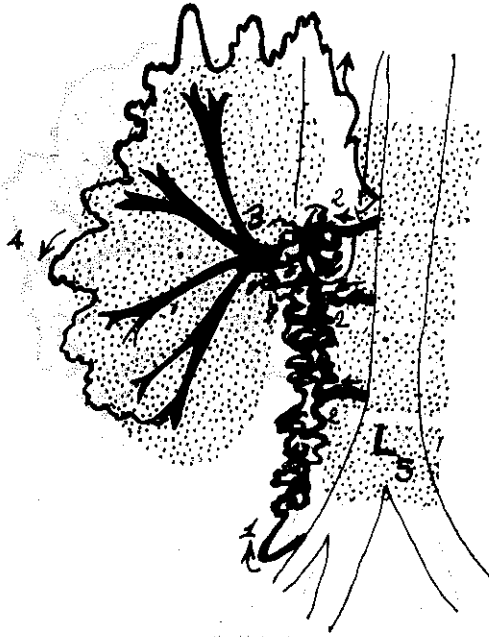
Şekil 7
Vaka 7.



Şekil 8
Vaka 8.



Şekil 9
Vaka 9.



Şekil 10
Vaka 10.

TABLO I

	Fibromuskuler hiperplazi									
	Vaka 1	Vaka 2	Vaka 3	Vaka 4	Vaka 5	Vaka 6	Vaka 7	Vaka 8	Vaka 9	Vaka 10
A. Suprarenalis inferior	X	X			X		X		X	
A. Suprarenalis Superior										X
Peripelvik arterler	X	X			X					X
A. capsularis superior	X	X			X		X		X	X
A. capsularis inferior						X				X
A. capsularis lateralis								X		
A. iliaca externa										X
A. ureterica									X	
A. Lumbalis									X	X
A. plœcnica inferior									X	

Tartışma ve Sonuç

A. renalis stenoz ve darlıklarında böbreğe doğru gelişebilen kollateral sirkülasyonun varlığı hakkında, anjiyografik tetkiklerin klinikte yaygın olarak kullanılmayı başlamasından önce literatürde hemen hiçbir bilgi mevcut değildir (Abrams ve Cornell, 1965).⁶

Böbrek kapsülü çıkartıldıktan sonra, a. renalis'lerin bağlanmasına rağmen köpeklerin hayatta kalabilecekleri gerçeği daha 1906 yıllarından beri biliniyordu. Buna rağmen ekstrarenal kollateral dolaşımın varlığının saptanması için birçok yılların geçmesi gerekmiştir (Martini, 1906).⁸

Klapproth (1959)⁹ köpeklerde ekstrarenal kollateral dolaşımın en çok a. ovarica ve a. uterina'dan geliştiğini, daha az sıklıkla ise a. phrenica inferior ve a. suprarenalis'lerden kaynaklanabileceğini bildirmiştir.

Abrams ve arkadaşları⁶ 1965 yılında çeşitli nedenlerle anjiyografi yaptıkları a. renalis stenoz veya darlığı olan 24 klinik vakada ekstrarenal kollateral dolaşımın hangi damarlardan gelişmiş olduğunu bir tablo biçiminde sunmuşlardır. Ayrıca iki köpekte deneysel olarak gözledikleri bulguları da katarak ekstrarenal kollateral dolaşımı üç grupta şematize etmişlerdir.:

- A. Kapsüler sistem
- B. Peripelvik sistem,
- C. Periüretik sistem,

Paul ve arkadaşları¹⁰ da 1965 de dört klinik vakada izledikleri renal kollateral sirkülasyon şekillerini bildirmişlerdir. Bu yazarlar renal kollateral dolaşımı (a) Ekstrarenal ve (b) İntrarenal olmak üzere iki ana gruba ayırmışlardır.

Bizde 1977 yılından itibaren çeşitli nedenlere bağlı tek veya çift taraflı a. renalis stenoz veya obstrüksiyonu olan 36 vakanın aortogram ve selektif arteriyogramlarını renal kollateral sirkülasyon yönünden gözden geçirdik. Bunlardan 10 vakada ekstrarenal kollateral sirkülasyonun varlığını gözledik. A. renalis darlık veya tıkanıklığı yapan nedenlerin başında bizim serimizde fibromusküler hiperplazi gelmektedir. Halbuki literatürde bildirilen serilerde atherosklerozun birinci sırada yer aldığı görülmektedir.¹¹ Aslında bizim serimizde fibromusküler hiperplazi atherosklerozdan bir vaka fazlasıyla birinci sırayı almaktadır ki bu büyük bir fark değildir. Literatürden de anlaşılacağı gibi atheroskleroz a. renalis'lerin daha çok aorta abdominalis'ten çıkış yerlerinde lokalizedir. Bu nedenle ön-arka pozisyonda çekilen aortogramlarda, hatta selektif renal arteriyogramlarda dahi a. renalis'in çıkış yerinde arka yüze loka-

lize olmuş küçük bir atheron plağı farkedilmeyebilir. Halbuki fibromusküler hiperplazi büyük sıklıkla a. renalis'lerin 1/3 distal veya 1/3 orta kesimlerinde lokalize olur.⁵ Bu nedenle anjiogramlarda fark edilmeleri olasılığı, atheron plaklarına oranla çok daha yüksektir. İşte bu nedenlerden ötürü bizim serimizde fibromusküler hiperplazi insidansı rölatif olarak yüksek çıkmış olabilir. Şüphesiz serimizdeki vaka sayısı da bir genelleme yapmak için yetersizdir.

Atheroskleroz vakalarında hemen dikkati çeken özellik, tamama yakınının erkek olmasıdır. Yine fibromusküler hiperplazi vakalarının da tam tersine çoğunluğunun kadın olduğu görülmektedir. Bu bulgularda literatürle tam bir uyum göstermektedir.

Bizim serimizde nonspesifik arterit olarak değerlendirdiğimiz grubunda büyük çoğunluğunun kadın olduğu dikkati çekmektedir. Bu gruptaki vakaların büyük bir kısmı belki de gerçekte fibromusküler hiperplazidir. Elimizde histolojik tanı mevcut olmadığı için bu grup hakkında daha fazla yorum yapmak doğru olmayacaktır. Esasen nonspesifik arterit tanımını, radyolojik olarak fibromusküler hiperplazi, takayashu veya diğer spesifik arterit tanılarını koyamadığımız vakalar için kullanmayı tercih ettik. Diğer tanı gruplarındaki hasta sayıları az olduğu için hakkında bir yorum yapılmamaktadır.

A. renalis dextra sola ve yine bilateral tutulmaya göre çok daha yüksek oranda tutulmaktadır. Şöyle ki; literatürde de bildirildiği gibi fibromusküler hiperplazinin a. renalis dextra'da görülme sıklığı sola göre çok daha fazladır.⁵ Bizim vakalarımızda en kalabalık grubu teşkil eden fibromusküler hiperplazi grubunda hastaların 9 tanesinin yalnız sağ a. renalis'inin bir tanesinin de her iki a. renalis'inin hadiseye iştirak ettiği anlaşılmaktadır. Fibromusküler hiperplazi vakalarında kollateral sirkülasyon çok daha yüksek oranda görülmektedir. Literatürde de vurgulandığı gibi; kollateral damarlar primer a. renalis lezyonlarında sık rastlanan bir bulgudur.¹² Gerek literatürde vurgulanan, gerekse bizim serimizde de aşikar olarak ortaya çıkan bu izleminin kanımızca yorumu şöyle yapılabilir: Atheroskleroz a. renalis'lerin çıkış yerlerine, fibromusküler hiperplazi ise 1/3 distal ve orta segmentlerine lokalize olmaya meyillidir.^{5,12} Bu durumda atheroskleroz vakalarında a. suprarenalis inferior'un çıkış yeri çok defa stenozun distalinde veya stenotik segment içinde yer alacağından, ekstrarenal kollateral dolaşımında önemli bir rol oynayan bu yol devre dışı kalmaktadır. Fibromusküler hiperplazi de ise a. suprarenalis inferior'dan sıklıkla kollateral dolaşım gelişecektir.

Kollateral sirkülasyon gelişen damarlar a. suprarenalis inferior (6 vaka) ve onun devamı olan a. capsularis superior (6 vaka), peripelvik

damarlar (4 vaka), a. lumbalis'ler (4 vaka), a. capsularis inferior (3 vaka), ureterik pleksus (2 vaka), a. phrenica, a. iliaca'lar, a. suprarenalis superior, a. capsularis lateralis'ler (1'er vaka) dir.

Özet

A. renalis'in obstrüktif hastalıklarında meydana gelen iskeminin derecesine göre, komşu organların arteriyel sistemlerinden böbreği beslemek için, bir kollateral dolaşım gelişebileceği eskiden beri bilinmektedir. Bu sistemin gelişmesinin gösterilmesi, renovasküler hipertansiyona neden olan a. renalis darlıklarının cerrahi girişimle düzeltilmesinde yol gösterici bir bulgu olmuştur.

1977 yılından itibaren hastanemizde çeşitli nedenlere bağlı tek veya çift taraflı a. renalis stenoz veya obstrüksiyonu olan 36 vakanın aortogram ve selektif arteriogramları incelenerek, kollateral sirkülasyon yönünden gözden geçirildi. Bunlardan 10 vakada ekstrarenal kollateral sirkülasyon varlığı gözlemlendi. A. renalis darlık veya tıkanıklığı yapan nedenler fibromusküler hiperplazi, atheroskleroz, takayashu, arteriovenöz fistül, nörofibromatozis'tir.

Kollateral dolaşımın geliştiği damarlar ise; a. suprarenalis inferior, a. capsularis superior, peripelvik damarlar, a. lumbalis'ler, a. capsularis inferior, plexus uretericus, a. phrenica inferior, a. iliaca'lar, a. suprarenalis superior, a. capsularis lateralis'lerdir. Bu damarlardan a. suprarenalis inferior ve onun devamı olan a. capsularis superior, bizim vakalarımızda birinci sıklıkta yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Brolin, I.: Renal artery changes in hypertension. Acta Radiol. (Diagnosis), 6: 401, 1967.
2. Eyler, W. R., and Clark, M. D.: Angiography of the renal areas including a comparative study of renal stenosis in patients with and without hypertension. Radiology, 78: 879, 1962.
3. Seldinger, S. I.: Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography. Acta Radiol., 39: 368, 1953.
4. Goldblatt, H.: Experimental renal hypertension. Amer. J. Med., 4: 100, 1948.
5. Flasher, J., Drury, D. R., and Jacobson, G.: Experimental arterial stenosis: Poststenotic dilatation and collateral blood flow. Angiology, 2: 60, 1951.
6. Abrams, H. L., and Cornell, S. H.: Patterns of collateral flow in renal ischemia. Radiology, 84: 1001, 1965.
7. Abrams, H. L.: Angiography, ed. 2, Volume II, Little Brown and Company, Boston. 1971, pp. 879-884.

8. Martini, E.: Über die möglichkeit, der mese einen neuen collateralen blutzufluss zu schaffen. Arch. F. Klin. Chir., **78**: 619, 1906.
9. Klapproth, H. J.: Distribution of renal arterial circulation in the dog. J. Urol., **82**: 417, 1959.
10. Paul, R. E., Ettinger, A., Fainsinger, M. H., Callow, A. D., Kahn, P. C., Inker, L. H.: Angiographic visualization of renal collateral circulation as a means of detecting and delineating renal ischemia. Radiology, **84**: 1013, 1965.
11. Schwartz, C. J., and White, T. A.: Stenosis of renal artery. An unselected necropsy study. Brit. Med. J., **5422**: 1415, 1964.
12. Kincaid, O. W., and Davis, G. D.: Renal Angiography, Year Book Medical Publisher, Inc. Chicago. 1966, p. 108.

Ergin Sıçanlarda Nukleus Kaudatusun Yapısal Niteliklerinin Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeylerinde İncelenmesi I*

Dr. Afet Solmaz Özoran**

Giriş

Nukleus kaudatus (nucleus caudatus) her iki beyin yarımküresinde korteks altında yerleşik bazal nukleuslardan biridir. Günümüze değin nukleus kaudatusun sinir hücreleri¹⁻⁸ ve sinaps yapıları^{3, 5, 8-12} birçok araştırmaya konu edilmiştir.

Sinir hücresi tiplerinin tanımlanmasına yönelik çalışmalar son yıllara kadar tarihi değer taşımaktan öteye gidememiştir. Cajal¹³, Wilson¹⁴ ve Bielschowsky¹⁵ insanda ışık mikroskobu, daha sonra Mori⁸ sıçanda elektron mikroskobu düzeyindeki çalışmalarıyla bölgede küçük ve büyük olmak üzere iki tip sinir hücresi bulunduğunu belirtmişlerdir. Son yıllarda ergin kedi^{3-5, 7} ve sıçanların^{6, 16} nukleus kaudatuslarında sinir hücrelerinin küçük, orta ve büyük üç tipi tanımlanmıştır. Bunlar arasında orta büyüklükte sinir hücreleri çekirdek biçimi, akson ve dendritlerin yapı ve dağılımlarına göre alt tiplere ayrılmaktadır.⁵⁻⁷

Ergin kedi^{2, 3, 5, 11} ve sıçanlarda^{8, 9, 12} nukleus kaudatusun sinaps yapıları çeşitli yöntemlerle incelenmiş, akson sonlanmalarında bulunan sinaps veziküllerinin bu bölgede biyokimyasal olarak varlığı kanıtlanan aracı kimyasal maddelerle¹⁷ ilişkisi kurulmaya çalışılmıştır.^{9, 10}

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışmalarından.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Nukleus kaudatus gliya hücrelerinin tanımı az sayıda araştırmacı⁸ tarafından yapılmış, bunun ötesinde santral sinir sisteminde gliya hücreleri ince yapılarının tanımlanmasına yönelik çalışmalar ancak son yıllarda yoğunluk kazanmıştır.¹⁸⁻²²

Uygulamalı tıpta, Huntington koresinde nukleus kaudatus etkinliğinin ayrıntılı biçimde bilinmesine,²³⁻²⁵ yapısal bozuklukların tanımlanmış²⁶ olmasına karşın, normal ince yapısı yeterince çalışılmamıştır. Bu nedenle ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde nukleus kaudatusun sinir hücreleri, gliya hücreleri ve hücre uzantılarından oluşan nöropili toplu halde incelenmeye değer bulundu. Işık mikroskobu düzeyinde sinir ve gliya hücrelerinin dağılımı üzerinde duruldu. Histokimyasal olarak bu bölgedeki miyelinin boyanması araştırıldı. Elektron mikroskobu düzeyinde sinir, gliya hücreleri ve hücre uzantılarının oluşturduğu nöropilin ince yapı özellikleri ayrı ayrı belirtilmeye çalışıldı.

Materiyel ve Yöntemler

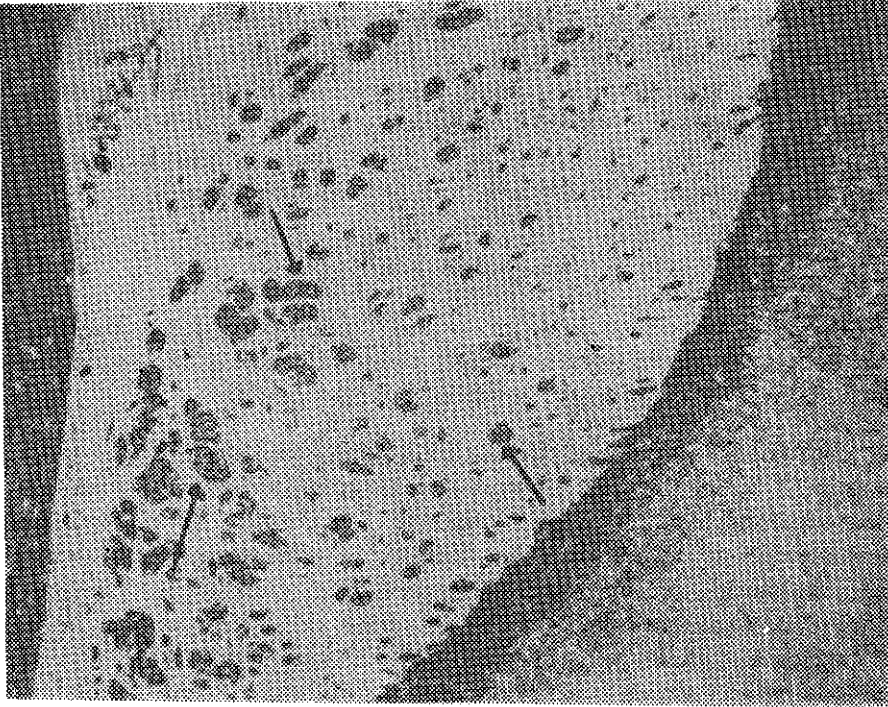
Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlanan yaklaşık 200 gr ağırlığında İsviçre tipi ergin beyaz sıçanlar kullanıldı.

Sıçanlar kafaları kesilerek öldürüldü. Kafa kemikleri açıldı, beyinler çıkarılarak bir grubu ışık, bir grubu elektron mikroskobu düzeylerinde izlenmek üzere ayrı ayrı tespit solüsyonları içine alındı. Işık mikroskobu incelemeleri için tespit solüsyonu olarak % 10'luk tamponlanmış formalin kullanıldı. Tespit işlemi sonunda bulbus olfactoryus düzeyinde yatay planda yapılan kesiyle²⁷ alt ve üst olmak üzere ikiye ayrılan beyin parçalarından bilinen yöntemlerle parafin bloklar elde edildi. 5-6 mikron kalınlığında alınan parafin kesitlere Luxol fast blue-PAS-hematoxylin birleşik boyası, Weil ve Lillie'ye göre değiştirilmiş Weil-Weigert yöntemleri uygulandı. Işık mikrograflar Leitz marka fotomikroskobunda elde edildi.

Elektron mikroskobu incelemeleri için nukleus kaudatusdan alınan milimetre boyutlarındaki doku parçalarına pH 7.2 de 1/15 M fosfat tamponlu % 2.5 glutraldehid, % 1 akrolein karışımı²⁸ ve osmiyum tetroksit ile ikili tespit uygulandı. Tespit işlemi sonunda, doku parçaları dereceli etil alkol serisinden geçirilerek araldit karışımı gömme materiyelinde bloklandı. Elektron mikroskobik bloklardan elde edilen 400-600 A° kalınlığındaki ince kesitler Sato'nun²⁹ kurşun tuzları karışımıyla kontrastlanarak Carl Zeiss EM 9 S 2'ye dönüştürülmüş EM 9 elektron mikroskobunda incelendi. Ölçümler Weibel'e³⁰ göre değerlendirildi.

Bulgular

Ergin sıçan beyinde yan karıncıktan geçen parafin kesitler, Luxol fast blue-PAS hematoxylin boyası uygulanarak ışık mikroskobunda incelendiğinde, yan karıncık boşluğuna doğru kabarık nukleus kaudatus gözlemlendi. Kapsula internayla sınırlanmış çekirdekde, kalın miyelinli akson demetlerinin izlenebilmesi yerinin saptanmasında yardımcı oldu (Şekil 1).

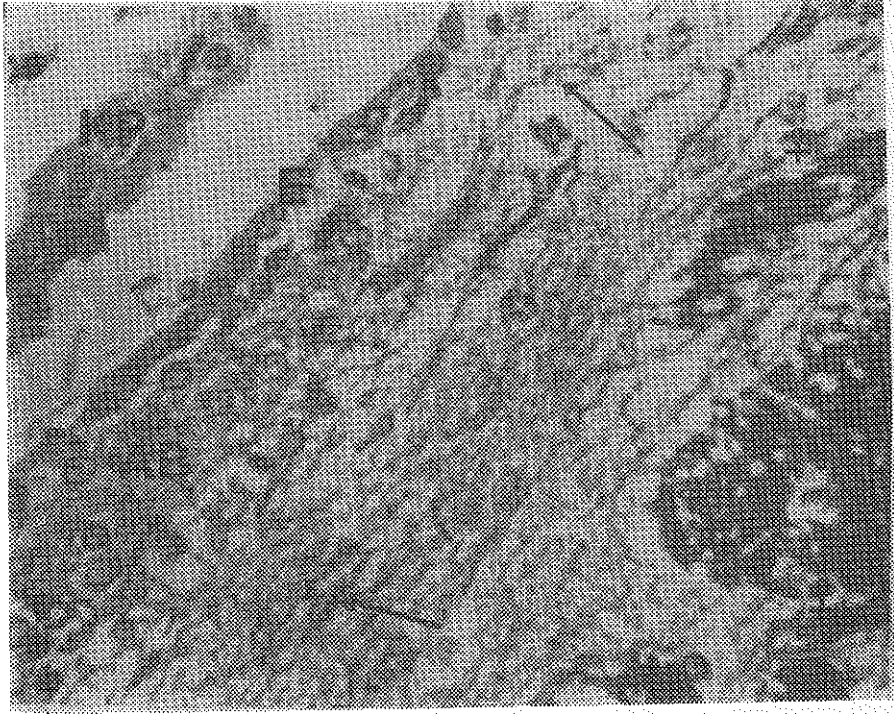


Şekil 1

Yan karıncıktan geçen parafin kesitte ergin sıçan nukleus kaudatus başının bir bölümü ve çevreleyen yapılar küçük büyütme mikroskopta izleniyor. Miyelin boyasıyla miyelinli akson demetleri (ok) kapsula interna (KI) demetleriyle aynı yoğunlukta boyanmıştır.

Boya: Luxol fast blue-PAS-Hematoxylin. x 2.2

Işık mikroskobunun büyük büyütmelerinde, yan karıncık duvarının tek sıralı ependim hücreleri altında, az sayıda hücreden oluşmuş ependimal kat, gevşek düzenli ara bölge ve daha altta nukleus kaudatus yapısı izlendi (Şekil 2 A). Bu yapıda, miyelinli akson demetleri arasında, tekdüzen dağılım gösteren çok sayıda soluk çekirdekli sinir hücreleri ve koyu çekirdekli gliya hücreleri ayırıldı (Şekil 2 A, B).



Şekil 2 A

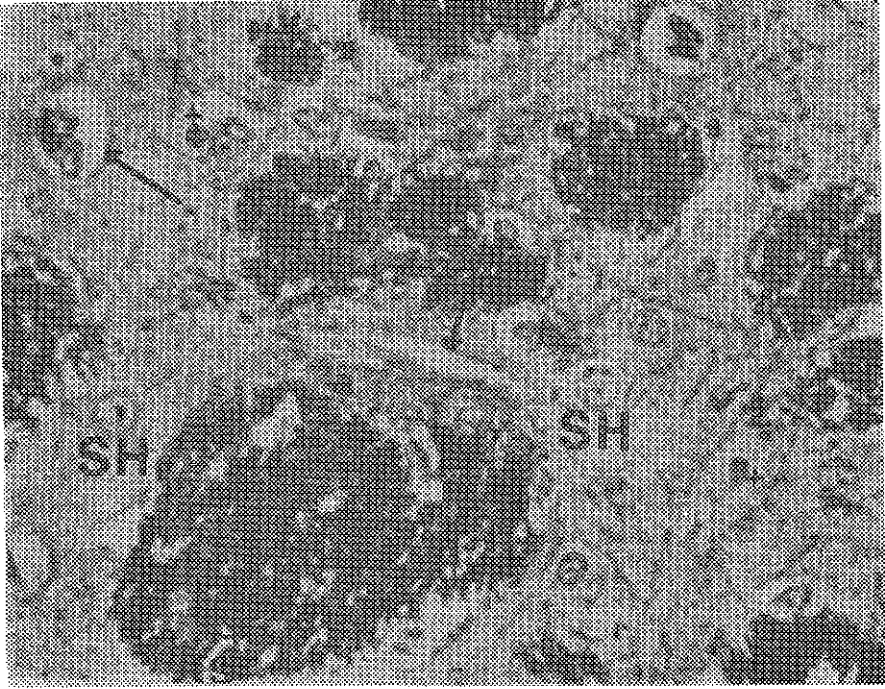
Ergin sıçan nukleus kaudatus başının yan karıncık duvarına komşu bölümünden geçen parafin kesitte, yan karıncık duvarını oluşturan ependim hücreleri (E) altında ependimaltı kat ve gevşek düzenlenmiş ara bölge (AB), daha altta miyelinli akson demetleri (MiA) arasında koyu boyalı çekirdekleriyle gliya hücreleri (+) ayırdeiliyor. Miyelinli aksonların kalın demetler dışında da ince ağ biçiminde (ok) yayıldığı ve ependimaltı kata kadar uzandığı dikkati çekmektedir KP, koroyid pleksus

Boya: Luxol fast blue-PAS-Hematoxylin. x 40.

Farklı büyüklükteki sinir hücrelerinin yuvarlak çekirdeklerinde koyu boyanmış çekirdekcik belirgindi. Sitolazmaları soluk görünümdeydi. Sinir hücreleri arasında nöropil sıkı düzenlenmişti (Şekil 2 B).

Miyelinli aksonlar, demetler dışında ince telcikler biçiminde sinir hücreleri arasına yayılmıştı (Şekil 2 B). Böyle ince telcikler yan karıncık duvarı altında bulunan ara bölgede de izlendi (Şekil 2A). Demetler biçiminde düzenlenmiş miyelinli aksonların kapsula internayla aynı yoğunlukta boyanmış olduğu dikkati çekti (Şekil 1).

Işık mikroskobu düzeyinde gliya hücre tiplerinin kaba ayırımı yapılabildi. Protoplazmik astrositlerin koyu boyanmış çekirdekleri, boya almayan ince bir sitoplazma halkasıyla çevriliydi (Şekil 2 B). Bu hücrelerin sitoplazma uzantıları küçük damarlar çevresinde gliya ayakları



Şekil 2 B

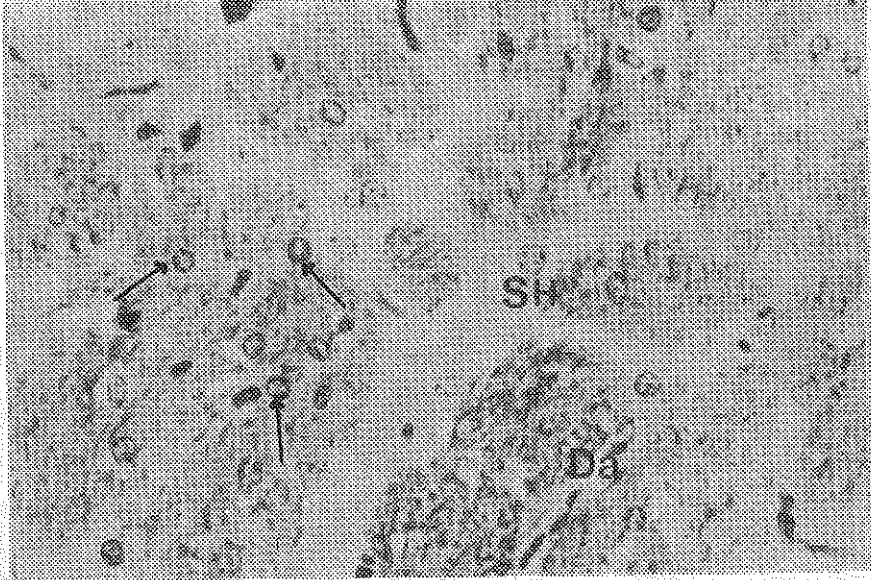
Parafin kesitte, miyelinli akson demetleri (MiA) arasında, açık çekirdekleri ve belirgin çekirdekçikleriyle çeşitli büyüklükte sinir hücreleri (SH), koyu çekirdekleri ve boya almayan sitoplazmalarıyla protoplazmik astrositler (+) ayırdediliyor. Damar çevrelerinde astrosit uzantılarının oluşturduğu gliya ayakları (ok) boşluk biçiminde seçiliyor.

Boya: Luxol fast blue-PAS-Hematoxylin. x 40.

görünümündeydi (Şekil 2B). Weil boyasıyla miyelinli aksonların kalın demetleri içinde oligodendrositler koyu boyalı oval ya da yuvarlak biçimli çekirdekleriyle seçildi (Şekil 3).

Ergin sıçan nukleus caudatus başının iç bölümünde, elektron mikroskobu düzeyinde sinir hücrelerinin küçük, orta ve büyük olmak üzere üç farklı tipte olduğu saptandı (Şekil 4-10).

1- Az sayıdaki küçük sinir hücreleri, ortalama 5-9 mikron büyüklüğündeydi (Şekil 4 A). Bu hücrelerde yuvarlak ya da oval biçimdeki çekirdeği çevreleyen zarın çoğunlukla kaba çentikli olduğu gözlemlendi. Heterokromatin düzensiz küçük kümeler biçiminde ve daha çok çekirdek zarının iç yaprağına bitişikti. Çekirdek matriksi orta elektron yoğunlukta idi. Sitoplazma organellerinden granüllü endoplazma retikulumu oldukça iyi gelişmişti. Bağımsız ribozom toplulukları sitoplazmada yaygındı. Golgi kompleksi, çekirdek yakınında yerleşti. Mitokondri-



Şekil 3

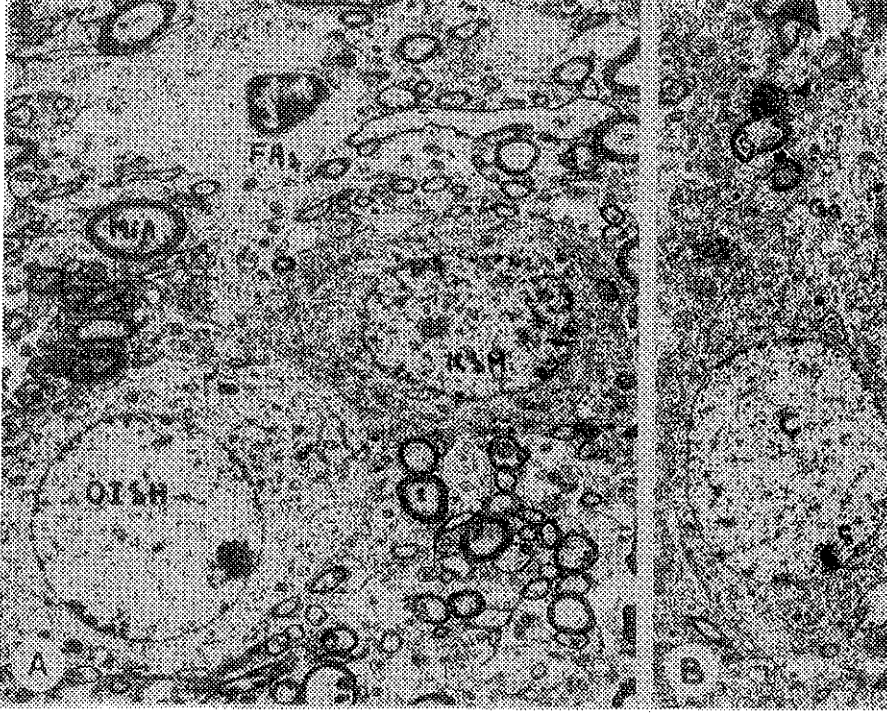
Aynı bölgeden elde edilen başka bir parafin kesitte, miyelinli akson demetleri içinde koyu çekirdekleriyle oligodendrositler (ok) gözlenmektedir. Miyelinli akson demetleri arasında açık boyanmış, yuvarlak çekirdekleri ve belirgin çekirdekcikleriyle sinir hücreleri (SH) ayırdediliyor. Da, damar

Boya: Weil yöntemi. x 40.

yonlar seyrek kristal yapıdaydı. Nörotubulus ve nörofilamanlar yer yer zayıf olarak seçildiler. Az sayıda lizozom ayırdedildi. Hücre zarı ve bitişik akson zarları arasında gelişmiş aksosomatik sinapslar belirgindi (Şekil 5).

2- Sinir hücreleri arasında çoğunluğu, ortalama 10-20 mikron çapında orta büyüklükteki hücreler oluşturmuştu. Bu hücrelerin çekirdek biçimine göre ayırdedilebilen üç farklı tipi gözlemlendi.

I- En sık rastlanan orta tip I sinir hücrelerinde büyük, yuvarlak düzgün sınırlı bir çekirdek seçildi (Şekil 4A, 4B, 6). Çekirdek iç yapısında ökromatinin belirginliği, heterokromatinin düzensiz ince kümeler oluşturduğu dikkati çekti. Çekirdekcik çoğunlukla çekirdek kenarına yakın yerleşti. Sitoplazmada, granüllü endoplazma retikulumu, bağımsız ribozom tanecik ve toplulukları, seyrek kristal mitokondriyonlar gevşek ve dağınık düzenlenme gösteriyorlardı (Şekil 4A, 4B, 6). Golgi kompleksleri çekirdeğe yakın sitoplazmada ve ana dendrit çıkışlarında gözlemlendi (Şekil 4B, 7). İnce nörotubuluslar tüm sitoplazmada yaygındı. Lizozomlar az sayıdaydı (Şekil 6). Hücre zarının bitişik akson zarlarıyla ilişkisi ve aksosomatik sinaps yapıları ayırdedildi (Şekil 7).

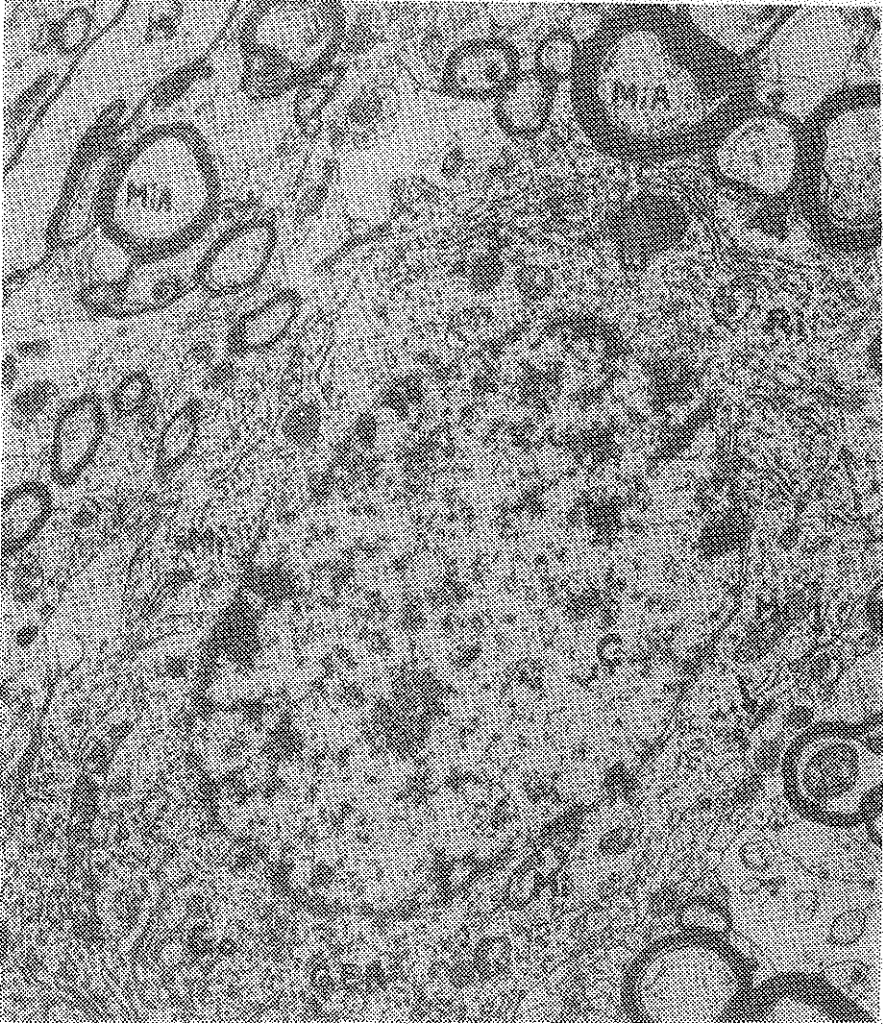


Şekil 4 A-E

- A- Ergin sıçan nukleus kaudatusundan elde edilen elektronmikrografda farklı kalınlık ve çapta miyelinli aksonlar arasında küçük tip (KSH), orta tip I (OISH) sinir hücreleri ve fibrilli astrosit (FAs) izlenmektedir. MiA, miyelinli akson.
- B- Başka bir orta tip I sinir hücrelerinin elektronmikrografında ana dendrit çıkışı ve bu bölgede Golgi kompleksi izleniyor. Ç, çekirdek; ç, çekirdekcik.
- Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). x 5700.

II- Az sayıda gözlenen orta tip II sinir hücrelerinde, derin çentikli bir çekirdek bulunuyordu. Sitoplazmalarında granüllü endoplazma retikulumu ve bağımsız ribozom kümelerinin yanı sıra, çok sayıda Golgi kompleksinin varlığı dikkati çekti (Şekil 8).

III- Büyük tip sinir hücrelerine yakın büyüklükte olan orta tip III sinir hücrelerinde çekirdeği çevreleyen zarda ileri derecede kıvrıntılar ve kaba çentikler gözlemlendi. Çekirdekte heterokromatin oldukça düzensiz, ince kümeler oluşturmuştu. Heterokromatin kümeleri arasında ökromatinin yapısı seçilmekteydi. Sitoplazmada koşut düzenlenmiş granüllü endoplazma retikulumu dışında çok sayıda bağımsız ribozom topluluğu vardı. Çeşitli biçimdeki mitokondriyonlar sık kristal yapıdaydı. Nörotubulus ve nörofilamanlar yer yer seçilebildi. Lizozom ve lipid damlacıklarına da rastlandı. Hücre zarıyla komşu aksonların sıkı ilişkisi ve aksosomatik sinapsların çok sayıda oluşu göze çarpıyordu (Şekil 9).



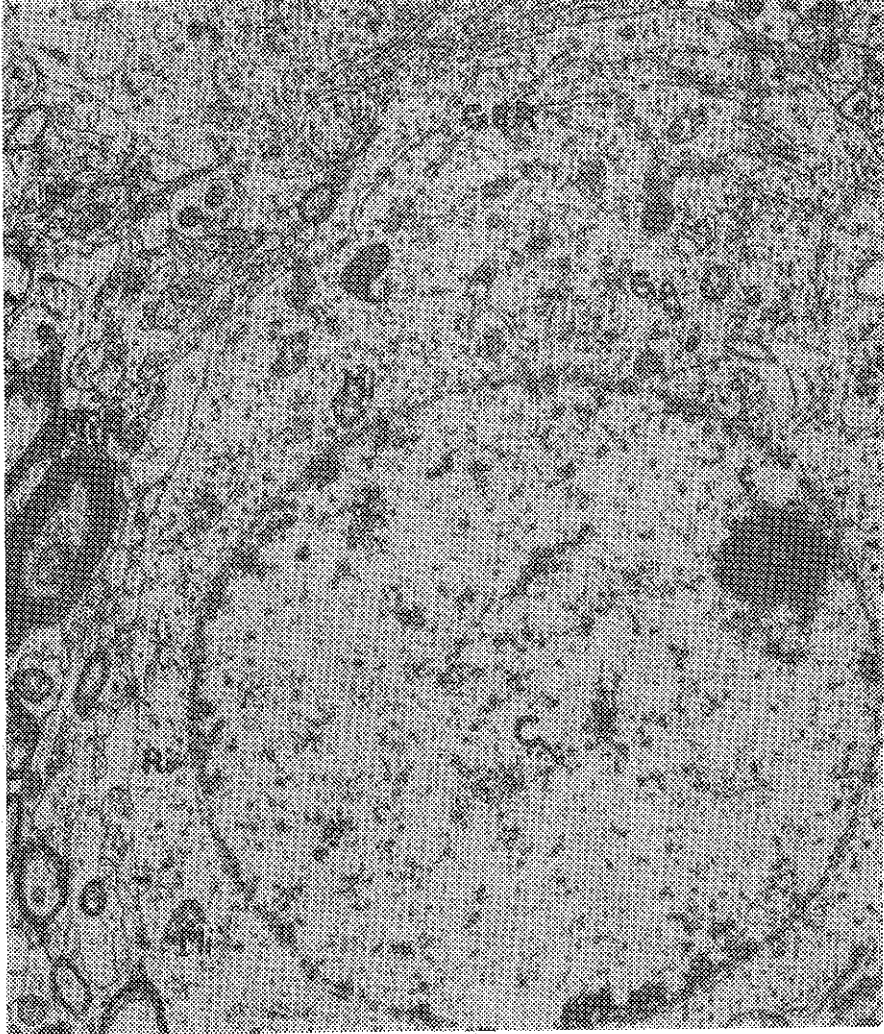
Şekil 5

Şekil 4A da gözlenen küçük tip sinir hücresinin ince yapı ayrıntıları sergilenmektedir. Ç, çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, ribozom; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; Li, lizozom; MiA, miyelinli akson (tek ok), aksosomatik sinaps.

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). x 14100.

3- İncelenen bölgede büyük tipte sinir hücreleri az sayıdaydı. Bu hücreler ortalama 20-25 mikron çapta bulundu. Yuvarlağa yakın biçimdeki çekirdeklerinde küçük çentikler vardı. Çekirdek yapısında ökromatinin egemenliği belirgindi (Şekil 10).

Sitoplazmanın koşut düzenlenmiş granüllü endoplazma retikulumu, bağımsız ribozom tanecik ve toplulukları ve çeşitli biçimdeki seyrek kris-

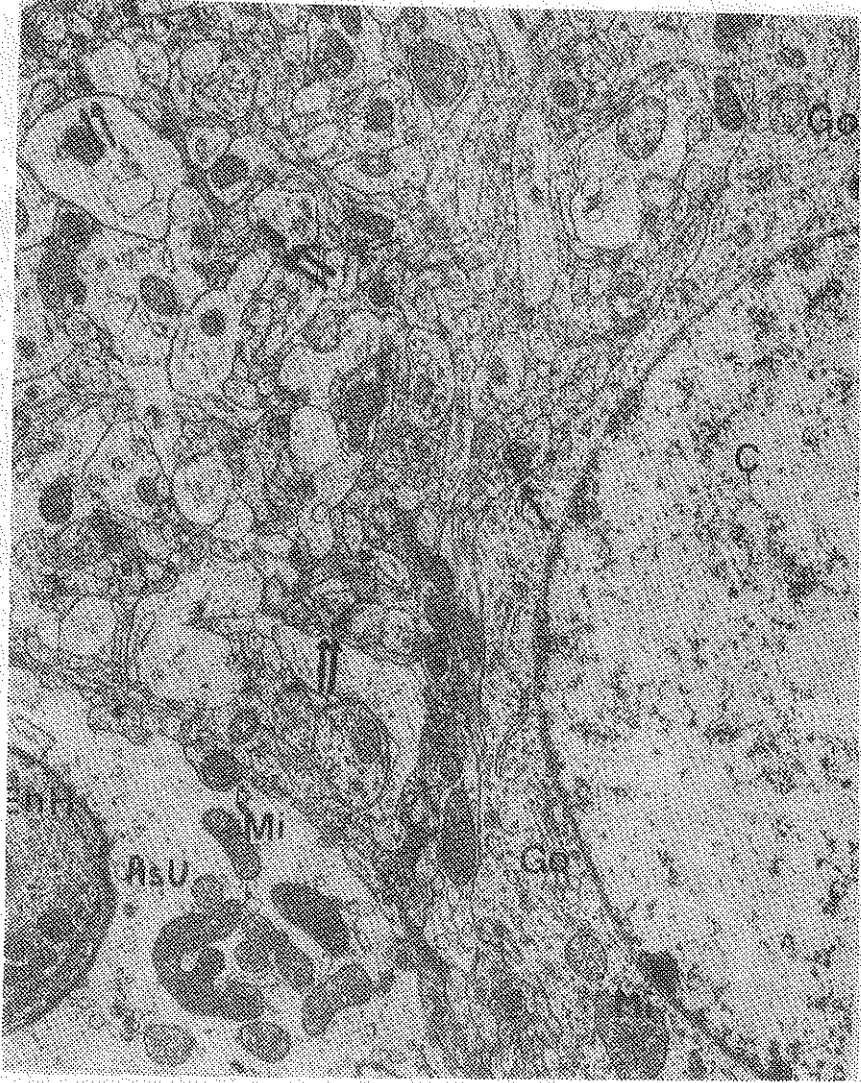


Şekil 6

Şekil 4 A da gözlenen orta tip I sinir hücresinin ince yapı ayrıntıları izleniyor. Ç, çekirdek; ç, çekirdekcik; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, ribozom; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; Li, lizozom; MiA miyelinli akson
Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). x 14100.

talı mitokondriyonlardan zengin oluşu dikkati çekti. Çekirdeğe yakın sitoplazma bölgesinde Golgi kompleksleri yerleşti (Şekil 10, 10A). Hücre zarı boyunca, aksosomatik sinaps yapılarını belirleyen zar kalınlaşmaları saptandı (Şekil 10).

Ergin sıçan nukleus kaudatus başında çeşitli sinir hücrelerinden köken alan dendritler, aksonlar ve bu yapıların dallarının oluşturduğu yo-

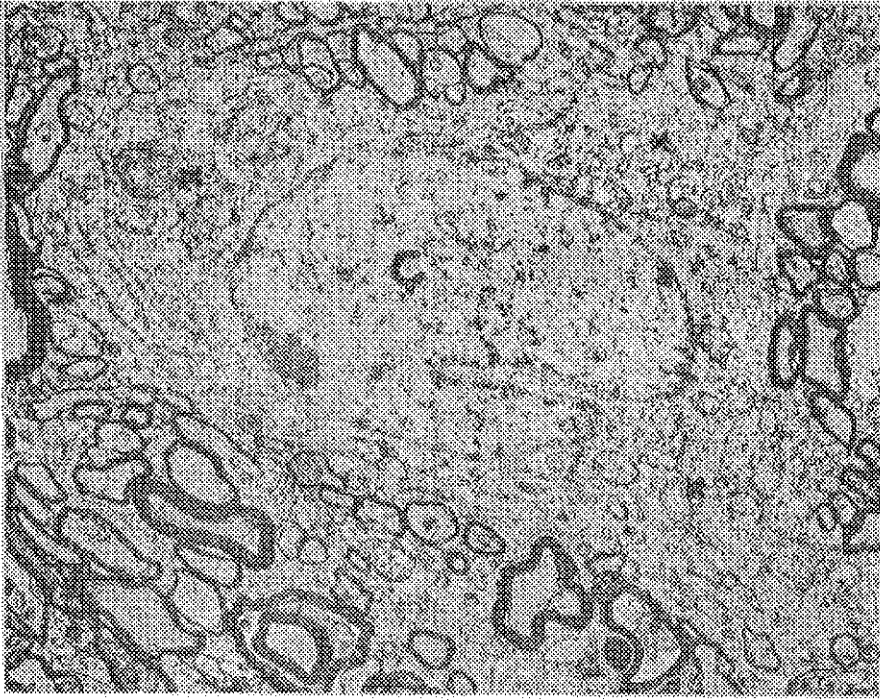


Şekil 7

Orta tip I sinir hücresi ve çevre yapılar izlenmektedir. Ç, çekirdek; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; (tek ok), aksosomatik sinaps; (çift ok), aksodendritik sinaps; AsU, astrosit uzantısı; EnH, endotel hücresi

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato) x 14100.

ğün nöropil hücreler arasını doldurmaktaydı. Tüm uzantıların hangi hücelere ait olduğunu, kesin tanımlanmaları yönünden belirleyebilecek ince yapı ayrıntıları saptanamadı. Tanınabilen dendrit dallarının ayırımı iç yapılarına göre yapıldı. Orta tip I sinir hücrelerinden köken alan



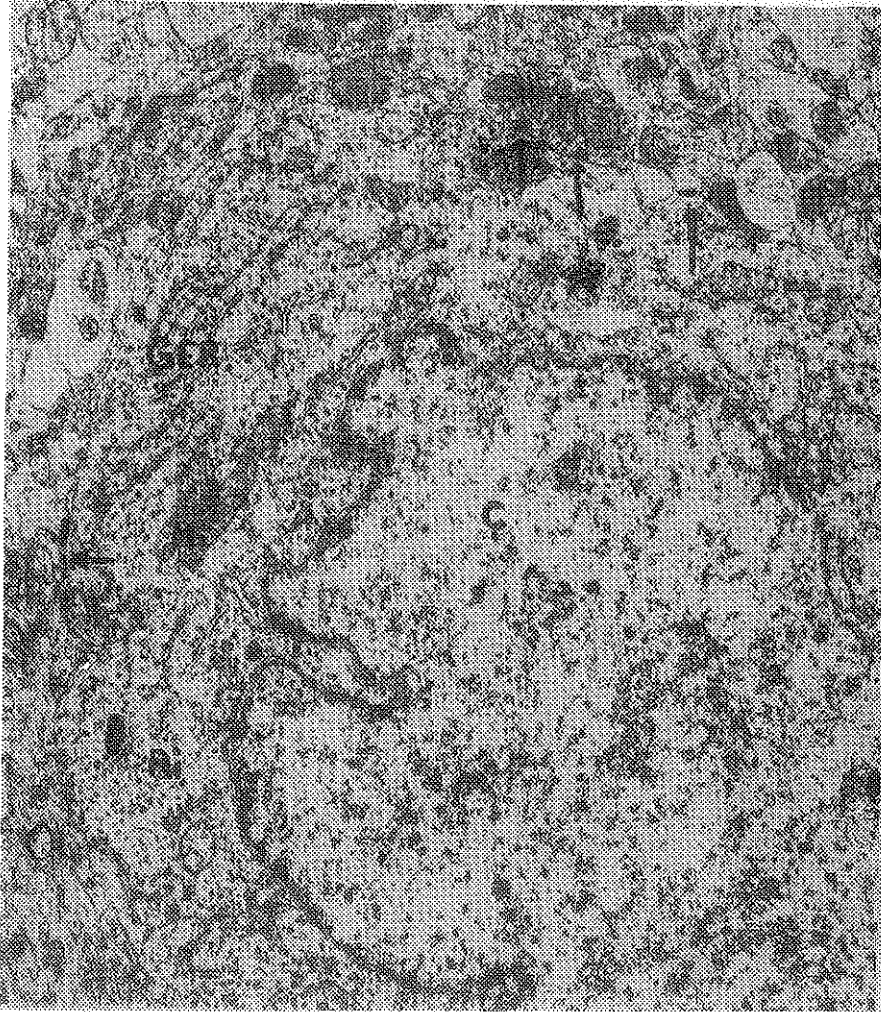
Şekil 8

Ergin sıçan nukleus kaudatus başının iç bölümünden elde edilen elektronmikrografta, miyelinli ve miyeliniz akson kesitleri arasında derin çentikli çekirdekli (Ç) orta tip II sinir hücresi gözleniyor. Çekirdek çevresi sitoplazmada çok sayıda Golgi kompleksi (*) izlenmektedir

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). x 5700.

dendrit dalları enine kesitlerde seyrek kristal mitokondriyonları ve az sayıda nörotubuluslarıyla ayırdedildi (Şekil 11 A).

Hücre uzantıları arasında çok sayıda sinaps yapısı gözlemlendi. Aksonlar ve dendritler arasında aksodendritik, aksonlar ve dendrit dalları üzerindeki uçları topuzcuk biçiminde sonlanan dikenler arasında da aksodendritik spin sinapsları izlendi (Şekil 11 A). Sinaps ilişkilerini belirleyen zar kalınlaşmaları, ya sinaps öncesi ya da sinaps sonrası zarda yoğunluk kazanmıştı. Böylesi zar yoğunlaşmaları asimetrik görünümdeydi. Simetrik zar kalınlaşmalarıysa, sinaps öncesi ve sonrası zarların her ikisinde de eşit yoğunlukta materyel birikimiyle sergileniyordu (Şekil 7, 11 A-C). Sinaps yapılarında akson sonlanmaları içinde çok sayıda sinaps vezikülü görüldü. Yoğunluğu elektron yoğunluğu düşük, küçük tipte tipte veziküller oluşturuyordu (Şekil 11 A,B). Az sayıdaki akson sonlanmalarında küçük sinaps veziküllerinin yanısıra elektron yoğun mer-



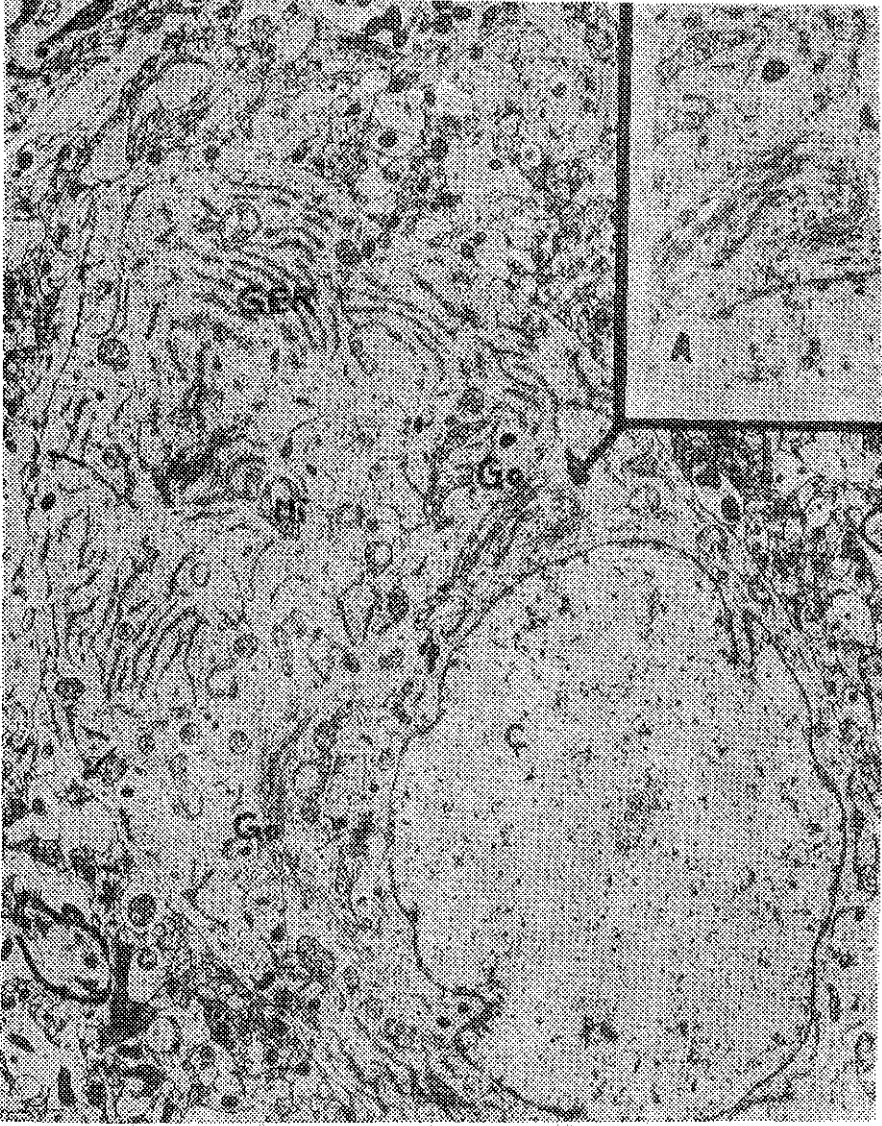
Şekil 9

Aynı bölgeden elde edilen başka bir elektronmikrografda boyutları büyük sinir hücresine yakın orta tip III sinir hücresinin ince yapı ayrıntıları sergilenmektedir. C, çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, ribozom; Mi, mitokondriyon; (ok), aksosomatik sinaps.

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). x 14100.

kezli granüllere benzeyen büyük tipte sinaps vezikülleri saptandı (Şekil 11 C).

Ergin sıçan nukleus kaudatus başının iç bölümünde, elektron mikroskobu düzeyinde, protoplazmik tipte astrositlerle açık ve koyu tipte yuvarlak çekirdekli oligodendrositlerin gliya hücrelerinin büyük çoğunluğunu oluşturdukları saptandı.

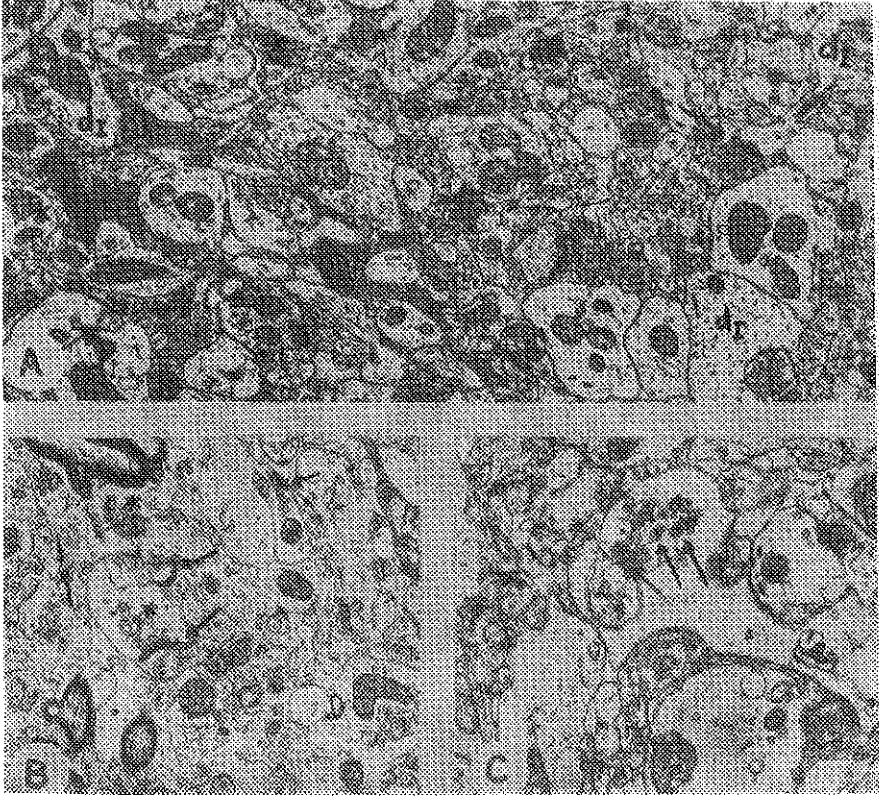


Şekil 10

Büyük tip sinir hücresinin ince yapı ayrıntıları gözlenmektedir. Ç, çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; (ok), aksosomatik sinaps x 7600.

A- Şekil 10 da okla işaretlenen Golgi kompleksinin ince yapı ayrıntısı izlenmektedir. x 14100.

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato).



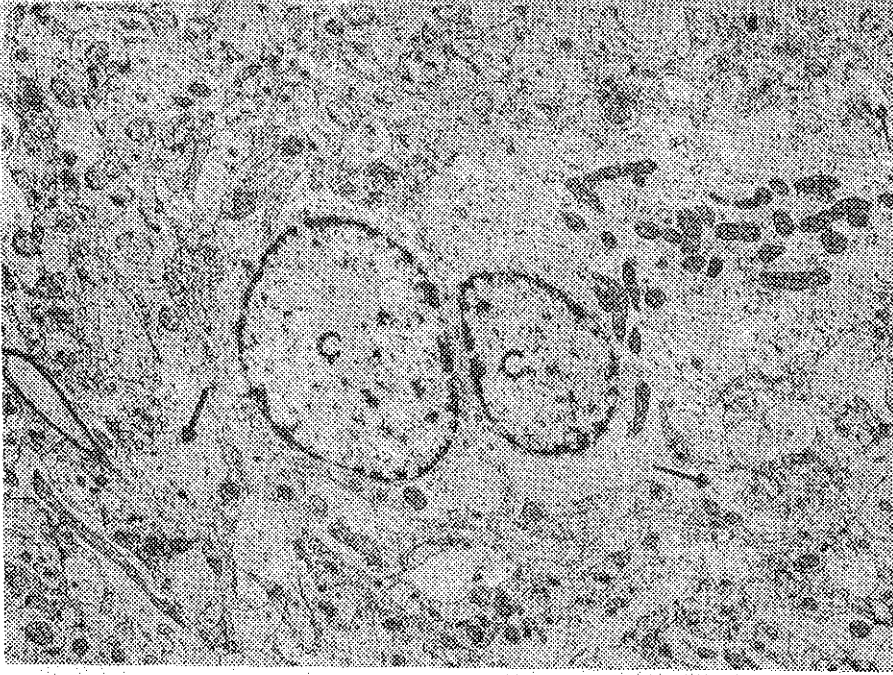
Şekil 11 A-C

Ergin sıçan nukleus kaudatus başının iç bölümünden elde edilen elektronmikrograflarda sinir hücre uzantıları arasındaki ilişkiler izlenmektedir. Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato).

A- Çeşitli yönlerde seyreden dendrit dalları, miyelinsiz akson kesitleri ve sinaps yapıları izleniyor. Orta tip I sinir hücresinden köken alan dendrit dalları (d_1) enine kesitlerde seyrek kristal mitokondriyonları ve seyrek nörotubuluslarıyla ayırdediliyor. Bu tip dendrit dalları üzerindeki uçları topuzcuk biçiminde sonlanan dikenlerle, akson sonlanmaları arasında bulunan aksodendritik sinapslar (ok) dikkati çekiyor. Akson sonlanmalarında çok sayıda elektron yoğunluğu düşük, küçük sinaps vezikülleri bulunuyor (*). x 18800.

B- Dendrit dalları ve akson sonlanmaları arasında simetrik zar kalınlaşması gösteren sinaps yapıları (ok) gözlenmektedir. Akson sonlanmalarında elektron yoğunluğu düşük, küçük sinaps veziküllerinin (*) sinaps öncesi zara yakın bulunuşları farkediliyor x 18800.

C- Bir akson sonlanmasında elektron yoğunluğu düşük küçük sinaps veziküllerinin yanısıra, elektron yoğun merkezli granüllere benzeyen büyük tip sinaps vezikülleri (ok) izlenmektedir. x 25500.



Şekil 12

Ergin sıçan nukleus kaudatus başının iç bölümünden elde edilen elektronmikrografda çeşitli hücre uzantıları arasında iki protoplazmik astrosit gözlenmektedir. Ç, çekirdek; (ok), organelden fakir astrosit uzantıları

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). 7600.

Protoplazmik tipte astrositlerin yuvarlak ya da oval, düzgün sınırlı çekirdekleri vardı. Çekirdek zarının iç yaprağına bitişik heterokromatin porlar arasında düzenli kümeler biçimindeydi. Sitoplazmalarında iyi gelişmemiş granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu, az sayıda bağımsız ribozom toplulukları ve öteki organellere oranla oldukça büyük, elektron yoğun, sık kristal mitokondriyonlar seçildi. Organelden fakir sitoplazma uzantıları, öteki hücre uzantıları arasına sokulmuştu (Şekil 12). Küçük kan damarlarının çevresini tümüyle saran gliya ayaklarında bulunan organeller bu hücrelerin gövdesindekilerle aynı yapı özelliklerini taşıyorlardı (Şekil 7).

Açık ve koyu tipteki yuvarlak çekirdekli oligodendrositler miyelinli aksonlara bitişikti.

Açık tip oligodendrositlerin çekirdekleri düzgün sınırlı ve yuvarlağa yakın biçimdeydi. Çekirdek zarı iç yaprağına bitişik ve yer yer merkezde yerleşik heterokromatin kümeleri arasında ökromatinin egemenliği belirgindi. Küçük çekirdekçik çekirdek kenarına yakın yerleşim gös-



Şekil 13

Ergin sıçan nukleus kaudatus başının iç bölümünden elde edilen elektronmikrografta miyelinli aksonlara yakın, olgun açık tip oligodendrositlerin ince yapı ayrıntıları sergilenmektedir. Çevrede bulunan miyelinli aksonların bu hücrelerin sitoplazmalarına kısmen gömülmüş oldukları izleniyor (ok). Ç, çekirdek; ç, çekirdekcik; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, ribozom; Go, Golgi kompleksi; GF, gliya fibrilleri; MiA, miyelinli akson

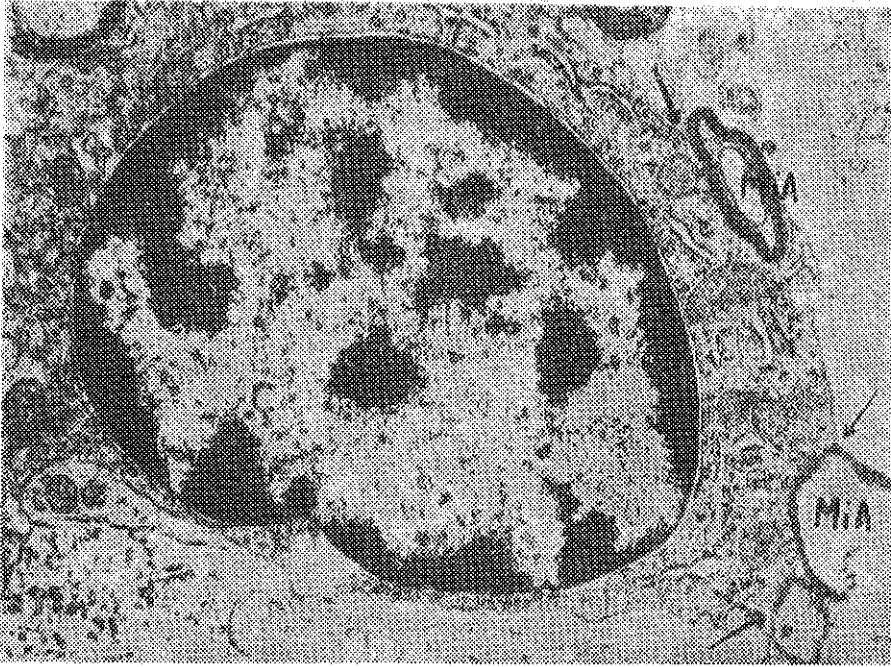
Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). 14100.

teriyordu. Sitoplazmalarında iyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu koşt düzenlenmişti. Bağımsız ribozom topluluklarının yaygın olduğu gözlemlendi. Golgi kompleksleri çekirdeğe yakın bölgede yer almıştı. Orta elektron yoğunluktaki mitokondriyonlar sık kristal yapı

daydı. İnce gliya fibrillerinin sitoplazmanın her yerine yayılmış olduğu dikkati çekti. Çevrede bulunan miyelinli aksonlar, bu hücrelerin sitoplazmalarına kısmen gömülmüşlerdi (Şekil 13).

Koyu tip oligodendrositlerin açık tiplerden daha çok olduğu seçildi. Bu hücrelerin düzgün sınırlı, yuvarlak çekirdeklerinde zara bitişik ve merkezde yerleşik kaba heterokromatin kümelerinin varlığı göze çarptı. Matriks yoğunluğu belirgin olan sitoplazma granüllü endoplazma retikulumunun yanısıra bağımsız ribozom topluluklarından da zengindi. Mitokondriyonlar sık kristal yapıda ve orta elektron yoğunlukta idi.

Hücre zarının miyelinli aksonlarla yakın ilişkisi ve bunların yer yer sitoplazmaya gömülmüş oldukları gözlemlendi (Şekil 14).



Şekil 14

Ergin sıçan nukleus kaudatus başının iç bölümünden elde edilen elektronmikrografta olgun koyu tip oligodendrositin ince yapı ayrıntısı izlenmektedir. Düzgün sınırlı, yuvarlağa yakın biçimdeki çekirdekte (Ç) heterokromatinin kaba kümeleri arasında öromatinin yapısı ayırılmaktadır. Sitoplazma granüllü endoplazma retikulumunun yanısıra bağımsız ribozomdan da zengindir. Hücre zarıyla miyelinli aksonların yakın ilişkisi (ok) farkediliyor. MiA, miyelinli akson

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato) x 14100.

Tartışma

Işık mikroskobu düzeyinde yapılan çalışmalarda, ergin insan ve memeli hayvanların çoğunda nukleus kaudatusun baş, gövde ve kuyruk bölümlerinde tekdüzen bir yapı tanımlanmaktadır. Bu yapıda, miyelinli aksonların kalın demetleri arasında belirli bir gruplaşma göstermeyen çok sayıda sinir ve gliya hücreleri yerleşiktir.^{3-8, 31, 32} Nukleus kaudatusun yan karıncık boşluğuna doğru kabarık olduğu bölümde, endim hücrelerine bitişik az sayıda hücreden oluşan endimaltı kat ve sinir hücrelerinden fakir, gliya hücrelerinden zengin, gevşek düzenlenmiş ara bölge yukarıda tanımlanan tekdüzen yapıya uyum göstermez.^{8, 13} Kapsula interna sınırında böyle gevşek düzenlenmiş bir bölge yoktur. Çeşitli yönlerde seyreden miyelinli aksonları kapsayan kapsula interna, nukleus kaudatusdan kesin bir sınırla ayrılır. Burada sinir hücrelerinin gövdeleri miyelinli akson demetlerine komşudur.^{5, 6, 8}

Nukleus kaudatusun tüm bölümlerinde farklı biçim ve büyüklükte sinir hücreleri ayırdedilmiştir. Adinolfi,^{1,2} kedilerde, Mori⁹ sıçanlarda, klasik tanımlamaya¹³⁻¹⁵ bağımlı kalarak sinir hücrelerini küçük (10-15 mikron) ve büyük (20-30 mikron) olarak ayırmışlardır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalarda, bölgede bu hücrelerle birlikte az sayıda çok küçük (9 mikrondan küçük) sinir hücrelerinin de bulunduğu saptanmıştır.³⁻⁷ Böylece, daha önce yapılan araştırmalarda küçük (10-15 mikron) olarak tanımlanan hücrelerin, nukleus kaudatus sinir hücrelerinin büyük çoğunluğunu oluşturan orta büyüklükteki sinir hücreleri olduğu belirtilmiştir.⁵ Kemp⁵ ve Mensah⁷ ergin kedilerde, Lu⁶ ise ergin sıçanlarda nukleus kaudatusun sinir hücreleri yönünden yapısal benzerlik gösterdiğini ileri sürmektedirler.

Bilgisayar analizleriyle orta büyüklükteki sinir hücrelerinin kedi ve sıçanlarda bu bölgedeki sinir hücrelerinin % 95'ini, küçük ve büyük sinir hücrelerininse, birlikte ancak % 5'ini oluşturdukları saptanmıştır.⁵⁻⁷

Bu çalışmada da elektron mikroskobu düzeyinde ergin sıçan nukleus kaudatus başının iç bölümünde farklı büyüklükte (küçük, orta, büyük) üç tip sinir hücresi ayırdedildi. Bu hücrelerin büyüklük, biçim ve dağılımları yönünden kedi ve sıçan nukleus kaudatuslarında daha önce tanımlanan sinir hücrelerine benzerlik gösterdikleri saptandı.

Küçük sinir hücreleri 9 mikrondan daha küçük hücrelerdir.^{5,7} İnce yapı düzeyinde yuvarlağa yakın ya da oval biçimli çekirdeklerinde küçük çentikler izlenebilir. Çekirdek iç yapısında heterokromatin, düzensiz ince yayılma gösterir. Çekirdeği saran dar sitoplazmada granüllü endoplazma retikulumu, küçük Golgi kompleksi ve az sayıda mitokondriyon yerleşiktir. Bağımsız ribozom tanecik ve topluluklarından zengin

olan sitoplazma matriksi yoğun gözlenir. Hücre zarıyla, bitişik aksonlar arasında aksosomatik sinapsların sıklığı göze çarpar.⁵

Bu çalışmada küçük sinir hücrelerinin az sayıda oluşu dikkati çekti. İnce yapıları yönünden tanımlananlara uyum gösteriyordu.

Kemp⁵ ve Mensah,⁷ kedi nukleus kaudatusunda ışık mikroskobu düzeyinde, ortalama 10-20 mikron çapındaki orta büyüklükte sinir hücrelerini 4 alt tipe ayırmışlardır. Bu ayırma, gümüş çöktürme yöntemiyle sinir hücrelerinin gövde, akson, dendrit biçimlerine ve dendritlerinin yayılma alanlarına göre yapılmıştır. Kemp'e⁵ göre ışık mikroskobunda ayırdedilebilen bu hücrelerin tümü elektron mikroskobu gözlemleriyle uyum göstermektedir. Lu⁶ ise, sıçan nukleus kaudatusunda, ışık mikroskobu düzeyinde gözlediği orta büyüklükteki 5 tip sinir hücresinin ince yapı düzeyinde tanımlanmasını yapmamıştır. İnce yapı düzeyinde orta büyüklükteki sinir hücresi tiplerinin tanımlanabilmelerinde, çekirdekte çentiklenmenin varlığı gözönüne alınmıştır.⁵

Nukleus kaudatusda sinir hücrelerinin çoğunluğunu oluşturan orta büyüklükteki sinir hücreleri arasında en sık gözlenen hücrenin yuvarlak, çentiksiz çekirdeği vardır. Heterokromatinin ince kümeleri çekirdek kenarında yerleşiktir. Sitoplazmada granüllü endoplazma retikulumu çekirdek çevresinde yoğunlaşmıştır. Bağımsız ribozom kümeleri az sayıdadır. Küçük Golgi kompleksleri çekirdeğe yakın sitoplazma bölgesinde ve ana dendrit çıkışında gözlenir. Çekirdeği saran sitoplazmada yaygın olan mitokondriyonlar dendrit çıkışında azdır. Bu bölgede az sayıda nörotubulus ayırdedilir.⁵

Bu çalışmada, yukarıda tanımlanan ince yapı özelliklerini taşıyan çok sayıda sinir hücresi gözlemlendi. Orta tip sinir hücreleri arasında, ayırım kolaylığını sağlamak üzere, bu hücreler orta tip I sinir hücreleri diye adlandırıldı. Belirtilen organellerin yanısıra, lizozomların varlığı seçilebildi. Dendrit çıkışında belirgin olan nörotubuluslar çekirdeği saran sitoplazmada da yaygındı. Hücre zarıyla bitişik akson zarlarında, belirli bölgelerde kalınlaşmalar izlendi. Bu yapıların aksosomatik sinapslar olduğu saptandı.

Orta büyüklükteki sinir hücrelerinin bir grubunda, derin çentikli çekirdek bulunur. Sitoplazmada granüllü endoplazma retikulumunun dışında, bağımsız ribozom kümeleri yaygındır. Dendrit çıkışlarında ve çekirdeğe yakın sitoplazma bölgelerinde çok sayıda Golgi kompleksi yer alır.⁵

Tanımlanan ince yapı özelliklerini taşıyan az sayıdaki sinir hücreleri bu çalışmada orta tip II sinir hücreleri olarak adlandırıldı.

Orta büyüklükteki sinir hücreleri arasında, çentikli ve kıvrıntılı çekirdekleriyle dikkati çeken bir başka hücre tipinin sitoplazmalarında granüllü endoplazma retikulumu iyi gelişmiştir. Golgi kompleksi çekirdeğe yakın yerleşim gösterir. Bağımsız ribozom toplulukları seyrek kristal mitokondriyonlar ve nörotubuluslar öteki organeller arasında yaygındır.⁵

Yukarıdaki tanımlamaya uyan, oldukça büyük gövdeli sinir hücreleri orta tip III sinir hücreleri olarak ayrıldı. Sitoplazmalarında belirtilen organellerin yanısıra, lizozom ve lipid yapılarına rastlandı. Hücre gövdesinde çok sayıda aksosomatik sinaps bulunuyordu.

Sonuncu orta büyüklükteki sinir hücresi tipi, çentikli çekirdekli ve bu grupta bulunan hücrelerin en küçüğüdür. Sitoplazmalarında elektron yoğun sık kristal mitokondriyonların bulunuşuyla ayırdedilir.⁵ İnce yapısı yeterince belirtilmeyen sonuncu orta tip sinir hücreleri bu çalışmada saptanamadı.

Kedi ve sıçanların nukleus kaudatuslarında, bir çok araştırmacının tanımladığı az sayıda 20-30 mikron çapında büyük tip sinir hücreleri bulunur.^{1-5, 8} Bu hücrelerin çoğunlukla yuvarlak olan çekirdeklerinde, kimi zaman küçük bir kaç çentiğin varlığı dikkati çeker.^{5, 8} Çekirdekde, ileri gelişim gösteren sinir hücresi çekirdeklerinin yapısal özelliğini sergileyen biçimde, ökromatinin egemenliği belirgindir. Çekirdekçikler, çekirdek merkezinde ya da kenara yakın yerleşim göstermektedir.^{2, 5, 8} Sitoplazmanın büyük bölümü, koşut düzenlenmiş granüllü endoplazma retikulumunu içerir. Bağımsız ribozomlar çoğunlukla topluluklar biçimindedir. Çok sayıda olan Golgi kompleksleri sitoplazmada karmaşık bir sistem oluşturur, daha çok dendritlerin köken aldığı çevre ve çekirdeğe yakın sitoplazma bölümlerinde gözlenirler.⁵ Küçük ve az sayıda seyrek kristal mitokondriyonlar, öteki organeller arasında yaygındır. Nörotubuluslar, çoğunlukla Golgi kompleksi yakınlıklarında iyi seçilir. Lizozomlar çok sayıdadır. Hücre zarı boyunca aksosomatik sinaps yapıları gözlenir.^{2, 5, 8}

Bu çalışmanın verilerinde büyük sinir hücrelerinin ince yapısı tanımlananlara tümüyle uyum gösteriyordu.

Ergin sıçan^{8, 9} ve kedilerin^{2, 3, 5, 11} nukleus kaudatusda elektron mikroskobu düzeyinde, sinir ve gliya hücreleri arasında dendritler, dendrit dalları, miyelinli ve miyelinsiz aksonların ve gliya hücre uzantılarının oluşturduğu yoğun nöropil yer alır.

Nukleus kaudatusun nöropilinde sinaps dağılımı akson sonlanma gruplanması ve özelleşmiş sinaps yapısı göstermeksizin tek düzen niteliktedir.^{1-3, 5, 8, 9, 11} Aksonlar sinir hücrelerinin (aksosomatik sinaps) ve

dendritlerin gövdelerinde (aksodendritik sinaps) ya da dendirit dalları üzerindeki dikenlerde (aksodendritik-spin sinapsı) sonlanırlar.^{1-3, 5, 8, 11}

Hücre gövdeleri ve akson sonlanmaları arasında gelişmiş sinapslar, sinir hücrelerinin tümünde bulunur.^{1, 2, 5, 8} Akson ve dendrit gövdeleri arasında sinaps yapıları ender olarak gözlenir.^{2, 5, 8, 9} Bir ya da daha fazla akson büyük bir dendrit gövdesinde ya da tek akson iki dendritte sonlanır.⁹ Akson sonlanmasında küçük sinaps veziküllerinin bulunmasına karşın, dendrit gövdesinde mitokondriyonlar ve uzun eksene koşt düzenlenmiş nörotubuluslar yerleşmiştir.² Nöropilde en sık gözlenen sinaps tipi aksodendritik-spin sinapslarıdır. Dendrit dalları üzerindeki uçları topuzcuk biçiminde sonlanan dikenlerle, akson arasında oluşmuş bu tip sinapslarda, çoğunlukla asimetric zar kalınlaşması dikkati çeker. Sinaps zarlarından birinin daha yoğun olması bu görünümü ortaya çıkarır.^{2, 8, 11}

Bu çalışmada, sinir hücrelerinin zar ilişkilerinde tanımlandığı üzere aksosomatik sinapslar, akson ve dendrit gövdeleri arasında aksodendritik sinapslar ve dendrit dikenleriyle aksonlar arasında oluşmuş aksodendritik spin sinapslar kaynak verilerine uygun olarak ayırdedildi. Aksodendritik spin sinapsların sıklığı dikkati çekti.

Akson sonlanmalarında çoğunlukla yuvarlak 400-500 Angstrom çapında, elektron yoğunluğu düşük, küçük sinaps vezikülleri bulunur. Bu veziküller sinaps öncesi zar yakınlarında yerleşmiştir.^{1-3, 5, 8, 9, 11} Aynı tip veziküllerin kolinerjik aracı maddelerle ilişkisi kurulmuştur.^{9, 34} Akson sonlanmalarında az sayıda elektron yoğun merkezli granüllere benzeyen büyük sinaps vezikülleri bulunabilir.^{8, 9} Bu tip veziküllerin aminojik aracı maddelerin yapısal niteliğini taşıdığı belirtilir.^{9, 10, 12, 17, 34, 35} Ancak belirlenebilmelerinde permanganat tespit solusyonlarıyla daha iyi sonuç alınmaktadır.³⁴

Bu çalışmada da akson sonlanmalarındaki sinaps veziküllerinin çoğunlukla kolinerjik aracı maddelerin yapısal niteliğini taşıyan elektron yoğunluğu düşük, küçük tipte ve oldukça az bir bölümünün aminojik aracı maddelerin yapısal görünümünü sergileyen elektron yoğun merkezli granüllere benzeyen büyük tipte oldukları belirlendi.

Işık mikroskobu düzeyinde hazırlanan miyelin preparasyonları, öteki bazal çekirdeklerle olan ortak özellikler dışında başkaca ayrıca nitelik göstermez.^{5, 6, 8} İlk kez Wilson¹⁴ bölgedeki miyelinli akson demetlerinin dağılımı için "tarak dişlerine benzer telcikler sistemi" tanımını kullanmıştır. Bu yapısal görünüm daha sonra Nauta ve Mehler³⁶ tarafından "Wilson'un demetleri" diye adlandırılmıştır. Miyelinle kılıflanmış aksonların oluşturduğu kalın demetler beyin yarımkürelerinde olduğu gibi, belirli bir beyaz madde katı biçiminde düzenlenmeyip, nuk-

leus kaudatus içinde yer alır. Bu demetlerin yanı sıra, nöropil içinde tek tek miyelinli aksonlar seçilebilir.⁵ İnce yapı düzeyinde afferent ya da efferent aksonları çevreleyen miyelin kılıflarının beynin öteki bölgelerinde gözlenenlerden farklı bir özelliği yoktur.⁵

Işık mikroskobu düzeyinde, ergin sıçan nukleus kaudatusunda çeşitli yönlerde kesitleri izlenen miyelinli akson demetlerinin dağılımı tanımlananlara uyum gösteriyordu. Ayrıca, bu demetlerin miyelin boyasıyla kapsula interna demetleriyle aynı yoğunlukta boyanmış oldukları saptandı. Kalın demetler dışında kalan nöropilde, daha açık renkte boyalı miyelinli aksonlar yayılmıştı. Böyle ince tek tek izlenebilen telcikler, endimallı kata bitişik gevşek düzenlenmiş, ara bölgede de seçildi.

Nöropil yapısına katılan gliya hücrelerinin uzantıları, bu hücrelerin bütünlüğünü korumak amacıyla gliya hücreleriyle birlikte incelenmiştir.

Ergin sıçan nukleus kaudatusunda gliya hücrelerinin tipleri ve ince yapı ayrıntıları Mori,⁸ tarafından tanımlanmıştır. Bu araştırmacı astrosit ve oligodendrositlerin, gliya hücrelerinin çoğunluğunu oluşturduğunu belirtmiştir.

Bu bölgede bulunan astrositler daha çok protoplazmik tiptedir. Sinir hücresi uzantılarına yakın ya da kan damarlarının çevresinde bulunurlar. Bu hücrelerin yuvarlak çekirdeklerini saran sitoplazmalarından birçok uzantı çıkar. Çekirdekte heterokromatin ince kümeler biçimindedir. Çekirdek çevresi sitoplazma ve uzantılarında az sayıda organel bulunur. Granüllü endoplazma retikulumu iyi gelişmemiştir. Bağımsız ribozom toplulukları son derece azdır. Küçük Golgi kompleksi izlenebilir. Elektron yoğun, sık kristal mitokondriyonlar ve granülsüz endoplazma retikulumunun küçük tüp kesitleri uzantılarında da bulunabilen en belli başlı organellerdir. Sitoplazmada glikojenin varlığı kanıtlanmıştır.⁸ Merkez sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde protoplazmik astrosit tanımlanması az çok ayrıcalık göstermekle birlikte genel uyum içindedir.^{19, 37, 38}

Bu araştırmada, ışık mikroskobu düzeyinde astrositler ayırdedildi. Koyu boyalı çekirdekleri, boya almayan ince sitoplazmayla çevriliydi. Küçük kan damarlarının çevresini tümüyle saran astrosit uzantıları, boyasız olarak gözlenen gliya ayaklarını oluşturuyordu. İnce yapı düzeyinde bu hücreler nukleus kaudatusda tanımlanan protoplazmik astrositlerle büyük uyum içinde bulundu. Sitoplazma uzantıları, nöropilin her tarafında organelden fakir büyük keseler biçimindeydi. Gliya ayaklarında gözlenen organel düzenlenmesi hücre gövdesindekilerle eşdi.

Beynin çeşitli bölgelerinde ince yapıları son yıllarda tanımlanan oligodendrositler, birçok yapı bilimci tarafından farklı gruplandırılmakta-

dır. Bir grup araştırmacı, oligodendrositleri büyüklüklerine göre, küçük, orta ve büyük olarak ayırırken,¹⁸ başkaları komşuluklarını dikkate almışlardır.³⁹ Sinir hücrelerine bitişik olanlara "satellit" miyelinli akson demetleri arasında bulunanlara "interfasiküler" adlarını vermişlerdir.³⁹ Başka bir grubun, hücrelerin sitoplazmalarının elektron yoğunluğuna göre yapmış olduğu, açık, orta ve koyu oligodendrosit tipleri ayırımı da benimsenmiştir.²⁰⁻²²

Nukleus kaudatusda Mori'nin⁸ tanımladığı, ancak adlandırmadığı oligodendrositlere benzer hücreler, aynı araştırmacı tarafından daha sonra korpus kallozumda koyu oligodendrositler olarak tanımlanmıştır.²¹ Bu hücrelerin elektron yoğun gözlenen çekirdek ve sitoplazmaları vardır. Yuvarlağa yakın biçimdeki çekirdekte kaba heterokromatin yayılımı dikkati çeker. Kimi çekirdek merkezinde yerleşik çekirdekçik gözlenebilir. Sitoplazmalarında granüllü endoplazma retikulumu sarmıçlarının genişleme gösterdikleri ayırdedilir. Bağsız ribozom tanecik ve toplulukları son derece yoğun yerleşim gösterirler. Golgi kompleksi çekirdek yakınındadır. Bu hücrelerde kısa ve ince sitoplazma uzantıları tanımlanmıştır.²¹ Nukleus kaudatusda buna benzeyen oligodendrositlerin hücre zarının bitişik aksonların miyelin kılıflarını sarmış olduğu saptanmıştır.⁸ Korpus kallozumda gelişme sürecinde son dönemlerde gözlenen koyu oligodendrositlerin çekirdeklerinin radyoaktif maddeyle işaretlenmeyişi, bu hücrelerin bölünme yeteneklerini kaybettiklerinin yapısal kanıtı olarak kabul edilmektedir.²¹

Bu çalışmada ince yapı düzeyinde sıçan nukleus kaudatus ve korpus kallozumda tanımlanan koyu oligodendrositlere uyan hücreler yalnız ergin sıçan nukleus kaudatusunda gözlemlendi. Miyelinli aksonlara yakın yerleşim gösteren bu hücrelerin ünit zarının bitişik aksonların miyelin kılıfıyla devam ettiği saptandı.

Korpus kallozumda, genç sıçanlarda tanımlanan açık oligodendrositlerin çekirdek ve sitoplazmaları koyu oligodendrositlerden çok farklıdır.^{20, 21} Yuvarlak çekirdeklerinde ince heterokromatin kümeleri dışında ökmromatin egemendir. Merkezde yerleşik belirgin çekirdekçikleri vardır. Sitoplazma matriksinin elektron yoğunluğu düşüktür. Granüllü endoplazma retikulumu koşut düzenlenmiştir. Bağsız ribozom kümeleri yaygındır. Aktif sentez evresindeki hücrelerde, granüllü endoplazma retikulumu sarmıçlarının genişlediği gözlenir. Golgi kompleksi küçük ve çekirdeğe yakın bulunur. İnce gliya fibrilleri (filaman ve tubuluslar) sitoplazmanın her tarafına yayılmıştır.^{20, 21} Çoğunlukla sentriyol gözlenebilir. Radyoaktif maddelerin çekirdek tarafından yoğun olarak tutulması, sentriyolün bulunması ve sitoplazma organel yapısı bunlara

uyan hücrelerin bölünme evresinde saptanması, açık oligodendrositlerin bölünerek çoğalabilen gliya hücreleri olduğunu düşündürmektedir.²¹

Eş yapısal özellikleri taşıyan oligodendrositler ergin sıçanlarda da gözlenmektedir.²¹

Daha önceki çalışmalarda nukleus kaudatusda belirtilmeyen açık tip oligodendrositler bu çalışmada ergin sıçanlarda saptandı. Mori'nin²¹ korpus kallozumda gözlediği hücrelerle uyum içinde bulunan açık tip oligodendrositlerin, bitişik aksonların miyelin kılıflarıyla yakın ilişkileri dikkati çekti. Bu hücrelerin miyelin kılıfı yapımında aktif katkısı olan olgun açık tip oligodendrositler olduğu kanısına varıldı.

Özet

Bu çalışmada, ergin sıçanlarda nukleus kaudatusun yapı ayrıntıları ışık ve elektkon mikroskopu düzeyinde incelendi.

Ergin sıçan nukleus kaudatusunda ince yapı düzeyinde küçük (5-9 mikron), orta (10-20 mikron) ve büyük (20-25 mikron) tipte sinir hücreleri seçilerek, son yıllarda araştırmacıların saptamış oldukları bulgular doğrulandı. Ancak çeşitli hayvanlarda alt tipleri farklı sayıda bildirilen orta tip sinir hücrelerinin, bu çalışmada orta I,II,III olmak üzere üç ayrı tipi ayırdedildi. Hücrelerin gruplandırılmalarında çekirdek biçimi dikkate alındı.

Sinir hücrelerinin tümünde akso-somatik sinapsların varlığı saptandı. Nöropil içinde, sinapsların büyük bölümünün, akson sonlanmaları ve dendirit dalları üzerindeki, uçları topuzcuk biçiminde sonlanan dikenler arasında gelişmiş akso-dentritik spin sinapsı tipinde oldukları vurgulandı. Akson sonlanmalarının iç yapı özellikleri değerlendirildi.

Ergin sıçan nukleus kaudatusunda bulunan miyelinli akson demetlerinin kapsula interna demetleriyle aynı yoğunlukta boyanmış oldukları ışık mikroskopu düzeyinde miyelin boyalarıyla belirlendi.

Protoplazmik tipte astrositler, açık ve koyu iki ayrı tipte oldukları saptanan oligodendrositler erginde gliya hücrelerinin çoğunluğunu oluşturuyordu. Her iki tip oligodendrosit, aksonların miyelin kılıfıyla doğrudan ilişki gösteriyordu, miyelin kılıf yapımına aktif katkıları belirgindi.

KAYNAKLAR

1. Adinolfi, A. M.: Observation on the fine structure of the feline caudate nucleus. Anat. Rec., 157: 203, 1967.
2. Adinolfi, A. M., Pappas, G. D.: The fine structure of caudate nucleus of the cat. J. Comp. Neurol., 133: 167, 1968.
3. Kemp, J. M.: An electron microscopic study of the termination of afferent fibres in the caudate nucleus. Brain Res., 11: 464, 1968.

4. Kemp, J. M.: Observations on the caudate nucleus of the cat impregnated with the Golgi method. *Brain Res.*, **11**: 467, 1968.
5. Kemp, J. M., Powell, T. P. S.: The structure of the caudate nucleus of the cat: Light and electron microscopy. *Phil. Trans. B.*, **262**: 383, 1971.
6. Lu, E. J., Brown, W. J.: The developing caudate nucleus in the euthyroid and hypothyroid rat. *J. Comp. Neur.*, **171**: 261, 1977.
7. Mensah, P., Deadwyler, S.: The caudate nucleus of the rat: Cell types and the demonstration of a commissural system. *J. Anat.*, **117**: 281, 1974.
8. Mori, S.: Some observations of the fine structure of the corpus striatum of the rat brain. *Z. Zellforsch.* **70**: 461, 1966.
9. Bak, I. J.: The ultrastructure of the substantia nigra and caudate nucleus of the mouse and the cellular localization of catecholamines. *Exp. Brain Res.*, **3**: 40, 1967.
10. Fuxe, K., Hökfelt, T., Nilsson, D.: Observations on the cellular localization of dopamine in the caudate nucleus of rat. *Z. Zellforsch.*, **63**: 701, 1964.
11. Kemp, J. M., Powell, T. P. S.: The synaptic organization of the caudate nucleus. *Phil. Trans. B.*, **262**: 403, 1971.
12. Tennyson, V. M., Marco, L. A.: Intrinsic connections of caudate neurons. II. Fluorescence and electron microscopy following chronic isolation. *Brain Res.*, **53**: 307, 1973.
13. Cajal, S. Ramon, Y.: *Histologie du Systeme Nerveux de L'Homme et des Vertebres*, Cilt II. Maloine, s. 504, 1909. Alınmıştır: Kemp, J. M., Powell, T. P. S.: The structure of the caudate nucleus of the cat: Light and electron microscopy. *Phil. Trans. B.*, **262**: 383, 1971.
14. Wilson, S. A. K.: An experimental research into the anatomy and physiology of the corpus striatum. *Brian*, **36**: 427, 1913/1914. Alınmıştır: Lu, E. J., Brown, W. J.: The developing caudate nucleus in the euthyroid and hypothyroid rat. *J. Comp. Neur.*, **171**: 261, 1977.
15. Bielschowsky, M.: Einige Bemerkungen zur normalen und pathologischen Histologie des Schweif- und Linsenkerns. *J. Psychol. Neurol.*, **25**: 1, 1919. Alınmıştır: Mori, S.: Some observations on the fine structure of the corpus striatum of the rat brain. *Z. Zellforsch.*, **70**: 461, 1966.
16. Lu, E. J., Brown, W. J.: An electron microscopic study of the developing caudate nucleus in euthyroid and hypothyroid states. *Anat. Embryol.*, **150**: 335, 1977.
17. Bloom, F. E.: Ultrastructural identification of catecholamine-containing central synaptic terminals. *J. Histochem. Cytochem.*, **21**: 333, 1973.
18. Fulcrand, J., Marty, R.: Maturation postnatale du tractus optique chez le rat: Identification et quantification de la neuroglie sur radioautographies. *Exp. Brain Res.*, **16**: 466, 1973.
19. Griffin, R., Illis, L. S., Mitchell, J.: Identification of neuroglia by light and electron microscopy. *Acta Neuropath.*, **22**: 7, 1972.
20. Ling, E. A., Paterson, J. A., Privat, A., Mori, S., Leblond, C. P.: Investigation of glial cells in semithin sections. I. Identification of glial cells in the brain of young rats. *J. Comp. Neurol.*, **149**: 43, 1973.
21. Mori, S., Leblond, C. P.: Electron microscopic identification of three classes of oligodendrocytes and a preliminary study of their proliferative activity in the corpus callosum of young rats. *J. Comp. Neurol.*, **139**: 1, 1970.

22. Paterson, J. A., Privat, A., Ling, E. A., Leblond, C. P.: Investigation of glial cells in semithin sections. III. Transformation of subependymal cells into glial cells, as shown by radioautography after H^3 -thymidine injection into the lateral ventricle of the brain of young rats. *J. Comp. Neurol.*, **149**: 83, 1973.
23. Denny-Brown, D.: *The Basal Ganglia and Their Relation to Disorders of Movement*. Oxford University Press, 1962. Alınmıştır. Foley, J. M.: *The Nervous System. Degenerative Diseases*. In: *Pathologic Basis of Disease*. Ed. by, Robbins, S. L., W. B. Saunders Comp., 1974, s. 1539.
24. Earle, K. M.: Pathology and experimental models of Huntington's chorea. *Adv. Neurol.*, **1**: 341, 1973.
25. Richardson, E. P., Adams, R. D.: *Degenerative Diseases of the Nervous System*. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Ed. by, Wintrobe, M. M., Thorn, G. W., Adams, R. D., Brauwald, E., Isselbacher, K. J., Petersdorf, R. G. Mc Graw-Hill Comp., VII. baskı, 1974, s. 1833.
26. Tellez-Nagel, I., Johnson, A. B., Terry, R. D.: Ultrastructural and histochemical study of cerebral biopsies in Huntington's chorea. *Adv. Neurol.*, **1**: 387, 1973.
27. Nadler, J. V., Cotman, C. W., Lynch, G. S.: Histochemical evidence of altered development of cholinergic fibers in the rat dentate gyrus following lesions. *J. Comp. Neurol.* **171**: 561, 1977.
28. Bluemink, J. G., Maurik, P., Lawson, K.: Intimate cell contacts at the epithelial mesenchymal interface in embryonic mouse Lung. *J. Ult. Res.*, **55**: 257, 1976.
29. Sato, T.: A modified method for lead staining of thin section. *J. Electronmicroscopy* **16**: 133, 1967.
30. Weibel, E. R., Saubli, W., Gnagi, H. R., Ness, F. A.: Correlated morphometric and histochemical studies on the liver cells. *J. Biol.*, **42**: 68, 1969.
31. Bücher, O.: *Cytologie Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen*. Medizinischer Verlag Hans Hueber. VIII. baskı. 1973, s. 577.
32. Cools, A. R., Lohman, A. H. M., Van den Bercken, J. H. L.: *Psychobiology of the striatum*. In: *Development and Structure of the Striatum*. North-Holland Publishing Comp., 1977, s.1.
33. Brockhaus, H.: *Zur feineren Anatomie des Septum und des Striatum*. *J. Psychol. Neurol.*, **51**: 1, 1942. Alınmıştır: Kemp, J. M., Powell, T. P. S.: The structure of the caudate nucleus of the cat: Light and electron microscopy. *Phil. Trans. B.*, **262**: 383, 1971.
34. Hand, A. R.: Adrenergic and cholinergic nerve terminals in the rat parotid gland. Electron microscopic observations on permanganate fixed glands. *Anat. Rec.* **173**: 131, 1972.
35. Dowling, J. E., Ehinger, B.: Synaptic organization of the dopaminergic neurons in the rabbit retina. *J. Comp. Neurol.*, **180**: 203, 1978.
36. Nauta, W. J. H., Mehler, W. R.: Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res.*, **1**: 3, 1966.
37. Mori, S., Leblond, C. P.: Electron microscopic features and proliferation of astrocytes in the corpus callosum of the rat. *J. Comp. Neur.*, **137**: 197, 1969.
38. Vaughn, J. E., Peters, A.: A third neuroglial cell type an electron microscopic study. *J. Comp. Neurol.*, **133**: 269, 1968.
39. Fox, C. A., Hillman, D. E., Siegesmund, K. A., Dutta, C. R.: The primate cerebellar cortex: A Golgi and electron microscopic study. *Prog. Brain Res.*, **25**: 174, 1967.

Kist Hidatik, Taenia Saginata ve Hymenolepis Nana Arasındaki Antijenik İlişkiler

Dr. Burhan Kayhan*

Kist hidatiğin insanda yaptığı hastalığı teşhis etmek amacı ile çeşitli serebiyolojik testler geliştirilmiştir. Bu güne kadar kist hidatik tanısını koyduracak tek bir spesifik serobiyolojik testin bulunamamasının sebebi şüphesiz kistin yapısından ileri gelmektedir. Kist sıvısının terkipteki maddelerin büyük kısmı antijenik özelliğe sahiptir. Ayrıca kistin duvarını, teşkil eden membran tabakalarının yapı taşları ve skoleksler antijenik özellik gösterirler. Skoleks ihtiva etmeyen kaya suyunun antijenik kuvvetinin az olduğu yapılan deneylerle gösterilmiştir. Kist hidatik antijeni karışık bir yapıya sahiptir. Bu nedenle bu gün için hastalığın teşhisinde kullanılan metotların hiç birisi kesin tanıyı koydurmaz. Hemen her metotta arzu edilmeyen yanlış değerlendirmeler ortaya çıkmaktadır

Materyel ve Metot

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ve Genel Cerrahi Bölümlerinden seçilen 2 ayrı grup üzerinde yapıldı.

Grup 1: Hastalara, klinik hikâye, fizik muayene, röntgen, scanning, Casoni testi, kompleman birleşmesi (Weinberg) testleriyle kist hidatik hastalığı tanısı konmuştur. Bu grup 29 vakadan ibarettir. Hastalarımızın 20 si kadın, 9 u erkek olup, en küçük hasta 6, en büyüğü 65 yaşındadır.

Grup 2: 19 intestinal parazitozlu vakadan ibarettir. Bunların 15 i Taenia saginata, 4 ü H.nana'dır. Vakaların 8 i kadın, 11 i erkektir. En küçüğü 16, en büyüğü 38 yaşındadır.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü Doçenti.

Her gruba aşağıdaki tetkikler uygulandı:

A) Hikâye ve Fizik Muayene: Hastalardan dikkatli bir hikâye alındı. Hastalık semptomlarının ortaya çıkma zamanları ve hastalık süreleri saptandı. Köpekle temaslari, hastalığın nüksedip, nüksetmediği araştırıldı.

B) Rutin Laboratuvar Tetkikleri: SGOT, SGPT, alkalin fosfat, bilirubin gibi karaciğer fonksiyon testlerine mutad biyokimyasal metotlarla bakıldı. Hemoglobun, beyaz küre ve eozinofili yönünden periferik yaymaları incelendi. Vakaların büyük kısmında karaciğer scanningi yapıldı. Ameliyat sonuçları ve patolojik bulgular karşılaştırıldı.

C) Dışkıda Parazit Aranması: Araştırma yapılan vakalara dağıtılan % 10 formol ihtiva eden penisilin şişelerine konulan dışkı örneklerinde, Ritchie'in Formaldehit-Eter ile konsantrasyon metodu uygulanarak mikroskopta parazit yumurtaları araştırıldı.¹²

Kist hidatik ve parazitoz grubuna sokulan vakaların her birine değişik günlerde en az 3 defa koprolojik muayene yapıldı.

D) Serobiyolojik Testler:

1. *Intradermal Test (Casoni Testi):* Enfekte olmamış karaciğer kist hidatikli bir hastadan ponksiyonla steril kist sıvısı alındı. Sıvı antijen süzöldükten sonra sterilite için inkübe edildi. Koruyucu olarak % 0,5 fenol kondu, deney gününe kadar buzdolabında muhafaza edildi.

Testin Uygulanışı: Deney yapılmadan önce antijen buzdolabından çıkarıldı. Eterle temizlenmiş olan önkolun volar yüzü derisi içine 0,1 ml. antijen, diğer ön kolun derisine de kontrol olarak aynı miktarda % 0,5 fenollü serum fizyolojik kondu. 30 dakika sonra reaksiyon okundu. Ödem ve eritemden ibaret endürasyon 10 mm. ve üstünde ise netice olumlu olarak değerlendirildi.

2. *Kompleman Birleşmesi Testi (Weinberg Testi):* Standart metot kullanıldı. Antijen olarak insan karaciğerindeki kistten ponksiyonla alınan sıvıdan istifade edildi. % 50 den az hemoliz olumlu reaksiyon olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmada vakalar 2 grup altında toplanmıştır. Her bir grup için yapılan testler aşağıda belirtilmiştir.

Dışkıda Parazit Aranması: 2 gruba dahil olan vakalara koprolojik muayene yapıldı. 1'ci gruptaki vakalarda koprolojik muayene de parazit tespit edilmedi. 2'ci gruptaki 19 vakadan 15 inde Taenia saginata, 4 ünde H.nana tesbit edildi.

Serobiyolojik Test: 1 ve 2'ci gruptaki vakalara intradermal Casoni testi ve kompleman birleşmesi (Weinberg) testi uygulandı.

Grup 1: Kist hidatik tanısı konulan 29 vakaya Casoni deri testi uygulandı 20 sinde (% 69) sonuç olumlu bulundu. Kompleman testi (Weinberg) uygulanan 18 vakada (% 62) olumlu sonuç alındı (Tablo I).

TABLO I

KİST HİDATİK VAKALARINDA INTRADERMAL (CASONI), KOMPLEMAN FİKSASYON (WEINBERG) TESTLERİNİN SONUÇLARI

Vaka No	Adı Soyadı	Casoni	Weinberg	Vaka No	Adı Soyadı	Casoni	Weinberg
1	P.T	12 mm.	++	16	M.O	5 mm.	-
2	Z.Ö	10 mm.	⊖	17	H.C	16 mm.	++
3	M.E	14 mm.	⊖	18	Ş.Ş	7 mm.	-
4	H.E	16 mm.	++	19	G.A	14 mm.	-
5	M.E	7 mm.	⊖	20	H.Ö	16 mm.	++
6	Ş.T	15 mm.	⊖	21	H.T	12 mm.	++
7	H.O	8 mm.	⊖	22	N.C	18 mm.	+++
8	A.O	18 mm.	+++	23	F.A	4 mm.	++
9	H.Ç	17 mm.	+++	24	G.K	3 mm.	++
10	M.O	14 mm.	++	25	Z.A	11 mm.	++
11	Ş.K	20 mm.	++	26	D.Y	14 mm.	++
12	N.K	6 mm.	⊖	27	F.P	3 mm.	++
13	M.Ö	13 mm.	++	28	A.K	16 mm.	+++
14	C.Y	17 mm.	+++	29	Y.A	6 mm.	-
15	H.G	10 mm.	⊖	Total olumlu sonuç		20	18

Grup 2: İntestinal parazitöz tanısı konulan (15 Taenia saginata, 4 H.nana) 19 vakaya uygulanan Casoni deri testinde 7 vakada (% 15.7) olumlu cevap alındı (Tablo II).

TABLO II
PARAZİTOZ VAKALARINDA INTRADERMAL (CASONİ), KOMPLEMAN
FİKSASYON (WEINBERG) TESTLERİNİN SONUÇLARI

Vaka No	Adı Soyadı	Casoni	Weinberg
1	M.G	5 mm.	⊖
2	O.O	12 mm.	++
3	F.K	8 mm.	⊖
4	A.G	17 mm.	++
5	B.Ç	4 mm.	⊖
6	H.E	7 mm.	⊖
7	F.B	15 mm.	⊖
8	A.D	5 mm.	⊖
9	S.A	3 mm.	⊖
10	A.A	8 mm.	⊖
11	S.Ç	13 mm.	⊖
12	Z.Y	6 mm.	⊖
13	M.S	16 mm.	++
14	T.V	4 mm.	⊖
15	Z.İ	3 mm.	⊖
16	Z.K	11 mm.	⊖
17	F.K	7 mm.	⊖
18	S.K	14 mm.	⊖
19	F.Ç	2 mm.	⊖
Total olumlu sonuç		7	3

Tartışma

Kist hidatik hastalığının tanısında en fazla kullanılan serobiyolojik test Casoni testidir. 1911 yılında Casoni tarafından kist hidatik sıvısı intradermal test olarak kullanılmış ve elde edilen sonuçların bu hastalarda yüksek oranda müsbet olması, testin dünyada çok yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Çeşitli araştırmalar intradermal test doğruluğunun % 80-95 arasında değiştiğini göstermektedir.⁸ Casoni testini kist hidatikli vakalarımızda % 69 oranında olumlu bulduk Kemal T. Abou-Daud¹ kendi serisinde % 64.5 oranında, Arabatzis⁴ ise % 73 nisbetinde olumlu olduğunu rapor etmiştir. Casoni testi ile elde ettiğimiz sonuç bir çok araştırmacıların neticeleri ile karşılaştırıldığında büyük bir farklılık göstermemektedir. Casoni testi kist hidatik

tanısında fazla güvenilir bir test değildir. Çünkü Casoni testinde antijenin nitrojen miktarının reaksiyonun teşekkülünde önemi vardır. Kagan,^{7,8} antijende fazla nitrojenin kontrol gruplarında bir çok yalancı olumlu sonuçlara yol açtığına işaret etmiştir. Intradermal testde kullanılacak antijenin 1 ml. nin 12-15 mcg nitrojen ihtiva etmesini önermiştir. Casoni deri testi bir dizi hastalıkta yalancı olumlu reaksiyon vermektedir. Tenya, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom, eritema marjinatum, multipl myeloma, hypogammaglobulinemia, agammaglobulinemia, karsinomatozis, leishmania, tüberküloz, hepatit gibi hastalıklarda yalancı olumlu reaksiyon görülür.^{2, 6, 7, 11} Yalancı pozitiflik oranı çeşitli müelliflere göre % 14-18 arasında değişmektedir. Casoni intradermal testi, kistin cerrahi olarak çıkarılmasından, kalsifikasyonundan ve parazitin ölmesinden yıllarca sonra da yine olumlu bulunmaktadır.¹³ Casoni testinde yalancı pozitifliğin çok olması Dennis isimli araştırmacıyı 1937 yılında yeni bir test geliştirmeye zorlamıştır. Dennis tekniği ile hazırlanan antijenlerin biyolojik testlerde daha iyi netice verdiği ve bu antijenin özelliğini uzun süre muhafaza ettiği bildirilmektedir. Bu testi Casoni ile uygulayan Akkaynak-Enacar,³ Casoni ile pozitiflik veren 17 vakasında Dennis testinin reaksiyon vermediğini göstermiştir.

Shistosoma mansoni, *fasciola hepatica*, *tenia saginata*, *ekinokokus multilocularis* gibi parazitlerin antijenleri kist hidatik sıvısındaki antijen ile aynı yapıya sahiptir.^{5, 9, 10} Bu nedenle kist hidatik tanısında kullanılan serolojik testlerde sık olarak çapraz reaksiyon görülür. Vural,¹⁵ serolojik ve allerjik testlerde, H.nanalı şahıslarında *tenia saginata* vakalar gibi kist hidatik antijeniyle pozitif reaksiyon verebileceğini göstermiştir.

Ondokuz parazitöz vakasına tatbik edilen Casoni deri testi 7 vaka da (% 36,8) olumlu sonuç verdi. Casoni deri testine güvenmenin doğru olmadığı parazitöz ile kist hidatik arasında çapraz reaksiyona yol açtığı çalışmamızda da görülmektedir. Olumlu sonuç veren kist hidatikli grup ile parazitöz grubunun istatistiki karşılaştırılması önemli bulunmuştur ($P < 0.05$).

Kist hidatik hastalığının tanısında sıklıkla kullanılan kompleman fiksasyon (Weinberg) testinde de antijen olarak kist hidatik sıvısı kullanılır. Kompleman fiksasyon testinin sensitivitesi çeşitli araştırmacıların raporlarına göre % 36 ile % 93 arasında değişmektedir. Kist hidatik'den başka bazı hastalık hallerinde kist hidatik antijeni ile yapılan kompleman fiksasyon testinde (örneğin: *Tenia saginata*, *H.nana*, kanser, metastatik vakalarda, tüberküloz, siroz, hepatit) yalancı olumlu reaksiyon tespit edildiği bilinmektedir. Kompleman fiksasyon testinin diğer serolojik aglutinasyon metotlarına nispetle

daha yüksek yalancı olumlu reaksiyon gösterdiği görülmektedir.⁹ Vural ve arkadaşları¹⁴ değişik hastalıklarda görülen yalancı olumlu Weinberg reaksiyonlarını hasta serumunda bulunan anormal bir gammaglobulinin antijende var olan bir faktör ile aglutinasyon meydana getirmesine bağlamaktadırlar.

29 kist hidatik vakasına uyguladığımız kompleman fiksasyon (Weinberg) testinde (% 62) olumlu sonuç alınmıştır. 19 parazitozlu vakada (% 15) olumlu netice tespit edilmiştir. Her iki grubun istatistiksel karşılaştırılmasında fark önemli bulunmuştur. ($P < 0,01$) Bu bulgular da kist hidatik vakaları ile parazitoz vakaları arasında çapraz reaksiyonun varlığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Abou-Daud, K. T.: Comparison of the indirect haemagglutination, intradermal, and Complement fixation test in hydatid disease, and observations on the fertility of hydatid cysts in humans: Amer. J. Trop. Med. Hyg. 14: 760, 1965.
2. Aguilina, T., Chun, Y. E.: Echinococcus disease, Amer J. Gast. 43: 334, 1965.
3. Akkaynak, S., Enacar, N.: Hidatik kist hastalığının teşhisinde Dennis antijeni ve değeri., Tüber ve Tor. Mec. 12: 192, 1964.
4. Arabatsiz, G., Papapanagiotou, J.: Laboratory test in hydatid disease a Comparison of the indirect haemagglutination, Complement-fixation and intradermal tests: Bull. Wld. Hlth. Org. 28: 266, 1963.
5. Bout, D., ve ark.: Purification d'un antigene specifigue de liquide hydatique. Ann. Immunol. (Inst. Pasteur): 125: 775, 1974.
6. Frankel, S., Sonnenwih, A. C.: Clinical laboratory methods an diagnosis. I Ed. St. Louis, Gv Mosby Comp. 1963, 965.
7. Kagan, I. G.: A review of serological test for the diagnosis of hydatid disease, Bull. Wld. Hlth. Org. 39: 25, 1968.
8. Kagan, I. G., Norman, L., Dorothy, S. A.: Studies on echinococcosis serology of crude and fractionated antigens prepared from echinococcus granulosus and echinococcus multilocularis. Amer. J. Trop. Med. Hyg. 9: 248, 1960.
9. Larsh, J. E.: Transmission from mother to offspring of immunity against the mouse cestode, Hymenolepis nana var. fraterna. Am. J. Hyg. 36: 187, 1942.
10. Larsh, J. E.: Serological studies on the mouse strain of the dwarf tapeworm. Hymenolepis nana var. Fraterna. Am. J. Hyg. 27: 289, 1943.
11. Magath, T. B.: The antigen of echinococcus. Amer. J. Clin. Path. 31: 1, 1959.
12. Ritchie, L. S.: Ether sedimentation technique for routine stool examinations. Bull US Army Med. Dept. 8: 326, 1948.
13. Roelants, G. E., Goodman, J. W.: Tolerance induction by an apparently non-immunogenic molecule, Nature, 227: 175, 1970.
14. Vural, S., ve ark.: Weinberg testinde görülen yalancı pozitif reaksiyonlar üzerine. İst. Üniv. Tıp Fak. Mec. 27: 149, 1964.
15. Vural, S.: Hidatik kist, Taenia saginata ve Hymenolepis nana aras ndaki antijenik münasebetler. XVII. Milli Türk Tıp Kong. Tutanak. Çelik cilt Matbaası, İstanbul, 1964.

Sıçan Pankreasında Dış Salgı Oluşturan Son Kısım Hücrelerinde Pilocarpinle Uyarılmadan Sonra Ortaya Çıkan Yapı Değişiklikleri*

Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeyinde İnceleme

Dr. Deniz Balta**

Giriş

Pankreas bezinde dış salgı işleviyle yükümlü bölümler, örnek salgı yapısı göstermeleri nedeniyle şimdiye değin yapılan çalışmalar için uygun materyel olmuşlardır.¹

Seröz bezlerde salgılamamanın olaylanması üzerinde yapılan çalışmalar uzun zamandan beri süregelmektedir.²⁻⁴

Pankreas dış salgı hücrelerinde salgılama işlevinin izlediği ana evreler ayırddedilebilmektedir. Bezde üretilen enzimlerin artışına koşut olarak, salgılamamanın artışı ya da salgılama hızının değişmediği tartışmalıdır.⁵

Pankreas dış salgılamasını iki önemli etken düzenler. Sinirsel etkenler ve hormonal etkenler. Sinirsel etkenler, parasempatik ve sempatik uyarılmayla belirlenir. Parasempatomimetiklerin salgılatıcı etkisi çok güçlüdür. Pilocarpin enzimlerden zengin bir salgılamaya neden olur.⁶

Araştırmalarda pankreasın sinirsel yoldan uyarılması için pilokarpin sıklıkla kullanılmıştır.^{1,7} Parasempatomimetik pilokarpin salgılamamanın boşaltma evresine etki yapar. Geri dönüşlü olarak hücre içi metabolizmayı etkilemez. Bu konudaki araştırmalar halen sürmektedir.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışmalarından.

** Aynı Fakülte Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

Bu çalışmada, salgılama olayıyla birlikte onu izleyen hücre içi değişiklikler sinirsel uyarılmadan sonra incelendiler. Uyarının etkisiyle salgılama işlevi arasında bağlantı kurma amacı güdüldü. Parasempatik salgılatıcı olarak pilokarpin kullanıldı. Pilokarpinin pankreas son kısmalarının dış salgı hücrelerinde oluşturduğu yapı değişiklikleri ışık ve elektron mikroskobu düzeylerinde ayrı ayrı incelendi. Uyarılmayı izleyen değişik zaman aralıklarında, ince yapı ayrıntıları karşılıklı olarak belirlendi. Sinirsel uyarılmaya hücrelerin oluşturduğu salgılama tepkisi ortaya konmaya çalışıldı.

Materiyel ve Yöntemler

Bu çalışmada yaklaşık 200 gr ağırlığında 11 adet ergin, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Merkezinde üretilmiş, İsviçre tipi beyaz erkek sıçanlar kullanıldı. Tüm hayvanlar deneyden 24 saat önce yalnızca su verilerek aç bırakıldılar. Kontrol grubu olarak, ikisi tok, diğerleri yalnızca su verilerek aç bırakılan 4 sıçan kullanıldı. Deney grubunu oluşturan her sıçan için, salgılatıcı maddenin miktarı ağırlığa göre saptandı. Yedi sıçana sinirsel uyarıcı pilokarpin nitratin (Sigma Chemical Comp.) % 0,9 luk fizyolojik tuzlu su içindeki eriyiği 160 mg/kg olarak steril şartlarda periton içi verildi.⁸

Pilokarpin verilmesinden sonraki 1/2., 1., 3., 6., 8., 10. ve 12. saatlerde sıçanlar kalplerine hava verilerek öldürüldüler. Karınları açılarak pankreasları çıkarıldı. Gövdenin birbirine yakın orta bölgelerinden alınan organ parçaları, ışık ve elektron mikroskobu çalışmaları için ayrı ayrı işlemlendirildiler.

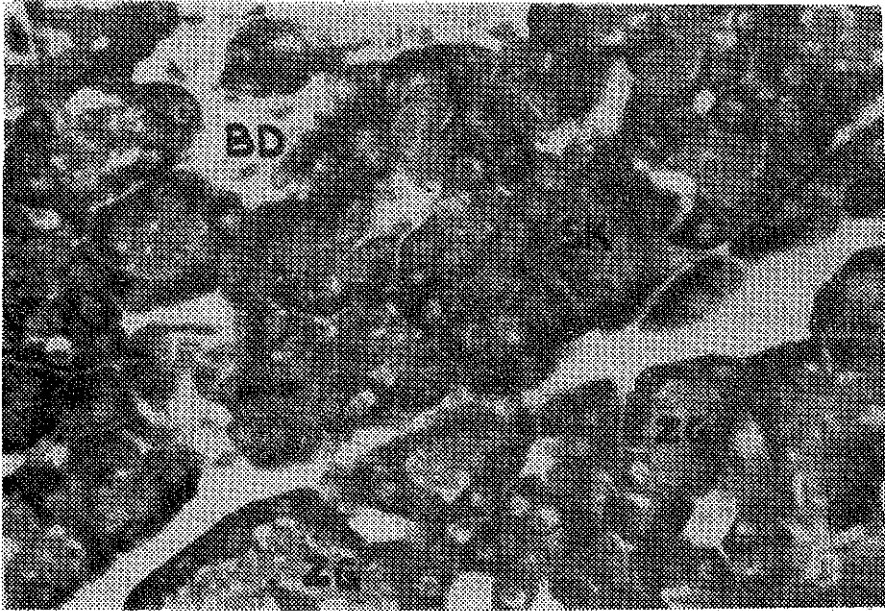
Işık mikroskobu düzeyindeki incelemeler için organ parçaları formal-salin solüsyonunda 24 saat tespit edildikten sonra bilinen yöntemlerle parafin blokta elde edildi. Kesitler filoksin-metilen mavisi birleşik boyasıyla boyandılar.⁹

Elektron mikroskobu düzeyindeki incelemeler için doku parçaları 1/15 M fosfat tamponu içindeki % 2,5 glutraldehit, % 1 akrolein karışımında (pH 7,2) 3 saat birinci kez tespit edildiler. Daha sonra yine aynı tampon içindeki % 1 osmiyum tetroksit solüsyonunda 2 saat süreyle ikinci kez tespit edildiler.¹⁰

Tespitten sonra dereceli etil alkol serilerinden geçirilerek suyu alınan organ parçaları Araldit'e gömüldüler. İnce kesitler önce kurşun sitrat, sonra uranil asetatla ardarda boyandılar. Carl Zeiss 9S 2 ye dönüştürülmüş, EM 9 A elektron mikroskobunda incelendiler.

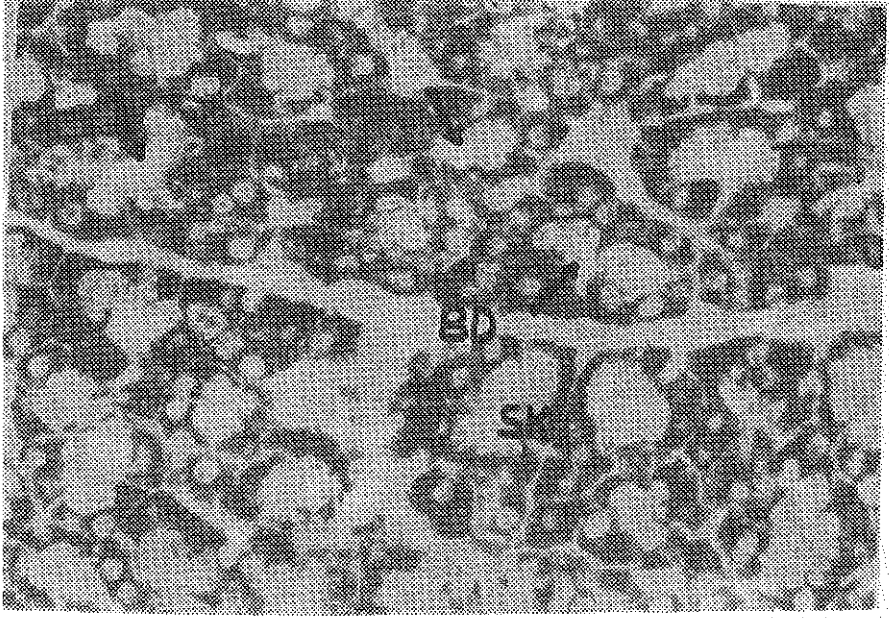
*Bulgular***IŞık Mikroskobu Bulguları**

Kontrol grubundan tok siçanlarda, pankreas diş salgısını oluşturan son kısımlar yuvarlak, oval ya da düzensiz biçimliydi. Son kısım hücrelerinden bazılarında salgının birikimi belirgindi. Arada salgılamakta olanlar seçildiler. Son kısımları oluşturan hücrelerde atılmaya hazırlanan zimogen granüllerin apikal sitoplazmada toplandıkları görüldü. Apikal sitoplazmada zimogen granüller asidofil pembe, bazal sitoplazmaya, bazofil mavi renge boyandı. Çekirdekler yuvarlak biçimli, çekirdekçikler belirgindi. Orta salgı boşlukları dardı. Son kısımlar arasında ince bağ dokusu bölmeleri ayırıldı (Şekil 1).

**Şekil 1**

Kontrol. Tok siçanların pankreasları gözleniyor. Hücrelerde apikal sitoplazmada toplanan zimogen granüller seçilmekte. Bazı son kısımların zimogen granüllerini boşalttığı belirgin (oklar). SK, son kısım; ZG, zimogen granül; BD, bağ dokusu, Filoksin-Metilen mavisi. X 40.

Kontrol grubunu oluşturan aç bırakılmış siçanların pankreas son kısım hücrelerinin bazılarında, zimogen granüllerin birikimi belirgindi. Salgı granülleriyle dolu son kısımlar arasında uzun süreli aç bırakılmadan sonra bile salgılayanın olaylandığını belgeleyen son kısımlar ilgiyi çekti. Bu son kısımlarda orta salgı boşlukları geniŐttiler (Şekil 2).



Şekil 2

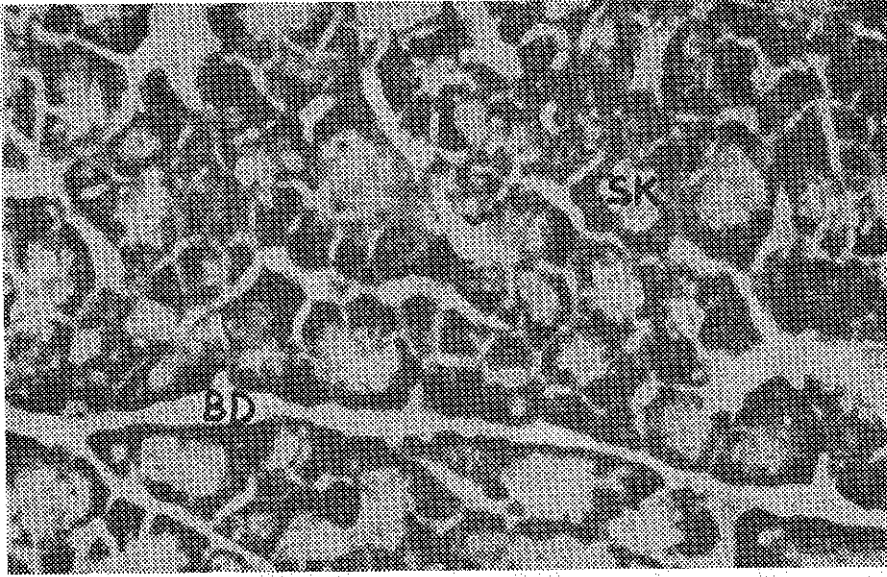
Kontrol. Aç bırakılan sıçanların pankreaslarındaki son kısımlar gözleniyor. Oklar, zimogen granüllerde birikim ve salgı granüllerinin boşaltılmasından sonra orta salgı boşluklarının belirginleşmesi; SK, son kısım; BD, bağ dokusu, Filoksin-Metilen mavisi. X 40.

Pilokarpınle etkilenmenin 1. saatinde, son kısım salgı hücrelerinde salgılamamanın olaylandığı salgı materyelinin hücre apikal yüzünde biriktiği seçildi. Salgısını bitirmiş son kısımlar, salgılamakta olanlarla bir arada izlendi (Şekil 3).

Pilokarpınle etkilenmenin 3. saatinde, son kısım salgı hücrelerinin pek çoğunun salgılarını boşalttıkları seçildi. Salgısını boşaltmış son kısım hücrelerinin sitoplazmalarında ufak vakuoller oluştu. Bunların daha çok apikal sitoplazma boyunca toplandıkları dikkati çekti (Şekil 4).

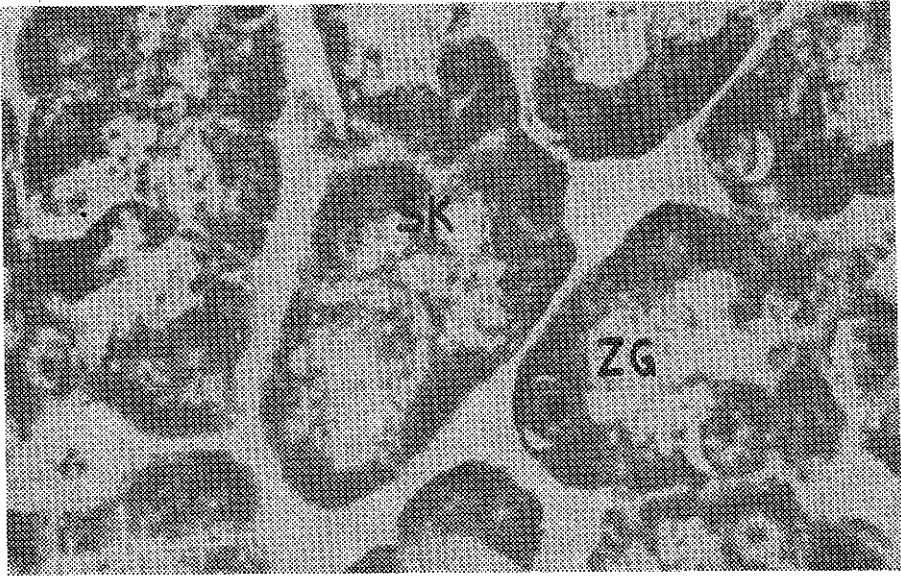
Pilokarpınle etkilenmenin 6. saatinde, son kısımlarda salgı birikimi ve atılımı birarada gözlemlendi. Salgılarını boşaltmış son kısımlarda orta salgı boşlukları dar, salgılamakta olanlardaysa genişti. Salgı hücreleri içinde küçük vakuoller belirgindi (Şekil 5).

Pilokarpınle etkilenmenin 8. saatinde, salgılamamanın süregeldiğini simgeleyen içleri salgıyla dolu orta salgı boşlukları ayırıldı. İleri bü-yütmelerde salgının, orta salgı boşluğuna verildiği iyi belirgindi.



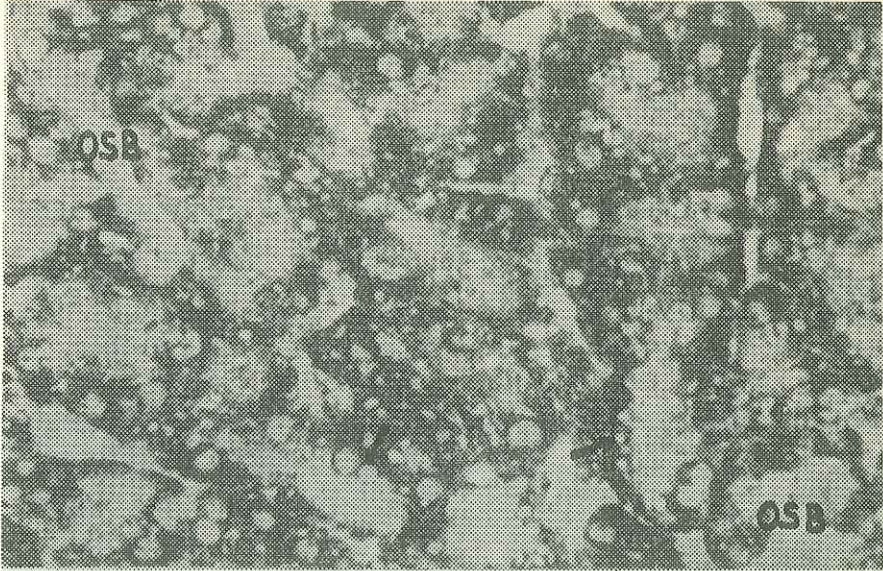
Şekil 3

Pilokarpinle etkilenmenin ilk saatinde pankreas son kısım hücrelerinde salgılamannı olaylandığı, zimogen granüllerin apikal sitoplazmada biriktiği gözleniyor. SK, son kısım; BD, bağ dokusu, Filoksin-metilen mavisi. X 40.



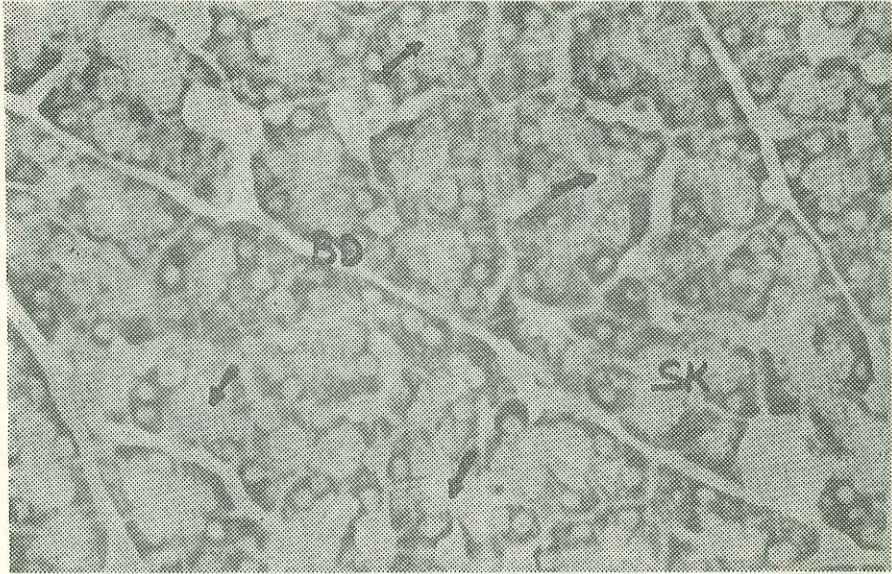
Şekil 4

Salgılarını boşaltmış ve boşaltılmakta olan son kısım hücreleri ileri ışık mikroskobu büyütmesinde gözleniyor. SK, son kısım; ZG, zimogen granül. Filoksin-metilen mavisi. X 100.



Şekil 5

Pilokarpine etkilenmenin 6. saatinde, son kısım hücrelerinde salgı birikimi ve atılımı birlikte gözleniyor. Salgı hücrelerinde ufak vakuoller belirgin (oklar). SK, son kısım; OSB, orta salgı boşluğu. Filoksin-metilen mavisi. X 40.



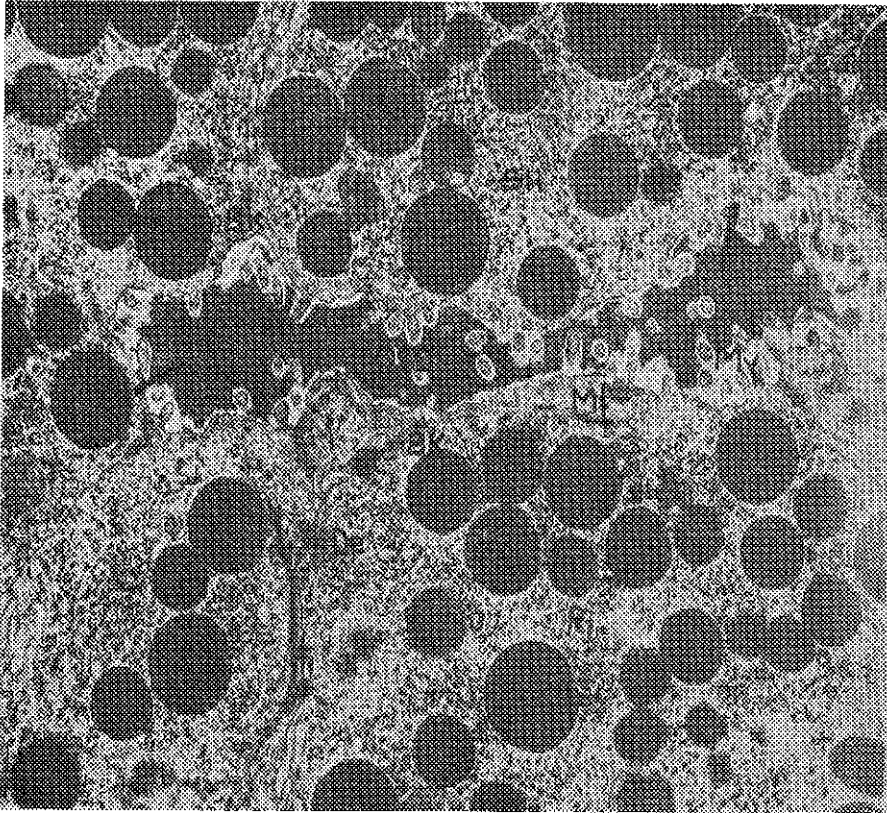
Şekil 6

Pilokarpine 12 saat etkilenmiş pankreasda son kısım dış salgı hücrelerinde zimogen granül birikiminin yanısıra salgı atılımında olaylandığı görülüyor. Orta salgı boşluklarının genişliği değişkenlik göstermekte (oklar). SK, son kısım; BD, bağ dokusu. Filoksin-metilen mavisi. X 40.

Etkilenmenin 10. saatinde, biriken salgı granüllerinin birçok son kısmı doldurduğu izlendi. 12. saatte, salgı birikiminin yanısıra boşaltmanında olaylandığı gözlemlendi. Orta salgı boşluğu, salgısını boşaltan son kısımlarda genişledi (Şekil 6).

Elektron Mikroskobu Bulguları

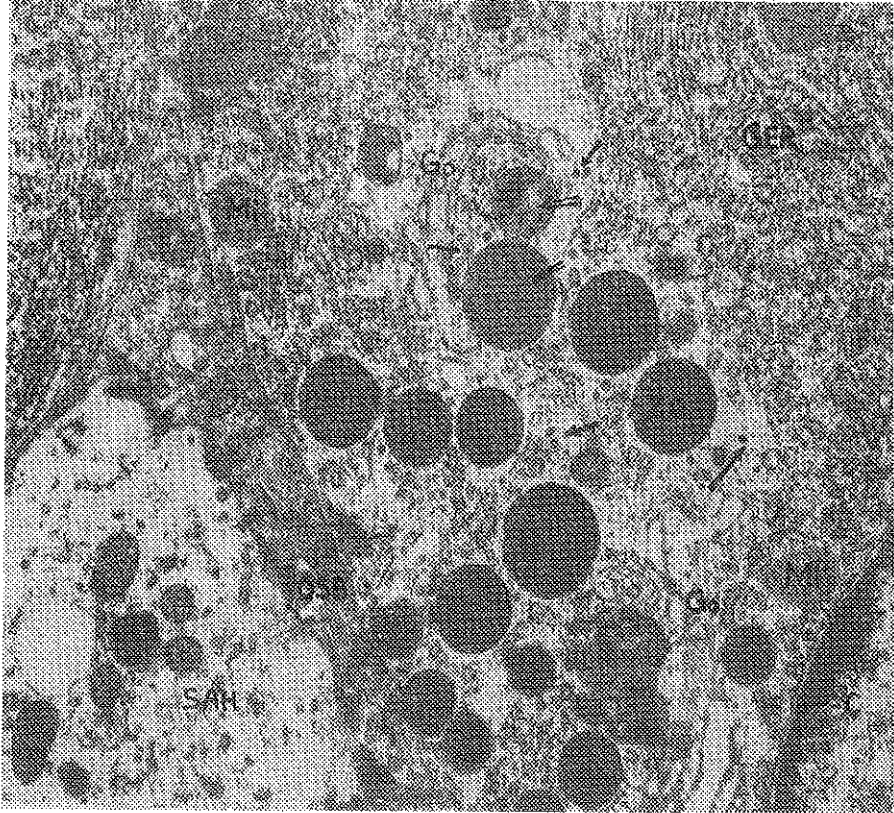
Kontrol grubundan tok siçanların pankreaslarında son kısımları oluşturan diş salgı hücreleri tepeleri orta salgı boşluğuna yönelik piramid biçiminde gözlemlendiler. Apikal sitoplazmaları homogen, yoğun salgı materyelini kapsayan yuvarlağımsı biçimde zimogen granüllerle doluydu. Hücreler yan yüzlerinden orta salgı boşluğuna yakın bölümde bağlantı kompleksleriyle birbirlerine kenetlenmiŐlerdi (Şekil 7).



Şekil 7

Kontrol. Tok siçanların pankreas son kısımlarını çevreleyen hücrelerin orta salgı boşluğuna bakan apikal bölümlerinin ayrıntılı yapısı gözleniyor. Orta salgı boşluğu zimogen granül kapsamına eş bir salgıyla dolu (oklar). Bazı zimogen granüllerin birbirleriyle birleşmekte oldukları belirgin (çift oklar). OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; BK, bağlantı kompleksi; De, desmozom; ZG, zimogen granül; Mv, mikrovillus; Mf, mikrofilaman; Ri, ribozom. Kurşun sitrat. X 25500.

Sitoplazma içinde çekirdekler yuvarlak ve bazale yakındı. Sitoplazma bazal ve yan bölgeleri birbirine paralel düzenlenme gösteren granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarıyla doldurulmuştu. Granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarının ince tanecikli materyelle dolu olduğu dikkati çekti (Şekil 8).



Şekil 8

Kontrol. Tok sıçanlarda pankreas son kısım hücresinde apikal sitoplazmadan ayrıntılı bir görünüm. Oklar, örtülü-örtüsüz kesecikler; çift oklar, olgunlaşmakta olan granüller; OSB, orta salgı boşluğu; ZG, zimogen granül; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; SAH, sentroasiner hücre; Ç, çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu. Kurşun sitrat. X 25500.

Zimogen granüllerin arasındaki sitoplazma bölümlerinde granüllü endoplazma retikulum sarnıçlarıyla, bağımsız ribozomlar izlendi. Mitokondriyonlar oval biçimliydi (Şekil 7).

Salgılaşmanın olageldiğini belgeleyen son kısımlarda orta salgı boşluğunun genişlediği saptandı. Orta salgı boşluğunu çevreleyen üst yüz hücre zarı boyunca kısa, düzensiz mikrovilluslar gözlemlendi. Orta salgı

boşluklarının zimogen granül kapsamına eş materyelle dolu olduğu dikkati çekti (Şekil 7). Bazı son kısımların orta salgı boşluğuna sentroasiner hücreler sarkmıştı.

Son kısımları oluşturan dış salgı hücrelerinde, apikal sitoplazmada yerleşik Golgi kompleksi granüllü endoplazma retikulumuna bitişik bölümde birbiri içine geçmiş uzun-dar sarnıçlardan oluşmuştu. İç bölümde küçük örtülü ve örtüsüz keseciklerle birarada iç yüz sarnıçlardan koparak ayrılan ya da ayrılmakta olan çift zarla çevrili, farklı büyüklükteki olgunlaşmakta olan granüller gözlemlendiler. Kapsamları ince tanecikliydi (Şekil 8).

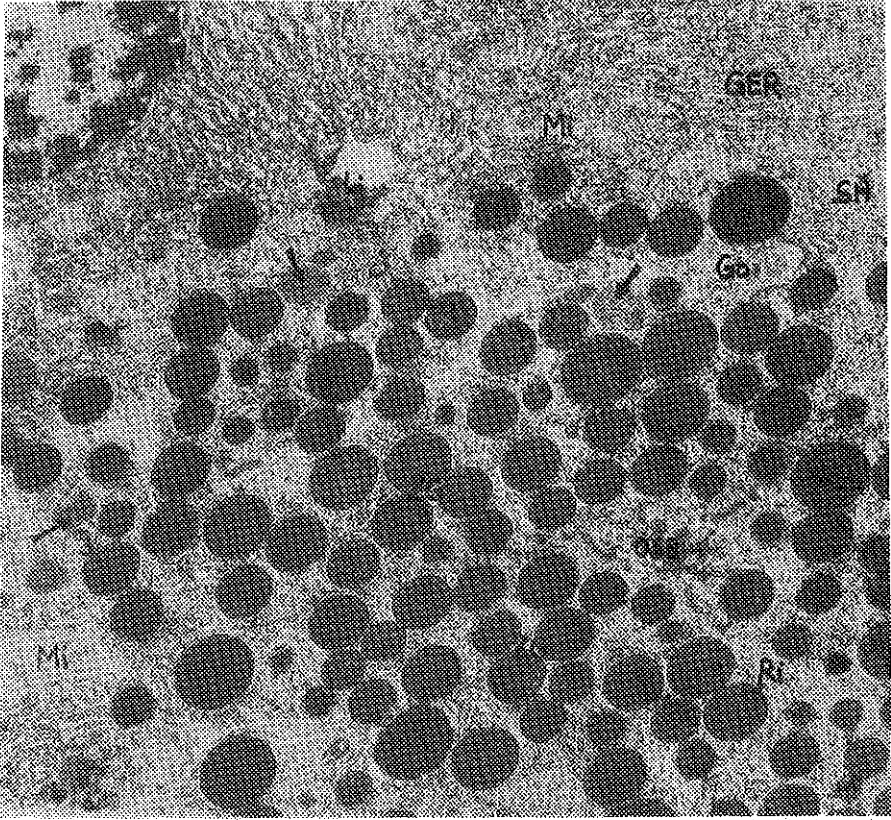
Kontrol grubunu oluŐturanlardan aç bırakılmış siçanların pankreas son kısımlarını oluşturan dış salgı hücrelerinin apikal sitoplazmalarının eş yoğunlukta zimogen granüllerle dolu olduğu göze çarptı. Orta salgı boşlukları daralmış olup içleri yoğun salgı materyeliyle doluydu. Orta salgı boşluğu çevresinde toplanmış zimogen granüllerin çapları farklıydı. Aralarında yer yer olgunlaşmakta olan granüllerin varlığı dikkati çekti. Lizozomlar belirgindi. Hücrelerin bazaliyle yan sitoplazma bölümlerinde granüllü endoplazma retikulumu yaygındı; sarnıçlar paralel düzendeydi (Şekil 9).

Pilokarpine etkilenmenin 30. dakikasında, pankreas son kısımlarında salgılamaya sürecindeki hücrelerle, salgı biriktirme sürecindeki bir arada gözlemlendiler. Salgı biriktirme sürecindeki koyu hücrelerde granüllü endoplazma retikulumunun yaygın dağılımı çok belirgindi. Granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları birbirine paralel ya da içiçe yarım daireler biçimindeydiler. Sarnıçların yer yer genişlediği, içlerinin orta yoğunlukta bir materyelle dolu olduğu dikkati çekti.

Bazı hücrelerde granüllü endoplazma retikulumuna komşu geniş Golgi kompleksi sahaları izlendi. Golgi kompleksinin iç yüzünde örtülü ve örtüsüz keseciklerle, olgunlaşmakta olan salgı granülleri belirgindi (Şekil 10). Granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları arasında yoğun cisimler, zar artıkları kapsayan otofajik vakuoller seçildiler (Şekil 11).

Salgılamaya sürecindeki hücrelerde zimogen granüllerin apikal sitoplazmada toplandığı görüldü. Granüller büyüklük ve yoğunluk bakımından deđiŐkendiler. Ortalarında yoğun bir özün yer aldığı çevresi ince tanecikli açık renk bir materyel içeren atipik granüller ayırdedildi (Şekil 12).

Etkilenmenin 1. saatinde son kısımları oluşturan dış salgı hücrelerinde salgı atılımı iyi belirgindi. Salgı boşalmasına bağlı olarak granül kapsamı değişik hücreler ayırdedildi. Hücrelerde değişik kapsamlı se-



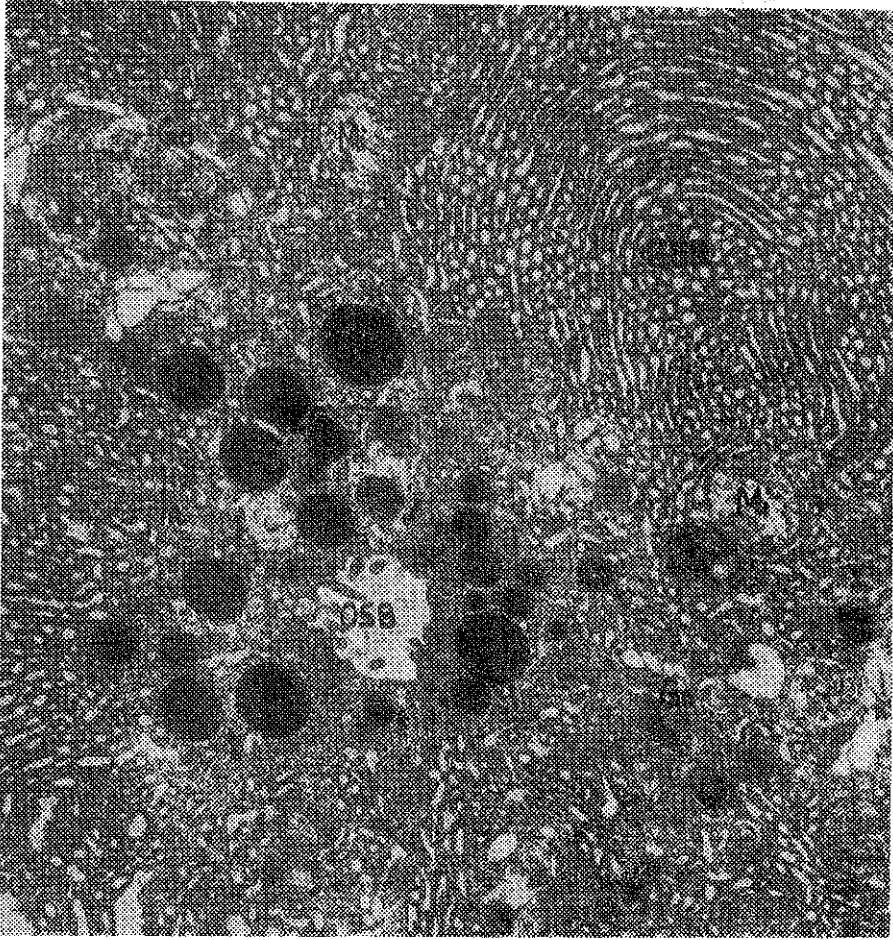
Şekil 9

Kontrol. Aç sıçan pankreasında bir son kısmı çevreleyen hücrelerin ayrıntılı yapıları gözleniyor. Oklar, olgunlaşmakta olan granüller; OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; ZG, zimogen granül, Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; Li, Lizozom, GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, ribozom. Kurşun sitrat. X 14100

konder lizozomlarla birarada içleri hücre artıklarıyla dolu, belirgin zarla çevrelenmiş otofajik vakuoller ayırdedildiler. Orta salgı boşluğu içinde atılmış salgı materyeli genellikle yoğun görünümdeydi.

Bazı son kısım hücrelerinde zimogen granüller çok azdı; granüllü endoplazma retikulumunun yaygın dağılımı iyice belirginleşti. Bu hücrelerde sarnıçlar genişlediler. İçleri orta yoğunlukta bir materyelle doldu (Şekil 13).

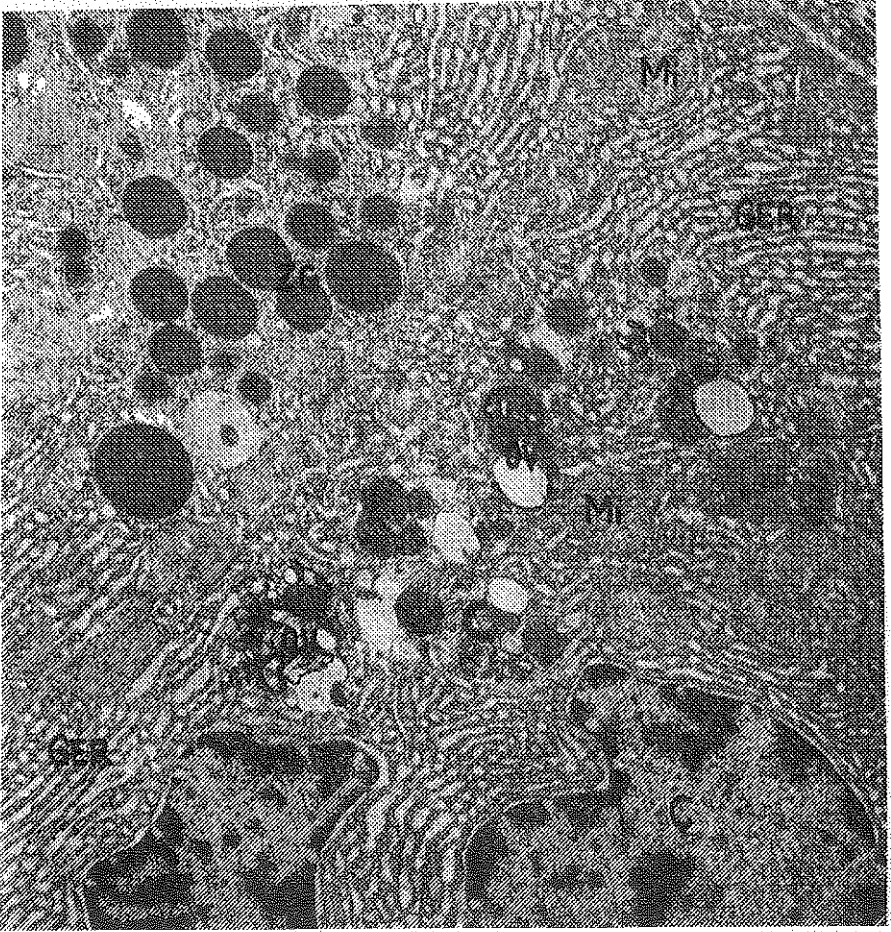
Pilokarpine 3 saat etkilenmiş sıçanların pankreas son kısım dış salgı hücrelerinde, salgının üretme, biriktirme ve boşaltma süreçlerindeki ince yapı değişiklikleri birarada sergilendi. Buldukları sürece göre hücreler değişik yoğunlukta idi. Apikal sitoplazmada toplanan zimogen granüllerin çapları değişkendi (Şekil 14).



Şekil 10

Pilokarpine etkilenmenin 30. dakikasında, bir son kısmın orta salgı boşluğuyla onu çevreleyen hücrelerin apikal bölge ayrıntıları gözleniyor. Oklar, üst ve yan yüz hücre zarının hemen altındaki, az yoğun materyel kapsayan kesecikler; Çift oklar, Golgi kompleksinin iç yüzündeki örtülü ve örtüsüz kesecikler; OSB, orta salgı boşluğu; BK, bağlantı kompleksi; İn, interdigitasyon, ZG, zimogen granülü; Go, Golgi kompleksi; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Mi, mitokondriyon; Li, lizozom. Kurşun sitrat. X 14100.

Üretim sürecindeki hücrelerde, granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarının sıkıca biraraya geldikleri, yer yer genişledikleri görüldü. Genişleyen sarnıçların içleri orta yoğunlukta bir materyelle doluydu. Golgi kompleksi oldukça geniş bir bölgeye yayılmıştı; içinde genişlemiş sarnıçlar, küçük kesecikler, değişik büyüklükte olgunlaşmakta olan granüller seçildiler (Şekil 14). Golgi kompleksine ve çekirdeğe yakın böl-



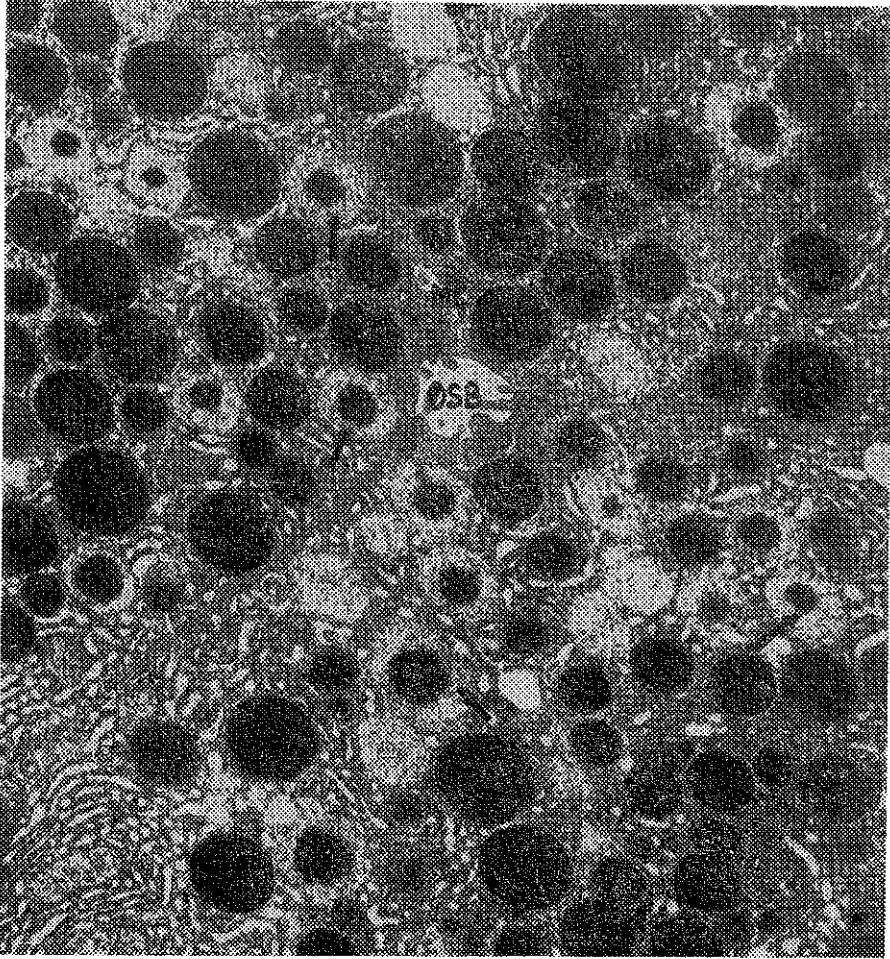
Şekil 11

Pilokarpinle etkilenmenin 30. dakikasında, son kısımları oluşturan hücrelerin ince yapı ayrıntıları görülüyor. Ç, Çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu; ZG, zimogen granül; Mi, mitokondriyon, OV, otofajik vakuol. Kurşun sitrat. X 14100.

gelerde içlerinde granülü endoplazma retikulum parçaları, artık zarlar, ribozomlar, miyelin benzeri oluşumlarla yoğun materyeli kapsayan otofajik vakuoller gözlemlendi (Şekil 14).

Boşaltma ve biriktirme sürecindeki hücrelerde, granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları düzensizdi. Çapları değişik zimogen granüller apikal sitoplazmada toplanmıştı; aralarında ince filaman demetleri dikkati çaktı (Şekil 14).

Pilokarpinle etkilenmenin 6. saatinde, değişik salgılama süreçlerini sergileyen hücreler birarada görüldüler. Hücre yüzey ve yan yüz zar-

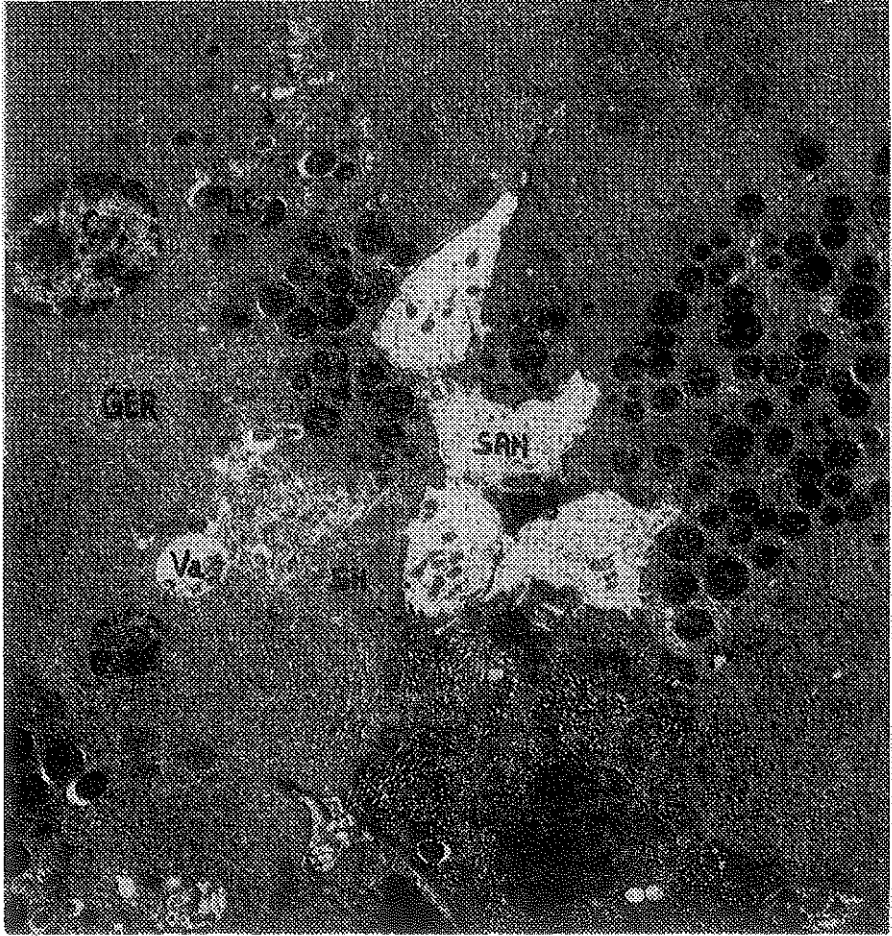


Şekil 12

Pilokarpine etkilenenin 30. dakikasında, pankreasda son kısımlardan birini çevreleyen hücrelerde apikal bölümlerin ince yapı ayrıntıları gözleniyor. Oklar, atipik granüller; OSB, orta salgı boşluğu; ZG, zimogen granül; MC, multiveziküler cisim. Kurşun sitrat. X 14100.

larının altında örtülü ve örtüsüz kesecikler seçildi. Bazı hücrelerde yeni paketlenmiş zimogen granüllerin genişlemiş orta salgı boşlukları çevresinde düzenli bir sıra oluşturdukları dikkati çekti. Böyle granüllerin yoğunluk ve büyüklükleri değişkendi. Aralarında olgunlaşmakta olanlar ayırdedildi. Granüllü endoplazma retikulumu düzenli yapıda ve yaygındı (Şekil 15).

Açık hücrelerdeki granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarının dağılımı düzensizdi. Yer yer genişlemiş sarnıçların içleri orta yoğun-

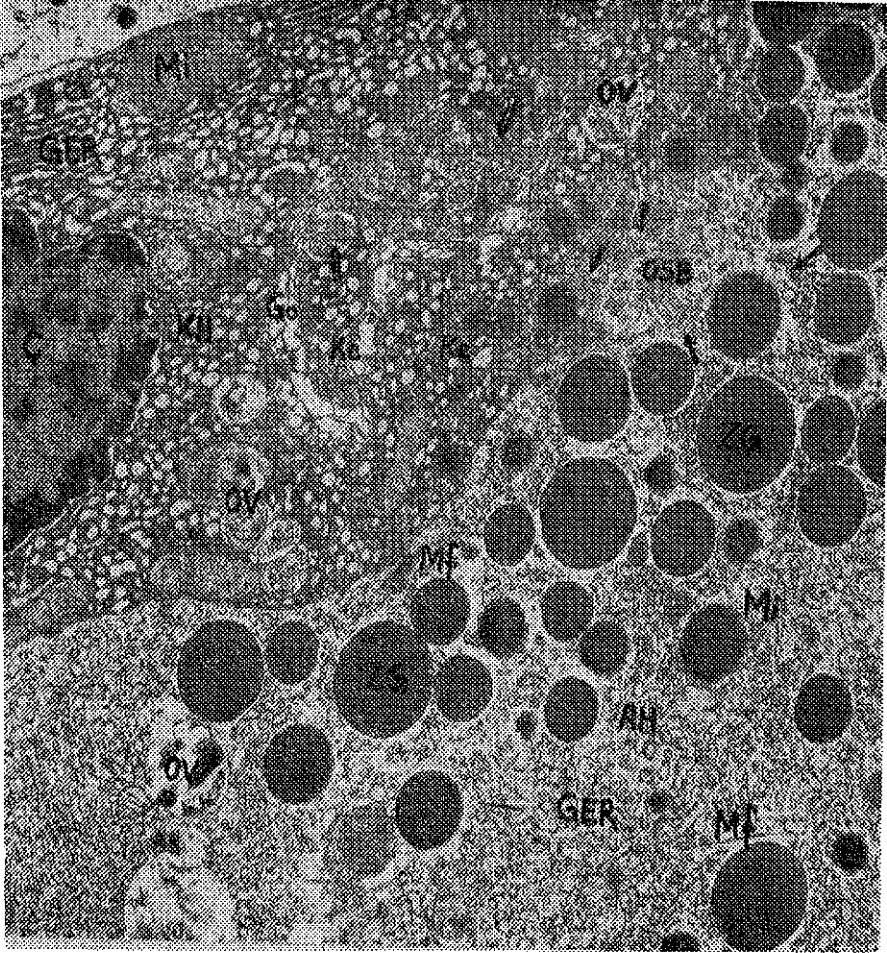


Şekil 13

Pilokarpinle etkilenmeden 1 saat sonra pankreasda son kısımlardan birinin ince yapısı gözleniyor. OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; KH, koyu hücre, ZG, zimogen granül; Ç; çekirdek, GER, granüllü endoplazma retikulumu; Mi, mitokondriyon; Li, lizozom; Va, vakuol; SAH sentroasiner hücre. Kurşun sitrat. X 5700.

lukta bir materyelle doluydu. Bu hücrelerde apikal sitoplazmada genişlemiş Golgi kompleksi sarnıçları, örtülü-örtüsüz kesecikler ve olgunlaşmakta olan granüller izlendi. Bu bölgenin çok yakınında lizozomlar yer aldılar. Zimogen granüller azdı. Bu hücrelerde yan yüzler boyunca oldukça çok sayıda içleri yoğun kapsamlı kesecikler izlendi (Şekil 16).

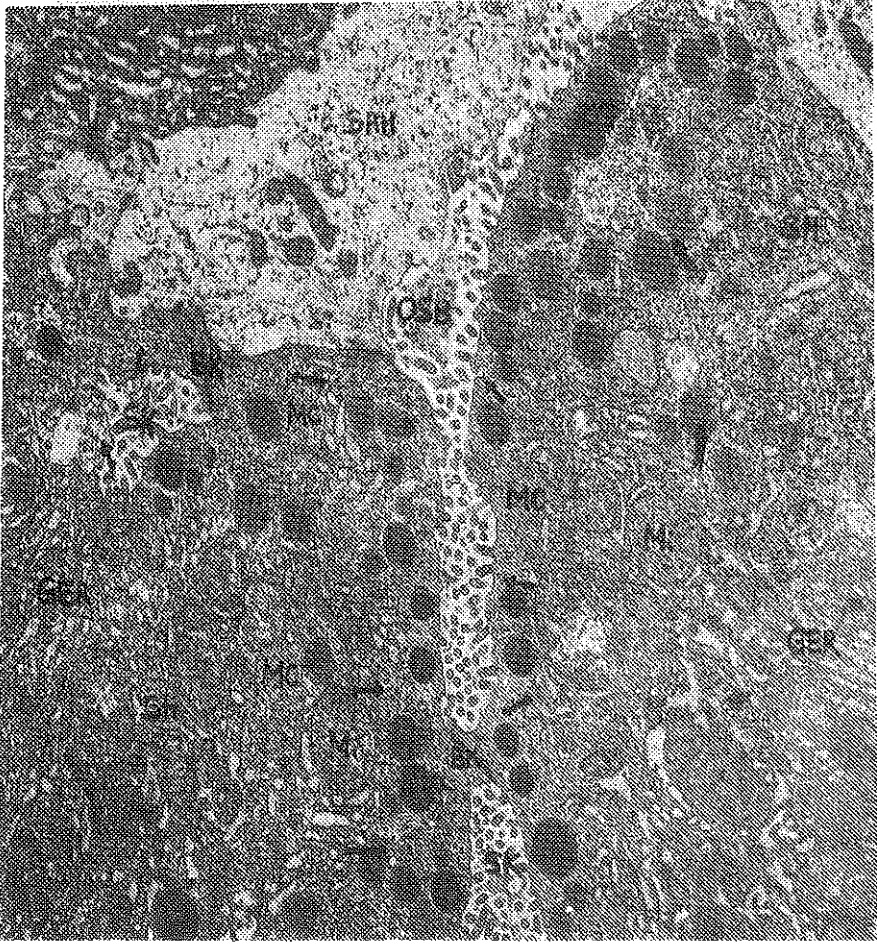
Pilokarpinle etkilenmenin 8. saatinde, hücrelerin bir çoğunun granüllerini boşaltıp salgı üretme sürecine girdikleri saptandı. Orta salgı boşlukları atılan salgı materyeliyle doluydu. Atılan salgı granüllerinin yerini yaygın granüllü endoplazma retikulumu almıştı.



Şekil 14

Pilokarpine etkilenmeden 3 saat sonra pankreasdaki son kısım hücrelerinin ince yapı ayrıntıları gözleniyor. Çift oklar, olgunlaşmakta olan salgı granülleri; oklar, üst yüz hücre zarının hemen altındaki kesecikler; OSB, orta salgı boşluğu; KH, koyu hücre; AH, açık hücre; ZG, zimogen granül; Ç, çekirdek, GER, granüllü endoplazma retikulumu; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; Mf, mikrofilaman; OV, otofajik vakuol; Kc, kesecik. Kurşun sitrat. X 14100.

Etkilenmenin 10. saatinde, pankreasda son kısımları oluşturan dış salgı hücrelerinin büyük çoğunluğu salgıyı üretme ve biriktirme süreçlerini birarada sergilediler. Apikal sitoplazmada toplanan değişken çaplı zimogen granüller oldukça eş yoğunlukta idi. Ayrıca olarak son kısım hücrelerinde zimogen granüllerde biçim değişkenliği oluştu; uzadılar ya da tokmak biçimini aldılar. Böyle hücrelerde apikal sitoplazmada granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları arasında miyeline benzer



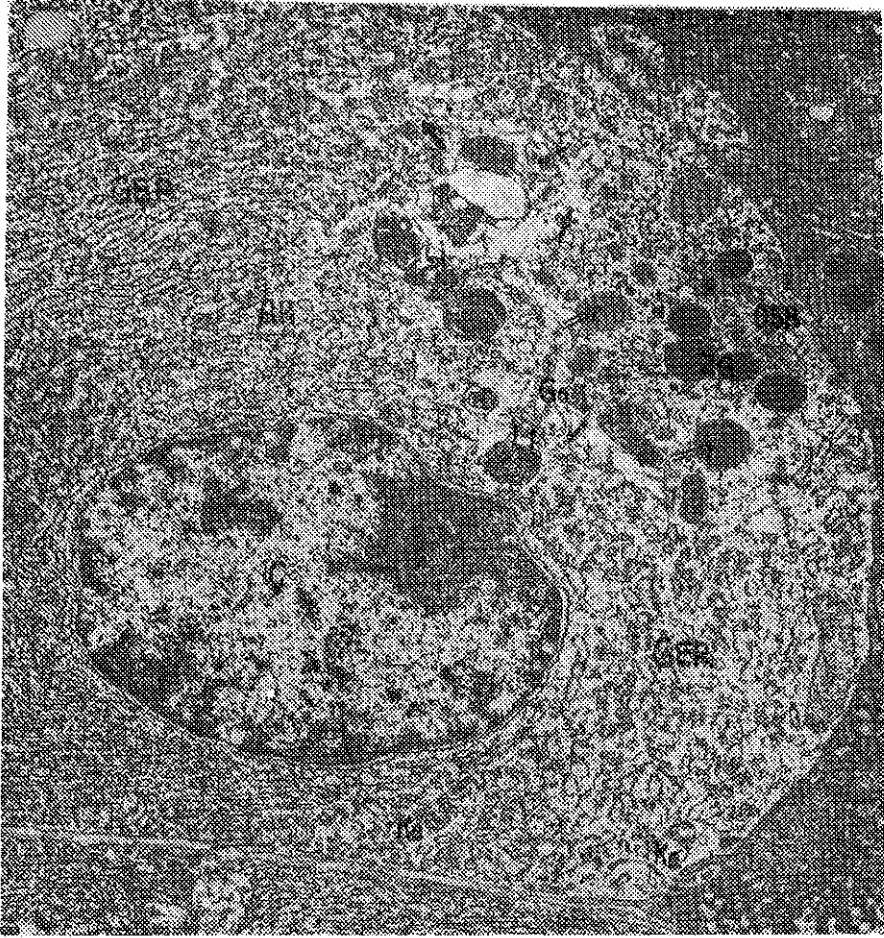
Şekil 15

Pilokarpinle etkilenmeden 6 saat sonra pankreasda son kısımlardan birini çevreleyen hücrelerin apikal bölgelerinin ince yapı ayrıntıları gözleniyor. Çift oklar, olgunlaşmakta olan granüller; Oklar, hücrelerde üst ve yan yüz hücre zarlarının hemen altındaki örtülü-örtüsüz kesecikler; OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; ZG, zimogen granül; GER, granüllü endoplazma retikulumu; MC, Multiveziküler cisim; SK, salgı kanalcığı; Mi, mitokondriyon; SAH, sentroasiner hücre; BK, bağlantı kompleksi.

Kurşun sitrat. X 14100.

oluşumlarla ince tanecikli materyel içeren büyük vakuoller ayırdedildiler (Şekil 17).

Pilokarpinle 12 saat etkilenmiş pankreas son kısımlarını çevreleyen dış salgı hücrelerinin pekçoğu zimogen granüllerle doluydu. Apikal sitoplazmadaki çapları değişken zimogen granüller eş yoğunluktaydılar.



Şekil 16

Pilokarpine etkilenmeden 6 saat sonra pankreasda son kısımları oluŐturun dış salgı hücrelerinden birinin sitoplazma ayrıntıları gözleniyor. Oklar, örtülü-örtüsüz kesecikler; çift oklar, olgunlaşmakta olan granüller. OSB, orta salgı boşluğu; AH, açık hücre; Ç, çekirdek; ç, çekirdekçik; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Go, Golgi kompleksi; ZG, zimogen granül; Ke, kesecik. Kurşun sitrat. X 14100.

Aralarında olgunlaşmakta olanlar da izlendi. Orta salgı boşluğuna atılan salgı materyeli genellikle az yoğundu. Golgi kompleksi oldukça genişledi. Sarnıçları, örtülü-örtüsüz kesecikleri iyi gözlendi (Şekil 18).

Tartışma

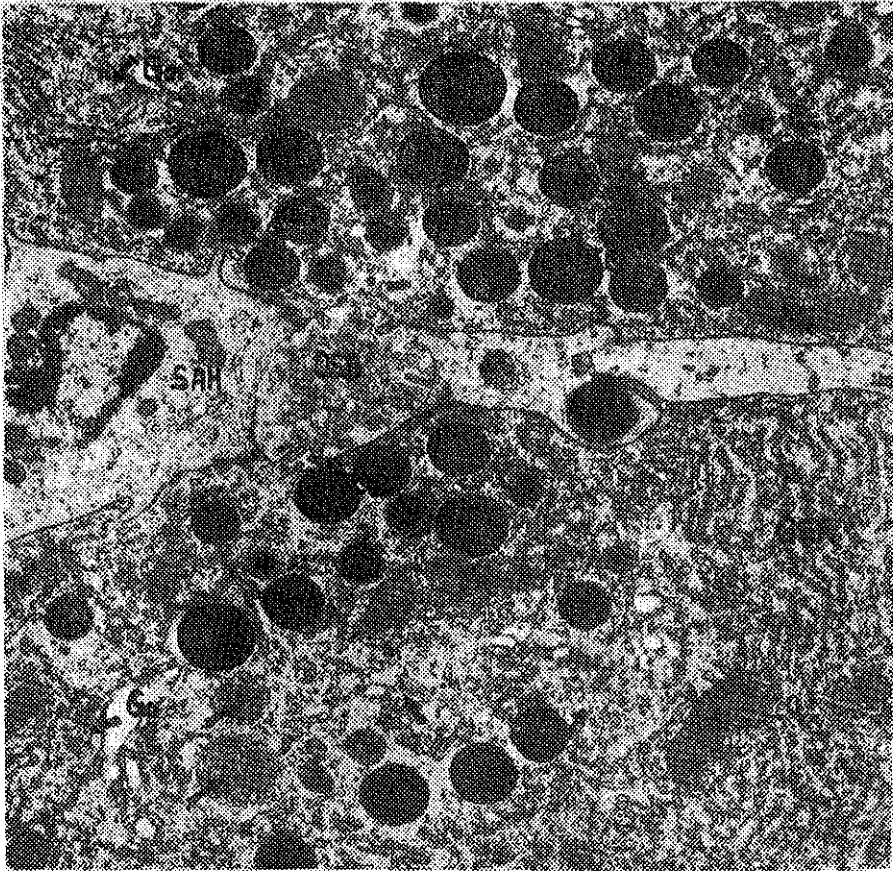
Pankreas son kısım dış salgı hücrelerinde salgılama işlevinin izlediği evreler; salgı ön maddelerinin hücreye alınması, birleştirilmesi, hücre içi taşınma ve depolanma olarak tanımlanabilir. Bu sıra önemli hücre or-



Şekil 17

Pilokarpine etkilenmeden 10 saat sonra pankreasda bir son kısım dış salgı hücresinin apikalinin ince yapı ayrıntıları gözleniyor. Oklar, farklı yoğunluktaki granüllerin birleşerek oluşturduğu kitleler; ZG, zimogen granül; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Go, Golgi kompleksi; OV, otofajik vakuol. Kurşun sitrat. X 25500.

ganelleriyle yakın ilişkili olarak sürer.^{2, 3, 11, 12} Bu evreler birbirinden bağımsız değildir. Salgı oluşturan hücrelerin tümünün uyarılardan eş zamanlı olarak etkilenmeleri beklenemez. Uzatılmış uyarılmalardan sonra bile, son kısım hücrelerinin salgı granüllerinin tüm olarak boşaldığı gösterilememiştir. Zimogen granüllerin çokluğuyla enzim salgılanması birbirleriyle yakından ilişkilidir.¹³ Pankreas son kısım hücrelerinde salgının yapımı süreklidir. Atılımla birlikte yeniden yapım ve birikim gözlenebilir.



Şekil 18

Pilokarpine etkilenmeden 12 saat sonra pankreasda bir son kısmı çevreleyen diş salgı hücrelerinin apikal bölümlerinin ince yapı ayrıntıları gözleniyor. Oklar, örtülü-örtüsüz kesecikler ve olgunlaşmakta olan granüller; OSB, orta salgı boşluğu; ZG, zimogen granül; Go, Golgi kompleksi; GER, Granüllü endoplazma retikulumu; Mi, mitokondriyon; SAH, sentroasiner hücre, Kurşun sitrat. X 14100.

Parasempatik uyarıcı pilokarpinin pankreas diş salgısını oluşturan son kısım hücreleri üzerine salgılatıcı etkisi çok güçlüdür. Pilokarpine etkisiyle ivedi bir granül boşalımının olaylandığı bildirildi.¹ Tekrarlayan dozlarda pilokarpine uygulamasından sonraki ilk saatlerde pankreas ağırlığının arttığını, izleyen saatlerde azalarak normallerin altına düŐtüđu saptandı. Uygulamanın ilk saatlerinde son kısımlar genişler. Son kısım hücreleri arasındaki hücreler arası aralıklar kaybolur. Hücre içi salgı materyeli artar. Salgı granülleri daha eozinofil ve bazal sitoplazma daha koyu bazofildir. İzleyen saatlerde, son kısımların küçülmeleriyle hücre-

ler arası aralıklar genişler. Hücre içi salgı azalır. Hematoksilen cozinle boyalı kesitlerde, bazal sitoplazmanın güçlü bazofil boyanması sürerken, salgı granüllerinin eozinofilisi düşer.

Son kısımlar daha belirginleşirler.¹⁴ Nevalainen,¹ pilokarpin etkiyle pankreas son kısımlarında gözlenen hücre küçülmesinin, granül boşalmasından çok, pilokarpinin sıvı boşaltma yeteneğine bağlı olduğunu savunmuştur. In vitro pilokarpin uygulamasına bağlı olarak, son kısım hücrelerinde, sitoplazma şişmesi, vakuolleşme ve bazofil boyanmanın azaldığı gözlemlendi.¹⁵ Geuze ve Poort,¹⁶ her hücrenin uyarandan aynı anda etkilenmediğini saptamışlardır. Normal koşullarda, son kısım hücrelerinde salgı yapımı sürekli. Salgının atılabilecek olgunluğa erişme sürecinin, pankreas dış salgı hücrelerinde yaklaşık 10-13 saat olduğu saptanmıştır.¹ Uyarılmadan önce aç bırakılan hayvanlarda bir zimogen granül birikimi olur. Uygun uyarılmadan sonra, zimogen granüllerin atılmalarını izleyen bir yeniden birikim olaylanır. Granülsüz evreyle yeniden yapım evresi düzenle birbirini izler. Kramer ve Poort'a⁷ göre, pilokarpinle etkilenmeden sonra, granüllü endoplazma retikulumunda sentezlenen proteinler 2 yol izler; ya Golgi kompleksinde yoğunlaşmış granüller halinde depo edilirler, ya da fazla olgunlaşmadan doğrudan salgılanırlar. Her iki yolu izlerken de lizozomların etkisiyle parçalanabilirler. Yeni oluşan proteinler depolanmadan salgılanmaktadır.

Bu çalışmanın verileri, pilokarpinin güçlü boşaltıcı etkisini onayladı. Etkilenmenin 1-3 saatlerinde pankreas dış salgı hücrelerinin büyük çoğunluğunun granüllerini boşalttığı görüldü. Işık mikroskopu düzeyinde zimogen granüller hücrelerin apikal bölümünde toplandılar. Bazal bölümleri bazofil boyandı. Etkilenme sürdükçe zimogen granüllerin çoğunun atıldığı, çekirdek ve çekirdekçiklerin belirginleştiği saptandı. Geç saatlerde yeniden yapımın ve birikimin yapısal görünümü öne geçti. Elektron mikroskopunda da ışık mikroskopundakine koşut bulgular ortaya çıktı. İlk saatlerde hücrelerde zimogen granül boşalımı belirgindi. Salgılarının büyük bir kısmını boşaltmış hücrelerin yanısıra salgılamakta olanlarla yeniden yapım evresindekiler birarada izlendiler. Salgı boşalmasına bağlı olarak hücrelerdeki granül sayısı değişti.

Salgı evrelerine göre hücreler koyu ve açık diye ayırıldılar. Koyu olanlar üretim, açık hücreler ise biriktirme ve salgılama evrelerindeki olarak saptandılar. Orta salgı boşlukları daralmış ya da genişlemiş olarak görüldüler; içlerine atılan salgı materyeli açık renk ince tanecikliydi. Saatler ilerledikçe yeniden yapımla ilgili bulgular öne geçti. Biçimlenen granüller küçüklü büyüklüydü.

VakuolleŐmeye pilokarpinle etkilenmiş diş salgı hücrelerinde sıklıkla rastlanmaktadır. Fare ve siçan parotis bezinde pilokarpin etkisiyle atılma sürecindeki granüller sitoplazmadan su çekerler. Üst yüz hücre zarıyla birleşen granül, içeriğini çabucak orta salgı boşluğuna boşaltır ve bu arada yıkanır. Salgı granüllerinin çoğu tek düze olmayan bir görünüme sahiptir. İçerikleri, yoğun çevresel bir bölgeyle daha az yoğun bir orta bölgeden oluşmuştur. Çoğunlukla orta bölge içinde yoğun bir materyel topluluğu gözlenir. Bu tür granüller, atılım sürecinde çoğunlukla homogen ve az yoğundur. Sitoplazma içindeki düz yüzlü zar yapılarının da pilokarpin etkisiyle su alıp şişerek vakuoller oluşturduğu gözlenir. Pilokarpinin oluşturduğu salgının su kapsamı fazladır.⁴ Nevalainen,¹ pankreas diş salgı hücrelerinde atılımdan önce pilokarpin etkisiyle üst sitoplazma bölümünde, öncül olarak oluşan vakuolleŐmenin gözlenmediğini bildirmiştir. Parks,⁴ pilokarpin etkisiyle oluşan vakuollerin hücrenin normal islevinin aşırı zorlanmasına bağlı olduğunu ileri sürmektedir.

Bu çalışmada da siçanda, pankreas son kısım diş salgı hücrelerinde ışık mikroskobu düzeyinde vakuolleŐmeye rastlandı; vakuoller etkilenmenin 3-6 saatlerinde belirgindi. Özellikle apikal sitoplazmada toplandılar. Bunların boşalan salgı granüllerinin yerleri olabileceği düşünüldü. Pilokarpin uygulanmasından sonra atipik granüller gözlendi. Bunlar uygulamanın özellikle 30. dakikasında oldukça çok sayıda izlendiler. Ancak 3-6 saatlerde giderek azaldılar ve diğer gruplarda da tüm ortadan kalktılar. Ortada yoğun bir öz bölgeyle bunu çevreleyen daha açık ince tanecikli yapıda bir çevresel bölüm sergilediler.

Uygulamanın özellikle ilk saatlerinde izlenmeleri bunların pilokarpinin güçlü uyarıcı etkisiyle hücrenin optimum olan salgılaması islevinin aşırı zorlanmasına bağlı olduğunu düşündürdü. Pilokarpin etkisiyle pankreas diş salgı hücrelerinde küçük çaplı, düzensiz biçimde granüller seçildiler. Bunlar uyarılmanın geç saatlerinde ortaya çıktılar. Hücrelerde apikal sitoplazmada yerleşik bu granüllerin küçüklü büyüklü olduğu ve yoğunluk farkı gösterdikleri seçildi. Yer yer birbirleriyle birleşen düzensiz granüllerin gruplar oluşturduğu ilgiyi çekti.

Pilokarpin uygulamasını izleyen ilk saatlerde Golgi kompleksinde öncül zimogen granüllerin izlendiği bildirilmiştir.¹⁶ Ancak bu evrelerde Golgi kompleksinde belirgin bir değişiklik görülmektedir. Uygulamadan 3-6 saat sonra Golgi kompleksi genişlemiş olarak gözlenir. Apikal sitoplazmada sarnıçlar, örtülü ve örtüsüz keseleri kapsayan birden fazla Golgi kompleksi bulunur.¹ Golgi kompleksi sarnıçları kabaca yarım aylar biçiminde düzenlenmiştir. Golgi kompleksinin diş yüzünde geniŐle-

miş granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları, düz yüzü Golgi kesecikleriyle kaynaşır. Golgi kesecikleri yassı biçimli olup en dışta yer alan pencereci sarnıçlar (GERL) çevresinde bulunur. İç yüze doğru Golgi sarnıçları içinde gittikçe artan elektron yoğun materyel birikimi gözlenir. En iç iki sarnıç iyici yassılaştırmıştır ve uç bölümlerinde şişkinlikler yer alır. Bunlardan olgunlaşmakta olan granüller oluşur.¹⁶

Elektron mikroskobu düzeyinde, bu çalışmada pilokarpınle uyarılmadan sonra granüllü endoplazma retikulumuna komşu Golgi kompleksi belirgin biçimde genişledi. Sarnıçların iç ve dış yüzlerinde örtülü ve örtüsüz kesecikler belirdiler ve Golgi kompleksinin iç bölgesinde beliren öncül salgı granülleri düzensizdi; içleri kaba tanecikli materyelle doluydu. Granüllerin çapları değişkendi.

Pilokarpın uygulamasından sonra granüllü endoplazma retikulumu, çekirdek ve çekirdekçik yapısında belirgin bir değişiklik izlenmediği bildirilmiştir. Pilokarpınle etkilenmede salgı üretiminin tüm evrelerinde granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları paralel düzenlenmelerini korurlar. Ancak, pilokarpın etkilenmesinden 3-6 saat sonra hücrelerin sitoplazmalarının bazal bölümünde granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları arasında düz yüzü zarla çevrili büyük vakuoller içerisinde sıkıca bir araya gelmiş dairesel düzende granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarıyla ribozomlar yer alır.¹

Bu çalışmada pilokarpınle etkilenmeden sonra özellikle üretim ve biriktirme evresindeki hücrelerde, çekirdek ve çekirdekçiklerde belirgin değişiklikler oldu; çekirdek çevresi düzensizdi. Kromatini yoğunca görünüm aldı. Genişlemiş çekirdekçiklerin çevresinde kromatin kitleleri ayırıldı. Çekirdek ve çekirdekçik değişimlerinin protein üretimindeki artmaya bağlı olduğu düşünüldü. Bu çalışmanın bulguları, pilokarpınle etkilenmeden sonra granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarında yapı değişiklikleri olageldiğini ortaya koydu. Özellikle koyu sitoplazmalı, üretim evresindeki hücrelerde granüllü endoplazma retikulumunun yaygın dağılımı 30 dakika, 1,3 ve 6. saatlerde çok belirgindi. Sıkıca bir araya gelen yer yer genişlemiş granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları birbirine paralel ya da içiçe yarım daireler oluşturdu. Çekirdek yakınında, Golgi kompleksine komşu bölgelerde düz yüzü, zarla çevrili oldukça büyük vakuoller içinde sıkıca bir araya gelmiş granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları izlendi. Salgı granüllerinin oluşmasıyla granüllü endoplazma retikulumunun yayılımı geriledi. Pilokarpın etkisiyle olan granüllü endoplazma retikulumu yaygınlaşması uyarının salgılatıcı gücüne bağlı olarak ortaya çıkan normal hücre tepkisi diye yorumlandı.

Pilokarpinle etkilenmeden sonra salgılamayı izleyen evrelerde, hücre içi yıkımla ilgili lizozomların arttığı bildirilmiştir. Pilokarpin etkilenmesinden 3-6 saat sonra, olağan dışı bir otofagositoz izlenmektedir. Lizozomlar özellikle Golgi kompleksi sahasında tek ya da çift zarla sarılı cisimler olarak, ya da granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları arasında gözlenmişlerdi.^{1, 6, 7, 17}

Bu araştırmanın verileri, salgılamayı izleyen evrelerde hücre içi sindirimin artışını belirledi. Lizozomların sayıları arttı. Pilokarpinle etkilenmeden sonraki 30. dakikadan başlayarak 1-6. saatlerde lizozomlar çekirdek çevresinde, Golgi kompleksiyle yakın ilişkili olarak gözlendiler; sekonder lizozomların yanısıra izlenen otofajik vakuollerde yoğun cisimler, zar artıkları, içiçe düzenlenmiş granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları ve ribozomların yer aldıkları saptandı. 8, 10 ve 12. saatlerde salgı birikimiyle birlikte lizozomlar azaldılar. Pilokarpin etkilenmesinden sonra izlenen lizozom yapılarının, aşırı salgılatıcı etkiyle hücrelerin normal üstü çalışmaya zorlanmalarından kaynaklanabileceği düşünüldü. Lizozomların salgı birikimiyle giderek azalmaları, oluşan normal üstü artıkların hücre tarafından ortadan kaldırılabileceğini vurguladı.

Pankreas gibi ekrin türde salgılama yapan bezlerde granül atılımı olaylanırken, granül zarının üst yüz hücre zarıyla birleşmesi, hücre zarında artmaya neden olur. Hücre zarına eklenen zarın endositotik keseler aracılığıyla geri alındığı bildirildi.¹⁶⁻¹⁹ Küçük keseler halinde geri alınan artık zarın Golgi kompleksinde işlemlendirilerek yeni oluşan salgı granüllerinin yapımında kullanıldığı üzerinde duruldu.²⁰ Böylece hücrelerin salgılama sürecinde kendi zarlarını yapma yeteneği onaylandı.^{12, 21} Granül zarının içeriğiyle birarada aynı süreç içinde yapıldığı bu nedenle geri alınan zarın lizozom içi eritmeyle ortadan kaldırıldığı savunulmuştur.^{16, 17} Küçük keseciklerin birleşmesiyle vakuoller ve multiveziküler cisimler oluşur. Vakuol zarları içe çökerek cismin daha çok büyümesini önlemek için bir değişimle multiveziküler cisimlere dönüşebilirler. Primer lizozomlar multiveziküler cisimlerle birleşerek eritici etkiyle iç zarları eritirler. Sonuçta sekonder lizozomlarla artık cisimler izlenir.^{16, 17, 22} Bu evrede salgı üretimi süregelir. Oluşan öncül salgı granüllerinde zara bağlı asit fosfataz aktivitesi gösterilmiştir. Öncül salgı granüllerindeki lizozom enzimlerinin birikimi, salgı materyelinin olgunlaşmasında görevlidir.²³ Salgılatıcı etkinin azalmasıyla hücre içinde biriken fazla salgı granüllerinin lizozomal etkiyle yıkıma uğradığı öne sürülmüştür. Salgı boşalımının durdurulmasından sonra protein sentezleyen organellerin otofajik vakuoller içinde toplandığı ve salgı

granüllerinin, multiveziküler ve artık cisimlerin yapısına katıldığı gösterilmiştir.²⁴

Bu araştırmada da pilokarpınle etkilenmeden sonraki 6. saate kadar multiveziküler cisimler apikal sitoplazmada zimogen granüller arasında ya da Golgi kompleksi sahasında izlendiler. Genişlemiş üst yüz hücre zarının altında kesecikler seçildi. Hücreden salgı atılımsüresinde üst yüz hücre zarına eklenen zarın küçük keseciklerle geri alındığı ve hücre içinde lizozom sindirimiyle yok edilebileceği kanısına varıldı.

Pankreasda son kısım dış salgı hücrelerinin zimogen granülleri arasında, yan ve üst yüz hücre zarının hemen altında mikrotubulus ve filamanlar bulunmaktadır. Bunların zimogen granüllerin üst yüz hücre zarına doğru hareketlerinde ve atılımda işlev gördüğü bildirilmiştir.^{25, 26} Mikrofilamanlar hücrelerin apikal bölgesindedir; daha geniş çaplı mikrotubuluslarsa sitoplazmanın her tarafına dağılırlar. Çekirdeğin ve zimogen granüllerin çevresinde, Golgi kompleksine yakın bölgelerde izlenirler. Zimogen granül zarıyla yakın ilişkili olan bu yapıların salgı granüllerinin orta salgı boşluğuna hareketlerinde işlevleri olduğu düşünülmüştür.²⁷

Bu çalışmada elektron mikroskobu düzeyinde pankreas dış salgı hücrelerinde pilokarpınle uyarılmadan sonra apikal sitoplazmada üst yüz hücre zarının altında, yan yüzde, seyrek olarak zimogen granüllerin çevresinde küçük gruplar halinde mikrofilamanlar izlendi. Mikrotubuluslara hiç rastlanılmadı. Mikrofilamanların salgı atılımlarını kolaylaştırıcı işlevleri olabileceği düşünüldü.

Özet

Bu çalışmada, sıçan pankreasında dış salgıyı oluşturan son kısım hücrelerinde sinirsel uyarılmayla ortaya çıkan değişiklikler ışık ve elektron mikroskobu düzeylerinde incelendi. Tüm sıçanlar deneyden önce 24 saat aç bırakıldılar. Böylelikle salgının hücrelerde birikmesi sağlandı. Parasempatik salgılatıcı olarak pilokarpın nitrat verildi. Uyarının verilmesinden sonraki belirli zaman aralıklarında alınan organ parçaları ışık ve elektron mikroskobu incelemeleri için ayrı ayrı işlemlendirildiler.

Kontrol gruplarını oluşturan aç ve tok sıçanların pankreaslarındaki son kısım dış salgı hücrelerinde birbirinden pek farklı olmayan yapı değişiklikleri oldu. Hücrelerde biriktirmeyle birlikte boşaltma ve üretimin süregeldiği saptandı.

Pilokarpının güçlü boşaltıcı etkisi kanıtlandı. Uygulamayı izleyen süreçlerde, hücrelerin salgularının büyük kısmını boşalttıkları belirlendi, salgı geç birikti.

KAYNAKLAR

1. Nevalainen, T. J.: Effects of pilocarpine stimulation on rat pancreatic acinar cells. An electron microscopic study with morphometric analysis. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, **210**: 1, 1970.
2. Caro, L. G., Palade, G. E.: Protein synthesis, storage and discharge in the pancreatic exocrine cell. *J. Cell Biol.*, **20**: 473, 1964.
3. Palade, G. E.: The secretory cycle of the pancreatic exocrine cell. *Acta. Anat. Nippon.*, **41**: 337, 1966.
4. Parks, H. F.: Morphological study of the extrusion of secretory materials by the parotid glands of mouse and rats. *J. Ultrastructure. Res.*, **6**: 449, 1962.
5. Reggio, H., Cailla-Deckmyn, H., Marchis-Mouren, G.: Effect of pancreozymin on rat pancreatic enzyme biosynthesis. *J. Cell. Biol.*, **50**: 333, 1971.
6. Davenport, H. W.: Physiology of the Digestive Tract. Year Book Medical publishers, IV. baskı. 1977, s. 129.
7. Kramer, M. F., Poort, C.: Protein synthesis in the pancreas of the rat after stimulation of secretion. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.*, **80**: 475, 1968.
8. Scott, B. L., Pease, D. C.: Electron microscopy of induced changes in the salivary glands of the rat. In: Screebny, L.M., Meyer, J. (Eds), *Salivary glands and their secretions*. Pergamon. Press. London. Sayfa 13, 1964. Alınmıştır.: Cutler, L. S., Chaudry, A. P.: Release and restoration of the secretory granules in the convoluted granular tubules of the rat submandibular gland. *Anat. Rec.*, **176**: 405, 1973.
9. Ambrogi, P. L.: Manual of Histologic and special staining Technics. II. baskı. McGraw-Hill. 1960, s. 31.
10. Bluemink, J. G., Maurik, P., Lawson, K.: Intimate cell contacts at the epithelial mesenchymal interface in embryonic mouse lung. *J. Ultr. Res.*, **55**: 257, 1976.
11. Meldolesi, J., Jamieson, J. D., Palade, G. E.: Composition of cellular membranes in the pancreas of the guinea pig. I. Isolation of membrane fractions. *J. Cell Biol.*, **49**: 109, 1971.
12. Palade, G. E.: Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science*, **189**: 347, 1975.
13. Frexinos, J., Boucard, J. P., Augier, D., Ribet, A.: Ultrastructural study of exocrine pancreas of the dog after stimulation with pancreozymin. *Biol. Gastroenterol.*, **1**: 13, 1970.
14. Sturgess, J., Reid, L.: The effect of isoprenaline and pilocarpine on (a) Bronchial mucus secreting tissue and (b) pancreas, salivary glands, heart, thymus, liver, and spleen. *Br. J. Exp. Pathol.*, **54**: 388, 1973.
15. Nevalainen, T.J., Janigan, D.T.: Pilocarpine stimulation of exocrine pancreas secretion in vitro. *Res. Exp. Med.*, **162**: 161, 1974.
16. Geuze, J. J., Poort, C.: Cell membrane resorption in the rat exocrine pancreas cell after in vivo stimulation of the secretion, as studied by in vitro incubation with extracellular space markers. *J. Cell. Biol.*, **57**: 159, 1973.
17. Geuze, J. J., Kramer, M. F.: Function of coated membranes and multivesicular bodies during membrane regulation in stimulated exocrine pancreas cells. *Cell Tissue. Res.*, **156**: 1, 1974.

18. Bieger, W., Martin-Achard, A., Bassler, M., Kern, H. F.: Studies on intracellular transport of secretory proteins in the rat exocrine pancreas. IV. Stimulation by in vivo infusion of caerulein. *Cell Tiss. Res.*, **165**: 435, 1976.
19. Bieger, W., Seybold, J., Kern, H. F.: Studies on intracellular transport of secretory proteins in the rat exocrine pancreas. V. Kinetic studies on accelerated transport following caerulein infusion in vivo. *Cell. Tiss. Res.*, **170**: 203, 1976.
20. Jamieson, J. D.: Role of the Golgi complex in the intracellular transport of secretory proteins. *Adv. Cytopharmacol.*, **1**: 183, 1971.
21. Jamieson, J. D., Palade, G. E.: Condensing vacuole conversion and zymogen granule discharge in pancreatic exocrine cells: Metabolic studies. *J. Cell Biol.*, **48**: 503, 1971.
22. Arstila, A. U., Jauregui, H. O., Chang, J., Trump, B. F.: Studies on cellular autophagocytosis. *Lab. Invest.*, **24**: 162, 1971.
23. Novikoff, A. B., Essner, E., Biempica, L., Iacofano, P.: Lysosomes and secretory granules: Electron microscopic examination of enzyme reaction product. *J. Histochem. Cytochem.*, **10**: 654, 1962.
24. Smith, R. E., Farquhar, M. G.: Lysosome function in the regulation of secretory process in cells of the anterior pituitary gland. *J. Cell Biol.*, **31**: 319, 1966.
25. Savion, N., Selinger, Z.: Morphological changes in rat pancreatic slices associated with inhibition of enzyme secretion by high concentration of secretagogues. *J. Cell Biol.* **76**: 467, 1978.
26. Seybold, J., Bieger, W., Kern, H. F.: Studies on intracellular transport of secretory proteins in the rat exocrine pancreas. II. Inhibition by antimicrotubular agents. *Virch. Arch. Pathol.*, **368**: 309, 1975.
27. Stock, Launay, J. F., Greiner, J. F., Sauduin, H.: Pancreatic acinar cell changes induced by caerulein, Vinblastine, deuterium oxide and cytochalasin B in vitro. *Lab. Invest.*, **38**: 157, 1978.

Arteria Hepatica'nın Variasyonları, Ekstrahepatik Safra Kanalları ve Vena Porta ile Olan Komşulukları

Dr. Nuran Yener*

Giriş

Arteria hepatica communis'in truncus coeliacus'tan başladığı yer ile karaciğere giden dallarının çıkış yerleri ve bu dalların ekstrahepatik safra kanalları ve vena porta ile olan komşulukları her şahısta çok değişik durumlar göstermektedir. Bu durumların bilinmesi klinik yönden gereklidir. Çünkü normal şahıslarda arteria hepatica veya dalları daha çok mide ve safra sistemi ameliyatlarında anomaliler yüzünden zede-
lenebilir ve farkına varılmadan veya tedavi edici gayelerle bağlanır. Karaciğerin esas arteri arteria hepatica'nın tüm dallarının bağlanması patolojik veya cerrahi nedenlerden dolayı ortadan kalkması hallerinde hayatın devamı mümkün değildir. Bu kadar hayati bir organda varyasyonlara bağlı meydana gelebilecek hataların en minimuma indirilebilmesi amacıyla arteria hepatica varyasyonlarının ve bu dalların ekstrahepatik safra kanalları ve vena porta ile olan komşuluklarının bilinmesi cerrahi müdahaleler açısından çok büyük önem taşımaktadır.¹⁻⁵

Ritter,⁶ Arteria hepatica'nın bağlama yerine göre mortalite oranının yükselebileceğini belirtmiş, arteria hepatica communis'in bağlanmasında anastomozları olması nedeniyle meydana gelecek kollateral-lerden dolayı karaciğerin nekrozu yönünden korkulacak bir durumun ortaya çıkmayacağını, arteria hepatica propria'nın bağlanmasının karaciğeri bir miktar etkileyebileceğini bu arterin sağ ve sol dallarının bağlanmasının ise karaciğerin ilgili lobunda total veya ciddi nekroza yol açabileceğini ifade etmiştir.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bölümü Uzman Asistanı.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda araştırmacıların bulguları arasında farklar olduğu görülmektedir.

Konu ile ilgili varyasyonların bilinmesi cerrahi müdahaleler esnasında diseksiyonu kolaylaştıracağı gibi ameliyat komplikasyonları yüzdesini düşürerek cerraha yardımcı olacak ve ölüm sayısını azaltacaktır.

Memleketimizde bu konu ile ilgili yayına rastlanmamıştır. Konuya açıklık kazandırabilmek için bu çalışma planlanmış ve yapılmıştır.

Materyal ve Metot

Bu araştırma 5'i kadın, 25'i erkek 30 kadavra üzerinde yapılmıştır. Kadavralar klasik diseksiyon metodu ile açılmıştır.

Karın ön ve yan duvarlarını teşkil eden kaslar ve apenözler ayrı ayrı diseke edilmeden karın ön duvarı direk kaldırılarak yanlara çevrildi.

Porta hepatis'te bulunan oluşumlar karaciğere giriş yerinden geldikleri veya sonlandıkları yere kadar takip edildiler.

Bursa omentalis'in arka duvarını yapan periton kaldırılarak aorta abdominalis'e ulaşıldı. Gerektiğinde diseksiyon sahası arteria mesenterica superior'a veya biraz aşağılara kadar genişletilerek varyasyon olup olmadığı incelendi. Varyasyonlar tespit edilip fotoğrafları çekildi.

Bulgular

Çalışmamızda arteria hepatica communis, kadavraların 29'unda (% 96,7) truncus coeliacus'tan, bir kadavrada ise (% 3,3) arteria mesenterica superior'dan çıkmaktadır (Şekil 1).

Arteria hepatica dextra 23 kadavrada (% 76,7) arteria hepatica propria'dan çıkmakta, 7 kadavrada (% 23,3) ise değişik çıkış yerli arteria hepatica dextra olarak bulunmaktadır. Değişik çıkış yerli arteria hepatica dextranın 2'si (% 6,7) arteria mesenterica superior'dan (Şekil 2), 4'ü (% 13,3) arteria hepatica communis'ten, 1'i de (%3,3) aorta abdominalis'ten direk olarak ayrılmaktadır.

Arteria hepatica dextra, 30 kadavranın 5'inde (% 16,7) ductus hepaticus communis'i önden, 21'inde (% 70) arkadan çaprazlıyordu. 2 kadavrada (% 6,65) ductus hepaticus communis'e paralel seyrediyor, 2 kadavrada da (% 6,65) ductus hepaticus communis yerine ductus cysticus'u çaprazlıyordu. 1 kadavrada arteria hepatica accessoria dextra (% 3,3) tespit edilmiştir. Bu da truncus coeliacus'tan ayrılmaktadır.



Şekil 1

Arteria mesenterica superior'dan çıkan arteria hepatica communis.

A) Arteria mesenterica superior. B) Arteria hepatica communis.



Şekil 2

Arteria mesenterica superior'dan çıkan değişik çıkış yerli arteria hepatica dextra.

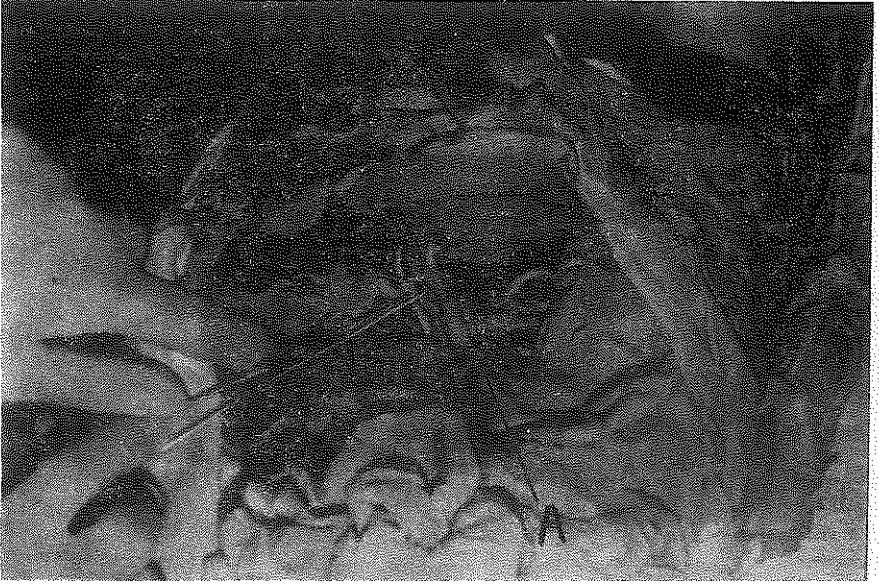
A) Arteria mesenterica superior. B) Arteria hepatica dextra.

Arteria hepatica sinistra 22 kadavrada (% 73,3) arteria hepatica propria'dan, 8 kadavrada ise (% 26,7) değişik çıkış yerli arteria hepatica sinistra olarak bulunmaktadır. Bu 8 değişik çıkış yerli arteria hepatica sinistra'nın 3'ü (% 10) arteria gastrica sinistra'dan, 5'i ise (% 16,7) arteria hepatica communis'ten ayrılmaktadır.

30 kadavranın 3'ünde (%10) arteria hepatica accessoria sinistra tespit edilmiştir. Bu dalların üçünde arteria gastrica sinistra'dan ayrıldığı görülmüştür.

Arteria hepatica media 30 kadavralık serimizin 7'sinde bulunmuştur (% 23,3). Bunlar arteria hepatica propria (% 3,3), arteria hepatica dextra (% 3,3) ve sinistra'dan çıkmaktadır (% 16,7).

Vena porta 3 kadavrada (% 10) ligamentum hepatoduodenale içerisinde en ön planda yerleşim göstermektedir (Şekil 3).



Şekil 3

Vena porta'sı önde olan kadavralardan birinin fotoğrafı.

A) Vena porta.

Ligamentum hepatoduodenale içerisinde yer alan oluşumlar ve bu oluşumların komşulukları Tablo I'de özetlenmiştir.

TABLO I

LIGAMENTUM HEPATODUODENALE İÇERİSİNDE YER ALAN OLUŞUMLAR VE BU OLUŞUMLARIN KOMŞULUKLARI

Oluşumlar	Lokalizasyonu	Sayı	%
Arteria hepatica propria	Önde ve solda	20	66,7
Ductus choledochus	Önde ve sağda		
Vena porta	Arkada		
Arteria hepatica propria	Önde ve sağda	1	3,3
Ductus choledochus	Arkada		
Vena porta	Önde ve solda		
Değişik çıkış yerli a.hepatica sinistra	Önde ve solda	1	3,3
Değişik çıkış yerli a.hepatica dextra	Arkada ve sağda		
Ductus choledochus	Önde ve sağda		
Vena porta	Önde		
Değişik çıkış yerli a.hepatica sinistra	Önde ve solda	1	3,3
Değişik çıkış yerli a.hepatica dextra	Arkada ve sağda		
Ductus choledochus	Önde ve sağda		
Vena porta	Arkada		
Değişik çıkış yerli a.hepatica sinistra	Önde ve solda	3	10,0
Değişik çıkış yerli a.hepatica dextra	Önde ve ortada		
Ductus choledochus	Önde ve sağda		
Vena porta	Arkada		
Arteria hepatica propria	Arkada ve solda	1	3,3
Ductus choledochus	Arkada ve sağda		
Vena porta	Önde		
Arteria hepatica dextra	Önde ve solda	2	6,7
Ductus choledochus	Önde ve sağda		
Vena porta	Arkada		
Arteria hepatica propria	Önde ve solda	1	3,3
Değişik çıkış yerli a.hepatica dextra	Arkada ve sağda		
Ductus choledochus	Önde ve sağda		
Vena porta	Arkada		

Tartışma ve Sonuç

Arteria hepatica ve hepatic dalların varyasyonları ile ilgili muhtelif yazarlarca değişik görüşler ileri sürülmüştür.

Hector, arteria hepatica ve hepatic dalların % 41,⁷ Rappaport, % 50,⁸ Meiller, % 30,⁹ Combe, % 22,¹⁰ Michels, ise % 45 oranında varyasyonlu dağılım gösterdiğini belirtmiştir.¹¹⁻¹⁴

Bizim çalışmamızda bu oran % 46,7 olarak tespit edilmiştir.

Arteria hepatica communis'in normalde truncus coeliacus'tan çıkış oranını Michels¹¹⁻¹³ % 90, Daseler % 83,²¹⁵, Miguel % 89,⁵¹⁶ Johnston % 91,⁴¹⁷ olarak rapor etmişlerdir. Yaptığımız çalışmada bu oran % 96,⁷ dir.

Woodburne, yayımlandığı raporunda arteria mesenterica superior'dan ayrılan değişik çıkış yerli arteria hepatica dextra'yı % 14,¹⁸ Daseler ise % 11,^{2,15} olarak bulunmuştur. Ayrıca Daseler arteria hepatica accessoria dextra'yı % 7,2 oranında tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda değişik çıkış yerli arteria hepatica dextra'nın % 6,7 arteria mesenterica superior'dan, % 13,3 arteria hepatica communis'ten, % 3,3 aorta abdominalis'ten direk ayrıldığı, arteria hepatica accessoria dextra'nın ise % 3,3 oranında olduğu saptanmıştır. Bulgularımızın bahsedilen araştırmacıların verilerinden çok farklı olduğu görülmüştür. Arteria hepatica dextra kıvrıntılar gösterebilir. Bu durum nadir olmasına rağmen cerrahi yönden oldukça önemlidir. Çalışmamızda kıvrıntılı arteria hepatica dextra'ya rastlanmamıştır.

Michels¹¹ yayınladığı raporunda 54 kadavrada bulunduğu varyasyonlu arteria hepatica sinistra'nın 46'sının arteria gastrica sinistra'dan ayrıldığını, bunların 23'ünün değişik çıkış yerli arteria hepatica sinistra, diğer 23'ünün de arteria hepatica accessoria sinistra olduğunu tespit etmiştir. Vandamme¹⁹ varyasyon gösteren arteria hepatica sinistra'yı % 30 olarak bulmuş, bunların arteria gastrica sinistra'dan çıkışlı olduğunu açıklamıştır.

Bizim çalışmamızda değişik çıkış yerli arteria hepatica sinistra % 26,7 oranında tespit edilmiştir. Bunların % 10'u arteria gastrica sinistra'dan % 16,7'si ise arteria hepatica communis'ten ayrılmaktadır. Arteria hepatica accessoria sinistra % 10 oranında tespit edilmiştir ve bunların hepside arteria gastrica sinistra çıkışlıdır.

Çalışmamızda da arteria hepatica media'nın daha çok arteria hepatica sinistra'dan çıktığı görülmüştür. Görülme oranı araştırmacıların verilerinden farklı olarak bulunmuştur.

Michels, arteria hepatica dextra'ların ductus hepaticus communis'i önden çaprazlama oranını % 12,¹³ Daseler % 16,¹⁵ Ellis % 25,²⁰ Grant ise % 24,²¹ olarak tespit etmişlerdir. Ayrıca Grant,²¹ vena

porta'nın ductus choledochus'un önünde seyretme oranını % 9 olarak belirtmiştir. Çalışmamızda arteria hepatica dextra'nın ductus hepaticus communis'i önden çaprazlama oranı % 16,7, vena porta'nın ductus choledochus ve arteria hepatica propria'nın önünde seyretme oranı ise % 10 olarak tespit edilmiştir. Bulduğumuz sonuçların araştırmacıların verilerinin bir kısmı ile uyum içinde bir kısmından ise farklı olduğu saptanmıştır. Bu araştırmada sonuç olarak; Arteria hepatica communis'in çoğunlukla truncus coeliacus'tan, arteria hepatica dextra ve sinistra'nın arteria hepatica propria'dan ayrıldığı bulunmuştur. Değişik yerden çıkan arteria hepatica dextra ve sinistra'ların çoğunlukla arteria hepatica communis'ten ayrıldığı görülmüş olup, arteria hepatica accessoria dextra'ya çok az rastlanmıştır. Ayrıca arteria hepatica dextra'nın ductus hepaticus communis'i büyük çoğunlukla arkadan çaprazladığı, nadiren ona paralel seyredebileceği tespit edilmiştir. Arteria hepatica accessoria sinistra'ların çoğunlukla arteria gastrica sinistra'dan çıktığı görülmüştür.

Ligamentum hepatoduodenale içerisinde yer alan oluşumlar çoğunlukla normal yerleşim göstermekte olup, çok az oranda vena porta ön planda yer almaktadır. Yukarıdaki bulgular ve literatürden anlaşıldığına göre, bu bölgeye yapılacak müdahalelerde karaciğerde total veya kısmi nekrotik hadiselerle sebep olmamak için cerrahların son derece dikkatli olmaları gerekir.

Özet

Bu çalışmada arteria hepatica communis'in truncus coeliacus'tan başladığı yer ile karaciğere giden dalların çıkış yerleri ve bu dalların ekstrahepatik safra kanalları ve vena porta ile olan komşulukları incelenmiştir.

Çalışma, 5'i kadın 25'i erkek 30 kadavra üzerinde yapılmıştır. Vakaların çoğunda arteria hepatica communis'in normal yerinden çıktığı görülmüş ancak bu arterin hepatic dallarının (Arteria hepatica dextra, sinistra, media), gerek çıkış yerleri gerekse ekstrahepatik safra kanalları ve vena porta ile olan komşulukları açısından varyasyon gösterdiği saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Kayabalı, İ. : Arteria Hepatica'nın Bağlanması ve sonuçları. Karaciğer, Karaciğer Dışı Safra Sistemi, Pankreas, Dalak ve Portal Dolaşım Şirurjisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını, Balkanoğlu Matbaacılık Ltd. Şirketi. 1962, s. 112-114.
2. Edwards, A. E. : Operative Anatomy of Abdomen and Pelvis, Lea-Febiger, Philadelphia, 1975, pp. 154-155, 166-169.

3. Stevenson, L. V.: Biliary Tract Surgery and Cholangiography, C. Thomas Publishers, Springfield, Illinois U. S. A. 1973, pp. 67-69, 153.
4. Maingot, R.: Abdominal Operations, ed. 5, Appleton -Cuntury-Grofts Educational Division, Meredith Corporation, 1969, pp. 802-803.
5. Thompson, J. S.: Core Textbook of Anatomy, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 1979, pp. 311-322.
6. Browne, E. Z.: Variations in origin and course in hepatic artery. Southern Medical Journal, **28**: 599, 1935.
7. Hector, A., et Florent, R.: Le problémé dela Ligature de l'artère Hépatique. La Presse Medicale, **59**: 1614, 1951.
8. Rappaport, A. M.: Karaciğer Hastalıkları, baskı 3. Çeviren Mentés, N. K., Ege Üniversitesi Matbaası, 1973, s. 31-32.
9. Alexandre, J. H.: Dans Artériographie Hépatique. Editépar. Jean-Louis Lamarge, Deuxième Partie. 63-64. Masson et C e, Editeurs 120, Boulevard Saint-Germain, Paris. 1974.
10. Combe, J., Gallinet, D., Weill, F., Milleret, P.: A study of 30 right hepatic arteries. International Surgery, **61**: 112, 1976.
11. Michels, N. A.: The hepatic, cystic and retroduodenal arteries and their relations to the biliary ductus. Annals of Surgery, **133**: 503, 1951.
12. Schaeffer, J. P.: Morris' Human Anatomy, The Blakiston Division, Mc Graw-Hill book Company Inc., New-York. 1953, pp. 697-703.
13. Michels, N. A.: Variational anatomy of the hepatic, cystic and retroduodenal arteries. A. M. A. Archieves of Surgery, **66**: 20, 1953.
14. Khazei, A. M., Watkins, E.: Hepatic artery anomalies or deformities managed during infusion chemotherapy of Liver cancer. The Surgical Clinics of North America, **45**: 639, 1965.
15. Daseller, H. E., Anson, B. J.: Cystic artery and constituents of hepatic pedicle. Surgery, Gynecology and Obstetrics, **85**: 47, 1947.
16. Eyler, W. R.: Radiological anatomy of the coeliac trunk. Radiology, **100**: 721, 1971.
17. John Ton, E. V. and Anson, B. V.: Variation in the formation and vascular relationships of bile ductus. Surgery Gynecology and Obstetrics, **94**: 669, 1952.
18. Woodborne, R. T.: Essentials of Human Anatomy, ed. 4, Oxford University Press, New York, London, Toronto. 1969, pp. 396, 417.
19. Wandamme, J. P. J., Bonte, J. and G. Vander Schueren: A revaluation of hepatic and cystic arteries. The importance of the aberrant hepatic branches. Acta Anatomica, **73**: 192, 1969.
20. Ellis, H.: Clinical Anatomy, Black Well Scientific Publication, Oxford, London, Melbourne, 1966, p. 93.
21. Grant, J. C.: A Method of Anatomy, Descriptive and Deductive, ed. 6, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1958. p. 259.

Sıçan Çene Altı Tükürükbezi İnce Yapı ve Histokimyasal Özellikleri*

Dr. Esin Aşan**

Sıçanda çene altı tükürük bezi geleneksel seröz-müköz-serömüköz tanı-
mına uygunluk göstermeyen özgün bir yapısı ve salgılaması olan bir
bezdir. Salgı işlevini üstlenen parankima son bölümle (asinus), salgı ka-
nalının son bölüme yakın üst bölümünün özel bir biçimde farklılaşmasın-
dan oluşan (granüler kıvrıntılı tubulden) oluşur.¹⁻⁷

Yapısal olarak son bölüm hücreleri müköz hücrelere benzerlerse
de, ürettikleri salgı müköz salgıdan farklıdır.^{5,6} Bu nedenle son bölüm
salgı hücrelerinin değişik adlandırılmaları yapılmıştır.^{8,9}

Granüler tubul salgı hücrelerinin granülleri seröz granüllere ben-
zerler.^{10,11} Ancak salgı hücrelerinin yapısı seröz türde salgı üreten hü-
crelerden çok farklıdır.^{2,4,7,11}

Bu çalışmada, bilinenden çok değişik bir yapı gösteren bu özel bezin
yapı işlev ilişkisine açıklık kazandırmak amacı güdüldü. Salgı içeriği
histokimyasal özellikleriyle, salgı hücrelerinin yapı ayrıntıları ince yapı
düzeyinde incelendi.

Materyel ve Yöntemler

Araştırma için yaklaşık 200 gr ağırlığında ergin, erkek, İsviçre tipi
albino sıçanlar kullanıldı. Salgılamaya döngüsünü düzenlemek üzere 24
saat sadece su verilerek aç bırakılan hayvanların çene altı tükürük bezleri
çıkarıldı. Işık mikroskobu incelemeleri için, kalsiyum asetatla tampon-
lanmış formalin solüsyonuyla tesbit edilen parçalardan elde edilen kesit-
ler alsiyan mavisi; (pH, 2,6-1,7), PAS birleşik boyasıyla boyandılar.^{6,12}
Elektron mikroskobu için ayrılan parçalar önce % 2,5 gluteraldehid,

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışma-
larından.

** Aynı Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

% 1 akrolein karışımında (M/15 fosfat tamponlu), daha sonra aynı tampondaki % 1 osmiyum tetroksid solüsyonlarıyla tesbit edildi.¹³ Araldite gömülen elektron mikroskobu örneklerinden alınan ince kesitler uranil asetat ve kurşun sitratla¹⁴ çift boyandılar. Carl Zeiss 9 S 2 ye dönüştürülmüş EM 9 A elektron mikroskobunda incelendiler.

Bulgular

a- Işık Mikroskobu Bulguları

Alsiyan mavisi-PAS (pH 2,6-1,7) boyasıyla boyanmış, sıçan çene altı tükürük bezinde salgı üreten son bölüm ve granüler kıvrıntılı tubul hücrelerindeki salgı granüllerinin değişik boyanma özellikleri ayırıldı. Son bölüm ve tubullerin salgı granülleriyle dolu olduğu belirgindi. Küçük büyütmelelerde granüler kıvrıntılı tubuller uzun düzgün olmayan borucuklar biçiminde seçildiler. Tubulleri çevreleyen salgı hücrelerinin içleri PAS'la boyanmış salgı granülleriyle doluydular. Arada uzun süreli aç bırakılmaylada salgılanmanın olaylandığını belgeleyen granüllerini boşaltmış hücrelerin oluşturduğu tubul kesitlerine rastlandı. Orta boşluğa atılan salgı materyeliyle atılmamış granüllerin boyanmaları aynıydı.

Son bölümler granüler kıvrıntılı tubuller arasına dağılmıştı. Son bölümü oluşturan hücrelerin yapı ayrıntıları belirgin değildi. Küçük büyütmelelerde son bölümler eşit olarak alsiyan mavisi ve PAS'la boyanmıştı (Şekil 1). İleri ışık mikroskobu büyütmelelerinde son bölümleri birbirinden ayıran ve bazal laminayı da içeren ince bağ dokusu bölmeleleri seçildiler. Hücrelerin salgıyla dolu oldukları ve sıkıca paketlenmiş biçimde birarada ufak son bölümler oluşturdukları seçildi.

İleri ışık mikroskobu büyütmelelerinde granüler kıvrıntılı tubulu çevreleyen salgı hücrelerindeki granüllerin hücrelere doldukları belirgindi. Atılmaya hazırlanan granüllerin apikal sitoplazmada toplandıkları gözlemlendi. Granüller atılma durumunda tanecikli yapılarını yitirip birbirleriyle birleşerek homogen salgı kitleleri oluşturmuşlardı (Şekil 2).

b- Elektron Mikroskobu Bulguları

Son bölümleri oluşturan salgı hücreleri kabaca piramid biçimli, soluk renkli salgı granülleriyle dolu olarak gözlemlendiler. Hücrelerin birbirleriyle interdigitasyonlar yapacak biçimdeki zar komşuluğu seçildi. Apikale yakın bölgede hücreleri mekanik olarak birbirlerine kenetleyen bağlantı kompleksleri iyi gelişmişti. Sitoplazma içinde, çekirdekler bazale itilmişti; biçimlerinin hafifçe yassı, düzgün sınırlı, bazen da girintili



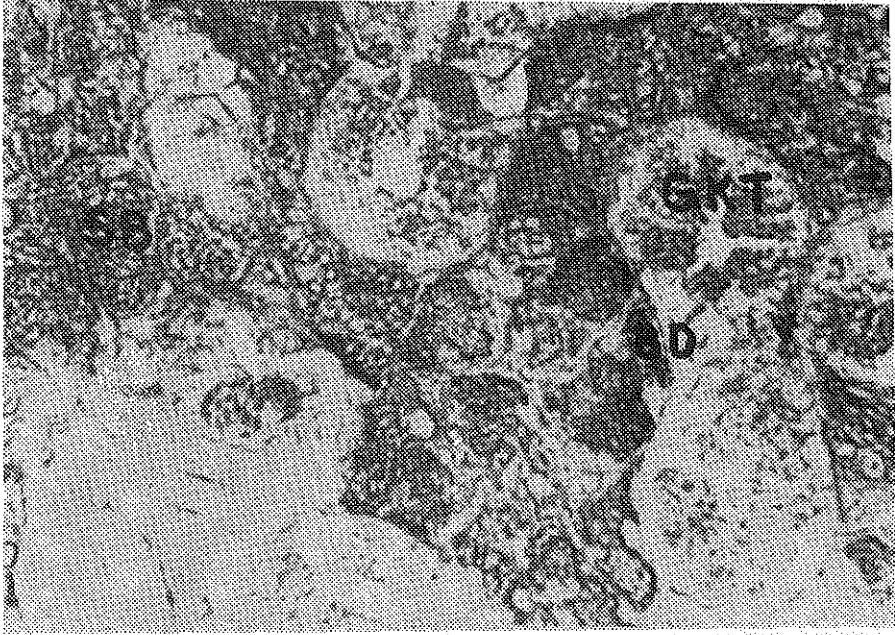
Şekil 1

Çene altı tükürük bezinde son bölümlerle aralarındaki granüler kıvrıntılı tubullerin kesitleri gözleniyor. SB, son bölüm; GKT, granüler kıvrıntılı tubul. Alsiyan mavisi-PAS boyası. X 16.

çıkıntılı olduğu gözlemlendi. Çekirdekçik iyi gelişmiş bir ya da birden fazla bulunmaktaydı. Birbirine paralel düzgün biçimde iyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu hücrelerin alt ve yan bölgelerinde yayılmaktaydı. Ayrıca salgı granülleri arasında kısa sarnıçlar biçiminde granüllü endoplazma retikulumu ve bağımsız ribozomlar göze çarptı. Mitokondrionlar, hücre yan yüzlerine yakın ve granüllü endoplazma retikulumunun sarnıçları arasına serpilmiş, uzun tubuler, yuvarlakça, bazen de düzensiz yapıdaydılar.

Salgı granülleri ince noktacıklı görünümde olup değişen koyuluklardaydılar. Küçük büyütmelemlerle granüllerin sitoplazma içinde çoğunlukla tek tek serpidikleri ilgiyi çekti.

Seyrek olarakta salgı granül kümeleri oluşturacak biçimde birleştikleri, granül zarının çoğunlukla kesintisiz ve belirgin olduğu seçildi. Granüllerin birleşme bölgelerinde zarların eriyip granül içeriklerinin kaynaştıkları gözlemlendi (Şekil 3,4).

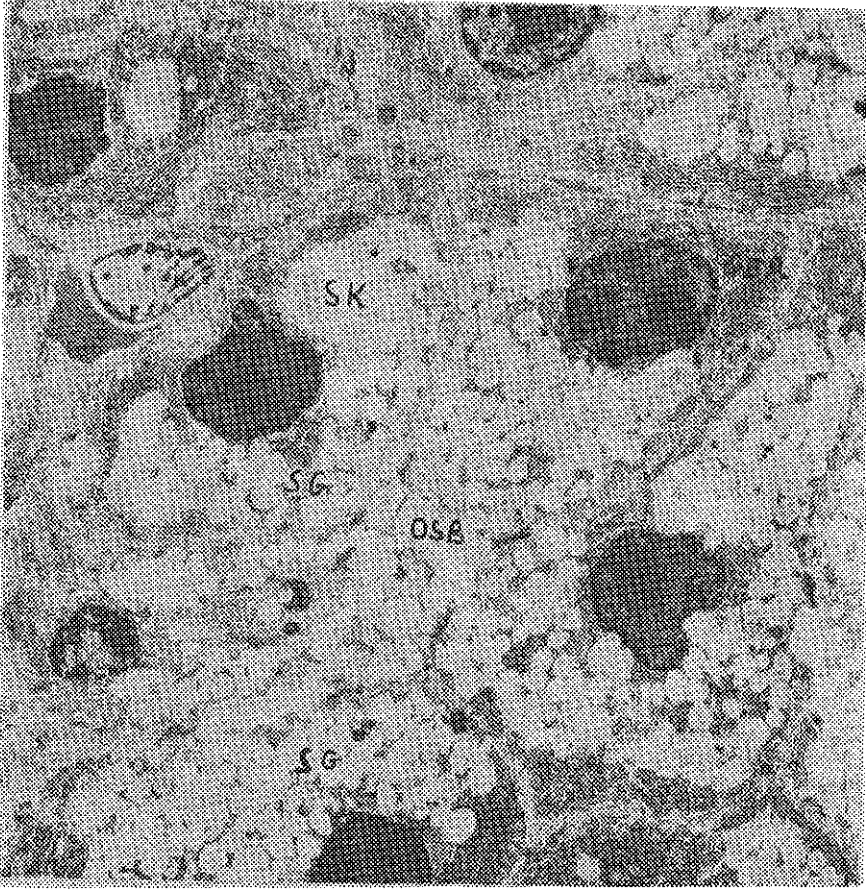


Şekil 2

Daha büyük büyütmede son bölümlerle granüler kıvrıntılı tubullerin salgı hücreleri içindeki salgı materyeli izleniyor. Tubul hücrelerinde salgı materyeli orta salgı boşluğu çevresinde toplanmıştır. Son bölümlerin bazal laminayı da içeren bağ dokusu bölmeleriyle birbirlerinden ayrıldığı gözleniyor. SB, son bölüm; GKT, granüler kıvrıntılı tubul; BD, bağ dokusu bölmeleri Alsiyan mavisi-PAS boyası . X 40.

Orta salgı boşluğu dar olan son bölümlerin yanısıra salgılamamın açıklık sürecinde bile olaylandığını belgeleyen geniş lumenli son bölümlerde ayırıldı. Hücre içinde içerik ve elektron yoğunluğu orta salgı boşluğuyla eş yapıların, orta boşluğun hücre içi uzantıları olduğu izlenimi alındı. Bu tür hücre içi orta boşluk uzantılarına da granül atılımının olaylandığı seçildi. Granüller atılmaya yakın birbirleriyle birleşmekteydiler. Hücre üst yüz zarında granüllerin atılım bölgeleri, büyük-küçük çöküntüler biçiminde ayırıldı. Granülün atıldığı anda değme bölgesindeki zarın açıldığı granül içeriğinin lumene boşaldığı seçildi. Apikal yüzdeki düzensiz mikrovilluslar iyi gelişmemişlerdi (Şekil 5).

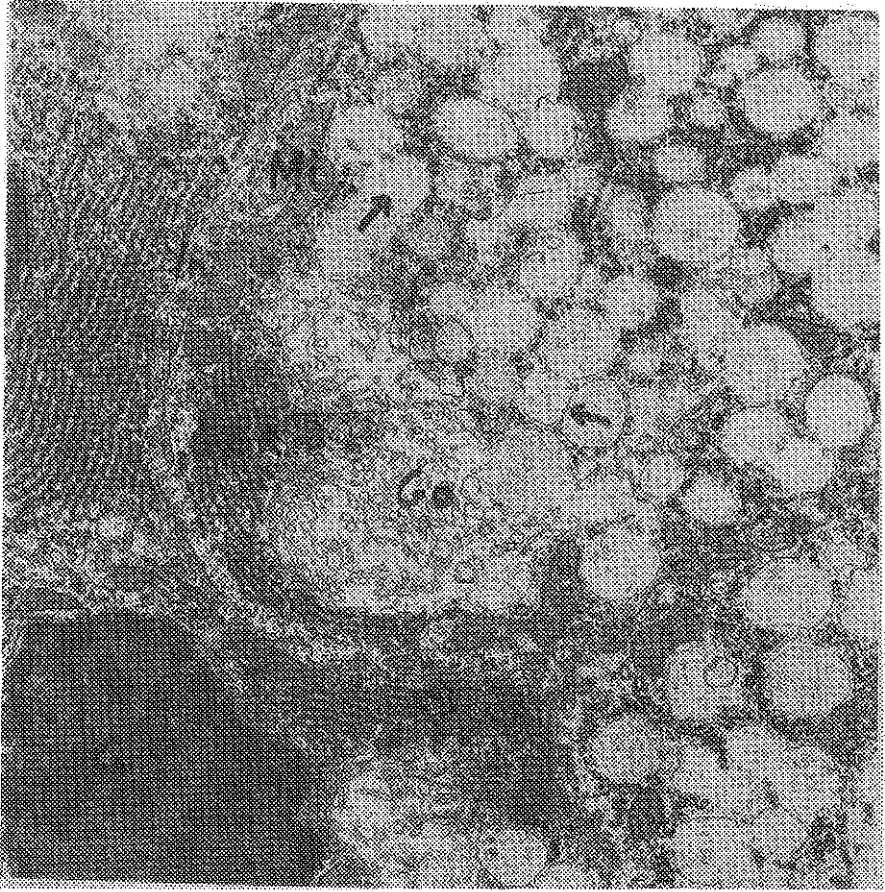
Açlık sürecinde bile çok sayıda salgı atılımının belirgin olduğu bölümlerin yanısıra, salgı üretimine başlayan, öteki son bölümlerin varlığı ilgiyi çekti. Bu tür son bölüm hücrelerinde salgının oluşum biçimi yapısal olarak izlenebildi. Sarnıçları birbirine paralel düzenlenmiş bazal granüllü endoplazma retikulumuna komşu genişlemiş Golgi bölgesi ayırıldı. Golgi kompleksi, granüllü endoplazma retikulumuna bitişik



Şekil 3

Son bölümlerin küçük büyütme bir elektron mikrografı gözleniyor. Hücre çekirdekleri ve granüllü endoplazma retikulumu bazalde yerleşiktir. Hücre üst yarımı az yoğun salgı granülleriyle doludur. Seyrek lizozomlarla salgı kitleleri dikkati çekiyor. OSB, orta salgı boşluğu; GER, granüllü endoplazma retikulumu; SG, salgı granülü; SK, salgı kitlesi; Ç, çekirdek; Li, lizozom. Uranil asetat, kurşun sitrat. X 5700.

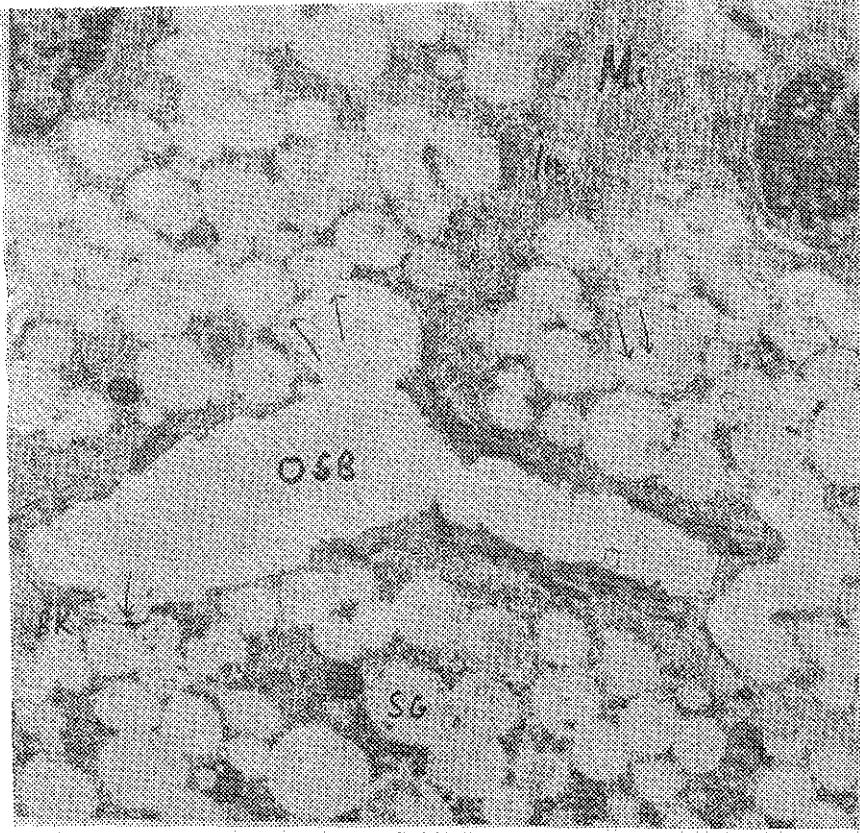
bölümde uzun-basık sarnıçlardan oluşmuştu. Orta bölümde, düz yüzeyli keseciklerle genişlemiş sarnıçların kesitleri seçildi. Öncül salgı granüllerinin oldukça elektron yoğun bir iç yapıları vardı. Kesintili bir zarla çevrelenmişlerdi. Hücre üst yüzeyine doğru toplanan olgunlaşmış granüller az elektron yoğun olup, seyrek tanecikli bir iç yapıdaydılar. Az ve çok yoğun granüllerin birbirleriyle birleştikleri, çok yoğun olanların içeriklerini daha az yoğun olanlara boşalttıkları izlenimi alındı (Şekil 4,5). Salgı hücrelerinde, açlığa bağlı olarak oluşan hücre içi yıkımla ilgili seyrek lizozomlarla, kalıntı materyeli izlendi (Şekil 3,5).



Şekil 4

Son bölümü oluşturan hücrelerin ayrıntılı yapısı gözleniyor. Salgı granülleriyle dolu sitoplazmada, Golgi kompleksinin granüllü endoplazma retikulumuyla birlikte bazalde yerleştiği ilgiyi çekiyor. Golgi bölgesinden salgı granüllerinin biçimlendiği ayırde-diliyor. Az yoğun ve çok yoğun granüller arasındaki ilişkiler belirgindir (ok). In interdigitasyon; SG, salgı granülü; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; GER, granüllü endoplazma retikulumu. Uranil asetat, kurşun sitrat. $\times 14100$.

Granüller kıvrıntılı tubulleri çevreleyen hücreler, değişik yoğunluk ve büyüklükteki granüllerle sıkı sıkıya doluydular. Kabaca silindirik biçimli epitel hücrelerinin iyi gelişmiş bazal zar katlantıları arasında, sitoplazma içinde yerleşik çok sayıda mitokondriyonlar izlendi. Hücrelerin yan yüzleri boyunca interdigitasyonlar aracılığıyla sıkı ilişkide oldukları, orta boşluğa yakın üst bölgelerde bağlantı kompleksleriyle kenetlendikleri seçildi. Orta boşluğa doğru uzanan kısa düzensiz mikrovilluslar ayırde-dildi. Bazı hücrelerin üst yüz sitoplazmalarının, orta salgı boşluğuna doğru şişip kabardıkları seçildi. Bu şişkinliklerin içe-

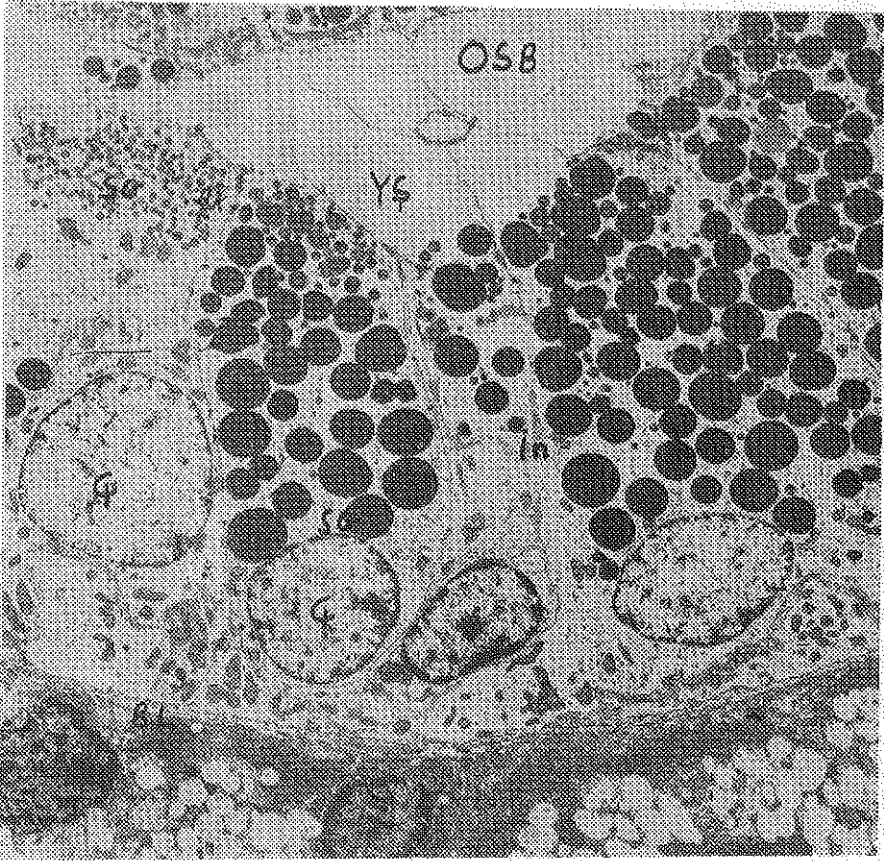


Şekil 5

Son bölüm salgı hücrelerinin orta salgı boşluğuna bakan bölümleri gözleniyor. Salgı granülleri az yoğun ince tanecikli bir yapıdadır. Arada yoğunluğu fazla granüllerde izleniyor. (çift oklar) Salgı granüllerinin, salgularını orta boşluğa boşalttıkları seçiliyor (ok). OSB, orta salgı boşluğu; SG, salgı granülü; In, interdigitasyon; Mi, mitokondriyon; BK, bağlantı kompleksi. Uranil asetat, kurşun sitrat. X 14.100.

riklerinin sitoplazmaya göre, daha az yoğun oldukları, ribozomlara benzer ince taneciklerle dolu oldukları gözlemlendi. Orta boşlukta üst yüz şişkinliklerine benzeyen kopmuş materyel birikimi izlendi. Apikal yüz boyunca toplanmış salgı granüllerinin üst yüz şişkinliklerinin içine girmedığı, üst yüz şişkinliklerinin dibinde sitoplazmanın elektron yoğun bir bant oluşturduğu göze çarptı (Şekil 6-9).

Salgıyla dolu hücrelerde çekirdek bazale itilip yassılaştı. Salgıyı boşaltmış olanlardaysa yuvarlak biçimli çekirdekler hücrelerin ortasına yerleşmişlerdir (Şekil 6-8). Genellikle hücrelerin organel içeriği seyrek. Granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları kısa, basık biçimli olup gelişigüzel dağılmışlardı. Golgi bölgesi dardı. Glikojen bolluğu göze çarptı (Şekil 10).

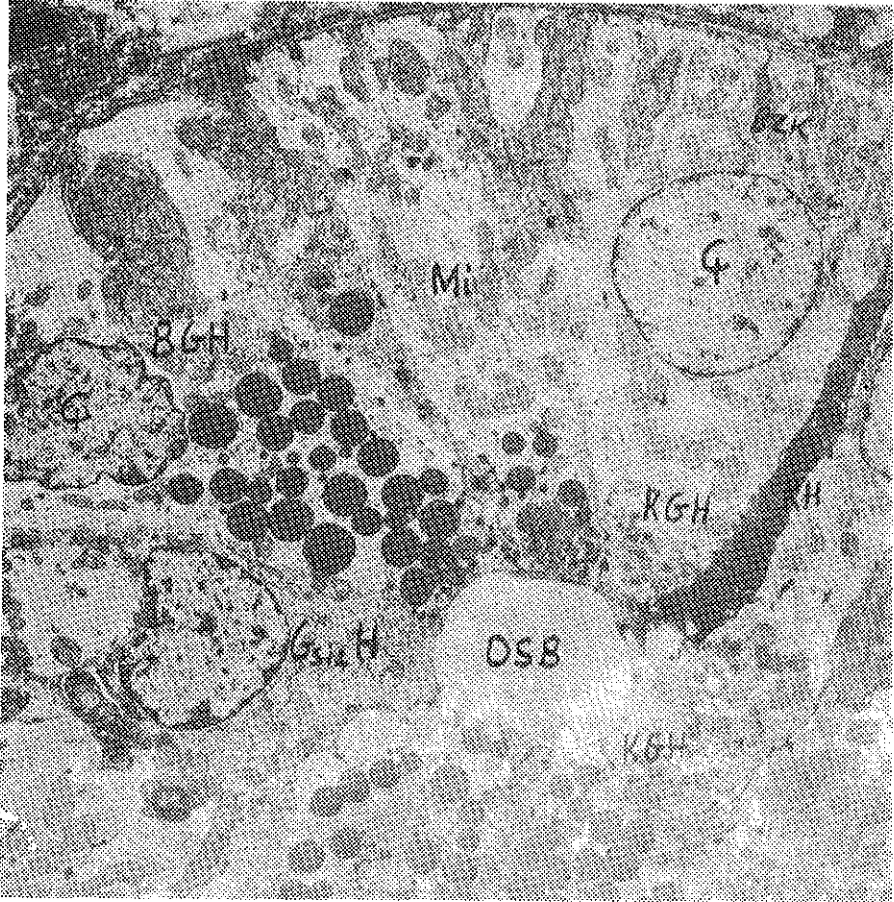


Şekil 6

Granüler kıvrıntılı tubul duvarını oluşturan hücreler gözleniyor. İçlerinde değişik büyüklük ve yoğunlukta salgı granülleri toplanmıştır. Hücreler arasındaki interdigitasyonlarla bağlantı kompleksleri, üst yüzde yüzey şişkinlikleri dikkati çekiyor. OSB, orta salgı boşluğu; YŞ, yüzey şişkinliği; In, interdigitasyon; SG, salgı granülü; BK, bağlantı kompleksi; Ç, çekirdek. Uranil asetat kurşun sitrat. X 5700.

Tubullerin bazı bölümlerinde orta boşluğu çevreleyen tek tür hücrelerdeki salgı granülleri küçük, orta koyulukta ve homogenidir. Salgı materyeli hücrelerin apikal sitoplazmalarında toplanmıştır (Şekil 8,9). Bazı tubul kesitlerinde heterojen salgı granülleri içeren hücrelerle birlikte, içlerinde salgı granülü bulunmayan koyu sitoplazmalı hücreler ayırdedildiler (Şekil 6,7,8,10).

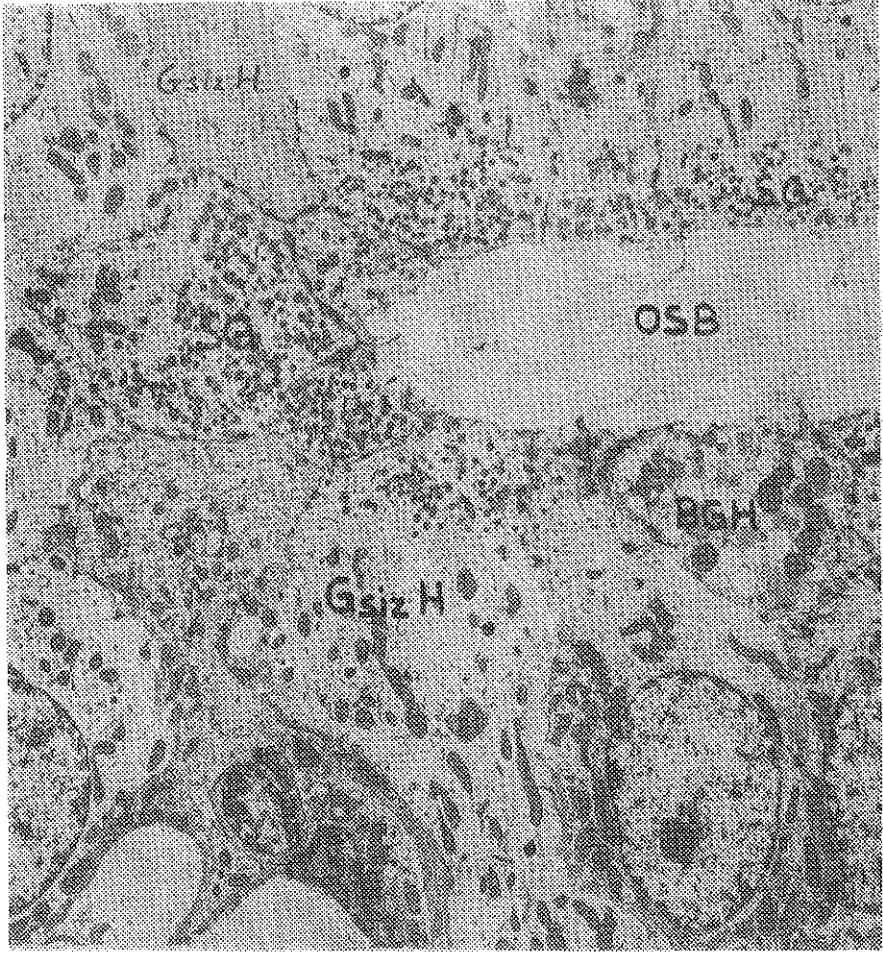
Belirli tubulleri çevreleyen, epitel hücrelerinin salgı granülleri iri, yoğun ve homogenidir. Böyle büyük granüllerin hücre üst bölümlerinde aynı yapıda daha küçük salgı granülleriyle kaynaştığı izlendi. Yer yer yuvarlak çekirdekli granülsüz bazal hücreler ayırdedildi (Şekil 6). Tu-



Şekil 7

Değişik salgı granülleri içeren hücrelerden olmuş bir tubul kesiti gözleniyor. Büyük yoğun granüllü hücrelerin yanısıra keseciklerde içeren açık renk küçük granüllerle dolu hücrelerde seçiliyor. Arada granülü bulunmayan ve sitoplazma içeriği koyu ince uzun hücreler vardır. OSB, orta salgı boşluğu; BGH, büyük granüllü hücre; KGH, küçük granüllü hücre; Gsiz H, granülsüz hücre; Ç, çekirdek; Mi, mitokondriyon; BZK, bazal zar katlantıları. Uranil asetat kurşun sitrat. X 5700.

bullerin başka bölümlerinde ise hücre çeşitliliği çok belirgindi. Salgı granüllerinin büyüklüğü içeriği ve yoğunluğu hücreye göre değişikti. Hücrelerin bazılarında büyük koyu salgı granülleriyle iri içleri boş görümlü, kesecikler biraradaydı. Ayrıca sitoplazma içeriğine bağlı olarak açık ve koyu diye tanımlanabilecek hücreler ayırdedildi. Koyu hücrelerinse içlerinde granül bulunmayan ve içleri büyük elektron yoğun granüllerle dolu iki türü seçildi. Açık renk sitoplazmalı hücrelerdeyse değişik granül tiplerinin birarada bulunduğu gözlendi. Granülsüz koyu



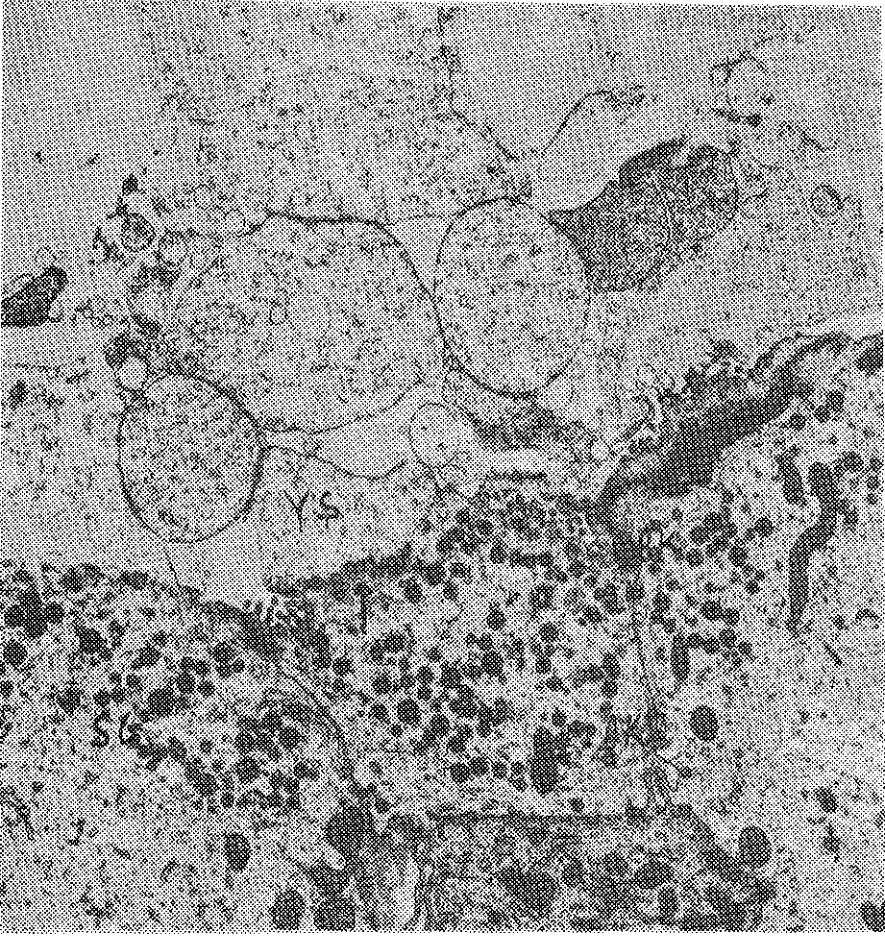
Şekil 8

Granüler kıvrımlı tubul duvarının bir başka bölümü gözleniyor. Hücreler çoğunlukla aynı büyüklükte az yoğun salgı granülleriyle doludur. OSB, orta salgı boşluğu; SG, salgı granülü, BGH, büyük granüllü hücre; G siz H, granülsüz hücre.

hücrelerde, Golgi kompleksi ve granüllü endoplazma retikulumu belirgindi (Şekil 6,7,10). Bu denli çeşitlilik gösteren hücrelerin yanı sıra seyrek olarak oldukça özel yapıda bir grup hücre daha ilgiyi çekti. Hücreler dar ince uzun biçimli ve yoğun bir sitoplazma matriksi içine dağılmış iri ve az ve çok yoğun salgı granülleriyle doluydular (Şekil 7).

Tartışma

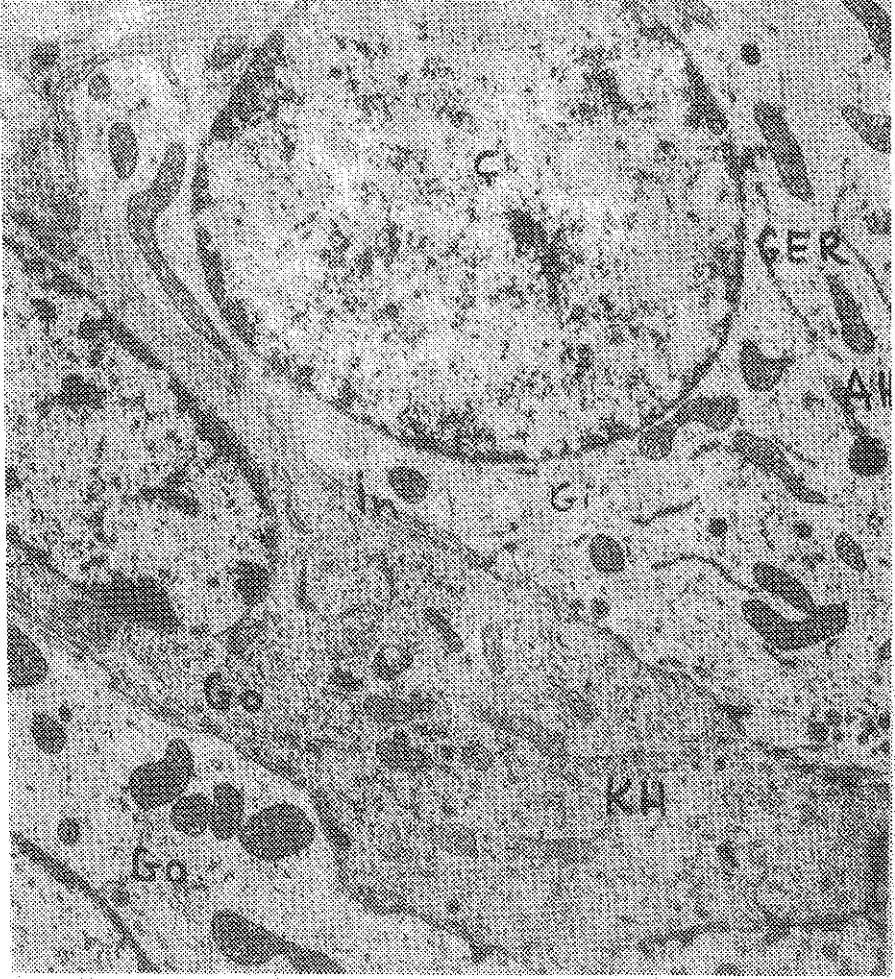
Sıçanda çene altı tükürük bezi son bölümlerini oluşturan salgı hücreleri, kabaca piramid biçimli eş yapıdaki hücrelerden oluşur.



Şekil 9

Granüller kıvrıntılı tubul hücrelerinin orta salgı boşluğuna bakan apikal yüz ayrıntıları gözleniyor. Hücrelerin üst yüzeylerinde içlerinde salgı granülü bulunmayan şişkinliklerle, şişkinliğin dibindeki sitoplazma yoğunluğu belirgin (ok) YS, yüzey şişkinliği; BK, bağlantı kompleksi; SG, salgı granülü. Uranil asetat kurşun sitrat. X 14.100.

Yapısal olarak müköz hücelere benzerler.²⁻⁷ Çekirdekleri yuvarlak, yassı biçimli olup, bazale itilmiştir. Kromatin dağılımı ortokromatik olan çekirdekte, çekirdekçik oldukça sık izlenir.⁷ Hücre organelleri çekirdek altı ve çevresinde toplanmışlardır. Çekirdek üstündeki sitoplazmada salgı granülleri sıkıca birarada bulunurlar.^{4,7} İyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu bazalde yerleşik, birbirine paralel düzgün sarnıçlardan oluşur.⁷ Bağımsız ribozomlar salgı granülleri arasındaki dar sitoplazma şeritleri içinde gözlenebilir. Golgi kompleksi çekir-



Şekil 10

Granüler tubuldeki koyu ve açık hücreler gözleniyor. Koyu hücrede organeller iyi gelişmiştir. Açık hücredeyse kısa dağınık granüllü endoplazma retikulumu, glikojen tanecikleri gözleniyor. AH, açık hücre; KH, koyu hücre; Go, Golgi kompleksi, GER, granüllü endoplazma retikulumu; In, interdigitasyon. Uranil asetat kurşun sitrat. X 25500.

dek çevresinde ya da salgı granülleri arasında izlenir. Mitokondriyonlar tubuler biçimlidir, yan ve alt hücre zarına yakın yerleşirler.^{4,7}

Son bölüm hücreleri, birbirleriyle olağan dışı sayılabilecek biçimde interdigitasyonlar yaparak ilişki kurarlar ve orta boşluğa yakın bölgelerde bağlantı kompleksleriyle kenetlenirler.^{5,7} Orta salgı boşluğu (lumen) normalde oldukça küçüktür. Üst yüz hücre zarında düzensiz mikrovilluslarla büyüklü, küçüklü çöküntüler vardır. Bu çöküntülerin küçükleri

ekzositosisin kalıntıları, küçükleriyse apikal yüzdeki keseciklerin ön biçimleridir. Lumen hücreler içine girintiler oluşturarak genişleyebilir. Aynı genişlemeler hücreler arasındaki aralıklarda da oluşur.^{2, 4, 5, 7}

Bu araştırmada da son bölümlerin ince yapı ayrıntılarının yukarıda tanımlananlarla genel uyum içinde olduğu gözlenmiştir. Ayrıca açıklığa bağlı olarak atılamayan salgı granüllerinin biriktiği ve yer yer hücre içi yıkıma ilişkin lizozom yapıları saptanmıştır. Bildirilenin aksine lumenler her zaman dar değildir. Salgılamamanın sürekliliğini belgeleyen genişlemiş lumenlerde izlenmiştir.

Salgı yapımının devam edegeldiği bazı hücrelerde, granüllü endoplazma retikulumuna komşu genişlemiş Golgi bölgesinde granül biçimlenmesi gözlenmiştir.

Hohenwald ve Romm¹⁵ açıklık sürecinde hücrelerde lipid damlacıklarına rastlandığını bildirmiştir. Bogart¹⁶ Radley,¹⁷ uzayan açıklıkla lizozom yapılarının çoğaldığını öne sürmüşlerdir.

Salgı hücrelerinin sitoplazmalarının salgı granülleriyle tıka basa dolu olduğu, granüllerin birbirleriyle birleşip büyük kümeler ya da vakuollere benzer yapılar oluşturdukları bildirilmiştir.^{2,4,5,7,18} Salgı granülü zarının kesintili olduğu saptanmışsa da^{2-5,7,17} bunun tüm müköz hücrelere özgü olduğu ve yetersiz tesbit sonucu oluştuğuda ilei sürülmüştür.^{16,19,20} Salgı granülünün elektron mikroskobu altındaki görünümü fiksatif bağlanmış. ^{4,5,21} Geleneksel gluteraldehid-osmiyum tetroksid ikili fiksasyonundan sonra granülün ince filamanlı ya da tanecikli bir görünümü vardır.^{16, 18}

Bu araştırmada salgı granüllerinin ince yapı özelliklerinin yukarıdakilerle genel uyum içinde olduğu saptanmıştır. Bildirilenin aksine granül zarının çoğunlukla iyi korunduğu, tam ve kesintisiz olduğu, ancak granüllerin değme bölgelerinde zarların eridiği gözlenmiştir. Granüllerin büyük vakuol ve kümeler oluşturmadan birbirleriyle birleştikleri ve bu birleşmenin granül atılımı olaylanan hücrelerde daha belirgin olduğu saptanmıştır. Salgı granüllerinin yoğun sık tanecikli ve az yoğun seyrek tanecikli iki türü ayırdedilmiştir. Genellikle yoğun olanların zarlarının kesintili olduğu ve Golgi kompleksine yakın ilişkileri nedeniyle gelişmekte olan granüller olabileceği düşünülmüştür.

Bu araştırmada açıklıkla salgının biriktirilmesine karşın hücrelerde atılım ve oluşumun olaylandığını sergileyecek ince yapı değişimleri birarada gözlenmiştir.

Son bölüm salgı hücreleri granülleri musikarmin ve alsıyan mavisi gibi geleneksel musin boyalarıyla belirgin bir boyanma göstermezler.⁵ PAS'la çok az boyanırlar.^{5, 6}

Yapısal olarak müköz hücelere benzemelerine karşın olağandan farklı boyanmaları nedeniyle değişik değerlendirmeleri yapılagelmiştir. Stormont'a⁹ göre son bölümler özel seröz hücreler; Leblond'a⁸ göre atipik müköz hücrelerden oluşur. Geleneksel seröz yarım ayların bulunmamasına karşın bu bez serö-müköz diye de adlandırılmıştır.⁵ Tüm memeli tükürük bezlerinde asid ve nötral glikoproteinler üretilmektedir.^{4,21-24} Asid glikoproteinlerin son bölümlerde üretildiği gösterilmiştir.^{5,6} Epitelyal asid musinler siyalomusun ve sulfomusun olarak iki ana gruba ayrılır.^{6, 12, 22, 23, 25} İşaretili sulfatla yapılan araştırmalarda sıçanda çene altı tükürük bezinde sadece siyolomusunlerin üretildiği gösterilmiştir.⁶ Asid glikoproteinlerin alsiyen mavisıyla boyanmaları boyanın pH derecesine göre değişir.¹² Alsiyen mavisi (pH 1,7-2,6) PAS birleşik boyasıyla çene altı tükürük bezi son bölüm granülleri, alsiyen mavisini ve az miktarda da PAS'ı alarak mavi-mor renkte boyanırlar. PAS'la hafif bir boyamanın izlenmesi asidik karbonhidrat artıklarına bağlıdır.^{5, 6} Aynı pH değerinde saf seröz (zimogen) hücreler yalnız PAS'la saf müköz hücrelerse alsiyen mavisi ve PAS'ı eşit oranda alarak kuvvetli bir boyanma gösterirler.^{5, 23}

Bu araştırmada da, alsiyen mavisi (pH 1,7-2,6)-PAS boyasıyla boyanan parafin kesitlerinde son bölüm hücreleri soluk mavi-mor renkli olarak gözlemlendiler. Kullanılan pH değerinde alsiyen mavisıyla boyanma salgı ürünü asid glikoproteininin siyalomusun olduğunu gösterdi. Böylece bezin son bölümlerinin ürettikleri salgının histokimyasal özelliklerine göre serö-müköz diye nitelendirilmelerinin uygun olduğu kanısına varıldı.

Granüler kıvrıntılı tubul (GKT) uzun dallanan kıvrıntılı borucuklar biçiminde olup, salgı kanalının üst bölümünü oluşturur. Hücreler kanal hücrelerine özgü alt ve yan yüz özelliklerini korurlar. Alt yüzde bazal katlantıları yan yüzlerde bağlantı kompleksleri iyi gelişmiştir.^{1-4, 7, 26, 27}

Stormont'a göre⁹ granüler kıvrıntılı tubul özel türde seröz hücrelerden oluşmuştur. Tupa,²⁸ ise, ilk kez bezin son bölüm ve granüler kıvrıntılı tubul olarak iki değişik salgı epiteli içerdiğini göstermiştir. Granüler kıvrıntılı tubul sıçan ve farede aynı yapıyı gösterir; erkek cinste iyi gelişmiştir.^{2, 3, 4, 7, 29}

Birbirinden farklı yapıdaki hücreler içinde açıkli koyulu, büyüklüğü değişebilen salgı granüllerinin toplandığı görülür. Salgı granülleri seröz granüllere benzerler.^{16, 19} Ancak hücrelerde seröz hücrelere özgü organel dağılımı yoktur. Sitoplazma içinde yaygın glikojen dağılımı gözle çarpıcıdır. Hücre içi filamanlar belirgindir.^{1-5, 7, 30}

Granüler tubul hücrelerinin en çarpıcı ortak özelliği apikal yüzlerdeki şişkinliklerdir. Kabaran apikal sitoplazma içinde çok az sayıda salgı granülüyle ince tanecikli matriks seçilir. Hücre sitoplazması kabartıların dibinde yoğunlaşmıştır.³¹⁻³⁵

Bu çalışmada da granüler tubullerin ince yapı ayrıntıları daha öncekilerle genel uyum içindedir. Tubulleri çevreleyen epitel hücrelerinin yan apikal ve bazal yüz özellikleri belirgindir. Yoğunlukla seröz türde salgı granüllerine benzer granüllerin egemen olduğu hücrelerde Golgi kompleksi ayırdedilemedi. Seyrek kısa ve yassı granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarıyla, glikojen ve hücre içi filamanlar belirgindi. Apikal yüz şişkinlikleri içinde ribozomlara benzer tanecikler ayırdedildi. Şişkinliklerin kopup orta boşluk içinde zarla çevrili yapılar oluşturdıkları da saptandı.

Tamarin,⁷ granül ve sitoplazma içeriğine bağlı olarak, kıvrıntılı tubulde açık sitoplazmalı hücrelerle (L), koyu granüler hücreler (D) ve dar granülsüz hücreler (N) diye üç ayrı hücre tanımladı. Açık hücreler içinde büyüklüğü değişebilen açık ve koyu renkli granüller; koyu hücreler içinde iri yoğun granüller bulunur.

Dorey ve Bhoola¹¹ ise hücrelerin elektron yoğunluğu ve büyüklüğü değişik üç tür granül içerdiğini tanımlamıştır. Bunlar elektron yoğun olan ve olmayan büyük granüllerle, küçük yoğun granüllerdir. Yoğunlukla bu değişik granüller ayrı hücrelerde toplanmıştır. Scott ve Pease'e göre,⁴ granüler tubulde açık ve koyu renk sitoplazmalı iki hücre vardır. Açık hücreler içinde büyük az elektron yoğun keseciklerle küçük yoğun granüller biraradadır. Koyu hücreler (Pfüleger'in koyu hücresi 1870),³⁶ yapı ve granül içeriği yönünden özgün bir gruptur.⁴ Yoğun sitoplazmaları içinde iri salgı granülleri gözlenir.^{4, 36} Kısırlaştırılmış erkek hayvanda bu hücrelerin yok olmaları, erkek cinse özgü bir işlevleri olduğunu düşündürmüştür.^{37, 38} Caramia^{29, 38} erkek farede Scott ve Pease'in gözlediği iki tür hücreyi tanımlamıştır.

Granüler tubullerdeki böylesi hücre çeşitliliği bu araştırmada da ayırdedildi. Tubullerin bazı bölümlerindeki hücreler içinde elektron yoğun ufak salgı granülleri vardı. Bunlar Dorey ve Bhoola'nın¹¹ tanımladığı hücre tipiyle eşti. Seyrek olarak özgün yapıdaki Pfüleger hücreleri de gözlendi. Sitoplazmaları açık renkli hücrelerse Tamarin'in Scott ve Pease'in açık hücrelerine benzerlik gösterdiler. Seyrek gözlenen içleri büyük yoğun salgı granülleriyle dolu hücrelerse Tamarin'in koyu hücrelerine benzediler. Granülsüz dar hücreler izlenemedi. Ayrıca, granüllerini boşaltıp salgı üretme evresine girmiş ancak granül biçimlenmesinin yapısal olarak belirmediği, koyu sitoplazmalı geniş hücreler gözlendi.

Granüler tubuldeki böyle değişik hücre tiplerinin birbirleriyle olan ilişkilerinin temeli üzerinde çeşitli varsayımlar ileri sürülmüştür. Hücrelerin herbiri görevleri değişik bağımsız birimler olabilirler. Yapı çeşitliliği salgılama döngüsünün değişik evrelerini de simgeleyebilir. Siklusa bağlı bir salgılama döngüsü içinde bulunan tubulde hücre ve granül çeşitliliğinin aynı hücrenin çeşitli salgı oluşturma evrelerini göstermesinin daha akla yakın olduğu vurgulanmıştır.⁷ Granüller içinde çeşitli proteolitik enzimlerin toplandığı gösterilmiştir.^{37, 39, 40} Granül içeriğinin hem aynı hücre içinde hemde hücreden hücreye değişkenlik gösterdiği saptanmıştır.⁴¹ Granül çeşitliliğinin, olgunlaşmadan çok kapsam değişikliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür.²⁹ Materazzi ve Vitaioli,³⁰ granüler tubulde, glikoproteinden ya da proteinden zengin olan iki değişik içerikte salgı granülü bulunduğunu ileri sürmüştür.

Bu araştırmada ince yapı düzeyinde aynı hücrede bu denli değişik granül bulunmasının basit bir granül olgunlaşmasını göstermediği üzerinde durulmuştur. Granül yapısı çeşitliliğinin granül içeriğindeki farklılıktan ileri gelebileceği akla yakın bulundu. Ancak bazı hücrelerin salgılamanın değişik evrelerindeki hücreler olduğu açıktır. Örneğin koyu sitoplazmalı granülsüz hücreler oluşum sürecindekilerdir. Açık sitoplazmalı granüllü hücrelerse biriktirim sürecinde olanları simgeler. Açık granüllü hücrelerin koyu granüllü hücrelere dönüştüğünü belgeleyecek ara tipler seçilememiştir. İçleri küçük yoğun granüllerle dolu hücrelerse bağımsız ayrı bir hücre türü olarak saptanmış ve bu hücrelerin tubulleri belli bölümlerinde egemen oldukları düşünülmüştür. Koyu Pfülüfer hücreleri de diğerlerinden bağımsız bir hücre olarak saptanmıştır. Daha önce tanımlanmayan bazal hücrelerse gereğinde salgı hücrelerine geçebilecek farklılaşmamış hücreler olarak yorumlanmıştır.

Işık mikroskobu düzeyinde, kalsiyum asetat formalinle tesbit edilmiş doku örneklerine alsiyan mavisi (pH 2,6-1,7) PAS boyası uygulanınca tubul hücreleri granülleri sadece PAS'ı alarak boyanırlar.⁶ Granüllerin bu özgün boyanmaları ürettikleri salgının nötral glikoprotein oluşu nedeniyledir.^{5, 12, 24, 25, 27}

Simson ve arkadaşları PAS'la boyanmanın granüllerin glikolipid içermelerine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁴² Glikoprotein salgı granüllerinde *invivo* olarak lipide bağlı olduğu bildirilmiştir.⁴³

Bu araştırmada salgı granüllerinin sadece PAS'ı alarak boyandıkları gözlenmiştir. Açlık sürecinde bile hücrelerin bazılarının salgılarını boşalttıkları seçilmiştir. Salgı granüllerinin nötral glikoprotein içerdikleri görüşü desteklenmiş; Ancak glikolipid içeriklerinde değişik yöntemlerle incelenmesinin gerekliliğine de inanılmıştır.

Özet

Bu çalışmada sıçan çene altı tükürük bezinde salgılama işlevini üstlenen son bölümle (asinus), granüler kıvrıntılı tubul (salgı kanalının özel biçimde farklı olduğu üst bölümü) hücrelerinin, ince yapılarıyla ürettikleri salgıların histokimyasal özellikleri incelendi. Bilinenden çok değişik iki salgı epiteli biriminden oluşan bezin özgün bir yapısı olduğu belirlendi. Işık mikroskobu düzeyinde kontrollü pH değerlerinde, alsiyen mavisi (pH 1,6-2,7)-PAS ile boyanan doku örnekleri incelendi. Son bölümlerin ürettikleri salgı materyelinin bileşimi yönünden serömüköz olarak adlandırılmalarının uygun olduğu görüşüne katıldı. Tubuller ise seröz son bölümlerle eş bir boyanma gösterdiler. Son bölüm hücreleri ince yapı düzeyinde müköz hücrelere benzerlik gösterdiler. Ancak granüllerin birbirleriyle birleşip kaynaşma eğilimlerinin (müköz son bölümlerin aksine) sadece atılım sürecinde belirgin oldukları saptandı. Granül zarının müköz son bölümler gibi kesintili olmayıp çoğunlukla devamlı olduğu gözlemlendi. Salgılamamanın sürekliliğini belgeleyen geniş lümenli son bölümlerin yanısıra üretim sürecine girmiş hücrelerde izlenebildi. İnce yapı düzeyinde tubul hücrelerindeki çeşitliliğin özellikle granül kapsamları yönünden oldukları belirlendi. Hücrelerin bilinen seröz salgı üreten hücrelere özgü organel dağılımı yönünden fakir oldukları saptandı. Sitoplazma yoğunluğuna göre açık ve koyu hücreler ayırıldı. Hücreler arasındaki farklılığın, salgılama döngüsünün değişik evrelerinde bulunmaya bağlı olduğu görüşü kuşkuyla bulunmadı. Aynı hücre içindeki farklı büyüklük ve yoğunluktaki granüllerin, değişik bileşimde salgı materyelleri içerdikleri görüşü benimsendi.

KAYNAKLAR

1. Hollmann, K. H., Verley, J. M.: La glande sous maxillaire de la souris et du rat. Etude au microscope électronique, Zeitschrift. für. Zellforschung., **68**: 363, 1965.
2. Kurtz, S. M.: Electron microscopic Anatomy. Academic Press. New York and London, 1964, s. 108.
3. Leeson, C. R., Jacoby, F.: An electron microscopic study of the rat submaxillary gland during its postnatal development and in the adult. J. Anat., **93**:287, 1959.
4. Scott, B. L., Pease, D. C.: Electron microscopy of the salivary and lacrimal glands of the rat. Amer. J. Anat., **104**: 115, 1959.
5. Shackelford, J., Wilborn, W. H.: Structural and histochemical diversity in mammalian salivary glands. Ala. Jour. Med. Sci., **5**: 180, 1966.
6. Spicer, S.S., Duvenci, J.: Histochemical characteristics of mucopolysaccharides in salivary and exorbital lacrimal glands of the rat. Anat. Rec., **149**: 333, 1964.
7. Tamarin, A., Serebny, L. M.: The rat submaxillary gland. A correlative study by light and electron microscopy. J. Morph., **117**: 295, 1965.

8. Leblond, C. P.: Distribution of PAS reactive carbohydrates in the adult rat, *Amer. J. Anat.*, **86**: 1, 1970.
9. Stormont, D. L.: The salivary glands. In special cytology ed. by Cowdry, E. V., Vol. I. sayfa 153, 1932. Newyork Hoeber. Ahmıstır: Simson, J. A. V., Hall, B. J. Spicer, S. S.: Histochemical evidence for lipoidal material in secretory granules of rat salivary glands. *Histochem. Jour.*, **5**: 239, 1973.
10. Cutler, L. S., Chaudry, A. P.: Release and restoration of the secretory granules in the convulated granular tubules of the rat submandibular gland. *Anat. Rec.*, **176**: 405, 1973.
11. Dorey, G., Bhoola, K. D.: Ultrastructure of duct cell granules in mammalian submaxillary glands. *Z. Zellforsch.*, **126**: 335, 1972.
12. Jones, R., Reid, L.: The effect of PH on alcian blue staining of epithelial acid glycoproteins II. Sialomucins and Sulphomucins. *Hist. Jour.* **5**: 9, 1973.
13. Bluemink, J. G., Maurik, P., Lawson, K.: Intimate cell contacts at the epithelial mesenchymal interface in embryonic mouse lung. *J. Ultr. Res.*, **55**: 257, 1976.
14. Reynolds, E. S.: The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. *J. Cell. Biol.*, **17**: 208, 1963.
15. Hohenwald, H., Romm, C.: Salivary gland and starvation study in relation to behavior of lipids. *Acta Histochem.*, **36**: 417, 1970.
16. Bogart, B. I.: Secretory dynamics of the rat submandibular gland. *J. Ultr. Res.*, **52**: 139, 1975.
17. Radley, J. M.: Ultrastructural changes in the rat submaxillary gland following isoprenaline. *Z. Zellforsch.*, **97**: 196, 1969.
18. Dorey, G., Bhoola, K.: Ultrastructure of acinar cell granules in mammalian. Submaxillary glands. *Z. Zellforsch.*, **126**: 320, 1972.
19. Neutra, R. M., Schaffer, S. F.: Membrane interactions between adjacent mucous secretion granules. *Jour. Cell. Biol.*, **74**: 983, 1977.
20. Tandler, B., Poulsen, J. H.: Fusion of the envelope of mucous droplets with the luminal plasma membrane in acinar cells of the rat submandibular gland. *J. Cell. Biol.*, **68**: 775, 1976.
21. Luzzatto, A. C., Procichiani, G., Rosati, G.: Rat submaxillary gland. An electron microscopic study of the secretory granules of the acinus. *J. Ultr. Res.*, **22**: 185, 1968.
22. Quintarelli, G.: Histochemical Identification of salivary mucins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **106**: 339, 1963.
23. Quinterelli, G., Tusuiki, S., Hashimoto, Y., Pyman, U.: Studies of sialic acid containing mucins in bovine submaxillary and rat sublingual glands. *J. Histochem., cytochem.*, **9**: 176, 1961.
24. Schakleford, J. M., Schneyer, M.: Structural and functional aspects of rodent salivary glands including two desert species *Amer. J. Anat.*, **115**: 279, 1964.
25. Rapheal, S. S.: *Medical Laboratory Technology*. W. B. Saunders Comp. Vol. 2, 1976, s. 976.
26. Jacoby, F., Leeson, C. R.: The postnatal development of the rat. submaxillary gland. *J. Anat.*, **201**: 1, 1959.
27. Leeson, C. R.: Structure of Salivary glands in: *Hand book of physiology. Alimentary Canal Secretion*. ed. by, Code, C. F. American physiological society. Vol 2. 1967, s. 463.

28. Tupa, P.: Recherches sur les processus cytologiques dans la glande sous maxillaire du rat. et dela souris. Bull. Histol. Tech. Micr., **3**: 293, 1926. Alınmıştır.: Scott, B. L., Pease, D. C.: Electron microscopy of the salivary and lacrimal glands of the rat. Amer. J. Anat. **104**: 115, 1959.
29. Caramia, F.: Ultrastructure of mouse submaxillary gland I sexual differences. J. Ultr. Res. **16**: 505, 1966.
30. Materazzi, G., Vitaioli, L.: Observations on the formations of secretion by the cells of the "Convuluted granuler tubules" of the submandibular gland of the rat. J. Anat., **105**: 163, 1969.
31. Parks, H. F.: Morphological study of the extrusion of secretory materials by the parotid glands of the mouse and rat. J. Ultr. Res., **6**: 449, 1962.
32. Planel, H., Rouleau, F., Tixador, R., Contribution a'etude inframicroscopique des canaux stries des glandes salivaires. Action de l'hormone antidiuretique. Comp. Rend. Soc. Biol., **160**: 1519, 1966.
33. Tandler, B.: Electron microscopical observations on early sialoliths human submaxillary gland. Arch. Oral. Biol., **10**: 509, 1965.
34. Tandler, B., Denning, C. R., Mandel, I. D., Kutsher, A. H.: Ultrastructure of human labial salivary glands. III. Myoepithelium and ducts. Jour of Morph., **130**: 227, 1970.
35. Tandler, B., Mac Callum, D.K.: Ultrastructure and histochemistry of the submandibular gland of the european hedgehog. II. Interclated ducts and granular striated ducts. J. Anat., **117**: 117, 1974.
36. Pfüleger, E.: The salivary glands. Human and comparative histology Ed. by S. S. Stricher., S, Power, New York, Syndenham. Soc., London. 1870, s. 423. Alınmıştır: Scott, B. L., Pease, D. C.: Electron microscopy of the salivary and lacrimal glands of the rat. Amer J. Anat., **104**: 115, 1959.
37. Materazzi, G.: Ossevazioni sulla funzione dei'tubuli a grani'delta ghiandola sotto mandibolare del ratto. riv. Biol., **60**: 73, 1967.
38. Caramia, F.: Ultrastructure of mouse submaxillary gland. II Effect of castration in the male. J. Ultr. Res., **16**: 524, 1966.
39. Dorey, G., Bhoola, K. D.: Kallikrein, trypsin-like proteases amylase in mammalian submaxillary glands. Brit. J. Pharmacol., **43**: 784, 1971.
40. Shear, M.: Substrate film techniques for the histochemical demonstration of amylase and protease in salivary glands. J. Dent. Res., **51**: 368, 1972.
41. Flon, H., Gerstner, R. Salivary glands of the hamster I. Submandibular gland, a histochemical study. Acta. Histochem., **31**: 234, 1968.
42. Simson, J. A. V., Hall, B. J., Spicer, S. S.: Histochemical evidence for lipoidal material in secretory granules of rat salivary glands. Histochem. Jour., **5**: 239, 1973.
43. Schnultz, D., Paola, D.: Delta-cytomembranen and lamellare cytosomen, ultrastruktur, histochemie und ihre beziehungen zur schleimsekretion Z. Zellforsch., **49**: 125, 1958.

Karın İçi Hastalıkların Tanısında Peritoneoskopinin Değeri ve 210 Vakadan Alınan Sonuçlar

Dr. Burhan Kayhan*

Giriş

Peritoneoskopi karın duvarından sokulan bir endoskop yardımı ile periton boşluğunun görülme tekniğidir. Karın içi organların hastalıklarının tanısına yaklaşımda şimdiye dek kullanılan laboratuvar yöntemlerinin büyük kısmı yetersiz kalmaktadır. Son senelerde yapılan çalışmalar ve daha kolay uygulanabilen peritoneoskop çeşitlerinin hizmete sunulması sonucu peritoneoskopi kliniklerde tanı amacı ile geniş kullanıma sahası bulmuştur.

Peritoneoskopi 1897'de Nitze'nin keşfettiği sistoskopi aletini kullanarak ilk kez 1902'de Leipzig'li cerrah Kelling tarafından bir köpekte uygulandı ve bu araştırıcı çalışmasının sonunda Çölioskopi metodunu yayınladı. İnsanda ilk kez İsveç'li Jacobaeus¹ tarafından 1910'da kullanıldı. Aynı tarihlerde Amerika Birleşik Devletleri'nden Bernheim² benzer teknik ve metodu "Organoscopy" olarak tarif etti. Bu kıymetli teknik 1927 yılına kadar unutuldu. Almanya'dan Korbach³ ve Kalk,⁴ Amerika Birleşik Devletleri'nden Ruddock⁵ fotoğraf kamerası ile birlikte abdominal endoskopiye geliştirerek pratikte rutin uygulamayı mümkün kılmışlardır. Bu araştırma metodunun, bugün kullanılabilen tarifi Jacobaeus'a dayanmaktadır. A.B.D'de bu metot, genellikle Peritoneoscopy diye adlandırılır. Son yıllarda giderek artan sıklıkla, yine tuba sterilizasyonunda terapötik gayelerle bu tetkiki uygulayan Jinekologlar, daha ziyade Laparoskopi veya Pelviskopie terimini kullanıyorlar.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Doçenti.

Amaç

Bu çalışmadaki amaç, peritoneoskop ile ilgili tecrübelerimizi, bulgularımızı ve bunların çeşitli karaciğer, periton hastalıklarının tanısına yaklaşımdaki değerini sunmaktır.

Materyel ve Metot

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümünde 1974 yılından 1981 yılı ilk üç ayına kadar 210 hastaya peritoneoskopi uygulandı. Yaş dağılımı 17 ile 79 arasında değişmekte olup 181 hastadan biyopsi alındı. Sonuçlar Tablo I de gösterilmiştir.

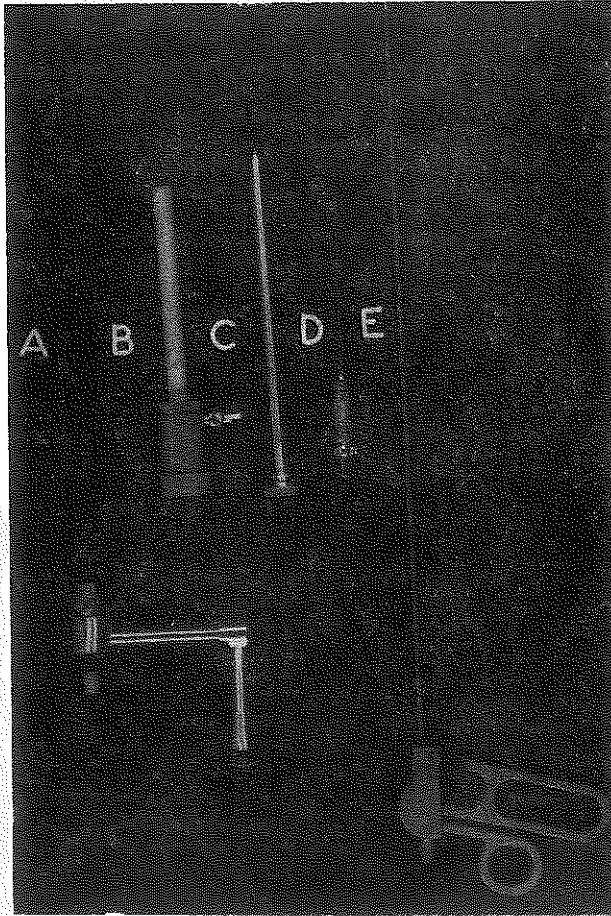
TABLO I

Peritoneoskopik tanı	Peritoneoskopi			Biyopsi
	Vaka Sayısı	K	E	
Siroz	73	28	45	73
Siroz + Hepatosellüler Ca	19	5	14	19
Karaciğer yağlanması	16	7	9	16
Karaciğer metastazi	25	12	13	25
Kronik agresiv hepatit	3	—	3	3
Kronik persistant hepatit	6	3	3	6
Karsinoid sendrom karaciğer metastazi	1	—	1	1
Karaciğer malign melanomu	1	—	1	1
Kolanjiokarsinoma	2	2	—	2
Konjenital hepatik fibrozis	2	2	—	2
Karaciğer tüberkülozu	1	—	1	1
Peritonit tüberküloz	22	18	4	22
Peritoneal karsinomatozis	7	3	4	7
Mezotelyoma	3	—	3	3
Karaciğer kist hidatiği	24	14	10	—
Böbrek tümörü	2	1	1	—
Perikolesistit	2	1	1	—
Over kisti	1	1	—	—

Bu çalışmada "American Cystoscope Makers" firmasının Kit FO-8554 peritoneoscope aleti kullanıldı. Alet aşağıdaki parçalardan oluşmaktadır.

Veress İğnesi: Ucu keskin yaylı otomatik bir iğnedir. Deri, superfisyal fasya, kas tabakası, derin fasya ve periton kolayca delinir. Keskin kenarlı iğnenin içinde ucu dışa doğru çıkan künt uçlu stilesi mevcuttur. Bu sayede iğne batına sokulurken organların delinme tehlikesi azalır.

Şekil 1 D'de Veress iğnesi görülmektedir.



Şekil 1

A: Peritoneoskop, B: Trokar kanülü, C: Trokar, D: Veress iğnesi, E: Forceps.

Trokar ve Trokar Kanülü: Trokar kanülü pnömoperitoneumu takiben kullanılır. Trokar içinden peritoneoskop kolaylıkla karına sokulur. Trokarın ucu konik veya pyramidal keskin kenarlıdır. Karın duvarını ve dokuları kolayca keser.

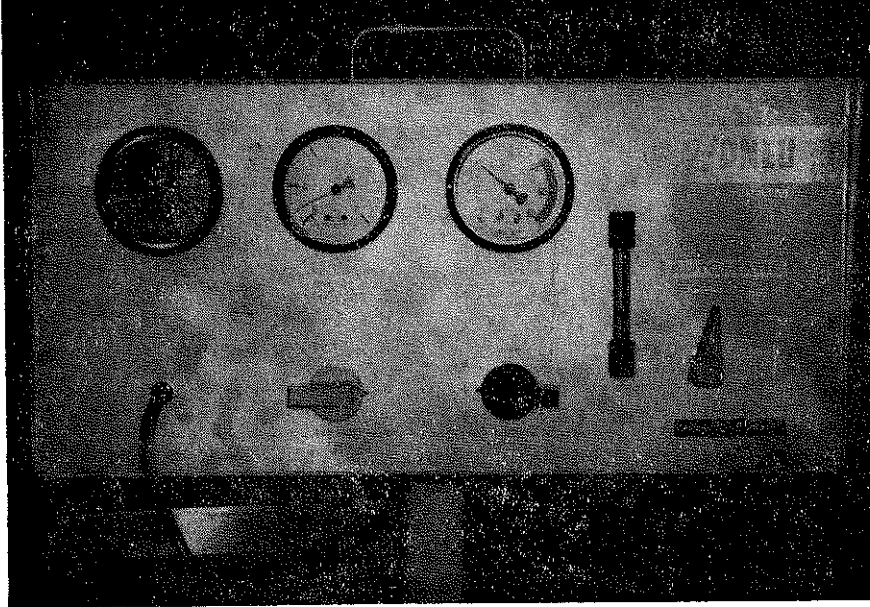
Şekil 1 B'de Trokar kanülü. C'de Trokar görülmektedir.

Peritoneoskop: Özel optik sistemi olan 9 mm. çapında takriben 30 cm. uzunluğunda bir teleskoptur. Fiberoptic kablo herbiri 0,002 inch kalınlığında 200.000 fiber'den meydana gelir. Soğuk ışık kaynağından peritoneoskopa ışık fiberoptic kablo ile iletilir. Soğuk ışık kaynağının projeksiyon ampulu 150 ile 300 Watt'dır. Fotoğraf ve sinema için 1000 Watt'lık ampulu olan ışık kaynağına ihtiyaç vardır. Peritoneoskoplar

düz veya 90°-130° ve 180° açılı olur. Trokar karına sokulduktan sonra mandren çıkarılır peritoneoskop trokar kanülünden sokularak karın boşluğuna girilir.

Şekil 1 A'da Peritoneoskop görülmektedir.

Gaz verme cihazı: Cihazın içinde 5 litre CO₂ gazı alabilecek tank vardır. Sağdaki koyu renkli düğme karın boşluğuna gaz akımını ayarlar. Dakikada 1 litre gaz verecek şekilde ayarlanır. Soldaki açık renkli düğme cihaz içindeki CO₂ tankını doldurmak amacı için kullanılmaktadır. Sağ üst taraftaki manometre karın içindeki basıncı gösterir. 10-20 mmHg karın boşluğundaki ideal basınçtır. Aynı zamanda veress iğnesinin doku içinde veya karın boşluğunda olduğunu gösterir. Ortadaki manometre hastaya verilen gaz miktarını göstermektedir (Şekil 2).



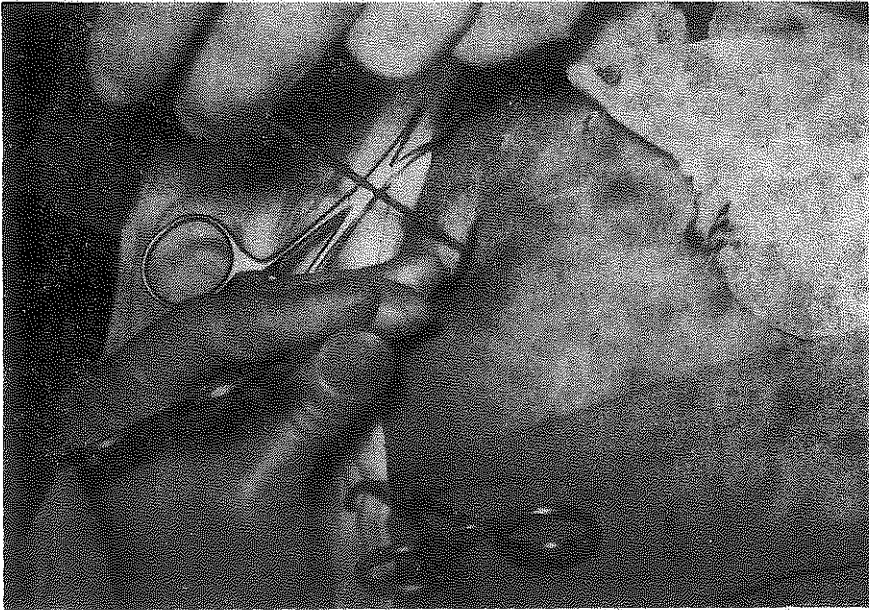
Şekil 2

Gaz verme cihazı görülmektedir.

Seçilecek Gaz: Pnömo-peritüan amacı ile filtre edilmiş atmosfer havası kullanılmış. Fakat uygulamayı takip eden birkaç vakada hava embolisi tespit edildiği için daha çabuk rezorbe olan ve peritoneoskopiden sonra daha az olarak hastaların karında yüksek basınçla ilgili şikayetlere yol açan gazların araştırılmasına girişildi. Bu çalışmaların sonunda oksijen, azot protoksit ve CO₂ kullanılması tavsiye edildi. Bu gazların rezorbsiyon hızına göre sıralanması şöyledir: O₂, N₂O, CO₂.

Elektrokoagülasyon yapılacak ise oksijen kullanılmamalıdır. Çünkü patlayıcı gaz teşekkülünden korkulur. Pnömoaperitüanda kullanılan gaz genellikle CO₂ dir. Süratle absorbe olur ayrıca patlama özelliği yoktur. Genellikle 3 lt. nin üzerine çıktığında plazma karbondioksit basıncı yükselir ve pH düşer. Respiratuar asidozis gelişmesine sebep olur.

Hasta ameliyathane şartlarında hazırlanır, sabah aç bırakılan hastaya ameliyathaneye alınmadan mesanesi boşalttırılır. 10 mg diazem ve 50-100 mg dolantin ile premedikasyon yapılır. Cilt, temizliğini takiben % 2 lik Citanest ile cilt, cilt altı lokal olarak uyuşturulur. Göbek altından 2 cm. uzunluğunda bistüri ile insizyon yapılır. Cilt altı dokusu ayrılarak fasyaya erişilir. Klemplerle fasya iki taraftan tutularak kaldırılır. Veress iğnesi 45° lik açı ile batına sokulur. İğnenin karın boşluğunda olup olmadığı kontrol edilir (Şekil 3).



Şekil 3

Veress iğnesinin hastaya uygulanışı görülmektedir.

Pnömoaperitüan için hava verme cihazından karbondioksit verilir. Dakikada 1 litre CO₂ gazı gidecek şekilde ayarlanır. Hastanın durumuna göre iki ile üç litre arasında karbondioksit gazı verildikten sonra veress iğnesi çıkarılır aynı yerden Trokar ile 45°lik açı yapacak şekilde karına girilir. Peritoneoskop ile ışık kaynağı, ışık kordonu vasıtasıyla birleştirilir. Sistemin çalışması dışarıda kontrol edildikten sonra Trokarın mandreni çıkartılır kanülün içinden peritoneoskop karın boşluğuna sokularak karın içindeki organlar muayene edilir (Şekil 4).



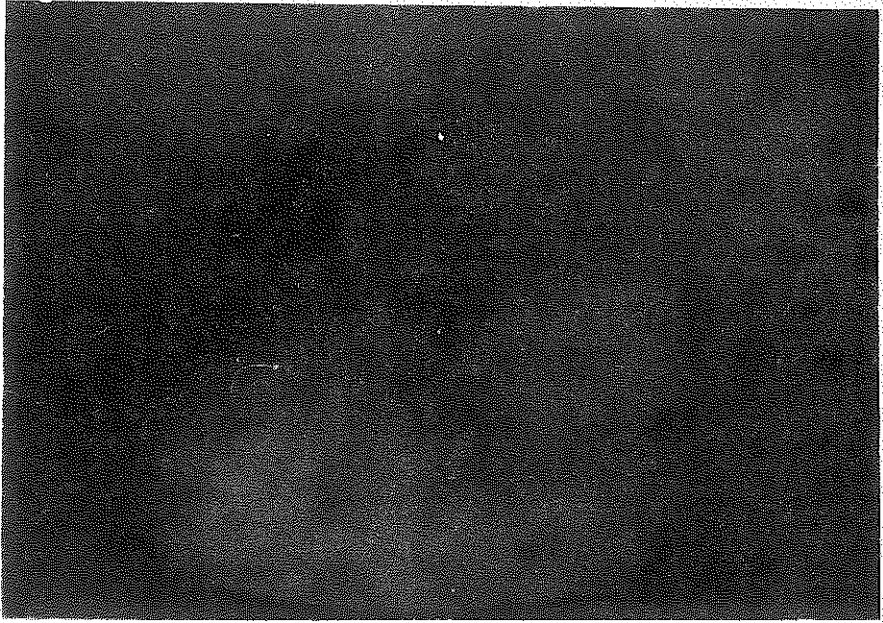
Şekil 4

Peritoneoskop ile karın içi organların muayenesi g-rülmektedir.



Şekil 5

Karaciğer altında normal safra kesesi görülmektedir.



Şekil 6
Peritoneoskopi esnasında sirotik karaciğerin görünümü.



Şekil 7
Peritoneoskopik muayene esnasında tüberküloz peritonite bağlı tüberkülomanın görünümü.



Şekil 8

Peritoneoskopik muayenede over kisti tanısı konulan vakada kistin görünümü.

Arzu edilen sahanın fotoğrafını alabilmek için kamera adaptör aracılığı ile Peritoneoskopa monte edilir. Işık dozu ayarlandıktan sonra fotoğraf çekilir (Şekil 5-8).

Karaciğer ponksiyon biyopsisi Vim-Silverman iğnesi ve Şekil 1 E'deki peritoneoskopun özel forsepsi ile yapıldı.

Hepatit-B yüzey antijeni karşıt immün elektroforez yöntemi ile araştırılmıştır.

Sonuçları istatistik yönünden karşılaştırmak için X^2 (ki-kare) testi kullanılmıştır.⁶

Bulgular

Peritoneoskopik çalışma yapılan 210 hastanın 181'den alınan biyopsi ile tanı pekiştirilmiştir. 29 vakaya peritoneoskopik bulguların ışığı altında tanı konulmuş, biyopsi teşebbüsünde bulunulmamıştır.

Çalışmada vakalar 3 grup altında toplanmıştır.

I. Peritoneoskopik tanı sonucu medikal tedavi ile hastalıkları kontrol altına alınan ve yaşam süreleri uzayan vakalar.

1) Peritoneoskopik inceleme yapılan 73 karaciğer sirozu vakasının 71'inde kesin tanı konulabilmiş 2 vakada ise peritoneoskopik muayene

başarısız kalmıştır (% 2.7). Peritoneoskopi ile kesin tanı konulan 71 vaka (% 97.3), morfolojik özelliklerine göre

- a) Makronodüler siroz (Postnekrotik)
- b) Mikronodüler siroz (septal Laennec)
- c) Mikst siroz (mikronodüler ve makronodüler)

olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Bu ayırımı 1974'te Maryland'da yapılan uluslararası morfolojik sınıflamaya göre yapılmıştır.⁷ Vakaların 38'inde (% 53.5) makronodüler, 21'inde (% 31) mikst ve 11'inde (% 15.5) mikronodüler görünüm saptanmıştır. Çapı 1 cm'nin üzerindeki nodüller sirotik görünüm makronodüler karaciğer sirozu olarak nitelendirilmiştir. Karaciğer ponksiyon biyopsisi yapılabilen 71 vakanın 24'ünde tanıya yeterli materyel alınmamıştır.¹⁷ vakada ise karaciğer sirozunu düşündürmeyen histopatolojik bulgularla karşılaşılmıştır. Böylece 41 vakada ponksiyon biyopsisi yetersiz kalmış ve yanıltıcı olmuştur.

Vakalarımızın peritoneoskopik inceleme sonuçları Tablo II'de ponksiyon biyopsisi sonuçları Tablo III de gösterilmiştir.

TABLO II
73 KARACİĞER SİROZU VAKASININ PERİTONEOSKOPIK İNCELEME SONUÇLARI

Tanıya Yeterli Peritoneoskopik Görünüm	Vaka Sayısı	%
Makronodüler	38	53.5
Mikst	22	31
Mikronodüler	11	15.5
Başarılı peritoneoskopi Toplamı	71	97.3
Başarısız Peritoneoskopi Toplamı	2	2.7
Toplam	73	

TABLO III
PONKSİYON BİYOPSİSİ YAPILAN 71 KARACİĞER SİROZU VAKASININ SONUÇLARI

Biyopsi Materyeli	Vaka Sayısı	%
Tanıya Yeterli Materyel	30	42.2
Tanıya Yetersiz Materyel	24	33.8
Yanıltıcı Materyel	17	24
Toplam	71	

Peritoneoskopi ve biyopsi ile siroz tanısı konmuş 73 vakanın dosyası gözden geçirilmiştir. Bu vakalar Australia antijeninin müsbet olması ve geçirilmiş hepatit hikayesinin bulunması ve ayrıca alkol alışkanlığının bulunması açısından gruplandırılmıştır (Tablo IV).

TABLO IV
SİROZ VAKALARINI ETYOLOJİ YÖNÜNDEN DEĞERLENDİRME

Vaka	Hepatit +	Australia Antijeni (+)	Alkol	Kriptojenetik
73	16 (% 21.9)	7 (% 9.5)	6 (% 8.2)	44 (% 60.2)

2) Peritoneoskopi altında karaciğer ponksiyon biyopsisi uygulanan 181 hastadan 16'sına karaciğer yağlanması tanısı konuldu. Bizim serimizde karaciğer yağlanmasının sıklığı % 8.6'dır. Erkeklerde kadınlara nazaran daha sık görülmüştür (% 56). Bu durum, etyolojik nedenler arasında başta gelen alkolün, ülkemizde erkekler tarafından daha fazla kullanılmasına bağlanabilir (Tablo V).

TABLO V
KARACİĞER YAĞLANMASININ ETYOLOJİK FAKTÖRLER VE CİNSİYETE GÖRE DAĞILIMI

Etyolojik Faktörler	Vaka Sayısı	E	K
Alkol	7	7	—
Diabet Mellitus	5	—	5
Tüberküloz	3	1	2
Lösemi	1	1	—

3) 3 vakada kronik agresiv hepatit, 6 vakada kronik persistant hepatit tespit edilmiştir.

4) 1 vakada karaciğer tüberkülozu, 22 vakada peritonit tüberküloz saptanmıştır.

II. Peritoneoskopik tanı sonucu medikal tedavi imkanını kaybetmiş vakalar.

19 vakada Siroz + Hepatosellüler karsinom, 2 vakada Kolanjiokarsinoma, 29 vakada karaciğer metastazı tespit edildi. 7 vaka peritoneal karsinomatozis, 3 vakada Mezenteryoma tanısı aldı.

III. Peritoneoskopik tanı sonucu cerrahi tedaviden istifade eden grup.

Peritoneoskopik bulguların ışığı altında tanı konulan 24 karaciğer hidatik kisti, 1 perikolesistit, 1 over kisti vakası cerrahi tedaviden sonra sağlıklarına kavuştular.

Tartışma

İki yüz on vakanın 181'inden biyopsi alındı. 57 vaka siroz tanısı aldı. Karaciğerin peritoneoskopik görünümünü kronik hepatit yönünden değerlendirmede bilhassa Kalk,⁴ Siede,⁴⁶ Beck,⁴⁷ Lent⁴⁸ gibi peritoneoskopik tetkikle çok uğraşan otörlerin yakın ve atlasları esas alındı.

1923'ten itibaren pratik rutin uygulamayı mümkün kılan, peritoneoskopi sayesinde «Modern klinik hepatoloji'yi» ortaya koyan Kalk'tır. Peritoneoskopik muayene altında karaciğerde tespit edilen patolojik sahalardan göreyek Menghini iğnesi veya Vim Silvermann iğnesiyle biyopsi yapılır. Forseps ile alınan biyopsiler genellikle yüzeysel olup çoğu kez subkapsüler doku materyeli elde edilmiş olur. Subkapsüler doku ise, Glisson kapsülünün uzantıları ile normalden daha fazla bağ dokusu ihtiva eder ve onun için sıklıkla yanlış teşhislere sebep olur. Bundan dolayı yeterli bir karaciğer dokusu elde etmek amacı ile Vim Silverman iğnesini tercih etmekteyiz. Menghini ile uygulanan aspirasyon biyopsisi metodu da ise, sirozlarda alınan karaciğer dokusu, aspirasyon dolayısıyla genellikle parçalanmaktadır.

Biyopsi ve peritoneoskopi gibi iki önemli tanı aracının karşılaştırılmasını yapan araştırmacılar tanı değeri yönünden, peritoneoskopinin ponksiyon biyopsisine üstünlüğünü saptamışlardır. Bu araştırmacıardan Wildhirt⁸ 176 siroz vakasında peritoneoskopinin tanı değerini % 93, ponksiyon biyopsisinin ise % 76; Vido ve Wildhirt⁹ 272 vakada peritoneoskopinin tanı değerini % 98,8, biyopsininkini % 50; Oran¹⁰ 157 vakasında peritoneoskopinin başarı oranını % 96,8 bunlardan ponksiyon biyopsisi yapılabilen 72 vakasında biyopsinin başarı oranını % 54,2 olarak bildirmişlerdir. Bölüköglü ve arkadaşları¹¹ 47 siroz vakasında peritoneoskopinin başarı oranını % 93,6 ve bunlardan ponksiyon biyopsisi yapılabilen 7 vakada biyopsinin başarı oranını % 71 olarak bildirmişlerdir.

Peritoneoskopik inceleme yaptığımız 73 karaciğer sirozu vakasında bu metodun başarı oranı % 97,3 dür. Bu vakalardan karaciğer ponksiyon biyopsisi yaptığımız 71 vakada ponksiyon biyopsisinin başarı oranı % 42,2 tespit edildi 73 karaciğer sirozu vakasının 1'inde karın üst kadrantındaki geçirilmiş laparotomiler nedeniyle, 1'inde perihepatit nedeniyle karaciğer değerlendirilemedi. Siroz vakalarının 2'sinde % 2,7 peritoneoskopik muayene başarısız oldu.

73 karaciğer sirozu vakamızda 71'inde karaciğer ponksiyon biyopsisi sonuçları ile peritoneoskopik bulgular karşılaştırıldı. Ponksiyon biyopsisi ile 24 vakada tanıya yeterli materyel alınmadı. Histolojik inceleme yapılabilen vakalardan 17'sinde sirozu düşündürmeyecek derecede hafif

parankim değişiklikleri gösteren veya normal karaciğer bulguları saptandı. Böylece ponksiyon biyopsisinde yeterli parça alınamayan veya yanıtıcı histopatolojik bulgular gösteren vaka sayısı 41 (% 57.8) dir. Biyopsi yapılan diğer 30 vakada peritoneoskopik ve histopatolojik incelemelerin korelasyon gösterme oranı % 42.2 bulunmuştur.

Karaciğer sirozu tanısında peritoneoskopi ve biyopsi başarı oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında peritoneoskopinin tanı değerinin karaciğer ponksiyon biyopsisinden daha anlamlı olduğu saptanmıştır ($P < 0.001$).

Siroz etyolojisi yönünden vakalarımızı gözden geçirirsek bizim 73 vakanın 16 sında (% 21.9) viral hepatit olması muhtemel sarılık anamnezi, 7 vakada (% 9.5) australia antijeni tespit edildi. 6'sında da (% 8.2) alkol muhtemel faktör görülmekte ve 44 vakada da (% 60.2) başka sebepler veya sebebi bilinmeyen nedenler rol oynamaktadır. Bizim vakalarımızı Avrupa kaynaklı yayımlarla karşılaştırsak İngiltere'de Sherlock ve arkadaşlarının hepatiti % 24.5 ve alkolü de % 24.5 oranında, Almanya'da Kühn ve arkadaşlarının hepatiti % 28.5 ve alkolü'de % 18.4 oranlarında saptadıklarını görürüz.^{12,13} Siroz etyolojisinde Alkol ve Hepatit insidansı Avrupa'da birbirine yakındır. Bunun sebebi de Avrupa'da alkolün fazla tüketilmesinden ileri gelmektedir.

Siroz + Hepatosellüler karsinom tespit edilen 19 vakadan 5 inde (% 26.3) Australia antijeni müsbet bulunmuştur. Taiwan'da, primer karaciğer kanserinde HBAg testi % 80 oranında pozitif,¹⁴ Uganda'da bu oran % 40,¹⁵ İngiltere'de % 40'dır.¹⁶ HBAg bazı onkojenik özelliklere sahiptir.¹⁷ Bundan dolayı B tipi hepatit, yalnız sirozun değil, karsinomun da önemli bir öncüsüdür.

Peritoneoskopi altında karaciğer ponksiyon biyopsisi uygulanan 181 hastadan 16 sına (% 8.6) karaciğer yağlanması tanısı konuldu.

Karaciğer yağlanması önde gelen sebepleri alkol, şişmanlık, ilaçlar, malnütrisyon, malabsorbsiyon, diabetes mellitus, gebelik ve hiperlipoproteinemidir.^{18,19} Bunlar arasında ve özellikle batı ülkelerinde alkolün karaciğer yağlanması en büyük sebebi olduğu malumdur.²⁰ Bunların dışında tüberküloz, pankreatit, anemi,²¹ glikojen depohastalığı, galaktozemi, psoriasis, kolitis ülseroza gibi sebepler de sayılabilir.¹⁹

Karaciğer yağlanması yapan sebepler arasında kortizon ve bazı ilaçlar (antitüberküloz ajanlar, sitostatikler, benzol, antibiyotikler) sayılabilir. Kortikosteroidlerin bilinen yan etkilerinden biri karaciğer yağlanmasıdır.²² Diğer ilaçlar arasında dikkati çeken antitüberküloz ajanların ve sitostatiklerin karaciğer yağlanması ile ilişkileri kadar, tedaviye sebep olan hastalığın karaciğer yağlanması ile ilişkisi de önemlidir.

Tüberküloz, Lösemi, Kollajen doku hastalıkları gibi genel durumu bozan hastalıklarda malnütrisyonu bağı olarak da karaciğer yağlanması gelişmektedir.¹⁹

Scrimizde alkole bağı karaciğer yağlanması % 43.7 dir. Coğrafik durum, toplum adetleri bu sıklığı etkilemektedir. İkinci sırayı diabetes mellitus almaktadır (%31.2). Özellikle kontrol altına alınmayan diabette karaciğere yağ girişi artmıştır. Ketoasidoz durumu da hiperlipemi, özellikle hipertrigliseridemi ile beraberdir ve bu da karaciğer yağlanması için sebeptir.²³

Ülkemizde karaciğer yağlanmasına yol açan sebepler arasında tüberküloz önemli bir yer almaktadır. Uzun süre devam eden sebebi belli olmayan ateş vakalarında karaciğer biyopsisinde yağlanma tespit edilirse tüberküloz ilk akla gelen tanı olmalıdır. Scrimizde sadece bir vakada lösemiye bağı karaciğer yağlanması tespit edilmiştir.

Vakalarımızdan 3'üne kronik ağırsiv hepatit, 6 tanesine de kronik persistant hepatit tanısı konuldu.

1947 yılında Kalk kronik hepatitlerin peritoneoskopik görünümünü, büyük karaciğer büyük beyaz karaciğer ve büyük çok renkli, alacalı, pürüklü karaciğer görünümlü olarak ilk tanımlayan yazar olmuştur.^{4, 24}

Hastaların fizik ve biyosimik bulgularının ışığı altında persistant ve ağırsiv hepatit tanısı konulan vakalarda histopatolojik tanıya uyan sonuçlar alınmıştır.²⁵⁻²⁷

Heyecanlanma ve konuşurken vücudunda kızarma, 2-3 günde bir ishal yakınması ile servise karsinoid sendrom ön tanısı ile yatırılmış olan hastaya yapılan peritoneoskopide karaciğer her iki lobunda çeşitli büyüklükte, yaygın metastatik lezyonlar saptandı. Bu lezyonlardan Vim Silverman ile alınan biyopsi Karsinoid Sendrom tanısının doğruluğunu vurguladı.

Uzun süredir etyolojisi bilinmeyen ateş sebebi ile servise yatırılan hastanın peritoneoskopisinde karaciğerde yer yer mavimtrak lezyonlar tespit edilerek peritoneoskopik olarak Melanom tanısı konuldu. Bu lezyonlardan alınan biyopsi tanımızın doğruluğunu gösterdi.

Hastalarımızdan 24 tanesine karaciğer kist hidatiği tanısı peritoneoskopik olarak konuldu daha sonra yapılan ameliyat sonuçları tanımızın doğruluğunu gösterdi.

Kist hidatik gerek yurdumuzda sık görülmesi, gerekse komplikasyonlarının önemi yüzünden üzerinde durulması gereken bir hastalıktır. Kist hidatiğin tanısı fizik muaneden sonra röntgen, sintigrafi, ultrasonografi, çöliak anjiyografi, Casoni, Weinberg, kanda eozinofili aranması ve peritoneoskopi ile konulmaktadır.^{28, 29}

Peritoneoskopide kistler karaciğer üzerinde tümsekler halinde görülür. Bazısı fildişi, gri renkte, suda yüzen yuvarlak ping pong topları şeklinde görülür.³⁰ Sintigrafi ile defekt görülen veya palpasyonla kitle ele gelen durumlarda tümör ön tanısıyla ponksiyon yapılmaması kist hidatik'in memleketimizde sık görülmesi sebebiyle eldeki mevcut imkanlarla ekarte edilmesi gerekir. Bu amaçla peritoneoskopik muayenenin yapılması şarttır.

Vakalardan 3'üne mezotelyoma, 22'sine de peritonit tüberküloz tanısı peritoneoskopik bulguların ışığı altında konuldu. Peritoneoskopik muayene sırasında endoskopun içinden geçirilen forceps ile paryetal peritondaki lezyonlardan alınan biyopsi histopatolojik olarak tanımızı desteklemiştir.

Mezotelyoma peritonun primer kanseridir. Bu hastalık otopsi ile veya laparotomi esnasında teşhis edilmektedir.^{31,32} Bugüne kadar peritoneoskopi ve periton biyopsisi ile tanı konulmuş bir vaka mevcuttur.³³ Mezotelyomada paryetal periton ve diğer abdominal organlarda peritoneoskopik olarak çeşitli büyüklükte nodüller ve plaklar halinde tümöral oluşumlar görülür. Bazı vakalarda barsak lupları arasında yapışıklıklar tespit edilmektedir. Mezotelyoma en fazla peritoneal karsinomatozisle karışmakta. Tümöre bağlı nodüller peritoneoskopide aynı görünümü vermektedir. Bu iki hastalık endoskopik muayene esnasında forseps ile alınan biyopsi vasıtasıyla histopatolojik olarak ayrılabilir.

Mezotelyoma ile peritonit tüberküloz peritoneoskopik olarak bazı kriterlere dikkat etmek suretiyle ayırdedilebilmektedir. Peritonit tüberkülozda paryetal periton ödemli, etrafı erythematöz beyaz nodüller ihtiva eder. Mezenter, omentum ve barsaklar arasında yapışıklıklar mevcuttur. Peritonit tüberküloz tanısı alan 22 vakamızdan 18 tanesi kadındır. Kadınlarda peritonit tüberkülozun erkeklere oranla daha fazla görülmesinin sebebi şüphesiz genital yolla hastalığın yayılmasından ileri gelmektedir.

Peritoneoskopi altında görerek yapılan karaciğer biyopsisi, protrombin zamanının uzadığı ve cilt yolu biyopsisinin kontrendike olduğu hallerde de seçilecek yoldur; burada bir kanama görülürse direkt basınç yahut diatermi pıhtılaştırması ile durdurulabilir.³⁴ Bir hepatomanın cerrahi yönden değerlendirilmesinde ve Hodgkin hastalığının evrelenmesinde³⁵ peritoneoskopinin özel bir yeri vardır.

Peritoneoskopi Endikasyonları

Bütün karaciğer hastalıklarının ilk teşhisi (tercihan kör karaciğer biyopsisi ile değil, peritoneoskopi altında lezyonu görerek) Vim Silverman

iğnesi veya forseps ile (Şekil 1 E) biyopsi almak suretiyle yapılmalıdır. Çünkü özellikle kronik karaciğer hastalıklarında histoloji ile makroskopik bulgular arasında uyumsuzluk tespit edilmektedir.

Peritoneoskopi endikasyonları dört gruba ayrılır:

- I. a- Akut hepatitte seyir kontrolü
b- Kronik hepatit
c- Karaciğer sirozu
d- Portal hipertansiyon
e- Asit
f- İkterin ayırıcı tanısı
- II. Diğer abdominal hastalıklar
a- Akut ve kronik ağrılar
b- Tümör araştırması ve karaciğer metastazlarının araştırılması
c- Kanser evrelendirilmesi
d- Konjenital anomaliler
e- Şüpheli travmalar
f- Peritoneal hastalıklar
g- Araştırma
- III. Jinekolojik amaçla
a- Primer ve sekonder infertilite
b- Açıklanamayan pelvik ağrı
c- Dış gebelik şüphesi
d- Adet düzensizlikleri
e- Küçük pelvik kitlelerin değerlendirilmesi
f- Konjenital anomaliler
g- Endokrin bozukluklar
- IV. Tedavi amacı ile
a- Tüp sterilizasyonu
b- Ovarian follikül ve oosit aspirasyonu
c- Rahim içi araçların çıkarılması
d- Yapışıklıkların serbestleştirilmesi
e- Over kistinin aspirasyonu
f- Endometriozis katerizasyonu
g- Uterus vantr suspansiyonu
ğ- Uterus sakral ligament kesilmesi
h- Pelvik, abdominal ve karaciğer nodüllerinden biyopsi
ı- Over biyopsisi

Peritoneoskopinin Kontrendikasyonları

Kesin

- Jeneralize peritonit
- İleus
- Umbilikal veya diafragmatik herni
- Ciddi kalp ve akciğer hastalıkları

Nispi

- Aşırı şişmanlık
- Peritonite bağlı yapışıklıklar
- Gebelik
- Karın ön duvarında yaygın kanser
- Birden fazla geçirilmiş laparotomi
- Anesteziye bağlı problemler

Peritoneoskopi Komplikasyonları

Peritoneoskopi, tecrübeli araştırmacılar elinde tamamen sakıncasız denemezse de, sakıncaları pek az olan bir araştırma metodudur. Bir teşhis metodu için, riskin mümkün mertebe sıfır olması gerektiği, fakat peritoneoskopide sıfır olmadığı için, bu tetkikin yapılması için endikasyon konurken çok temkinli davranılmalıdır. Peritoneoskopi sırasında meydana gelen komplikasyonlar Tablo VI da görülmektedir.

TABLO VI
PERİTONEOSKOPİNİN MAJOR KOMPLİKASYONLARI

Pnömooperitenum
Gaz embolisi
Kardiak arrest
Pnömotoraks
Hemoraji
Organlarda perforasyon
Trokar yaralanmaları
Barsak
Büyük damarlar
Yardımcı cihazlara bağlı
Barsakta elektrikle oluşan yanıklar, perforasyonlar
Kanama

Peritoneoskopide mortalite % 0.1-0.2 arasında değişmektedir.^{36, 37} Büyük serilerde ciddi komplikasyon % 1 den fazla değildir.³⁸

Gaz embolisi ven içine gaz verilmesi ile meydana gelmektedir. Bir çalışmada gaz embolisine bağlı 642 komplikasyondan 6 tanesi ölümle sonuçlanmıştır.³⁹ Tanı amacı ile yapılan 63.845 peritoneoskopi vaka-sında 1594 gaz embolisi tespit edilmiştir.⁴⁰

Veress iğnesi ile her 1000 vakadan 7.4'ünde pneumoperitoneum rapor edilmektedir.⁴¹

İki bin vakada kardiak arrest % 1, 8000 vakada ise kardiak arrest sonucu ölüm % 1 nisbetinde tespit edilmiştir.⁴² Ölüm kardiak aritmi ve hipoksi sonucu meydana gelmektedir.

Pnömotoraks ile birlikte ağır pnömotoraks sonucu hipoksi görülebilir.⁴³ Konjenital yarıklardan gaz retroperitoneal olarak geçen pnömomediastinumuna sebep olur. Diğer bir geçiş yolu da diafragmadaki defektlere bağlı aort ve özofagus civarındaki zayıf noktalardan göğüs boşluğuna geçebilir.

Peritoneoskopi sırasında aorta, vena cava ve iliak damarlarda yaralanma olabilir. 1975'de Penfield⁴⁴ Amerika, Kanada, İngiltere ve Hollanda'da 25 uzman peritoneoskopistle yapmış olduğu araştırmada 19 vakada damar yaralanması meydana geldiğini toplamıştır.

Yardımcı cihazların kullanılması sırasında ciddi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir. 1000 vakada % 2.2 oranında elektrik yaralanması tespit edilmiştir.⁴⁵ Yanık'a bağlı komplikasyonlar genellikle ince barsakların terminal ileum kısmında oluşmakta, kalın barsaklarda ise nadiren görülmektedir. Karın ön duvarından tanı amacı ile biyopsi yaparken ve sıklıkla kanayan sahanın koagülasyonu sırasında gastrointestinal kanalda % 0.2 nisbetinde yanık'a bağlı komplikasyon meydana geldiği bildirilmektedir.⁴⁶

İki yüz on vakaya tatbik edilen peritoneoskopi esnasında ölüm ve ciddi bir komplikasyon tespit edilmedi.

Sonuç

Karaciğerin yaygın olarak hastalandığı hepatit, siroz, primer ve sekonder tümörlerinde cilt yolundan uygulanan kör biyopsi yerine, görerek yapılacak bir karaciğer biyopsisi, kesin histolojik teşhise daha fazla yardımcı olur. Ufalmiş sirozlu bir karaciğer asit içinde yüzerken buna cilt yolu biyopsisi uygulamak zordur; halbuki peritoneoskopide bu, kolayca yapılabilir. Paryetal peritonu tutan hastalıkların kesin tanısını koyabilmek için peritoneoskopi altında lezyonun bulunduğu kısımdan biyopsi almak mümkündür. Karın içi hastalıklarının tanısında peritoneoskopinin önemli bir yeri vardır.

Özet

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümünde 1974 yılından 1981 yılı ilk üç ayına kadar 210 hastaya peritoneoskopi uygulandı. Total 181 vakadan karaciğer ve peritondan biyopsi alındı.

Çalışmada vakalar 3 grup altında toplandı.

I. Peritoneoskopik tanı sonucu medikal tedavi ile hastalıkları kontrol altına alınan ve yaşam süreleri uzayan vakalar.

Peritoneoskopik inceleme yapılan 73 karaciğer sirozu vakasının % 53.5 unda makronodüler, % 31'inde mikst ve % 15.5 unda mikronodüler görünümde karaciğer sirozu saptanmıştır.

181 hastadan 16'sına karaciğer yağlanması tanısı konuldu. Serimizde karaciğer yağlanmasının sıklığı % 8.6 dır.

II. Peritoneoskopik tanı sonucu medikal tedavi imkanını kaybetmiş vakalar.

19 vakada Siroz + Hepatosellüler karsinom, 2 vakada Kolanjio-karsinoma, 29 vakada karaciğer metastazı tespit edildi. 7 vaka peritoneal karsinomatozis, 3 vakada mezatelyoma tanısı aldı.

III. Peritoneoskopik tanı sonucu cerrahi tedaviden istifade eden grup.

24 vakada karaciğer hidatik kisti, 1 perikolesistit, 1 over kisti vakası tespit edilerek cerrahi tedavi ile sağlıklarına kavuştular. Bu sonuçlar peritoneoskopinin karın içi hastalıklarının tanısında çok gerekli ve güvenilir bir metot olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Jacobaeus, H. C.: Über die Möglichkeit die zystoskopie bei Untersuchung seröser Höhlungen anzuwenden. München Med Wochenschr 58: 2017, 1911.
2. Bernheim, B. M.: Organoscopy, cystoscopy of the abdominal cavity. Ann Surg. 53: 764, 1911.
3. Korbsch, R.: Lehrbuch und Atlas der Laparoud Thorakoscopy. München. Lehmanns, 1927.
4. Kalk, H.: Erfahrungen mit der Laparoskopie (rugleich mit Beschreibung eines neues Instrumentes). Z Klin Med. 111: 303, 1929.
5. Ruddock, J. C.: Peritoneoscopy. West. J. Surg. 42: 392, 1934.
6. Velicangil, S.: Biyoloji, tıp ve eczacılık bilimlerinde istatistik metotları. Sermet Matbaası, 1975.
7. Baggenstoss, A. H.: Morphological features: Their usefulness in the diagnosis, prognosis and management of cirrhosis. Clin. Gastroenterol. 4: 227, 1975.
8. Wildhirt, E.: Laparoskopie. Vertrag auf dem 2. Türkischen Seminar über Leberkrankheiten in İstanbul 17-18.5.1973.
9. Vido, I., Wildhirt, E.: Korrelation des laparoskopischen und histologischen Befundes bei chronischer Hepatitis und Leberzirrhose. Dtsch. Med. Wschr. 33: 1633, 1969.

10. Oran, M.: Karaciğer, safra yolları ve kronik periton hastalıklarında laparoskopinin tanı değeri. *İst. Tıp Fak. Mec. Supp.* 67. 38: 1, 1975.
11. Bölükoğlu, M. A., Aslan, M., Gümüşdiş, G., Kabalak, T., Çelen, N.: Karaciğer sirozlarının tanısında laparoskopik bulguların biyoptik bulgularla karşılaştırılması. *İzmir Devlet Hastanesi Mec.* 3: 567, 1974.
12. Kühn, H. A.: Lebercirrhose und ihre unterformen in klinische gastroenterologie. *Herausegegeben Von L. Demling Band II.* George Thieme Verlag, Stuttgart, 1973.
13. Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system. Fourth Edition Blackwell Scientific Publications Oxford, 1968.
14. Tong, M. J., Sun, S. C., Schaeffer, B. T., Chang, N. K., Lo, K. J., Peters, R. L.: Hepatitis-associated antigen and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Ann. intern. Med.* 75: 687, 1971.
15. Vogel, C. L., Anthony, P. P., Mody, N., Barker, L. F.: Hepatitis-associated antigen in Ugandan patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2: 621, 1970.
16. Sherlock, S., Fox, R. A., Niazi, S. P., Scheuer, P. J.: Chronic liver disease and primary liver-cell cancer with hepatitis-associated (Australia) antigen in serum. *Lancet* 1: 1243, 1970.
17. Hirschman, S. Z., Vernace, S. J., Scheffner, F.: D. N. A. polymerase in preparations containing Australia antigen. *Lancet* 1: 1099, 1971.
18. Dietschy, J. M.: Disorders of gastrointestinal tract, Disorders of the Liver, Nutritional Disorders, New York, Grune and Stratton, 1976, p: 227-228.
19. Isselbacher, K. J., Alpers, D. H.: Fatty liver: Biochemical and clinical aspects. In *Diseases of the Liver*. Edited by L. Schiff, Philadelphia, J. B. Lippincott Company, 1969, p. 673-689.
20. Spiro, H. M.: Clinical Gastroenterology. Second edition. New York, Macmillan Publishing Co., Inc., 1977.
21. Hofstetter, J. R., De Werra, P.: La steatore du foie: Etiologie et formes clinique. *Gastroenterologie* 103: 245, 1965.
22. Soffer, L. J., Iannaccone, A., Gabrielone, J. L.: Cushing's syndrome, a study of 50 patients. *Am. J. Med.* 30: 129, 1961.
23. Creutzfeldt, W., Frerichs, H., Sickenger, K.: Liver diseases and diabetes mellitus. In *Progress in Liver Diseases*. Edited by H. Poper, F. Schaffner, New York, Grune and Stratton, 1970, p. 371-408.
24. Bölükoğlu, M. A.: Kronik Hepatit, *Ege Üniv. Tıp Fak. Mec.*, 9: 377, 1970.
25. Gürakar, M.: Karaciğer Hastalıkları, 2. Baskı, Altınova Matbaası, İst. 1973, s. 111.
26. Hafteer, E.: *Practische Gastroenterologie*, Stuttgart, 1973, s. 448.
27. Özgüven, Ö.: Kronik hepatitte laboratuvar bulguları, *Kronik Hepatit Edit. Aktuğ, A., Bornova*, 1975, s. 49.
28. Uğur, D. A., Candar, Z., Uzer, R.: Karaciğer hidatik kistleri. *A. Ü. Tıp Fak. Mec.* 29: 533, 1976.
29. Bölükoğlu, M. A., Aslan, M., Bilkay, B. Ç., Atabay, G.: Karaciğer kist hidatik'inin laparoskopik tanısı, *Türk Gastroenteroloji Dergisi*, 2: 197, 1981.
30. Moertel, C. G.: Peritoneal mesothelioma. *Gastroenterology* 63: 346, 1972.
31. Roberts, G. H., Irvine, R. W.: Peritoneal mesothelioma: A report of 4 cases. *Br. J. Surg.* 57: 645, 1970.

32. Eslami, B., Lutcher, C. L.: Ante mortem diagnosis in two cases of malignant peritoneal mesothelioma. *Am. J. Med. Sci.*, **267**: 117, 1974.
33. Balfour, T. W.: Laparoscopy in liver disease. *The Lancet*, vol. I, No: 7960, 612, 1976.
34. Michael, B., Grieco, Blake Cady: Staging Laparotomy in Hodgkin's Disease. *Sur. Clin. of Nor. Ame.*, **60**: 369, 1980.
35. Horowitz, S. T.: Laparoscopy in gynecology. *Obstet. Gynecol. Surv.*, **21**: 1, 1972.
36. Vilardell, F., Seres, I., and Merti-Vincente, A.: Complications of peritoneoscopy: Survey of 1,455 examinations. *Gastrointest. Endosc.*, **14**: 178, 1968.
37. Phillips, J., Keith, D., Hulka, J., et al.: Gynecologic laparoscopy in 1975. *J. Reprod. Med.*, **16**: 105, 1976.
38. Siegler, A. M.: Trends in laparoscop. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **109**: 794, 1971.
39. Brühl, W.: Complications of laparoscopy and liver biopsy under vision: The results of a survey. *Med. Monthly* **12**: 31, 1967.
40. Phillips, J. M.: Complications in laparoscopy. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **15**: 157, 1977.
41. Cognat, M., Gerald, D., and Vignaud, A.: Quoted by Fishburne, J. I., Jr., and Keith, L.: Anesthesia. In Phillips, J. M. (ed): *Laparoscopy*. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1977.
42. Doctor, N. H., and Hussain, Z.: Bilateral pneumothorax associated with laparoscopy: A case report of a rare hazard and review of literature. *Anaesthesia*, **28**: 75, 1973.
43. Penfield, A. J.: Trocar and needle injuries. In Phillips, J. M. (ed.): *Laparoscopy*. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1977.
44. Loffer, F. D., and Pent, D.: Statistics. In Phillips, J. M., (ed.): *Laparoscopy*. Baltimore, Williams and Wilkins Co., 1977.
45. Wheelless, C. R.: Thermal gastrointestinal injuries. In Phillips, J. M. (ed.): *Baltimore, Williams and Wilkins Co.*, 1977.
46. Siede, W., Schneider, H.: *Leitfaden und Atlas der Laparoskopie*. J. F. Lehmanns Verlag München, 1961, s. 36-57.
47. Beck, K., Schaefer, H. J.: *Color Atlas of Laparoscopy*, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart, 1970, s. 42-47.
48. Lent, H.: The microstructures of the hepatic surface in laparoscopic magnification, *Endoscopy of the Digestive Systeme*, Edit. Maratka, Z., Setka, J.: Karger Basel (Switzerland), 1968, s. 102-103.

Hemodiyaliz İçin Damarsal Girişimler

Dr. Mehmet Bakkaloğlu* / Dr. Doğan Remzi*

Bilindiği gibi hemodiyaliz, akut ve kronik böbrek yetmezliğinin tedavisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. Akut olgularda çoğu kez sorun yaratmayan damarsal girişimler, uzun süreli hemodiyaliz programındaki hastalarda çeşitli problemler yaratır. Hemodiyalizi 1975 yılından beri etkin bir şekilde uygulamakta olan ülkemizde, hemodiyaliz için kullanılan damarsal girişim yöntemlerini bir yazı ile özetlemeyi uygun bulduk. Yazımızda önce, hemodiyalizin tarihçesi, hemodiyaliz için gerekli damarsal girişimlerin sınıflandırılması ve daha sonra bu girişimler hakkında bilgiler verilmeye çalışılacaktır.

Tarihçe

Hemodiyaliz ilk kez 1913 yılında Abel ve arkadaşları tarafından kolloidan tüpler kullanılarak deney hayvanlarında uygulandı. Ancak bu çalışmalar insanlara uygulanamadı.¹ 1944 yılında Kolff, W. J. ve Berk, H. T. J., selofan membranlardan yaptıkları hemodiyaliz makinesini insanlara uygulayarak akut ve kronik böbrek yetmezliğinin tedavisine yeni bir yön verdiler.¹

Hemodiyaliz makineleri gelişirken hastaların makinelere bağlanmaları sorunlar yaratmaktaydı. Kolff ve arkadaşları (1959) vena kavayı kanülize ederek kan elde etmekte ve dönüş için periferik venlerden birini kullanmaktaydılar. Alwall (1947) radyal arteri kanülize ederken Murray (1947) vena kava ve femoral veni kullanmaktaydılar. MacLean (1948) damarları cam kanüller kullanarak kanülize etmiştir. Teschan ve arkadaşları (1960) kanülizasyonda plastik kanül kullanmışlardır. Ancak cam ve plastik kanüllerle, arteriyel ve venöz uçlar on günden fazla kullanılmamıştır.¹

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Quinton, Dillard ve Scribner (1960) teflon-silastik arteriyö-venöz şant (AVŞ) ı geliştirerek, hemodiyalizin etkin, rahat, standart ve uzun süreli bir tedavi yolu olmasını sağladılar. Bundan sonra çeşitli damarsal girişimler geliştirildi. Arteriyö-venöz fistül (AVF) 1966 da Brescia, Cimino, Appel ve Hurwich tarafından yeni ve etkin bir girişim olarak ortaya konulurken, May, Tiller, Johnston, Stewart, Sheil (1969) otojen ven greftini greft AVF olarak hemodiyalizin hizmetine soktular.¹

Özellikle, böbrek nakli bekleyen kronik böbrek yetmezlikli hastaların uzun sürebilen bekleme dönemleri çeşitli damarsal girişim problemleri yaratmakta, problemlerin zorlaması değişik damarsal girişimlerin yaratılmasına yol açmaktadır. Bugün, hemodiyaliz için gerçekleştirilmiş damarsal girişimleri aşağıdaki gibi sınıflandırmak mümkündür.¹⁻⁴

I- Primer Girişimler

- A- Arteriyö-Venöz Şant (AVŞ)
- B- Arteriyö-Venöz Fistül (AVF)

II- Sekonder Girişimler (Graft Arteriyö-Venöz Fistüller)

- A- Otojen ven greft AVF
 - 1. Safenöz ven AVF
- B- Heterojen greft AVF
 - 1. Sentetik greft AVF
 - a. Dakron materyel AVF
 - b. Teflon (Politetrafloroetilen) materyel AVF
 - 2. Yarı sentetik greft AVF
 - a. İnsan umbilikal ven greft AVF
 - b. Büyük baş hayvanların karotid arter greft AVF

III- Tersiyer Girişimler

- A- Arteriyö-arteriyel şant (AAŞ)
- B- Aksillo-aksiller trans sternal greft AVF
- C- Aksillo-femoral greft AVF
- D- Subklaviyen arter-juguler venöz greft AVF
- E- İnnomineyt venin subdermalizasyonu

IV- Alternatif Girişimler (Damarların direkt kanülizasyonu)

- A- Subklaviyen ven
- B- Eksternal juguler ven
- C- Femoral ven
- D- Femoral arter

I. A: Arteriyovenöz Şant (AVŞ): 1960 yılında Quinton ve arkadaşları tarafından geliştirilen ve bazı değişikliklere uğrayan şant bugün de en sık kullanılan şant tipidir. Ancak araştırmacılar vücutta, özellikle ekstremitelerde yan yana seyretmekte olan arter ve ven arasına vücut dışında bir köprü kurabilmek amacı ile, çoğu kez adları ile bilinen çeşitli şant tipleri geliştirmişlerdir:

1. Quinton-Scribner
2. Thomas
3. Allen-Brown
4. Ramirez
5. Buselmeier arteriyovenöz şantları.

AVŞ çoğu kez akut böbrek yetmezliklerinde veya kronik böbrek yetmezlikli hastaların AVF gibi ideal damar girişiminin gelişmesinin beklenmesi döneminde veya süratle böbrek nakline gidecek hastaların hazırlık döneminde kullanılır.^{1,4} AVŞ, sıklıkla alt ekstremitede posterior tibyal arter (veya gerektiğinde anterior tibyal arter) safenöz, ven, ön kolda radyal arter (uygun olmayan durumlarda ulnar arter) sefalik ven arasına, özellikle çocuklarda kolda brakial arter, sefalik ven arasına veya alt ekstremitede femoral arter, femoral ven arasına yerleştirilir.^{1,2}

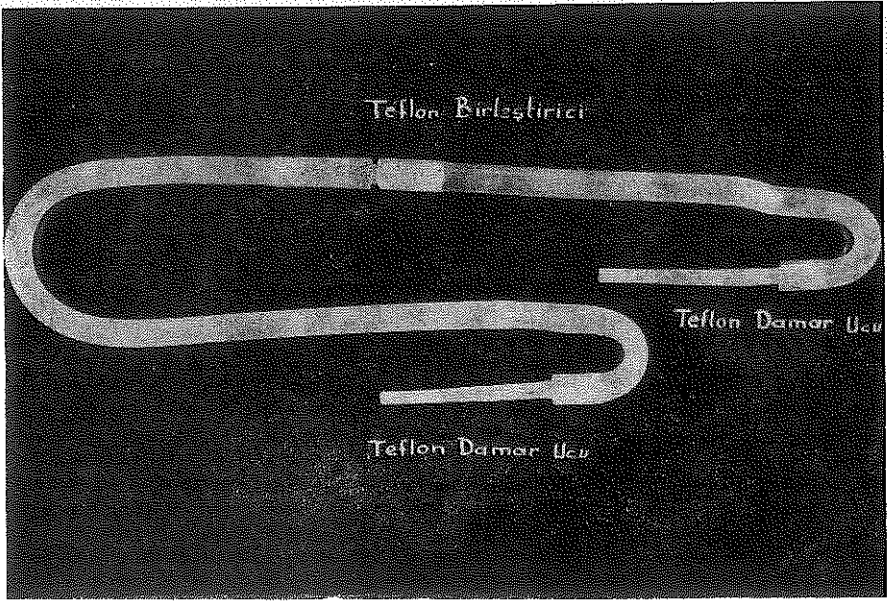
AVŞ parçalarının her türe göre bazı özellikleri olmakla birlikte birleştikleri noktaları şöyle sıralayabiliriz:⁴ Arter ve ven arasına vücut dışında köprüyü kuran materyel, bükülebilen, cilt altında tespitini sağlayan büküm veya uzantıları olan silikonize lastik veya silastikdir. İçinde kanın pıhtılaşma olasılığı çok azdır. Vücut dışında arteriyel ve venöz uçları birleştiren parça teflon materyeldir. Ancak Buselmeier⁵ şantında bu görevi tıkaçlar sağlar. Vücut dışındaki bu bağlantılar hemodiyaliz işlemi dışında kan akımını engellemezler. Bir kısım şant parçaları damarlara uç-yan veya uç-uca teflon-dakron olan uçlarının dikilmesi ile tutturulurken, bir kısım ise, kullanılacak damarın distali bağlanır ve damara damarın çapına uygun teflon damar ucu yerleştirilerek ana şant parçasına sokulur.

Çoğunlukla lokal anestezi şartları altında yerleştirilen AVŞ'ın en önemli üstünlüğü hemen kullanılabilmesi ve diyaliz makinesine giriş ve çıkışların ağrısız ve süratle yapılabilmesidir. Belirli bir kontrendikasyon yok ise AVŞ takılan hastanın antikoagüle edilmesi şantın ömrünü uzatır. Buna rağmen aşağıdaki komplikasyonların görülebilme olasılığı unutulmamalıdır.^{1, 3-5}

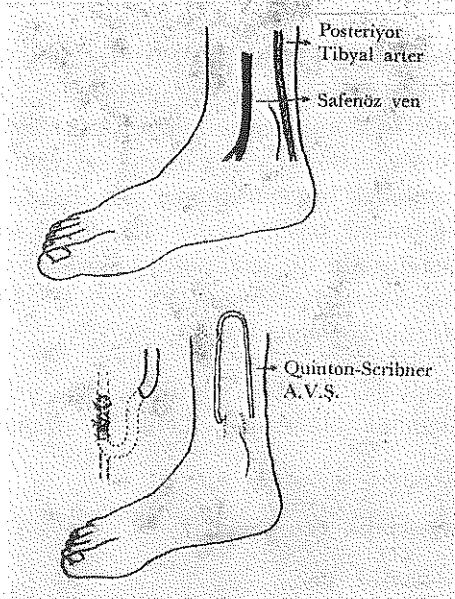
- Pıhtılaşma, emboli
- İnfeksiyon
 - . Lokal
 - . Sistemik: Özellikle hemodiyalize bağlanma ve çıkarma işlemleri sırasında sistemik infeksiyonlara yol açılması olasıdır.
- Kanama
 - . Kazan çıkma: Tespitlere rağmen oluşabilir
 - . Vücut dışındaki birleşim yerinden uçların ayrılması veya tıkaçların çıkması ile oluşabilir.
- Kanamaya bağlı hematom oluşması
- Cilt komplikasyonları
 - . Dermatit
 - . Erozyon (ciltte)
- Kısa kullanılabilme süresi (ortalama 7-10 ay)
- Az da olsa ekstremitte hareketlerinde kısıtlanma
- Kardiyak yüklenme (özellikle inguinal bölge ve brakial arter seviyesi şantlarında)

Fonksiyonu biten AVŞ 48 saat süre ile klempe edildikten sonra direkt olarak çekilir. Oluşabilecek kanamalar tamponadla durdurulur. Ancak Thomas ve Allen-Brown şantlarının çıkartılması, yerleştirilmesi gibi bir cerrahi girişim gerektirir. Bu genel ortak bilgilerden sonra değişik tipteki şantların özelliklerine değinebiliriz.

1. *Quinton-Scribner şanti*: (Şekil 1, 2). Yerleştirildiği ekstremitede cilt altına tesbitini sağlayan özel kıvrımları olan şant parçaları sağ ve sol ekstremitte için özellikler taşır. Distal uçları bağlanan arter ve vene çaplarına uygun damar uçları tutturulmuş şant parçaları takılır. Hastalar tarafından kolay tolere edilir ve mobilizasyonlarını engellemez.



Şekil 1
Quinton-Scribner şanti.



Şekil 2

Quinton-Scribner AVŞ'nin posterior tibiyal arter ile safenöz ven arasında yerleştirilmesi izlenmektedir.

Pıhtılaşma sorunu olursa, heparinli serum fizyolojik veya diğer fibrinolitik ajanlarla irrigasyon veya aspirasyon gibi işlemlerle pıhtı temizlenmeye çalışılır. Mevcut kıvrımları mekanik temizlemeye engel olur.¹

2. *Thomas şanti*: Thomas, G. I., tarafından 1969 yılında geliştirilmiştir. (Şekil 3). Özellikle femoral arter ve vene uç-yan, dakron etekliği aracılığı ile tutturulur. (Şekil 4). Çocuklarda tercih edilmiştir.^{1, 3, 6}

3. *Allen-Brown şanti*: Silastik materyelden yapılmış şant parçalarının ucundaki teflon-dakron kılıflar, damara uç-uca anastomozunu sağlar. Az kullanılan bir şant tipidir.^{1, 3}

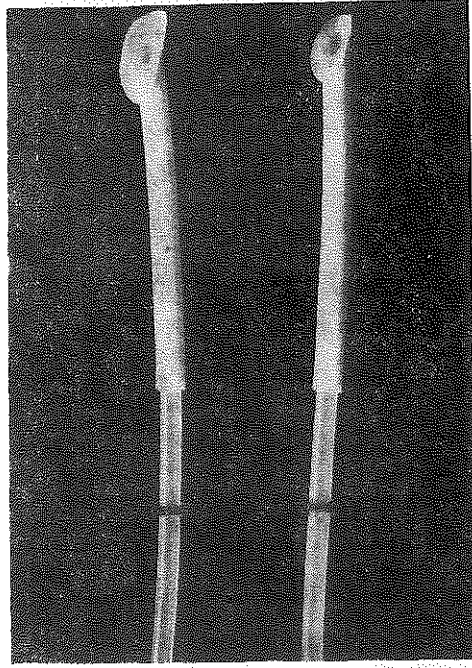
4. *Ramirez şanti*: Kanatlı şant olarak da bilinen bu şant 1966 yılında geliştirildi. Cilt altına tespitinde bu kanatlardan yararlanılmaktadır (Şekil 5). Damar çapına uygun damar uçları vardır. Pıhtılaşma gibi bir komplikasyon geliştiğinde Fogarty kateteri ile pıhtının temizlenebilmesi gibi bir üstünlüğü vardır.^{1, 3}

5. *Buselmeier şanti*: Araştırmacı iki ayrı tip şant geliştirmiştir. Biri arteriyö-venöz U tip (Şekil 6), diğeri arteriyö-arteriyel düz tipdir. Burada U tipi ele alınacaktır. Şantın vücut dışında bir birleşim yeri yoktur. Ancak arteriyel ve venöz uçları veren uzantılar hemodiyaliz işlemi sonrası, şant içindeki kan akımını engellemeyen özel tıkaçları ile kapatılır.^{3, 5}

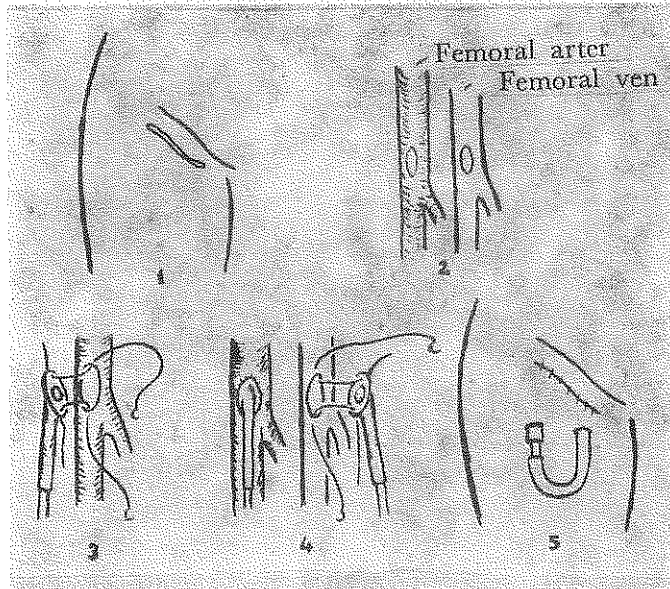
I- B: Arteriyö-venöz Fistül (AVF): Özellikle uzun süreli hemodiyaliz programlarında ideal damarsal girişimdir. Hemodiyaliz için sadece periferik venlerin kanülizasyonu yeterli kan akımı sağlayamaz. Bu nedenle yan yana veya birbirine yakın olarak seyretmekte olan bir arter ve ven arasında yapılacak bir anastomoz, cilt altında seyretmekte olan vende, arteriyel hidrostatik basınç nedeni ile yeterli kan akımı sağlayacaktır. Ayrıca vücut dışında bir uzantının, köprünün olmaması hastaya hem rahatlık ve hareket serbestisi verecek hem de AVŞ da oluşabilen komplikasyonlardan da koruyacaktır.^{1, 4}

Böyle bir girişimi ilk kez 1966 yılında Brescia ve arkadaşları¹ tarif etmiştir. AVF için sıklıkla aşağıda belirtilen damarlar kullanılmaktadır.^{1, 7, 8}

- . Radyal arter-sefalik ven (Şekil 7)
- . Ulnar arter-bazilik ven
- . Brakial arter-sefalik ven
- . Posteriyör tibyal arter-safenöz ven.

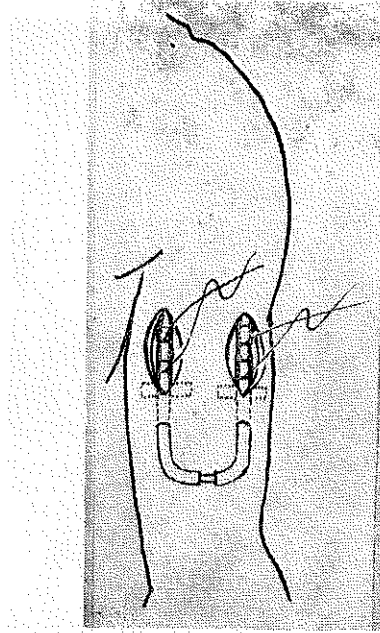


Şekil 3
Thomas şantı.



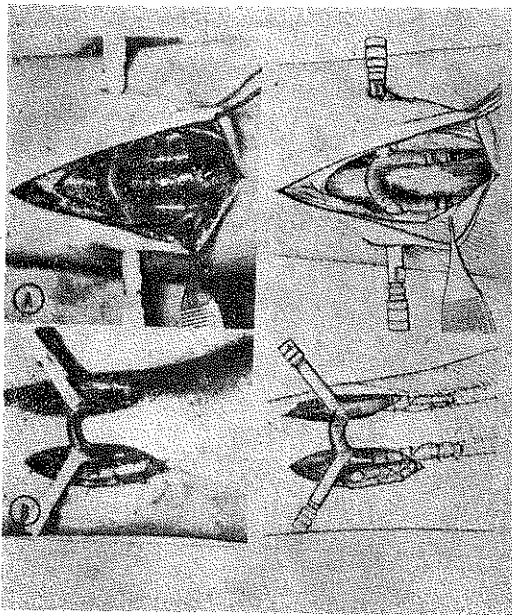
Şekil 4

Thomas şantının femoral arter ile femoral ven arasına yerleştirilmesi görülmektedir.



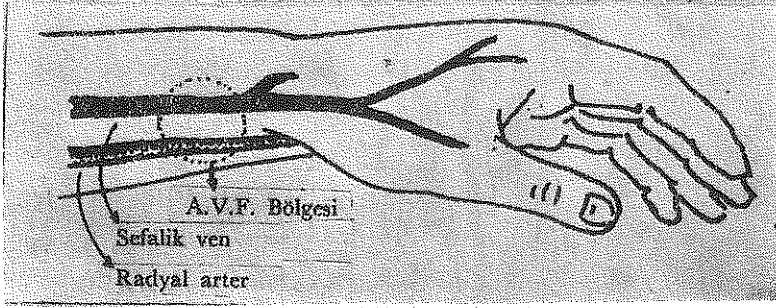
Şekil 5

Brakiyal arter ve sefalik ven arasına yerleştirilmiş Ramirez şantı görülmektedir.



Şekil 6

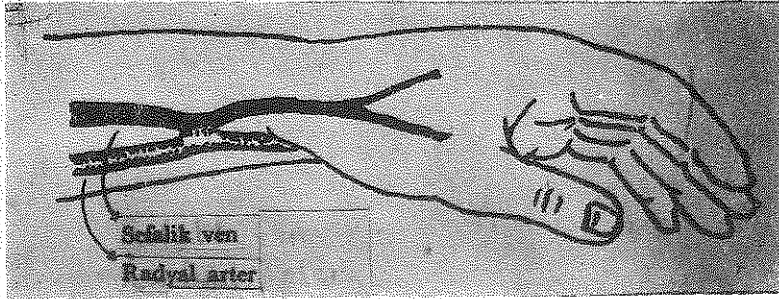
U tip Buselmeier şantının radyal arter ile sefalik ven arasına yerleştirilmesi izlenmektedir.



Şekil 7
El bileğinde AVF bölgesi.

İşlem, lokal anestezi şartları altında ve özel hassas aletlerle yapılır. Arter ve ven arasında yapılacak anastomoz:

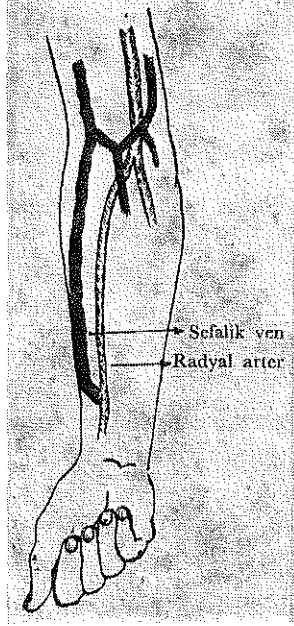
- . Yan-yana (Şekil 8)
- . Uç-yan (Şekil 9), veya
- . Uç-uca yapılır. Sıklıkla hastanın az kullandığı (Dominant olmayan) kolunda radyal arter, sefalik ven kullanılır. İşlem sonucu antikoagülasyon gerekli değildir. Ancak ilk 24 saatlik uygulama yararlı olabilir.^{1,9}



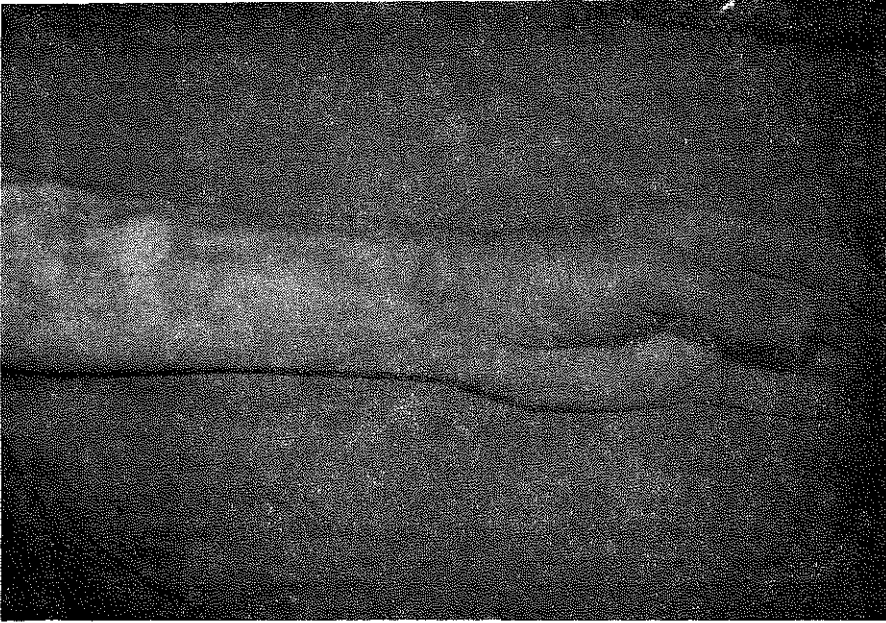
Şekil 8
Radyal arter ve sefalik ven yan-yana AVF.

AVF yapıldıktan sonra 4-6 haftalık bir bekleme dönemi, ven duvarında arteriyelizasyon denilen histopatolojik değişiklik ve dilatasyon (Şekil 10) geliştirerek fistülün uzun ömürlü olmasını sağlar.^{1,10}

Brakiyal arter seviyesinden yapılacak AVF lerde kardiyak yüklenme daha sık görülebilecek, ayak bileğinde posteriyör tibyal arter, safenöz ven arasında yapılacak AVF lerde, derinden seyreden safenöz venin kantilizasyonu zorluklar yaratacaktır.^{1,10,11}

**Şekil 9**

Sefalik ven ve radyal arter uç-yan AVF.

**Şekil 10**

Sefalik ven, radyal arter uç-yan AVF. Hemodiyaliz için kanülize edilen dilate sefalik ven görülmektedir.

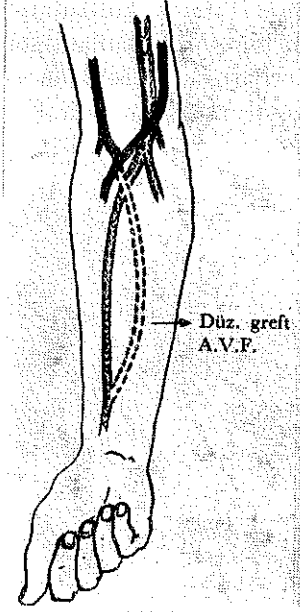
Arteriyo-venöz fistülün hemodiyaliz için ortalama kullanılabilme süresi 3-4,5 yıl, bir başka çalışmaya göre ise bir yıllık kullanılabilme yüzdesi % 91 olarak bildirilmektedir.^{1,8} Arteriyo-venöz fistülden sonra görülebilecek erken ve geç komplikasyonlar şöylece sıralanabilir:^{1, 2, 10-12}

- Kanama
 - . Erken dönemde
 - . Geç dönemde
- Anevrizma oluşumu
 - . Gerçek anevrizma
 - . Yalancı anevrizma
- Emboli
- Vende daralma
- İnfeksiyon
 - . Lokal
 - . Sistemik
- O taraf ekstremitede iskemi: Çok ender görülür.
- Kardiyak yüklenme: Kalbe yakın ve geniş anastomozlu AVF de görülebilir.

II- Sekonder Girişimler (Graft Arteriyo-Venöz Fistüller):

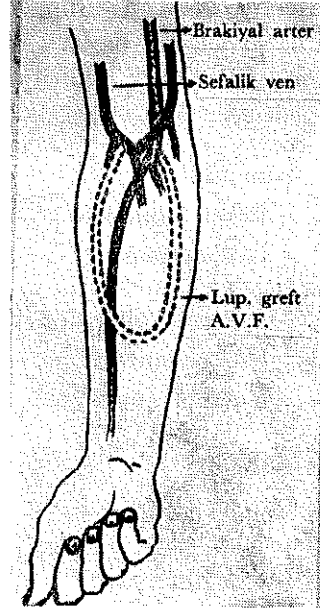
Bu girişimler özellikle AVŞ ve AVF olanaklarını yitirmiş uzun süreli hemodiyaliz programındaki hastalarda uygulanır. Otojen ve heterojen greftler olarak iki grupta toplanabilen bu greftler bir arter ve ven arasına cilt altından bir köprü kuracak şekilde yerleştirilir. Graft AVF ün ön kola yerleştirilmesi tercih edilir. Ancak kola ve bacağına da yerleştirilebilir. Graft, arter ve ven arasına ya lup veya düz şekilde anastomoz edilir^{2, 13, 14} (Şekil 11, 12, 13, 14, 15, 16). İşlem lokal veya genel anestezi altında gerçekleştirilir. İşlem sonrası ilk 24 saatlik antikoagülasyon yararlı olur. Otojen ven grefti kullanıldığında 6-8 haftalık bekleme dönemi greftin uzun ömürlü olmasını sağlayacaktır. Ancak heterojen greftlerle yapılan AVF lerin hemen kullanılması mümkündür.^{1, 14}

Vasküler cerrahide bay-pas veya ikame greftleri olarak geliştirilen ve kullanılan bu greftler, hemodiyalizin hizmetine 1969 yılında May ve arkadaşlarının çalışmaları ile girmiştir.¹ Graft AVF lerde görülebilecek komplikasyonlar genel hatları ile şöylece sıralanabilir:^{1, 3, 8, 12-17}



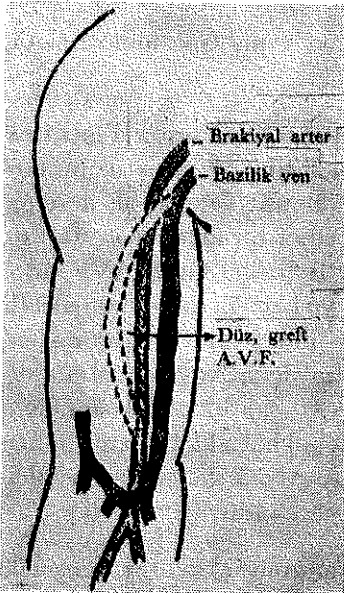
Şekil 11

Ön kolda, radyal arter ile antekübital fossada uygun bir ven arasına yerleştirilmiş düz greft AVF.



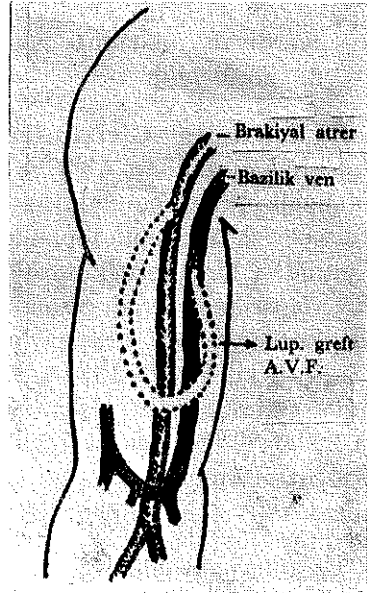
Şekil 12

Ön kolda, brakiyal arter ile uygun bir ven arasına yerleştirilmiş lup greft AVF.



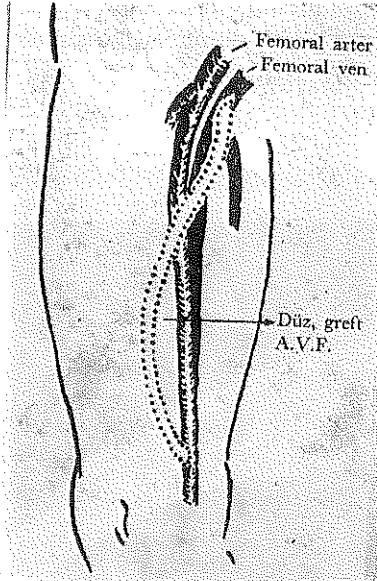
Şekil 13

Kolda, brakiyal arter ile bazilik ven arasına yerleştirilmiş düz greft AVF.



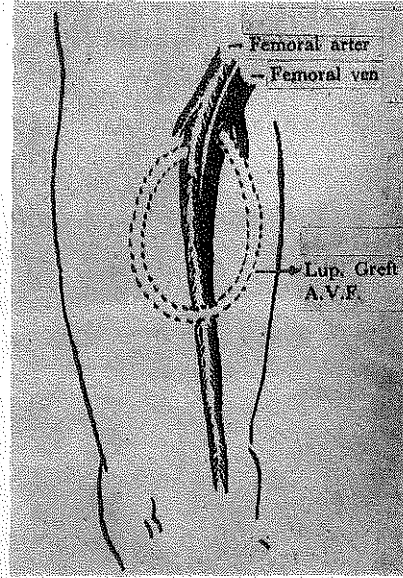
Şekil 14

Kolda, brakiyal arter ve bazilik ven arasına yerleştirilmiş lup greft AVF.



Şekil 15

Süperfişyel femoral arter ile femoral ven arasında yerleştirilmiş düz greft AVF.

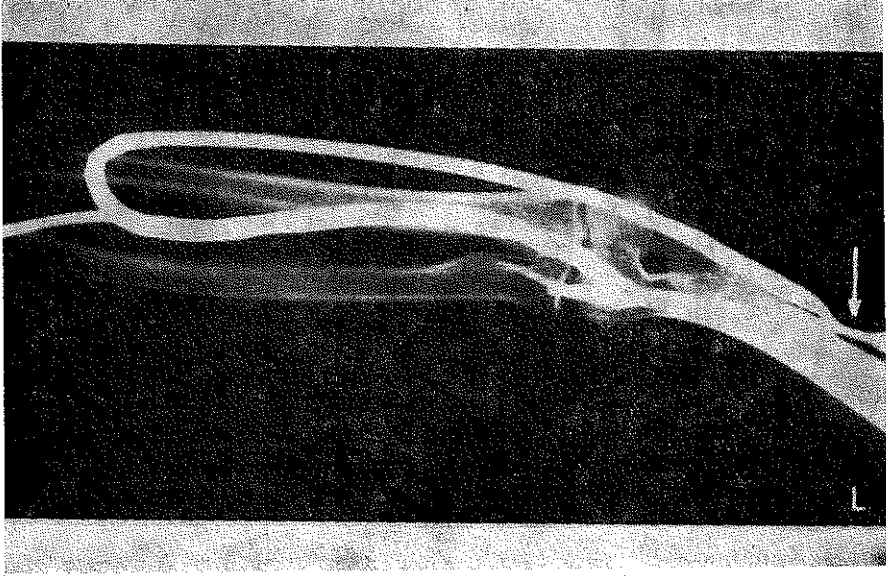


Şekil 16

Femoral arter ve femoral ven arasında yerleştirilmiş lup greft AVF.

- Kanama
- Pıhtılaşma
 - . Teknik
 - . Hipotansiyon
 - . İnfeksiyon
 - . Dehidratasyon, gibi nedenlerle oluşabilir.
- Anastomozun atması
- Anevrizma oluşumu
 - . Yalancı anevrizma: Hemodiyaliz iğnelerinin giriş yerlerinde, anastomozların çevresinde gelişebilir.
 - . Gerçek anevrizma : Özellikle otojen ven greftlerinde damar cidarındaki zayıf noktalardan gelişebilir. Bu nedenle variköz venler kullanılmalıdır.
- Seroma: Greft çevresine plazma sızıntısı.
- İnfeksiyon
 - . Lokal
 - . Sistemik

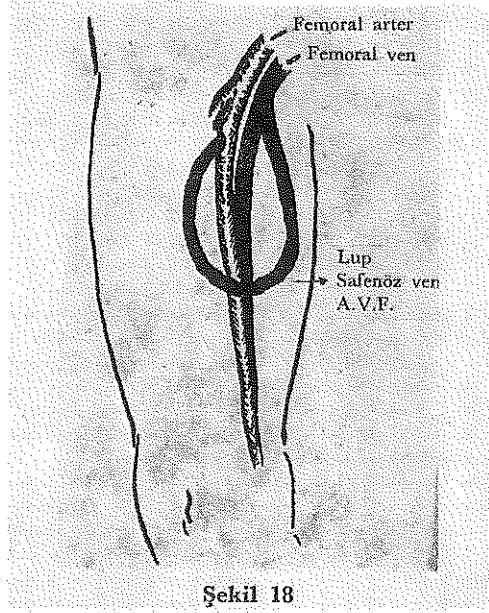
- İskemi: Greftin yerleştirildiği ekstremitenin distalinde gelişebilir. Bu hastaların daha önce çeşitli damarsal girişimler geçirmiş olmaları bu olasılığı artırır.
- Venöz dönüşte daralma (Şekil 17)



Şekil 17

Greftin, venöz anastomozunun hemen proksimalinde gelişmiş darlık okla işaretlenmiş olarak görülmektedir.

II- A: Otojen Ven Greft AVF: Bu girişimde sıklıkla safenöz venin dizden inguinal bölgeye kadar olan kısmı kullanılır. Ayrıca yine bu venin, ayak bileğinden dize kadar olan kısmı veya eksternal juguler ven greft olarak kullanılabilir.¹ Hazırlanan diz-kasık safenöz veni May ve arkadaşlarının belirttiği klasik yöntemde, buradan alınıp ön kola transfer edilerek brakial arter, sefalik ven arasına ön kolda bir lup yapacak şekilde arter ve vene uç-yan anastomoz edilir¹ (Şekil 11, 12). Safenöz ven grefti, ön kola lup şeklinde yerleştirilebileceği gibi hastanın mevcut damarsal durumuna göre kolda veya ön kolda bir arter ve ven arasına düz şekilde de yerleştirilebilir¹ (Şekil 13, 14). Perez-Alvarez ve arkadaşları (1970) da, özellikle çocuklarda, disseke edilip hazırlanan safenöz venin distal ucunu femoral artere uç-yan anastomoz ederek uyluk iç yüzünde lup şeklinde bir greft AVF değişikliği geliştirmişlerdir¹ (Şekil 18). Hemodiyaliz için bir yıllık kullanılabilme % 45⁸ olarak bildirilirken, Haimow, M., bir yıllık kullanılabilme yüzdesini % 100 ile % 42 olarak bildirmektedir.¹⁸



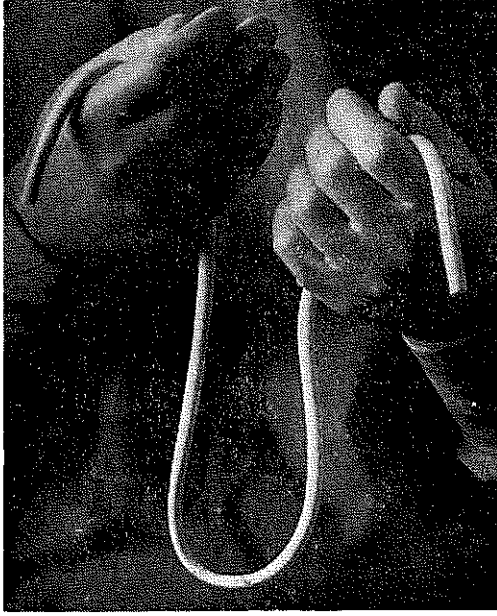
Şekil 18
Safenöz ven, femoral arter uç-yan lup AVF izlenmektedir.

II- B: Heterojen Greft Arteriyo-Venöz Fistüller: Özellikle vasküler cerrahide damar replasmanlarında veya bay-pas tedavisinde kullanılan bu greftler, daha önce belirtilen damarsal girişimlerin uygulanmasına müsait olmayan böbrek yetmezlikli hastalarda kullanılmaktadır.^{13, 18, 19}

Amaç, hemodiyaliz için bir arter ve ven arasına bu greftler aracılığı ile bir köprü kurmaktır. Kol ve ön kolda brakial, radyal ve ulnar arter ve uygun herhangi bir ven, bacakta, femoral, yüzeysel femoral arter ve femoral ven, safenöz ven arasına, düz veya lup şeklinde yerleştirilebilir.^{1, 13, 20} Değişik çapalardaki bu greftleri ticari piyasalardan elde etmek mümkündür.^{21, 22} Ancak umbilikal ven greftinin kliniklerde hazırlanıp kullanılabilmesi de bildirilmektedir.²³

1. a-Dakron Materyel AVF: Dakron materyelden yapılmış greftleri hemodiyalizde greft AVF için ilk kez uygulayan Sparks (1972)¹⁷ olmuştur. İki aşamalı bir girişimle kullanılabilir hale gelen dakron greft AVF, çeşitli dezavantaj ve komplikasyonları nedeni ile çok fazla rağbet görmemiştir.^{17, 24}

1. b-Teflon Materyel (Politetrafloroetilen) greft AVF: Politetrafloroetilen (PTFE) greftlerin damar substitüyonlarında başarı ile kullanılabilmesi Soyer ve arkadaşları²² (1972) ve Matsumoto ve arkadaşları²⁵ tarafından ortaya konulmuştur (Şekil 19).

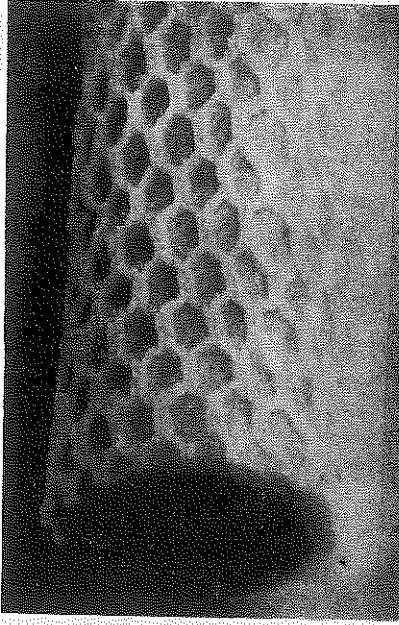


Şekil 19
Politetrafloroetilen greft.

Teflondan yapılmış değişik çaptaki bu greftlerin hemodiyalize uygulanması 1976 lardan sonra başlamıştır. Bir çok araştırmacı, yaptıkları laboratuvar ve klinik çalışmalarla PTFE nin hemodiyaliz için ideal bir greft AVF olabileceğini kanıtlamışlardır.^{16, 21, 26, 27} Hemodiyaliz için yıllık kullanılabilme % 87.0,²⁰ iki yıllık kullanılabilme % 74²¹ olarak rapor edilmektedir.

2. Yarı Sentetik Greft AVF ler: Bu greftler, insan veya hayvan orijinli damarların (özellikle arter) antijenik yapılarının çeşitli enzimatik işlemlerle yok edilmesi ile elde edilir. Değişik uzunluk ve çaptaki bu greftler, kardiyovasküler cerrahide ve hemodiyaliz için AVF yaratmada kullanılmaktadır.²⁸⁻³⁰ Yarı sentetik greftler iki grupta toplanır.

2. a-İnsan Umblikal Ven Grefti: Dardik ve arkadaşları²⁸ (1973) nin maymunlarda yaptıkları çalışmalarla insan umblikal veninin damar replasmanında kullanılabileceği gösterildi. Elde edilen umblikal ven enzimatik işlemlerden geçirildikten sonra poliyester bir ağ içine yerleştirilerek cidarı güçlendirilir ve özel bir koruyucu içinde kullanıma sunulur³⁰ (Şekil 20). Umblikal ven greftlerini, hemodiyaliz uygulamasına H. Dardik (1976) sokmuştur. Bundan sonra bir çok araştırmacı umblikal ven grefti kullanarak, bu girişimin çeşitli yönlerini klinik ve laboratuvar çalışmalarla ortaya koydular.^{30, 31} Hemodiyaliz için iki yıllık kullanılabilme % 60³² olarak bildirilmektedir.



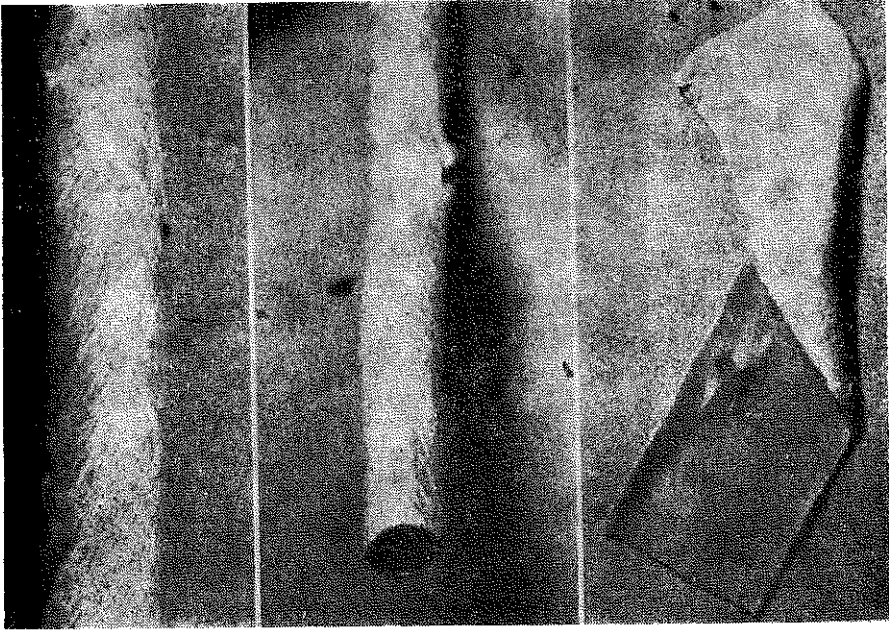
Şekil 20

Umbilikal ven greft. (Yakın çekim)

2. *b-Büyük baş hayvanların karotid arter grefti*: (Şekil 21). De Falco (1970), Rosenberg ve arkadaşları (1966) büyük baş hayvanların karotid arterlerini, bazı enzimatik işlemlerden geçirdikten sonra damar replasmanında kullanılabileceğini kanıtladılar.³³ Bu yarı sentetik greft 1974 yılından itibaren hemodiyalize uygulanmaya başlandı, üstünlükleri komplikasyonları ve dezavantajları çeşitli çalışmalarla ortaya konuldu³³⁻³⁶ Hemodiyaliz için ortalama kullanılabilme süresi 20 ay³ veya bir başka çalışmaya göre iki yıllık kullanılabilme % 76²¹ olarak bildirilmektedir.

III- Tersiyer Girişimler: Yaşamlarını hemodiyalizle sürdürmekte olan kronik böbrek yetmezlikli hastalar, yıllar geçtikçe çeşitli damarsal sorunlarla karşı karşıya gelirler. Daha önce belirtilen damarsal girişim olanakları kullanılmış olan hastalarda tersiyer girişimler adı altında toplanabilen bazı girişimler uygulanarak hemodiyalizleri sürdürülebilir.²

A- Arteriy-arteriyel Şant (AAŞ): Genellikle Buselmeier³⁷ tarafından geliştirilen düz tip AAŞ kullanılır. Bu amaçla, özellikle yüzeyel femoral arter veya üst ekstremitede kullanılabilecek durumda olan radyal veya ulnar arter proksimal ve distalden kanülize edilerek arteriyel akım devam-



Şekil 21

Büyük baş hayvanların karotid arter greftinin dış ve iç yüzleri görülmektedir.

lılığını vücut dışında ve şant içinde sürdürür. Hemodiyaliz, şant parçasının tıkaçları veya birleşim yeri aracılığı ile sağlanır.^{2, 37} Khalid, M ve arkadaşları³⁸ ve Giacchino, J. L.³⁹ ekstremitelerdeki bazı arterlerin proksimal ve distalini cilt altından bir greftle birleştirerek, arteriyo-arteriyel şantı daha güvenilir bir girişim haline getirmişlerdir.

B- Aksillo-aksiller Transsternal Graft AVF: Belirtilen greftlerden biri, sol aksiller artere uç-yan anastomoz edildikten sonra cilt altından sternumun önünden geçirilerek aksiller vene uç yan anastomoz edilerek elde edilen greft AVF hemodiyaliz için kullanılabilir.^{2, 40}

C- Aksillo-femoral Graft AVF: Sol aksiller arter ile sol femoral ven arasına cilt altından seyrederek anastomoz edilen bir greft aracılığı ile elde edilen bu greft AVF nemodiyaliz için kullanılabilir.²

D- Subklaviyen Arter-Juguler Venöz Graft AVF: Bu tersiyer girişimde de bir greft, subklaviyen arterle juguler ven arasına cilt altından seyrederek şekilde yerleştirilir. Elde edilen greft AVF hemodiyaliz için kullanılır.^{2, 41}

E- İnnominey Venin Subdermalizasyonu: Sol klavikulanın 1/3 iç parçası rezeke edilerek innominey ven subdermalize edilir ve hemodiyaliz için rahatlıkla kanülize edilebilir.²

IV- Alternatif Girişimler: Özellikle akut renal yetmezliklerde veya gelişmesi beklenen damarsal girişimin (AVF, greft AVF gibi) bekleme döneminde, hastayı hemodiyalize alabilmek için başvurulmuş yöntemlerdir. Sıklıkla kaval sistem direkt olarak kanülide edilir. 1973 den itibaren tek iğneli hemodiyaliz uygulanabilmesi, böbrek yetmezliklerinde bir büyük damarın kanülizasyonu, hemodiyaliz ve kanülizasyon komplikasyonlarını da azaltmıştır.⁴² Direkt olarak kanülide edilebilen damarlar aşağıda belirtilmektedir:

A- Subklaviyen Ven: Seldinger (1953) tekniği ile, supraklaviküler veya infraklaviküler yolla kanülide edilebilir. Supra ve infraklaviküler kanülizasyonunun üstünlük ve komplikasyonları klinik uygulamaları ile bildirilmiştir.^{1, 2, 11, 43}

B- Eksternal Juguler Ven: Akut böbrek yetmezliklerinde kısa süreli hemodiyalizler için eksternal juguler ven de kullanılabilir.¹

C- Femoral Ven: Shaldon (1961), kısa süreli hemodiyalizlerde femoral ven kanülizasyonu ile kaval sistemden kan elde edilerek hemodiyaliz gerçekleştirilebileceğini, klinik uygulamalarla ortaya koymuştur. Daha sonra araştırmacılar bu yöntemin değişik yönlerini çalışmalarını ile göstermişlerdir.^{1, 2, 42}

D- Femoral Arter: Hemodiyaliz için femoral arterin kanülide edilebileceğini yine Shaldon (1961) göstermiş ve uygulama alanına sokmuştur.¹

KAYNAKLAR

1. Bell, P. R. F., Calman, K. C.: Surgical Aspects of Haemodialysis. Churchill Livingstone. Edinburgh and London. 1974.
2. Lawton, R. L.: Vascular Access: Always One More Arrow in the Quiver. Dialysis and Transplantation. 9: 10, 1980.
3. Dients, H. K. Oh., S. G. Toledo-Preyra, L. H.: Vascular Access for Chronic Hemodialysis: Practical Considerations. Dialysis and Transplantation. 8: 800, 1979.
4. Haimov, M.: Vascular Access for Hemodialysis. Surg. Gynec. and Obs. 141: 619, 1975.
5. Buselmeier, T. J., Kjellstrand, C. M., Santiago, E. A., Simmons, R. L.: A New Subcutaneous Arteriovenous Shunt: Applicable in Cases Where the Standart Quinton-Scribner Shunt and Arteriovenous Fistula have Failed. Surgery. 73: 512, 1973.
6. George I. Thomas: Improvisations with the Thomas Femoral Shunt. Dialysis and Transplantation. 9: 1152, 1980.
7. Hashmonai, M.: Utilisation of Saphenous Vein in situ for Creation of Internal Arteriovenous Fistula. Dialysis and Transplantation. 9: 833, 1980.

8. Foran, R. F.: Saphenous Vein and Bovine Arterial Grafts-A Comparative Study. *Dialysis and Transplantation*. June/July: 34, 1975.
9. Albert, F. W.: Prevention of Early Thrombus Formation in Arteriovenous Fistulae. *Dialysis and Transplantation*. **10**: 167, 1981.
10. Schweizer, R. T., Bartus, S. A.: Phebosclerosis in Arteriovenous Fistulas. *Dialysis and Transplantation*. **6**: 42, 1977.
11. Langeschheid, C., Kramer, P., Scheler, F.: Use of a Silver Clip to Reduce Exaggerated AV Fistula Blood Flow Rates. *Dialysis and Transplantation*. **6**: 56, 1977.
12. O'Regan, S., Willemant, D., Ducharme, G., Davignon, A., Robitaille, P.: Effects of Brescia-Cimino Fistulae on Myocardial Function in Pediatric Patients. *Dialysis and Transplantation*. **10**: 202, 1981.
13. Owens, M. L., Stabile, B. E., Gahr, J. A., Wilson, S. E.: Vascular Grafts for Hemodialysis: An Evaluation of Sites and Materials. *Dialysis and Transplantation*. **8**: 529, 1979.
14. Fee, H. J., Levisman, J., Doud, R. B., Golding, A. L.: High-output Congestive Failure from Femoral Arteriovenous Shunts for Vascular Access. *Ann. Surg.* **183**: 321, 1976.
15. Bolton, W., Cannon, J. A.: Seroma Formation Associated with PTFE vascular Grafts used as Arteriovenous Fistula. *Dialysis and Transplantation*. **10**: 60, 1981.
16. Hallin, R. W., Sweetman, W. R.: The Sparks' Mandril Graft. A Seven Year Follow-up of Mandril Grafts Placed by Charles H. Sparks and His Associates. *Am. J. Surg.* **132**: 221, 1976.
17. Sparks, C. H.: Silicone Mandril Method for Growing Reinforced Autogenous Femoro-Popliteal Artery Grafts in Situ. *Ann. Surgery*. **177**: 293, 1973.
18. Haimov, M., Burrows, L., Baez, A., Neff, M., Slifkin, R.: Alternatives for Vascular Access for Hemodialysis: Experience with Autogenous Saphenous Vein Autografts and Bovine Heterograft. *Surg.* **75**: 447, 1974.
19. Rosenberg, N.: The Bovine Arterial Graft and its Several Applications. *Surg.* **142**: 104, 1976.
20. Anderson, C. B., Etheredge, E. E., Sicard, G. A.: One Hundred Polytetrafluoroethylene Vascular Access Grafts. *Dialysis and Transplantation*. **9**: 237, 1980.
21. Butler, H. G., Baker, L. D., Johnson, J. M.: Vascular Access for Chronic Hemodialysis: Polytetrafluoroethylene (PTFE) Versus Bovine Heterograft. *Am. J. Surg.* **134**: 791, 1977.
22. Soyer, T., Lempinen, M., Cooper, P., Norton, L., Eiseman, B.: A New Venous Prosthesis. *Surg.* **72**: 864, 1972.
23. Zühlke, H. V., Anders, A., Harling, R.: Arteriovenous Fistulas Constructed with Formalin Fixed Human Umbilical Grafts. EDTA, XVIIth Congress. Abstracts. June 10-13, Prague, 1980. s. 110.
24. Beemer, R. K., Hayes, J. F.: Hemodialysis Using a Mandril-Grown Graft. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*. **XIX**: 43, 1973.
25. Bauth, J. J.: Expanded Polytetrafluoroethylene as an Arteriovenous Conduit for Hemodialysis. *Dialysis and Transplantation*. November. 1977, p. 62.
26. Kaplan, M. S., Mirahmadi, K. S., Winer, R. L., Gorman, J. T., Dabirvaziri, N., Rosen, S. M.: Comparison of "PTFE" and Bovine Grafts for Blood Access in Dialysis Patients. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **XXII**, 1976.

27. Elliott, M. P., Gazzaniga, A.B., Thomas, J. M., Haiduc, N. J., Rosen, S. M.: Use of Expanded Polytetrafluoroethylene Grafts for Vascular Access in Hemodialysis: Laboratory and Clinical Evaluation. *The American Surgeon*. July, 455, 1977.
28. Dardik, H., Dardik, I. I.: Successfull Arterial Substitution with Modified Human Umblical Vein. *Ann. of Surg.* 183: 252, 1976.
29. Rosenberg, D. M. L., Glass, B. A., Rosenberg, N., Lewis, M. R., Dale, W. A.: Experiences with Modified Bovine Carotid Arteries in Arterial Surgery. *Surgery*. 68: 1064, 1970.
30. Dardik, H., İbrahim, İ. M., Dardik, I.: Arteriovenous Fistulas Constructed With Modified Human Umblical Cord Vein Graft. *Arch. Surg.* 111: 60, 1976.
31. Rubio, P. A., Farrell, E. M.: Modified human umblical vein graft arteriovenous fistulas as a source of angioaccess in maintenance hemodialysis. *Cardiovascular Disease, Bulletin of the Texas Heart Institute* 7: 51, 1980.
32. Hussey, J. L.: Experience with 30 Human Umblical Cord Grafts as Conduits for Hemodialysis. *Dialysis and Transplantation*. 9: 341, 1980.
33. Zincke, H., Hirsche, B. L., Amamoo, D. G., Woods, J. E., Anderson, R. C.: The use of Bovine Carotid Grafts for Hemodialysis and Hyperalimentation. *Surg. Gynecol. Obst.* 139: 350, 1974.
34. Fee, H. J., Golding, A. L.: Lower Extremity Ischemia after Femoral Arteriovenous Bovine Shunts. *Ann. Surg.* 183: 42, 1976.
35. Hutchin, P., Jacobs, J. R., Devin, J. B., Shaughnessy, S., Roland, A. S.: Bovine Graft Arteriovenous Fistulas for Maintenance Hemodialysis. *Surg. Gynecol. Obst.* 141: 225, 1975.
36. Lefrak, E. A., Noon, G. P.: Surgical Technique for Creation of an Arteriovenous Fistula Using a Looped Bovine Graft. *Ann. Surg.* 182: 782, 1975.
37. Buselmeier, T. J., Kjellstrand, C. M., Quinton, W. E. et al.: Surgical Placement of the Buselmeier Shunt. *Dialysis and Transplantation*. 3: Dcc/Jan.1974.
38. Butt, K. M.H., Kountz, S. L.: A new vascular access for hemodialysis: The arterial jump graft. *Surgery*. 79: 476, 1976.
39. Giacchino, J. L., Geis, W. P., Buckingham, J. M., Wertuno, L. L., Bansal, V. K.: Vascular Access: Long-term Results, New Techniques. *Arch. Surg.* 114: 403, 1979.
40. Manning, L. G., Mozersky, D. J., Murray, H. M.: Axillary-axillary Bovine Arteriovenous Fistula for Hemodialysis. *Arch. Surg.* 110: 114, 1975.
41. Buckley, C. J., Manning, L. G., Page, C. P.: Experience with central highflow a-v fistulae in patients requiring chronic parenteral chemotherapy or hemodialysis. *Amer. J. Surg.* November/December: 1978, 730.
42. Rankin, L. I., Grim, C. G., Luft, F. C., Leapman, S. B.: Case Report: Arteriovenous Fistula: A Complication of Percutaneous Femoral Vein Catheterisation for Hemodialysis. *Dialysis and Transplantation*. 8: 538, 1979.
43. Flynn, C. T., McGowan, R.: Subclavian Vein Catheter and Clockwork Pump. *Dialysis and Transplantation*. 9: 556, 1980.

Plasma Hücreleri ve Salgılama Mekanizması*

Köken, Sitoloji (ince yapı) Antikor Yapımı ve Salgılama

Dr. İlhan Kerse / Dr. Refik Soylu*** / Dr. Esin Aşan** /
Dr. Afet Özoran** / Dr. Deniz Balta*** /
Dr. Ayten Memikoğlu*** / Dr. Nur Çakar*****

Plasma hücreleri bağışıklal yanıtta (immün cevapta) önemli işlevleri olan hücrelerdir. İmmunglobulin (antikor) sentez eder ve salgırlar. Salgıladıkları immunglobulinler, bakteri enfeksiyonlarına karşı humoral bağışıklıkta önemli rol oynar. 8-20 mikron çapında hücreler olup, organizmanın her yerinde, bağ dokusu içinde yer alırlar. Fakat, lenforetiküler sistemin doku ve organlarında, barsakların lamina propriasında ve kornea bağ dokusunda daha çok bulunurlar.⁶⁻⁵³

İmmunolojinin çok ileri atılım yaptığı son 20 yılda, bağışıklal yanıtta rol alan lenfosit, makrofaj ve plasma hücreleri çok çeşitli yönleri ile incelendi ve yayınlandı. Köken, sitoloji ve antikor sentezi açıklandı.⁶⁻³⁴ Fakat, salgılama şekilleri üzerinde yapılan morfolojik araştırmalar yetersizdir ve varsayımlardan ileri gidememiştir kanısındayız. Bir deney serisinde incelediğimiz plasma hücrelerini bir kez daha gözden geçirmenin ve özellikle sentez ürününün yani immunglobulinin salgılanış şekli üzerinde durmanın yararlı olacağı inancına vararak bu çalışmayı hazırladık.

Sentezlenen immunglobulinin 5 yoldan plasma hücrelerinden salgılanmasının mümkün olacağını saptadık:

1. İmmunglobulinin solubl halde hücre zarından diffuzyonu ile,
2. Çevre GER'lerinin zaman zaman yırtılıp sisterna içeriğinin hücre dışına boşaltılması ile,

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışmalarından.

** Aynı Fakülte Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

*** Aynı Fakülte Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

3. Salgı veziküllerinin ekzositozu ile,
4. Golgi sahasında oluşan salgı granüllerinin ekzositozu ile,
5. Plasma hücrelerinin parçalanması (Klasmositosis) ile.

Materyel ve Metotlar

Bu çalışmada, deney hayvanı olarak, Hacettepe Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezinden sağlanan ortalamaya ağırlıkları 200-225 gr olan İsviçre tipi erkek beyaz sıçanlar kullanıldı. Lenforetiküler sistemi uyarmak için antijen olarak at serumu (Refik Saydam Hıfzıssıhha Müessesesine bağlı Serum Çifliğinden) kullanıldı.

Kontrol grubu sıçanlar, deneyler sürecinde aynı koşullar altında beslendi. At serumu sıçanlara, olduğu gibi, 1 cc, intraperitoneal olarak birer hafta ara ile 1,2,3 ve 6 kez verildi. Sıçanlar enjeksiyonlardan 24 saat sonra boyunları penseyle sıkıştırılarak hemen öldürüldü. Aynı bölgeden elde edilmeye özen gösterilen mezenter lenf düğümleri laboratuvarlarımızda uygulanan yöntemlerle, ışık ve elektron mikroskop incelemeleri için hazırlandı.^{1-5, 25}

Bulgular

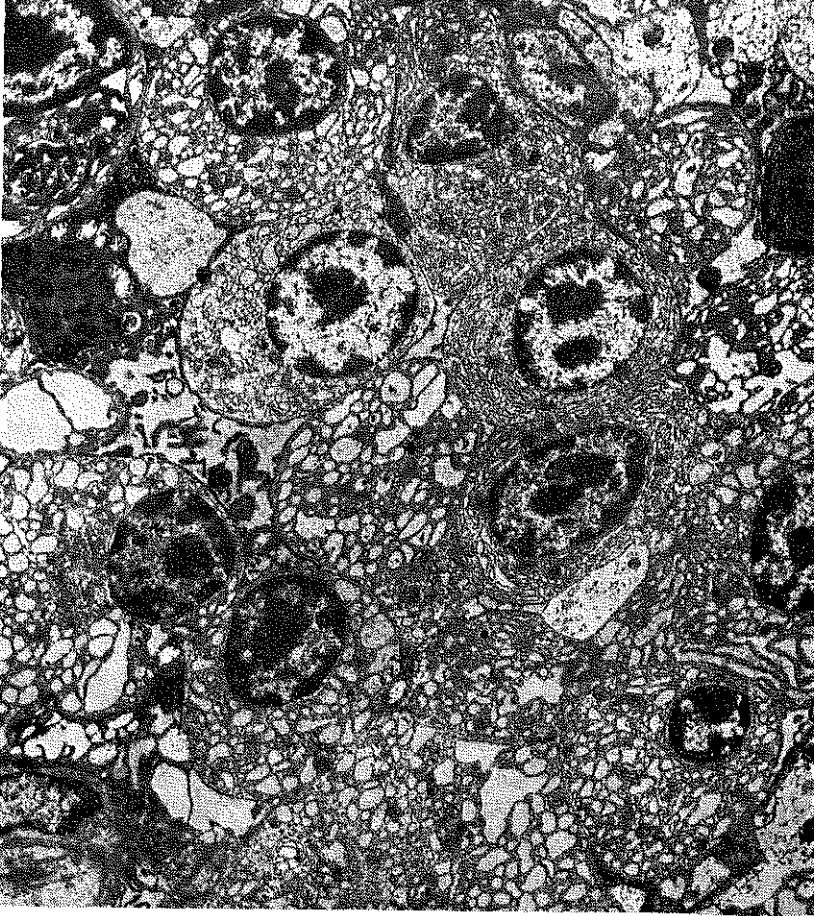
1. Makroskopik görünümü: Sıçan mezenter lenf düğümleri, pirinç tanesinden mercimek büyüklüğüne kadar değişen hacim farklılıkları gösterdi.

Antijenin verilmiş birim ve süreleri ile bağımlı olarak mezenter lenf düğümlerinin belirgin bir şekilde büyüdüğü gözlemlendi. Altı kez at serumu verilen gruplarda lenf düğümleri çok büyümüştü. Yüzeyler içi sıvı dolu veziküller ile kaplıydı.

2. Işık mikroskopik bulgular: Antijenin verilmiş birim ve süreleri ile orantılı olarak Methyl Green Pyronin ile, pironinofilinin arttığı saptandı ve plasma hücrelerinin çoğaldığı gözlemlendi. Hematoksilen-Eozin, toluidin mavisi, metilen mavisi ve azur ile boyamalarda, sitoplazma bazofilik boyandı. Periodic Acid Schiff (PAS) reaksiyonu ile kapsüla, trabekülalar ve damar çevreleri pembe renge boyandı. Yıldız şekilli retikulum hücreleri, belki dentritik hücreler, makrofajlar, sinus endotelleri ve özellikle Russel cisimleri belirgin kırmızı renge boyandı. Plasma hücreleri ise boyanmadı. Renkli resimlerin basılması teknik nedenlerle mümkün olamadı. Siyah-beyaz resimler ise, tarif edilen görüntüyü veremeyecekleri için bu grup resimlenmedi.

3. Transmisyon elektron mikroskop (TEM) düzeyindeki bulgular: Medullar kordonlara rastlayan E. M. kesitlerinde bol ribo-

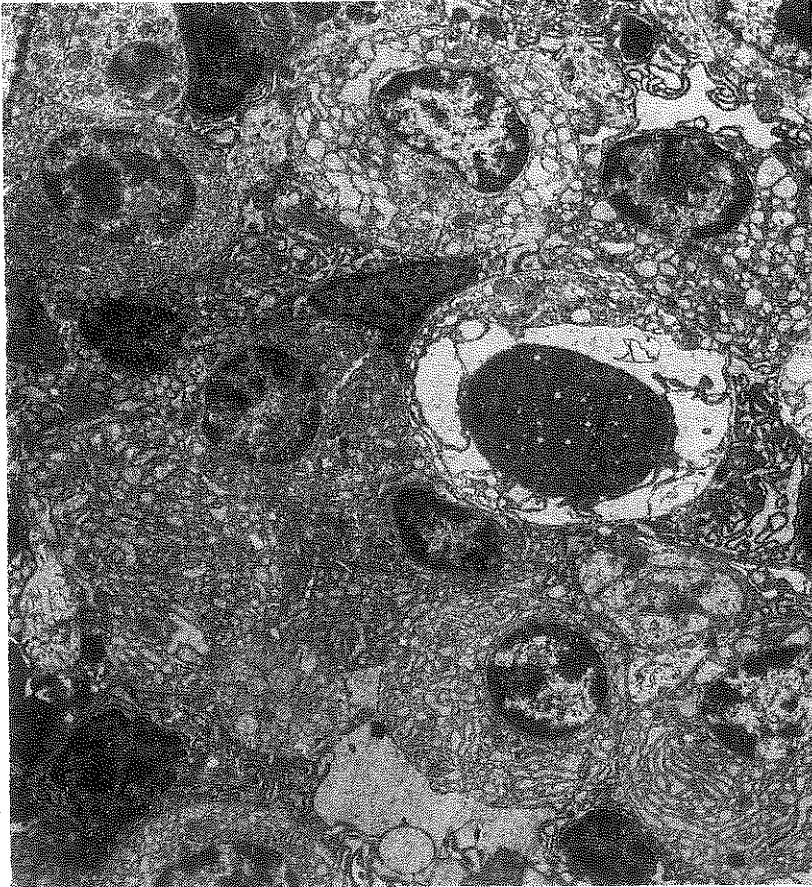
zumlu plasmablastlar ile, değişik olgunluk evrelerindeki plasma hücrelerine rastlama, antijenin verilmiş birim ve süreleri ile orantılı olarak arttı; plasma hücrelerinin hacim farkları değişik gelişme evrelerinde belirgindi. Lenfosit kadar küçük olanlar yanında iki, üç kez büyük olanlara da birçok sahada rastlandı. Büyük lenfositlerden genç olanlar, ribozomlardan zengin oluşu ile ayrıldı (Şekil 1-11). Çeşitli düzeylerden geçen kesitlerde, hücreler çoğunlukla yuvarlak veya oval, hatta uzantılı şekiller gösterdi (Şekil 1-27).



Şekil 1

Değişik olgunluk evrelerinde plasma hücrelerinin panoramik görüntüsü. X 5700

Küçük ve orta hacimde olan plasma hücrelerinde, yuvarlak veya oval, büyükçe ve çoğunlukla eksentrik yerleşim gösteren bir veya iki çekirdek uygun kesitlerde sıklıkla gözlendi. Hücreler büyüdükçe ve olgunlaştıkça çekirdek küçüldü. İkili tespit nedeni ile çekirdek kroma-



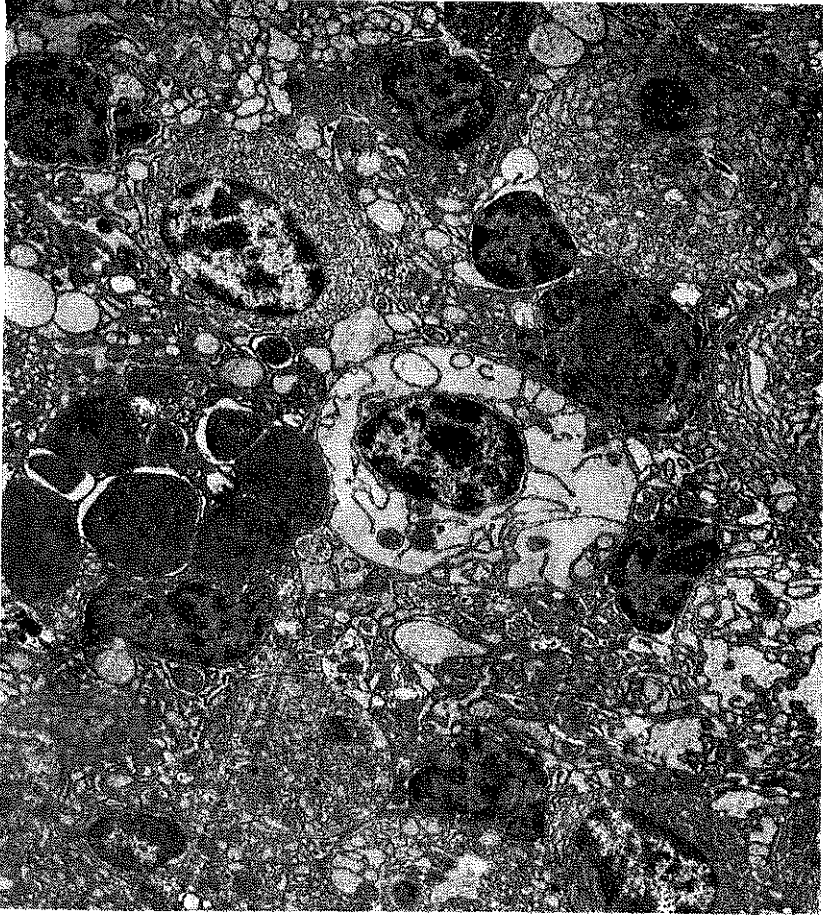
Şekil 2

Değişik olgunluk evrelerinde plasma hücrelerinin panoramik görünümü. Ortada tek Russell cismi içeren bir plasma hücresi gözlenmekte. X 5700

tininin radyal, kesintili heterokromatik dağılımı klasik tanımlamalara uyum gösterdi (Şekil 1-3,6-10,13,16-24).

Çekirdeğe yakın bir bölgede her evredeki plasma hücrelerinde, özellikle Marschalko tipi olarak bilinen küçük plasma hücrelerinde, klasik tanımlamalara uygun olarak, iyi gelişmiş bir Golgi kompleksi gözlemlendi (Şekil 12-16).

Golgi kompleksinin iç yüzünde yuvarlak, zarla çevrili, yoğun ve değişik çapta, salgı granüllerine benzer cisimlere kontrol ve deney gruplarının her evredeki plasma hücrelerinde rastlandı (Şekil 12-16). Golgi kompleksi tubulus ve vesiküllerinde şekillenmeleri izlenebildi (Şekil 15). Bu granüllere hücre periferinde de rastlandı (Şekil 8,12,14). Ancak, ekzositoz ile atılmaları yakalanamadı.



Şekil 3

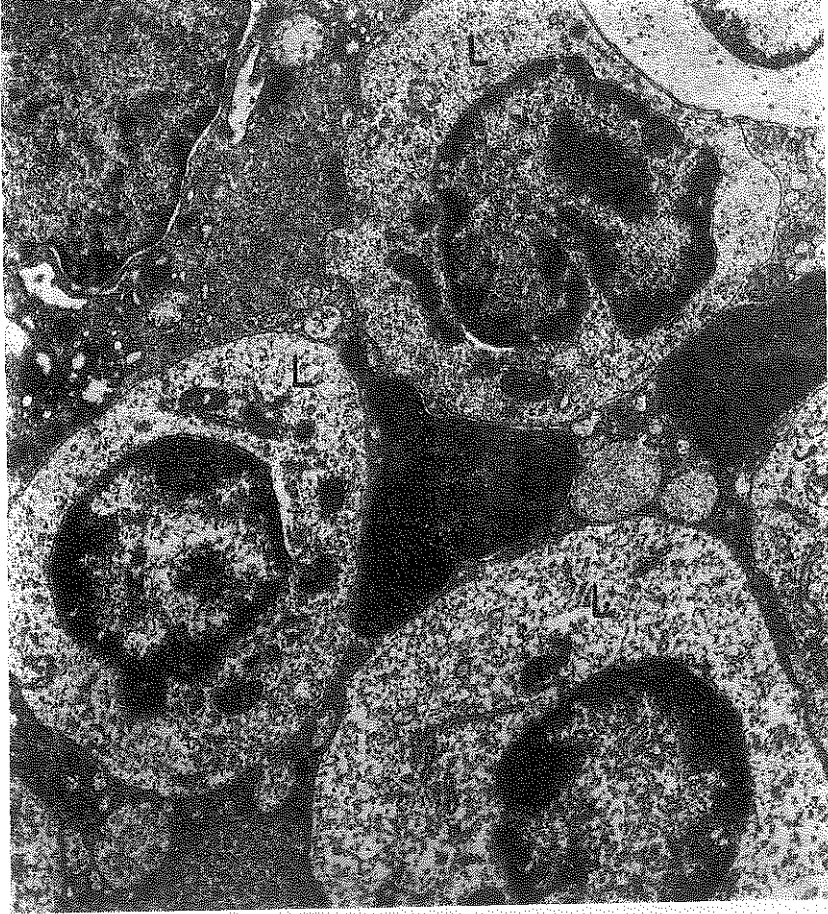
Değişik bir sahadan farklı olgunluk evrelerinde plasma hücrelerinin genel görünümü. Sol orta bölgede çok sayıda Russel cismi içeren bir plasma hücresi belirgin. X 5700

Çok ufak vezikül kümelerine hem Golgi sahasında, hem de hücre periferinde, sitoplazma zarına yakın rastlandı (Şekil 12,13,14,15). Hücre periferinde ekzositoz izlenimi veren veziküller dikkati çekti (Şekil 14).

Plasma hücreleri bölünmediği halde nadiren uygun kesitlerde, Golgi sahasında bir çift sentriol gözlemlendi (Şekil 16).

Özellikle genç hücrelerde olmak üzere, her evredeki plasma hücrelerinde ribozom boldu (Şekil 1-27).

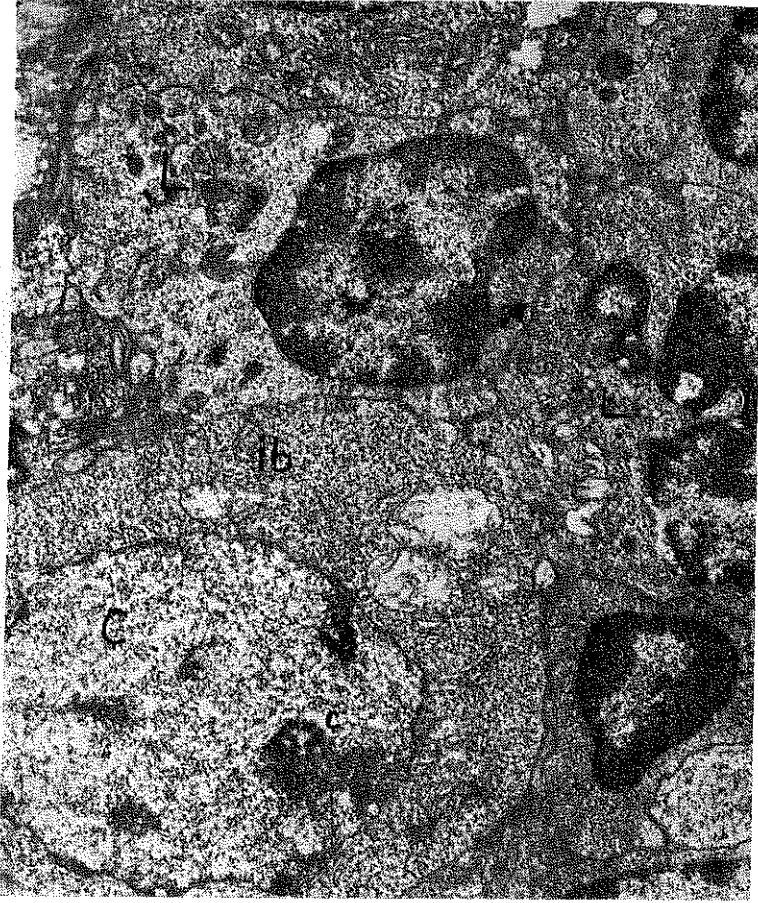
Yapısal farklılık göstermeyen mitokondriyonlar seyrek olup, yuvarlak ve oval şekildedeydi (Şekil 8,10,12,15,20). Seyrek olarak lizozomlara da rastlanıldı (Şekil 8).



Şekil 4

Orta ve büyük hacimde lenfositler (L) görülmekte. Sitoplazmalarında seyrek ve düzenli dağılmış ribozomlar, az sayıda mitokondriyonlar, seyrek granüllü ve granülsüz endoplazma retikulumu, küçük bir Golgi sahası dikkati çekmekte. X 14100

Plasma hücresi sitoplazması için en karakteristik organel granüllü endoplazma retikulumu (GER) dir. Farklı olgunluk evrelerindeki plasma hücrelerinde GER çeşitli aktiviteye ve sentezlediği ürünlerin depolanmasına göre, farklı yapısal görüntü verdi. Dar, paralel sisternalı (sarıncı) olanlardan, büyük havuzcuklar oluşturanlara kadar türlü tiplerine rastlandı (Şekil 1-3,6-11,12-16). GER sisternalarında değişik yoğunlukta salgı ürünü gözlemlendi (Şekil 6-10,11-21). Hücre zarına yakın bazı GER'lerin zarlarının hücre zarı ile birleştiği ve sisterna içeriğinin boşalır gibi olduğu bölgelere de rastlanıldı (Şekil 14, 15).



Şekil 5

Sol alt köşede bir immunoblast (İb) gözlenmekte. Çekirdek büyük ve hafifçe oval, ökrmatinden zengin, çekirdekçik belirgin, sitoplazma ribozom ve polizomdan zengin, az sayıda mitokondriyon (M) içermekte. Çevrede lenfositler (L) gözlenmekte. X 14100

GER sisternaları içinde nadiren değişik çap, sayı ve yoğunlukta, yuvarlak veya yuvarlağımsı yoğun inklüzyonlar saptandı. Bunlar Russell cisimleri (Russell bodies) idi. 3 ve 6 kez uyarılmış gruplarda rastlanma şansı boldu (Şekil 2,3,6,8,17-19).

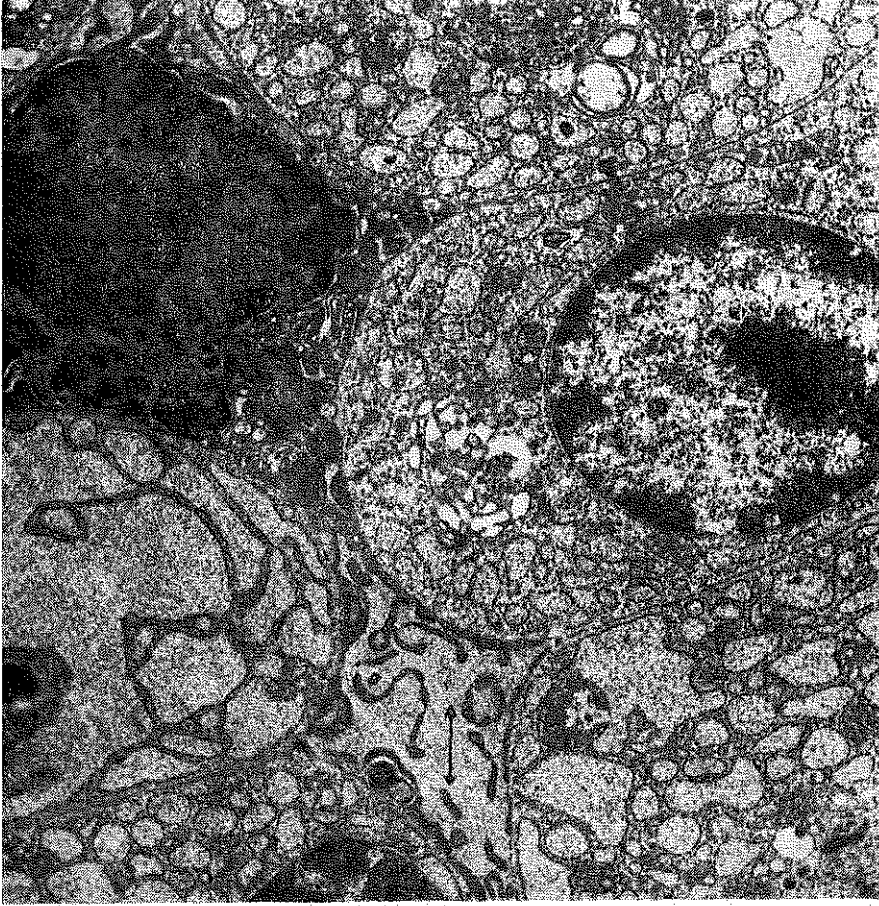
GER sisternalarında filamentler şeklinde ürün içeren iki plasma hücrelerine rastlandı. Düzenli dizilerek paralel demetler oluşturmakta idiler. Russell cisimlerinin değişik bir örneği olarak düşündük (Şekil20-23).

Kesitlerde gözlediğimiz en ilginç bulgu aktivasyonun en ileri olgunluk evresine ulaşmış plasma hücreleriydi. Değişik olgunluk evrelerindeki



Şekil 6

Sağ üst köşede bir plasmablast (Pb), sol alt köşede bir proplasmot (Pp) gözlenmekte. Bu hücreler arasında daha ileri olgunluk evrelerinde plasma hücreleri (P) yer almakta. X. 14100



Şekil 7

Değişik olgunluk evrelerinde plazma hücreleri gözlenmektedir. Şeklin sağ yarısında orta olgunlukta üç plazma hücresi yer almaktadır. Her üçünün Golgi sahasında ufak salgı granülleri seçilmekte. Şeklin sol üst köşesinde bol heterokromatin yığılımı gösteren bir çekirdek ile diğer plazma hücreleri arasında uzanan parçalanmış sitoplazma uzantısı (ok) izlenmektedir. Sol ortada olgun bir plazma hücresi sitoplazmasının bir bölümü gözlenmektedir. X 14100

plazma hücre gruplarında önce piknotik çekirdekler dikkati çekti (Şekil 1-3,7,22-25). Bu çekirdeklerin ait olduğu sitoplazmaların sınırı düzensiz ve belirsizdi (Şekil 22-25). Bu çekirdeğe ait olduğu kuvvetle muhtemel olan ve diğer hücreler arasında yol alan sitoplazma uzantıları belirgin GER içermekte idi (Şekil 7,22-25). Birçok yerde sitoplazmanın paralandığı, mitokondrion ve GER'lerin dağıldığı ve sisterna içeriklerinin diğer hücreler arasına serbestçe yayıldığı belirgin bir şekilde gözlemlendi (Şekil 7,13,22-27).



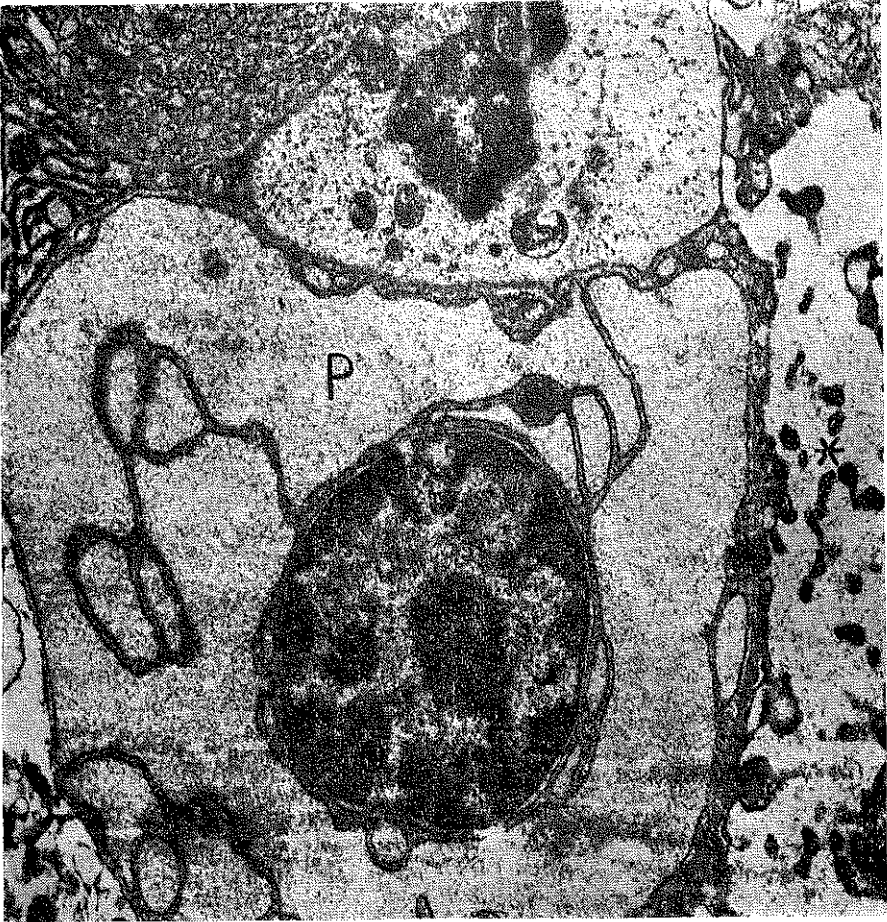
Şekil 8

Ortada olgun bir plasma hücresi (P) gözlenmekte. Hücrenin ortasında yuvarlak, heterokromatinden zengin, bir çekirdekçik içeren çekirdek yer almakta. Granüllü endoplazma retikulumu (GER) sisternaları genişlemiş olup yer yer birleşmeler göstermekte. Birkaç mitokondriyon seçilmekte. Salgı granülleri ok yönünde hücre çevresine doğru dizilmekte. X 14100

Bu tip plasma hücrelerinin, en ileri olgunluk evresinde bulunan ve parçalanarak bol miktarda antikor salgılaması yapan ve sonunda ölüme giden plasma hücreleri olduğunu düşündük. Bu tip plasma hücrelerine 3 ve 6 kez uyarılmalarda sıklıkla rastladık.

Tartışma

Bugün plasma hücrelerinin kökeninin kemik iliği olduğu kabul edilmektedir. Multipotent bir köken hücre (Stem Cell) 'den veya farklılaşma



Şekil 9

Olgun bir plasma hücresi (P) gözlenmekte. Şeklin sağında parçalanmış (klasmatisis gösteren) bir plasma hücresi bölümü (*) yer almakta. X 14100

yeteneği özelleşmiş bir sonraki ana hücreden gelir. Plasma hücresi tümörü olan multiple myeloma'da kemik iliği, plasma hücrelerinin malign şekilleri ile doludur.³⁷ Birçok araştırmacı bunu, kökenin kemik iliği olduğuna kanıt sayar. Lenfositlerin kökeninin de kemik iliği "Stem Cell"i olduğu kabul edilir. Bir grup, buradan ayrılıp kan yolu ile farkedilmekte olan timusa gelir ve pekçok defa çoğalarak T Lenfositlerini oluşturur. Kuşlarda ise, diğer bir grup, "Bursa of Fabricius"a gelir orada B lenfositlerini oluşturur.⁶⁻¹⁹

Memelilerde ise, "Bursa of Fabricius" yoktur ve eş organı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak, bugün kemik iliği veya fetal karaciğer

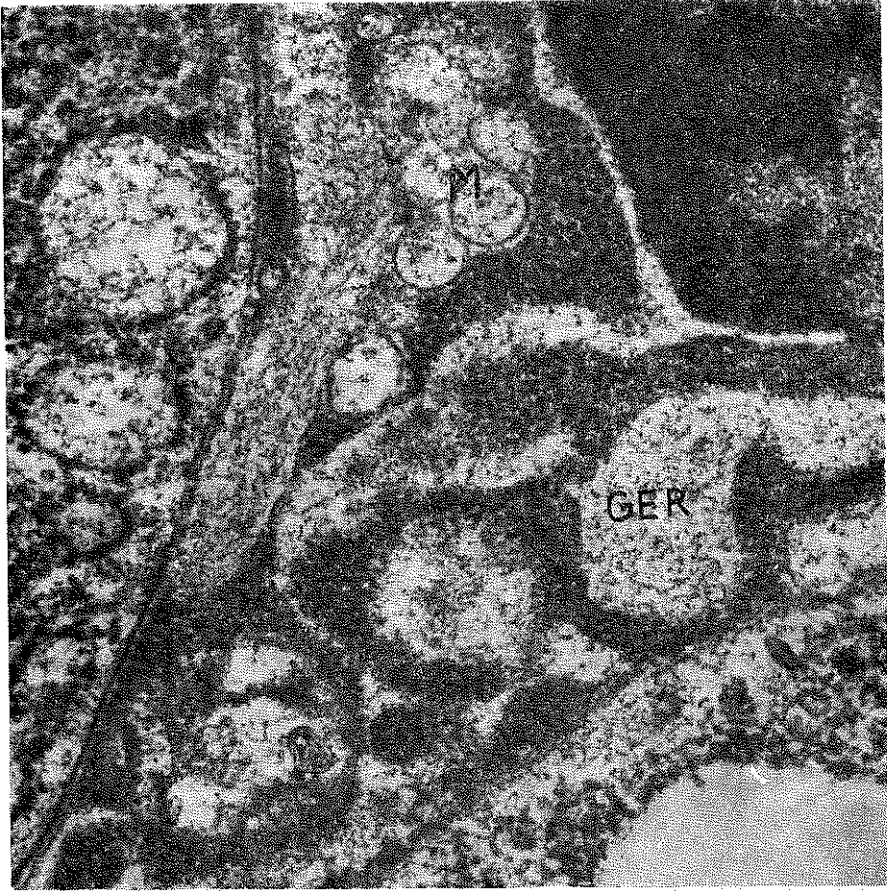


Şekil 10

Ortada çift çekirdekli olgun bir plazma hücresi gözlenmekte. X 14100

eş organ olarak kabul edilmektedir. Daha önceleri, barsak kanalı lenforetiküler dokuları eş organ olarak kabul edilmekteydi.⁶⁻¹⁹

Organizmaya antijen girdikten sonra T ve B lenfositleri bol ribozomlu büyük immunoblastlara dönüşürler. Bunlar birçok defa bölünerek bir taraftan T ve B lenfositlerine, diğer taraftan B'ler plazma hücrelerine dönüşürler. Böylece timusa bağımlı antijenler, T lenfositleri varlığında B lenfositlerinin plazma hücrelerine farklılaşmalarını sağlarlar. Büyük lenfositleri, immunoblastları ve plasmablastları birbirinden ayırmak her zaman kolay olamaz (6-19). Çekirdek ökromatinden zengin olup belirgin çekirdekçik taşır (Şekil 28).



Şekil 11

Olgun bir plasma hücresinde granüllü endoplazma retikulumu (GER) ile sisternalarda depolanmış, noktacıklı görünümlü immunglobulin seçilmekte. Sitoplazmada bol ribozom ve birkaç mitokondriyon (M) ayırılmaktadır. Ç, çekirdek. X 93000

Sitoplazma serbest poliribozomdan zengindir. Genç plasma hücrelerinde dar sarnıçlı granüllü endoplazma retikulumu vardır. Plasmablastan plasma hücresine geçiş şekillerinde bazı değişiklikler gözlenir. Kromatin yer yer yoğunlaşır ve çekirdeğin hacmi küçülür. Serbest poliribozomlar kaybolur. Golgi sahası büyür. Granüllü endoplazma retikulumu gelişir. GER paralel dizilimden, geniş yuvarlak şekillere varan görünüş kazanır. Sarnıçlarda antikor (immunglobulin) toplanır.

Plasmablast ile olgun şekiller arasındaki evrelere proplasmosit (proplasmacytes) adı verilir. İstirahat halindeki bir lenf düğümünde plasma hücreleri azdır. Tüm hücre popülasyonunun % 1-3 'ü kadardır. Bir lenf düğümünde lenf, vasa afferensiyalarla gelir, marginal, kortikal

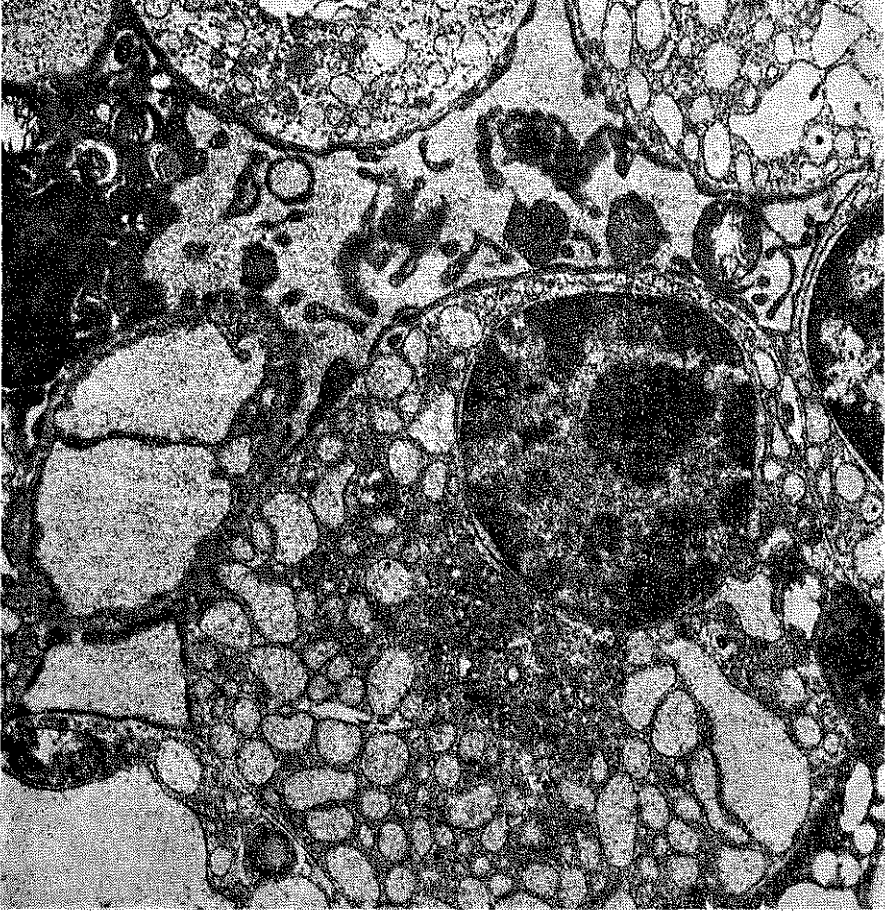


Şekil 12

Kontrol grubundan iki plazma hücresi gözlenmekte. Şeklin üst yarısındaki hücrede çekirdek ve Golgi sahası (Go) belirgin. Golgi sahasında kaplı veziküller ile zarla çevrili, çeşitli büyüklükte yoğun granüller (ok) izlenmekte. X 25500

ve meduller sinuslarda yayılır. Gelen antijenler ve diğer yabancı maddeler makrofajlar tarafından yakalanır ve immunolojik cevap başlar, giderek lenf düğümleri büyür ve plazma hücrelerinin sayısı artar.⁶⁻³⁴

Antikorların nerede yapıldığı bu yüzyılın başından beri üzerinde durulan bir konudur. İlk araştırmalar, organizmaya giren antijenin retikulo-endotelyal sistemin makrofajları tarafından tutulduğunu ispatladı. Fagreus ise, 1948 de antikor molekülünün plazma hücrelerinde sentez edildiğini ve sitoplasmasında bulunduğunu gösterdi. İmmun cevapta rol oynayan organ ve hücreler son 20 yılda pekçok immunolojik ve elektronmikroskopik çalışmalara neden oldu. Elektronopak anti-

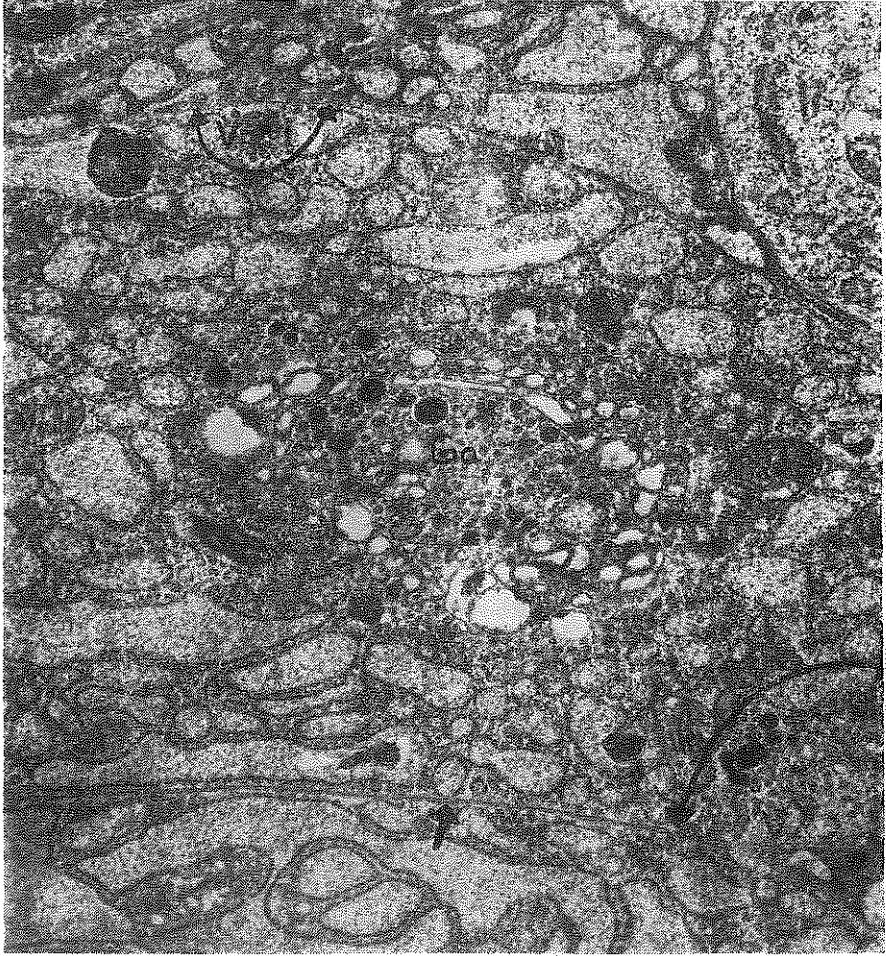


Şekil 13

Ortada, Golgi sahasında (Go) salgı granülleri belirgin olan bir plasma hücresi yer almaktadır. Bu hücreye bitişik, sitoplazması parçalanmış, başka bir plasma hücresi gözlenmektedir. X 14100

jenler ve immunofluorescent yöntemler, antijenin makrofajlar tarafından alındığını, antikorun ise, plasma hücreleri tarafından sentezlendiğini kanıtladı. Bu hücrelerin ayrı ayrı oluşu ve haberleşmenin nasıl olduğu soruları araştırmacıları düşündürmektedir.⁶⁻³⁴

1957 de Glick ve Chang tavuklarda Bursa of Fabriciusun çıkartılması ile antikor cevabın baskılanmasını ve Miller'in 1965 de yaptığı yeni doğan farelerde timus çıkartılması deneyleri ile geç tip aşırı duyarlık diye bilinen hücresel immun cevabın baskılandığını göstermişlerdir. Bu bulgular immun cevabın oluşunda iki ayrı sistemin bulunduğu görüşünü göstermiştir. Bu sistemlerden birisi humoral cevapta etkin B len-

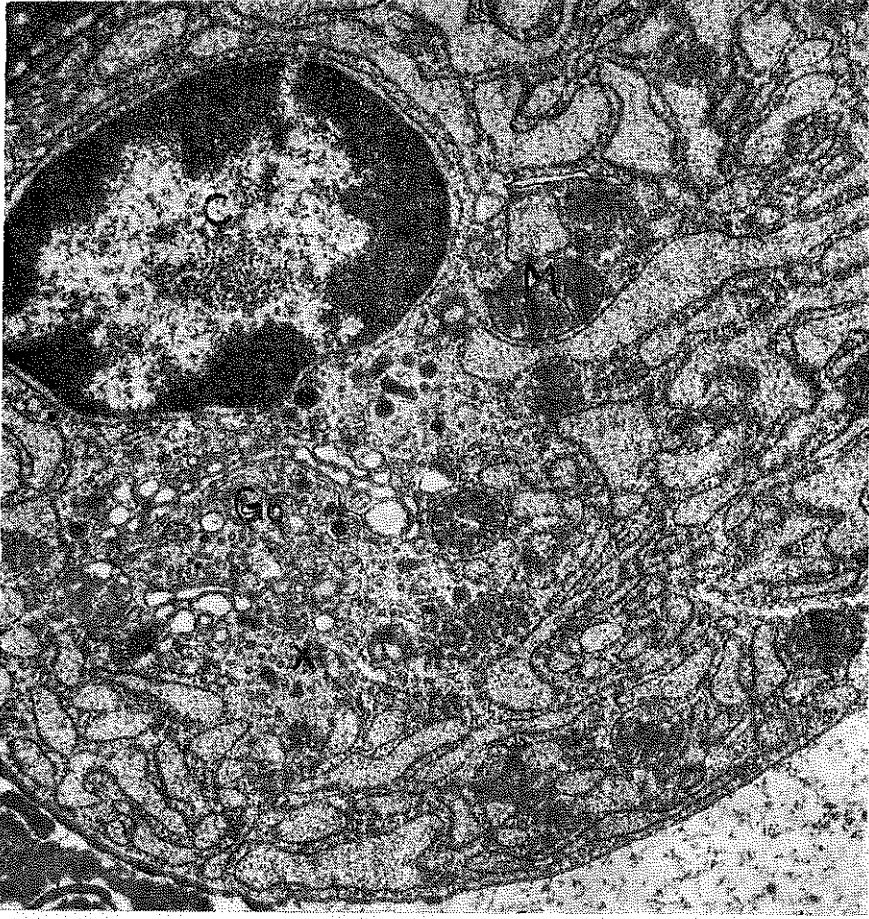


Şekil 14

Ortada bir plasma hücresinin Golgi sahası belirgin bir şekilde gözlenmekte. Tubulular ve veziküller arasında, zarla çevrili, değişik çap ve yoğunlukta salgı granülleri izlenmektedir. Hücre periferinde kıvrık oklar içinde kümeler halinde kaplı (coated) veziküller (V) ayırdedilmekte. Düz okla işaretlenen bölgede bir granüllü endoplazma retikulumu sarmıcının açıldığı izlenimi alınmaktadır. Ç, çekirdek. X 25500

fositleri sistemidir. Diğeri ise, timus kontrolunda olan ve hücresele immun cevapta rol oynayan T lenfositleri sistemidir.¹⁶

B ve T lenfositlerin çeşitli immun globulinlerin sentezindeki rolleri hem humoral ve hem de hücresele cevabın meydana gelişinde her iki lenfosit sistemiyle makrofaj arasındaki etkileşim nedir? sorusu güncel immunolojinin en ilginç konularındır.

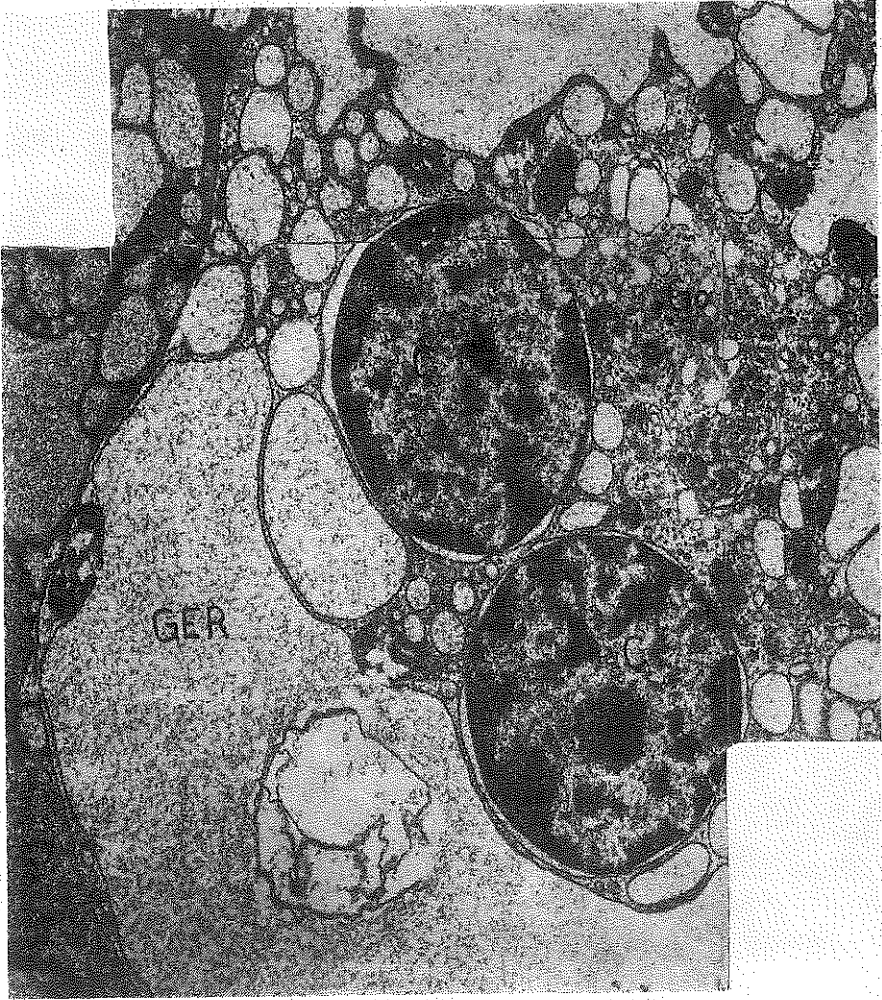


Şekil 15

Orta olgunlukta bir plasma hücresi gözlenmekte. Çekirdeğe yakın bölgede iyi gelişmiş Golgi sahası (Go) belirgin. Golgi kompleksinin tubulus ve vezikülleri arasında kaplı veziküller (X) ve değişik çapta salgı granülleri seçilmekte. X 25500

İmmun cevapta rol oynayan organlar primer veya merkezi lenfoid dokular (timus, sindirim sistemi lenfoid dokuları ve bursa of Fabrisius) ile sekonder veya periferik lenfoid dokular (lenf düğümleri, dalak, kemik iliği)dir.⁶⁻³⁴

Bu çalışmada mezenter lenf düğümleri örnek alınmış ve at serumu ile uyarıldıktan sonra plasma hücreleri sergilenmiştir. Plasma hücreleri, lenf düğümlerinde, korteksde bulunan sekonder lenf folliküllerinde veya germinal merkezlerin koyu bölge (dark region) denen yarımalarında bulunur.¹³ B lenfositlerin bol bulunduğu bölgede burasıdır. Orta ve büyük hacim lenfositler ile plasma hücresi dizileri yer alır. Plasma hücrelerine

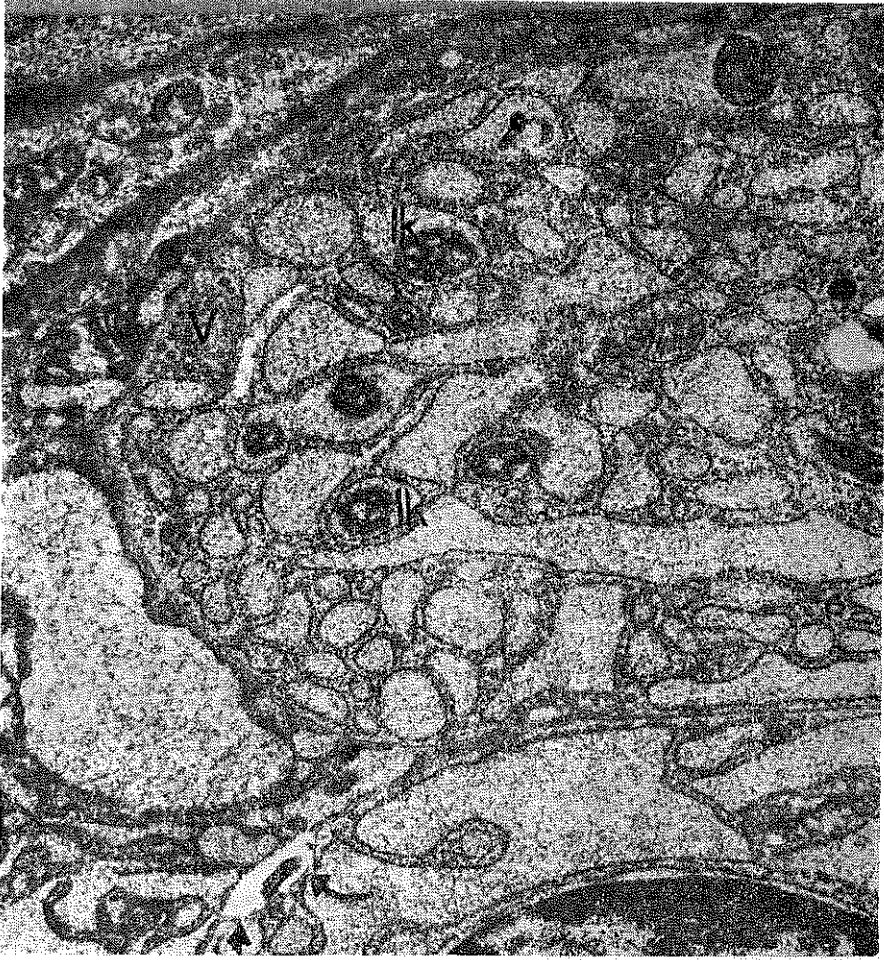


Şekil 16

Çift çekirdekli olgun bir plasma hücresi gözlenmekte. Golgi sahasında (Go) salgı granülleri ayırılmakta. Sitoplazmanın bir bölümünde granüllü endoplazma retikulumu sisternalarının birleşmiş olduğu dikkati çekmekte. X 14100

medulla kordonlarında en bol rastlanır. Derin veya parakortikal korteksde plasma hücreleri nadirdir.⁶⁻¹⁹

Belirgin çekirdekçik, iyi gelişmiş Golgi kompleksi ve bol granüllü endoplazma retikulumu (GER) plasma hücrelerini bir salgı hücresi olarak tanımlar. Salgı ürünleri ise, immünglobulinlerdir, sentezlenir ve salgılanır. Bugün insan kan plazmasında beş büyük sınıf immünglobulin bilinmektedir. Bunlar IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE'dir. IgG en iyi anlaşılmiş ve plasentadan çocuğa geçendir.⁶⁻³⁴

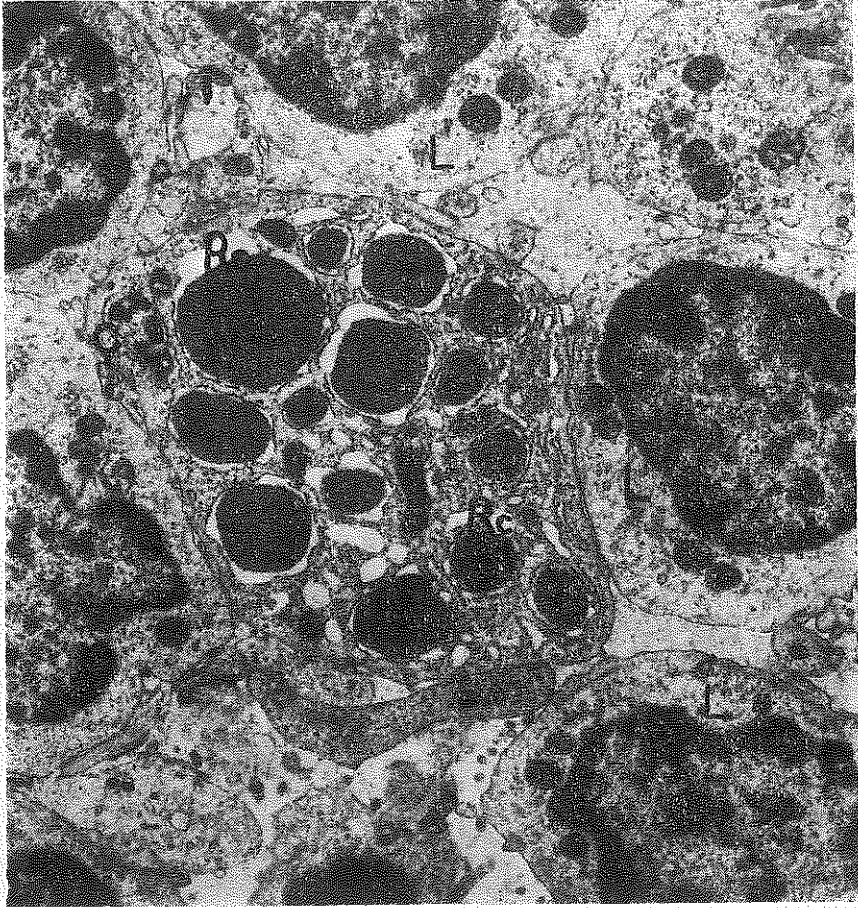


Şekil 17

Orta olgunlukta bir plasma hücresi gözlenmekte. Bazı granüllü endoplazma retikulumu sisternaları içinde değişik biçimde yoğun inklüzyonlar (Ik) dikkati çekmekte. X 25500

Plasma hücreleri ribozomdan çok zengindir. Ribozomlar hem sitoplazma matrisinde, hem de granüllü endoplazma retikulumunda çok bulunur. Bu nedenle plasma hücreleri immunglobulin yapımında rol oynar.⁶⁻¹⁹

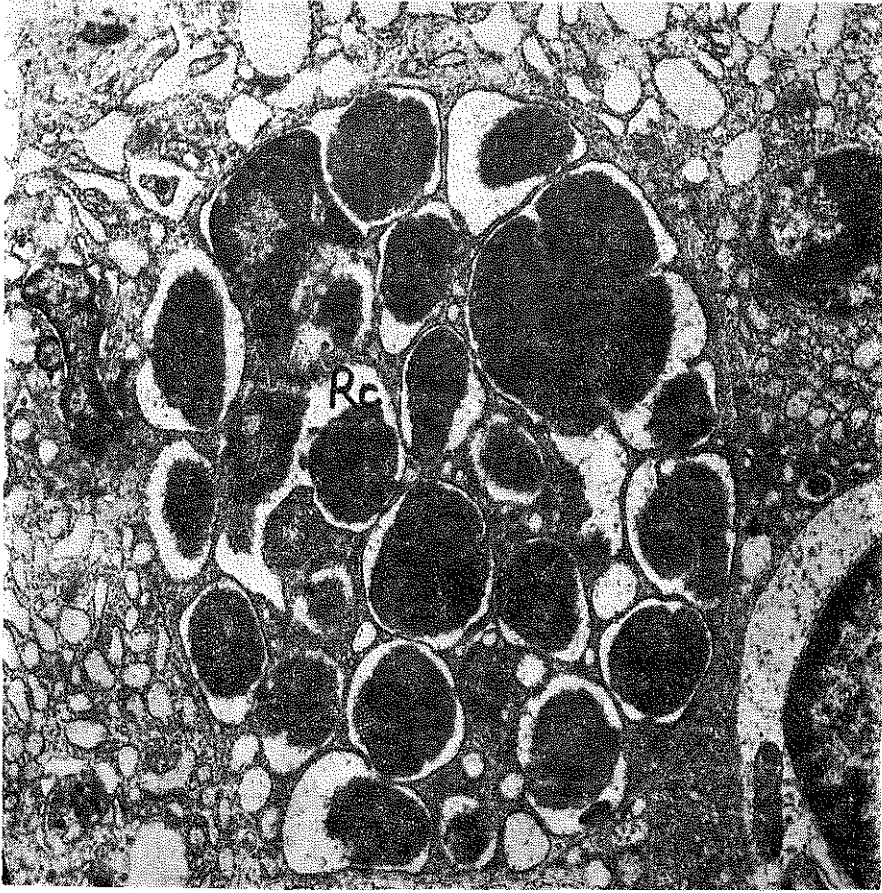
Bilindiği gibi protein yapımı GER'munun ribozomlarında sentezlenir, henüz bilinmeyen bir yolla endoplazma retikulumunun zarını geçer ve sisternalarda (sarnıçlarda) toplanır. Sisternalar, toplayıcı kanallar sistemidir. Ürün, diğer protein sentezi yapan hücrelerde olduğu gibi, Golgi kompleksinde granüller haline dönüşmez. Sisternalar içinde



Şekil 18

Ortada, granüllü endoplazma retikulumu sisternalarında değişik çapta ve yoğun Russell cisimleri (Rc) içeren bir plasma hücresi gözlenmekte. Ç, çekirdek; L, Lenfosit. X 14100

ürün, ince noktalı, az elektron yoğun bir görünümündedir. Golgi sahasında zarla çevrili salgı granüllerine benzer yoğun cisimler tariflenmiş ve bunların lizozom olabileceği ileri sürülmüştür. Antijenle uyarılan gruplarda hatta, kontrol gruplarında plasma hücrelerinin Golgi sahasında çok sayıda, irili ufaklı, membranla çevrili, oldukça yoğun, salgı granülüne benzer granüller gözledik. Görünüşe göre, lizozom olarak nitelemek oldukça zordu. İrili ufaklı granüller immunglobulinlerin iyi gelişmiş Golgi sahasında bir işleve uğradığı izlenimini veriyordu. Bu granüller, Golgi sahasında oldukça çoktu. Çevreye doğru tek tük gidenleri de gözledik. Ancak, ekzositozu düşündürecek bir görünüm yakalayamadık. Yapılan daha derin literatür taramasında, bazı araştırmacılarında ekzokrin salgılamaya benzer tarzda granüller saptadıklarını gördük.¹⁹



Şekil 19

Russell cisimleri içeren bir plasma hücresi gözlenmekte. X 14100

Plasma hücreleri nadiren, fakat tekrarlayan antijenik stimulationslarda daha sık, GER sarnıçlarında gözlenen yuvarlak veya oval değişik çap ve yoğunlukta inklüzyonlar içerir.

İmmunglobulinlerin değişik türlerinin % 3 ile % 12 arasında değişen miktarlarda karbonhidrat taşıdıkları bilinmektedir.⁵⁴ C¹⁴ işaretli şekerler ile doku kültürlerinde yapılan çalışmalar glukoz, mannoz galaktoz, sialik asit ve fukozun immunglobulin molekülünün ağır zincirlerine eklendiğini göstermiştir.⁵⁵ İmmunglobulinlere şeker katılmasının ağır zincirin sentezi esnasında olduğu ve endoplazma retikulumunun sisternasına dökülen ağır zincirlerin-N-asetil glukozamin taşıdığı gösterilmiştir. N-asetil glukozamin peptid zincirine asparaginden



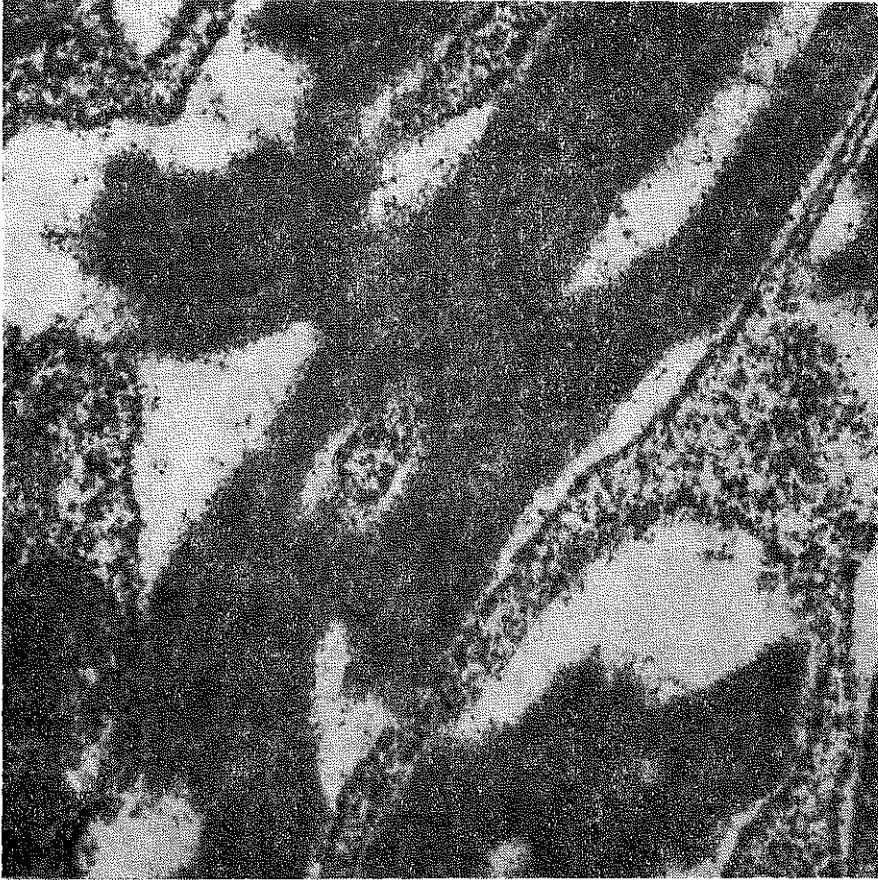
Şekil 20

Değişik yapıda bir plasma hücresi gözlenmekte. Granüllü endoplazma retikulumu sisternaları içinde filamantöz ya da kristalloid yapıda inklüzyonlar seçilmekte. X 25500.

N-glukozidik veya serinden O-glukozidik bağ ile bağlanır.⁵⁶ Ağır ve hafif zincirlerin biraraya gelişi ve disülfid bağlarının tamamlanmasından sonra Golgi kompleksinde diğer şekerler heksoz transferazlar aracılığı ile takılır. Bu işlemde UDP-şekerler kullanılır ve şeker zinciri ilk takılmış olan N-asetil glukozaminden başlamak üzere uzar.

Şeker eklenmesinin salgılanma ile ilgisi tam olarak bilinmemekle beraber, bu tip sentez sonrası modifikasyonun salgılanma için mutlak şart olmadığı sanılmaktadır. Zira bazı durumlarda hafif zincirler şeker taşımadıkları halde salgılanabilmektedirler.

İlk kez 1890 da Russell³³ tarafından "Russell cisimleri-Russell bodies" tarif edildi. Bunlar Işık mikroskop düzeyinde belirgindir.

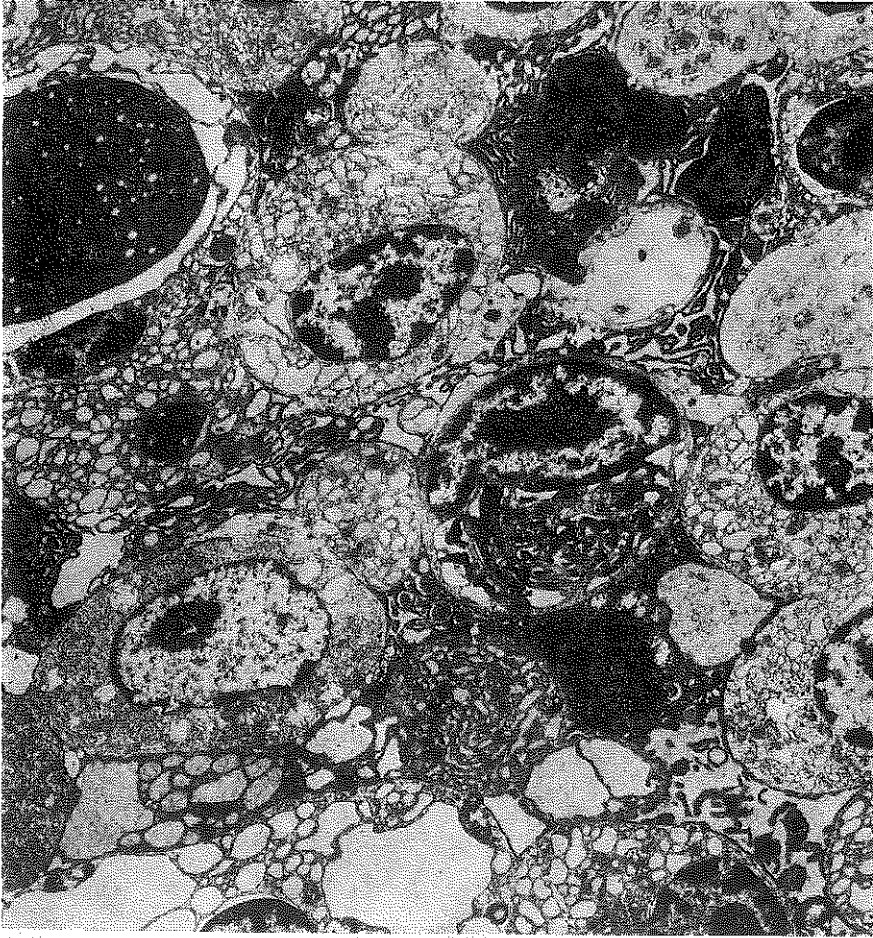


Şekil 21

Şekil 20 deki inklüzyonların daha ileri büyütmede görünümü. X 93000

Bazı araştırmacılar glikoprotein yapısında inkomplet immün-globulinler olduğunu varsayarlar.³³ IgG'ye karşı fluoresceinle konjuge edilmiş antikor ile pozitif reaksiyon verirler. İmmunglobulin içermelerine karşın, Russell cisimleri normal sekresyon ürünleri olarak kabul edilemezler. Globulin moleküllerinin biyosentezinde kullanılmayan hafif zincirlerin (light chain) yoğunlaşmasından oluştuğu varsayılır. Bazı araştırmacılar, sentez veya salgı ürününün transportunda bir defekt olduğunu ileri sürerler.³³

Bu çalışmamızda Russell cisimlerinin çeşitlerini gözledik. Tek sayıdan pekçok sayıya kadar içeren plasma hücreleri vardı. Çaplarında değişiyordu. Bazı plasma hücrelerinde ise, GER sisternalarında filaman biçiminde yapılar izledik. Enine kesitlerde poligonal, boyuna kesitlerde düzenli aralıklarla yoğunlaşmalar gösteriyorlardı. Salgı ürünlerinin



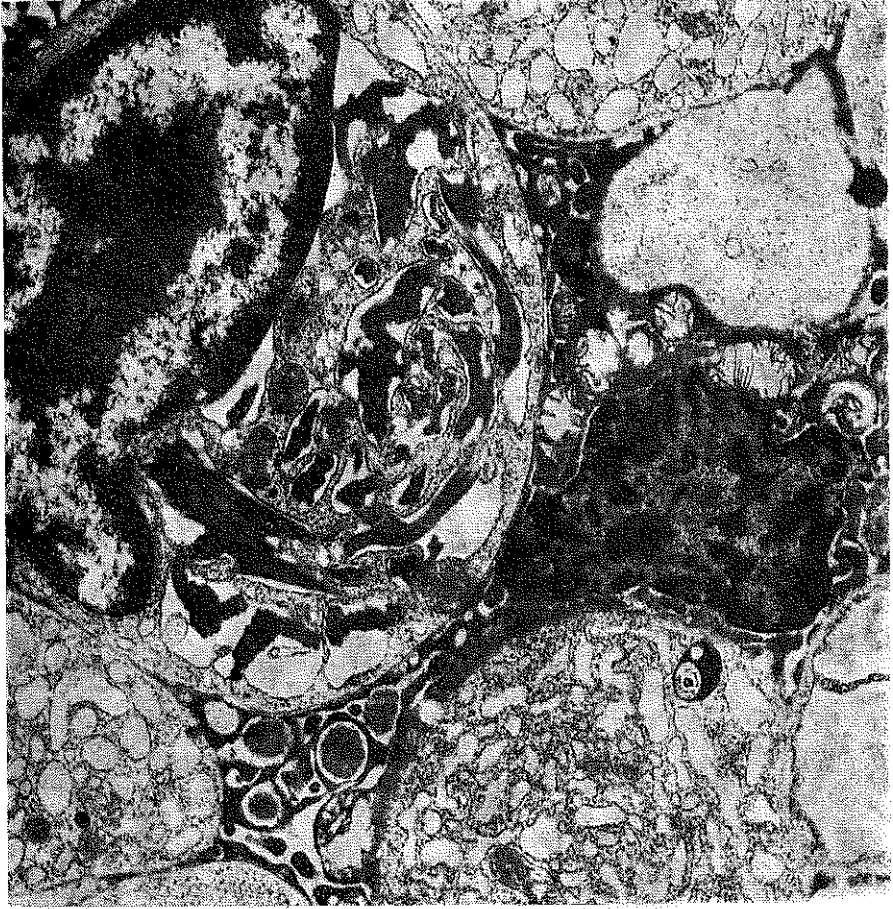
Şekil 22

Değişik olgunluk evrelerindeki plasma hücrelerinden panoramik bir görünüm. X 5700.

atılmayıp Russell cisimleri gibi GER'lerde toplandığı şeklinde kabul ettik. Bu düzeni alışındaki etkeni açıklamak veya anlamak zor, ancak Russell cisimlerinin bir değişik şekli olabileceklerini düşündük.

Plasma hücrelerinin hareket yeteneği çok azdır. Fagositik aktiviteleri gösterilememiştir.⁶⁻¹⁹ Ancak çok az lizozoma rastlanır.

Antijenik stimülasyonlarda plasma hücrelerinin B lenfositlerinden meydana geldikleri bugün kabul edilmektedir. B lenfositler büyür, ribozomlar çoğalır ve pironofili kazanır. İmmünoblast veya plasmablasta dönüşür. Giderek Golgi kompleksi ve GER gelişir. Hücreler değişik olgunluk evreleri geçirir, çekirdek küçülür, kromofilik hatta piknotik olur ve kenara itilir.⁶⁻¹⁹



Şekil 23

Piknotik çekirdekli bir plasma hücresi diğer plasma hücreleri arasında izlenmekte.
X 14100

Plasma hücreleri, lenf düğümü medulla kordonlarında çokça bulunur. İmmün cevabın akut evresinde olgunlaşmamış plasma hücrelerine lenf düğümünün derin korteksinde de rastlanır. Hareketsiz hücrelerdir. Kan ve lenfe girmezler.⁶⁻³⁴ Antijenik stimulasyondan sonra immatür şekillerin lenf ve kana girdikleri gösterilmiştir.

Işık mikroskobu düzeyinde küçük plasma hücreleri lenfositlere benzerler. E. M. de ise, GER görmekle fark belirginleşir. Bazı araştırmacılara göre, bir plasma hücresi klon'u, bir antijene özgü, özel bir immünglobulin molekülünü sentezler. Sentezleme birkaç gün içinde olur ve işi biten plasma hücresi ölür.⁶⁻³⁴



Şekil 24

Çift piknotik çekirdekli, sitoplazma düzeni bozulmuş bir plazma hücresi gözlenmekte.
X 14100

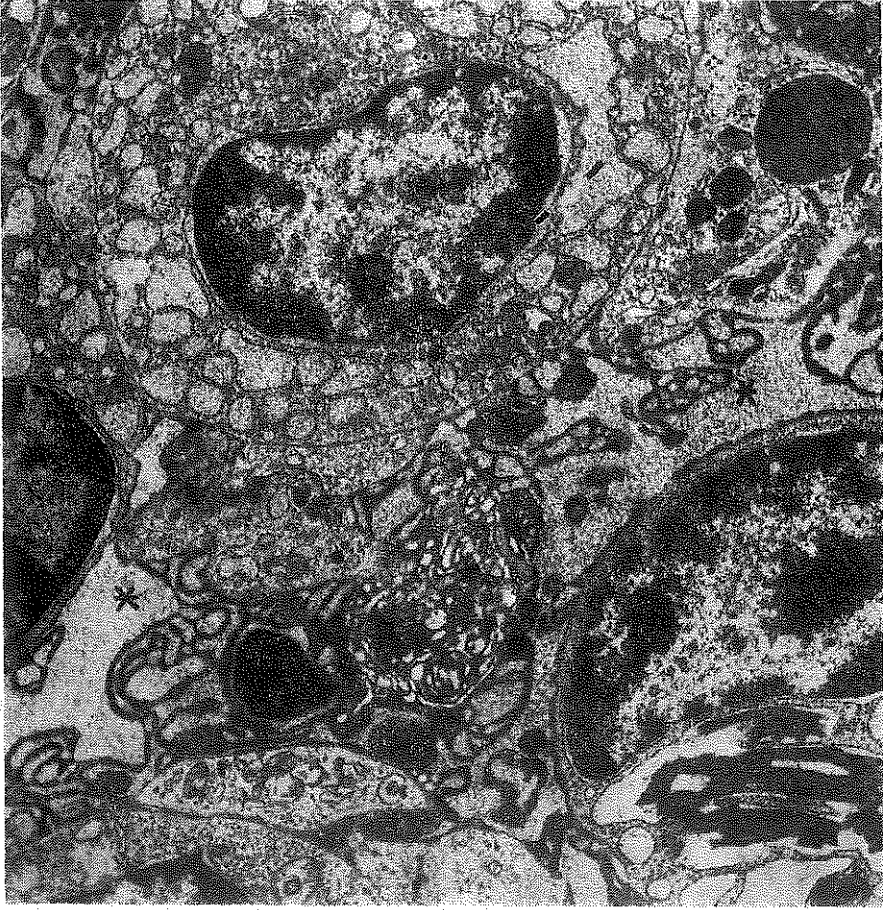
Plazma hücrelerinden immünglobulinlerin salgılanışı açıklıkla anlaşılmıştır. İmmünglobulin, Golgi kompleksinde, genellikle salga granüllü halinde şekillenmez. Bu nedenle, diğer ekzokrin salgılama gibi belirgin şekilde izlenemez. Bazı varsayımlar ileri sürülmektedir. 1. görüş, immünglobulinin solubl halde plazma hücresi zarından difüzyonla geçtiğidir. 2. görüş, antikor molekülünün Golgi sahasında ufak, zarla çevrili veziküller şekli alıp, hücre zarına gelip, oradan ekzositozis (revers pinositosis) yolu ile dışarı atıldığıdır. Bu görüşü destekleyen araştırmacılar, veziküllerin çok küçük olduklarını ve kısa süre-



Şekil 25

Sitoplazması parçalanmış (fragmanlara ayrılmış) (*), piknotik çekirdekli bir plasma hücresi gözlenmekte. X 14100

lerde hücre zarından boşaldıklarını ve E. M. büyütmelerinde açıklıkla gözlenemeyeceklerini ileri sürerler. Bu çalışmamızda bazı plasma hücrelerinde hem Golgi sahasında, hem de hücre zarı yakınında vezikül gruplarını gözledik. 3. bir görüş, hücre çevresinde bulunan GER zarının ve komşu sitoplazma zarının birleşip, zaman zaman yırtılıp açılması, sarnıç içeriğinin dışarı boşalması şeklindedir. Bu görüşü destekleyen durumu seyrek olarak bizde gözledik. Belkide, plasma hücre kümelelerinin çok sıkı paketlenmiş oluşu bu durumu belirgin bir şekilde izlemeye olanak verememektedir. 4. bir görüş, olgunluğun bazı evrelerinde Golgi sahasında beliren salgı granüllerinin, zaman zaman, ekzokrin bezlerdeki gibi ekzositoz yolu ile atılımı şeklindedir. Bu hususta görüşler yeni-



Şekil 26

Değişik olgunluktaki plasma hücreleri arasında olgun plasma hücresi fragmanları (*) uzanmakta. X 14100

dir. Biz çalışmamızda, literatürde bahsedilen granüllere çok sıklıkla rastladık. Olgunluğun çeşitli evrelerindeki plasma hücrelerinde, Golgi sahasında, irili ufaklı, yoğun ve zarla çevrili granüller oldukça belirgindi. Hücre çevresinde de bazı granülleri gözlememize karşın, ekzositozisi yakalayamadık.⁶⁻³⁴

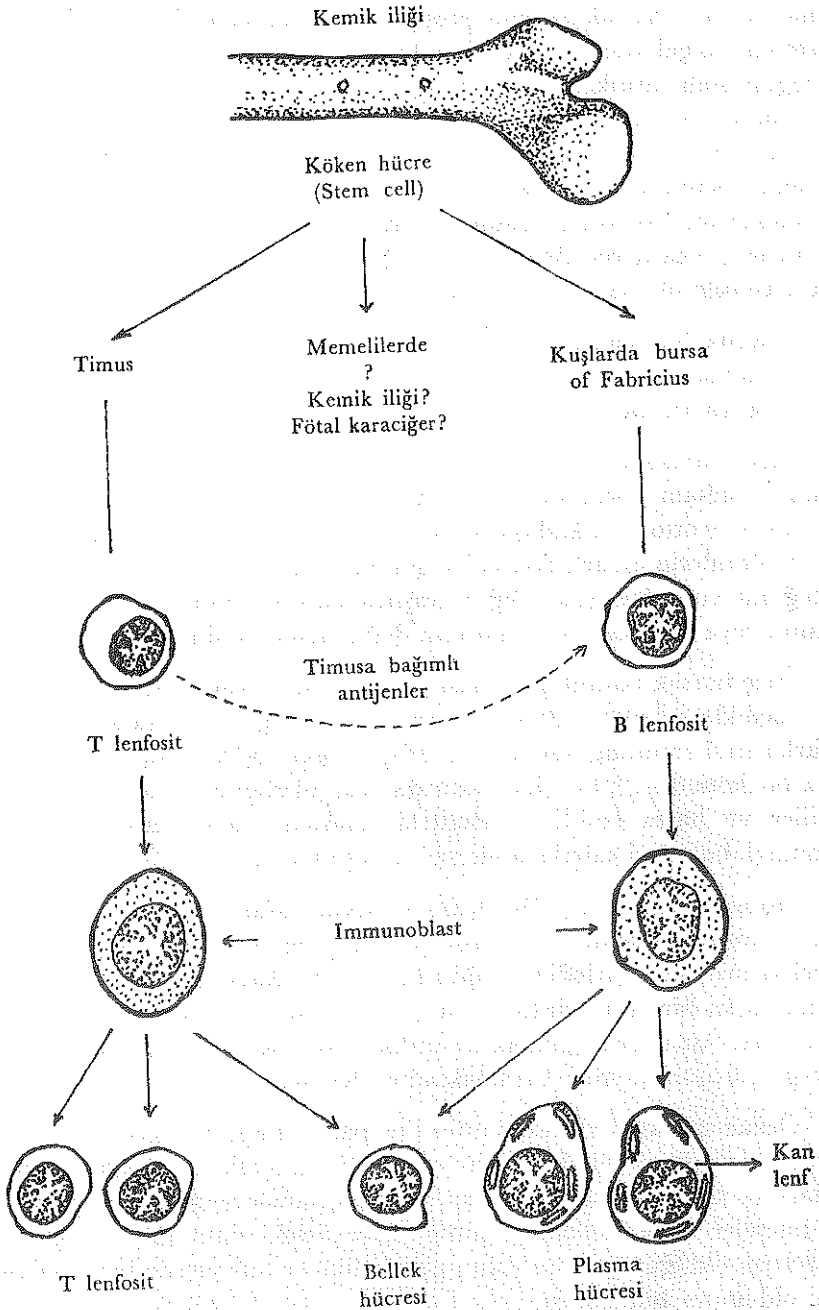
J. J. Miller,³³ kemiricilerde işaretli plasma hücrelerinin birkaç hafta içinde öldüğünü bildirdi. Birçok antikor yapan hücrelerin Jerne agar plaklarında kısa sürede harap olduğunu, uzun yaşamadıklarını ve öldüklerini bildirdi. Belki de plasma hücrelerinin antikor sentezi esnasında öldüğünü ileri sürdü. Başka araştırmalarda plasma hücrelerinin ömrünün kısa olduğunu vurgulamışlardır.



Şekil 27

İçinde Russell cisimleri (Rc) olduğu halde, parçalanmış olgun bir plasma hücresi (*) bölümleri gözlenmekte. X 14100

Kontrol gruplarında da çok seyrek, fakat antijenik uyarının 2,3,6 kez olduğu deney gruplarımızda çeşitli olgunluk evrelerindeki plasma hücre klonları arasında piknotik çekirdekler gözledik. Hücre sınırları belirsizdi. Hücreler arasında bu çekirdeklere ait olduğu kuvvetle muhtemel sitoplazma uzantıları yol almaktaydı. Bu uzantılarda seyrek mitokondriyonlar ile bol miktarda GER vardı. Bu piknotik çekirdekli hücrelerin ileri olgunluk evresine ulaşmış plasma hücresi olduklarını düşündük. Sentez ürününün en bol olduğu bir evrede hücre zarı yırtılmakta organellerle birlikte sitoplazma ve sarnıç içeriği yani salgı ürünü hücreler arasında boşaltılmaktadır. Aktif görevi biten hücrenin ölüme gideceği tabiidir ve sonunda çekirdekleri piknoza uğrar.



Şekil 28

Plasma hücrelerinin kökeni ve T, B lenfositlerinin etkileşimini gösteren şema.

“Alfa-Zincir Hastalığında” daha önce yaptığımız E. M. bik gözlemlerde ince barsak lamina propriasında plasmalenfositik infiltrasyon gösteren bölgelerde değişik olgunluk evrelerinde plasma hücrelerinin varlığını bildirmiştik. Sınırları belirgin plasma hücreleri aralarında plasma hücre sitoplazmasına ait olduğu belirgin sitoplazma parçacıklarını gözlemiştik. Bu sitoplazma parçacıkları yer yer devamlılığı bozulmuş plasma hücreleriyle ilişkili olup, genişleme gösteren GER sisternalarını içermektedir. Hücreler arasında GER içindeki salgı ürününe benzer noktacıklı, orta derecede elektron yoğun materyel görülmektedir. Bunu klasmasitozis olarak tariflemiştik.^{20, 47-52}

Plasma hücrelerinden salgılamamanın vakuol oluşumu veya GER’lerin yırtılması şeklinde olduğu görüşünü yapısal açıdan destekleyecek bir bulguya rastlamamıştık.⁵²

Aynı çalışmamızda çeşitli hücre çekirdeklerinin ve diğer sitoplazmaların sağlam görünüşleri tespit hatası olmayacağını bize düşündürmüştür.⁵² Scotto ve arkadaşlarının basit bir hücre nekrozuna bağladığı bu görüntülerin belirli fizyolojik göreve yönelik ve salgılama ile ilgili olduğunu vurgulamıştık. Diğer araştırmacılara α -ZP’nin hücrelerden salgılama veya ekskresyonu konusuna değinmemişlerdir.⁴⁷⁻⁵¹

İnce barsak lamina propriası plasma hücrelerinde bu vakada IgA’nın özellikle salgılanması düşündürücüdür. Diğer plasma hücrelerinin 5 farklı sınıf immunglobulin salgıladığı (IgG, IgD, IgM, IgE) tartışılmaz bir konudur.³⁴ Bu çalışmamızda vurguladığımız çeşitli salgılama şekilleri ve hatta çeşitli evrelerdeki plasma hücrelerinin bu farklı immunglobulinleri salgılayabileceğini düşünebilir miyiz?

Hocam sayın Prof. Dr. Kamile Şevki Mutlu, daha önceki ortak çalışmamızda²⁵ ferritin ile uyarılmış sıçan inguinal lenf düğümlerinde önceleri bu durumu izlediğini bildirdi.^{25, 35, 46} Fakat ortak çalışmamız sonradan başka bir yöne girdiği için plasma hücreleri üzerinde o zaman durmadık. Aşırı bir salgılama ile birlikte işi biten plasma hücrelerinin öleceği görüşüne aynen katılmaktadır (Kişisel Görüşme).

Özyazıcı⁵³ aynı durumu tiroid’te parafolliküler hücrelerde gözlemiştir. B tipi parafolliküler hücrelerin ileri olgunluk evrelerinde, hücre zarları kaybolarak sitoplazma kapsamının yani organeller ve granüllerin hücreler arası sahaya boşaldığını, çekirdeklerinin piknoza giderek hücrelerin öldüğünü ve bu yolun parafolliküler hücrelerde bir salgılama şekli olduğunu bildirmişti.

Böylece olgun plasma hücrelerinin parçalanarak, sentezlediği ürünü, yeni immunglobulini hücreler arasına boşalttığı ve giderek öldüğü

5. bir salgılama şekli olarak kabul edilebilir. Bu durum, bize ekzokrin salgılamadaki holokrin şekli hatırlatmaktadır. Diğer endokrin hücrelerde de salgılama şekilleri üzerinde durulmaya değer kanısındayız.

Teşekkür

Fotoğrafları basan teknisyenimiz Kemal Çakıcı'ya ve yazıyı dikkatlice yazan sekreterimiz Engin Erbil'e teşekkür ederiz.

Özet

Normal ve uyarılmış koşullarda plasma hücrelerinin kökeni, ince yapısı, antikor yapımı ve özellikle sentezlenen immünglobulinin hücreden salınma biçimi üzerinde duruldu.

KAYNAKLAR

1. Aker, O. N.: Laboratuvar El Kitabı, Hususi Boyama Teknikleri. Örnek Matbaası Ankara, Çeviri. Gridley, M. F. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D. C., 1954, s. 124.
2. Mc. Manus, J. F. A.: Methyl Green Pyronin staining methods. Histologic and Histochemical., 1960, s. 76.
3. Lillie, R. D.: Histopathologic Technic and Practical Histochemistry. Mc Graw Hill Book Comp., III. Baskı, 1965.
4. Sato, T.: A modified method for lead staining of thin section. J. Electron microscopy, 16: 133, 1967. (Alınmıştır: Hayat, M. A.: Principles and Techniques of, Electron Microscopy. Cilt. I. Biological Application. Van Nostrand Reinhold Comp., 1970, s. 264).
5. Preece, A.: Routine hematoxylin and eosin staining procedure. In: A manual for Histologic technicians. Little, Brown and Company Boston., II. Baskı. 1975, s. 158.
6. Brown, W. V., Bärtek, E. M.: Textbook of cytology. 1. Baskı, the C. V. Mosby Company Saint Louis, 1969.
7. Ham, W.A.: Histology. J. B. Lippincott Comp., Philadelphia, Toronto. VI. Baskı. 1969, s. 315.
8. Stuart, A. E.: "The Reticuloendothelial system" Livingstone. Edinburg. 1970.
9. Uysal, M. T., Kılıçturgay, K., Kerse, İ.: Hücre: İnce Yapı ve Görev. II. Baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları / A-11, 1974, s. 36.
10. Yakacıklı, S.: İmmunoloji (II. Ulusal İmmunoloji Kongresi), Işık Mat., 1975, s. 25.
11. Bloom, W., Fawcett, D. W.: The Immune system. In. A Textbook of Histology. W. B. Saunders Comp., X. Baskı, 1975, s. 427.
12. Junqueira, L. C., Carneiro, J., Contopoulos, A. N.: Basic Histology. Lange Med. Pub. Los Altos, California, 3. Baskı, 1975, s. 257.
13. Bloom, W., Fawcett, D. W.: A Text Book of Histology. W. B. Saunders. Comp., X. Baskı, 1975, s. 432.

14. Fudenberg, H. H., Stites, D. P., Caldweell, J. L., Wells, J. V.: *Basic Clinical Immunology*. Lange Med. Pub., I. Baskı, 1976, s. 72.
15. Müftüoğlu, A.: *Temel İmmunoloji*. Güven Kitabevi Yayınları. Ankara, 1978, s. 55. Çeviri. Roitt, I. M. Blackwell Scientific Publication, 3. Baskı. 1977.
16. Gülmezoğlu, E.: *Bağışıklığın Temelleri*. 2. Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları A 16, 1979.
17. Erbenği, T., Clara, M.: *Histoloji Atlası*, İst. Üniv. Tıp Fak. Yayınları/124. Çelikler Mat., 1979, s. 122.
18. Erkoçak, A.: *Özel Histoloji*. Ank. Üniv. Tıp Fak. Yayınları/389. Ank. Üniv. Basımevi, Ankara, III. Baskı, 1980, s. 58, 80.
19. Copenhaver, W. M., Kelly, D. E., Wood, R. L.: *Bailey's Textbook of Histology*. W-Wilkins Comp., 7. Baskı, 1979, s. 149.
20. Thierry, J. P.: Etude du Plasmocyte en contraste de phase et en microscopie electronique. IV. La clasmatose. *Rev. Franc. Et. Clin. Biol.* 4: 601, 1959.
21. Fishman, M.: Antibody formation in vitro. *J. Exp. Med.*, 114: 837, 1961.
22. Besis, C. M.: Ultrastructure of lymphoid and Plasma cell in relation to globulin and Antibody formation. *Cell Ultras.*, 10: 1040, 1961.
23. Fishman, M., Adler, F. L.: Antibody formation initiated in vitro II. Antibody synthesis in X irradiated recipients of diffusion chambers containing nucleic acid derived from macrophages incubated with antigen. *J. Exp. Med.*, 117: 595, 1963.
24. White, R. G.: In "The Immunologically competent cells. Its nature and origin. Wolsten Holme, G. E. V., Knight, J., end." Churchill, London. 1963, s. 6.
25. Büyüközer, I., Mutlu, K. Ş., Pepe, F. A.: Antigen (Ferritin) and Antibody Distribution in the Rat Lymph Node after Primary and Secondary Responses and Prolonged stimulation. *Am. J. Anat.*, 117: 385, 1965.
26. Büyüközer, İ.: Histochemical and Immunochemical observations of rat lymph nodes stimulated with ferritin (antigen). *The Turkish Journal of Pediatrics.*, 7: 1, 1965.
27. Adler, F. L., Fishman, M., Dray, S.: Antibody formation initiated in vitro III. Antibody formation and allotypic specificity directed by ribonucleic acid from peritoneal exudate cells. *J. Immunology.* 97: 554, 1966.
28. Kerse (Büyüközer) İ.: Lenf düğümünün elektron mikroskopik yapısı. *Deniz Tıp Bülteni.*, 13: 1, 1967.
29. Humphrey, J. H., Askonas, B.A., Auzins, I., Sela, M.: The localization of antigen in lymph nodes and its relation to specific antibody-producing cells. *Immunology.*, 13: 71, 1967.
30. Fishman, M.: Induction of antibodies in vitro. *Ann. Rev. Microbiol.*, 23:199, 1969.
31. Straus, W.: Location of antibody to horseradish peroxidase in popliteal lymph nodes of rabbits during the primary and early secondary response. *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry.*, 18: 120, 1970.
32. Zagury, D., Uhr, J. W., Jamieson, J. D., Palade, G. E.: Immunoglobulin Synthesis and Secretion. II. Radioautographic Studies of sites of Addition of Carbohydrate Moieties and Intracellular Transport. *J. Cell Biol.*, 46: 52, 1970.
33. Weiss, L.: *The Cells and Tissues of the Immune System*. Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs., 1972.

34. Tartakoff, A. M., Vassalli, P.: Plasma Cell Immunoglobulin Secretion Arrest is Accompanied by Alterations of the Golgi Complex. *J. Exp. Med.*, **146**: 1332, 1977.
35. Schoenberg, M. D., Mumaw, V. R., Moore, R. D.: Cytoplasmic interaction between macrophages and lymphocytic cells in antibody synthesis. *Science*, **143**: 964, 1963.
36. Aronson, M.: Bridge formation and cytoplasmic flow between phagocytic cells. *J. Exp. Med.*, **118**: 1083, 1963.
37. Sorenson, D. G.: Electron microscopic Observations of Bone marrow from patients with multiple Myeloma. *Lab. Invest.*, **13**: 196, 1964.
38. Büyüközer, İ.: Cytoplasmic İnteraction between lymph nodes after prolonged stimulation with antigen (ferritin). *Yakın ve Orta Doğu Milletlerarası Kanser Kongresi Tebliğleri*. Ankara. 1965, s. 457.
39. Büyüközer, İ.: Hipersitimule sıçan inguinal lenf düğümünde lenfosit ve fagositik retikuler hücreler arasındaki münasebet. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.*, **8**: 117, 1965.
40. Mc. Devitt, H. O., Askonas, B. A., Humphrey, J. H., Schechter, I. I., Sela, M.: The localization of antigen in relation to specific antibody-producing cells. *Immunology.*, **11**: 337, 1966.
41. Cline, M. J., Swett, V. C.: The interaction of human monocytes and lymphocytes. *J. Exp. Med.*, **128**: 1309, 1968.
42. Hersh, E.M., Harris, J. E.: Macrophage lymphocyte interaction in the antigen induced blastogenic response of human peripheral blood leukocytes. *The J. Immunol.*, **100**: 1184, 1968.
43. Adler, F. L., Fishman, M.: Cellular interaction in the induction of antibody synthesis. *Dev. Biol. Supp.*, **3**: 112, 1969.
44. Smith, C. W., Goldman, A. S.: Interaction of lymphocytes and macrophages from human colostrum: Characteristics of the interacting lymphocyt. *J. Reticuloend Soc.*, **8**: 91, 1970.
45. Soylu, R.: The thymus and its role in immunity. In: *Symposium on electron microscopy. Abstract Book. May 2-5, 1972. İstanbul.*
46. Kerse, İ., Soylu, R.: Lenf düğümü ve timusta hücreler arası sitoplazmik ilişki. *Patoloji Bülteni*, **1**: 2, 1974.
47. Crabbe, P. A., Carborana, A. D., Heremans, J. F.: The normal human intestinal mucosa as a major source of plasma cells containing gamma A immunoglobulin. *Lab. Invest.* **14**: 235, 1965.
48. Crabbe, P. A., Heremans, J. F.: The distribution of immunoglobulin-containing cells along the human gastrointestinal tract. *Gastroenterology* **51**: 305, 1966.
49. Scotto, J., Stralin, H., Caroli: Ultrastructural study of two cases of alphachain disease. *Gut.*, **11**: 782, 1970.
50. Doe, W. F., Hoobs, HJ. R., Jones, A. F., Dent, C. E., Booth, C.: Five cases of alpha-chain disease. *Gut* **13**: 947, 1972.
51. Galian, A., Lecestre, M. J., Scotto, J., Bognel, C., Matuchansky, C., Ramboud, J.C.: Pathological study of alpha-chain disease with special emphasis on evolution. *Cancer.*, **39**: 2081, 1977.
52. Uzunalimoğlu, B. Batman, F., Özoran, Y., Uzunalimoğlu, Ö., Kerse, İ.: "Alfa Zincir Hastalığı" Electron Mikroskopik Gözlemler. (İnce barsak lamina propriyasında mononükleer hücrelerin yapısal nitelikleri) *Patoloji Bülteni.*, **5**: 33, 1978.

53. Özyazıcı, A.: Tiroid Parafoliküler Hücrelerinin, Normalde ve Hiperkalsemik Şartlarda, Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeylerinde İncelenmesi. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni., 12: 607, 1979.
54. C. A. Pasternak: An Introduction to Human Biochemistry, Oxford University Press, 1980, s. 236.
55. Smiley, J. D., Jasin, H. E.: Incorporation of ^{14}C -hexoses into the carbohydrate of γ_2 -globulin in vitro, Immunology, 8: 49, 1965.
56. Fedenberg, H. H., Stites, D. P., Caldwell, J. L., Wells, J. V.: Basic and Clinical Immunology, Lange Med., Pub., 1976, s. 99.

Kist Hidatik, Taenia Saginata ve Hymenolepis Nana'da Serum İmmun Globulin Seviyeleri

Dr. Burhan Kayhan*

Kist hidatik hastalığında humoral immüitenin rolü henüz araştırılmamıştır. Bilindiği gibi organizmada bakteriyel, mikotik, virütik, parazitik hastalıklar geçirildikten sonra, enfeksiyonun cinsine göre humoral immünitede bu ajanları tanıyan ve tekrar karşılaşıldığı zaman spesifik reaksiyon veren faktörler meydana gelir.

Aynı şartlar altında yaşayan insanların sadece bir kısmında kist hidatiğin teşekkül etmesi, bu hastalıkta immün bir faktörün rol oynayabileceğini düşündürmüş ve bizi bu çalışmaya yöneltmiştir.

Bu çalışmamızın amacı: Hikaye, laboratuvar tetkikleri ile kist hidatik, taenia saginata, H. nana düşünülen hastalarda:

- 1) Humoral immüitenin incelenmesi ve immünoglobulinlerde spesifik bir değişikliğin olup olmadığının araştırılması.
- 2) Normal erişkin serum immünoglobulin seviyeleri ile aralarında farkın bulunup bulunmadığını araştırmaktır.

Materyel ve Metot

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye ve Genel Cerrahi Bölümlerinden seçilen 3 ayrı grup üzerinde yapıldı.

Grup 1 : Hastalara, klinik hikaye, fizik muayene, röntgen, scanning, Casoni testi, kompleman birleşmesi (Weinberg) testleriyle kist hidatik hastalığı tanısı konmuştur. Bu grup 29 vakadan ibarettir. Hastalarımızın 20 si kadın, 9 u erkek olup, en küçük hasta 6, en büyüğü 65 yaşındadır.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü Doçenti.

Grup 2 : 19 intestinal parazitozlu vakadan ibarettir. Bunların 15 i *Taenia saginata*, 4 ü *H. nana*'dır. Vakaların 8 i kadın, 11 i erkektir. En küçüğü 16, en büyüğü 38 yaşındadır.

Grup 3 : 21 sağlam kontrolden ibarettir. 4 ü kadın, 17 si erkektir. En küçük 19, en büyüğü 50 yaşındadır.

Her gruba aşağıdaki tetkikler uygulandı

A-Serumda IgG, IgM ve IgA tayini:

1-Kalitatif

2-Kantitatif

Serumda IgG, IgM ve IgA tayini:

Bütün vakalarda immünoglobulinler kalitatif ve kantitatif olarak tayin edildi. Grup 2, 3 ve grup 1'i teşkil eden kist hidatikli vakalardan ameliyattan 7 gün önce immünoglobulin tayini için kan alındı, hemen santrifüje edilerek serumlar çalışma zamanına kadar -20 C° de saklandı.

İmmünoglobulinlerin Kalitatif tayini

İmmünoglobulinlerin kalitatif tayininde Gelman'ın immünoelektroforez aleti kullanıldı. Hasta serumlarının husule getirdiği IgA, IgM ve IgG bantları, standart serumun husule getirdiği bantlarla mukayese edildi.

Ayrıca IgA, IgM ve IgG miktarlarında olabilecek değişimleri tespit etmek gayesi ile aynı serumda her üç immünoglobulin kantitatif olarak çalışıldı.

İmmünoglobulinlerin kantitatif tayini

IgA, IgM, IgG miktar tayinleri Tripartigen immünodifüzyon plakları ile yapıldı. İçinde spesifik antiserum bulunan agar ile hazırlanmış olan bu plaklar hazır olarak Behringwerke AG Firmasından temin edildi.²

Metot

Plaklar açıldı. Üzerindeki koruyucu film tabakası çıkarıldı. Agar üzerinde açılmış bulunan kuyularda biriken suyun uçması için plaklar 5 dakika oda hararetinde ağzı açık olarak bırakıldı. Müteakiben bu plaklarda IgA, IgM ve IgG tayinleri yapıldı.

IgA tayini : Plakta bulunan ilk üç kuyuya 5 lamda I, II ve III standart serumları ve geri kalan kuyulara 5 lamda hasta serumları

konuldu. plakların üzeri kapatıldı, 50 saat bekletildi. Kuyuların etrafında daire şeklinde husule gelen presipitin halkası üzeri derecelenmiş hususi eşel ile ölçüldü ve standartlarla karşılaştırılarak değerler 100ml. de mg. cinsinden okundu.

IgM tayini : Aynı metot kullanıldı IgA ile tek fark, plakların 80 saat bekletildikten sonra okunmasıdır.

IgG tayini : Standart serumlar serum fizyolojikte 1/10 dilüe edildikten sonra kuyulara konuldu. 50 ila 80 saat bekletildikten sonra okundu. Bütün gruplarda (grup1,2,3) elde edilen neticeler istatistiki olarak değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmada vakalar 3 grup altında toplanmıştır. Her bir grup için yapılan araştırmalar aşağıda belirtilmiştir.

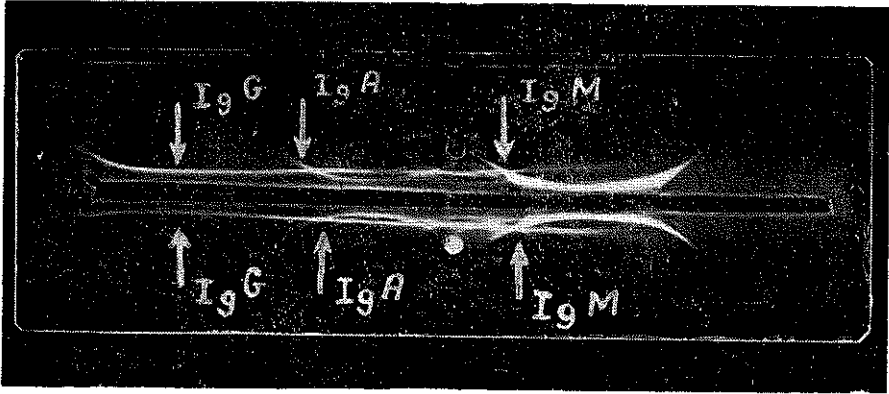
1) Serum immünoglobulinlerinin kalitatif tayinindeki bulgular:

Normal kontrol grubundaki vakaların serumlarında IgG, IgA, IgM kalitatif olarak tayin edildiğinde normal bulundu (Tablo I). Ortadaki oluğun üst kısmındaki deliğe standart serum konarak elde edilen standart IgG, IgA ve IgM bandları görülüyor. Alttaki deliğe konan normal kontrol serumunun husule getirdiği bandlarla mukayesesinde ikisi arasında hiç bir fark görülmedi (Şekil 1). Keza (Şekil 2) de görülen, üstte standart serum altta kist hidatikli hasta serumu konularak yapılan immünoglobulin tayinlerinde kist hidatik vakalarında IgA bandında azalma görüldü. Şekil 3 de görülen üstte standart serum altta parazitözlu vaka serumu konularak yapılan immünoglobulin tayinlerinde bu grubu teşkil eden vakalarda da IgA bandında azalma tespit edildi. Her bir grupta bulunan vakalarda birbirine benzer bandlar teşekkül ettiği için her grup için bir vakanın immünoelektroforez resmi konuldu.

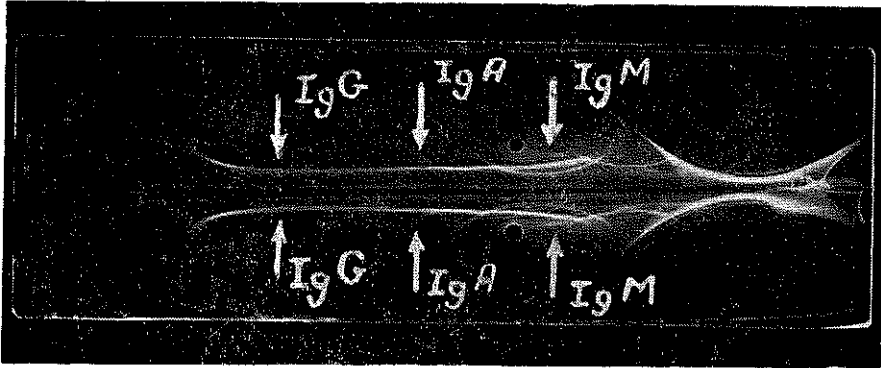
2) Serum immünoglobulinlerinin kantitatif tayinlerinde bulgular:

Immünoglobulin G :

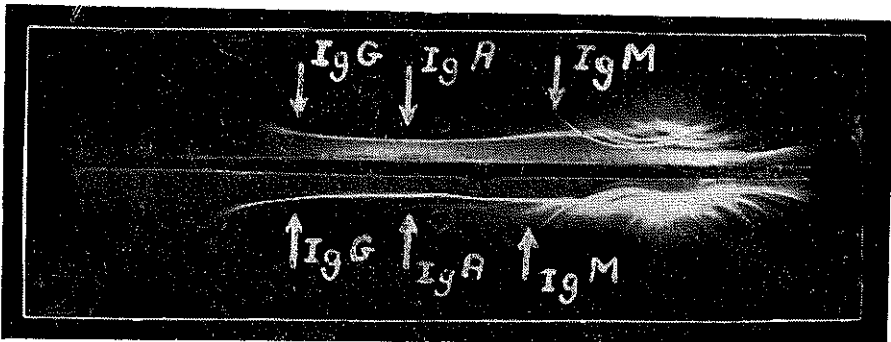
Normal kontrol grubunda IgG değerleri normal bulunmuştur. Grubun IgG ortalaması 1379.76 ± 49.40 (Değişme sınırları 1020-1760) mg/100 ml dir (Tablo I). Evvelce hastanemiz immünoloji laboratuvarında ve diğer araştırmacıların yapmış olduğu araştırmalarda, ortalama IgG değeri 1190 ± 350 (değişme sınırları 600-2200) mg/100 ml bulunmuştur.¹⁻⁶



Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3

Kist hidatik grubunda 1 vakada IgG yüksek bulundu. (vaka:24,1560 mg/100 ml). Grubun IgG ortalaması 1305.58 ± 34.46 (Değişme sınırları 980–1710) mg/100 ml dir (Tablo II). Normal grubun değeri ile istatistiksel karşılaştırmada fark önemsizdir ($P > 0.05$).

TABLO I
NORMAL KONTROLLER

Vaka No	Adı-Soyadı	Kalitatif			Kantitatif		
		IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
1	R.K	Normal	Normal	Normal	1020	250	85
2	Ö.M	"	"	"	1080	230	110
3	M.K	"	"	"	1440	242	128
4	F.P	"	"	"	1640	254	144
5	F.E	"	"	"	1375	238	103
6	İ.Y	"	"	"	1500	246	110
7	N.Ç	"	"	"	1600	260	98
8	B.K	"	"	"	1720	236	84
9	Ş.Y	"	"	"	1340	248	87
10	A.A	"	"	"	1460	218	84
11	A.K.	"	"	"	1160	214	85
12	F.Ö.	"	"	"	1760	244	175
13	M.A	"	"	"	1380	214	243
14	S.E.	"	"	"	1100	220	150
15	D.Z	"	"	"	1230	210	148
16	H.A	"	"	"	1690	264	135
17	R.T	"	"	"	1580	256	85
18	F.K	"	"	"	1180	236	96
19	B.G	"	"	"	1350	260	124
20	İ.Ç	"	"	"	1160	244	116
21	E.D	"	"	"	1210	252	98

Parazitözülarda IgG değerleri normal bulunmuştur. Grubun IgG ortalaması 1418.31 ± 35.29 (Değişme sınırları 1094-1720) mg/100 ml dir (Tablo III). Normal grupta bulunan değer ile istatistiksel karşılaştırma fark önemsizdir. ($P > 0.05$)

İmmüno globulin A :

Normal kontrol grubunda IgA değerleri normal bulunmuştur. Grubun IgA ortalaması 182.23 ± 11.91 (Değişme sınırları 86-260) mg/100 ml dir. Evvelce hastanemiz immünoloji laboratuvarlarında ve diğer araştırmacıların yapmış olduğu araştırmalarda, ortalama IgA değeri 232 ± 58 (Değişme sınırları 40-420) mg/100 ml bulunmuştur.¹⁻⁶

Kist hidatik grubunda bütün vakalarda IgA düşük bulundu. Grubun IgA ortalaması 87.68 ± 6.33 (Değişme sınırları 39-162) mg/100 ml dir. Normal grubun değeri ile istatistiksel karşılaştırılmasında fark önemli bulundu ($P < 0.001$).

Parazitöz grubunda bütün vakalarda IgA düşük bulundu. Grubun IgA ortalaması 103.63 ± 4.91 (Değişme sınırları 68-148) mg/100 ml dir. Normal grup ile istatistiksel karşılaştırma fark anlamlı bulundu ($p < 0.001$).

TABLE II
KİST HİDATİKLİ VAKALAR

Vaka No	Adı-Soyadı	Kalitatif			Kantitatif		
		IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
1	P.T	Normal	Azalmış	Normal	1070	98	111
2	Z.Ö	"	"	"	1520	76	104
3	M.E	"	"	"	1400	83	108
4	H.E	"	"	"	1420	68	118
5	M.E	"	"	"	1050	43	144
6	Ş.T	"	"	"	1350	39	161
7	H.O	"	"	"	1410	82	93
8	A.O	"	"	"	1470	73	111
9	H.Ç	"	"	"	1280	52	170
10	M.O	"	"	"	1050	43	93
11	Ş.K	"	"	"	1380	73	111
12	N.K	"	"	"	1140	58	106
13	M.Ö	"	"	"	1160	61	95
14	C.Y	"	"	"	1020	45	104
15	H.G	"	"	"	1210	51	138
16	M.O	"	"	"	1250	80	126
17	H.C	"	"	"	1430	78	106
18	Ş.Ş	"	"	"	1150	66	104
19	G.A	"	"	"	1320	110	120
20	H.Ö	"	"	"	1050	120	114
21	H.T	"	"	"	1462	120	184
22	N.C	"	"	"	1710	118	146
23	F.A	"	"	"	1430	140	116
24	G.K	"	"	"	1560	162	154
25	Z.A	"	"	"	1240	124	132
26	D.Y	"	"	"	1310	114	108
27	F.P	"	"	"	1470	96	90
28	A.K	"	"	"	1080	128	110
29	Y.A	"	"	"	1510	142	128

İmmünoglobulin M:

Normal kontrol grubunda IgM ortalaması 118.47 ± 8.46 (Değişme sınırları 84-243) mg/100 ml dir. Evvelce hastanemizde ve diğer araştırmacıların yapmış olduğu araştırmalarda tespit edilen ortalama IgM değeri 114 ± 34 (Değişme sınırları 36-150) mg/100 ml bulunmuştur.¹⁻⁶

Kist hidatik grubunda 4 vakada (vaka 6,9,22,24) IgM yüksek bulundu. Grubun IgM ortalaması 120.86 ± 4.44 (Değişme sınırları 90-184) mg/100 ml dir. Normal grubun değerleri ile istatistiksel karşılaşmada fark önemsiz bulundu. ($p < 0.05$)

Parazitoz grubunda 5 vakada (vaka 3,6,10,17,18) IgM yüksek bulundu. Grubun IgM ortalaması 131.89 ± 5.87 (Değişme sınırları

94-182) mg/100 ml dir. Normal grup ile istatistiksel karşılaştırmada fark önemsiz bulundu. ($p < 0.05$)

TABLO III
PARAZİTOZLU (T. SAGİNATA, H. NANA) VAKALAR

Vaka No.	Adı-Soyadı	Kalitatif			Kantitatif		
		IgG	IgA	IgM	IgG	IgA	IgM
1	M.G	Normal	Azalmış	Normal	1450	98	136
2	O.O	"	"	"	1500	94	130
3	F.K	"	"	"	1430	112	162
4	A.G	"	"	"	1310	124	124
5	B.Ç	"	"	"	1400	148	110
6	H.E	"	"	"	1180	68	154
7	F.B	"	"	"	1536	86	120
8	A.D	"	"	"	1344	80	118
9	S.A	"	"	"	1538	122	144
10	A.A	"	"	"	1460	104	182
11	S.Ç	"	"	"	1094	92	126
12	Z.Y	"	"	"	1142	83	104
13	M.S	"	"	"	1482	94	96
14	T.V	"	"	"	1410	130	112
15	Z.İ	"	"	"	1546	142	118
16	Z.K	"	"	"	1720	86	140
17	F.K	"	"	"	1540	102	162
18	S.K	"	"	"	1486	96	174
19	F.Ç	"	"	"	1380	108	94

Tartışma

Bütün gruplarda kalitatif olarak immünoglobulin tayini yapıldı. Her gruba dahil olan vakalar ayrı ayrı standart serum konarak elde edilen, standart bandlar ile mukayese edildiğinde kist hidatik ve parazitoz gruplarına dahil olan vakalarda IgA bandında azalma müşahade edilmiştir.

Bizim çalışmamızda kist hidatik ve parazitoz vakalarında yapılan kantitatif humoral immünite araştırmasında normal şahıslara göre her iki gruba dahil olan vakalarda IgA miktarında düşüklük olduğu tespit edilmiştir. Her iki gruba dahil vakaların IgA miktarları ayrı ayrı normal kontrol grubuna ait IgA değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında fark önemli bulunmuştur. ($p < 0.001$) IgG, IgM miktarları normal bulunmuştur. IgA bir çok hastalığın seyri esnasında düşük bulunduğu için tanıda önemli bir değerinin olmadığı kanısı uyandı.

KAYNAKLAR

1. Emre, S., Eker, E.: Şizofreniklerde kan ve beyin omurilik sıvısında immünoglobulinler üzerine bir araştırma. XVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Serbest Tebliği Özetleri, Ege Ü. Mat., İzmir, 1976, 366.
2. Fahey, J. L., Mc Kelvey, E. M.: Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody agar plates J. Immunol. **94**: 84, 1965.
3. Kandilci, S.: Viral hepatit ve diğer bazı sarıhklarda serum immünoglobulin seviyesindeki değişiklikler, A. Ü. Tıp Fak. Mec., Suppl. No: 59, 1972.
4. Kıran, Ö., Say, B.: 0-15 yaş grubundaki Türk çocuklarında serum immünoglobulin seviyelerinin gelişmesi ve diğer memleketlerin neticeleriyle karşılaştırılması. Türkiye Bilimsel Teknik Araştırma Kurumu, Tıp Araştırma Grubu proje No: TAG/159, 1971.
5. Paykoç, Z., Alptuna, E.: Periyodik hastalıkta immünoglobulinler, I. Türk Gastroenteroloji Kongresi, Bildiri Özetleri, Elif Matbaacılık Sanayii, Ankara. 1974, 10.
6. Yiğitbaşı, Ö., Nalbantgil, İ.: Arteriosklerotik kalp hastalığında immün mekanizma, T. B. T. A. K. IV. Bilim Kongresi, Serbest tebliğler, Ankara, 1973.
7. Yiğitbaşı, Ö., Bayat, A. H.: Myokard infarktusunda serum immünoglobulinlerinin durumu ve patojenezde immün fenomenlerin rolü, Ege Ü. Tıp, Fak. Mec., **14**: 97, 1975.

Sıçanlarda Nukleus Kaudatus Sinir Hücrelerinin Yapısal Gelişimi II*

(Elektron Mikroskopik Çalışma)

Dr. Afet Solmaz Özoran**

Giriş

G ünümüze gelinceye değin, birçok memelide nöral tübün oluşmasından beynin çeşitli bölgelerinin farklanmasına kadar geçen süre içinde sinir hücrelerinin çoğalmaları, göçleri ve son yerleşim yerlerinde gelişmeleri biyokimyasal ve histolojik yöntemlerle araştırılmıştır.¹⁻³

Doğum öncesi ve doğum sonrası erken dönemlerde sinir hücrelerinin yapısal gelişiminin incelenemesi, gelişmekte olan tüm hücrelerin benzerlikleri yönünden oldukça zordur. Mitoz öncesi evrede bulunan sinir hücre çekirdeklerinin radyoaktif maddelerle işaretlenebilme özelliği, gelişmelerinin incelenemesinde yardımcı olmaktadır.¹⁻⁶ Bu yöntemle ışık mikroskobu düzeyinde diensefalonun hemen hemen tüm bölümlerinde sinir hücrelerinin doğum öncesi dönemde farklandıkları ve son yerleşim bölgelerine ulaşmış oldukları saptanmıştır.² Beyin korteksindeyse, sinir hücrelerinin göçü ve farklanmaları az da olsa doğum sonrası erken dönemde sürmektedir.^{6, 7}

Sinir hücrelerinin normal yapısal gelişiminin bilinmesi, doğum öncesi dönemde ortaya çıkan çeşitli etkenlerin sinir sistemi gelişmesini etkilemesi yönünden önem taşır. Özellikle son yıllarda tiroid hormonu yetersizliğinin ekstrapramidal sistem çekirdekleri üzerine etkisi çeşitli yöntemlerle çalışılmaktadır. Çalışmalar çoğunlukla bu sistem çekirdeklerinden nukleus kaudatus üzerinde sürdürülmekte ve hipotroid hayvanlarda gelişim sırasında sinir hücrelerinin sayısal analizleri yapılmaktadır.^{8, 9} Ancak bu konuda yeterli elektron mikroskopik çalışma yoktur.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışmalarından.

** Aynı Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Bu nedenle telensefalonun en erken gelişen yapıları arasında sayılan nukleus kaudatusun sinir hücrelerinin gelişimi ileri deneysel çalışmalara ön hazırlık olması yönünden elektron mikroskobu düzeyinde incelenmeye değer bulundu.

Materyel ve Yöntemler

Bu çalışmada, İsviçre tipi beyaz sıçanlar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi'nden sağlandı. Nukleus kaudatus sinir hücrelerinin gelişme evrelerindeki yapı değişikliklerini incelemek üzere 15-16, 19-20 günlük sıçan embriyonlarıyla yeni doğmuş, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 17, 19, 21 günlük sıçanlar kullanıldı. Kontrol grubu olarak 3 aylık, ergin erkek ve dişi sıçanlar seçildi.

Embriyon ve yavru sıçanları elde etmek amacıyla, bir kez doğum yapmış dişi sıçanların östrus evreleri vaginal yaymayla saptandı. Bu yöntemle ayrılan dişiler, ergin erkek sıçanlarla bir gece birarada bırakıldı. Ertesi gün, vaginal tıkaçları belirgin olan 20 dişi sıçan ayrı kafeslere alındı. Çiftleşme günü gebeliğin başlangıcı kabul edildi.

Embriyonların nukleus kaudatuslarını incelemek için sırayla gebeliklerinin 15-16. ve 19-20. günlerinde ikiye sıçan kalplerine hava verilerek öldürüldü. Karın bölgeleri açıldı, henüz canlı olan embriyonlar uterus boynuzlarından amniyon keseleriyle birlikte çıkarılarak elektron mikroskobu düzeyinde incelenmek üzere pH 7.2 ye ayarlanmış 1/15 M fosfat tamponu içinde % 2.5 gluteraldehid (BHD), % 1 akrolein (Serva) karışımı¹⁰ birinci tespit solusyonuna alındı. Tespit solüsyonu içinde kısa sürede amniyon keselerinden çıkarılan embriyonların kafaları gövdelerinden kesilerek ayrıldı. Daha sertleşmemiş olan kafa kemikleri açılarak beyin zedelenmeden çıkarıldı. Hemen taze tespit solüsyonuna aktarıldı.

Geri kalan gebe sıçanlar yavru lamaları için bekletildi. 21. günde yavrular elde edildi. Yeni doğmuştan üçüncü haftanın sonuna kadar her grup için anaları aynı olan ikiye yavru sıçan, kafaları kesilerek öldürüldü, kafa kemikleri açıldı, beyinler çıkarılarak hemen 1. tespit solüsyonuna alındı. Tüm gruplarda, diseksiyon mikroskobu altında ve tespit solüsyonu içinde bulbus olfactoryus düzeyinde yatay planda yapılan kesiyile beyin yarım küreleri ikiye ayrıldı.

Emriyon ve ikinci hafta sonuna kadar yavru sıçanların beyinlerinde yan karıncığın duvarında belirgin bir kabartının gözlenmesi nukleus kaudatus üzerinde bulunduğunu doğruluyordu. Daha büyük yavru beyinlerinde bölgenin tanınması kolay oldu; çekirdeğin içinden geçen beyaz madde lifleri yapıya çizgili görünüm kazandırıyor.

Tüm gruplarda çekirdeğin çeşitli bölgelerinden milimetre boyutlarında küçük doku parçaları alındı. Bu parçalar oda sıcaklığında 3 saat birinci tespit solüsyonunda bırakıldıktan sonra 1/15 M fosfat tamponunda değiştirilerek yıkandı. İkinci tespit solüsyonu olarak aynı tamponda hazırlanmış % 1 osmiyum tetroksit kullanıldı. Tespit işlemi sonunda doku parçaları, laboratuvarımızda uygulanan yöntemle dereceli etil alkol serisinden geçirilerek araldit karışımı gömme materyelinde bloklandı. Elektron mikroskopik bloklardan elde edilen 400-600 A° kalınlığındaki ince kesitler Sato'nun¹¹ kurşun tuzları karışımıyla kontrastlanarak Carl Zeiss EM 9S2 ye dönüştürülmüş EM 9 elektron mikroskopunda incelendi.

Bulgular

Doğum öncesi 15-16. gün : Nukleus kaudatustan elde edilen ince kesitler elektron mikroskobu düzeyinde incelendiğinde, küçük gruplar oluşturan, ilkel sinir hücreleri oval biçimli düzgün sınırlı çekirdekleriyle ayırdedildi (Şekil 1). Çekirdekte heterokromatinin ince kümeleri arasında ökromatinin egemenliği açıktı. Kimi hücrelerde çekirdeğin yapısı belirgindi. Sitoplazmalarında az sayıda bağımsız ribozom toplulukları, gelişmemiş granüllü endoplazma retikulumu, Golgi kompleksi, küçük mitokondriyonlar, ince nörotubulus ve nörofilaman ağı bulunuyordu (Şekil 1,2).

Doğum öncesi 19-20. gün : Oval biçimli çekirdekleri olan ilkel sinir hücrelerinin yanısıra, çok sayıda yuvarlak çekirdekli ve dendritleri ayırdedilen, gelişmekte olan sinir hücrelerine rastlandı. Bu hücrelerin çekirdeklerinde ökromatin yapıya egemendi. Belirgin çekirdekçik kenarda yerleşti. İkel sinir hücrelerinde gözlenenlere oranla sitoplazmalarında organel gelişimi farkedildi (Şekil 3). Granüllü endoplazma retikulumunun küçük sarnıçları, bağımsız ribozom kümeleri, Golgi kompleksi, seyrek kristal mitokondriyonlar ana dendrit çıkışında yoğunlaşmıştı (Şekil 3,4). Ana dendritte de granüllü endoplazma retikulumu, bağımsız ribozom toplulukları ve mitokondriyonlar seçildi (Şekil 4).

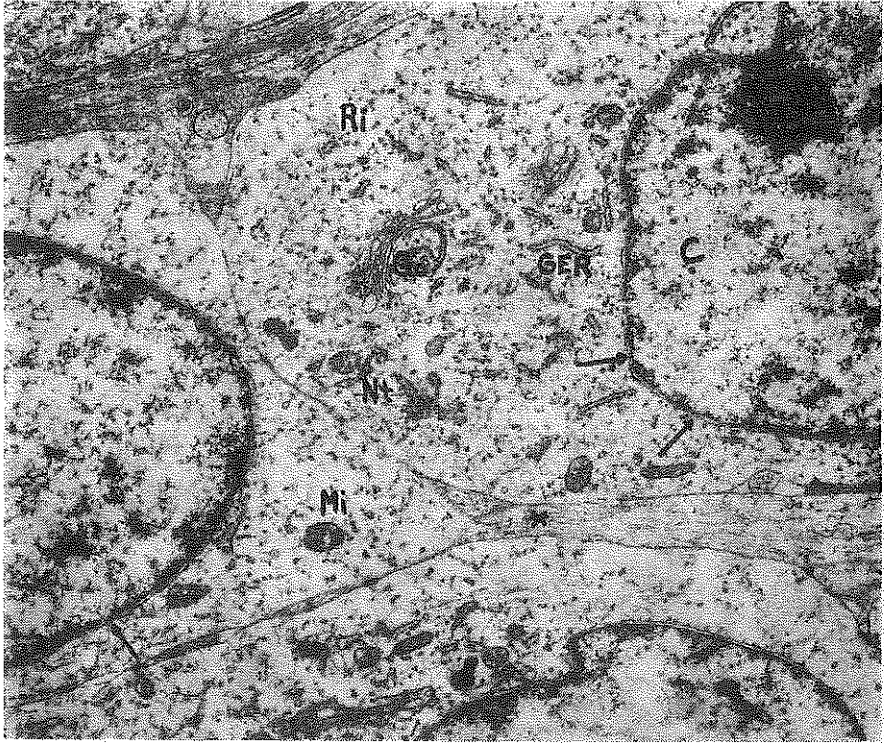
Doğum sonrası 1,3,5. günler : Sinir hücrelerinde ilkel görünümün kaybolduğu, tümüyle gelişmekte olan hücre görünümünü kazandıkları saptandı. Düzgün sınırlı çekirdeklerinde belirgin çekirdekçik bulunuyordu. Sitoplazmalarında gelişme gösteren, koşut düzenlenmiş granüllü endoplazma retikulumu, bağımsız ribozom toplulukları, Golgi kompleksi ve çeşitli biçimde mitokondriyonlar izlendi (Şekil 5,6).



Şekil 1

Doğum öncesi 15-16. günde nukleus kaudatusdan elde edilen elektronmikrografta, ilkel sinir hücreleri ve çevre yapılar sergilenmektedir. İlkel sinir hücrelerinin çekirdeklerinde (C), heterokromatinin ince kümeleri arasında ökromatinin egemen olduğu farkediliyor. Çekirdekçiğin (c) yapısı bazı hücrelerde belirgindir. Sitoplazmalarında az sayıda bağımsız ribozom toplulukları, gelişmemiş granüllü endoplazma retikulumu, Golgi kompleksi, küçük mitokondriyonlar ve nörofilaman ve nörotubulus ağı gözleniyor. Çevrede içlerinde nörotubulus ve nörofilaman yoğunluğu belirlenebilen ince akson (A) kesitlerinin yanı sıra, organelden fakir çeşitli hücre uzantıları kesitleri (x) bulunmaktadır. Hücre uzantıları zarları arasında yakın ilişki ve belirgin zar kalınlaşmalarının (ok) varlığı dikkati çekiyor. Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 7600

Doğum sonrası 7. gün : Nukleus kaudatusda birçok sinir hücresinin olgun yapıda oldukları saptandı. Bu hücreler çekirdek ve sitoplazmalarının ince yapıları yönünden olgun orta tip I sinir hücrelerinin özelliklerini taşıyorlardı. Işık mikroskobu düzeyinde bazı sinir hücrelerinin sitoplazmalarında saptanan bazofiliye uyumlu olarak, bu hücrelerin sitoplazmalarında iyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu ve çok sayıda bağımsız ribozom topluluğu gözlemlendi. Dendrit



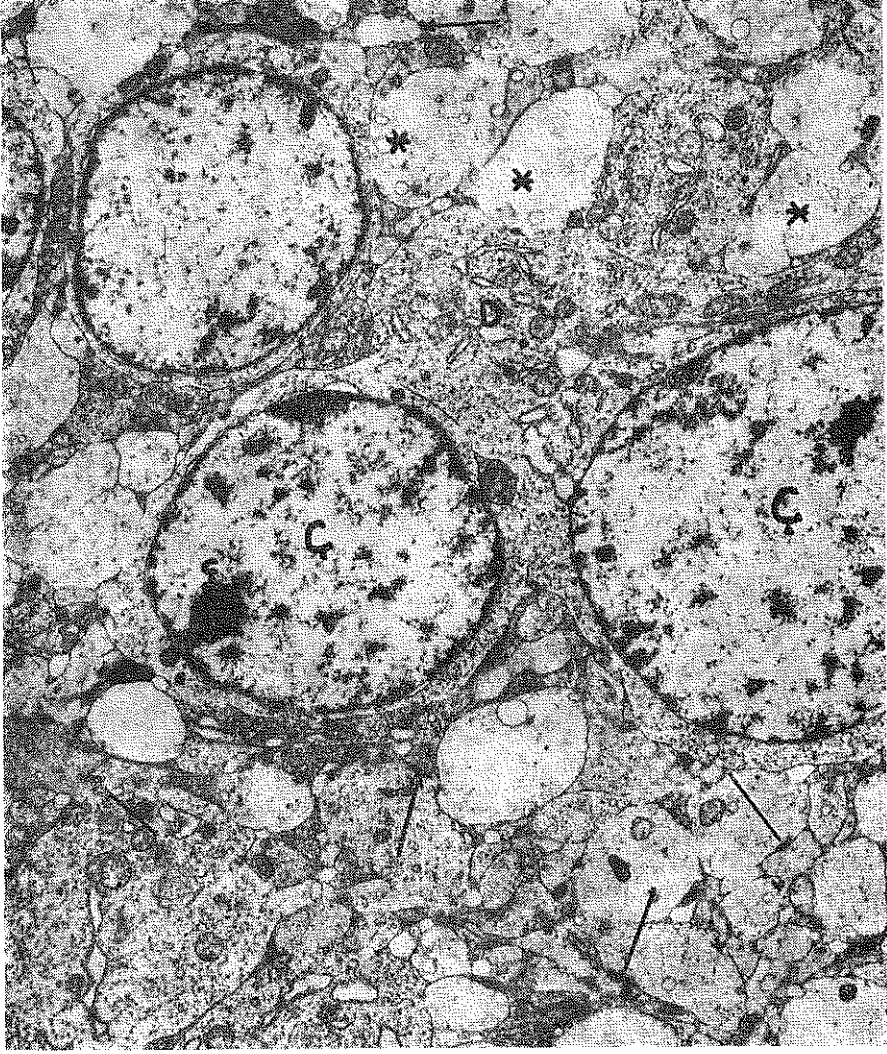
Şekil 2

Doğum öncesi 15-16. günde nukleus kaudatusdan elde edilen elektronmikrografta, ilkel sinir hücrelerinin ince yapı ayrıntıları izlenmektedir. Çekirdek (Ç) zarında porların (ok) varlığı dikkati çekiyor. Sitoplazmalarında ince nörotubulus (Nt) ve nörofilaman ağı seçilebiliyor. Hücreler arasında bulunan uzantılarda da (x) nörotubulus ve nörofilaman yoğunluğu belirgindir. Ç, çekirdekçik; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, bağımsız ribozom; Go, Golgi kompleksi; Mi, Mitokondriyon.

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 188000

çıkışında Golgi kompleksinin genişlemiş kese ve sarnıçları izlendi (Şekil 7). Daha büyük elektron mikroskobu büyütmelerinde ince nörotubulus ve nörofilaman ağının çekirdeği saran sitoplazmada belirli bir matriks yoğunluğu oluşturmuş olduğu dikkati çekti. Hücre zarının bitişik aksonlarla yakın ilişkisi ve aksomatik sinapsları simgelemekte olan zar kalınlaşmaları gözlemlendi (Şekil 8).

Olgun sinir hücrelerinin yanısıra gelişmekte olan sinir hücreleri de bulunuyordu. Bu hücreler sitoplazma organelleri yönünden daha az gelişmişlerdi; ancak granüllü endoplazma retikulumununun genişlemiş sarnıç yapıları dikkati çekti. (Şekil 8)

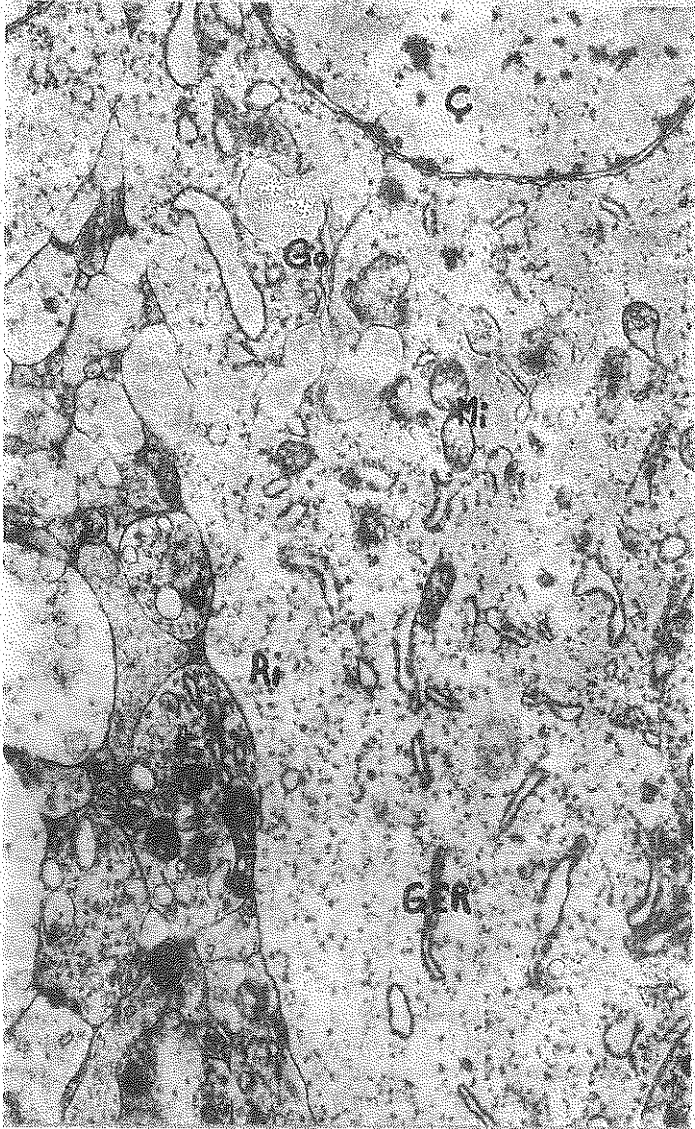


Şekil 3

Doğum öncesi 19-20. günde nukleus kaudatusdan elde edilen elektronmikrografda, gelişmekte olan sinir hücreleri ve çeşitli hücre uzantılarının kesitleri gözlenmektedir. Sinir hücrelerinin sitoplazmasında granüllü endoplazma retikulumunun gelişme gösterdiği ve bağımsız ribozom kümelerinin belirgin olarak artmış olduğu izleniyor. Çevrede bulunan hücre uzantılarının enine kesitlerinin (x) çoğunda az sayıda organel bulunduğu dikkati çekiyor. Çeşitli hücre uzantıları arasında yakın zar ilişkileri ve zar kalınlaşmaları saptanabiliyor (ok). Ç, çekirdek; ç, çekirdekçik; D, ana dendrit.

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 7600.

Doğum sonrası 9. gün : Orta tip I sinir hücrelerinin yanı sıra, küçük tip olgun sinir hücreleri de ayırdedildi. Bu hücrelerin düzgün



Şekil 4

Doğum öncesi 19-20. günde nukleus kaudatusda bir sinir hücresi ana dendritinin bir bölümü ve çevre yapıların ince yapı ayrıntıları izlenmektedir. Çevrede yerleşik çeşitli hücre uzantılarının zarları arasında yakın ilişki dikkati çekiyor. Ç, çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Go, Golgi kompleksi; Ri, bağımsız ribozom; Mi, mitokondriyon.

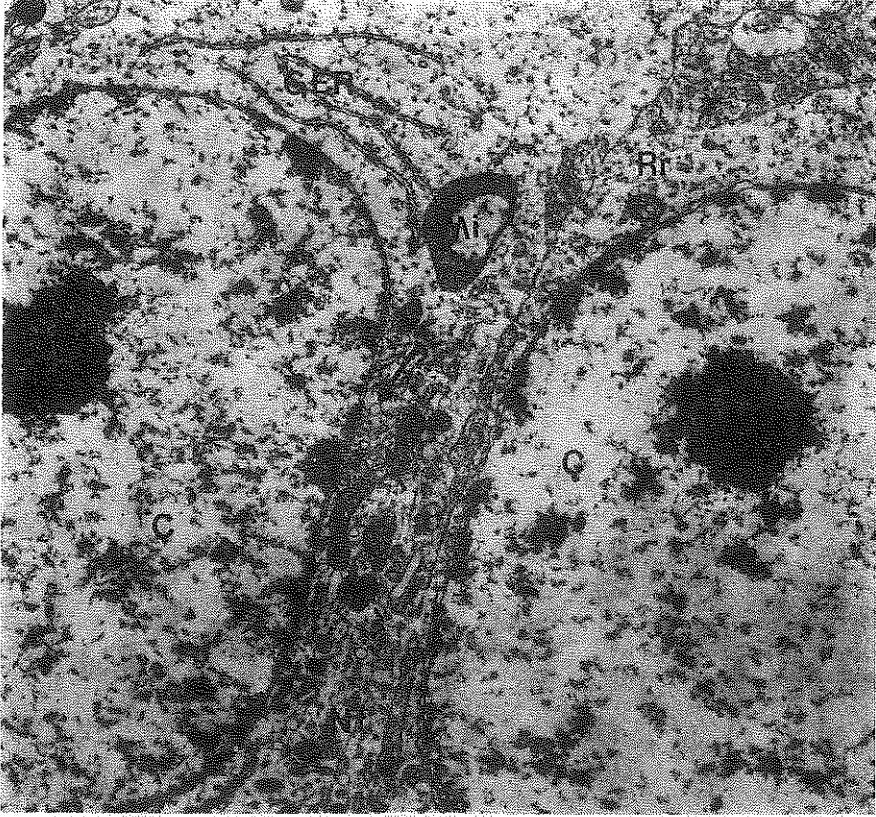
Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 18800.



Şekil 5

Doğum sonrası 3. günde nukleus kaudatusdan elde edilen elektronmikrografta, gelişmekte olan sinir hücreleri ve hücre uzantıları izleniyor. C, çekirdek Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 7600

sınırlı yuvarlak çekirdeklerinde, düzensiz ince heterokromatin yapısı seçildi. Çekirdek zarında porlar farkedildi. Belirgin çekirdekçik, çekirdek kenarına yerleşti. sitoplazmada iyi gelişmiş organeller sıkı paketlenmişti. Koşut düzenlenmiş granüllü endoplazma retikulumu dışında çok sayıda bağımsız ribozom topluluğu gözlemlendi. Seyrek kristal, çeşitli biçimdeki mitokondriyonlar sitoplazmanın her tarafında yaygındı (Şekil 9A,B).



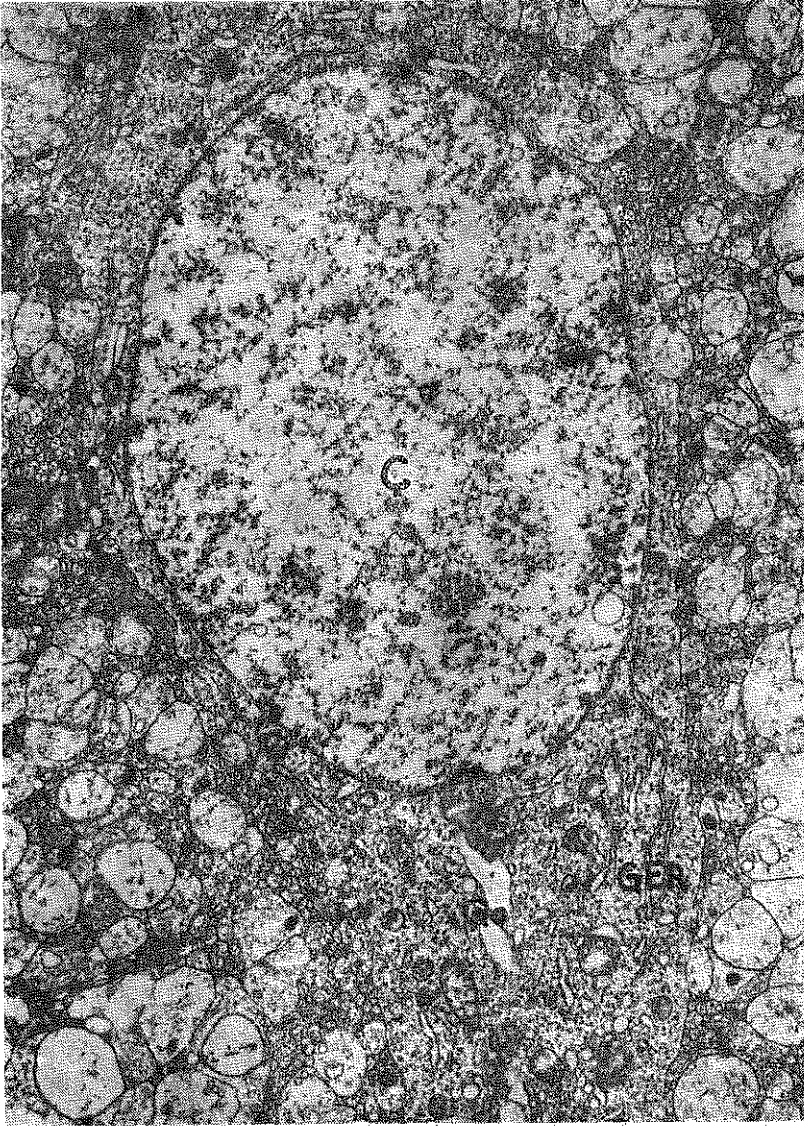
Şekil 6

Doğum sonrası 5. günde nukleus kaudatustan elde edilen elektronmikrografta gelişmekte olan sinir hücrelerinin ince yapı ayrıntıları sergilenmektedir. Ökromatin üstünlüğü belirgin olan çekirdeklerin (C) düzgün biçimde sınırlandığı gözleniyor. İyi gelişmiş çekirdekçikler belirgindir. Solda bulunan hücrenin sitoplazmasında gelişme gösteren granüllü endoplazma retikulumu (GER), bağımsız ribozom toplulukları (Ri), Golgi kompleksinin kesecikleri (ok) ve mitokondriyonlar (Mi) izleniyor. Nt, nörotubulus. Kurşunsitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 18800

Doğum sonrası 12. gün : Küçük ve orta tip I sinir hücrelerinin büyük bir çoğunluğunun olgun yapıda oldukları saptandı.

Doğum sonrası 15. gün : Olgun görünümlü küçük ve orta tip I sinir hücreleriyle birlikte, az sayıda olgun büyük tip sinir hücreleri ayırıldı. Bu hücrelerin yuvarlak çekirdeklerinde ökromatin egemendi. Sitoplazmalarında organeller çok iyi gelişmişti. Lizozomlar oldukça fazlaydı (Şekil 10).

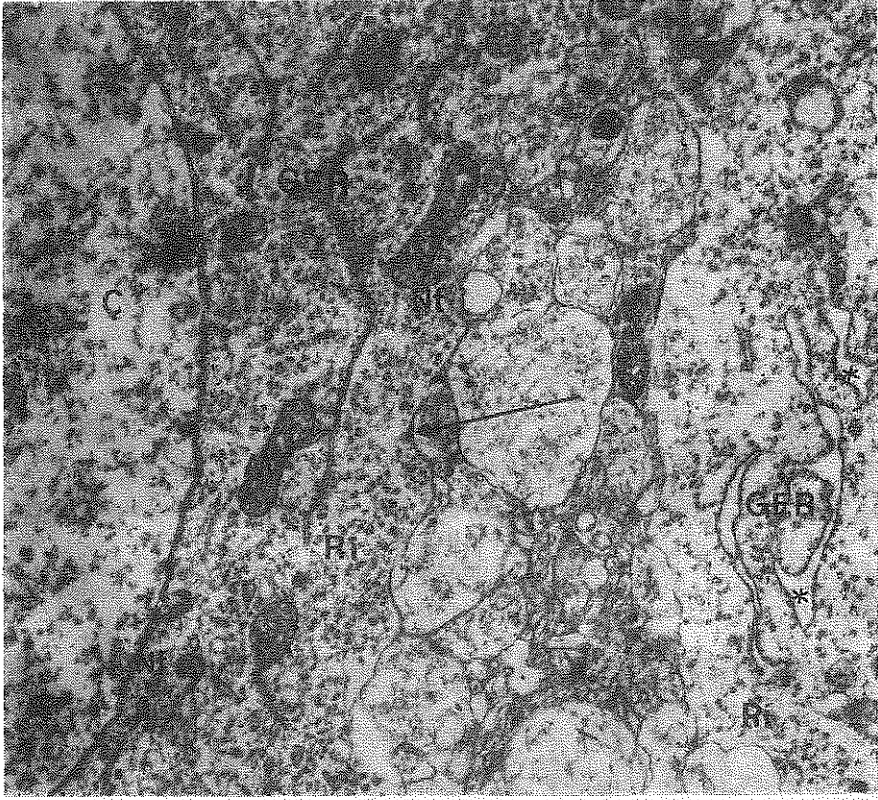
Doğum sonrası 17, 19. günler: Sinir hücreleri yönünden 15. güne göre belirgin bir değişiklik saptanmadı.



Şekil 7

Doğum sonrası 7. günde nukleus kaudatusdan elde edilen elektronmikrografda, ince akson demetleri ve çeşitli hücre uzantıları arasında gelişmiş orta tip I sinir hücresi gözlenmektedir. Çekirdeği (Ç) saran sitoplazmada ve ana dentrit çıkışında iyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu (GER), bağımsız ribozom toplulukları, ve Golgi kompleksinin varlığı (Go) hücreye olgun görünüm kazandırıyor.

Kurşun sitrat, kurşun nitrat-kurşun asetat karışımı (Sato). X 7600

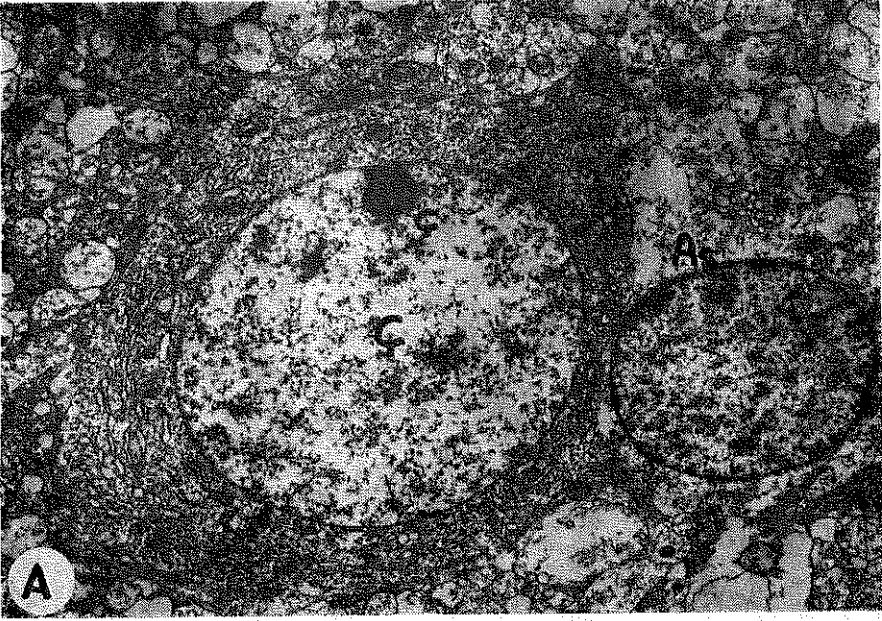


Şekil 8

Doğum sonrası 7. günde nukleus kaudatusda yer alan farklı gelişme evrelerindeki sinir hücresi sitoplazma bölümlerinin ince yapı ayrıntıları sergilenmektedir. Solda yerleşik olgun, orta tip I sinir hücresinin sitoplazmasında iyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu belirgindir. Bağımsız ribozom toplulukları oldukça sıktır. Nörotubulus (Nt) ve nörofilamanlar (Nf) matriks yoğunluğunu arttırmaktadır. Hücre zarı bitişik akson zarıyla yakın ilişkidir. Bir aksosomatik sinaps (ok) fark ediliyor. Sağda gözlenen sitoplazma bölümü gelişmekte olan sinir hücresine uymaktadır. Genişleme gösteren granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları (x) ilgiyi çekiyor. Bağımsız ribozom ve nörofilaman yoğunluğunun olgun sinir hücresinde gözlenenden daha az olduğu seçiliyor. Ç, çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, bağımsız ribozomlar; Mi, mitokondriyon.

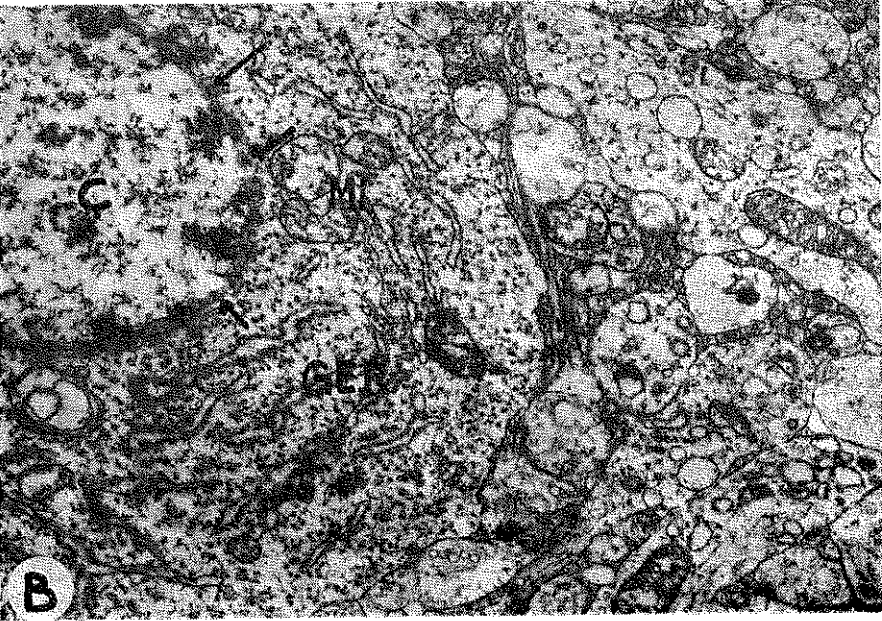
Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 18800

Doğum sonrası 21. gün : Öteki sinir hücrelerinin yanısıra, olgun görünümde orta tip III sinir hücreleri ayırdedildi. Bu hücrelerin ileri derecede girinti ve çıkıntılar gösteren çekirdeklerinde, ince heterokromatin kümelerinin arasında, ökromatinin yapısı belirgindi. Sitoplazmalarında iyi gelişmiş granüllü endoplazma retikulumu, bağımsız



Şekil 9 A

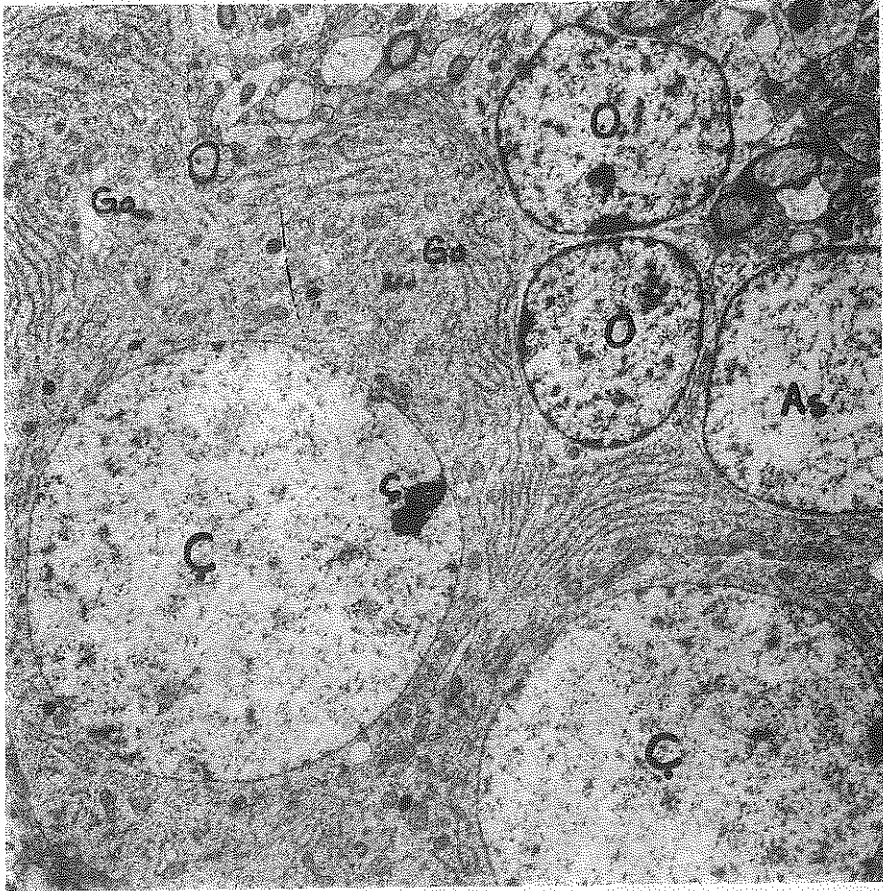
Doğum sonrası 9. günde nukleus kaudatusda olgun küçük tip sinir hücrelerinden biri ve gelişme evresinde protoplazmik astrosit (As) gözlenmektedir. Ç, çekirdek; ç, çekirdekçik. X 7600



Şekil 9 B

Aynı günde, başka bir olgun küçük tip sinir hücrelerinin ve çevrede hücre uzantılarının ince yapı ayrıntıları izleniyor. Ç, çekirdek; (ok) çekirdek porları; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Mi mitokondriyon. X 14100

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato).



Şekil 10

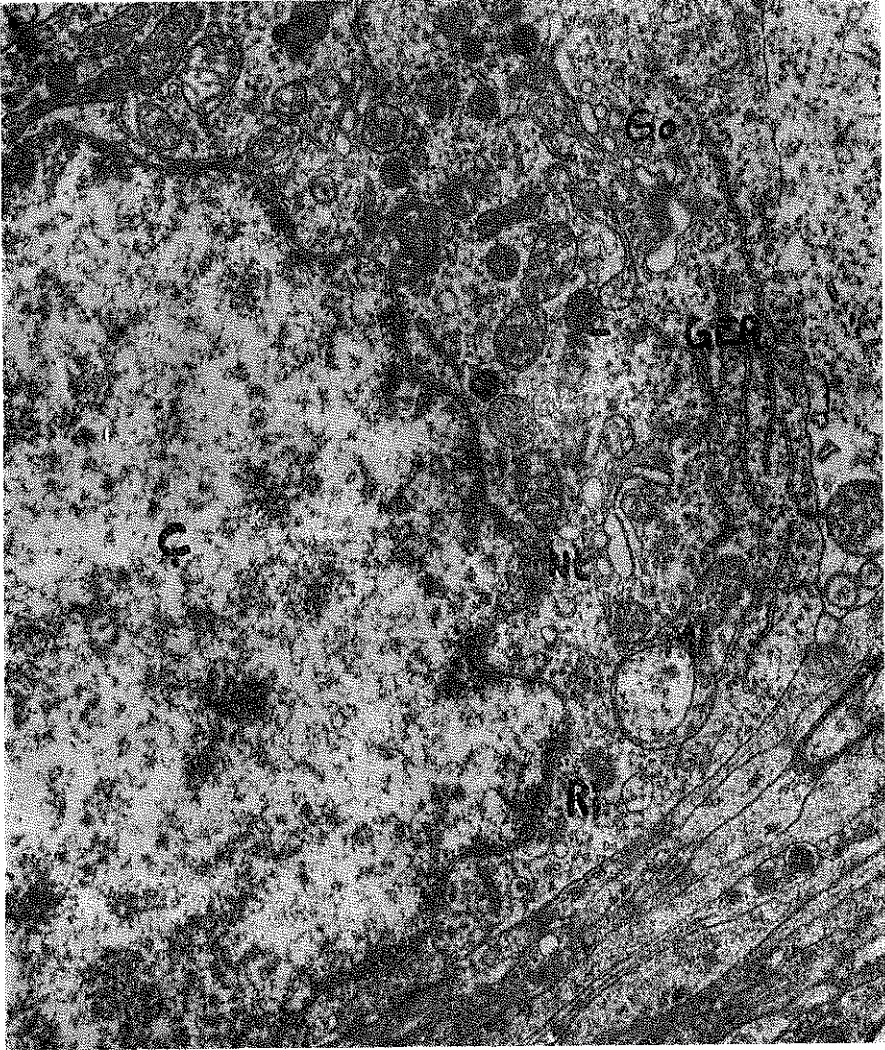
Doğum sonrası 15. günde nukleus kaudatusdan elde edilen elektronmikrografta, olgun büyük tip sinir hücreleri ve bu hücrelere komşu Gliya hücreleri gözleniyor. Ç, çekirdek; ç, çekirdekçik; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Go, Golgi kompleksi; As, protoplazmik astrosit; O, oligodendrosit.

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 5700

ribozom toplulukları, Golgi kompleksleri ve çeşitli biçimde mitokondriyonlar bulunuyordu. Yer yer nörotubuluslar seçildi. Lizozom ve lipid damlacıklarına da rastlandı (Şekil 11).

Tartışma

Anatomik çalışmalarla¹²⁻¹⁴ telensefalonun en erken gelişen yapıları arasında sayılan nukleus kaudatusun ana sinir hücrelerinin büyük bir grubunun farklanması, sıçanlarda doğum öncesi dönemde tamamlanmaktadır.¹⁵ Ancak birtakım sinir hücrelerinin radyoaktif maddeyle



Şekil 11

Doğum sonrası 21. günde nukleus kaudatusda yer alan orta tip III sinir hücrelerinden birinin ince yapı ayrıntısı izlenmektedir. Ç, çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, bağımsız ribozom; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; Nt, nörotubulus; L, lipid damlacığı.

Kurşun sitrat, kurşun nitrat, kurşun asetat karışımı (Sato). X 14100

işaretlenmiş öncüleri, doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde gözlenebilmişlerdir.¹⁵ Doğumdan sonra oluşan sinir hücrelerinin yan karıncık duvarı altında bulunan ependimaltı bölgeden göç ettikleri ileri sürülmektedir.¹⁶ Ependimaltı kattan göç eden birçok hücre bir ara bölge oluştururlar.¹⁷ Bu bölgede doğumdan sonra 20. günde de az sayıda nöroblastın bulunduğu saptanmıştır.¹⁸

Elektron mikroskobu düzeyinde, doğum öncesi dönemde fare olfaktuar bulbusunda ilk genç nöron ya da mitoz sonrası nöroblast,¹⁹ sıçan beyin korteksi yüzeysel katında da doğumdan sonra ilk haftada nöroblastlar tanımlanmaktadır.⁷ Çoğunlukla iğ biçiminde çekirdek ve gövdeleri olan bu hücrelerin birbirlerine yakın gruplar oluşturdıkları görülür.^{7, 19} Çekirdek kaba heterokromatin kümeleri nedeniyle yoğun gözlenir. Sitoplazmalarında gelişmemiş endoplazma retikulumu, az sayıda bağımsız ribozom topluluğu küçük Golgi kompleksi ve tek tük mitokondriyon bulunur.⁷ Sitoplazmanın bir ucundan çıkan ince uzantılarda birbirlerine koştur düzenlenmiş nörofilamanlar izlenir.^{7, 19}

Bu çalışmada da, doğum öncesi evrede sinir hücresi olarak ayırılan hücrelerin, çalışmacıların tanımladıkları nöroblastlara sitoplazma organelleri yönünden benzedikleri dikkati çekti. Ayrıca, nörotubulus ve nörofilamanların sitoplazmada yaygın oldukları belirlendi. Ancak çekirdek yapısının nöroblastlara uymadığı açıktı. Çekirdekler çoğunlukla oval biçimdeydi. Kimi zaman küçük bir çentik bulunuyordu. Çekirdek zarının iç yaprağına ve küçük çentiğe yakın bulunan çekirdekçiğe bitişik heterokromatin kümeleri oldukça azdı. Elektron yoğun olmayan ökromatinin belirgin oluşu nedeniyle çekirdekler açık gözleniyordu. Fötal nukleus kaudatusda, çekirdek heterokromatin dağılımı nöroblastlarınkinden farklı, belirgin çekirdekçikli, fakat sitoplazma organellerinin biçim ve yerleşimi yönünden benzerlik gösteren bu hücrelerin nöroblastlardan daha ileri gelişim evresinde oldukları düşünüldü. Ancak, sitoplazma organellerindeki az gelişme nedeniyle ilkel sinir hücresi terimini kullanmak uygun görüldü.

Doğumdan sonra ilk haftalarda sıçan beyin korteksinde⁷ fare beyinciginde²⁰ ve korpus kallosum çevresinde²¹ sinir hücrelerinin gelişme evreleri incelenmiştir. Bu araştırmacılar sinir hücreleri farklılaşmasının, nöroblastların çekirdek heterokromatin kümelerinin azalması, sitoplazmada granüllü endoplazma retikulumunun belirginleşmesi ve hücre uzantılarının gelişmesiyle olaylandığını bildirmişlerdir.

Lu ve Brown^{8, 9} sıçan nukleus kaudatusunda doğumdan sonra 7. günde ışık ve elektron mikroskobu düzeylerinde olgunlaşmamış sinir hücrelerinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Sayısal çalışmalarda, bu hücrelerin erginde bulunan sinir hücrelerinden daha az oldukları saptanmıştır.⁸ Bu hücrelerin yuvarlak ya da oval çekirdeklerinde zarın iç yaprağına ve çekirdekçik çevresine bitişik ince heterokromatin kümeleri bulunmaktadır.⁹ Organellerden fakir sitoplazmada çekirdek zarı dış yaprağının granüllü endoplazma retikulumuyla devamlılığı gözlenebilir.⁹ Bir takım sinir hücrelerindeyse, sitoplazmada yeni oluşmakta olan granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları düzensiz

genişlemeler gösterir.⁹ Aynı genişleme biçimi, doğum sonrası erken evrede sıçanların beyin korteksi sinir hücrelerinde de tanımlanmıştır.⁷ Gelişmekte olan sinir hücrelerinin çoğunda gözlenen granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarının böyle düzensiz genişlemeler göstermesi insan fötüsü beyninde bu dönemde DNA, RNA ve diğer proteinlerin düzeylerindeki artışla bağdaştırılmaktadır.²²

Sitoplazmada bağımsız ribozom kümeleri bu evrede yoğunlaşma göstermektedir.⁹ Çoğunlukla sitoplazmada bağımsız olarak bulunan ribozom toplulukları, gelişmekte olan hücrelerin türlü gereksinmelerinde kullanılabilecekleri proteinlerin üretim bölgeleri olarak kabul edilmektedir.²³ Olgunlaşmamış sinir hücrelerinde çekirdeğe yakın bölgede bir Golgi kompleksi bulunur. Küçük mitokondriyonlar düzensiz kristal yapıdadır. Sitoplazmada az sayıda nörotubulus ve nörofilamanlarda izlenebilir. Sinir hücresi gelişimiyle bağımlı olarak uzantılarında da organel artışı dikkati çekmiştir.⁹

Bu çalışmada 19-20 günlük embriyondan 21 günlük yavruya kadar sinir hücreleri yönünden bulgular araştırmacıların verileriyle uyum gösterdi.

Doğum öncesi 19-20. günde düzensiz gruplar oluşturan ilkel sinir hücrelerinin yansıra, çekirdekleri yuvarlak biçim kazanmış ve uzantıları ayırıldıkları sinir hücreleri gözlemlendi. Bu hücrelerin çekirdeklerinde ökromatin egemendi. Küçük çekirdekçik kenarda yerleşti. Sitoplazmalarında organel gelişimi dikkati çekecek kadar belirgindi. Organeller dendrit tabanında ve ana dendritlerde yoğunlaşmıştı. İkel sinir hücrelerinden daha gelişmiş organeller içeren bu hücrelere, gelişmekte olan sinir hücreleri denildi.

Gelişmekte olan sinir hücreleri yeni doğmuş, 3 ve 5 günlük sıçanlarda bölgedeki sinir hücrelerinin tümünü oluşturuyordu. Doğum sonrası 7. günden 21. güne değin giderek sayılarında azalma saptandı. Olgun görünüme yaklaşan sinir hücrelerinin çekirdeklerinde çekirdekçiğin belirginleşmesi dikkati çekti. Sitoplazmalarında granüllü endoplazma retikulumunun daha düzenli oluşu ve bağımsız ribozom topluluklarının artışı yapısal gelişimi kanıtlanıyordu. Gelişme evrelerindeki sinir hücrelerinin tümü çekirdek yapıları ve sitoplazma organelleri yönünden birbirlerine benziyordu. Bu dönemde büyüklük ayırımı da belirgin olmadığından tipleri ayırdedilemedi.

Doğumdan sonra 14. günde ışık mikroskobu düzeyinde, sıçan nükleus kaudatusunda saptanan sinir hücrelerinin sayıca artışı bilgisayar analizleriyle doğrulanmaktadır.⁸ Bu bulgu yalnız nükleus kaudatusa özgü değildir, beynin öteki bölgelerinde de saptanmıştır.^{1, 7, 9}

Lu, bu dönemde bölgede bulunan sinir hücrelerinin çoğunu ergin sıçanda gözlenen orta büyüklükte, yuvarlak çekirdekli olgun sinir hücreleri olarak tanımlanmıştır. İnce yapı düzeyinde, bu hücrelerin sitoplazmalarında izlenen koşut düzenlenmiş granüllü endoplazma retikulumu ve ribozom fazlalığı,⁹ ışık mikroskobu düzeyinde tipik Nissl cisimleri görünümünü verir.⁸

Bu çalışmada, Lu'nun gözlemlerinden farklı olarak bu hücreler ilk kez doğumdan sonra 7. günde saptandı. Ergin sıçan nukleus kaudatusunda orta tip I sinir hücreleri diye adlandırılan hücrelerle eş yapısal özellikleri taşıyan bu hücrelerin aksosomatik sinapslarının da gelişmiş olduğu dikkati çekti.

Nukleus kaudatusun gelişimi sırasında, yavru sıçanlarda sinir hücrelerinin tümüyle olgun yapı kazanması, 21. günde tamamlanır.⁹ Ancak araştırmacılarca 14. günde ayırdedilebilen orta tip olgun sinir hücrelerinin dışında, öteki olgun sinir hücrelerinin ne zaman ayırdedilebildiklerini açıklayan kaynaklara rastlanılmamıştır. Bu nedenle tartışmanın bu bölümünde, araştırmacının özgün verileri sergilenmektedir.

Doğum sonrası 9. günde küçük tip, 15. günde büyük tip, 21. günde de orta tip III olgun sinir hücreleri ayırdedildi. Bu hücreler ergin sıçanların nukleus kaudatuslarında izlenenlerle eş yapısal özellikleri taşıyorlardı. Yavru sıçanlarda, orta tip II olgun sinir hücrelerinin gövdeleri gözlemlendi. Ancak doğum sonrası 12. günde bu hücrelerin dendrit dallarına benzer, daralma ve genişlemeler gösteren dendrit dalları saptandı. Az sayıda olan orta tip II sinir hücrelerinin gövdelerinin izlenemeyişi kesit uygunsuzluğuna bağlandı. Böylece sıçan nukleus kaudatusunda sinir hücreleri gelişiminin doğumdan sonra 21. günde tamamlandığı bir kez daha doğrulandı.

Özet

Bu çalışmada, embriyon (15-16,19-20 günlük) ve yavru sıçanlarda (1,3,5,7,9,12,15,17,19,21 günlük) nukleus kaudatus sinir hücrelerinin gelişme sürecindeki yapı değişiklikleri elektron mikroskobu düzeyinde incelendi. Tüm gruplarda, sinir hücresi tipleri ve ince yapı ayrıntıları tanımlandı.

Gelişme sırasında sitoplazmalarında, gelişmemiş az sayıda organel içeren ilkel sinir hücreleri 15-16 ve 19-20 günlük embriyonlarda gözlemlendi. 19-20 günlük embriyondan 21 günlük yavruya kadar, giderek azalan sayıda özellikle sitoplazmalarında granüllü endoplazma retikulumu gelişimi ve bağımsız ribozom artışı belirgin, gelişmekte olan sinir hücreleri ayırdedildi. Erginde ince yapı özelliklerini taşıyan

olgun orta tip I sinir hücreleri ilk kez doğum sonrası 7. günde saptandı. Doğum sonrası 9. günde küçük, 15. günde büyük, 21. günde orta tip III sinir hücrelerinin varlığı dikkati çekti.

Orta tip II sinir hücrelerinin gelişme sırasında gözlenememesi kesit alımıyla ilgili teknik nedenlere bağlandı.

KAYNAKLAR

1. Altman, J.: Autoradiographic and histologic studies of postnatal neurogenesis. III Dating the time of production and onset of differentiation of cerebellar microneurons in the rat. *J. Comp. Neurol.*, **136**: 269, 1969.
2. Angevine, J.B.: Time of origin in the diencephalon of the mouse. An autoradiographic study. *J. comp. Neurol.*, **139**:129, 1970.
3. Angevine, J. B., Sidman, R. L.: Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. *Nature*, **192**:766, 1961.
4. Fujita, S.: Analysis of neuron differentiation in the central nervous system by triated thymidine autoradiography. *J. Comp. Neurol.*, **112**: 311, 1964.
5. Langman, J. Guerrant, R. L., Freeman, B. G. : Behavior of neuroepithelial cells during closure of neural tube. *J. Comp. Neurol.*, **127**: 399, 1966.
6. Shimada, M., Langman, J.: Cell proliferation, migration and differentiation in the cerebral cortex of the golden hamster. *J. Comp. Neurol.*, **139**: 227, 1970.
7. Caley, D. W., Maxwell, D. S.: An electron microscopic study of neurons during postnatal development of the rat cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, **133**: 17, 1968.
8. Lu, E. J., Brown, W. J.: The developing caudate nucleus in the euthyroid and hypothyroid rat. *J. Comp. Neurol.*, **171**: 261, 1977.
9. Lu, E. J., Brown, W. J.: An electron microscopic study of the developing caudate nucleus in euthyroid and hypothyroid states. *Anat. Embryol.*, **150**: 335, 1977.
10. Bluemink, J. G., Maurik, P., Lawson, K.: Intimate cell contacts at the epithelial mesenchymal interface in embryonic mouse lung. *J. Ult., Res.*, **55**: 257, 1976.
11. Sato, T.: A modified method for lead staining of thin section. *J. Electronmicroscopy*, **16**: 133, 1967.
12. Ariens-Kappers, C. U.: The corpus striatum, its phylogenetic and ontogenetic development and functions. *Acta Psychiat.*, **3**: 93, 1928. Alınmıştır: Adinolfi, I. A. M.: The postnatal development of caudate nucleus: A Golgi and electron microscopic study of kittens. *Brain Res.*, **133**: 251, 1977.
13. Hewitt, W.: The development of the human caudate and amygdaloid nuclei. *J. Anat.*, **92**: 377, 1958.
14. Hewitt, W.: The development of the human internal capsule and lentiform nucleus. *J. Anat.*, **95**: 191, 1961. (Alınmıştır: Langman, J.: *Medical Embryology The Williams and Wilkins Comp.*, III. baskı.1975, s. 351.
15. Das, G. D., Altman, J.: Postnatal neurogenesis in the caudate nucleus and nucleus accumbens septi in the rat. *Brain Res.*, **21**: 122, 1970.
16. Das, G. D.: Gliogenesis during embryonic development in the rat. *Experientia*, **33**: 1648, 1977.

17. Paterson, J. A., Privat, A., Ling, E. A., Leblond, C. P.: Investigation of glial cells in semithin sections III. Transformation of subependymal cells into glial cells, as shown by radioautography after ^3H -Thymidine injection into the lateral ventricle of the brain of young rats. *J. Comp. Neurol.*, **149**: 83, 1973.
18. Privat, A., Leblond, C. P.: The subependymal layer and neighboring region in the brain of the young rat. *J. Comp. Neurol.*, **146**: 277, 1972.
19. Hinds, J. W.: Early neuron differentiation in the mouse olfactory bulb. II Electron microscopy. *J. Comp. Neurol.*, **146**: 253, 1972.
20. Shea, J. P.: Evolution of the nucleolus Purkinje cells during the postnatal development of the mouse. *Anat. Rec.*, **148**: 335, 1964.
21. Sturrock, R. R.: Development of the indusium. griseum. II. A semithin light microscopic and electron microscopic study. *J. Anat.*, **125**: 433, 1978.
22. Howard, E., Granoff, D. M., Bujnosky, P.: DNA, RNA and cholesterol increases in cerebrum and cerebellum during development of human fetus. *Brain Res.*, **4**: 697, 1969.
23. Bloom, W., Fawcett, D.W.: The cell and cell division. In: *A Textbook of Histology*. W. B. Saunders Comp., X. baskı. 1975, s. 35.

Sement-Protez Uygulamasında Meydana Gelen Ani Kan Basıncı Düşmesinin Refleks Uyaranlar Yönünden İncelenmesi

Dr. Ümit Akkoyunlu* / Dr. Abdurrahman Kutlu**

Total kalça protezi uygulamalarında sement ve protezin yerleştirilmesi anında ani ve geçici kan basıncı düşmesi olabilmektedir.^{5, 6, 9, 12, 13, 17, 18, 20} Arter içine kanül koyarak yapılan kan basıncı takiplerinde bütün vakalarda kan basıncı düşmesinin tespit edilebileceği ileri sürülmektedir.²¹ Kan basıncındaki ani düşmeler total kalça protezinin asetabular kesiminden ziyade femoral kesimin uygulanması anında meydana gelmektedir.^{2, 18, 20} Ameliyat öncesi devrede kan basıncı yüksek olan hastalarda ani kan basıncı düşmesinin daha fazla olduğu ileri sürülmüştür.^{10, 20}

Kalça protezi uygulamaları anında ortaya çıkan bu ani kan basıncı düşmesi absorbe olan sement monomerinin vazodilatatör etkisine,^{5, 9, 17, 18} işlem sırasında meydana gelen akciğer embolisine^{3, 7, 8, 19} ve refleks uyaranlara bağlı olabileceği ileri sürülmüştür.^{4, 13, 16}

Bu yazıda ani kan basıncı düşmesini intramedüller kesimde oluşan refleks uyaranlarla ilişkisini inceleyen deneysel bir araştırma sunulmuştur.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Aynı Fakülte Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalı Uzman Asistanı.

Materyel ve Metot

Deneyde 22 adet karışık cinsten, 1,7-4 kg ağırlıklarında, beyaz tavşanlar kullanılmıştır. Hayvanlar üç gruba (I,II,III) ayrılmış ve gruplar 8,8,6 hayvandan teşkil edilmiştir. Her deney grubunda sıra ile şu işlemler yapılmıştır:

Grup I: Hayvanlar 25 mg/kg nembupal (İ.V.) ile uyutuldu ve lokal saha temizliğinden sonra sağ kalçaya lateral insizyonla girerek femur üst uç ortaya çıkarılıp intertrokanterik kesimden tel testere ile kesildi ve femur 1/3 proksimal kesim medullası kürete edilip hazırlandı. Trakea sol yanından girerek sol karotis arter kanüle edilip kan basıncı takibi için civalı manometreye bağlandı. Sement toz ve sıvı kısımları karıştırılarak hazırlanmaya başlandı, kontrol kan basınçları ölçüldü. Sement medullaya yerleştirildi, ve hemen protez uygulandı (konik metal çubuk). Protezin uygulanmasından itibaren kronometre çalıştırılarak kan basıncında meydana gelen değişiklikler zamana göre kaydedildi. Sement iyice sertleşinceye kadar protezin bastırma işlemi ve kan basıncı takibi devam etti.

Grup II: I. deney grubundaki uyutma işleminden sonra Posterior insizyonla girerek medulla spinalis L 2-3 seviyesinden kesildi ve I. Deney grubundaki işlemler aynen yapıldı.

Grup III: I. Deney grubundaki uyutma işleminden ve femurun hazırlanmasından sonra protezin sapının uzanacağı seviyeye 0,5 cm mesafede 3,2 mm çapında tek korteksi ilgilendiren medullaya delik açıldı. Sement ve protez uygulaması anında medullar elemanların buradan drenajı sağlandı. I. gruptaki diğer işlemler aynen yapıldı.

Bulgular

TABLO I
GRUP I KAN BASINCI BULGULARI (mmHg)

Deney No	Kontrol Kan basıncı	Protez uygulamasından sonra kan basıncı	Düşme zamanı sn.
1	115	105	45
2	110	90	15
3	120	100	35
4	115	100	10
5	110	85	9
6	120	110	20
7	120	100	25
8	120	110	10
Ort.	116	100	21

P < 0.001

TABLO II
GRUP II KAN BASINCI BULGULARI (mmHg)

Deney No	Kontrol kan basıncı	Protez uygulamasından sonra kan basıncı
1	80	80
2	110	110
3	110	110
4	80	70
5	80	80
6	50	50
7	110	110
8	120	120

TABLO III
GRUP III KAN BASINCI BULGULARI (mmHg)

Deney No	Kontrol kan basıncı	Protez uygulamasından sonra kan basıncı
1	100	100
2	115	100
3	110	110
4	110	110
5	90	90
6	90	90

Tartışma

Kalça protezleri uygulaması anında meydana gelen ve daha ziyade femoral komponentin yerleştirilmesi anında ortaya çıkan ani kan basıncı düşmesi değişik zamanlarda meydana gelmektedir. Lettin ve arkadaşları¹² protezin yerleştirilmesinden hemen sonra; Philips ve arkadaşları¹⁸ protezin yerleştirilmesinden 12-90 sn sonra ve ortalama 32 mmHg olarak; Modig ve arkadaşları¹⁴ protez uygulamasından 40-90 sn sonra, ortalama 12,4 mmHg olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda I. deney grubunda ortalama 21 sn sonra ortalama 16 mmHg kan basıncı düşmesi olarak tespit edilmiş ve literatürde belirtilen klinik çalışmalarla uygunluk göstermiştir.

Kalça protezleri uygulaması anında ortaya çıkan ani kan basıncı düşmesini absorbe olan sement monomerinin vazodilatör etkisine bağlayanlar olmuştur.^{5, 9, 17, 18} Fakat sement yerine bone wax, parafin wax, plasticine gibi maddeler kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda se-

ment kullanımında olduğu gibi aynen ani kan basıncı düşmeleri olduğu gösterilmiştir.^{1, 16} Bazı yazarlar ani kan basıncı düşmelerinden, intramedüller kesimde protez uygulaması anında oluşan refleksleri sorumlu tutmuşlardır.^{4, 13, 16} Demir,⁴ epidural anestezi ile total kalça protezi uygulanan vakalarda kan basıncının genel anestezi altında uygulananlara göre daha düzenli seyrettiğini göstermiştir. Çalışmamızda II. deney grubunda medulla spinalis kesilerek intramedullar kesimde oluşacak refleks uyaranların üst merkezlere geçişi engellenmiş ve sement-protez uygulaması anında kan basınçlarında bir değişikliğin olmadığı tespit edilmiştir (Tablo II).

Deneysel çalışmalarda femura sement ve protez uygulanması anında intramedüller kesimde 860 torr,¹¹ 688 mmHg¹; klinik uygulamalarda da 4,2 atm.,¹⁵ 575 mmHg²¹ gibi yüksek basınçlar ölçülmüştür. İntramedüller kesimde oluşan bu yüksek basınçlar nedeniyle refleks uyaranların ortaya çıkması ve bunların üst merkezlere iletilip söz konusu olan kan basıncındaki düşüslere sebep olması bizim doğrulamak istediğimiz düşüncedir. Kan basıncı düşüşlerinin protez uygulamasından çok kısa süre sonra ortaya çıkması hadisenin humoral bir reaksiyonla olma düşüncesinden uzaklaştırmaktadır. Nitekim, bizim refleks yolu keserek yaptığımız uygulamada hiç kan basıncı düşmesi olmamıştır (bir hayvanda kan basıncı giderek düşmüş ve hayvan 12 dak. sonra ölmüştür). İntramedüller kesimde medullar elemanların sıkışması engellenerek (protez uygulaması anında distalden açılan delikten medullar elementlerin drenajı sağlanarak) yapılan deney grubunda da önemli sayılabilecek bir kan basıncı düşmesi olmamıştır (Tablo III).

Sonuç

Femura sement-protez uygulanması anında ani kan basıncı düşmesi meydana gelmektedir ve bu durum intramedüller kesimde medullar elementlerin sıkışması sonucu oluşan yüksek basınç nedeniyle ortaya çıkan refleks uyaranların üst merkezlere ulaşması ile ilgilidir. Femoral komponentin uygulanması anında medullar elementlerin drenajı etkili bir yolla yapılırsa kan basıncı düşmesi önemli ölçüde engellenebilecektir.

Özet

Sement-protez uygulaması anında meydana gelen ani kan basıncı düşmesinin, femur medullasında oluşan ve üst merkezlere iletilen refleks uyarılarla ilişkisini araştırmak amacıyla deneysel bir çalışma yapılmıştır. Deneyde 22 adet tavşan kullanılmıştır. Üç gruba ayırarak yapı-

lan çalışmada; I. grupta (8 hayvan), sement-protez uygulaması yapılırken arteriel kan basıncı takibi yapılmıştır. II. grupta (8 hayvan), medulla spinalis kesisi yapılmış, sement-protez uygulaması yapılırken kan basıncı takipleri yapılmıştır. III. grupta, (6 hayvan) femura delik açılmış ve sement-protez uygulaması anında kan basıncı takibi yapılmıştır. Bu uygulamalarla medulla spinalis kesisi yapılan grupta kan basıncı düşmesi olmamış, direk uygulama yapılan I. deney grubunda ort. 21 sn. sonra ort. 16 mmHg kan basıncı düşmesi tespit edilmiştir. Femura delik açarak yapılan uygulamada kan basıncı düşmesi olmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Breed, A. L.: Experimental production of vascular hypotension and bone marrow and fat embolism with methylmethacrylate cement. *Clin. Orthop.* **102**: 227, 1974.
2. Charnley, J.: In acrylic cement in orthopaedic surgery. Edinburg, Livingstone, 1970.
3. Dandy, D.J.: Fat embolism following prosthetic replacement of the femoral head. *Injury*, **3**: 85, 1971.
4. Demir, Ö.: Acrylic uygulamasını izleyen kan basıncı düşmeleri, ani ölümler ve önleyici anestezi yöntem. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni.* **6**: 311, 1973.
5. Ellis, R. H., Mulvein, J.: *Brith. Med. J.*, **2**: 528, 1972.
6. Frost, P. M.: *Brith. Med. J.* **3**: 524, 1970.
7. Gresham, G. A., and Kuczynski, A.: Correspondence cardiac arrest and bone cement. *Brith. Med. J.* **3**: 465, 1970.
8. Gresham, G. A., and Kuczynski, A., Rosborough, D.: Fatal fat embolism following replacement arthroplasty for trans cervical fracture of femur. *Brith. Med. J.*, **2**: 617, 1971.
9. Homsy, C. A., Tullos, H. S., Anderson, M. S., Differante, N. M., King, J. W.: Some Physiological aspects of prosthesis stabilization with acrylic polymer. *Clin. Orthop.* **83**: 317, 1972.
10. Jones, R. H.: Physiologic emboli changes observed during total hip replacement arthroplasty. *Clin. Orthop.*, **112**: 192, 1975.
11. Kahn, D. S., Pritzker, P. H.: The pathophysiology of bone infection. *Clin. Orthop.*, **96**: 12, 1973.
12. Lettin, A. W. F., Cole, P. V., Phillips, H., and Dandy, D. J.: Cardiovascular effect of implanted acrylic bone cement in man. *J. Bone Joint Surg.* **54-B**: 552, 1972.
13. Ling, R. S. M., and James, M. L.: Blood pressure and bone cement. *Brith. Med. J.* **2**: 404, 1971.
14. Modig, J., Busch, C., Olerud, S., Saldeen, T., and Warnbaum, G.: Arterial hypotension and hypoxemia during total hip replacement. The importance of thromboplastic products, fat embolism and acrylic monomers. *Acta. Anaest. Scand.*, **19**: 28, 1975.
15. Ohnsorge, J.: Some aspects of polymerising bone cement. *J. Bone Joint Surg.* **53-B**: 768, 1971.

16. Pelling, D., Butterworth, K.: Cardiovascular effect of acrylic bone cement in rabbits and cats. *Brith. Med. J.*, 2: 638, 1973.
17. Peebles, D. J., Ellis, R. H., Stride, S. D. K., and Simpson, B. R. J.: Cardiovascular effect of methylmetacrylate cement. *Brith. Med. J.*, 1: 349, 1972.
18. Phillips, H., Cole, P. V., and Lettin, A. W. F.: Cardiovascular effect of emplaced acrylic bone cement. *Brith. Med. J.*, 3: 460, 1971.
19. Sevitt, S.: Fat Embolism in patients with fractures hips. *Brith. Med. J.*, 2: 257, 1972.
20. Thomas, T. A., Sutherland, I. C., Waterhouse, I. D.: Cold curing acrylic bone cement. A clinical study of the cardiovascular side effect during hip joint replacement. *Anaestheziology*, 26: 298, 1971.
21. Tronzo, R. G., Kallos, T., Wyche, M. Q.: Elevation of intramedullary pressure when methylmetacrylate is inserted in total hiparthroplasty. *J. Bone Joint Surg.*, 56-A: 714, 1974.

Karaciğer Amip Absesi

Dr. Burhan Kayhan*

Amebiyasis dünyada geniş bir dağılıma sahiptir, tropik ve subtropik bölgelerin dışında ılıman iklimlerde dahi bulunabilir. Örneğin İsveç'de 1972 yılında 65 amebiyasis vakası saptanmıştır. Türkiye'de ise endemik olarak rastlanır, güney illerimizde daha sık olmak üzere amebiyasis insidansı % 1,2 ile % 17,2 arasındadır.

Tropikal bölgelerde yüksek oranda taşıyıcı vardır, bu bölgelere gelenler, çok fazla konsantrasyonda kist ile karşılaşılır, sağlık hizmetleri kötü olduğu zaman dışkı ile enfeksiyonun yayılımı kolaylaşır. Tropikal bölgenin yerli halkı, Avrupalılara oranla karaciğer amebiyasisine karşı daha dirençlidir. Muhtemelen bu, tekrarlanan temas sonucu oluşan kısmi immüniteye bağlıdır. Erişkin erkeklerde belirgin bir şekilde fazla görülmektedir. İntestinal enfeksiyon ile karaciğerde lokalize olması arasında geçen zaman süresi saptanamamıştır. *E. Histolytica*'nın vücuda yayılabilmesi için bakteri ile birlikte olması gerekli olabilir.¹⁰ Amibe ait enzim aktivitesi değişik olabilir ve bu, patojeniteyi belirleyebilir.¹⁴

Vena porta yoluyla karaciğere gelen amipler önce fokal infarktlara yol açarlar. Proteolitik enzimleriyle parankimada harabiyet yaparlar. Ortaya çıkan abse genellikle 5-10 cm çapındadır, merkezindeki nekrotik alan likefiye olur ve koyu kırmızı kahverengi püyü meydana getirir. İlk önceleri absenin kesin bir sınırı yoktur ve çevresindeki dokuda dejeneratif değişiklikler, damarlarda tromboz görülür. Püy içinde amip genellikle gösterilemez fakat abse duvarında organizmaları görmek mümkündür. % 20 vakada abse bakterilerle süperenfekte olur.

Vaka Takdimi

S. Kadir 41 yaşında 574268 protokol no ile karın ağrısı, bulantı, kusma şikayeti ile yatırıldı.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Doçenti.

Hikayesi: 5 sene önce sağ böğüründe ağrısı olmuş, sağ böbreğinde taş olduğu söylenmiş. 10 gün öncesine kadar bir şikayeti yokmuş. Bulantı, kusma ile idrar miktarının azaldığını söylüyor. Böğürlerinde ağrı olmuş. Halsizleşmiş. Birkaç gün süren bazen kırmızı renkte kanlı, bazen katran rengini andıran ishali olmuş. Günde 3 defa çıkarmış. Kaldırıldığı hastanede serum verilmiş ve üre yüksek bulunmuş. Hastanemize yollanmış.

Fizik Muayenesinde: Ateş: 36,5°C, N: 120/dak, KB: 90/60 mmHg, T: 25 dak. genel durum orta, dil kuru ve kabuklu. Batında yaygın hassasiyet var. Barsak sesleri hipokinetik, sağ lumbal bölge derin palpasyonla hassas.

Laboratuvar Bulguları: Hb: 14,95 % gm. BK: 9200/mm³, BUN: 220 % mg, K: 3-3,3 mEq/L, Na: 124 mEq/L, Cl: 89 mEq/L, CO₂ : 17 mEq/L. İ.V.P: Sağda L₂ hizasında 1x1 cm lik radyoopasite mevcut. Sol böbrek büyük. Sağ böbrek non fonksiyone.

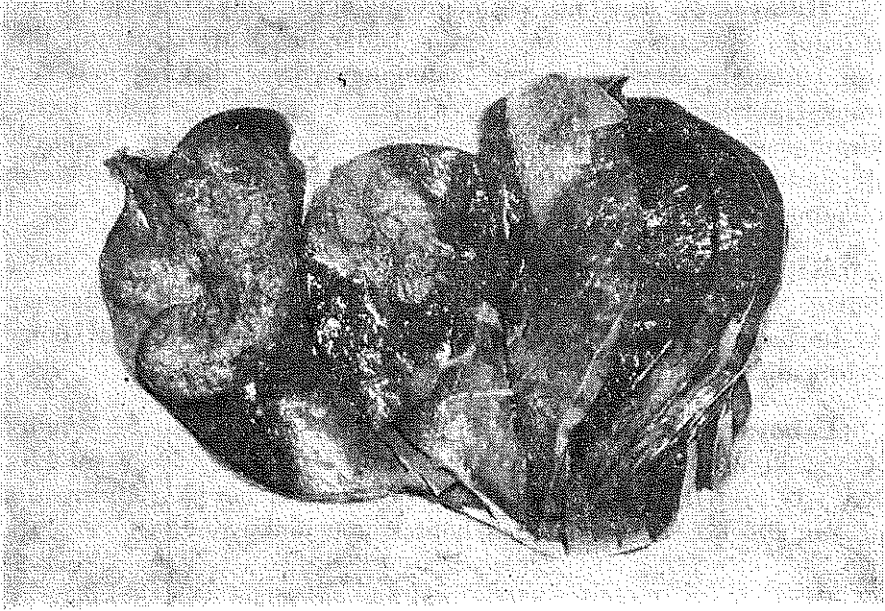
Direkt karın filminde: Sağda multiple gaz-mayi seviyeleri mevcut.

İleus tablosunu kontrol altına almak için müller abbot tüpü ile devamlı aspirasyon uygulandı. İntravenöz % 5 Dextrose + Serum fizyolojik + 30 mEq/KCl + 4x1 gm pentrexyll ve santral venöz basınç (CVB): 10-12 cm olacak şekilde mayii ayarlandı. Kısa bir süre sonra kardiyak ve solunum arresti ile exitus oldu. Post mortem karaciğer biyopsisi yapıldı. Karaciğer biyopsisi teşebbüslerinde biyopsi yerinden püy geliyordu. Parsiyel otopsi müsaadesi alındı. Aşağıdaki bulgular saptandı.

Otopsi Bulguları: OT 46.74

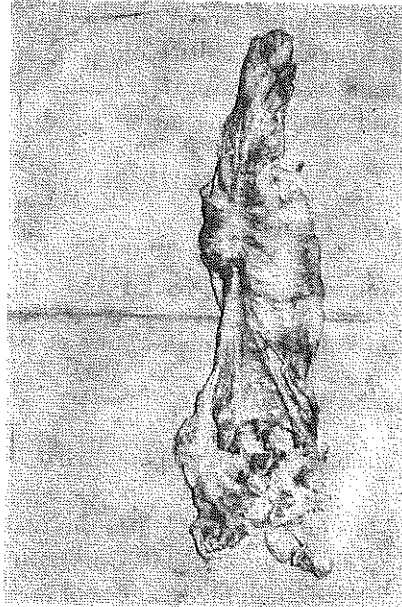
- Karaciğerde amebik apseler (Şekil 1).
- Çekum ve çıkan kolonda amebik kolitis ve perforasyon (Şekil 2).
- Perfore flegmenöz apandisit
- Nefrolitiazis bilateral ve fokal pyelonefrit.

Otopsi bulguları hastadaki ileus tablosunu izah etmektedir. Uzun süre devam eden böbrek bozukluğu (Şekil 3) hastanın vücut mukavemetinin kırılmasına ve barsak amebiyasisine yol açan; amiplerin vena porta ile karaciğere ulaşarak yaygın karaciğer amip abselerinin oluşmasına sebep olmuştur.



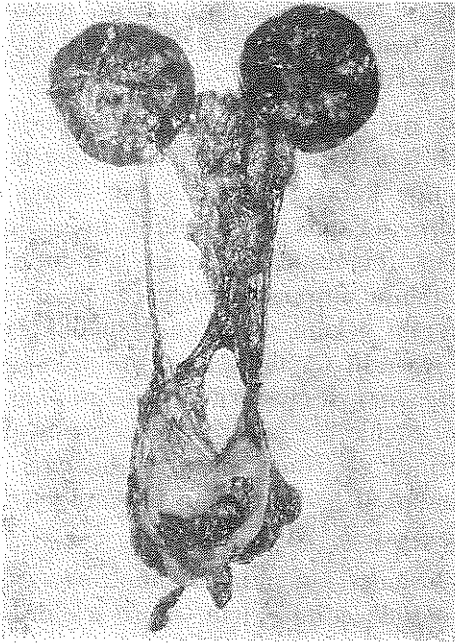
Şekil 1

Karaciğerde yaygın amebik abseler.



Şekil 2

Çekum ve çıkan kolonda amebik kolitis ve perforasyon.



Şekil 3

Nefrolitiazis bilateral ve fokal pyelonefrit.

Tartışma

Teşhis ve tedavi imkanlarının ilerlemiş olmasına rağmen karaciğer amip abseleri halen yüksek oranda ölüme sebep olmaktadır. Komplike olmayan amip abselerinde ölüm % 7 kadardır. Sekonder enfeksiyon eklenmiş karaciğer amip abselerinde prognoz kötüdür, % 50 mortalitesi vardır. Mortaliteyi etkileyen sebepler arasında: Semptomatoloji bakımından özel semptomların bulunmaması, bir çok hastalığın semptomlarını taklit etmesi, hastaların geç müraaat etmeleridir. Karaciğer yetmezliği, hemorajik diates, gastrointestinal kanamalar, hepatic koma, böbrek yetmezliği, septik şokda sonucu etkilemektedir.

Karaciğer amip absesi soliter veya multipl olabilir. Vakaların % 70'inde soliter ve büyük bir abse bulunur, % 30'unda ise 2-4 abse vardır. Abseler çoğu kez sağ lobda lokalizedir, sol loba yerleşme olasılığı değişik serilerde % 6-33 olarak bulunmuştur. Absenin sağ lobda daha çok görülme nedenleri şunlardır. Vena portanın sağ dalı daha geniş ve daha kısadır, sol lob daha küçüktür. İlginç diğer bir husus da vena porta yoluyla karın içi organlarından karaciğere ulaşan kanın damar içinde karışmaksızın seyrettiğinin gösterilmiş olmasıdır. Böylece çekumdan gelen kan karaciğerin sağ lobuna, rektosigmoid

bölgeden gelen kan ise sol lobuna gitmektedir. Rektosigmoid bölgede akut amip lezyonları hem daha seyrekler hem de daha erken tanı konularak daha iyi tedavi edilmektedir.

Gaita ve absede amip görülme şansı % 45 kadardır. Bizim vakamız erkek olup post mortem yapılan multipl karaciğer biyopsisi esnasında püy gelmiş otopsisinde karaciğerde geniş bir sahayı içine alan amip absesi tespit edilmiştir. Yapılan kültürlerde üreme olmamıştır. Abse duvarından yapılan biyopsilerde amip görülmüştür. Vakamızda karaciğer amip absesinin oluşmasına yol açan hazırlayıcı sebep otopside tespit edildiği gibi çekum ve çıkan kolonda perforasyona kadar giden yaygın amebiyasistir. Amip vena porta yolu ile karaciğere ulaşarak orada yerleşip abseyi oluşturmuştur. Amip abselerinde amipli dizanteri vakaların küçük bir kısmında mevcuttur. Bununla beraber vakaların dörtte birinde geçirilmiş dizanteri hikayesi vardır.¹⁶ Primer barsak enfeksiyonundan 30 yıl gibi uzun bir süre geçtikten sonra karaciğerde amebiyasis rapor edilmiştir.

Hastalığın teşhisinde kullanılan kompleman fiksasyon testi ile nonspesifik sonuçlar elde edildiği için, sınırlı şekilde kullanılmaktadır.⁹ İndirekt fluoresan antikor testi faydalıdır.⁸ İndirekt hemagglutinasyon testi hassastır ve özellikle toplum taramasında değerlidir (% 92-98) pozitif sonuç vermektedir.^{6,12} Enfeksiyondan yıllar sonra pozitif olarak kalabilir. Karaciğer amip absesi olan birçok hastada, gaita amip içermediği için serolojik inceleme en çok bu hastaların değerlendirilmesinde yararlıdır. Son yıllarda karaciğer amip abselerinin lokalizasyonunun tayininde ultrasound çalışmalarının önemine değinilmektedir.¹⁹

Karaciğer Amip Absesi Komplikasyonları: Akciğer veya plevraya açılması ampiyeme, hepato-bronkial fistüle ve akciğer absesine neden olur. Bu en sık açılma gösterdiği yerdir. Pnömoni veya akciğer absesi veya plevral effüzyon gelişen hastalar öksürük ile püy çıkarırlar.

Perikardiyuma açılma, sol lobe amip abselerinin komplikasyonudur.⁷

İntra peritoneal açılma, akut peritonit bulguları ile sonlanır.² Erken devrede hasta yaşarsa, prognoz iyidir. Sol lob abseleri küçük omentumun içine açılabilir.³

Portal vene, safra kanallarına veya gastrointestinal kanala açılma nadirdir. Amibik hepatitis ve abseye bağlı portal hipertansiyon, asit, varis teşekkül edebilir. Aspirasyon + metronidazol tedavisini takiben portal hipertansiyon ve varis kaybolabilir.¹³ Hastalığın tedavisinin temelini cerrahi tedavi teşkil etmektedir. İntestinal amebiyasistli hastalara steroid verildiği takdirde süratle karaciğer amip absesi gelişir bu

nedenle steroid tedavisine başlamadan önce amebiyasis tedavisi uygulanması gerekir.¹⁸ Karaciğer amip absesinin aspirasyonundan önce tek doz 2,4 gr. metronidazol ile olumlu sonuç alındığı rapor edilmiştir.⁴ Aspirasyon +günde 2 gr. tinidazole (Fasigyn) 2-3 gün süre ile uygulayarak karaciğer amip abselerinde iyi sonuçlar alınmaktadır.¹⁵

Amerika'lı araştırmacıların yapmış oldukları mukayeseli bir çalışmada karaciğer amip abseli vakalardan bir gruba 10 gün süre ile günde 750 mg metronidazole diğer bir gruba da günde 500 mg chloroquine 10 hafta süre ile uygulamışlar iki grup arasında sonuç olarak önemli bir fark bulamamışlardır.⁵ 8 gün süre ile günde 3,2 gr metronidazole + aspirasyon tedavisinin yetersiz kaldığı multiple amip abseleri emetin tedavisi ile kontrol altına alınabilmektedir.¹¹ Metronidazole +emetin +chloroquin tedavisi ve tekrarlanan aspirasyon tedavisine cevap vermeyen karaciğer amip abselerinde laparotomi ve drenaj tavsiye edilmektedir.¹⁷ Nadirde olsa aspirasyon + neomycin + emetin metronidazole tedavisine cevap vermeyen çevresi 1,7 cm kalınlığında fibröz kapsül ile çevrili ölümle sonlanan karaciğer amip abseleri gelişebilir.¹

KAYNAKLAR

1. Abjoye, A. A.: Drug and immuno-diagnostic resistant amoebic liver abscess in Ibadan: An elucidation of a possible mechanism. *J. Trop. Med. Hgy*: 70: 252, 1976.
2. Adams, E. B., Macleod, I. N.: Invasive amebiasis. I. Amebic dysentery and its complications. 2. Amebic liver abscess and its complications. *Medicine*: 56: 315, 325, 1977.
3. Barbour, G. L., Juniper, K. Jr.: A clinical comparison of amebic and pyogenic abscess of the liver in sixty-six patients. *Amer. J. Med.* 53: 323, 1972.
4. Bunnag, D. et al: Clinical trial of metronidazole low dosage in amoebic liver abscess: SE Asian, *J. Trop. Med, Pub, Hlth*: 6: 99, 1975.
5. Coehn, H. G, Reynolds, T. B. :USA. Comparison of metronidazole and Chloroquine for the treatment of Amoebic Liver Abscess. A Controlled Trial, *Gastroenterology*. 69: 35, 1975.
6. Healy, G. R., Kagan, I. G.: Use of the indirect hemagglutination test in some studies of seroepidemiology of amebiasis in the Western Hemisphere. *Hlth. Lab. Sci.* 7: 109, 1970.
7. Ibarra-Perez C., Green S. L., Calvillo-Juarez: Diagnosis and treatment of rupture of amebic abscess of the liver into the pericardium. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 64: 11, 1972.
8. Jeanes, A. L.: Evaluation in clinical practice of the fluorescent amoebic antibody test. *J. Clin. Path.* 22: 427, 1969.
9. Kasliwal, R. M., Kenney, M.: Significance of the complement fixation test in the diagnosis of amebiasis in an endemic area. *Brit. Med. J.* 1: 8737, 1966.
10. Knight, R., Schultz, M. G.: Intestinal parasites. *Gut.* 14: 145, 1973.

11. Koutsamans, K. G, et al.: Failure of metronidazole in a patient with hepatic amoebic abscesses. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **28**: 768, 1979.
12. Milgram, E. A., Healy, G. R.: Studies on the use of the indirect hemagglutination test in the diagnosis of amebiasis. *Gastroenterology.* **50**: 645, 1966.
13. Naik, S. R, et al: Reversible portal hypertension in amoebic liver abscess: a case report. *J. Trop. Med. Hyg.* **81**:116, 1978.
14. Neal, R. A.: Pathogenesis of amoebiasis. *Gut.* **12**: 483, 1971.
15. Quaderi, M. A. et al: Amoebic liver abscess and clinical experiences with tinidazole in Bangladesh: *J. Trop. Med. Hyg.* **81**: 16, 1978.
16. Sepulveda, B., Jinich, H.: Amebiasis of the liver. Diagnosis, prognosis and treatment. *Amer. J. Dig. Dis.* **4**: 43, 1959.
17. Sten, D. et al: Fulminating amoebic colitis. *Surgery*: **85**: 349, 1979.
18. Stuver, P. C, Goud, Th. JLM.: Corticosteroids and liver amoebiasis. *Brit. Med. J.* **2**: 394, 1978.
19. Vicary, F. R, et al: Ultrasound and amoebic liver abscess. *Brit. J. Surg.* **64**: 252, 1976.

Sıçan Çene Altı Tükürük Bezi Son Bölüm Salgı Hücrelerindeki Salgılamanın İnce Yapı Düzeyinde İncelenmesi*

Dr. Esin Aşan**

Şeröz türde salgı üreten dış salgı bezlerinde granülün hücreden atılım biçiminin hemen kesinlik kazanmasına karşın,¹⁻⁴ müköz granüllerin atılım biçimleri üzerinde bazı karşıt yorumların bulunması ilginçtir.

Sıçanda çene altı tükürük bezleri son bölüm hücreleri yapı olarak müköz hücrelere benzerler. Ancak ürettikleri salgının içeriği yönünden serö-müköz diye adlandırılırlar.^{5,6} Salgılama sürecinde olagelen hücre içi zar ilişkilerinin salgı içeriğine ve zarların kimyasal yapılarına bağlı olduğu ileri sürülmüştür.^{7,8,9} Bu konuda araştırmaların değişik yöntem ve yaklaşımlarla son yıllarda da süregelmesi salgılamada son sözün henüz söylenmediğini belgelemektedir.

Bu çalışmada fizyolojik işlevin belirginleştirilmesine bağlı olarak sempatik ve parasempatik farmakolojik uyarılımdan sonra; serö-müköz salgı granüllerinin atılım biçimleri elektron mikroskobu düzeyinde incelendi. Her iki uyaranla oluşan salgılama biçimleri karşılaştırılarak bu özel dış salgı birimindeki salgılamanın türünü ortaya koymak amacı güdüldü.

Materyel ve Metot

Araştırma için yaklaşık 200 gr ağırlığında İsviçre tipi albino sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar 24 saat aç bırakıldıktan sonra parasempatik

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışmalarından.

** Aynı Fakülte Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

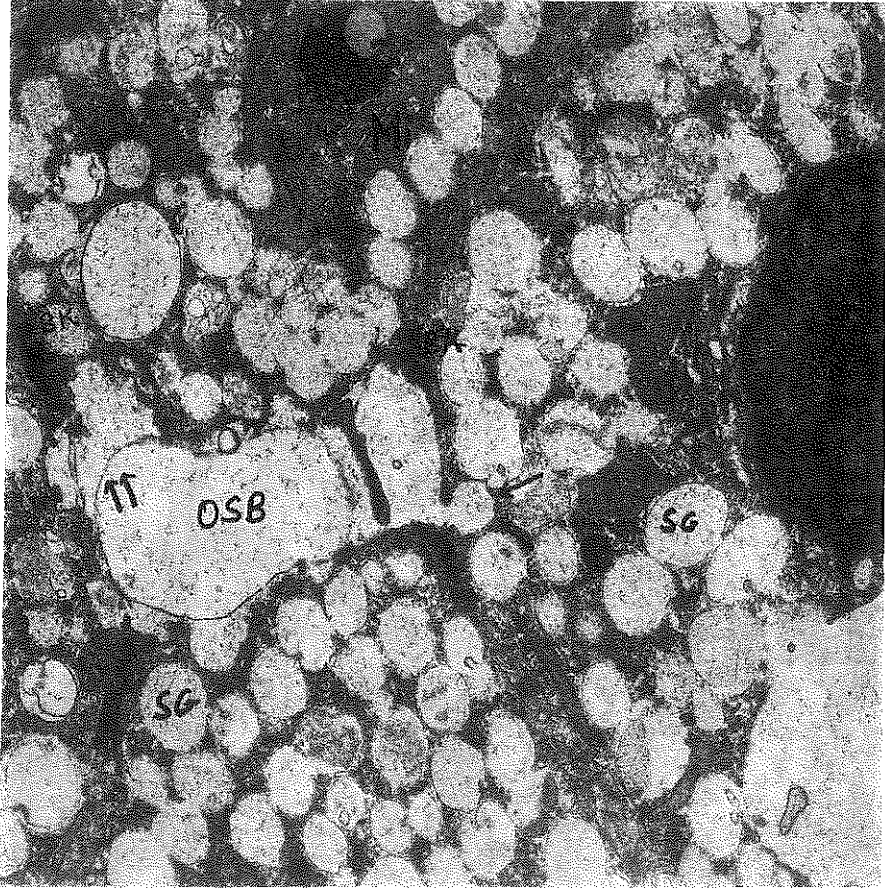
salgı uyarıcısı pilokarpin nitratın % 0,9 luk fizyolojik tuzlu su içindeki eriyiği 160 mg/kg olarak periton içi verildi.¹⁰ Sempatik salgı uyarıcısı olarak alupent (metaprotorenol sulfat) kullanıldı. Alupentin aynı çözeltilerdeki eriyiği 7 γ /kg olarak aynı yolla verildi.^{11, 12} Pilokarpin verilmesinden sonraki 15. dakika, 1,2,5,4,6,8,12. saatlerde; alupent verilmesinden sonraki 30 dakika 2,4,6,8,12,24. saatlerde öldürülen hayvanların submandibular tükürük bezleri çıkarıldı. Önce 1/15 M fosfat tamponu içindeki % 2,5 glutraldehid, % 1 akrolein karışımında 2 saat; daha sonra aynı tampon içindeki % 1 osmiyum tetroksid (OsO₄) içinde 1 saat süreyle ardarda tespit edildiler.¹³ Tespitten sonra dereceli etil alkollerden geçirilip araldite gömüldüler. İnce kesitler uranil asetat ve kurşun sitratla çift boyandıktan sonra Carl Zeiss EM 9S2 ye dönüştürülmüş EM 9A elektron mikroskobunda incelendiler.

Bulgular

Yapılan bu elektron mikroskobu çalışmasıyla sıçanda, çene altı tükürük bezlerinden serö-müköz salgı granülünün atılma sürecinde apikal hücre zarıyla granül zarı arasındaki ilişkiler her iki uyarılmada da benzerlikler gösterdiler. Ayrıca araştırmanın kontrol grubunu oluşturan aç bırakılmış sıçanlarda da salgılamamanın olaylandığını belgeleyen ince yapı değişimleri seçildi (Şekil 1, 2, 3). Ancak pilokarpinin güçlü, ivedi boşaltıcı etkisi; alupentinse uzun süreli yavaş boşaltıcı etkisi belirgindi, bu nedenle alupentle granül atılımı olaylanmasının yapı ayrıntıları daha iyi belirdi.

Uyarılmayla salgı granüllerinin birbirleriyle birleşip kaynaşmalarının arttığı gözlemlendi (Şekil 1, 2). Özellikle pilokarpinle etkilenmenin erken saatlerinde, hücreler içinde, bol miktarda salgı granüllerinin birleşmesinden oluşmuş yuvarlak ya da düzensiz biçimli kist yapıları ayırıldı (Şekil 2). Alupentle etkilenmeden sonra benzer yapılar gözlenmedi. Ancak uyarılmadan sonraki oldukça geç saatlerde yer yer granül kaynaşmasından oluşmuş salgı kitlelerinin dar bir ağızla orta salgı boşluğuna açıldığı izlendi (Şekil 3). Alupentle etkilenmeden sonra, salgı granüllerinin birleşip kaynaşma eğilimlerinin pilokarpine göre daha az olduğu saptandı (Şekil 4, 4a, 5, 6, 7). Uyarılmayla salgı atılımının, hızlanması sonucu orta salgı boşlukları (lumenler) genişledi. Ayrıca hücreler içinde genişlemiş orta salgı boşluklarının uzantıları, zarla çevrili içleri ince tanecikli bir materyelle dolu büyüklü küçük yapılar biçiminde ayırıldılar. Bu türden hücre içi yapılarada granül boşalımının olaylandığı gözlemlendi (Şekil 5, 6).

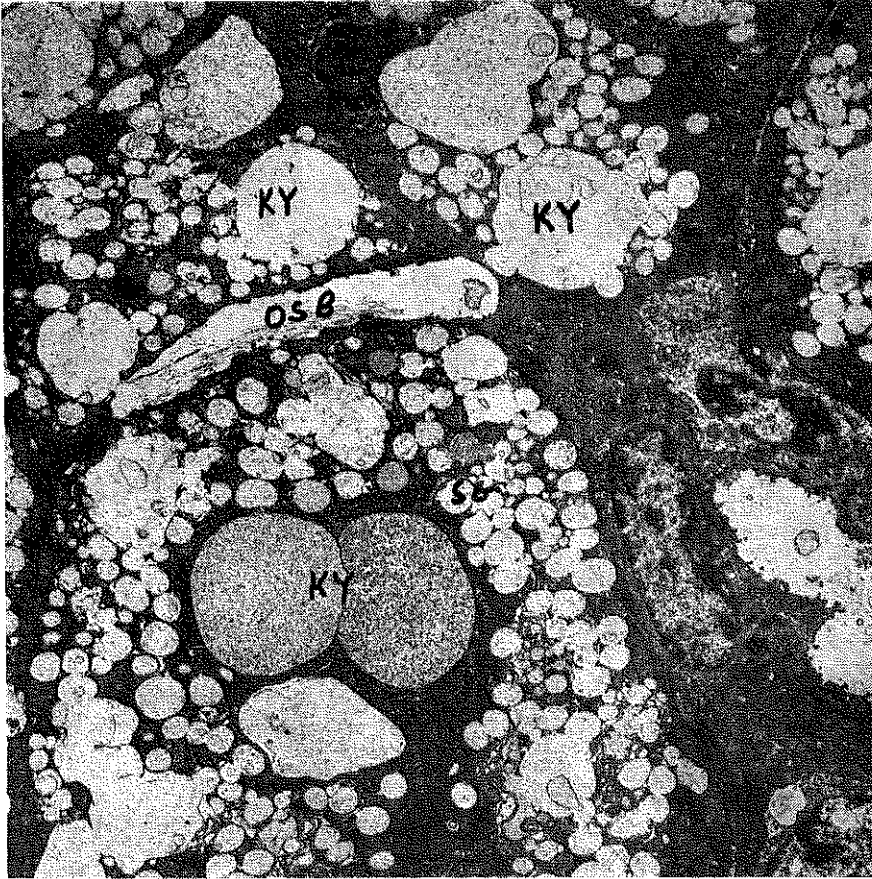
Granül zarıyla apikal yüz hücre zarı arasındaki ilişkiler çeşitliydi. Büyük büyütmelemlerle bu tür yapılar iyi gözlenebildiler. Granüllerin hücre



Şekil 1

Kontrol son bölümü çevreleyen hücrelerin orta salgı boşluğuna yakın bölümlerinin ayrıntılı yapıları gözleniyor. Salgı granüllerinin açılma bölgeleri çöküntüler biçimindedir (ok). Granül zarıyla hücre üst yüz zarının birleşmesinden oluşan birleşik zar ayırdediliyor (çift ok). OSB, orta salgı boşluğu; BK, bağlantı kompleksi; SG, salgı granülü; Mi, mitokondriyon, Uranil asetat, kurşun sitrat. X 14100

zarına tek tek açıldığı bölgeler çöküntüler biçiminde izlendiler. Orta salgı boşluğunda atılan salgının granül içeriğine göre daha az yoğun olduğu; ancak granül içindeki salgı gibi ince tanecikli bir yapıda olduğu ayırdedildi. Lumende yer yer düzensiz zar artıkları ilgiyi çekti (Şekil 4, 7, 8). Granüllerin tek tek hücre zarına değdikleri yerde granül zarıyla hücre zarının birleştiği ayırdedildi (Şekil 4a). Yer yer birleşik zarın zar yapısının bozulduğu, yırtılıp granül kapsamının orta boşluğa boşaldığı gözlemlendi (Şekil 1, 4a, 5). Böylece sık ve hızlı granül atılımının olaylandığı bölgelerde apikal yüz boyunca ardarda dizilmiş oldukça geniş

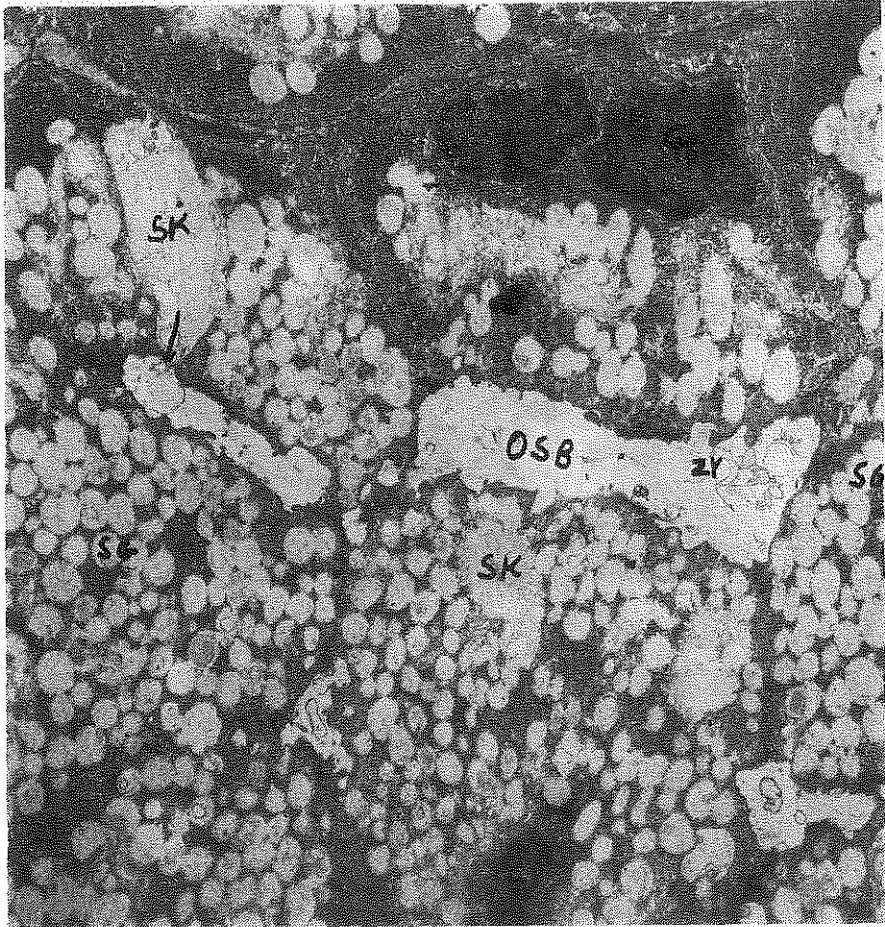


Şekil 2

Pilokarpine etkilenmenin 15. dakikasında bir son bölümün ince yapısı gözleniyor. Uyarılmayla salgı granüllerinin birleşmesinden oluşan büyük kist yapıları ilgiyi çekiyor. OSB, orta salgı boşluğu; KY, kist yapıları; SG, salgı granülü. Uranil asetat, kurşun sitrat. X 5700.

açıklıkları olan çöküntüler seçildiler (Şekil 4, 4a, 8, 9). Çöküntülerin dibindeki birleşik zarın arta kalan kısmı, apikal yüz hücre zarıyla sürmekteydi (Şekil 8,9).

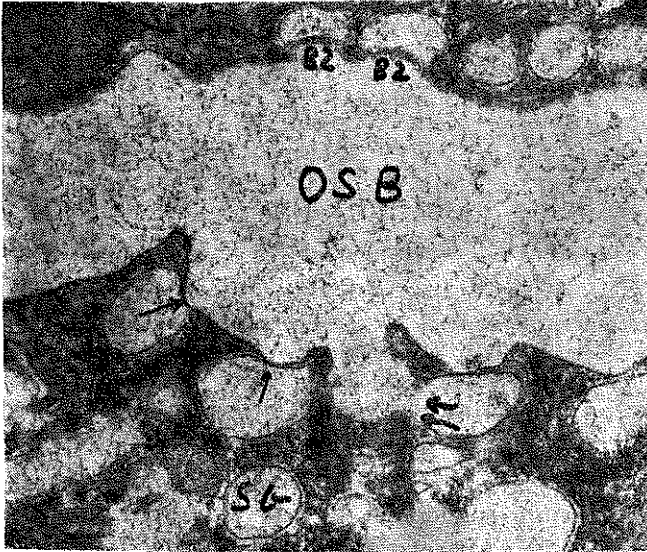
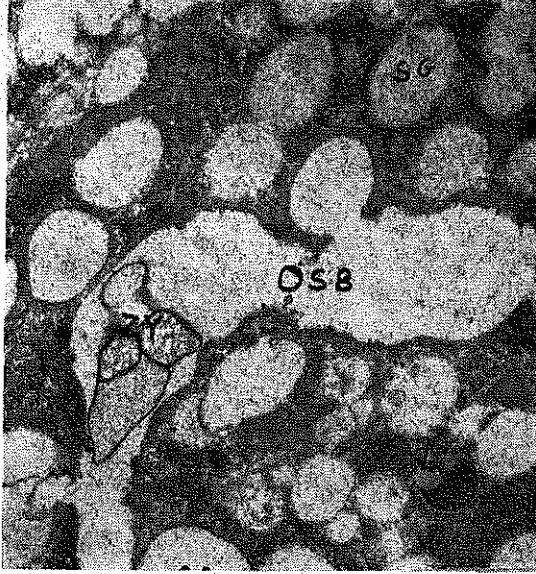
Böylece orta boşluğu çevreleyen apikal yüz hücre zarıyla, granül boşalımından arta kalan birleşik zarın kesintisiz olduğu belirlendi. Zarsız üst yüz açıklıkları oluşmadı (Şekil 8, 9). Özellikle alupentle etkilenmeden sonra granüllerin apikal hücre zarını itercesine, orta boşluğa yaklaştıkları ve belirgin bir çıkıntı oluşturdıkları seçildi (Şekil 5,6,7). Bu tür yapılarda granül zarının büyük bir bölümünü üst yüz hücre zarıyla birleşip geniş bir birleşik zar oluşturdıkları gözlemlendi (Şekil 5, 7). Böylesi



Şekil 3

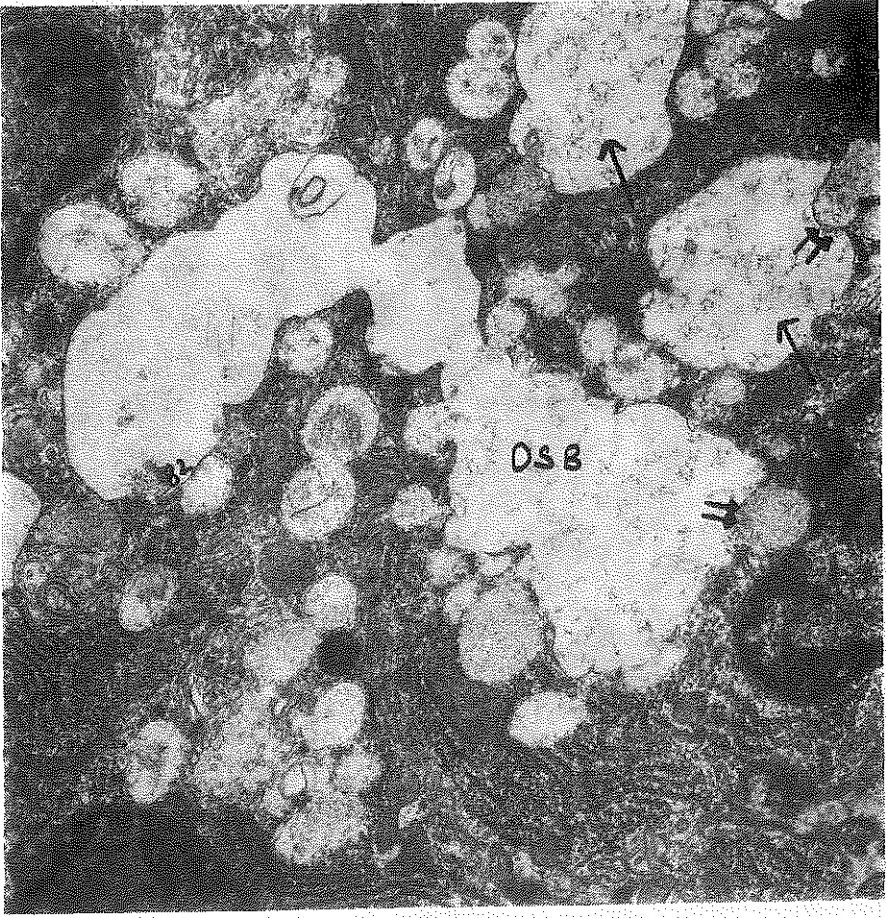
Alupentle etkilenmenin 6. saatinde bir son bölümün panoramik elektron mikrograf gözleniyor. Orta salgı boşlukları genişlemiş yer yer zar yapıları içermektedir. Granüllerin kaynaşmasından oluşmuş salgı kitlelerinin dar bir ağızla orta boşluğa boşaldığı dikkati çekiyor (ok). OSB, orta salgı boşluğu; SK, salgı kitleleri; SG salgı granülü. Uranil asetat, kurşun sitrat. X 5700

geniş zar ilişkilerinin sonucunda birleşik zarın yırtılmasından sonra, lumen boyunca oldukça geniş granül açılma bölgeleri oluştu (Şekil 5, 7, 8, 9). Granüllerin, üst yüz hücre zarına katılan zarları, orta boşluğu iyice genişletti. Çöküntülerin dibine yeni granül boşalmalarının oluşmasına neden oldu (Şekil 4a, 9). Böylece birbirini izleyen ardarda granül boşalmaları ayırıldı. Ancak üst yüz hücre zarına granül boşalımının sadece, eski granül boşalımına bağlı olmadığı; çöküntüsüz düzgün yapılu lumenlerde, tek tek granül atılımının belirginliği ilgiyi çekti



Şekil 4, 4a

Alupentle etkilenmeden sonraki 2. saatte son bölüm salgı hücrelerinin apikal yüz ayrıntılı yapıları izleniyor. Salgı granüllerinin tek tek boşluğa açıldıkları bölgelerde çöküntüler vardır. Granül zarıyla üst yüz hücre zarının birleştiği bölgelerde (ok) zar yapıları iyi korunmuştur (ok), granüllerin açılma bölgelerine çöküntülerin dibine yeni granül boşalması olaylanmaktadır (çift ok). OSB, orta salgı boşluğu; SG salgı granülü, ZY, zar yapıları; BZ, birleşik zar. Uranil asetat, kurşun sitrat. X. 14100



Şekil 5

Alupentle etkilenmenin 2. saatinde, son bölümlerden salgı granülü atılımının ayrıntıları gözleniyor. Orta salgı boşluğu hücreler içine ilerleyip yeni boşluklar oluşturmuştur (ok). Granüller yer yer orta boşluğa doğru kabaracak biçimde yaklaşmışlardır (çift ok). Yer yerde birleşik zarın yırtıldığı granül kapsamının orta boşluğa boşaldığı seçilmektedir. OSB, orta salgı boşluğu; BZ, birleşik zar. Uranil asetat, kurşun sitrat. X. 14100

(Şekil 4, 4a, 5, 9). Bazı örneklerde, orta boşluk uzantılarına salgılarını boşaltmakta olan granüllerin boşluğa doğru yer yer üzerlerini örten zarla birlikte belirgin bir tomurcuk oluşturacak biçimde sarktıkları gözlemlendi. Çıkıntının her iki yanında üst yüz hücre zarıyla granül zarı arasındaki devamlılık belirgindi (Şekil 6).

Bir tür şişme biçiminde orta boşluğa sarkan granülün boşalmasının ileri evreleri gözlenemedi. Her iki uyarılmayla da, uyarılmızsız salgılamada da orta boşlukta zar yapıları belirgindi. Ancak zar artıklarına



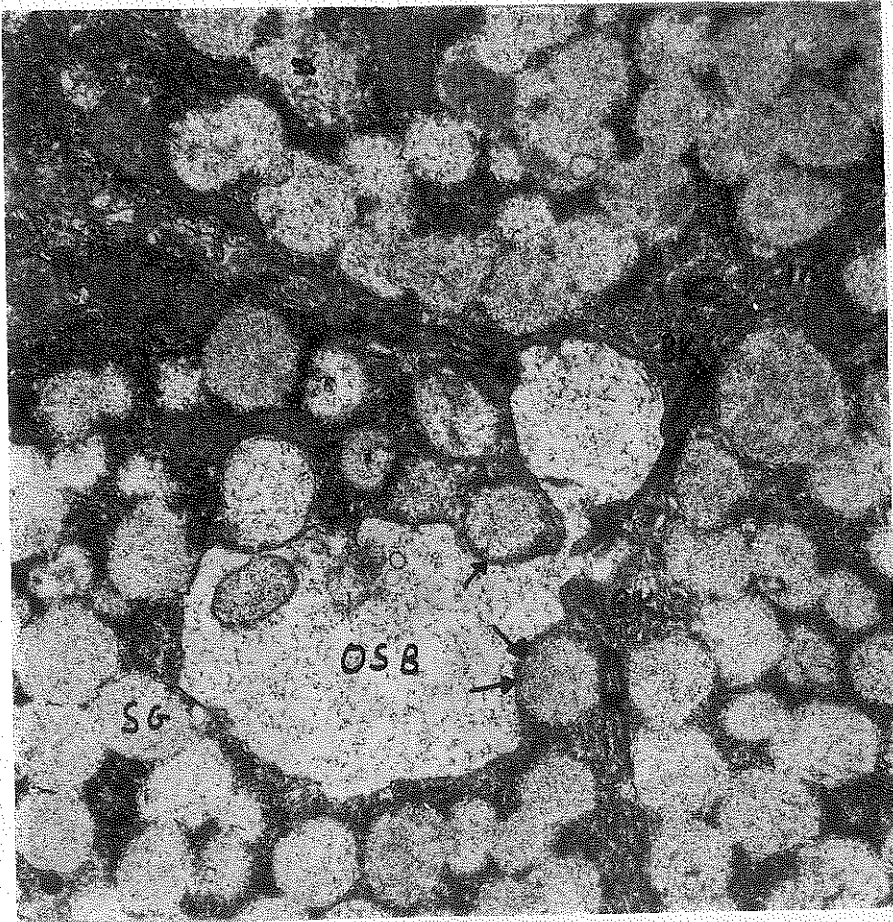
Şekil 6

Alupentle etkilenmenin 12. saatinde, bir son bölümün ince yapı ayrıntıları gözleniyor. Hücreler içinde genişlemiş orta boşluk uzantıları belirgindir. Bu bölgelere boşalmakta olan granüllerin üzerlerini örten zarla birlikte belirgin bir tomurcuk oluşturdukları seçilmektedir (ok). OSB, orta salgı boşluğu; SG, salgı granülü; Ç, çekirdek; GER granüllü endoplazma retikulumu. Uranil asetat-kurşun sitrat. X. 14100

salgılatıcı etkisi geç ve sürekli olan alupentle uyarılmış örneklerde daha sık rastlanıldı (Şekil 3, 4, 5,). Uyarılmayla hücrelerarası bağlantı komplekslerinin ve apikal yüz hücre zarının bütünlüğünü koruduğu ayırıldı (Şekil 6, 7, 8).

Tartışma

Dış salgı bezlerindeki salgılama döngüsü önemli hücre organellerini ilgilendiren değişik dönemlerden oluşur. Bunlar salgının hücreden atılması, ara dönem ve yeniden salgı granüllerinin oluşmaya başlaması

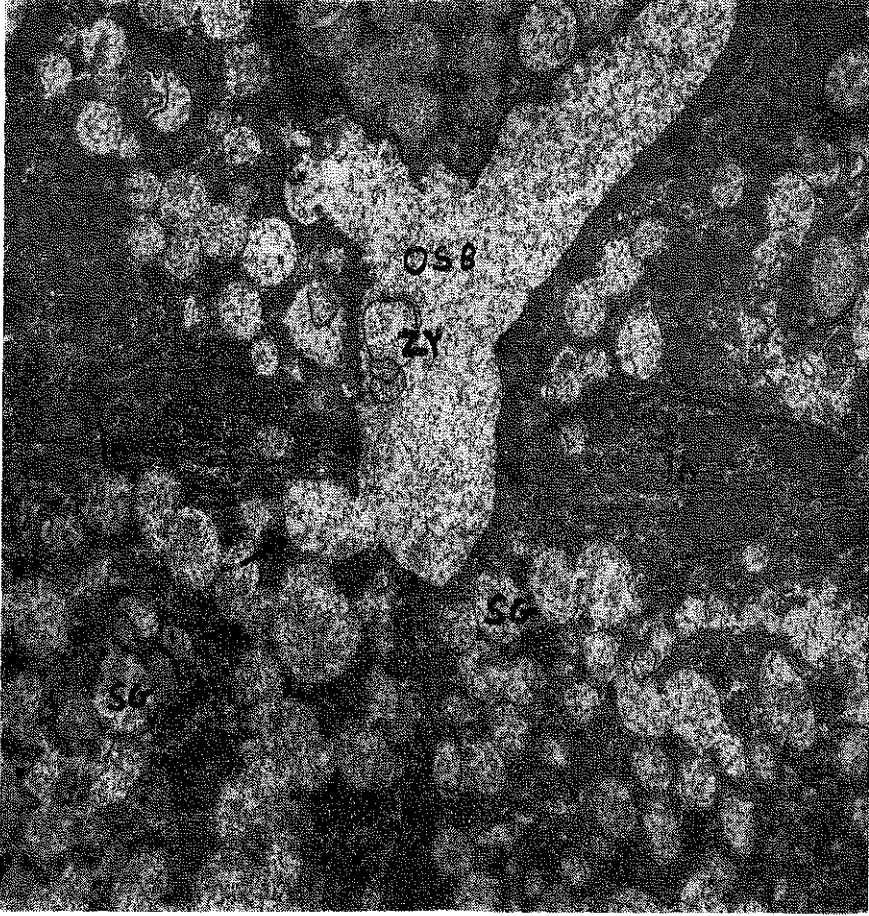


Şekil 7

Alupentle etkilenmeden 12 saat sonra, son bölüm hücreleri salgı granüllerinin, orta boşlukla olan ilişkileri gözleniyor, salgı granüllerinin üst yüz hücre zarını itercesine yaklaşıp, geniş bir birleşik zar oluşturdukları ilgiyi çekiyor (ok). OSB, orta salgı boşluğu; SG, salgı granülü; BK, bağlantı kompleksi; İa, interdigitasyon. Uranil asetat-kurşun sitrat. X. 14100

olarak belirlenir. Gerçekte bu dönemler birbirlerinden bağımsız değildir.¹⁴ Salgı yapan hücrelerin tümü eş zamanlı olarak uyarandan etkilenmezler.¹⁵ Ara dönemde salgı atılımıyla birlikte üretim ve biriktirme gözlenebilir.^{14, 16-19} Bu nedenle salgılama döngüsünü hücreden salgı granüllerinin atılması ve atılıma bağlı olarak hücre içi değişikliklerle salgı oluşumunun olaylanması diye ikiye ayırmak uygundur.

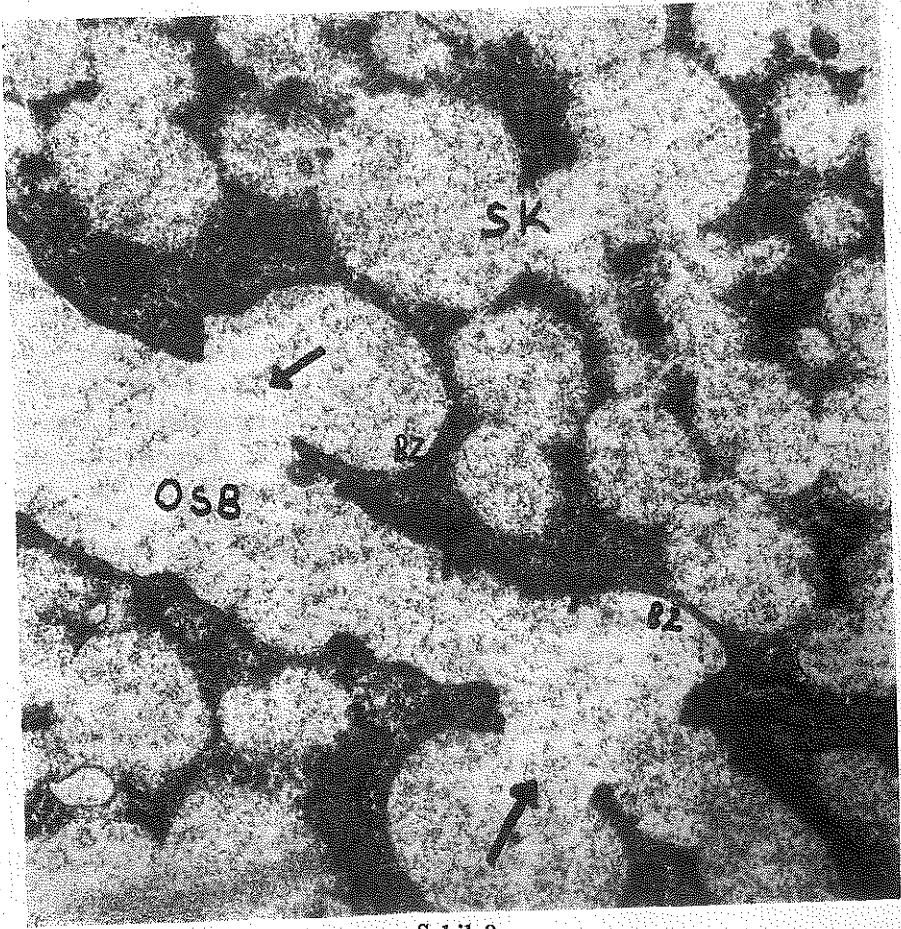
Seröz türde salgı oluşturan dış salgı bezlerinde granülün üst yüz hücre zarıyla kaynaşmasıyla birleşik zar oluşur. Daha sonra birleşik zarın açılmasını granül kapsamının orta salgı boşluğuna boşalması izler.¹⁻³



Şekil 8

Alupentle etkilenmenin 8. saatinde son bölüm salgı hücrelerinin apikal yüz ayrıntıları gözleniyor. Orta salgı boşluğunda zar yapıları, apikal yüz hücre zarının sürekliliği belirgindir. Granül boşalma bölgeleri çöktüntüler biçiminde geniş açıklıklar oluşturmuştur (ok). OSB, orta salgı boşluğu; SG, salgı granülü, ZY, zar yapıları; BK, bağlantı kompleksi; İn, interdigitasyon. Uranil asetat-kurşun sitrat. X. 14100

Müköz granüllerin atılım biçimleri üzerinde kesin bir görüş birliği yoktur. Trier,²⁰ insanda ince bağırsak Goblet hücrelerinde müköz granül atılımının bilinen seröz (zimogen) granülle eş biçimde olaylandığını ileri sürdü. Öteki müköz hücrelerde, örneğin sıçanda ince bağırsak Goblet hücrelerinde,²¹ insanda dudak tükürük bezlerinde,²² sıçanda dil altı tükürük bezlerinde⁷ granüllerin üst yüz hücre zarında oluşan açıklıklardan ya yapısı bozulmadan ya da bir parça çevreleyici zarla beraber atıldığı gözlenmiştir. Kim ve arkadaşları,⁷ sıçan çene altı tükürük bezinde granül atılımını normal ve uyarılmış (pilokarpin + izoprenalin)



Şekil 9

Alupentle etkilenmeden 2. saat sonra salgı granüllerinin orta boşluğa açıldığı bölgeler izleniyor (ok). Çöküntülerin dibindeki birleşik zarın üst yüz hücre zarıyla sürdüğü ve atılmaya hazırlanan granüllerin birleşip salgı kitleleri oluşturdukları seçiliyor. OSB, orta salgı boşluğu; SK, salgı kitlesi; BZ, birleşik zar. Uranil asetat kurşun sitrat. X. 25500

koşullarda incelediler. Muköz granül orta boşluğa doğru belirgin bir çıkıntı yapacak biçimde sarkar. Bir süre granül zarıyla hücre üst yüz zarının kaynaşmasından oluşmuş birleşik zar bu çıkıntının üstünü örter. Giderek incelen zarın genişçe bir bölümü parçalanır. Bu aralıktan zarla çevrili diğer granüller orta boşluğa atılırlar. Zarla çevrili granüllerle parçalanıp atılan zar artıkları geçici olarak miyeline benzer zar biçimlenmeleri oluşturur.

Miyelin zar biçimlenmelerinin yoğunlaşmış salgı ürünü değil de gerçek zar yapıları oldukları enzim aktiviteleri ölçülerek saptanmıştır.⁹

Uyarılmış koşullarda da atılım eş biçimde olaylanır; uyarılımin etkisiyle çabuk bir salya akımı olduğundan zar yapıları temizlenir ve zar artıkları gözlenmez.

Uyarılmadan sonra müköz granüller, ya salgılama sürecinde ya da salgılamadan hemen önce büyük kitleler oluşturacak şekilde birbirleriyle birleşirler. Bu oluşum salgılama sürecinde öteki sitoplazma organelerinin de atılmasını önler. Uyarılmış salgılamada gözlenen geniş yırtılmayla birlikte gelen ivedi salgı boşalması sonucunda sitoplazmanın oldukça önemli bir bölümü zarsız kalır. Bu bölümde ufak basık kesecikler dizilip etkin bir koruyucu tabaka oluşturur. Salgı materyeli ve zar parçacıkları dışında gerçek sitoplazma yitirilmesi yoktur. Müköz ve seröz granüllerin atılım biçimleri arasındaki en çarpıcı ayrıcalık müköz hücrelerdeki zar yitirilmesidir.⁷ Seröz hücrelerdeyse zar eklenmesi olmaktadır.^{1-4, 23, 24} Bu ayrıcalık temelde zarların değişik yapılarından ileri gelmektedir. Seröz granül zarıyla üst yüz hücre zarı arasındaki kimyasal benzerlik belkide granül zarının bir parçası olabilmesine nedendir.⁷ Kim,⁹ seröz ve müköz üst yüz hücre zarlarında zara bağlı enzim aktivitelerinde ayrıcalık olduğunu bildirdi. Müköz tür salgılamada granül zarının hücre zarına katılamayışı bu enzimatik değişikliğe bağlı olabilir. Müköz granüllerin birbirleriyle birleşmeleri, seröz granüllerinse ancak üst yüz hücre zarıyla birleştikten sonra atılım için bekleyen granüllerle birleşebilmesi seröz ve müköz granül zarları arasında fizikokimyasal ayrıcalıkların olabileceğini düşündürmektedir.⁷ Salgı granüllerinin (gerçek birleşip kaynaşma olmadan) dış zarları birbirlerine değip birleşik zar yapıları oluştururlar. Salgılatıcıların etkisiyle birleşik zar yapılarının yırtılıp büyük salgı kitleleri oluşturmaları eksositozise hazırlık niteliğindedir.²⁵⁻²⁷

Atılım Kim ve arkadaşlarının gözlediği gibi üst yüz hücre zarında yırtılma ve derin yarıkla, zar kaybı olmadan bilinen geleneksel seröz granül atılımı biçiminde olaylanır.²⁵ Tandler ve Poulsen,²⁷ kedide çene altı tükürük bezinde müköz granül atılımını normal koşullarda inceledi. Salgı granülü orta boşluğa doğru kabarır; granül zarıyla üst yüz hücre zarının kaynaşmasından oluşan birleşik zar hemen, tüm granül çevresini saracak kadar geniştir. Bu zar giderek inceliyor bir diyaframa dönüşür; incelen unit zarın geçirgenliği değişerek hücre içine su girer. Müköz salgı materyeli suyu emerek şişer, basıncın etkisiyle zar yırtılır. Granül kapsamı orta boşluğa boşalır. Orta boşlukta gözlenen zar parçacıkları unit zarın birleşik zardan sıyrılan artıklarıdır. Granül zarının, zarıyla birlikte bütün olarak atılımı gözlenmez. Sıçanda geleneksel müköz hücrelere benzer yapıdaki son bölümlerden izoprenalinin uyarıcı etkisiyle ortaya çıkan granül atılımının zimogen granül atılımına benzer

olduğu ileri sürülmüştür.^{14, 18, 19} Granül zarı hücre üst yüz zarını itercesine orta boşluğa doğru kabarır.^{14, 18} Birleşik zar yırtılıp açılır salgı boşalımı olaylanır. Granül zarının hücre zarıyla birleşme bölgelerinden geri kalan kısımlar hücre üst yüzünde çöküntüler biçiminde izlenir. Atılım sürecinde granüllerin kaynaşmaya eğilimleri artar. Giderek artan eksositoz sonucu genişleyen orta salgı boşluğu hücre içine doğru uzantılar yapar. Hücrelerarası aralıklar belirginleşmiştir.^{14, 19} Bogart,¹⁴ orta boşlukta zar artıkları bulunmadığını Radley,¹⁸ seyrek zar artıklarının ve zarla çevrili müköz granüllerin bulunduğunu bildirdiler.

Geniş zarsız üst yüz kırıklarının yetersiz tespite bağlı olduğu savunulmuştur.^{14, 25, 27} Strum ve Karnowsky,²⁸ normal koşullarda sıçanda çene altı tükürük bezinden serö müköz granül atılımının apokrine benzer bir biçimde olaylandığını ileri sürdüler. Tandler ve Erlandson,²⁹ normal; Schramm ve arkadaşları³⁰ uyarılmış koşullarda salgı granüllerinin üst yüz hücre zarına doğru uzanan kısa, yalancı ayaklar (psödopodlar) oluşturduklarını bildirdiler. Bu ayakların hücre zarıyla birleşerek granül kapsamının orta salgı boşluğuna atıldığını ileri sürdüler.

Yapılan bu araştırmada, atılım sürecinde, apikal hücre zarıyla granül zarı arasındaki ilişkiler, her iki uyarılmayla benzerlikler gösterdiler. Ayrıca kontrol gruplarında da, salgılaşmanın olaylandığını belgeleyen zar ilişkileri ayırıldı. Ancak uyarılmayla salgılaşmanın belirginleştiği granül zarı hücre zarı ilişkilerini gözleme olasılığının arttığı izlendi. Pilocarpinin hızlı ivedi salgı boşaltıcı etkisiyle erken saatlerde granül boşalımı egemen oldu. Alupentin uzun süreli ve yavaş boşaltıcı etkisi belirgindi. Bu nedenle granül atılım sürecinde zar ilişkileri daha iyi gözlenebildi. Her iki uyarılmayla da granüllerin, birbirleriyle birleşme eğilimleri arttı. Orta salgı boşlukları genişledi ve hücre içlerine doğru uzanan ufak salgı boşlukları oluştu. Granüllerin tek tek, apikal yüze açıldıkları bölgeler çöküntüler biçiminde ayırıldı. Bu zarın birleşik zar yapısı olduğu fikrine katılındı. Yer yer granüllerin apikal hücre zarına ya da hücre içindeki, salgı boşluklara doğru belirgin bir tomurcuk oluşturacak biçimde sarktığı gözlemlendi. Bu bölgede zar ilişkisinin çok geniş olduğu izlendi. Böylece birleşik zarın yırtılmasıyla genişçe bir aralıktan granül kapsamının boşaldığı ayırıldı. Geniş zarsız üst yüz açılmalarının oluşmadığı gözlemlendi. Ayrıca granülün yapısı bozulmadan zarıyla birlikte atılımda izlenmedi. Bu türden yapıların hücreyi birden salgılaşmaya fazlaca zorlamayla oluşmuş dejenerasyonlar ya da tespit yetersizlikleri sonucu gözlemlendiği kanısına varıldı. Granül atılımının apokrine benzer bir biçimde olaylandığı görüşünü destekleyecek ince yapı değişimleri, her iki uyarılmada da yoktu. Ayrıca uyarılmayla, granüllerin psödopoda benzer ayaklar aracılığıyla kapsamlarını boşalttıkları da izlenmedi.

Uyarılmış koşullarda granül biçiminin değişmediği izlenen tüm örneklerde belirgindi. Granül atılımının öteki müköz hücrelerden ayrı olduğu belirlendi.

Goblet hücrelerinde dudak tükürük bezlerinde ve dil altı tükürük bezlerinde olduğu gibi granülün bir parça çevreleyici zarla birlikte atıldığı izlenimi alınmadı. Granül boşalımının ya şişip, lumene doğru sarkarak ya da, seröz granüller gibi üst yüz hücre zarıyla granül zarının birleşmesi yoluyla olaylandığı, gözlendi. Ancak seröz granüllerden farklı olarak granül zarıyla üst yüz hücre zarı arasındaki ilişkinin (birleşik zarın) çok geniş olduğu belirgindi. Bu yolla birleşik zarın yırtılıp ayrılması sonucu geniş ve derin çöküntülerin oluştuğu izlendi. Birleşik zarın yırtılmasının ayrıntıları ayırdedilmedi. Orta salgı boşluğuna gözlenen zar yapılarının birleşik zarın yırtılıp ayrılan artıkları olduğu düşünülürdü.

Özet

Bu çalışmada parasempatik ve sempatik farmakolojik uyarılımdan sonra sıçanda çene altı tükürük bezi son bölüm salgı hücrelerindeki salgılama biçimi ince yapı düzeyinde incelendi. Her iki uyarılmaylada salgı granüllerinin atılmaya hazırlık niteliğindeki hücre içi kaynaşmaları belirgindi. Ancak sempatik salgılatıcıların uzun süreli yavaş salgılatıcı etkisi nedeniyle, salgılama sürecindeki zar ilişkileri iyi gözlenebildi. Salgılamamanın sürekli olduğu ve her iki uyarılmaylada benzer bir salgılamamanın olduğu saptandı. Salgılamamanın geniş zar kaybı ve üst yüz kırıkları olmadan, olaylandığı, gözlendi. Granül zarıyla üst yüz hücre zarı arasında bazen düz, bazen de üst yüz hücre zarını itip belirgin bir tomurcuk oluşturacak biçimde geniş ilişkisi ayırdedildi. Birleşik zarın yırtılıp granül kapsamının lumene boşaldığı seçildi.

KAYNAKLAR

1. Amsterdam, A., Ohad, I., Schramm, M.: Dynamic changes in the ultrastructure of the acinar cell of the rat parotid gland during secretory cycle. *J. Cell. Biol.*, **41**: 753, 1969.
2. Hand, A. R.: The fine structure Von Ebners gland of the rat. *J. Cell. Biol.*, **44**: 340, 1970.
3. Parks, H. F.: Morphological study of the extrusion of secretory materials by the parotid glands of the mouse and rat. *J. Ultr. Res.*, **6**: 449, 1962.
4. Rhodin, J. A. G.: *Histology a Text and Atlas*. New York, Oxford University Press, London Toronto, 1974, s. 84.
5. Shackelford, J., Wilborn, W. H.: Structural and histochemical diversity in mammalian salivary glands. *Ala. Jour. Med. Sci.*, **5**: 180, 1966.

6. Spicer, S. S., Duvenci, J.: Histochemical characteristics of mucopolysaccharides in salivary and exorbital lacrimal glands of the rat. *Anat. Rec.*, **149**: 332, 1964.
7. Kim, S. K., Nasjleti, C. E., Han S. S.: The secretion process in mucous and serous secretory cells of the rat sublingual gland. *J. Ultr. Res.*, **38**: 371, 1972.
8. Meldolesi, J., Jameison, J. D., Palade, G. E.: Composition of cellular membranes in the pancreas of the guine pig. *J. Cell. Biol.*, **49**: 130, 1971.
9. Kim, S. K.: The cytochemical localization of adenylate cyclase activity. In mucous and serous cells of the salivary gland. *J. Supramol. Struct.* **4**: 185, 1967.
10. Scott, B. L., Pease, D. C.: Electron microscopy of induced changes in the salivary glands of the rat in: Sreebny, L. M., Meyer, J. (Eds), *Salivary glands and their secretions*. Pergomon press. London. 1964, s, 13. Alınmıştır: Cutler, L. S., Chaudry, A. P.: Release and restoration of the secretory granules in the convulated granular tubules of the rat, submandibular gland. *Anat Rec.*, **176**: 405, 1973.
11. Herman, H., Pelz, H.: Metaproterenol a new bronchodilator comparison with isoprotorenol. *Am. Jour. Med. Sci.*, **97**: 321, 1967.
12. Martindale the extrapharmacopoeia, ed. by Blacow. N. W.: The pharmaceutical. Press, 1972, s. 33.
13. Bluemink, J. G., Maurik, P., Lawson, K.: Intimate cell contacts at the epithelial mesenchymal interface in embryonic mouse lung. *J. Ultr. Res.*, **55**: 257, 1976.
14. Bogart, B. I.: Secretory dynamics of the rat submandibular gland. *J. Ultr. Res.*, **52**: 139, 1975.
15. Tamarin, A., Serebny, L. M.: The rat submaxillary gland. A correlative study by light and electron microscopy. *J. Morph.*, **117**: 295, 1965.
16. Kramer, M. F., Poort, C.: Protein synthesis in the pancreas of the rat after stimulation of secretion. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.*, **80**: 475, 1968.
17. Lillie, J. H., Han, S. S.: Secretory protein synthesis in the stimulated rat parotid gland. *Jour. Cell. Biol.*, **59**: 708, 1973.
18. Radley, J. M.: Ultrastructural changes in the rat submaxillary gland following isoprenaline. *Z. Zellforsch.*, **97**: 196, 1969.
19. Takahama, M., Barka, T.: Electron microscopic alterations of submaxillary gland produced isoprotorenol. *J. Ultr. Res.*, **17**: 452, 1967.
20. Trier, T. S.: Studies on small intestinal crypt epithelium I. The fine structure of the crypt epithelium of the proximal small intestine of fasting humans. *J. Cell. Biol.*, **18**: 599, 1963.
21. Neutra, M., Leblond, C. P.: Synthesis of carbohydrate of mucus in the Golgi complex as shown by electron microscope radiographs of goblet cells from rats injected with glucose H³. *J. Cell. Biol.*, **30**: 119, 1966.
22. Tandler, B., Denning, C. R., Mandel, I. D., Kutscher, H. A.: Ultrastructure of human labial salivary glands. I. Acinar secretory cells. *J. Morph.*, **127**: 383, 1969.
23. Nevalainen, T. J.: Effects of pilocarpine stimulation on rat pancreatic acinar cells an electron microscopic study with morphometric analysis. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, **210**: 1, 1971.
24. Simson, J. A.: The secretory response of the parotid gland to isoprotorenol. *Anat. Rec.*, **160**: 429, 1968.
25. Neutra, R. M., Schaffer, S. F.: Membrane interactions between adjacent mucous secretion granules. *Jour. Cell. Biol.*, **74**: 983, 1977.

26. Palade, G. E., Bruns, R. R.: Structural modulations of plasmalemma vesicles. *J. Cell. Biol.*, **37**: 633, 1968.
27. Tandler, B., Poulsen, J. H.: Fusion of the envelope of mucous droplets with the luminal plasma membrane in acinar cells of the cat submandibular gland. *J. Cell. Biol.*, **68**: 775, 1976.
28. Strum, J. M., Karnowsky, J. M.: Ultrastructural localization of peroxidase in submaxillary acinar cells. *J. Ultr. Res.*, **31**: 323, 1970.
29. Tandler, B., Erlandson, R. A.: Ultrastructure of baboon parotid gland. *Anat. Rec.*, **184**: 115, 1976.
30. Schramm, M., Selinger, Z., Salomon, Y., Eytan, E., Batzri, S.: Pseudopodia formation by secretory granules. *Nature*. **240**: 203, 1972.

Amebiasis

Dr. Burhan Kayhan* / **Dr. Hasan Telatar**** /
Dr. Şükran Karacadağ** / **Dr. Burhanettin Sellioglu*****

Küçük bir protozoa olan Entamoeba histolitica'nın oluşturduğu enfeksiyon, Amebiasis bugün dünyanın her yerinde bilhassa tropikal ve subtropikal bölgelerde sık görülmektedir. Büyük epidemiler 1933 de Chicago, 1956 da İndiana'da görülmüştür.³

Bugün Amerika'da amebiasis nadirdir. Genellikle kötü sağlık koşullarında yaşayan kızilderililerde ve düşük sosyo-ekonomik koşullar altında yaşayan güney ve güneybatı bölgeleriyle, akıl hastanelerinden rapor edilmektedir.

Grossman, Hindistan'da barış gücü personeli üzerinde yaptığı araştırmalarda % 57 sinin Entamoeba histolitica ile enfekte olduğunu bunların ancak % 17 sinde amebik kolitisin görüldüğünü neşretmiştir.²

İsrail'de⁷ amebiasis'e % 10 oranında rastlanılmıştı. Afrika'da bazı hastane istatistiklerine bakıldığında amebiasis'in ölüm sebeplerinin hala başında geldiği görülür.⁸

Memleketimizde, amip enfeksiyonuna, güney ve güneydoğu bölgeleri, başta olmak üzere, sanitasyon koşullarının bozuk olduğu sahalarda yaşayanlar arasında sporadik olarak rastlanmaktadır.¹⁵

Amebiasis tanısı kesinleşmiş üç amipli kolit vakasını neşretmeyi, ayırıcı tanısı ve tedavisi üzerinde durmayı yararlı bulduk.

Vaka Takdimleri

Vaka 1: F. Atasoy 37 yaşında bekâr. Avukat. Giriş: 3.7.1973. Protokol No: 433192. Şikâyeti: Karın ağrısı ve kanlı ishal.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü Doçenti.

** Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bilim Dalı Profesörü.

*** Aynı Fakülte Parazitoloji Bölümü Öğretim Görevlisi.

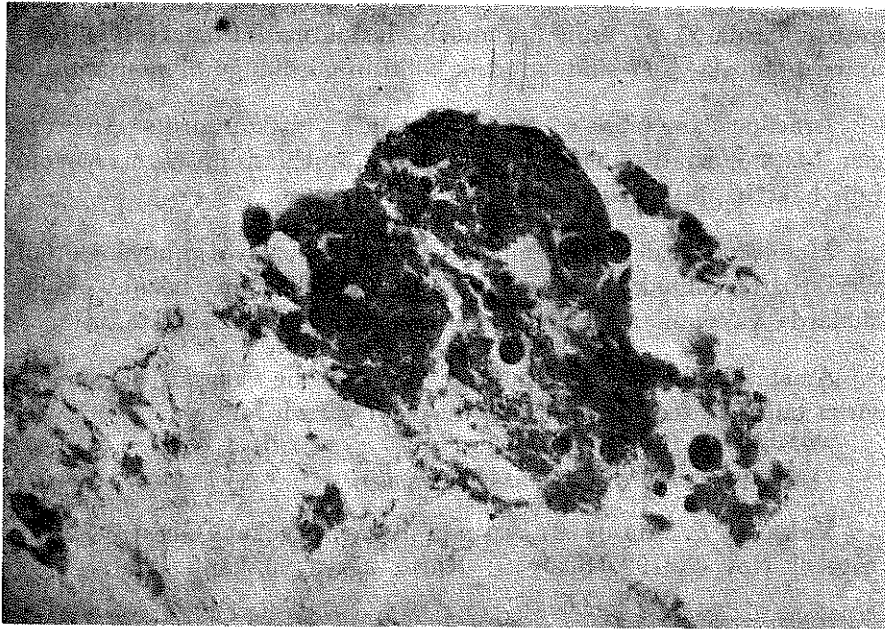
Hikayesi: Bir hafta önce kanlı, sümüklü ishal başlamış. Gündüzleri 5-6, geceleri 2-3 defa karın ağrısı ile kanlı ishal oluyormuş. Ateşi 37-38°C arasında seyrediyormuş. Kilo kaybetmiş, kesin ne kadar olduğunu bilmiyor, tuvaletten çıktığı zaman kendisini çok halsiz hissediyormuş.

Müracaat ettiği hastanede amip tanısı konmuş. Emetin + Duspatalin + Olinkol tedavisine alınmış. 4 cü ampul emetin yapıldıktan sonra başdönmesi, taşikardisi (140/dak.) olmuş, bu nedenle kliniğimize yatırıldı.

Fizik Muayenesinde: Ateş 37,1°C, Nabız: 96/dak, Solunum: 20/dak, Tansiyon: 120/80 mmHg. Şuur açık, soluk ve halsiz görünümde. Barsak sesleri hiperkinetikti. Diğer sistem bulguları normaldi.

Rektosigmoidoskopik muayenede rektum ve sigmoidin alt kısmında 4-8 mm çapında ülserler, mukozada fragilite ve granüler görünüm saptandı.

Bu ülserlerden alınan biopside (Şekil 1) ve yayma preparatlarında trophozoitlere rastlanılmıştır.



Şekil 1

Vaka 1: Doku içinde amipler görülmektedir. (Hematoxylen-Eosin X 640 defa büyütülmüştür).

Hastada yapılan biosimik, hematolojik ve akciğer film tetkikleri normal bulundu.

Hastaya 10 gün süre ile günde 3x750 mg metronidazole (Flagyl) verildi. Tedavinin ikinci gününden itibaren ishal sayısı azaldı. 7 ci gününde ishal tamamen kesildi. Tedaviyi müteakip hastanın iştahı normale döndü ve kilo almaya başladı.

On günlük tedavinin sonunda yapılan rektosigmoidoskopik muayenesinde evvelce görülmüş olan ülserlerin tamamen kaybolduğu tespit edildi. İlaç kesildikten sonra 10 gün ara ile 3 defa dışkı muayenesi yapıldı. Entamoeba histolitika kist veya trophozoite rastlanmadı. Hasta 1 ay ara ile 6 defa kontrole geldiğinde hiç bir şikayeti olmadığı gibi, kilo aldığı görüldü. Rektosigmoidoskopik muayenesi tekrarlandığında, mukozanın tamamen normal olduğu görüldü. Gaita muayenesi kontrollerinde ise Entamoeba histolitika görülmedi.

Vaka 2: O.Oflas 65 yaşındaki hasta 26. 9.1973 tarihinde 149514 Protokol No ile ishal şikayetiyle yatırıldı.

Hikayesi: Ağustos ayında başlayan ishali bir aydan beri günde 5-6 defa köpüklü, sıvı kıvamda devam etmiş. Ondan sonraki ay günde 15-20 defa çıkmaya başlamış. Son 20 gündür gaitası kanlı geliyormuş. Karın ağrısı ile ishal şeklinde dışarı çıkıyor gaitadan sonra karın ağrısı hafifliyormuş. İştahı azalmış, 10 kilo kadar kaybı olmuş.

Öz geçmişinde 35 yıl önce sarılık, çocukken sıtma, 1960 yılında fitik ameliyatı geçirdiği saptandı.

Fizik Muayenesinde: Ateş: 37,5°C, Nabız: 86/dak, Solunum: 24, Tansiyon: 145/90 mmHg. Hasta dehidrate idi. Karında yaygın hassasiyet vardı. Karaciğer kosta kenarını 3 cm geçiyordu. Deri turgor, tonüsü azalmıştı. Barsak sesleri hiperaktifti.

Laboratuvar Bulguları: Hb: 8,75, BK: 7000, Kemik iliği kan kaybı ile uyumlu idi. BUN: 52-10 % mg, Na: 100-135 mEq/L, Cl: 60-110 mEq/L, K: 1,8-5,6 mEq/L, TSP: 3,9-5,8 % gr, Alb: 1,6-2,9 % gr, Globulin: 2,2-3 % gr, AKŞ: 70 % mg, SGOT: 5-17 Ü, SGPT: 5-16 Ü.

EKG de: İskemik ST çökmeleri ve ekstrasistoller mevcuttu.

Kolon grafisinde: Rektumdan çekuma kadar yaygın derin ülserler saptandı. (Şekil 2).



Şekil 2

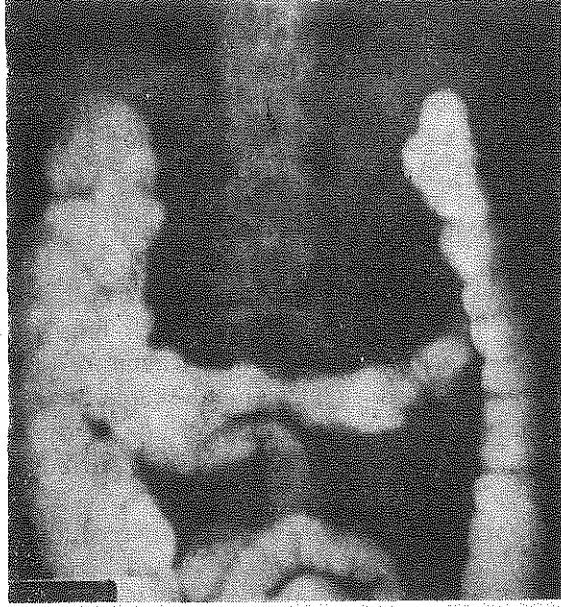
Rektumdan Çekuma kadar yaygın ülserler görülüyor.

Rektosigmoidoskopik muayenede çapları 3-12 mm arasında değişen yaygın ülserler görüldü. Ülserler arasında kalan mukoza intaktı. Ülserlerin kenarından alınan biopside dokuda *Entamoeba histolitika* tespit edildi. Ülser kenarlarından alınan kanlı müküslü ifrazatdan yapılan yaymaların muayenesinde de trophozoitler görüldü.

Amebiasis tanısı konularak 10 günlük 3x750 mg metronidazole tedavisine alındı. Serum proteinlerinin düşüklüğüne bağlı olarak ekstremitelerde (+++) ödem gelişti. Plazma ve kan transfüzyonları ile ödemleri kontrol altına alındı. Hastanın bazen trinitrine ihtiyaç gösteren anjinal ağrıları oldu. Barsak şikâyetleri Flagyl tedavisi ile kontrole girdi. Kalp yönünden stabil duruma geldikten sonra taburcu edildi. 6 ay süre ile ayda 1 defa rektosigmoidoskopik ve dışkı muayeneleri yapıldı ve normal bulundu. Amebiasis tedavisinden 4 yıl sonra çekirilen kolon grafisi Şekil 3'de görülmektedir.

Vaka 3: A.Albayrak 26 yaşında, Mobilyacı. Giriş: 20.7.1979 Protokol No: 1121181 kanlı ishal şikayeti ile kliniğimize yatırıldı.

Hikayesinden: 46 gün önce rektal kanamasının olduğu, bu kanama ile birlikte kanlı ishalin başladığı, önceleri gündüz 8-10 sefer, gecede en az 10 sefer tuvalete gittiği, gaitasının su kıvamında olduğu,



Şekil 3

Tedaviden 4 yıl sonra kolon grafisi görülüyor.

son günlerde ismini bilmediği bir antidiareik tablet kullandığı, bundan sonra günde 4-5 sefer daha katı kıvamda, üzerinde parça parça kan bulan gaita yapmaya başladığı, gaitasının pis kokulu olduğu, tuvalete gitmeden önce karnında hafif bir ağrı olduğu, defekasyondan sonra rahatladığı, bazen tuvalete gitme isteği olduğu halde bir süre beklediği, sonradan gittiğinde gaitasının hafif siyahça renkte olduğu, bu ara en çok geceleri olan bazen terlemeyle birlikte gelen ancak hiç ölçmediği ateşinin olduğu, titremesinin olmadığı, hastalığının başlamasından bu yana 10 kg'a yakın zayıflamasının olduğu tespit edildi.

Öz Geçmişinde: Bir yıl önce yine aynı aylarda rektal kanamasının olduğu, gaitasının civık ve kırmızı renkte olduğu, gittiği doktorun, hemoroid tanısı koyarak ismini bilmediği bazı ilaçlar, merhem verdiği saptandı.

Fizik Muayenesinde: Ateş: 38,5°C ,N: 110/dak. ritmik, T: 20/dak. düzenli, TA: 120/80 mmHg. Şuur açık ve koopere. Karın hafif içeri doğru çökük, karaciğer üst hududu 6. ICA'da alt kenarı kosta altında 4 cm. hassas olarak palpabl, dalak 2 cm. palpable, barsak sesleri hiperkinetik olarak bulundu.

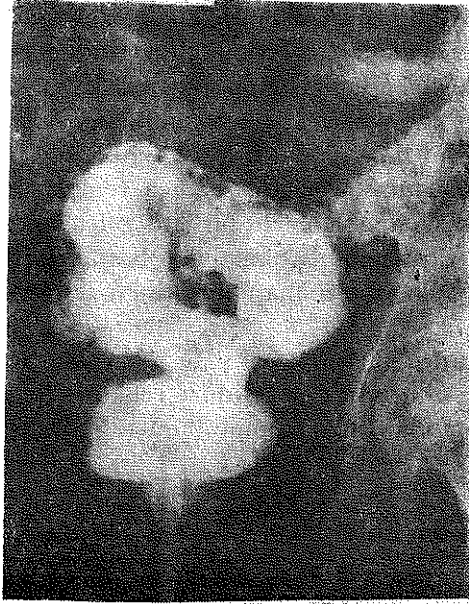
Laboratuvar Bulguları: Hb: 12-7,5 % gr., BK: 7690/mm³, Hct: 36 %, sedimentasyon: 60-50 mm/saat. BUN: 13 % mg, AKŞ: 66 % mg, Na: 141 mEq/L, K: 3,8 mEq/L, Cl: 100 mEq/L, Alkalen fosfataz: 7,5 KA., SGOT: 23 Ü, SGPT: 20 Ü, TSP: 6-6, 7 % mg, Alb: 3,8-2,6 % mg, Globulin: 3,4-2,9 % gm. Ca: 7 % mg, kreatinin: 1 % mg. Kan Grubu: A Rh (-), AuAg (-), Anti Au (+), PTZ: H. 23 ", N. 15".

EKG: Sinüs taşikardisi.

Rektosigmoidoskopik muayenede mukoza frajil, granüle, yer yer peteşiler, özellikle 5 ci cm. den itibaren 4-15 mm çapında multipl zımba ile delinmiş ülserler saptandı. Amip yayması (-) bulundu. Tedavi altında yapılan kontrol rektosigmoidoskopik muayenelerde 5 ci cm. den itibaren polipoid yapılar ve aralarında derin ülserler, ülserlerin mukoza altında birbiri ile iştirakte olduğu görüldü.

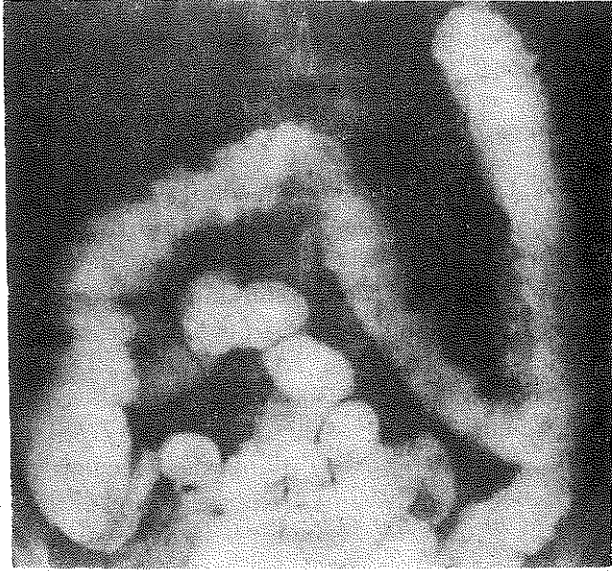
Rektal Biopsi: Amibik kolitis olarak rapor edildi.

Kolon Grafisinde: Rektumdan çekuma kadar tüm kolon duvarında derin ülserlerin bulunduğu bu ülserlerin mukoza altından birbiri ile iştirakte bulunduğu (Şekil 4, 5) görülmektedir.



Şekil 4

Rektumda derin ülserasyonlar görülmektedir.



Şekil 5

Çekuma kadar yaygın ülserasyonlar görülmektedir.

Amebiasis tanısı konularak 10 gün süre ile 3x750 mg Flagyl tedavisi uygulandı. Kontrol rektosigmoidoskopik muayenede ülserlerin devam etmesi sebebiyle günde 40 mg intramüsküler emetin tedavisine başlandı. Tedaviye rağmen özellikle akşam saatlerinde 38-39,5°C varan ateş ve 24 saatte 15-20 defa kanlı ishali devam ediyordu. Kolonu dinlendirmek amacı ile günde 2000 cc 17,5 % dextrose + 1000 cc serum fizyolojik + 60 mEq/L KCl intravenöz verilmeye başlandı. Kanlı ishale bağlı olarak Hb: 7,5 % gr. a kadar düştü kan transfüzyonu ile Hb yükseltildi. Hastanın genel durumu gittikçe bozuldu. Bilinci kapandı, ağırlı uyaranlara cevabı yoktu. Solunumu yüzeyeldi. patellar reflex ve babinski bilateral (+) di. TA: 70/50 mmHg idi. Tablo metabolik ensefalopatiye bağlandı. Dekort 4x4 mg. İV, Reomakrodex 500 cc/ gün başlandı. Serum Na: 110 mEq/ L bulunduğu için 200 cc 3 % lük NaCl verildi. Lumbal ponksiyonda basınç 14 cm su, BOS berrak, amip (-), 2 adet lökosit olduğu tespit edildi. Verbal uyaranlara gözünü açarak cevap verebiliyordu. Vücudunda yaygın petesi ve ekimozlar çıktı. TA: 60/40 mmHg ya düştü. İntravenöz 750 mg prednizolon verildi. Periferik yaymasında trombosit görülmedi, Burr hücreleri (+), lökositler hakimdi, toksik granülasyon vardı. Taze rektal kanama ve dış etlerinde kanama başladı. Karında distansiyon gelişti, barsak sesleri alınamıyordu. Nazogastrik sondadan hematemez vasfında ma-

teryal geldi. DIC testleri (+) idi. Kolonda derin ülserasyonlar nedeni ile heparinize edilmedi. Kardiyak arrest oldu. Yapılan resesütasyona cevap alınmadı.

Tartışma

Dışkı ile çıkarılan Entamoeba histolitika kistleri başkaları için enfeksiyozdur. Dışkı ile pislenmiş sebze, meyve ve sularla bulaşır. Kistler, trophozoidlerin aksine gastrik aside, suda parçalanmaya, su temizleme sistemlerinde kullanılan klorür konsantrasyonlarına ve oda sıcaklığında beklemeye dayanıklıdır. Pişirme ile ölürler. Sindirim sistemine giren kistler, ince barsakta, hazımla açılır. Terminal ileumda dört nükleuslu metakistik amipten dört tane hareketli trophozoid meydana gelir. İşte bunlar hastalığa sebep olur.¹³ Hareketli olan trophozoidler çekumda kolonize olurlar. Bunlardan bazıları ankiste olup dışkı ile atılırlar. Diğer bir kısmı; barsak cidarını istila edip 79 % çekal bölgede, 29 % ise rektosigmoid bölgede rastlanan lezyonlara sebep olurlar. Pek nadir olarakta, ince barsak ve apandisit'te lezyonlar yapabilirler.¹⁵

Entamoeba histolitikanın barsakta yerleşip hastalık yapabilmesi için bakterilerin mevcudiyeti söz konusudur. Bakterilerden arındırılmış, E. histolitika ile enfekte edilen kobaylarla yapılan çalışmalar, bakteri olmadıkça barsakta hastalığın gelişmediği gösterilmiştir.¹⁶ Metronidazolun amebiasis tedavisindeki etkisi kısmen anaerobik bakterilere karşı bilinen aktivitesine bağlı olabilir.

Mukozaya yapışan amipler; salgıladıkları dokuları eriten proteolitik enzim yardımıyla dokuyu eritir submukozoya geçerler. Buradan da yanlara yayılabilirler. Buralarda, ağzı dar, bir şişe manzarasında tipik amip ülserlerini meydana getirirler. Amipler ise bu tip ülserlerin, kaide ve kenarlarında bulunurlar. Bazende trophozoidler, barsak cidarında ilerleyip perforasyon ve peritonite sebep olurlar.¹

Sık görülen diğer bir komplikasyon da amiplerin mezenter venüllerinden geçerek karaciğere ulaşmasıyla; amipli hepatit, karaciğer apsisi ve nadiren de beyin ve deri apselerine sebep olmasıdır.

Barsak amebiasisin semptomları, bütün kolon hastalıklarını taklit edebilir. Bilhassa ülseratif kolitis ile makroskopik ve mikroskopik olarak birbirinden ayırmak oldukça zordur.²⁰ Histopatolojik olarak dokuda amip görüldüğü takdirde tanı koymak mümkün olur. Kati teşhis için taze dışkıda veya rektosigmoidoskopik muayene ile alınan parçadan E. histolitikanın görülmesiyle konur.¹⁷ Bir çok

laboratuvarda parazitolojide yetişmiş eleman yoktur. Bu yüzden örnekler sıklıkla yanlış yorumlanır. Oda ısısında bırakılabilir. Bu trofozoitlerin erimesine ya da tanınmaz hale gelmesine yol açar.⁹ En iyi sonuç için örnekler alındıktan sonraki 1 saat içinde inceleme yapılmalıdır. Gecikme olacağı tahmin ediliyorsa örnekler buzdolabında 4°C de tutulmalı veya formalin ve polivinil alkol fiksatifi içinde korunmalıdır. Düşülen başka bir büyük hata incelemeye etkisi olacak maddeler almakta olan hastalardan alınan örneklerin incelenmesidir.¹⁰

TABLO I

PARAZİT İÇİN GAİTA İNCELEMESİNİ ETKİLEYEN MADDELER

Antibiotikler	Hipertonik tuz
Tetrasiklinler	Sabun
Sulfonamidler	Musluk suyu
Antiparazitik ilaçlar	Antasidler
Antiprotozoal ilaçlar	Radyolojik kontrast madde
Laksatifler	Baryum sülfat
Castor oil (Hint yağı)	Antidiaretik preparatlar
Magnezyum hidroksid	Bizmut
Lavmanlar	Kaolin bileşikleri

Daha önce yapılmış bir çok gaita incelemesi (-) sonuç verdiğinde organizmayı ortaya koymak için rektal biopsi yapılması çok kıymetlidir. Mukoza eksudatı genellikle amip içerir. Eksuda varsa ayrılarak biopsi örneği ile birlikte incelenmelidir. Eğer eksuda parazitolojik inceleme için yapılan sigmoidoskopi sırasında elde edildiyse bir cam pipet ya da metal alet kullanılması önemlidir. Çünkü amipler pamuğa yapışırlar.

Amebiasis teşhisi için serolojik testler faydalı ve yardımcıdır. İndirek hemaglutinasyon, indirek immunofloresant, Caunter current immunoelektroforez ve agar jel diffüzyon testleri ekstra intestinal amebiasis tanısında (92-98 %) pozitifdir. Aktif intestinal enfeksiyonda biraz daha az (80-90 %) pozitifdir. Kist çıkaran asemptomatik hastalarda ise pozitiflik oranı daha azdır.⁹ Amibik karaciğer apsesi olan bir çok hastada, gaita amip içermediği için serolojik inceleme en çok bu hastaların tanısında yararlıdır. Amibik kolitli hastalara steroid¹⁹ verilmesiyle fetal sonuçlar oluşabileceğinden ve bir çok laboratuvarda parazitolojik incelemenin kalitesi belirsiz olduğundan iltihabi barsak

hastralarda amebiasis tanısını pekiştirmek için serolojik test yapılması gereklidir. Önümüzdeki bir kaç yıl içinde *E. histolitika* antikorlarının⁵ aynı zamanda gaitada ve karaciğer apseleri aspirasyonunda antikor (Ag) saptanmasında enzyme-linked immunoabsorban assey tekniğinin tanıda çok büyük değer taşıyacağı düşünülmektedir.

Amebiasis Birleşik devletlerde en fazla insandan insana bulaşmaktadır. Dolayısıyla teşhis edilen hastaların ilişkilerinin incelenmesi çok önemlidir.¹⁴

Bulaşmadaki en büyük risk kist çıkararak asemptomatik hastalardır. Nadiren veneral bulaşma bildirilmiştir. Fakat hem heteroseksüel hem homoseksüel popülasyonda görülebilir.¹¹

Amebiasis tedavisinde metronidazole (Flagyl) ile çok iyi neticeler alındığına dair raporlara rastlanılmaktadır.¹⁸ Takdim ettiğimiz vakalardan ikisi bu ilaca çok iyi cevap vermişlerdir. İlacın başlıca yan tesiri ise, ağızda madeni tat, ataksi ve baş dönmesidir. Gebelerde bu ilaç kontrendikedir. Metronidazol kullanılırken, serebellar arazlar görülür ise o vakit ilaç, derhal bırakılmalıdır.¹² Ayrıca metronidazole'ün antabus gibi tesiri olduğundan tedavi süresince hastaların alkol almaması icab eder. Metronidazolün farelerde karsinojenik ve bakterilerde mutajenik¹² etkisi vardır.

Vakalarımızdan birinde (vaka 1) emetine bağlı kardiyak şikayetler (Taşikardi) ortaya çıktığı için ilaç kesilip tedavi metronidazol ile yapılmıştır.

Bilindiği gibi emetin eski bir ilaçtır. İlk defa Rogan.²¹ 1912 de bu ilacı amipli kolit ve karaciğer apsesinde kullanılmasını tavsiye etmişti. Bu ilaç miyokarda toksik etki yaptığı için mutlaka hastanede hekim nezaretinde sık EKG kontrolleri ile uygulanmalıdır. Kardiyak hastalığı olduğu bilinen hastalarda emetin veya dehydroemetine kullanılmasından kaçınmak akıllıca olur. Eğer 10 haftalık bir Chloroquine kürü düşünülüyorsa bu konuda hastaya güvenmek oldukça güçtür.⁴

İntestinal amebiasisin çok ağır klinik formu olan fulminant amibik kolitis mevcut anti amibik ilaçlara cevap vermemekte genellikle fatal sonlanmaktadır. Takdim ettiğimiz 3 cü vaka da Fulminant seyirli amibik kolitistir.

Bugün amebiasis tedavisinde çeşitli ilaçlar çeşitli kombinasyonlar halinde kullanılmaktadır. Klinisyen vakasını yakın takip ederek bu ilaçlardan bir veya bir kaçını kullanmak durumundadır.

KAYNAKLAR

1. Adams, E. B., Macleod, I. N.: Invasive amebiasis. I. Amebic dysentery and its complications 2. Amebic liver abscess and its complications. *Medicine*:**56**: 315, 1977.
2. Chang, S. L.: Survival of cysts of *Entamoeba histolytica* in human feces under low temperature conditions, *Am. J., Hlg.*, **61**: 103, 1955.
3. Chhuuttani, P. N.: Amebiasis in conn H. F., *Current Therapy Philadelphia Saunders* 1970.
4. Cohen, H. G., Reynolds, T. B.: Comparison of metronidazole and chloroquine for the treatment of hepatic liver abscess: a controlled trial. *Gastroenterology*, **69**: 35, 1975.
5. Engvall, E., Perlmann, P.: Enzyme-Linked immunosorbent assay, ELISA. III. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labeled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J. Immunol.*, **109**: 129, 1972.
6. Essenhigh, D. M., Carter, R. L.: Massive necrosis of the colon due to amoebiasis. *Gut*, **7**: 444, 1966.
7. Frederick, R. B., Volkingburg, J. V.: Biopsy proven amebic colitis treated with metronidazole, *Henry Ford Hospital Medical J.*, **20**: 163, 1972.
8. Grossman, W.: Amebiasis in peace corps volunteers. Clinical profile amebiasis in American volunteers in India, *Am, J, Gastroenterology*, **51**: 418, 1969.
9. Healy, G. R.: Laboratory diagnosis of amebiasis. *Bull NY Acad Med.* **47**: 478, 1971.
10. Juniper, K. Jr.: Parasitic diseases of the intestinal tract, *Gastroenterologic Medicine*. Edited by M. Paulson.
11. Kean, B. H.: Venereal amebiasis. *N Y State J. Med.* **76**: 930, 1976.
12. Kerrison Juniper: Amoebiasis clinics in *Gastroenterology*. **7**: 3, 1978.
13. Kevin, M. C.: Symposium on Amebiasis, *Bull N Y Acad Med.* **47**: 435, 1971.
14. Krogstad, D. J., Spencer, H. C., et al: Amebiasis epidemiologic studies in the United States, *Ann Intern Med.* (in press).
15. Merdivenci, A.: Türkiye parazitler ve parazitology yayınları, 1970, p. 9.
16. Phillips, B. P., Wolfe, P. A., et al.: Studies on the ameba-bacteria relationship in Amebiasis: Comparative results of the intracecal inoculation of germ free monocontaminated, and conventional guinea pigs with *Entamoeba histolytica*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, **4**: 675, 1955.
17. Powell, S. J.: Metronidazole in amebic dysentery and amebic liver abscess, *Lancet*. **2**: 1329, 1966.
18. Rolls, I. M.: Drugs used in the chemotherapy of amebiasis in the pharmacological basis of medical therapeutics, Edited by Goodman, L. S, 1970, p. 1133.
19. Stuver, P. C., Goud, Th. JLM.: Corticosteroids and Liver amoebiasis. *Brit. Med. J.* **2**: 394, 1978.
20. Thuse, M. G.: Fatal intestinal amobiasis. *Postgrad, Med. J.*, **55**: 548, 1979.
21. Tuvia, G.: Chronic amebiasis. *Am. J. Dig. Dis.*, **17**: 37, 1972.

Sıçan Pankreasında Dış Salgı Oluşturan Son Kısım Hücrelerinde Açlık ve Tokluğa Karşı Ortaya Çıkan Yapı Değişiklikleri*

Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeyinde İnceleme

Dr. Deniz Balta**

Giriş

Pankreas bezinin dış salgılamayla görevli hücrelerinin ürettikleri salgı materyeli, enzim proteinlerini kapsar. Proteinlerin salgılanmasına katılan organeller bu hücrelerde iyi gelişmiştir. Bu bezde dış salgı işleviyle ilgili kısımlar örnek salgı yapısı göstermeleri nedeniyle şimdiye değin yapılan araştırmalar için uygun bir materyel olmuşlardır.¹

Önceleri ışık mikroskobunun çözüm gücünün sınırlı olması nedeniyle izlenenlerin açıklanması zorluk yaratıp farklı kişisel yorumlara yol açmıştır. Ancak son yıllarda yapılan biyokimya ve elektron mikroskobu düzeyindeki çalışmalar, pankreas dış salgı hücrelerinde salgının oluşma yerlerini ortaya koymuştur.^{2, 3, 4}

Pankreas dış salgı hücrelerinde salgılama döngüsünün izlendiği ana evreler ayırddedilebilmiştir. Bezde üretilen enzimlerin artışına bağımlı olarak, salgılamanın artışı, ya da salgılama hızının değişmediği tartışmalıdır. Bu nedenle farklı ya da alışılmış yöntemler kullanarak salgılamayı uyarmakla protein üretimini ölçmede karşıt sonuçlara ulaşılmıştır.⁵

Uyarılmadan sonraki erken evrelerde protein yapımını salgının biçimlenmesi izler. Sonradan salgı ekzositozla atılır. Hücrenin ne yolla

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Çalışmalarından.

** Aynı Fakülte Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi,

bozulan yüzey zarını yeniden düzenlediği ya da metabolize ettiği açıklıkla aydınlanamamıştır.⁶

Pankreas dış salgısı iki farklı bileşiği içerir; alkalen sıvı ve enzimler. Uyarılmanın cinsine bağlı olarak bunların salgı içindeki görelî oranları değişir.⁷

Bol beslenmede pankreas dış salgısı kapsamındaki bikarbonat ve proteinlerin kısa sürede arttığı bildirilmiştir.⁸ Tokluk etkisiyle sıçan pankreası son kısım hücrelerinde zimogen granüllerin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir.⁹

Kramer ve Poot,¹⁰ uzun süreli açlıkta pankreas son kısım hücrelerinde devamlı bir protein kaybı olduğunu göstermişlerdir. Devamlı protein atılımının devamlı bir protein sentezi sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Açlık süresi uzadıkça apikal sitoplazma zimogen granüllerle dolmaktadır. Buna karşın Morriset ve Webster,¹¹ uzun süreli açlıkta sıçan pankreası son kısım hücrelerinde protein sentezinin azaldığını saptamışlardır.

Bu çalışmada, beslenmede ve aç bırakılmadan sonra, salgılama olayıyla birlikte onu izleyen hücre içi değişiklikler karşılaştırmalı olarak ışık ve elektron mikroskobu düzeylerinde ayrı ayrı incelendiler. Elde edilen bulgular literatür bulgularıyla karşılaştırılarak değerlendirildiler.

Materyel ve Metotlar

Bu çalışmada yaklaşık olarak 200 gr ağırlığında 4 adet ergin, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Merkezi'nde üretilmiş İsviçre tipi beyaz erkek sıçanlar kullanıldı. Hayvanların ikisi tok, diğer ikisi 24 saat süreyle yalnızca su verilerek aç bırakıldı. Sıçanlar kalplerine hava verilerek öldürüldüler. Karınları orta çizgiden açılarak pankreasları çıkarıldı. Gövdenin birbirine yakın orta bölgelerinden alınan organ parçaları, ışık ve elektron mikroskobu çalışmaları için ayrı ayrı işlemlendirildiler.

Işık mikroskobu düzeyindeki incelemeler için organ parçaları formol-salin solüsyonunda 24 saat tespit edildikten sonra bilinen yöntemlerle parafin bloklar elde edildi. Kesitler filoksin-metilen mavisi birleşik boyasıyla boyandılar.¹²

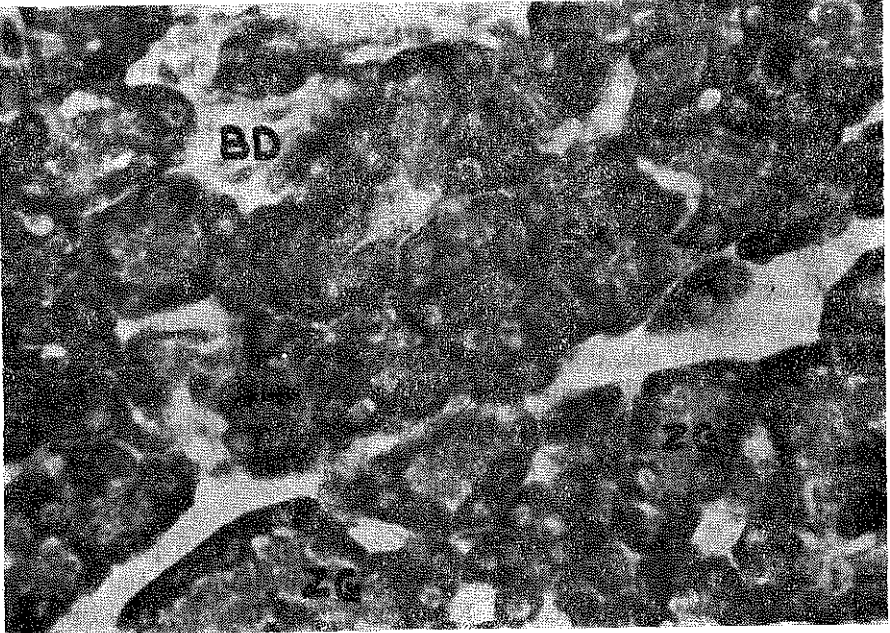
Elektron mikroskobu düzeyindeki incelemeler için doku parçaları 1/15 M fosfat tamponu içindeki % 2,5 gluteraldehit, % 1 akrolein karışımında (pH 7,2) 3 saat birinci kez tespit edildiler. Daha sona yine aynı tampon içindeki % 1 osmiyum tetroksit solüsyonunda 2 saat süreyle ikinci kez tespit edildiler.¹³

Tespitten sonra dereceli etil alkol serilerinden geçirilerek suyu alınan organ parçaları Araldit'e gömüldüler. İnce kesitler önce kurşun sitrat sonra uranil asetatla ardarda boyandılar. Carl Zeiss 9 S2 ye dönüştürülmüş, EM 9A elektron mikroskopunda incelendiler.

Bulgular

Işık Mikroskobu Bulguları:

Tok siçanlarda pankreas diş salgısını oluşturan son kısımlar yuvarlak, oval ya da düzensiz biçimliydi. Son kısım hücrelerinden bazılarında salgının birikimi belirgindi. Arada salgılamakta olanlar seçildiler. Son kısımları oluşturan hücrelerde atılmaya hazırlanan zimogen granüllerin apikal sitoplazmada toplandıkları görüldü. Apikal sitoplazmada zimogen granüller asidofil, bazal sitoplazmaya bazofil boyandı. Çekirdekler yuvarlak biçimli çekirdekçikler belirgindi. Orta salgı boşlukları dardı. Son kısımlar arasında ince bağ dokusu bölümleri ayırdedildi (Şekil 1).

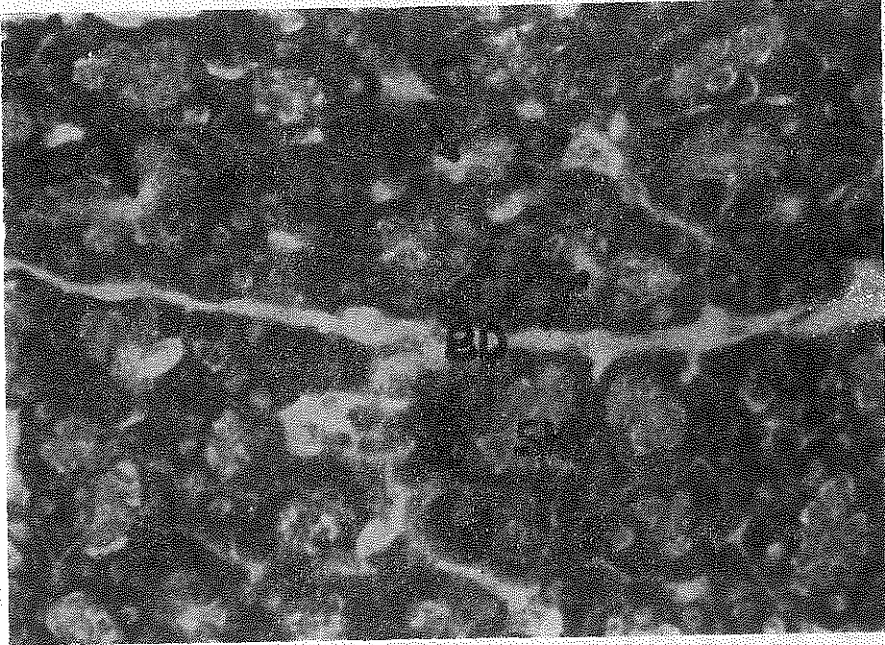


Şekil 1

Tok siçanların pankreas son kısımları gözleniyor. Bazı son kısımlarda zimogen granüllerin boşaldığı belirgin (oklar). SK, son kısım; ZG, zimogen granül; BD, bağ dokusu. Filoksin-metilen mavisi. X 40

Aç bırakılmış siçanların pankreas son kısım hücrelerinin bazılarında, zimogen granüllerin birikimi belirgindi. Zimogen granüller apikal

sitoplazmada toplandılar. Salgı granülleriyle dolu son kısımlar arasında uzun süreli aç bırakılmadan sonra bile salgılamamanın olaylandığını belgeleyen son kısımlar dikkati çekti. Bu son kısımlarda orta salgı boşlukları geniştiler. Salgı biriktiren son kısımlardaysa orta salgı boşluğu belirsizdi. Son kısımları birbirinden ayıran ince bağ dokusu bölümleri yer yer seçildi (Şekil 2).



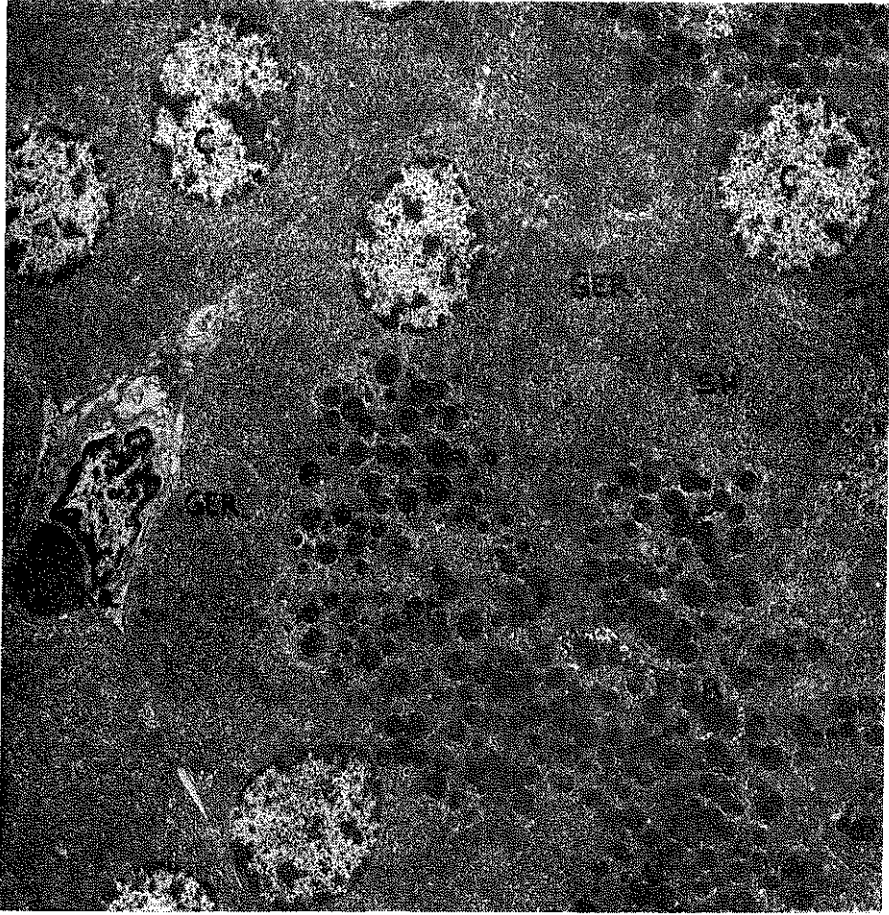
Şekil 2.

Aç bırakılan sıçanların pankreaslarındaki son kısımlar gözleniyor. Bazı son kısımlarda zimogen granüllerin birikmelerine karşın, diğerlerinde salgı granüllerinin boşaltılmalarından sonra orta salgı boşluklarının belirginleştiği seçilmekte (oklar). SK, son kısım; BD, bağ dokusu. Filoksin-metilen mavisi. X 40

Elektron Mikroskobu Bulguları:

Tok sıçanların pankreaslarında son kısımları oluşturan dış salgı hücreleri tepeleri orta salgı boşluğuna yönelik piramid biçiminde görüldüler. Apikal sitoplazmaları homogen, yoğun salgı materyelini kapsayan yuvarlağımsı biçimde zimogen granüllerle doluydu. Aralarında aynı yoğunlukta küçük granüller seçildiler. Oldukça düzenli olan yan yüz hücre zarları boyunca interdigitasyonlar göze çarptı.

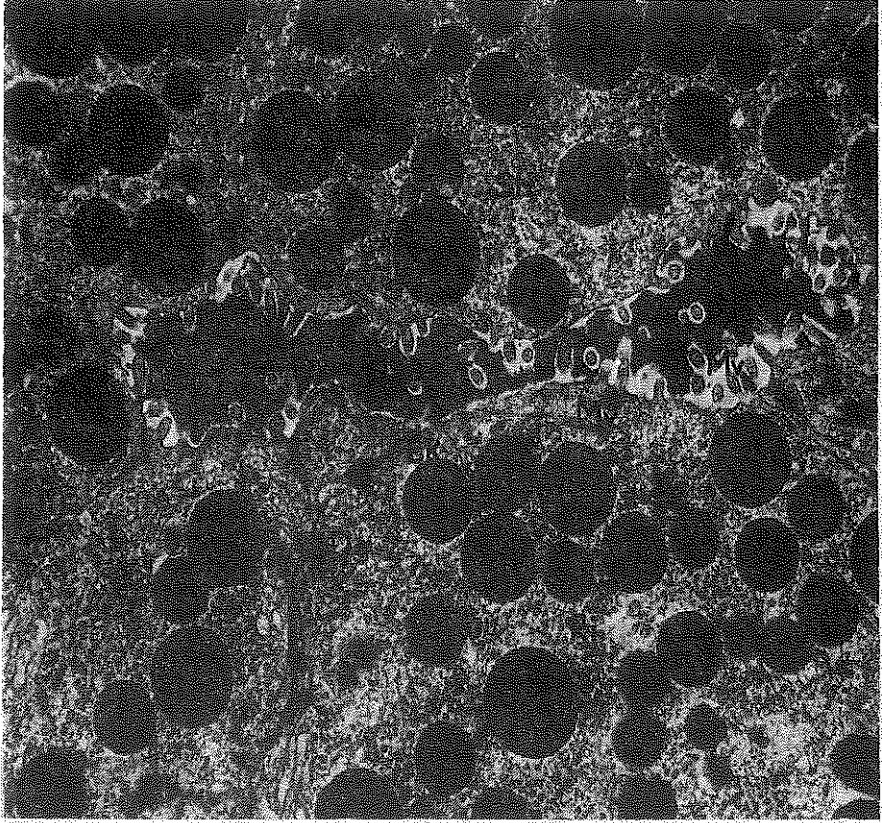
Orta salgı boşluğuna yakın bölümde salgı hücrelerinin bağlantı kompleksleriyle birbirlerine kenetlendikleri ilgiyi çekti (Şekil 3, 4).



Şekil 3

Tok siçanların pankreas son kısım diş salgı hücreleri ince yapı düzeyinde görülyüyor. OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; ZG, zimogen granül; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ç, çekirdek; Ka, kapil. Kurşun sitrat. X 5700

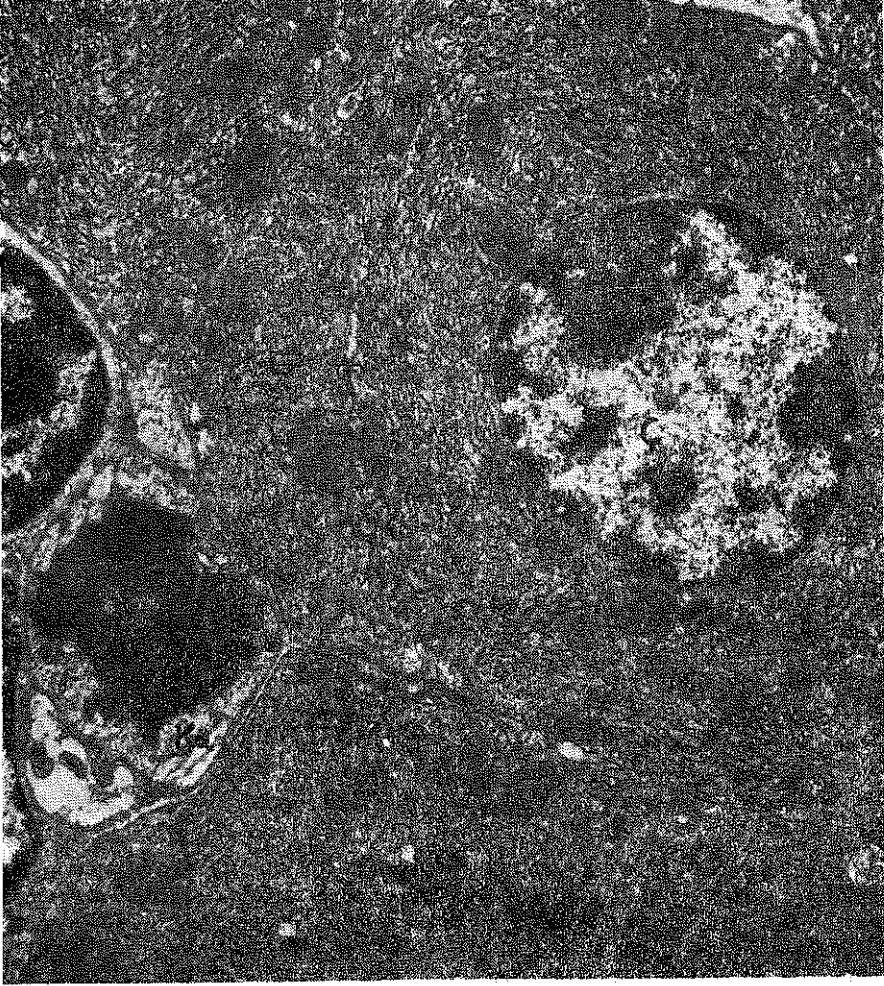
Sitoplazma içinde çekirdekler bazale yakındı; düzgün sınırlı, yuvarlak ya da oval biçimliydiiler. Çekirdeklerde iyi gelişmiş çekirdekçikler vardı. Kromatini az yoğundu; çekirdek zarının hemen altında yoğun kitleleri gözlemlendiler (Şekil 3, 5). Sitoplazma bazal ve yan bölgeleri birbirine paralel düzenlenme gösteren endoplazma retikulumu sarnıçlarıyla sıkıca doldurulmuştu. Zimogen granüller arasındaki sitoplazma bölümlerinde granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarıyla bağımsız ribozomlar izlendiler. Granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarının ince tanecikli materyelle dolu olduğu dikkati çekti. Zimogen granüllerin, hücre bazalinde granüllü endoplazma retikulumu sarnıçlarının arasında yerleşmiş olan mitokondriyonlar oval biçimliydiiler (Şekil 3, 4, 5, 6).



Şekil 4

Tok sıçanların pankreas son kısımlarını çevreleyen hücrelerin orta salgı boşluğuna bakan apikal bölümlerinin ayrıntılı yapısı gözleniyor. Orta salgı boşluğu zimogen granül kapsamına eş bir salgıyla dolu (oklar). Bazı zimogen granüllerin birbirleriyle birleşmekte olduğu belirgin (çift oklar). OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; BK, bağlantı kompleksi; De, desmozom; ZG, zimogen granül; Mv, mikrovillus; Mf, mikrofilaman; Ri, ribozom, Kurşun sitrat. X 25500

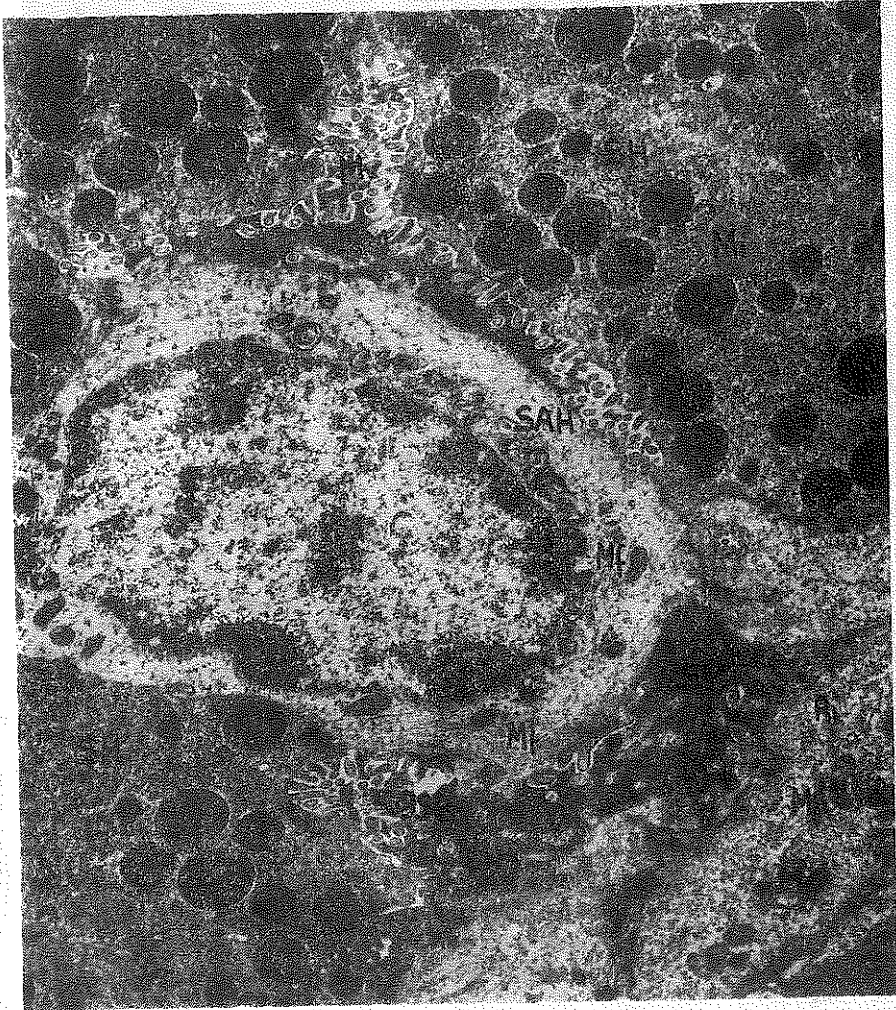
Salgılamamanın olageldiğini belgeleyen son kısımlarda orta salgı boşluklarının genişlediği belirgindi. Orta salgı boşluğunu çevreleyen apikal yüz hücre zarı boyunca kısa, düzensiz mikrovilluslar gözlemlendi. Orta salgı boşluklarının zimogen granül kapsamına eş materyelle dolu olduğu dikkati çekti (Şekil 4). Bazı son kısımların orta salgı boşluğuna sentroasiner hücreler sarkmıştı. Boşluğun içi yoğun homogen salgı materyeliyle doluydu. Sentroasiner hücrelerin sitoplazmalarında, bol bağımsız ribozomlar, seyrek dağılmış granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları küçük yuvarlak ya da oval biçimli mitokondriyonlar ayırdedildiler. Bunlar arasında ince filamanlar seçildiler. Çekirdeği büyük, oval biçimli ve ökromatikti (Şekil 6).



Şekil 5

Tok siçanların pankreasında son kısım hücrelerinin bazal sitoplazma bölümünün ayrıntıları sergileniyor. GER, granüllü endoplazma retikulumu; Mi, mitokondriyon; Ç, çekirdek; Ka, kapil, Kurşun sitrat. X 25500

Son kısımları oluşturan diş salgı hücrelerinde, apikal sitoplazmada yerleşik Golgi kompleksi, granüllü endoplazma retikulumuna bitişik bölümde birbiri içine geçmiş uzun-dar sarnıçlardan oluşmuştu. İÇ bölümde küçük örtülü ve örtüsüz keseciklerle birarada iç yüz sarnıçlarından koparak ayrılan ya da ayrılmakta olan çift zarla çevrili, farklı büyüklükteki olgunlaşmakta olan granüller gözlemlendiler. Kapsamları ince tanecikliydi (Şekil 7).

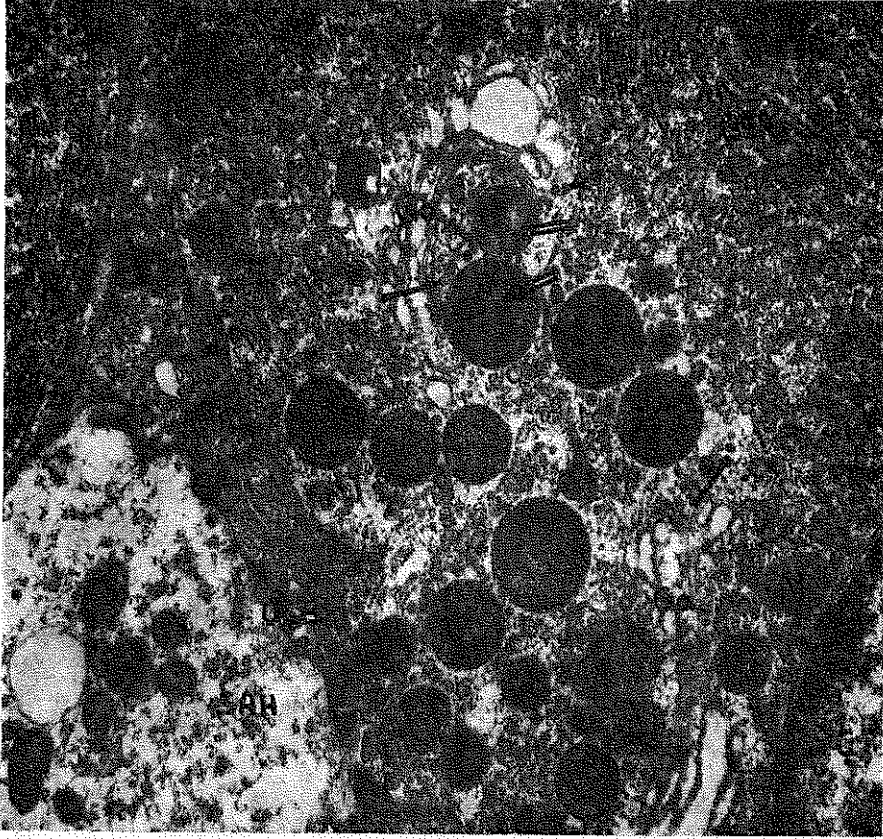


Şekil 6

Tok sıçanların pankreasında son kısım, orta salgı boşluğu ve içerisine sarkmış sentroasiner hücreler gözleniyor. OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; ZG, zimojen granül; SAH, sentroasiner hücre; Ç, çekirdek; Mf, mikrofilaman; Mi, mitokondriyon; Mv, mikrovillus SM, salgı materyeli; Ri, ribozom. Kurşun sitrat. X 25500

Son kısımlar arası bağ dokusu bölmeleri çok inceydi. Son kısımları oluşturan dış salgı hücrelerinin bazalden kan kapillerleriyle yakın komşulukta oldukları dikkati çekti (Şekil 3, 5).

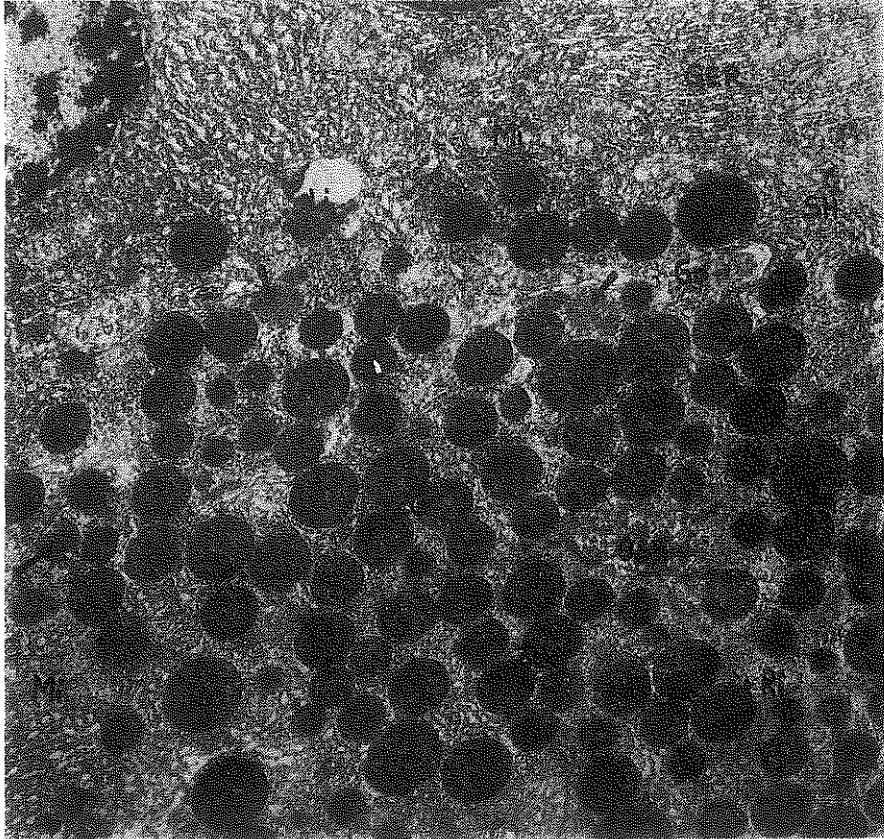
24 saat süreyle aç bırakılmış sıçanların pankreas son kısımlarını oluşturan dış salgı hücrelerinin apikal sitoplazmalarının eş yoğunlukta zimojen granüllerle dolu olduğu göze çarptı. Orta salgı boşlukları sentroasiner hücrelerin bulunmadığı kesitlerde daralmış olup, içleri yoğun salgı



Şekil 7

Tok siçanlarda pankreas son kısım hücresinde apikal sitoplazmadan ayrıntılı bir görünüm. Birbirine paralel Golgi sarnıçları, örtülü-örtüsüz keseciklerle (oklar), olgunlaşmakta olan granüller gözleniyor (çift oklar). OSB orta salgı boşluğu; ZG, zimogen granül Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; SAH, sentroasiner hücre; Ç, çekirdek; GER, granüllü endoplazma retikulumu. Kurşun sitrat. X 25500

materyeliyle doluydu (Şekil 8). Orta salgı boşluğu çevresinde toplanmış zimogen granüllerin çapları farklıydı (Şekil 8, 9, 10). Aralarında yer yer olgunlaşmakta olan granüllerin varlığı dikkati çekti (Şekil 8). Çekirdek yakınında zimogen granüller arasında lizozomlar belirgindi. Hücrelerin bazaliyle yan sitoplazma bölümlerinde granüllü endoplazma retikulumu yaygındı; sarnıçlar paralel düzendeydiler (Şekil 8, 9). Zimogen granüller arasında bağımsız ribozomlarla granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları belirgindi (Şekil 8). Hücre bazalleri kan kapillerleriyle yakın ilişki içindeydi (Şekil 9).



Şekil 8

Aç sıçan pankreasında bir son kısmı çevreleyen hücrelerin ayrıntılı yapıları gözleniyor. Oklar, olgunlaşmakta olan granüller; OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; ZG, zimogen granül; Go, Golgi kompleksi; Mi, mitokondriyon; Li, lizozom; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Ri, ribozom. Kurşun sitrat. X 14100

Tartışma

Pankreasın sindirimde işlev gören dış salgı bölümü, son kısım (acinus, alveolus) ve kanallar sisteminden oluşmuştur. Pankreas parankimasını oluşturan son kısımlar kabaca yuvarlak biçimlidir. Son kısımları oluşturan hücreler yüksek boylu prizmatik ya da piramid şekillidir. Hücreler kesintisiz bir bazal lamina üzerine otururlar, kutuplaşmaları belirgindir. Hücrenin bazalinde bir ya da iki çekirdek yer alır. Çekirdekler yuvarlak ya da oval şekilli olup, kromatin iç çekirdek zarı boyunca yer yer yoğunlaşmalar gösterir. Çekirdeklerde çoğunlukla bir ya da iki çekirdekçik izlenir.^{1, 14-16}

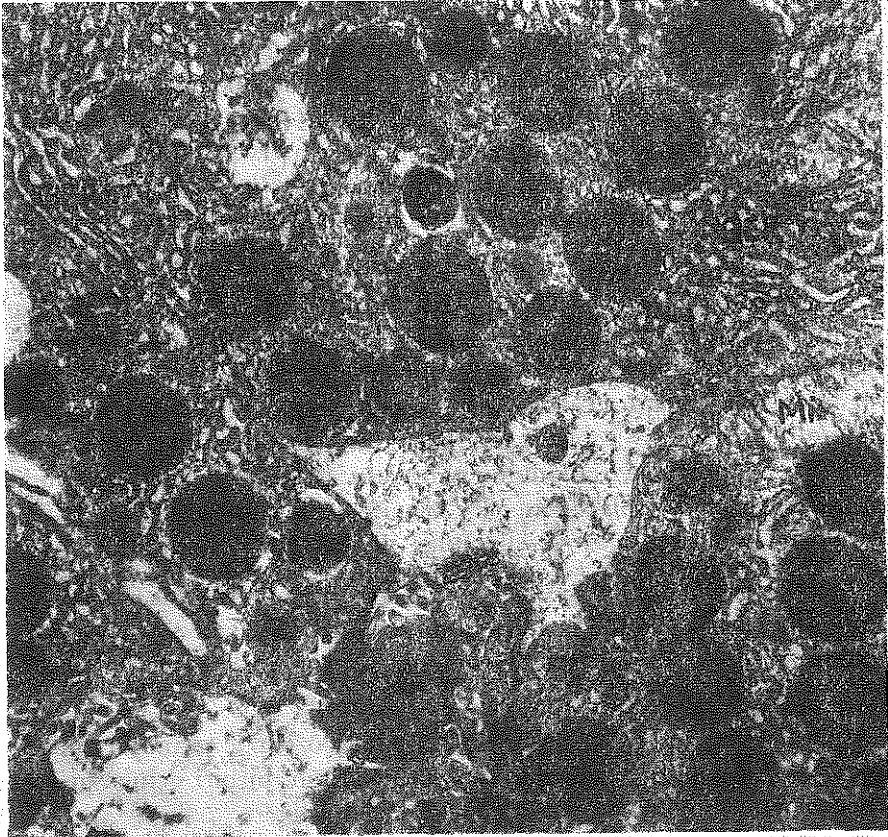


Şekil 9

Aç siçan pankreasında son kısım ince yapısı gözleniyor. OSB, orta salgı boşluğu; SH, salgı hücresi; Ç, çekirdek; ZG, zimogen granül; GER, granüllü endoplazma retikulumu; Li, lizozom; SAH, sentroasiner hücre; Ka, kapil. Kurşun sitrat. X 5700

Çekirdek çevresi ve tüm bazal sitoplazmada birbirine paralel dizilim gösteren granüllü endoplazma retikulumu yer alır.^{1, 14, 17, 18} Pankreas dış salgı hücrelerinde dondurma-kırma yöntemiyle granüllü endoplazma retikulumu duvarlarında pencerelenmeler izlenmiştir. Bunların sarnıç içinde toplanan salgı ürününün yönlendirilmesinde işlev görebileceği öne sürülmüştür.¹⁹

Çok sayıda bağımsız ribozom ve polizomlar sitoplazma içinde dağılmışlardır. İyi gelişmiş bir ya da birden fazla Golgi kompleksi, çekirdek



Şekil 10

Aç bırakılmış sıçanların pankreaslarındaki son kısım hücrelerinin orta salgı boşluğuna bakan bölümlerinin ayrıntılı yapıları gözleniyor. OSB, orta salgı boşluğu; ZG, zimogen granül, GER, granüllü endoplazma retikulumu; Mi, mitokondriyon. Kurşun sitrat. X 25500

çevresinde ya da üst sitoplazma bölümünde zimogen granüller arasında izlenir. Düz yüzlü dar ve uzun sarnıçlarla, keseciklerden oluşmuştur.^{1, 14, 17, 20} Golgi kompleksi sahasında ve zimogen granüller arasında birleşik tubuler cisimler tanımlanmış ve bunların salgı granülünün atılmasıyla ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.²¹ Mitokondriyonlar çoğunlukla hücrenin bazal bölümünde granüllü endoplazma retikulumu arasında yerleşmişlerdir. Az olarak Golgi kompleksi sahasında ve zimogen granüllerin yaygın olarak izlendiği sitoplazmanın üst bölümünde bulunurlar. Yuvarlak, oval ya da uzun biçimdedirler. Bazal sitoplazmada granüllü endoplazma retikulumu arasında küçük gruplar halinde yuvarlak lipid damlacıkları izlenir.^{1, 14} Ayrıca Golgi kompleksi sahasında küçük, yoğun cisimler (lizozomlar) bulunmaktadır.²²

Son kısım hücreleri yan yüzlerinden bağlantı kompleksleriyle birbirlerine kenetlenmişlerdir.^{17, 23} Hücrelerin yan yüzleri boyunca uzanan salgı kanalcıkları vardır. Düzenli hücrelerarası aralıklar, bazan hücrelerarası salgı kanalcıklarına doğru genişlerler. Orta salgı boşluklarında genellikle az miktarda yoğun homogen bir materyel bulunur. Duvarlarında düzensiz mikrovilluslar izlenir. Her hücrelerarası salgı kanalının orta salgı boşluğuna açılmasını kontrol eden bir sıkı bağlantı kompleksi vardır.²⁴

Salgı kanallarının başlangıcı olan son kısım orta salgı boşluğunda, çoğunlukla boyun bölümünü oluşturan sentroasiner hücreler gözlenir. Sentroasiner hücreler yapıca son kısım hücrelerinden farklıdır. Sitoplazmaları açık renktir. Çekirdek yuvarlak ya da oval şekilli, kromatin dağılımı gevşektir. Sitoplazmada küçük mitokondriyonlar, az sayıda granüllü endoplazma retikulumu sarnıçları, yaygın ribozom toplulukları ve az gelişmiş Golgi kompleksi izlenir. Orta salgı boşluğuna bakan üst yüzde mikrovilluslar ve silyumlar yaygın olarak bulunur.^{17, 24}

Bol beslenmede pankreas dış salgısı kapsamındaki bikarbonat ve proteinlerin kısa sürede arttığı bildirilmiştir.⁸ Tokluk etkisiyle sıçan pankreası son kısım hücrelerinde zimogen granüllerin önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir.⁹

Besin veriliminin son kısım hücrelerinde özellikle granüllü endoplazma retikulumunu etkilediği ve sarnıçlarının birbiri içine geçmiş daire biçimi yapılar olarak izlendiği bildirilmiştir.²⁵

Bu araştırmada ışık ve elektron mikroskobu düzeylerinde tok sıçanların pankreaslarındaki son kısımların yapıları yukarıda tanımlananlarla genel uyum içinde gözlenmiştir. Tokluk etkisiyle dış salgı hücrelerinde zimogen granüllerin biriktiği saptanmıştır. Son kısım hücrelerinde salgı birikiminin yanısıra salgılaşmanın devam edebildiği de izlenmiştir. Oldukça geniş orta salgı boşluklarının zimogen granül içeriğiyle aynı yoğunlukta atılan salgı materyeliyle dolu olduğu gözlenmiştir. Salgı yapımının sürdüğü hücrelerde granüllü endoplazma retikulumu iyi gelişmiş olup, ona komşu genişlemiş Golgi kompleksi sahasında granüllerin biçimlendiği seçilmiştir.

Kramer ve Poort,¹⁰ uzun süreli açlıkta pankreas son kısım hücrelerin de devamlı bir protein kaybı olduğunu göstermişlerdi. Devamlı protein atılımının devamlı bir protein sentezi sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Açlık süresi uzadıkça apikal sitoplazma zimogen granüllerle dolmaktadır. Buna karşın Morriset ve Webster,¹¹ uzun süren açlıkta sıçan pankreası son kısım hücrelerinde protein sentezinin azaldığını saptamışlardır.

Bu araştırmada aç bırakılmış sıçanlarda son kısımların ince yapıları yukarıda tanımlananlarla uyumludur. Aç bırakılmaya bağlı olarak salgı hücrelerinin granüllerini biriktirdiği, uzun süreli açlıkta hücre içi yıkımla ilgili lizozomların belirdiği izlenmiştir. Zimogen granül birikimi nedeniyle orta salgı boşluklarının daraldığı ilgiyi çekmiştir. Salgılamamanın süregeldiği son kısımlarda orta salgı boşluklarının genişlediği saptanmıştır. Golgi kompleksinin, zimogen granüller arasında yayıldığı gözlenmiştir.

Son kısım dış salgı hücrelerinin sitoplazmalarının üst bölümünün olgunlaşmakta olan öncül granüller ve olgun zimogen granüllerle dolu olduğu bildirilmiştir.

Olgun zimogen granüller düzgün yuvarlak biçimdedirler. Düz yüzlü tek zarla çevrili ve homogen elektron yoğun materyel kapsarlar. Olgunlaşmakta olan granüller düzgün olmayan biçimde ve zimogen granüllerden daha düşük yoğunlukta izlenirler.^{1, 14} Shapio ve Lazarus,²⁶ zimogen granül zarının devamlı olmadığını yer yer çöküntüler gösterdiğini ve zar açıklıklarına yerleşmiş küçük kesecikler tanımlamışlardır. Atılmaya hazırlanan zimogen granüllerin birbirleriyle birleşebildikleri bildirilmiştir.¹⁴

Bu araştırmada da zimogen granüller daha önce bildirildiği gibi izlenmiştir. Granül zarının tam olduğu saptanmıştır. Apikal sitoplazmada toplanan zimogen granüller düzgün şekilli ve yoğun homogen olarak izlenmiştir. Golgi kompleksiyle yakın ilişkili olan olgunlaşma sürecindeki granüllerin kapsamlarının açık renkli ve kaba tanecikli olduğu seçilmiştir. Aç ve tok sıçanların pankreas son kısım dış salgı hücrelerinin ince yapı özelliklerinde belirgin bir farklılık gözlenmemiştir. Hücrelerde açlık ve toklukta birikimin yanı sıra atılım ve oluşumun olaylandığını sergileyen yapı değişimleri bir arada izlenmiştir. Apikal sitoplazmada toplanan zimogen granüllerin yer yer birbirleriyle birleşebildikleri gözlemlenmiştir.

Pankreas son kısım dış salgı hücrelerinde salgılama işlevinin izlediği evreler; salgı ön maddelerinin hücreye alınması, birleştirilmesi, hücre içi taşınma ve depolanma olarak tanımlanabilir. Bu sıra önemli hücre organelleriyle yakın ilişkili olarak sürer.^{27, 28} Bu evreler birbirinden bağımsız değildir. Salgı oluşturan hücrelerin tümünün uyarılardan eş zamanlı olarak etkilenmeleri beklenemez. Uzatılmış uyarılmalardan sonra bile, son kısım hücrelerinin salgı granüllerinin tüm olarak boşaldığı gösterilememiştir. Zimogen granüllerin çokluğuyla enzim salgılanması birbirleriyle yakından ilişkilidir.²⁹ Pankreas son kısım hücrelerinde salgının yapımı süreklidir. Atılımla birlikte yeniden yapım ve birikim gözlemlenebilir.³⁰

Kramer ve Poort³² ve Kramer ve Tan³⁰, açlıkta ve uyarılmadan sonra Langerhans adaları çevresindeki son kısımlarda (periinsuler acini) zimogen granül boşalmasının olmadığını saptamışlardır (Halo fenomeni). Ancak protein yapımının her iki tür kısımda da aynı yolu izlediği bildirilmiştir. Salgıların olaylanmasında, değişmeyen hızda, sürekli bir protein üretiminin yer aldığı saptanmıştır.⁵ Seröz türde salgı üreten dış salgı bezlerinde salgıların olaylanması (orta salgı boşluğuna atılım), özgün olarak zar birleşip kaynaşması olarak bilinen bir olaydır; granül zarıyla üst yüz hücre zarının birleşmesi, incilmesi, bazı katlarının kaybolması ve yırtılmasından sonra granül içeriğinin dışarıya boşaltılmasıdır.^{6, 32} Granül zarı ancak hücre zarıyla birleşebilir. Bunun dışında granül zarları ancak birbirleriyle birleşirler; böylelikle birden fazla granülün birbirini izleyen boşalmı olaylanır.³³ Tek bir granülün atılımından daha fazla salgı orta salgı boşluğuna verilir. Birleşme yapan her iki zar da birbirleriyle ilişkili karşılıklı alıcı bölgeler vardır. Bunlar birleşmeden önce birbirleriyle etkileşirler.⁶ Birleşme orta salgı boşluğuna bakan hücre yüzey zarının sınırlı bir bölgesinde olaylanır. Atılımın seçici yerleşiminin hücre üst yüz zarının özelliklerine bağlı olup olmayacağı kesin bilinmemektedir. Dondurma kırma yöntemiyle orta salgı boşluğuna bakan üst yüz hücre zarının diğer zar bölümlerinden farklı yapıda olduğu gösterilmiştir. Bu zar işlev yönünden ilişkili olduğu zimogen granül zarına benzemektedir.³⁴

Seröz türde salgı üreten hücrelerde, granül atılmasıyla zar yitilmesi söz konusu değildir. Aksine zar eklenmesi olaylanmaktadır.^{1, 32} Salgı yapan pek çok hücrede atılımın olaylanmasında Ca^{++} iyonunun ve enerjinin gerekli olduğu kesinlikle kanıtlanmıştır. Protein yapımı olmaksızında atılım sürer.⁶ Salgı granülünün zarıyla üst yüz hücre zarının birleşmesi sonucu orta boşluğu büyür ve enzim salgılanmasıyla eş zamanlı olarak salgı granüllerinin atılımı olaylanır. Orta salgı boşluğu hareketli küçük keseciklerin hücre içine dönmesiyle daralır. Hücre ve granül zarları ekzositoz olayına katıldığından iki zardan hangisinin kaynaşma olayını başlatarak granül kapsamının hücre dışına atılmasını sağladığı sorunu ortaya çıkmaktadır.³⁵ Normal ve uyarılmış koşullarda salgı granüllerinin atılımında rol oynayan yapının yalnızca hücre zarı olmadığı, granülünde bunda aktif rol oynadığı ve yalancı ayaklar çıkarak amoboid hareketlerle orta salgı boşluğu zarına doğru ilerleyip onunla birleştiği bildirilmiştir. Yalancı ayakların moleküler mekanizması bilinmemekle birlikte amoboid hareket aktin benzeri mikrofilamanlar sistemiyle ilişkili görülmektedir.³⁵

Bu çalışmada tok ve aç siçanlarda pankreas son kısım hücrelerinde zimogen granüllerin atılma sürecinde apikal hücre zarıyla granül zarı arasındaki ilişkiler iyi belirlenemedi.

Özet

Bu çalışmada, sıçan pankreasında dış salgı oluşturan son kısım hücrelerinde açlık ve tokluk etkisiyle ortaya çıkan yapı değişiklikleri ışık ve elektron mikroskobu düzeylerinde karşılaştırmalı olarak incelendiler. Tokluk ve açlıktan sonra alınan organ parçaları ışık ve elektron mikroskobu incelemeleri için ayrı ayrı işlemlendirildiler.

Aç ve tok sıçanların pankreaslarındaki son kısım dış salgı hücrelerinin karşılıklı olarak ışık ve elektron mikroskobu düzeylerindeki incelemelerinde birbirinden pek farklı olmayan yapı değişiklikleri oldu. Hücrelerde biriktirmeye birlikte boşaltma ve üretimin süregeldiği saptandı.

KAYNAKLAR

1. Nevalainen, T. J.: Effects of pilocarpine stimulation on rat pancreatic acinar cells. An electron microscopic study with morphometric analysis. *Acta. Path. Microbiol. Scand.*, 210: 1, 1970.
2. Jamieson, J. D., Palade, G. E.: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cells. I. Role of the peripheral elements of the Golgi complex. *J. Cell. Biol.*, 34: 577, 1967.
3. Jamieson, J. D., Palade, G. E.: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. II. Transport to condensing vacuoles and zymogen granules. *J. Cell. Biol.*, 34: 597, 1967.
4. Jamieson, J. D., Palade, G. E.: Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell. IV. Metabolic requirements. *J. Cell Biol.*, 39: 589, 1968.
5. Reggio, H., Cailla-Deckmyn, H., Marchis-Mouren, G.: Effect of pancreozymin on rat pancreatic enzyme biosynthesis. *J. Cell. Biol.*, 50: 333, 1971.
6. Palade, G. E.: Intracellular aspects of the process of protein synthesis. *Science*, 189: 347, 1975.
7. Davenport, H. W.: *Physiology of the Digestive Tract*. Year Book Medical Publishers. IV. Baskı, 1977, s. 129.
8. Shaw, H. M., Heath, T. J.: The phases of pancreatic secretion in rats. *Q. J. Exp. Physiol.* 58: 229, 1973.
9. Poort, C., Kramer, M. F.: Effect of feeding on the protein synthesis in mammalian pancreas. *Gastroenterology*, 57: 689, 1969.
10. Kramer, M., Poort, C.: Unstimulated secretion of protein from rat exocrine pancreas cells. *J. Cell Biol.*, 52: 147, 1972.
11. Morriset, J. A., Webster, P. D.: Effect of fasting and feeding on protein synthesis by the rat pancreas. *J. Clin. Invest.*, 51: 1, 1972.
12. Ambrogi, P. L.: *Manual of Histologic and Special Staining Technics*. II. baskı. McGraw-Hill. 1960, s. 31.
13. Bluemink, J. G., Maurik, P., Lawson, K.: Intimate cell contacts at the epithelial mesenchymal interface in embryonic mouse lung. *J. Ultr. Res.*, 55: 257, 1976.
14. Bloom, W., Fawcett, D. W.: *A text book of Histology*. W. B. Saunders Comp, X. baskı. 1975, s. 726.
15. Rhodin, J. A. G.: *Histology a Text and Atlas*. Newyork, Oxford University Press, London Toronto, 1974, s. 594.

16. Ruch, T. C., Patton, H. D.: *Physiology and Biophysics*. 19th Ed. W. B. Saunders Company. 1965., s. 989.
17. Kern, H. F., Ferner, H.: Die Feinstruktur des exokrinen pankreas gewebes vom menschen. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.*, **113**: 322, 1971.
18. Weiss, J. M.: The ergastoplasm: Its fine structure and relation to protein synthesis as studied with the electron microscope in the pancreas of the Swiss albino mouse. *J. Exp. Med.*, **98**: 607, 1953.
19. Orci, L., Perrelet, A., Like, A. A.: Fenestrae in the rough endoplasmic reticulum of the exocrine pancreatic cells. *J. Cell Biol.*, **55**: 245, 1972.
20. Slot, J. W., Geuze, J. J., Poort, C.: Synthesis and intracellular transport of protein in the exocrine pancreas of the frog (*Rana esculenta*). I. An. Ultrastructural and autoradiographic study. *Cell. Tiss. Res.*, **155**: 135, 1974.
21. Legg, P. G.: Electron microscopic studies on compound tubular bodies in acinar cells of cat pancreas. *J. Anat.*, **103**: 359, 1968.
22. Sobel, H. J., Arvin, E.: Localization of acid phosphatase activity in rat pancreatic acinar cells: A light and electron microscopic study. *J. Histochem. Cytochem.*, **13**: 301, 1965.
23. Metz, J., Merlo, M., Billich, H., Forssmann, W. G.: Exocrine pancreas under experimental condition. IV. Alteration of intercellular junctions between acinar cells following pancreatic duct ligation. *Cell. Tiss. Res.*, **186**: 227, 1978.
24. Baradi, A. F., Barandis, D. J.: Observations on the morphology of pancreatic secretory capillaries. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.*, **101**: 568, 1969.
25. Tigyí, A., Montsko, T., Komaromy, L., Lissak, K.: Comparative ultrastructural analysis of the mechanism of secretion. *Acta. Physiol. Acad. Sci. Hung.*, **33**: 127, 1968.
26. Shapiro, S. H., Lazarus, S. S.: Membrane discontinuities and secretory granule formation in rabbit pancreatic acinar cells. *Exp. Molec. Pathol.*, **6**: 320, 1967.
27. Caro, L. G., Palade, G. E.: Protein synthesis, storage and discharge in the pancreatic exocrine cell. *J. Cell Biol.*, **20**: 473, 1964.
28. Meldolesi, J., Jamieson, J. D., Palade, G. E.: Composition of cellular membranes in the pancreas of the guinea pig. I. Isolation of membrane fractions. *J. Cell Biol.*, **49**: 109, 1971.
29. Frexinos, J., Boucard, J. P., Augier, D., Ribet, A.: Ultrastructural study of exocrine pancreas of the dog after stimulation with pancreasezymine. *Biol. Gastroentrol.*, **1**: 13, 1970.
30. Kramer, M. F., Poort, C.: Protein synthesis in the pancreas of the rat after stimulation of secretion. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.*, **80**: 475, 1968.
31. Kramer, M. F., Tan, H. T.: The peri-insular acini of the pancreas of the rat. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.*, **80**: 163, 1968.
32. Parks, H. F.: Morphological study of the extrusion of secretory materials by the parotid glands of mouse and rats. *J. Ultrastructure. Res.*, **6**: 449, 1962.
33. Ichikawa, A.: Fine structural changes in response to hormonal stimulation of the perfused canine pancreas. *J. Cell Biol.*, **24**: 369, 1965.
34. Camilli, P., Peluchetti, D., Meldolesi, J.: Structural difference between luminal and lateral plasmalemma in pancreatic acinar cells. *Nature*, **248**: 245, 1974.
35. Selinger, Z., Sharoni, Y., Schramm, M.: Modification of the secretory granules during secretion in the rat parotid gland. *Adv. Cytopharmacology*, **2**: 23, 1974.

Malign Tümörlerde Üriner Diversiyon Olarak Nefrostominin Yeri

Dr. Atıf Akdaş* / Dr. Yaşar Bedük** / Dr. Doğan Remzi*** /
Dr. Çelik Taşar****

Giriş

Üst üriner sistem obstrüksiyonu yapan primer veya metastatik pelvik tümürlü hastalarda, klinisyenin en sık karşılaştığı problem üriner diversiyon kararıdır.¹ Tek veya iki taraflı üreter obstrüksiyonuna neden olan pelvik tümörler, kadınlarda sıklıkla serviks kanserleri ve over tümörleri, erkeklerde ise prostat kanserleri ve mesane tümörleridir. Ayrıca gastrointestinal ve sinir sistemlerine ait tümörler de obstrüksiyona neden olabilirler.^{1,2} Bu obstrüksiyon sonucu gelişebilecek üremeyi önlemek, hastalara daha kaliteli bir yaşam tarzı sağlamak, ve de tümöre yönelik tedaviyi uygulayabilmek için nefrostomi en geçerli bir suprazevikal diversiyon yöntemidir. Nefrostomi kararı verirken klinisyenin göz önünde tutması gereken kriterler şunlardır: (1) Primer tümöre bağlı gelişen komplikasyonların derecesi, (2) Hastane dışında beklenen yaşam süresi, (3) Primer tümöre yönelik tedaviyi uygulayıp uygulayamayacağı.³

Materyal ve Metot

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğinde 1967-1981 yılları arasında yaygın pelvik malignansiye bağlı üst üriner sistem obstrüksiyonu nedeniyle 25 hastaya tek veya iki taraflı nefrostomi yapılmıştır. Bu 25 hastanın 21'i primer, 4'ü ise sekonder pelvik tümürlü hastalardır.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı Doçenti.

** Aynı Fakülte Üroloji Bilim Dalı Asistanı

*** Aynı Fakülte Üroloji Bilim Dalı Profesörü.

**** Aynı Fakülte Üroloji Bilim Dalı Uzmanı.

Çalışma kapsamına alınan hastaların 15'i erkek, 10'u kadındır. Yaş sınırları 14 ile 79 arasında olup, ortalaması 46.9 olarak bulunmuştur. Hastaların, tümörün primer lokalizasyonlarına göre dağılımları şöyledir: 10 mesane tümörü, 6 serviks karsinomu, 2 prostat karsinomu, 2 lenfoma, 1 kordoma, 1 rektum karsinomu, 1 nörofibrosarkom, 1 testis tümörü ve 1 hipernefroma (Tablo I). Bu hastaların 6'sında nefrostomi öncesi renal fonksiyon bozukluğu saptanmamış, geri kalan 19'unda (% 76) ise kan üre azotu % 30 mg'un üstünde bulunmuştur. Bir hastada preoperatif hiperkalemi nedeniyle acil tedavi (peritoneal dializ) gerekmiş ve genel durumu düzeldikten sonra nefrostomi konmuştur. Böbrek fonksiyonları normal veya normale yakın olupta, İVP yapılabilen 8 hastanın 2'sinde tek, 6'sında iki taraflı üst üriner sistem obstrüksiyonu saptanmıştır. Bu 25 hastanın 21'ine tek taraflı, 4'üne iki taraflı nefrostomi uygulanmıştır.

TABLO I
TÜMÖRÜN PRİMER LOKALİZASYONU

Tümör	Vaka	Sayısı
Mesane tümörü		10
Serviks karsinomu		6
Diğerleri		9
Prostat karsinomu	2	
Lenfoma	2	
Kordoma	1	
Rektum karsinomu	1	
Nörofibrosarkom	1	
Testis tümörü	1	
Hipernefroma	1	
Toplam		25

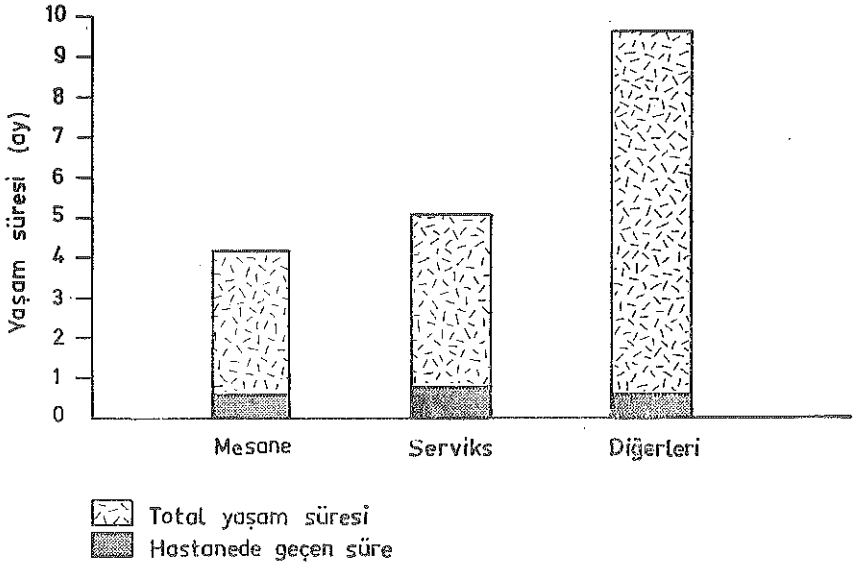
Uygulamada Pezer sonda kullanılmış ve takiplerinde Foley kateter ile değiştirilmiştir.

Sonuçlar

Tüm hastalar göz önünde tutulduğunda en az yaşam süresinin 11 gün, en çok yaşam süresinin 37 ay olduğu görülmüştür. Nefrostomi yapılan hastaların 3'ü halen yaşamaktadır. Bunların ikisi mesane tümürlü, biri ise kordomalı hastalardır. Bu üç hastaya yaklaşık aynı zamanda nefrostomi konmuş olup her üçü de yaşamlarının 4. ayını normal şartlarda sürdürmektedirler. Halen yaşamayan 22 hasta değerlendirilmeye alındığında ortalama yaşam süresi 5.8 ay olarak bulunmuştur. Bu orta-

lama mesane tümörlü hastalar için 4.3 ay, serviks karsinomlu hastalar için 5.1 ay ve diğer hastalar için de 9.6 aydır. İki prostat karsinomlu hastadan birisi 3 ay, diğeri 37 ay yaşamışlardır (Şekil 1).

Tümör tanısının ilk konduğu zaman ile nefrostomi uygulanması arasında geçen süre mesane tümörlü hastalar için 30 ay, serviks karsinomlu hastalar için yine 30 ay ve diğer hastalar için 7 aydır (Şekil 2). Görüldüğü gibi, tanıdan geç zaman sonra nefrostomi konulan mesane tümörlü ve serviks karsinomlu hastalarda, postoperatif yaşam kısa sür-



Şekil 1
Nefrostomi sonrası yaşam süreleri.



Şekil 2
İlk tanı ile nefrostomi konması arasında geçen süre.

TABLO II
NEFROSTOMİ ÖNCESİ VE SONRASI YAPILAN TEDAVİLER

Tümör	Nefrostomi Öncesi			Nefrostomi sonrası				
	Tedavi almayan	Cerrahi tedavi	(Radikal) Radyoterapi	Kemoterapi (Orşektomi dahil)	Tedavi almayan	Cerrahi tedavi	Radyoterapi	Kemoterapi (Orşektomi dahil)
Mesane	3	5	4 (2)	1	8	-	2	-
Serviks	-	3	3 (2)	-	5	-	1	-
Diğerleri	2	5	1 (2)	4	5	-	-	4
Toplam	5	13	8 (6)	5	18	-	3	4

mekte, buna karşın erken devrede nefrostomi uygulanmış olan diğer pelvik tümörlü hastalar ise daha uzun süre yaşamaktadırlar.

Ameliyat sırasında ölüm veya komplikasyon olmamıştır. Postoperatif erken devrede bir hastada plörezi gelişmiş ve hasta bu nedenle 11. gün ölmüştür. Ayrıca 25 hastanın 4'ünde (% 16) ciddi olmayan yara enfeksiyonu görülmüştür. Geç dönemde ise 4 hastada toplam 5 kez (% 20) nefrostomi çıkması ve birinde buna bağlı asidoz tablosu gözlenmiştir.

Preoperatif renal fonksiyon bozukluğu olan 19 hastanın 6'sında (% 31.6) böbrek fonksiyonları normale dönmüş, 9'unda (% 47.4) belirgin düzelme görülmüş, 4'ünde (% 21) ise değişme olmamış veya kötüye gidış gözlenmiştir.

25 hastanın 22'si preoperatif ve/veya postoperatif ek tedavi almışlardır. 3 hastada ise gerek preoperatif gerekse de postoperatif hiçbir ek tedavi uygulanmamıştır. Söz konusu 22 hastanın 5 tanesinde ek tedavi hem preoperatif hem de postoperatif dönemde kullanılmıştır. Tümörün tipine göre yapılan tedavilerin dağılımı Tablo II'de gösterilmiştir.

Hastaların 5 tanesi nefrostomi sonrası hastanede ölmüş, geri kalan 20 hasta daha sonra poliklinik kontrollerle izlenmişlerdir. Hastaların yaşam kaliteleri incelenirken üç ayrı kategori düşünülmüştür. Buna göre:

A- Hastaneden taburcu olarak, normal veya normale yakın aktivite gösterecek şekilde hayata dönen, 6 ay veya daha fazla yaşayan, primer tümöre ait tedavi alabilenler,

B- Hastaneden taburcu olabilen, ağrı kesicilerle ağrıları kontrol edilebilen, çok sınırlı aktivitesi olan, yaşam süreleri 6 aydan kısa olan ve primer tümöre yönelik tedavi alamayacak olanlar,

C- Hastaneden ayrılamayan, ağrı kesici olarak narkotiklere ihtiyaç gösteren ve klinik durumu süratle bozulan hastalar.

Bu sınıflamaya göre 9 hasta % 36) A grubu, 11 hasta (% 44) B grubu ve 5 hastada (% 20) C grubuna girmektedir (Tablo III).

TABLO III
NEFROSTOMİ SONRASI HASTALARIN YAŞAM KALİTELERİ

Tümör	Yaşam kalitesi					
	A		B		C	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Mesane	3	30	6	60	1	10
Serviks	2	33.5	3	50	1	16.5
Diğerleri	4	44.4	2	22.5	3	33.5
Toplam	9		11		5	

Tartışma

Pelvik tümörler kısmi veya tam üreter obstrüksiyonuna direk yayılım veya bası sonucu neden olurlar.¹ Bu obstrüksiyonun kaldırılmadığı durumlarda, genel durumun süratle bozulması, koma ve erken ölümler kaçınılmaz sonuçlardır.

Hastalarımızdan 5'i (% 20) nefrostomi sonrası hastanede kaldıkları süre içerisinde ölmüşlerdir. Diğer serilerde ise; Fallon⁴ ve arkadaşları bu rakamı % 18, Brin² ve arkadaşları % 38, Grabstald ve Mc Phee⁵ ise % 43 olarak saptamışlardır. Bu yüksek mortalite oranı diversiyon yapılmadan önce göz önünde tutulmalıdır. Uzun süre hastanede kalmanın ekonomik açıdan bir faktör olduğunu da unutmamak gerekir.

Birçok çalışmacı nefrostomi sonrası dönemde her tümör tipi için ortalama yaşam süresi tespit etmişler ve bu değer in mesane tümörlü hastalar için 1.8-4.5 ay arasında değiştiğini gözlemişlerdir.²⁻⁴ Bizim serimizdeki mesane tümörlü hastaların nefrostomi sonrası yaşam süreleri ise bu sonuçlarla uyum sağlamaktadır. Fallon⁴ ve arkadaşları, serviks tümörlü hastalarda ise nefrostomi sonrası yaşam süresinin 18 ay olduğunu bildirmelerine karşın, diğer serilerde^{2,3} bu süre 6 ayı geçmemektedir. Keza bu sonuçlar bizim bulduğumuz 5.1 ay değeri ile uyumludur. Bütün çalışmacılar prostat karsinomun da nefrostomi sonrası yaşam süresinin mesane tümörüne nazaran daha uzun olduğunu bildirmektedirler.^{2,4,6} Bizim iki prostat karsinomlu hastamızdan birisi de 37 ay gibi uzun bir süre yaşamıştır.

Gerek mesane tümörlü, gerek serviks karsinomlu hastalarda ilk tanıdan nefrostomi konmasına kadar geçen süre 30 aydır. Bu hastaların sonraki yaşam süreleri ise 6 ayı geçmemektedir. Buradan da anlaşılacağı üzere hastalara terminal dönemde bu uygulama yapılmaktadır. Bu dönemde nefrostominin gerekliliği veya daha önce yapılıp yapılmayacağı konusu tartışmaya açıktır.

Nefrostomi sonrası dönemde hastaların 16'sında (% 64) yaşam kalitesinin pek iyi olmadığı görülmektedir. Bu sonuçlarda keza bizim hastalarımızda diversiyonun geç dönemde yapıldığını göstermekte ise de, preoperatif renal fonksiyonları bozuk olan 19 hastanın 15'inde (% 79) bu fonksiyonların normale dönmesi veya hissedilir bir düzelme göstermesi, diversiyonun bu dönemde bile, hastaları üremiden korumak konusundaki yararını vurgulamaktadır.

Bu hastalarda, gerek üreter kateterizasyonunun zorluğu ve Gibbon kateterlerinin kullanılmasının bu durumda olanaksız olması ve gerekse perkütanöz nefrostominin böbrekte uzun süre yeterli drenajı

sağlayamaması nedeniyle, yine de diversiyon endikasyonu konduğu zaman nefrostomi, tercih edilmesi gereken uygulamadır.

Özet

Üst üriner sistem obstrüksiyonu olan ve bu nedenle nefrostomi yapılan 25 pelvik tümürlü hasta, retrospektif olarak incelendi. Mesane tümürlü hastalarda yaşam süresi ve kalitesinin diğer tümör gruplarına nazaran daha düşük olduğu saptandı. Nefrostomi uygulamasının zamanı ve gerekliliği tartışıldı.

KAYNAKLAR

1. Sise, J. G., and Crichlow, R. W.: Obstruction due to malignant tumors. *Semin. Oncol.* 5: 213, 1978.
2. Brin, E. N., Schiff, M., Jun. and Weiss, R. M.: Palliative urinary diversion for pelvic malignancy. *Journal of Urology*, 133: 619, 1975.
3. Meyer, J. E., Yatsushashi, M. and Green, T. H., Jr.: Palliative urinary diversion in patients with advanced pelvic malignancy. *Cancer*, 45: 2698, 1980.
4. Fallon, B., Olney, L. and Culp, D. A.: Nephrostomy an cancer patients: To do or not to do?, *Brit. J. Urol.* 52: 233, 1980.
5. Grabstald, and McPhee, M.: Nephrostomy and the cancer patient. *Southern Medical Journal*, 66: 217, 1973.
6. Kohler, J. P., Lyon, E. S., Schoenberg, H. W.: Reassessment of circle tube nephrostomy in advanced pelvic malignancy. *Journal of Urology*. 123: 17, 1980.

İnsan ve Köpekte Koroner Damarsal Yapı ve Myokard Dolaşımı

Dr. Argun Saylam* / **Dr. Yaman Zorlutuna**** /
Dr. Kaya Süzer*** / **Dr. Metin Demircin***** /
Dr. Aydın Aytaç****

Koroner arter hastalıkları ve koroner damarsal yapı ile ilişkili deneylerin yapılmasında en sık olarak kullanılan deney hayvanı köpektir. Bundan dolayı gerek insan, gerekse köpek koroner damarsal yapısının bilinmesi tıbbi ve cerrahi araştırma yapan kişiler açısından büyük önem taşımaktadır. Yazımızda bu konu özellikle cerrahi araştırma yapan bir kişinin görüşü açısından incelenecektir.

Koroner dolaşımın araştırılmasına uzun yıllar önce başlanmıştır. 1907 yılında Spalteholz tarafından ortaya atılan ilk laboratuvar araştırma yöntemlerinden bugüne kadar değişik yöntemlerle koroner damarsal yapı incelenmiştir. Bu araştırma yöntemleri geniş olarak Smith¹ tarafından derlenmiştir. İlk zamanlar izole kalplerde aydınlatılan yapısal özellikler 1958'de Sones'un selektif koroner anjiyografiyi klinikte de yaygın olarak uygulamaya başlaması ile yaşayan kişilerde de koroner damarsal yapının anatomik ve fonksiyonel ayrıntıları elde edilmiş ve bu gelişmeler koroner arter cerrahisinin de hızla ilerlemesine yol açmıştır.^{2,3}

İnsan ve köpeğin koroner damarsal yapısı büyük benzerlikler gösterir. Bundan dolayı önce koroner damarsal yapının anatomisini genel olarak gözden geçirip, sonra insan ve köpek anatomisi arasındaki farklara değineceğiz.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Öğretim Görevlisi.

** Aynı Fakülte, Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Asistanı.

*** Aynı Fakülte, Erişkin Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Asistanı.

**** Aynı Fakülte, Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Öğretim Üyesi.

Koroner Damarsal Yapı

Kalp kası dolaşımı esas olarak koroner arter ve venlerden oluşan bir damarsal yapı ile sağlanır. Sağ ve sol koroner arterler ve bunların dalları kalp kasının değişik alanlarını beslerler. Sağ veya sol koroner arter sisteminin kalp kasındaki dağılımı değişik ölçülerde olabilir. Bu kavramı daha iyi aydınlatılabilmek için kalbin arka yüzünde yer alan ve "crux" denilen anatomik alanı açıklamak gerekir. "Crux" kalbin arka yüzünde sağ ve sol ventriküllerin, sağ ve sol atriyumların ve interatriyal ve inter-ventriküler septumların birleştiği anatomik alan olarak tarif edilir.⁴ Bir kalpte crux, sağ koroner arter dalları ile beslenir ve bu dallar crux'un sol tarafına doğru geçerse "sağ koroner arteriyel sistemin üstün olduğu dolaşım"; crux her iki koroner arter sistemi ile eşit olarak beslenirse "dengeli koroner arteriyel dolaşım"; ve crux sol koroner arter dalları ile beslenir ve bu dallar crux'un sağ tarafına doğru geçerse "sol koroner arteriyel sistemin üstün olduğu dolaşım" dan söz edilir.⁴

Kalplerin % 20-50 sinde normal sağ koroner ostiyumun yanından diğer bir sağ koroner arter ostiyumunun da kaynaklandığı görülür. Buradan kaynaklanan sağ koroner artere "aksesuar sağ koroner arter" denir ve bu dal pulmoner kapağa yakın olan sağ ventrikül çıkım kısmını besler (konus arteri). Bu dal sol koroner arterin dalları ile birleşerek "Vieussens çemberi"ni oluşturur.⁵⁻⁷

Sağ ve sol koroner arterin esas dalları şu şekilde özetlenebilir:⁷

Sağ Koroner Arterin Dalları:

- Sağ ana koroner arter
- Vieussens çemberi
- Sağ atriyal dal
- Sağ ventrikül dalları
- Marjinal dallar
- Diyafragmatik dallar
- Arka inen dal
- Sinüs düğümü ve atriyo-ventriküler düğüm dalları

Sol Koroner Arterin Dalları:

- Sol ana koroner arter
- Ön inen dal
- Sol sirkumfleks dal
- Ön inen dalın diyagonal dalçıkları
- Septal dalçıklar
- Sirkumfleks dalın sol atriyal, lateral ve diyafragmatik dalçıkları

Sirkumfleks dalın arka inen dalçığı

Sinüs düğümü ve atriyo-ventriküler düğüm dalları (insanda ender olarak izlenir)

Kalbin Venöz Sistemi

(1) Koroner sinüse açılan venler, (2) Ön kardiyak venler (Galenos venleri) ve (3) Thebesius venleri olarak üç ana grupta toplanır.⁸ Koroner sinüs, ağzında Thebesius valvülü bulunan ve sağ atriyuma açılan bir oluşumdur. Koroner sinüsün sol ucunda gevşek bir endotel kıvrımından oluşan ve her orguda bulunmayan Vieussens valvülü yer alabilir.⁸⁻¹⁰

Koroner sinüse dökülen venler şunlardır:⁸ (a) kalbin ön interventriküler olduğundan gelen "büyük kardiyak ven", (b) kalbin arka interventriküler olduğundan gelen "orta kardiyak ven", (c) sağ koroner arter olduğundan gelen "küçük kardiyak ven" ve (d) sol atriyum arka yüzünden inen "Marschall veni".

Ön kardiyak venler sağ ventrikül ön duvarından gelip direkt olarak sağ atriyuma, bazen de küçük kardiyak vene açılırlar.¹¹

Thebesius venleri ise kalp duvarlarının toplardamarları olup atriyum, ventrikül duvarları ve papiller kaslar içinde bulunurlar ve en yakın kalp boşluğuna direkt olarak açılırlar.^{1, 8, 11, 12}

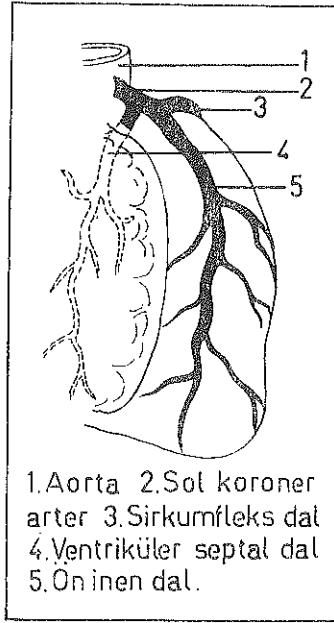
Genel olarak sol ventrikülün venöz drenajının koroner sinüs yolu ile ve sağ ventrikülün venöz drenajının da ön kardiyak venler yolu ile sağ atriyuma açıldığı kabul edilebilir.⁵

İnsan ve köpek kalplerinin anatomik yapısı açısından koroner damarsal yapıdaki farkları şu şekilde özetleyebiliriz:^{5, 6, 13-17}

1. İnsanda sağ koroner arteryel sistemin üstün olduğu dolaşım % 48, dengeli koroner dolaşım % 34 ve sol koroner arteryel sistemin üstün olduğu dolaşım % 18 oranında izlenmektedir. Köpekte ise hemen her zaman sol koroner arteryel sistemin üstün olduğu dolaşım saptanmıştır.

2. İnsanda sol sirkumfleks arter genellikle arka inen dalda sonlanmaz. Köpekte ise bu dal her zaman arka inen dal ile birleşir.

3. Köpekte ventriküler septum esas olarak sol ana koroner arterden ayrılan büyük bir septal dal ile beslenir (Şekil 1). Bunun dışında ön ve arka inen daldan ayrılan septal dalçıklar da olabilir. İnsanda ise sol ana koroner arterden ayrılan bir septal dal yoktur. Ventriküler septum ön inen daldan ayrılan 4-6 dalcık ile beslenir.



Şekil 1

Köpekte ventriküler septal dalın sol ana koroner arterden ayrılması (Miller'den).⁶

4. İnsanda sinüs ve atriyo-ventriküler düğümler çoğu zaman sağ koroner arterden beslenirler. Bu oluşumların sol koroner arterden sulanması enderdir. Köpekte ise sinüs düğümü hemen her zaman sağ koroner arterden, atriyo-ventriküler düğüm de sol koroner arterden beslenir.

5. Köpekte koroner sinüs sol ventrikülün tamamının ve ventriküler septumun özellikle arka kısmının venöz drenajını toplar. Sağ ventrikülün venöz drenajı ise ön kardiyak venler ile direkt olarak sağ atriyuma açılır. İnsan kalplerinin ancak üçte birinde buna tamamen benzeyen bir venöz drenaj şekli izlenir. Geri kalan üçte ikisinin yarısında sağ ventrikül venöz drenajının tamamı küçük kardiyak ven yolu ile koroner sinüse açılır ve diğer yarısında da sağ ventrikül myokardının venöz drenajının az bir kısmı koroner sinüse akar.

6. İnsanda koroner venler tek olarak eş arterin yanında seyrederek. Köpekte ise her koroner arter dalının iki yanında olmak üzere bir çift eş ven vardır.

Yukarıda belirtilen bu farklılıklar çoğunlukla köpeğin koroner damarsal yapı ile ilgili deneylerde kullanılması açısından önemli bir rol oynamamaktadırlar ve köpek bu araştırmalarda en sık olarak kullanılan hayvan olmaya devam etmektedir.¹⁸

Myokard Dolaşımı

Myokardiyal dolaşımın ayrıntılarının belirlenmesi için yapılan çalışmalar eski yıllardan beri süregelenmiştir. Konu ile ilgili birçok yazar tarafından^{1, 11, 12, 19} bildirildiğine göre 1706'da Vieussens koroner arter dalçıkları ile kalp odaları arasında direkt ilişkilerin olduğunu belirtti ve bunlara "vaisseaux charnus (ducti carnosii)" adını verdi. 1708'de Thebesius aynı tip bir ilişkinin koroner venöz damarlar ile kalp odaları arasında olduğunu bildirdi ve bunlara "Thebesius venleri" adı verildi. Pratt 1898'de intramural myokardiyal damarların fizyolojik önemi üzerinde duran ilk araştırmacı oldu ve Thebesius venlerinin bütün kalp odalarında bulunduğunu, bunların kapiller ağı aracılığı olmadan direkt olarak koroner venler ile bağlantılı olduğunu gösterdi. Favaloro¹⁹ tarafından bildirildiğine göre Grant 1926'da yaptığı çalışmalarda kalbin evrimi sırasında myokardın kalp odaları ile ilişkili geniş trabeküler boşluklar aracılığı ile kalp içindeki kandan difüzyon yolu ile direkt olarak beslendiğini, ileri canlılarda ise koroner damarsal yapının gelişmeye başladığını saptadı. Birçok yazar tarafından bildirildiğine göre^{1, 11, 12, 19} 1933'de Wearn ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalar myokardiyal dolaşım konusunda kıymetli aydınlatıcı bilgiler getirdiler. Bunlarda koroner arter dalçıkları ile kalp odaları arasındaki direkt ilişkinin iki tipte olduğu gösterildi: (1) Düzgün lümenli, kalınca duvarlı arteryel dalçıklar ile (arteriyo-lümenal tip) ve (2) Düzgün olmayan lümenli, duvarları ince endotelden oluşan sinuzoidler ile (arteriyo-sinuzoidal tip). Thebesius venlerinin direkt olarak koroner arterler ile ilişkili olmadığı da yine bu çalışmalarda gösterildi.

Myokardiyal Kapiller Dolaşım

Kapiller dolaşım duvarlarında düz kas liflerini kapsayan "metarteriyol"ler ve bunlardan dallanan basit endotel tüpü yapısındaki "esas arteriyol"lerden oluşur.⁵ Esas arteriyollerin başlangıcında düz kas liflerinden yapıli "prekapiller sfinkter"ler bulunur. Kapiller ağı myokard kas lifleri arasında yerleşir ve her iki ventrikülde de 3000-4000 kapiller/mm² bulunur.^{5, 20} Kapiller ağı yapısının myokard fibril kitlesine oranı yeni doğanda 1/4, erişkinde ise 1/1 dir.^{5, 20}

Bu bilgilerin ışığı altında incelendiğinde koroner arterler yolu ile akan kanın kendisine dört tip çıkış yolu bulduğu anlaşılmaktadır:¹⁹

1. Kapiller yataktan geçip esas olarak koroner sinüs yolu ile ve kısmen de ön kardiyak venler yolu ile direkt olarak sağ atriyuma dökülür,
2. Kapiller yataktan geçip Thebesius venleri aracılığı ile kalp boşluklarına dökülür,

3. Arteriyo-luminal damarcıklar yolu ile kalp boşluklarına dökülür,
4. Arteriyo-sinuzoidal yapılar ile kalp boşluklarına dökülür.

Hammond ve Austen²¹ çalışan köpek kalpleri üzerinde yaptıkları araştırmalarda koroner kanın dönüş yolunun büyük çoğunlukla koroner sinüs aracılığı ile sağ atriyuma olduğunu göstermişler ve önemli koroner arter dallarının dönüş yollarını saptamışlardır (Tablo I).

TABLO I
KÖPEK KALPLERİNDE KORONER ARTER AKIMININ DÖNÜŞ YOLLARI*
(Hammond ve Austen'den)²¹

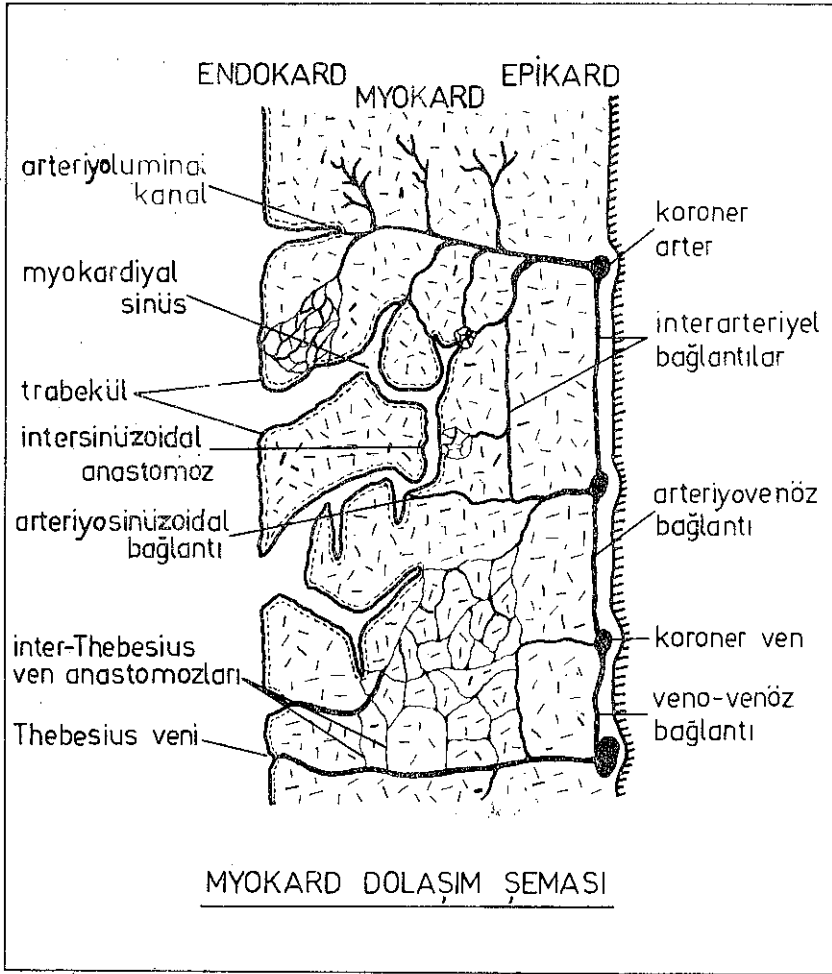
	Koronere sinüse (%)	Ön kardiyak venler yolu ile sağ atriyuma (%)	Thebesius venleri ile sağ ventriküle (%)	Myokardiyal sinuzoidlerle sol ventriküle (%)
Total Koroner Arter Akımı	(40-65) 49	(19-37) 24	(10-29) 22	(2-10) 5
Sol Koroner Arter Akımı	(44-60) 52	(11-25) 17	(19-33) 25	(2-12) 6
Ön İnen Dal Akımı	(32-60) 48	(3-27) 12	(19-44) 34	(1-18) 6
Sirkumfleks Arter Akımı	(47-69) 58	(12-36) 23	(6-22) 12	(3- 9) 7
Sağ Koroner Arter Akımı	(3-14) 7	(51-95) 75	(9-42) 15	(0-14) 15
Septal Dal Akımı	(0-14) 9	(0-14) 7	(24-100) 63	(4-83) 21

* Tablodaki değerler yüzde (%) olarak gösterilmiştir. Parantez içindeki yüzdeler en düşük ve en yüksek miktarları, parantez dışı rakamlar ise ortalama yüzde değerini göstermektedir.

Myokardiyal dolaşım²² ve koroner venöz dönüş yolları¹² Şekil 2 ve 3'de şematik olarak gösterilmiştir.

Myokardiyal Kollateral Dolaşım

Aynı koroner arter dalçıkları arasında (homokoroner) ve iki ayrı koroner arter dalı arasında (interkoroner) anastomozlar vardır.^{1,5} Bu kollateraller insanda epikardın hemen altında yetersiz olup, kalp duvarının diğer tabakalarında yaygın olarak bulunurlar. İnsan ve domuzda subepikardiyal bölgenin kollateral ağı açısından fakir olmasına karşın, köpekte bu bölgede kollateral ağı fazladır.^{5,23}

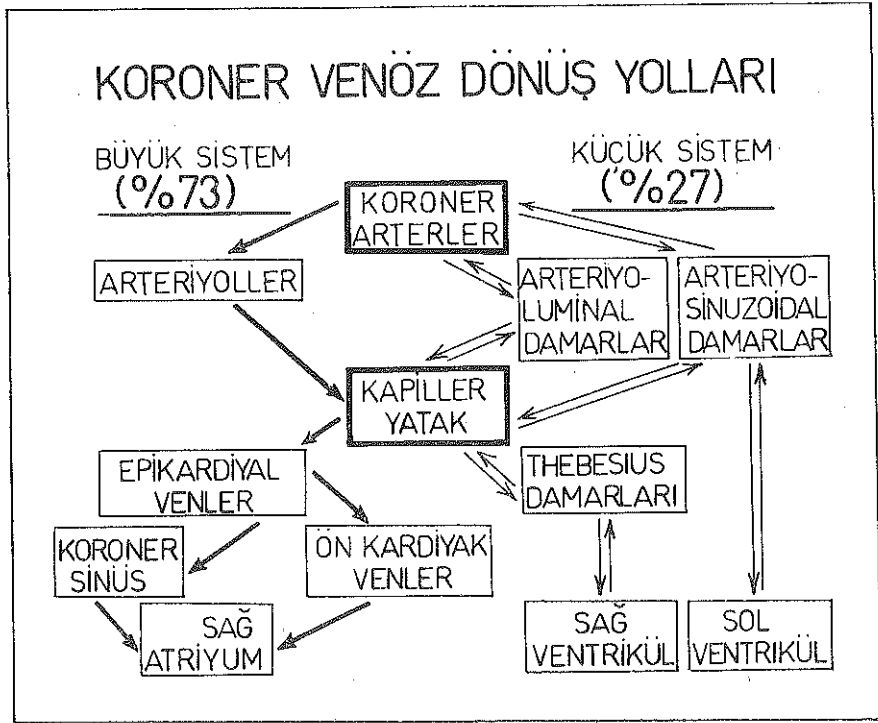


Şekil 2

Myokardiyal dolaşımın şematik olarak gösterilmesi (Moll ve arkadaşlarından).²²

Downey ve arkadaşları²³ tarafından bildirildiğine göre Schaper köpeklerde kolleteral anastomozların genellikle subepikardiyal bölgede olduğunu belirtmiş, fakat Downey ve arkadaşları²³ rubidyum ve potasyum radyoizotopları ile yaptıkları çalışmalarda köpekte subepikardiyal bölgeden başka diğer zengin bir kolleteral grubunun da subendokardiyal bölgede olduğunu göstermişlerdir. Homokoroner anastomozlar interkoroner anastomozlardan daha fazladırlar.⁵

Normal bir kalpte kolleteral dolaşım yolu ile akım çok az ve fonksiyonel açıdan önemsizdir. Çünkü normalde koroner arterlerde tıkanıklıklar olmadığından kolleteraller ile birleşen iki koroner arter dalındaki



Şekil 3

Koronar venöz dönüş yolları (Hochberg ve Austen'den).¹²

basınç ve akım aynıdır ve arada basınç farkı (gradient) yoktur. Bir dalda tıkanma olduğu zaman bu tıkanmanın distalinde basınç azalır ve karşı taraf dalından kolleteral yolu ile basıncı azalan alana doğru kan akmaya başlar. Böylece koroner arter tıkanıklıklarında kolleteral dolaşım önem kazanır.⁵ Kolleteral anastomozlar anoksiye de duyarlıdır ve myokardın anoksik durumlarında açılarak devreye girerler.¹ Koroner arter tıkanıklığını izleyen dönemde kolleteral damarlar genişleyip açılmaya başlarlar ve çapları normal çaplarının 5-10 katına varır. Köpek kalbinde kolleterallerin gelişmesi insan ve domuz kalbine oranla daha kısa zaman alır.²⁵ Köpekte akut koroner arter tıkanıklığı deneylerinde kolleterallerin deney sırasında bile spontan olarak devreye girebildiği izlenmiştir.^{23,26} Bu özellik köpeğin kolleteral dolaşım ile ilgili deneylerde de kullanılmaya uygun bir hayvan olduğunu vurgulamaktadır.¹⁸

Koronar Arter Tıkanıklığı Yaratmak İçin Kullanılan Deneysel Yöntemler

Koronar arter hastalıkları, koroner damarsal yapı ile ilgili olaylar, kardiyak hemodinami ve aritmilerin incelenmesi açısından birçok deney-

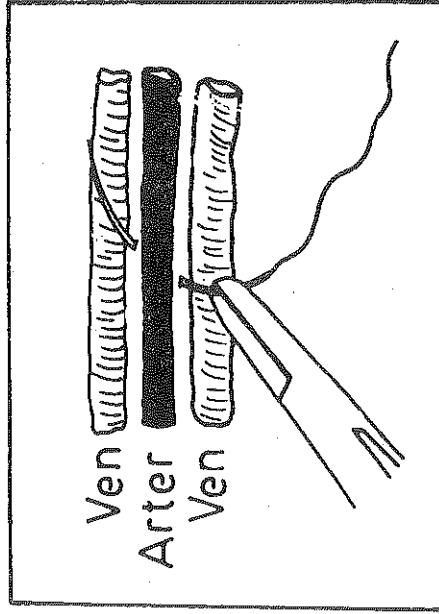
ler hayvanlarda koroner arterlerin oklüzyonu ile gerçekleştirilmektedir. Bunun için araştıracının hayvan kalplerinde koroner arter oklüzyonu yaratan deneysel yöntemleri yakından bilmesi gerekir. Hood ve arkadaşları²⁷ ve Lopukhin²⁸ tarafından derlenmiş olan bu yöntemler aşağıda özetlenmiştir:

Koroner arterlerde tıkanıklık oluşturulması için çoğu kez hayvanın genel anestezi altında uyutulması ve göğüsün açılıp kalp üzerinde koroner arterler bulunarak bunların oklüzyonu yöntemi kullanılmaktadır. Köpeklerin uyutulmasında kg. başına 25 mgr. Nembutal sodyum kullanılması (intravenöz) sıklıkla uygulanan bir medikasyondur.¹⁶ Deney sırasında hayvan uyanma belirtileri gösterirse hayvanın dili altında bulunan oldukça büyük venlerden ek doz ilaç rahatlıkla intravenöz olarak yapılabilir.²⁹ Göğüse girmek için torakotomi veya açık kalp ameliyatlarında olduğu gibi sternotomi yapılabilir.¹⁸ Anestezi alan ve torakotomi gibi cerrahi bir işlem uygulanan hayvanlar serum enzim çalışmaları için akut deney sırasında uygun değildirlir.

Koroner arter oklüzyonu yapmak için en sık olarak kullanılan yöntem koroner arterlerin bir veya bir kaç yerden basit olarak bağlanmasıdır. Basit ligasyon yaparken bir koroner arter dalı yanında seyreden bir çift vene dikkat etmeli, venlerin de ligatür içine alınmamasına çalışılmalıdır. Bunun için de ligatürün atravmatik bir dikişle koroner arter etrafından venleri zedelemeyecek bir biçimde oblik olarak geçirilmesi uygundur¹⁸ (Şekil 4). Koroner arterlerin daha iyi görülmesi için büyütçeli gözlükler (loop) kullanılabilir. Ligasyon tekniği ile iskemi ve infarktüsün oluş zamanı rahatlıkla saptanabilir. Fakat kardiyojenik şok modeli için bu yöntem uygun değildir. Çünkü şok yaratacak kadar çok ligasyon yapmak çoğunlukla ventriküler fibrilasyon ile sonuçlanır. Koroner arter ligasyonu yapıp yaşatılan hayvanlarda kronik iskemiye ilişkin deneyler de yapılabilir.

Ameroid konstriktör denen dışı metalik halka ve içi higroskopik materyal ile kaplı daraltıcılar da koroner arterlerin etrafına konursa yavaş bir biçimde koroner tıkanıklığı yaratmak mümkündür. Halkanın iç yüzünde kazein gibi higroskopik bir materyal vardır ve bu zamanla şişerek koroner arterleri tıkar. Bu yöntemde ventriküler fibrilasyon olma olasılığı düşüktür. Fakat iskemi ve infarktüsün gelişme zamanı rahat bir biçimde izlenemez. Bu yöntemle koroner tıkanıklığı yapılan hayvanlar çoğunlukla postoperatif 4-26 gün içinde myokard infarktüsü ile kaybedilirler.

Koroner arterler etrafına balık oltası misinası gibi bazı maddeleri sarıp, bunları özel aygıtlarla torakotomi insizyonundan çıkartarak yaşayan hayvanlarda da sonradan bunların sıkılması ve gevşetilmesi ile kontrollü koroner arter oklüzyonları yapılabilir.



Şekil 4

Köpek kalbinde koroner arterin ligasyonu tekniği. Koroner arter yanındaki eş venleri ligatür için almamak için atravmatik dikişin oblik olarak koroner arter dahil altından geçirilişi görülmüyor.

Hayvanların herhangi bir cerrahi girişim altına girmeden koroner arterlerinin tıkanması mikroembolizasyon yöntemi ile yapılabilir. Burada koroner arter ostiyumlarına kateterle girip kateterin içinden koroner arterleri tıkaçıcı maddeler verilir. En sık olarak bu amaç için çapları 1.5-3.5 mm. olan plastik kürecikler kullanılmaktadır. Ayrıca petunya, kolza ve likopodyum gibi bitki tohumları; ve cıva partikülleri ve ufak tel parçacıkları gibi cisimler de kateterin içinden injekte edilebilir. Koroner arterler içine verilen yabancı cisimler hem tıkaçıcı etki gösterirler, hem de etraflarında trombüs oluşturarak damarın trombotik olarak oklüzyonunu sağlarlar. Bu yöntem ile kardiyojenik şok yaratılabilir ve serum enzim çalışmaları yapılabilir. Ventriküler fibrilasyon yaratma tehlikesi fazla değildir.

Mikroembolizasyon yönteminden başka koroner arterler içine balonlu kateterler ile girilerek balonun şişirilmesi ile de oklüzyon sağlanabilir. Ayrıca özel kateterlerle damar içi elektro-tromboz yaratılması da mümkündür.

Koroner oklüzyon yapılan hayvanlarda ventriküler taşikardi ve fibrilasyon deneyin gidişini bozan önemli aritmilerdir. Dehidroergotamin gibi ilaçlar ventriküler fibrilasyon insidansını azaltabilir.

Deneyssel olarak ilaçlarla da koroner spasm yaratmak mümkündür. Köpeklerde kg. başına 0.25-0.30 ml. pituitrin preparatları ile koroner spasm, hipertansiyon ve kalp yetmezliği yaratılabilir.

Deney hayvanlarına ateroskleroz yapıcı yağlı diyetler verilerek koroner tıkanıklıkları oluşturulabilirse de bu yöntem pratik alana fazla girmiş değildir.

Özet

Koronere damarsal yapı ile ilgili deneyler için sıklıkla kullanılan deney hayvanı köpektir. İnsan ve köpeğin koroner damarsal yapı ve myokard dolaşımı açısından büyük benzerlikler gösterdiği saptanmıştır. Bu benzerliklerle beraber, arada farklı bazı anatomik ve fonksiyonel özellikler de vardır. Koroner damarsal yapı ile ilgili deneyssel çalışma yapan bir kişinin bu özellikleri bilmesi, bu farklı noktaların yapacağı deneyi ne derecede etkileyebileceğini araştırması gerekir.

Yazımızda insan ve köpek koroner damarsal yapısı gözden geçirilmiş ve konu özellikle deneyssel araştırma yapan bir kişinin görüşü açısından ele alınmıştır. Ayrıca hayvanlarda koroner arter tıkanıklığı yaratmak için kullanılan deneyssel yöntemler de, yazımızda ayrıntılı bir biçimde incelenmiş ve yaratılan deney modellerinin özellikleri bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Smith, G. T.: The anatomy of the coronary circulation. Am. J. Cardiol. 9: 327, 1962.
2. Conolly, J. E.: The history of coronary artery surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 76: 733, 1978.
3. Aytac, A., Uğurlu, Ş., Karamemetoğlu, A., İkizler, C., Olga, R., Arslan, G.: Aorto-koronere safen bypass (ekstrakorporeal dolaşım ve anoksik arrest ile direkt koroner arter cerrahisi.) Çağdaş Tıp Dergisi 1 (6): 3, 1974.
4. Sabiston, D. C. Jr.: Physiology of the coronary circulation. in: Gibbon's Surgery of the Chest, ed. 3, ed by: Sabiston, D. C. Jr. and Spencer, F. C., W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976, p. 1301.
5. Rushmer, R. F.: Cardiovascular Dynamics. ed. 4, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1976, pp. 351-356.
6. Miller, M. E.: Anatomy of the Dog. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1964 (reprinted 1968), pp. 283-287.
7. Favaloro, R. G.: Surgical Treatment of Coronary Arteriosclerosis. Williams and Wilkins, Co., Baltimore, 1970, pp. 11-17.
8. Zeren, Z.: Bir Ciltte Anatomi. İsmail Akgün Matbaası, İstanbul, 1959, s. 264-265.
9. James, T. N.: Anatomy of the Coronary Arteries. Paul B. Hoeber Inc., New York, 1961, p. 174.
10. McAlpine, W. A.: Heart and Coronary Arteries. An Anatomical Atlas for Clinical Diagnosis, Radiological Investigation and Surgical Treatment. Springer Verlag, Berlin, 1975, p. 190.

11. Bates, R. J., Toscano, M., Baldenman, S. C., Anagnostopoulos, C. E.: The cardiac veins and retrograde coronary sinus perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* **23**: 83, 1977.
12. Hochberg, M. S., Austen, W. G.: Selective retrograde coronary venous perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* **29**: 578, 1980.
13. James, T. N.: *Anatomy of the Coronary Arteries*, Paul B. Hoeber Inc., New York, 1961, p. 88.
14. James, T. N.: *Anatomy of the Coronary Arteries*. Paul B. Hoeber Inc., New York, 1961, p. 103.
15. James, T. N.: *Anatomy of the Coronary Arteries*. Paul B. Hoeber Inc., New York, 1961, p. 162.
16. James, T. N.: *Anatomy of the Coronary Arteries*. Paul B. Hoeber Inc., New York, 1961, p. 86-87.
17. Gott, V.L., Gonzalez, J.L., Zuhdi, M.,N., Varco, R.L., Lillehei, C.W.: Retrograde perfusion of the coronary sinus for direct vision aortic surgery. *Surg. Gynecol. Obstet.* **104**: 319, 1957.
18. Saylam, A.: Koroner arter cerrahisinde myokard korunmasının retrograd olarak koroner sinüsten soğuk perfüzyon ile sağlanması (Deneysel Çalışma). *Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Doçentlik Tezi*, 1981.
19. Favalaro, R. G.: *Surgical Treatment of Coronary Arteriosclerosis*. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1970, pp. 1-7.
20. Iyengar, S. R. K., Charrette, E. J. P., Iyengar, C. K. S., Lynn, R. B.: Myocardial protection during anoxic cardiac arrest in aortocoronary bypass surgery. in: *Coronary Artery Medicine and Surgery*, ed. by Norman, J. C. et al., Appleton Century Crofts, New York, 1975, pp. 495-512.
21. Hammond, G. L., Austen, W. G.: Drainage patterns of coronary arterial flow as determined from isolated heart. *Am. J. Physiol.* **212**: 1435, 1967.
22. Moll, J. W., Dziatkowiak, A. J., Edelman, M., Iljin, W., Ratajczyk-Pakalska, E., Stengert, K.: Arterialization of the coronary veins in diffuse coronary arteriosclerosis. *J. Cardiovasc. Surg.* **16**: 520, 1975.
23. Downey, H. F., Bashour, F. A., Stephens, A. J., Kechejian, S. J., Underwood, R. H.: Transmural gradient of retrograde colleteral blood flow in acutely ischemic canine myocardium. *Circ. Res.* **35**: 365, 1974.
24. Fulton, W. F. M.: *The Coronary Arteries*. Charles C. Thomas Pub., Springfield, Ill., 1965, p. 107.
25. Fulton, W. F. M.: *The Coronary Arteries*. Charles C. Thomas Pub., Springfield, Ill., 1965, p. 112.
26. Mittman, U., Hatipoğlu, O., Klooker, P., Saggau, W. W., Steinhart, E.; Storch, H. H.: Efficiency of cardioplegia in the presence of coronary occlusion. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon (Stuttgart)* **28**: 184, 1980.
27. Hood, W. B. Jr., Kumar, R., Ableman, W. H., Norman, J. C.: Current status of nonatherosclerotic and atherosclerotic models of myocardial infarction in animals. in: *Coronary Artery Medicine and Surgery, Concepts and Controversies*. Appleton Century Crofts, New York, 1975, pp. 935-946.
28. Lopukhin, Yu. M.: *Experimental Surgery*. Mir. Pub., Moscow, 1976, pp. 200-203.
29. Lopukhin, Yu. M.: *Experimental Surgery*. Mir. Pub., Moscow 1976, p. 27.

DeneySEL Hemorajik Şokta Uygulanan Hipoterminin Böbrek Morfolojisi Üzerine Etkisi

Dr. Orhan Duman* / **Dr. Kaya Kılıçturgay**** / **Dr. Orhan Andaç*****

Giriş

Hemorajik şokta böbrek fonksiyonlarında meydana gelen fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin incelenmesine ilişkin çalışmaların uzun yıllara dayanmasına karşın şokta bu organda oluşan kaba morfolojik ve hücre alt yapılarındaki değişimler nisbeten yeni yeni ele alınan ve üzerinde az sayıda çalışma yapılan bir konudur. Bugün fizyolojik ve biyokimyasal değişikliklerin morfolojik değişikliklerle beraber olduğu ve bu değişikliklerin hücre düzeyindeki göstergelerinin bilinmesi gereği ortaya konulmuştur. Ölçülebilir fonksiyonel değişikliklerin, hücrenin alt yapı bileşenlerinde yapısal değişimlerle beraber olduğu gerçeği biyolojik bilimlerde ileri bir aşama olarak kabul edilmektedir. Hücre dinamiğini yansıtan fonksiyonel değişiklikler özgül alt yapısal değişikliklerle ilişki gösterir.

Tüm renal iskemide morfolojik ve fonksiyonel değişimlerin laboratuvar hayvanlarında renal arter bağlanması ile incelenmiş olmasına karşın klinik şoku temsil eden geçici hipovolemide böbrekteki değişimleri konu alan çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bir çalışmamızda (yayınlanmak üzere) hemorajik şokta böbrek fonksiyonlarındaki fizyolojik ve biyokimyasal değişimleri incelerken morfolojik değişimlerin incelenmesini de öngörmüştük. Bu amaçla bu çalışmayı düzenledik.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

** Bursa Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi.

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Başkanı.

Şokun Böbrek Üzerine Etkisi

Şokta oluşan vazokonstriksiyon böbrek perfüzyonunu önemli derecede azaltır. Böbrek kan akımının azalması ve kanın kortikomedüller şantı glomerüler filtratın düşmesine yol açar. Şokta iskemik böbrekten salgılanan renin de angiotensin 11-aldosteron sistemini aktive ederek kan basıncının ve hipovoleminin düzeltilmesinde rol oynar. Hemorajide renal kan akımı azalır. Kan akımı azalması, kalp debisinin düşmesi ve böbrek arterlerindeki vazokonstriksiyona bağlıdır.^{9, 21, 27} Hemorajik şok ve diğer şoklarda kalp kasılmasındaki azalmaya bağlı olarak kalp debisi düşer. Bu da katekolaminlerin salgılanmasına yol açar.³⁴ Katakolaminler özellikle splanknik organlarda ve böbrekte arter ve arteriyollerde vazokonstriksiyon yaparak damar direncini artırır. Bunun neticesinde azalan perfüzyonla glomerüler filtrat azalır ve böbreğin konsantre etme kabiliyeti kaybolur.

Hipotermimin Şoka Etkisi

Dolaşan kan hacminin bir kısmının kaybı venöz dönüşte düşme meydana getirir. Bunu kalp atım hacminin ya da dakika hacminin azalması izler. Refleks vazokonstriksiyon bu kaybı karşılamaya çalışır. Bu yolla kaybedilen kan hacmi az çok karşılanır. Eğer kaybedilen kan zamanında telafi edilmezse yaygın vazokonstriksiyon devam ederek önce karşılamaya yönelik reaksiyon potansiyel olarak doku anoksisi oluşturarak zararlı olur. Bu doku anoksisinin şokun irreversibl dönemini oluşturduğu düşünülür. Bu dönemde kan hacmi düzeltilse de dolaşım yetersizliği devam eder. Doku hipoksisinin etkilerine muhtemelen kan akımındaki toksik faktörler de eşlik eder.²⁰

Yetersiz dolaşımı düzeltmeye bir seçenek, dokuların metabolik gereksinimlerini azaltarak ve normal dolaşım ile uyuşan koşulu yaratmaktır. İşte bu koşulu hipotermi sağlar. Hipotermimin de bazı sakıncaları vardır. Bundan başka bazı metabolik gereksinimler kan ile sağlanır ve hipotermi bu konu da fazla yardımcı olamaz. Hipotermi kan kaybına bağlı şokun tedavisi ve önlenmesinde potansiyel olarak koruyucu ya da önleyici olarak kabul edilmiştir. Bu hipoksiye toleransı artırmaya bağlıdır. İkinci olarak da hipotermi pressör etkisi ile kan basıncını düzeltir ve devam ettirir. Böylece böbreklerin fonksiyon dışı kalmasını önler. Değişik araştırmalarda şokun derecesi ve kullanılan hipotermi seviyesi değişik olduğundan elde edilen sonuçlar birbirine ters düşer durumdadır. Hipotermi yaşamı uzatır fakat garanti etmez.⁷

Bazı araştırmacılar ise kanamadan sonra uygulanan hipotermimin yaşamı emin biçimde uzattığını ileri sürmüşlerdir.⁶ Hipotermimin şok-

tan önce uygulanmasında sonra uygulanmasına göre daha yüksek oranda ölüm meydana geldiği de bildirilmiştir.³⁵ Şok şiddeti arttıkça hipotermimin koruyucu etkisi giderek azalır. 28°C nin altında ise fayda yerine zarar getirir.

Hemorajik Şokta Morfolojik Değişiklikler

Geçen ve içinde bulunduğumuz yüzyılda hastalıkların ve değişik etkenlerin biyolojik etkileri konusunda ışık mikroskopik incelemelerde büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Hastalık ve traumalarda fizyolojik değişikliklerin yapısal değişikliklerle beraber olduğu ve bunun hastalık anlayışında ileri bir görüş getirdiği kabul edilmektedir. Ancak ışık mikroskopik bulguların da bu konuda yetersiz kaldığı bir gerçektir. Elektron mikroskopik tekniklerin ilerlemesi ile fonksiyonel değişikliklerin hücre alt yapı bileşenlerinde değişmelerle birlikte olduğu açık seçik ortaya konmuştur.^{10, 12, 13, 16, 23} Bazı araştırmacılar irreversibl şokta ve hemorajiden sonra ölen hastalarda yapılan böbrek incelemelerinde glomerüllerin normal olduğunu bulmuşlardır.^{10, 12, 29, 32} Yine hemorajik şokta köpekler üzerinde yapılan bir çalışmada kalp kasında ve özellikle interkale disk bölgesinde miyositlerde sarkomer bozukluğu, z-bandlarının parçalanmış olduğu ve filamentlerin yer değiştirdiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada mitokondrilerin merkezden perifere yer değiştirdiği bulunmuştur.²³ Hemorajik hipotansiyonda ve hemorajide renal tüp hücrelerinde lizozomal asit ve alkalen fosfataz aktivitesi azalırken, lizozomal ve olmayan enzimlerin plazma seviyesi artar.^{3, 28} Bu bulgu ile şok şiddeti arasında pozitif korelasyon vardır.⁶ Bütün şok çeşitlerinde hücrelerde bir şişme olduğu kabul edilmektedir. Hücre ödemi için kanıt mitokondrilerde ve sarkoplazmik retikulumda şişme gösterilir. Ancak bu hal geç dönemde görülür.¹⁵ Bu görüşün aksine hemorajide membran potansiyelinde meydana gelen azalma ile membran pompası etkilenir ve hemorajiden hemen sonra çok erken devrede hücre ödemi meydana geldiği bildirilmiştir.⁷ Bu bulguyu kuvvetlendiren bir kanıt şokta laktat yapımının arttığı, ATP depolarının azaldığı ve inorganik fosfatların arttığıdır.^{4, 5, 11}

Hipotansiyonun 60 ve 90 dakika devam ettiği deneylerde en büyük morfolojik değişiklik proksimal tübün pars konvoluta ve rektasında görülür. Hücresel değişiklik olarak endoplazmik retikulumda genişleme, nüklear kromatinde kümeleşme ve mitokondrilerde şişme görülür.²⁰ Bu meydana mitokondrilerin etkinliği azalır ve hücrelerde elektron mikroskopik olarak morfolojik değişiklikler oluşur.^{5, 15} Malininin, vitro olarak iskemide 7.5 dakikadan sonra ultrastrüktürel değişikliklerin başladığını bildirmiştir.²² Bu değişmeler nükleuslarda, mitokondrilerde

ve granüler endoplazmik retikulumdadır. Nükleusta hücre kromatini zara doğru çekilir (marginasyon). Mitokondriler genellikle normaldir, ancak bazılarında fokal şişme görülür. Endoplazmik retikulum ribozomlarında kopma ve kendilerinde genişleme görülür. İskeminin 15. dakikasıdan sonra lizozomal alterasyonlar başlar. Bunlar fokal membran defekti ya da matriks kaybı şeklindedir. Bu değişiklikler muhtemelen reversibl ve hücre için öldürücü değildir.

Materyal ve Metot

Çalışmada ağırlığı 16-32 kg. arasında değişen erkek ve dişi köpekler kullanıldı. Çalışma 28 köpek üzerinde yapıldı. Köpekler 14 lük iki gruba ayrılarak her grubun ağırlık ve cinsiyetinin homojen olmasına özen gösterildi.

A. Normotermik Grup: Anestezi sodium Nembutal ile yapıldı (30 mg/kg). Hemen arkasından ameliyat masasına alınarak trakea entübasyonu yapıldı. Köpeğin karın ve arka ayak iç yüzlerinin traş ve temizliği yapıldı. Her iki tarafta femoral arter ve bir tarafta femoral ven kateterize edildi. Arteria femoralislerden biri arteryel kan basıncını ölçmek için, diğeri kanatma için kullanıldı. Vena femoralis alınan kanın reinfüzyonu için kullanıldı. Hemoraji sırasında oluşabilecek damar içi pıhtılaşmayı önlemek için köpekler 2-5 mg/kg. heparinle heparinize edildi.^{19, 29, 30}

Karın orta hat üzerinden ve ksifoidin altından yapılan bir insizyonla açıldı. Her iki böbrek karın ekartörle açılarak görülür hale getirildi. Arteryel kan basıncı hem direkt olarak arterden transducer (stat-ham model P23 AA) ile poligrafta (GME Midleton, Wiscosin Model M5P) hem de cıvalı U-manometresi ile kaydedildi. Hayvanın vücut ısısı özefagusa yerleştirilen sondaya (probe) bağlı olan Tele-Termometre ile kontrol edildi. Bu grupta bir kaç köpekte 1-1.5°C kadar bir ısı düşmesi meydana geldi ve bu, içinde 40°C lik su bulunan bir termofor uygulanarak normale döndürüldü. Kontrol için biyopsi örneği biyopsi iğnesi ile (Franklin modifiye Vim silverman 2N-2702) alındı. Biyopsi materyali her deneyde aynı bölgeden ve korteks ile medüller örnekleri içerecek şekilde alındı. Kontrol örnekleri alındıktan sonra deneysel hemorajik şok oluşturmak üzere köpekler, arteryel basınç 50-60 mmHg. na düşene dek arterden heparinli şişeye kanatıldı.^{17, 19, 31, 33} Bu kanatma işlemi köpektan köpeğe değişmekle beraber genellikle 10-15 dakikada tamamlandı.^{9, 14} Arkasından 90 dakikalık şok devresi için beklenmeye başlandı. 90 dakikanın bitiminde alınan kanın tekrar femoral venden yine 10-15 dakikada 50 ml. lik enjektörle hayvana verilmesine başlandı.

Kan basıncı köpeklerin çoğunda kontrol düzeylerine döndü. Reinfüzyondan sonra hayvanın genel stabilizasyonu için 15 dakika beklendi ve arkasından deneysel devre için biyopsi örneği alındı.

B. Hipotermik Grup: Bu grupta da cerrahi işlemler normotermik gruptaki gibi yapıldı. Sonra kontrol biyopsisi alındı. Arkasından hayvan 31°C ye kadar soğutulmaya başlandı. Soğutma yöntemi olarak ekstrakorporeal perfüzyon hipotermi yöntemi yani kanın vücut dışında soğutulması hayvana verilmesi seçildi. Bu yöntem diğer hipotermi yöntemlerine göre üstünlük taşır.²⁴ Arteria femoralisten alınan kan kalınca çaplı bir tygon kanül ile ısı değiştiriciden (Heat exchanger, Cyba surgical ins. Balti, MD21236) ile vena femoralisten hayvana verildi. Soğutucu sistemde bir de ultratermostat vardır (Hake type West Germany, Nr 642123). Bu, içinde sirküle eden suyu istenilen düzeyde tutacak özel liktedir. Isı değiştiricisinin bir yarısından kan, diğer yarısından soğuk su geçer. Bu geçiş sırasında kan ve su arasında ısı alış-verişi meydana gelerek kan soğutuldu. Bu sırada köpeğin vücut sıcaklığı kontrol edildi. Vücut ısısı 31°Cye inince hayvan önce anlatıldığı şekilde arteryel basınç 50-60 mmHg.na düşene dek kanatıldı. Sonra 90 dakikalık bekleme periyoduna başlandı. Bu periyodun sonunda soğutucu sistem bu kez ısıtma amacı ile kullanılarak hayvan normal vücut sıcaklığına (37-38°C) döndürüldü. Bunun ardından deneysel koşulları yansıtacak olan biyopsi örneği alındı. Biyopsi materyali ışık mikroskobu için %10 fosfat tamponlu (pH: 7.4) formalin kapsayan şişeye konuldu. Bundan sonra doku rutin işlemlerden geçirilip parafine gömüldü ve 3 mikronluk kesitleri hazırlandı. Hematoklin-Eozin'e ilaveten, periyodik Acid Schiff (PAS), retikulum boyası, hemogloblin, demir ve yağ boyaları yapılp ışık mikroskopunda incelendi ve Zeiss photomicroscope 11 ile mikrofotografaları çekildi.

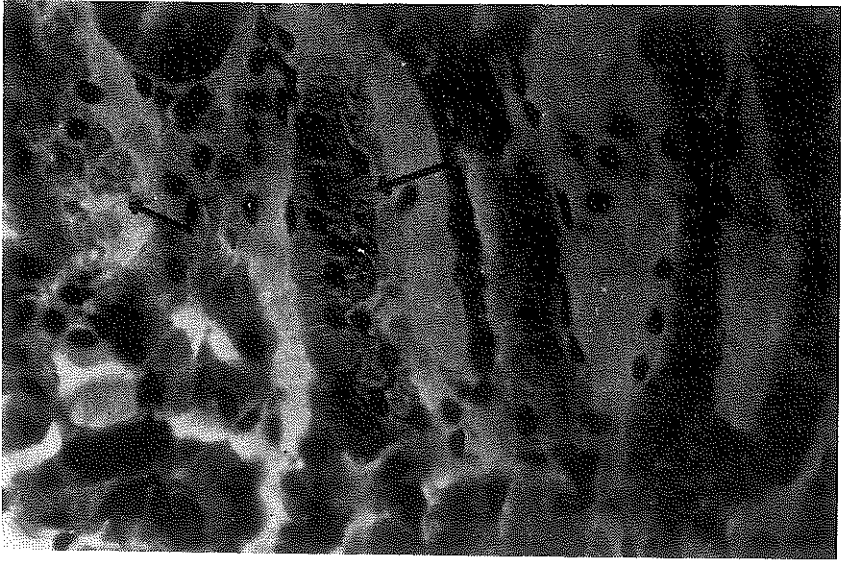
Böbrekten elde edilen materyal ayrıca rutin elektron mikroskopik inceleme için Collidin-s ile tamponlanmış % 2 Osmium tetroksit (OsO₄) içinde 1 saat fikse edildikten sonra bir seri alkol ve proplen oksit dehidratasyonuna alındı. Bunu takiben maraglas karışımı içinde gömme işlemine tabi tutuldu. Polimerizasyon için 48 saat 60°Cde bırakılan bloklardan LKB ultrotom 111 ile hazırlanan ince kesitleri kurşun sitratla kontrastlandıktan sonra EM-9 S₂ Zeiss elektron mikroskopta incelemeye alındı.

Bulgular

A. Işık Mikroskopik: Normotermik grupta alınan biyopsi örneklerinden kontrole göre ışık mikroskobu ile Bowman kapsülü boşluğunda belirgin bir genişleme ya da daralma izlenmemiş, buna karşın bazı glo-

merüllerin Bowman kapsülü boşluğunda proteinöz bir sıvının varlığı saptanmıştır. Glomerüler yumak kapillerlerinden belirgin bir hiperemi görülmemiş fakat bazı glomerüllerin paryetal yaprakları altında bazofilik, homojen görümlü bir yapı saptanmıştır. Bu yapının yaprağın bütününde görülmeyip ancak bir kısmında seçilişi ilginç bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Glomerül bazal membranında PAS boyası ile bir düzensizlik veya parçalanma görülmemiştir.

Proksimal tüplerde normotermik grupta dikkati çeker bir dilatasyon görülmemiştir. Buna karşın bazı alanlarda tübüler epitelyumun hafif asidofilik olduğu izlenmiştir. Proksimal tüplerin çoğunluğunda epitellerde şişme, stoplazmalarında kaba granüler görünüm ve bazı tüplerin epitellerinde ise daha ileri dejeneratif değişiklikler ve lümeneye bakan yüzlerinde düzensizlikler, parçalanmalar ve lümeneye eritrositler saptanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1

Lümeneye eritrositler ve epitelde dejenerasyon. X 500 H. E.

Bazı tüp lümenleri ise hücre yıkıntıları (derbis) ile tamamen tıkanmış olarak bulundu (Şekil 2). Ayrıca tüp epitellerinde koyu sarı-kahverenkli yağ damlaları izlenmiş ve bunlar yağ boyası ile olumlu sonuç vermiştir. Distal tüplerin bazı alanlarında çok belirgin olmak üzere dilatasyon gözlenmiştir. Epitellerde dejeneratif değişiklikler saptanmamış ancak bazılarının lümenlerinde az da olsa eritrositler görülmüştür.



Şekil 2

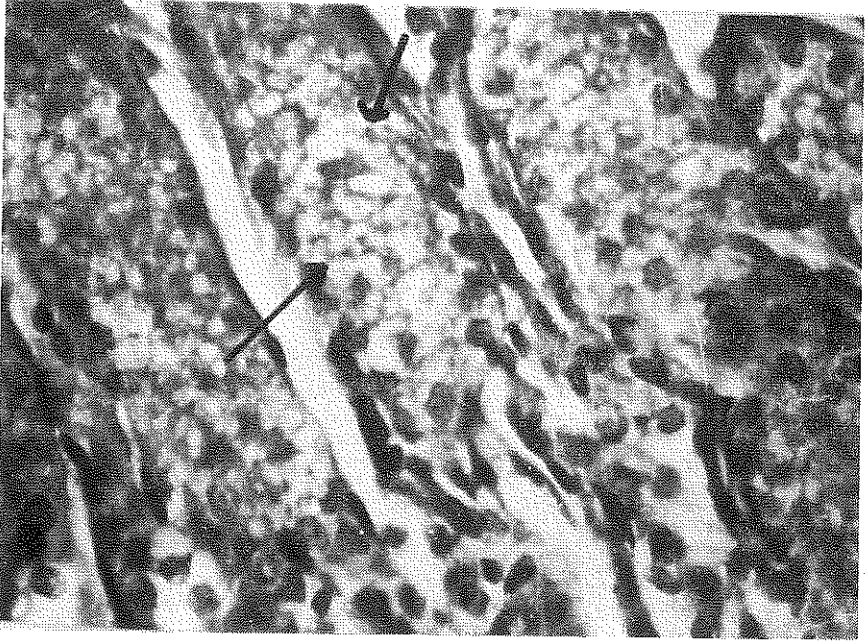
Lümenin nekrotik hücre kalıntıları ile tıkanmış olduğu izlenmektedir. X 500 H. E.

Toplayıcı kanalların çoğunluğunda lümeninde eritrositler, nekrotik hücre kırıntıları ve pigmente silindirler izlenmiştir. İnterstisiyumda kapillerlerdeki dilatasyon ve konjesyon yanında bazı bölgelerde dikkati çekecek kadar belirgin kanama alanları görülmüştür.

Hipotermik grupta Bowman kapsülü boşluğunda genişleme, daralma veya sıvı varlığı izlenmemiştir. Buna karşın glomerüler yumak kapillerlerinde belirgin konjesyon görülmüştür. Bazı alanlardaki proksimal tüp epitellerinin aşırı asidofilik görünümünün dışında bu tüplerde belirgin bir patolojik görünüm saptanmamıştır. Fakat distal tüp epitellerinde vakuoler dejenerasyon izlenmiş, tüp lümenleri dejeneratif hücrelerle tamamen tıkanmış olarak bulunmuştur (Şekil 3).

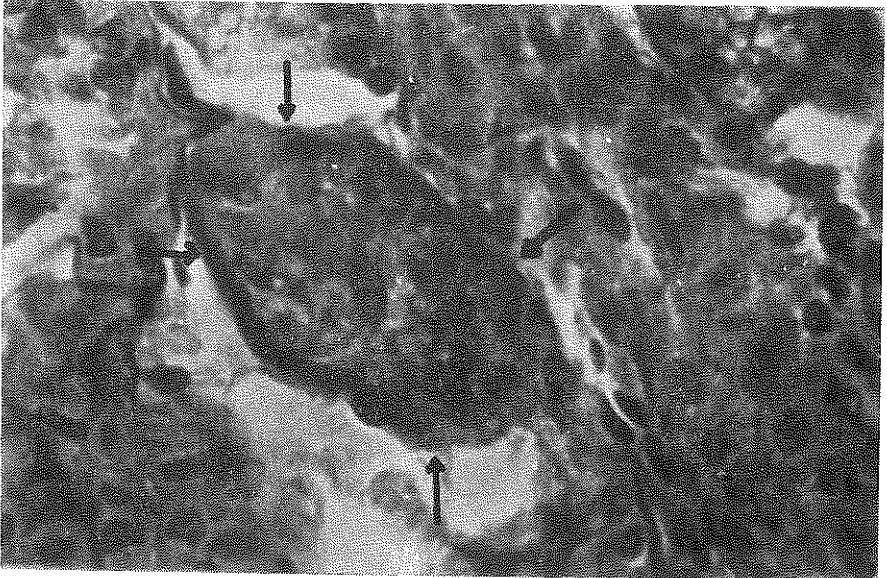
Bu tür dejeneratif değişiklikler gösteren tüplerin bazal membranında PAS boyası ile düzensizlikler saptanmıştır (Şekil 4). Bu kısımlarda bazal membran oldukça kalın bir görünümde ve bir yerde kesintiye uğramış olarak izlenmiştir.

Bu bulguyu kuvvetlendirmek için bir düzlemden geçmeyen kesitler yapılmış ve yine aynı netice elde edilmiştir. Böylece bazal membranın bazı alanlarda incelendiği ya da koptuğu kanısına varılmıştır. Toplayıcı tüplerde epitel hücrelerinde dejenerasyon izlenmiş, lümenlerinde hücre kırıntıları bulunmuştur.



Şekil 3

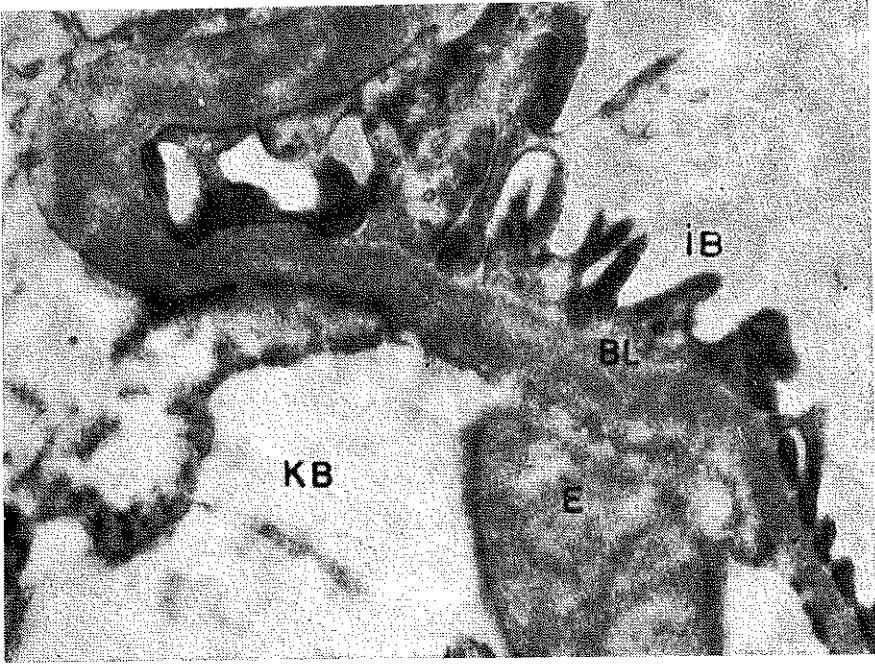
Dejeneratif değışiklikler gösteren epitel hücreleri. X 500 H. E.



Şekil 4

Distal tüp bazal membranında düzensizlikler. X 500 PAS.

B. Elektronmikroskopik: Normotermik grupta incelenen preparatlarda glomerüllerde kontrole göre şok örneklerinde anlamlı bulgu saptanmamıştır (Şekil 5). Tubuluslarda genellikle stoplazmada belirgin hidropik şişmenin hakim olduğu izlenmektedir.



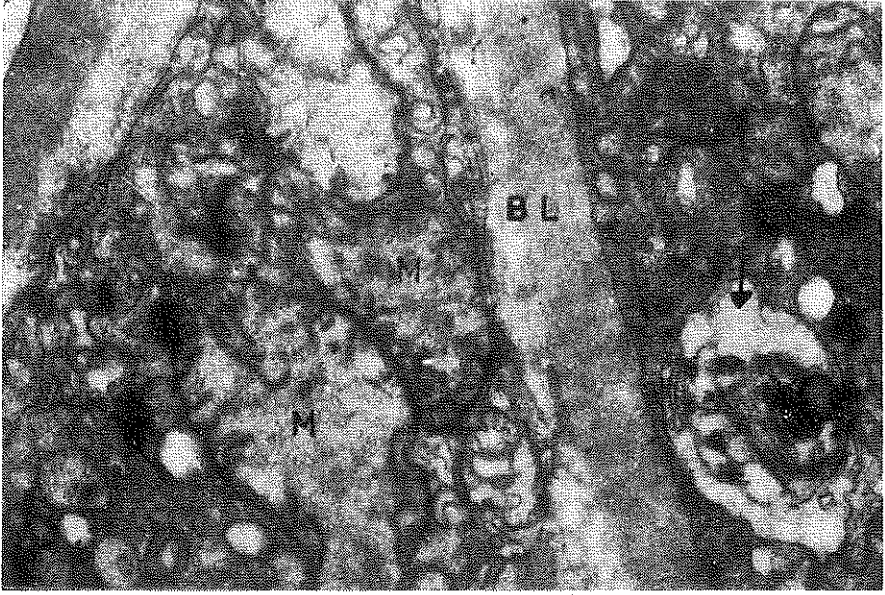
Şekil 5

Normotermik şokta glomerül ince yapısının korunduğu görülüyor. X 30.000. IB: İdrar boşluğu, BL: Bazal lamina, E: Endotel hücresi, KB: Kapiller boşluk.

Stoplazmik organellerden mitokondrilerde şişme, matriks opesitesinde azalma, krista deformiteleri, parçalanma miyelin figürleri oluşması ile bazılarının yozlaşma odakları haline döndükleri görülmektedir (Şekil 6). Çekirdek ve diğer organellerle inklüzyonlarda ve bazal laminada seçilebilir değişiklik bulunmamıştır.

Kapiller boşlukta çoğunlukla organel artıkları, kan hücreleri ve amorf materyalden oluşan debrislere sıklıkla rastlanmıştır. Bazı proksimal tubulus hücrelerinin kapalı olduğu görülmektedir (Şekil 7).

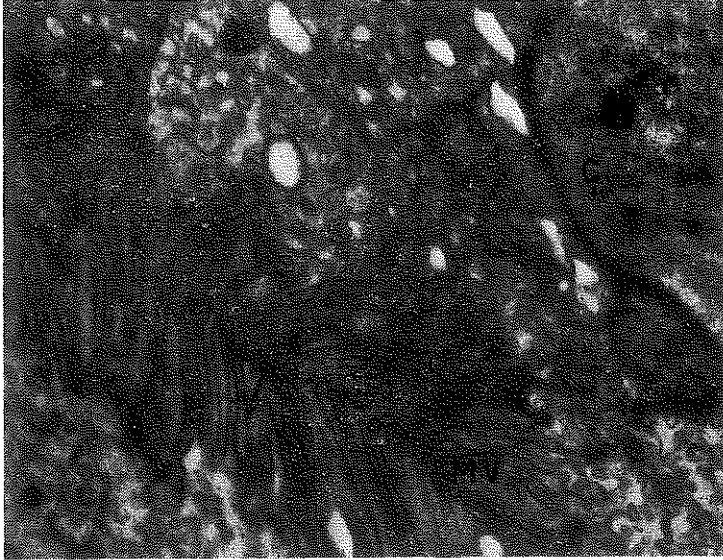
Hipotermik grupta incelenen preparatlarda glomerülde kontrole göre şoka bağlanabilir değişiklikler görülmemiştir. Tübül hücrelerde orta derecede hidropik şişme gözlenmiş, mitokondrilerin bütünlüklerini korudukları saptanmıştır (Şekil 8).



Şekil 6

Normotermik şokta proksimal tubulustan bir kesit. Mitokondrilerde krista deformitesi ve oluşmuş bir yozlaşma odağı (ok) belirgin olarak seçiliyor. X 28.000

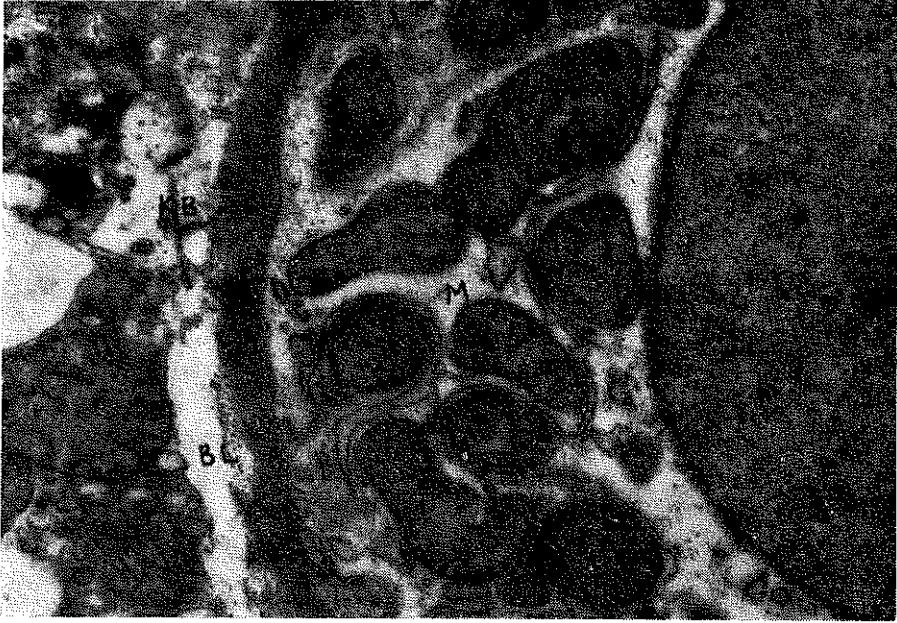
BL: Bazal lamina, M: Mitokondri.



Şekil 7

Normotermik şokta proksimal tubulustan bir kesit. İdrar boşluğunun (ok) kapanması izleniyor. X 16.000.

Ç: Çekirdek, Mv: Mikrovillus.



Şekil 8

Hipotermik şokta proksimal tubulustan bir kesit. Stoplazmada hafif hidropik şişme. Mitokondrilerde morfolojik bütünlük korunmuş. Kapiller boşlukta organel, trombosit ve bazı artıklar izleniyor. X 16.000.

KB: Kapiller boşluk, M: Mitokondri, Ç: Çekirdek, BL: Bazal lamina.

Tartışma

Morfolojik olarak normotermik grupta ışık mikroskobu ile kontrole göre bazı glomerül kapillerlerinde dilatasyon saptandı. Proksimal tüp epitellerinde şişme, düzensizlik, lümenlerinde eritrositler ve hücre yıkıntıları bulundu. Elektron mikroskobik olarak glomerüllerde kontrole göre önemli bir bulguya rastlanmadı. Tubuluslarda hidropik şişme izlendi. Mitokondri matriks opasitesi azalmış bulundu. Hift ve arkadaşları bu azalmayı matrikste şişmeye bağlamışlardır.^{12, 13} Elektron mikroskobik bulgular, normotermik şokta seçilebilir subsellüler morfolojik lezyonun daha çok tubuluslar düzeyinde ve hücre itibariyle deney koşullarından en çabuk ve en belirgin etkilenen organelin de mitokondri olduğunu işaret etmektedir. Deney örneklerine göre, yaratılan koşullarda ortaya çıkan subsellüler patoloji genel olarak reversibl nitelikte görülmüştür.

Hipotermik grupta ışık mikroskobik olarak kontrole göre glomerüller yumak kapillerlerinde belirgin konjesyon izlenmiştir.¹ Distal tüp epitellerinde vakuoler dejenerasyon izlenmiştir. Bu tüplerin bazal memb-

ranlarında düzensizlikler bulunmuştur. Hipoterminin böbrekte morfolojik değişiklik oluşturmadığı, enzim kapsamlarına etkilediği bildirilmiştir.²⁶

Elektron mikroskopik olarak tubuluslardaki hücrelerde orta dereceli şişmenin dışında mitokondriler bütünlüklerini korumuş olarak bulundu.

Özet

DeneySEL hemorajik şokta (50-60 mmHg) uygulanan orta derecede hipoterminin (31°) böbrek morfolojisine etkisini araştırmak amacı ile yapılan bu çalışmada:

1- Normotermik grupta ışık ve elektron mikroskopik olarak kontrola göre önemli sayılabilecek değişiklikler bulunmuştur.

2- Hipotermik grupta ışık ve elektron mikroskobu ile glomerüler yumak kapillerlerinde hiperemi, proksimal tüp epitellerinde şişmenin yanında mitokondrilerin bütünlüklerini korudukları tespit edilmiştir.

Uygulanan hipoterminin hücre düzeyinde hipoksiye karşı bazı organel ve fonksiyonları korumasının yanında zararlı etkilerinin de olabileceği kanısı uyanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Anger, G., and Pauer, H. D.: Histologische Untersuchungen an freipra parierten Kaninchenn vor und nach Oberflächennunterkühlung, Z. Exper. Chirurg., **6**: 393, 1973.
2. Antos, R.: Influence of hypothermia and hyperthermia on survival time of dogs in hemorrhagic shock., Proc. Exper. Biol. and Med., **56**: 60, 1944.
3. Arfman, R. C., Loegering, D. J. and Smith, J. J.: Changes in plasma levels of lysosomal and non lysosomal enzymes during hemorrhagic hypotention, Soc. Expt. Biol., **149**: 1029, 1975.
4. Baue, A. E. and Sayeed, M. M.: Alterations in the functional capacity of mitochondria in hemorrhagic shock, Surgery. **68**: 41. 1970.
5. Baue, A. E., Nurth, M. A., Chaudry, I. H., and Sayeed, M. M.: Impairment of cell membrane transport during shock and after treatment, Ann. Surg., **178**: 412, 1973.
6. Bell, M. L., Herman, A. H., Smith, E. E., Egdahl, R. H., and Ruterberg, A. M., Surgery., **70**: 341, 1971.
7. Blalock, A., and M. F. Mason: A comparison of effects of heat and those of cold in the prevention and treatment of shock, Arch. Surg., **42**: 1054, 1941.
8. Bull, G. M., Joekes, A. M., Lowe, K. G.: Renal function studies in acute tubular necrosis., Clin. Sci., **9**: 379, 1950.

9. Chien, S.: Role of sympathetic nervous system in hemorrhage, *Physiol. Rev.*, **47**: 214, 1967.
10. Balgard, O. Z.: An electron microscopic study on glomeruli in renal biopsies taken from human shock kidney, *Lab. Invest.*, **9**: 364, 1960.
11. Engle, F. L.: The significance of metabolic changes during shock, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **55**: 381, 1962.
12. Hift, H. and J. G. Strawitz: Irreversible hemorrhagic shock in dogs., structure and function of liver mitochondria, *Amer. J. Physiol.*, **200**: 264, 1961.
13. Hift, H. and J. G. Strawitz: Structure and function of mitochondria in irreversible shock, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **98**: 235, 1958.
14. Hirasawa, H., Odaka, M., Tabata, Y.: Tissue blood flow in brain, liver, renal cortex and renal medulla in experimental hemorrhagic shock, *Crit. Care. Med.* **5**: 141, 1977.
15. Holden, W. D., Depalme, R. G., Druker, W. R.: Ultrastructural changes in striated muscle cells in rats, *Ann. Surg.*, **162**: 517, 1965.
16. Irmak, S., Emiroğlu, F., Gökhan, N.: *Fizyoloji Dersleri*, Cilt, 11, Sermet Matbaası, İstanbul, 1972, s. 581.
17. İliçin, G., Bozer, A. Y.: Şok, Patogenez ve tedavisi, II. Baskı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1977.
18. Kay, D.: *Techniques for electron microscopy*, 2. ed. Ed. Blackwell, Sci. Pub. Oxford. 1965, s. 166-213.
19. Kovach, A. G. B., Rosell, Sandor.: Blood flow, oxygen consumption and free fatty acid release in subcutaneous tissue during hemorrhagic shock in control and phenoxybenzamine treated dogs, *Cir. Res.*, **26**: 737, 1970.
20. Kramer, K. In.: *Shock Pathogenesis and therapy*, Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer, 1962, s. 134.
21. Lauson, K. D., Bradley, S. E., Cournand, A.: The renal circulation in shock, *J. Clin. Invest.*, **23**: 381, 1944.
22. Malinin, T. I.: Reversibility of cellular injury due to inadequate perfusion. Charles C Thomas. Publisher. Illinois U. S. A. 1972, p. 300.
23. Martín, A. M., Hackel and S. M. Kurtz: The ultrastructure of zonal lesions of the myocardium in hemorrhagic shock, *Amer. J. Pathol.*, **44**: 127, 1964.
24. Mc Millan, I. K. R., Machell, S. E.: The technique of induced hypothermia, *Brit. Med. Bull.*, **17**: 32, 1961.
25. Merker, E. H., Birberck, M. S. L.: *Electron microscopy. A hand book for biologists*. 2. ed. Blackwell. Sci. Pub. Oxford., 1966, s. 84.
26. Morales, P., Carrberry, W., Morello, A., and Morales, G.: Alterations in renal function during hypothermia in man, *Ann. Surg.*, **145**: 488, 1957.
27. Powers, R. S.: Relation of acute tubular necrosis to shock and the effect of mannitol, *Amer. J. Surg.*, **110**: 330, 1965.
28. Puchalski, Z., Zimonock, L., Musiatowicz, B.: Systemic hemodynamics and renal histology and histochemistry in hemorrhagic shock and post hemorrhagic period, *Pol. Med. J.*, **11**: 1106, 1972.
29. Shoemaker, W. C., Walker, W. F., and Turk, L. N.: Role of the liver in the development of hemorrhagic shock, *Surg. Gynec. and Obst.*, **112**: 327, 1961.

30. Shoemaker, W. C.: Pathophysiologic mechanisms in shock and their therapeutic implications, *Am. J. Surg.*, **110**: 337, 1965.
31. Shoemaker, W. C., Walker, W. F., and Moore, F. D.: Hepatic blood flow in hemorrhagic shock, *Surg. Forum*, **9**: 30, 1959.
32. Strawitz, J. G., and Hift, H.: Subcellular changes in hemorrhagic shock, In: Mills, L. C., and Moyer, H. J. editors: *Shock and hypotension* N. Y. Grune and Stratton, Inc. 1965, p. 637.
33. Vick, J. A., Heiffer, M. H.: Treatment of hemorrhagic shock with a new vaso dilator, *Milit. Med.*, **139**: 490, 1973.
34. Watts, D. T.: Arterial blood epinephrine levels during hemorrhagic hypotension in dogs, *Amer. J. Physiol.*, **184**: 271, 1956.
35. Wilson, J. N., S. B. Marshall, V. Beresford, Montgomery, and H. Swan: Experimental hemorrhage: Dilatereous effect of hypothermia on survival and comparative evaluation of plasma volume changes, *Ann. Surg.*, **144**: 696, 1956.

Prematür Doğum Eyleminin Durdurulmasında Salbutamol'ün Rolü*

Dr. Tekin Durukan / Dr. Ali Ayhan** / Dr. Nejat Ceyhan*** /**

Prematür doğum eylemi gebeliğin 37. haftasından önce uterus kontraksiyonlarının başlaması ve serviksin 3-4 cm. den fazla açılmasıdır. Eylemin durdurulmasından amaç, fetüsü 37. gebelik haftasına yaklaştırarak pramatürüriteye bağlı ölümleri azaltmaktır. Prematür doğum eyleminin durdurulmasında prensipler; yatak istirahati, bebeği etkileyecek sadatif ilaçlardan kaçınmak, uterus kontraksiyonlarını inhibe eden ilaçları vermektir. Günümüzde uterus kontraksiyonlarını durdurmak için şu ilaçlar verilmektedir: (1) Progesteron ve sentetik deriveleri,(2) Etil alkol, (3) Prostaglandin inhibitörleri, aspirin ve indomethacin, (4) Beta-simpatomimetik ilaçlar, isoxsuprine, orciprenaline, ritodrin, salbutamol. Prematür eylemin ilaçla durdurulması için aranan şartlar ise şunlardır: (1) Fetüs canlı olmalı, (2) Fetüs ağırlığı tahminen 2500 gr. dan az olmalı (3) Su kesesi intakt olmalı, (4) Gebeliğin devamını engelleyecek obstetrik ve medikal durumlar olmamalı, (5) Serviks açıklığı 4 cm. den az olmalıdır.¹

Materyal ve Metot, Bulgular

Salbutamolün prematür eylemin durdurulmasındaki etkinliği, yaşları 19-32 arasında değişen II primipar ve 8 multipar hastada denenmiştir. Gebelik haftaları 24-35 hafta, ortalama 32-33 haftalık iken hastalar kabul edilmişlerdir.

Uterus kontraksiyonları eksternal kardiyotokografi ile kaydedilmiştir. Serviks açıklığı 3 cm. ve altında olanlara salbutamol verilmiştir.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı Çalışmalarından

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı Doçenti.

*** Aynı Fakülte Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilim Dalı Asistanı.

Salbutamol, 5 mg. 500 cc dekstroz içinde intravenöz infüzyon şeklinde dakikada 10 damla ile başlanmış, kontraksiyonlar duruncaya kadar artırılmıştır, maksimum 60 damlada tutulmuştur. Bu şekilde 6 saat tedaviye devam edilmiştir, kontraksiyonların kaybolduğu yine tokografik olarak saptanmıştır. İkinci 6 saate tedaviye yarı dozda, i.v., devam edilmiştir. İlk haftada, 4 mg. lık tabletler 3x1 verilmiştir. Hastalarda çarpıntı ve tremora rastlanmadı.

Tedavi sonuçları Tablo, I'de özetlenmiştir.

TABLO I

Tedavinin başlaması ve doğum arasındaki zaman	Doğumda gebelik haftası ve çocuk ağı.	Bebeğin prognozu
1 hafta	1890 gr, 33 Hafta	Multipl anomali, ex.
2 "	2350 " 35,5 "	İyi
7 "	1900 " 34 "	İyi
1 "	2120 " 35 "	İyi
4 "	2720 " 37 "	İyi
4.5 "	2050 " 35 "	İyi
3 "	1500 " 36 "	İ.u.ex
6 "	2920 " 38 "	İyi
4.5 "	1980 " 34 "	Kötü Özofagus atrezisi, ex.
4 "	2040 " 35 "	Meningosel, ex.
1 "	2080 " 33 "	İyi
1 "	3390 " 34 "	İyi
5 "	820 " 29 "	İ.u.ex.
72 Saat	1440 " 31 "	İyi
9 Saat	2040 " 34 "	Sepsis, ex.
4 Gün	1200 " 32 "	Sepsis, ex.
12 Saat	840 " 27 "	ex.
16 Saat	860 " 27 "	ex.
19 Saat	1040 " 29 "	ex.

Kontraksiyonların 1 hafta ve daha fazla durması tedavide olumlu sonuçtur.

Sonuç olarak, 13 hastada uterus kontraksiyonları durdurulabildi. Ortalama 4 hafta sonra spontan doğum oldu. Bebeklerden 8'i iyi durumda taburcu oldu, 3 bebek konjenital anomali nedeniyle, 2 bebek sepsis nedeniyle kaybedildi. Salbutamol ile kontraksiyonları durdurulamayan 6 hastada 9 saat ile 4 gün arasında spontan doğum olmuştur, ancak 1 bebek iyi durumda taburcu edilmiştir. Kontrol grubu, yalnız yatak istirahati verilen salbutamol veya başka tür kontraksiyon durdurucu ilaç verilmeyen hastadan oluşturuldu. Kontrol grubunda (24 hasta), ortalama 21.2 saat sonra spontan doğum olmuş, bebeklerden 6'sı iyi durumda taburcu edilmiş, 16'sı respiratuvar distress, 2 si konjenital anomali nedeniyle kaybedilmişlerdir.

Tartışma

Prematür eylem durdurulmasında kullanılan ilaçlardan, progesteron ve derivelerinin değeri tartışmalıdır, etkili olmadıkları kabul edilmektedir.² Prostaglandin inhibitörlerinin duktus arteriosusun erken kapanması ve nöronal nekrozis gibi ağır yan etkileri vardır.³ Günümüzde en çok kullanılan etil alkol ve beta-sempatikomimetik ilaçlardır. Etil alkol oldukça etkindir ve % 80 oranında prematür eylemi durdurmaktadır.⁴ Beta-sempatikomimetik ilaçlardan isoxsupurine etkin bulunmamıştır.⁵ Ritodrine %80 oranında prematür eylemi durdurmaktadır.⁶ Salbutamol 4'ün prematür doğum eylemini 7 günden fazla durdurması %5'i oranında saptanmıştır.⁷

Vaka serimizde salbutamol %56 oranında prematür doğum eylemini 7 günden fazla sürede durdurmuştur, %44 oranında sonuç olumsuzdur. Tedaviye cevap veren vakalarda perinatal mortalite %25, cevap vermeyen vakalarda perinatal mortalite %85'dir. Beta sempatikomimetik ilaçların, hyalen membran hastalığına karşı koruyucu rolü olduğu belirtilmektedir.⁸ Salbutamol ve etil alkolün karşılaştırılmasında belirgin fark bulunmamıştır.⁹

Sonuç

Salbutamol, prematür eylemin durdurulmasında %56 oranında etkin bulunmuş, perinatal bebek mortalitesi ise %25 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise bebek mortalitesi %75 dir. Hyalen membrana karşı beta-sempatikomimetik ilaçların olumlu etkisi olduğu gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1. Obstetrics and gynecology, Editor N. Danforth.: Harper Row, 1977, 621.
2. Barden, P, T.: Premature labor. Year book of Obst. and Gynecol. 1977, 115.
3. Friedman, W, F., and others.: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. N. Engl. J. Med., 295: 526, 1976.
4. Zlatnik, F, J., Fuchs, F. A.: Controlled study of ethanol in thereatened premature labor. Am. J. Obstet. Cynecol., 112: 610, 1972.
5. Sriscoe, C. C.: Failure of oral isoxsupurine to prevent prematurity. Am. J. Obstet. Gynecol. 94: 885, 1966.
6. Wesselius de Casparis and others.: Results of double blind multicenter study with ritodrine in premature labor. Br. Med. J., 3: 144, 1971.
7. Korda, Ar., Lynham, R. C., Jones, W. R.: Treatment of premature labor with intravenously administered salbutamol. Med. J. Aust. 1: 744, 1974.
8. Acta Obstet Gynecol Scand 57: 217-221, 1978.
9. Lewis, P. J.: Comparision of salbutamol and ethanol in treatment of premature labor. Br. J. Obstet. Gynecol. 85: 761, 766, 1978.

Nasal Septum Primer Carcinomu*

(Primary Carcinoma of the Nasal Septum)

Dr. Osman Ö. Bititci / Dr. Arif H. Yüksel*****

Nasal septumda gelişen malign tümörler oldukça nadir olup, ancak literatür araştırmalarıyla tek tek olgular halinde bir araya toplanabilir. Nasal cavite ve paranasal sinüslerdeki malign neoplasmların, vücudun diğer yerlerindeki tüm kanserlere oranı % 1 den daha az (Martin'e göre % 0,2),⁷ üst solunum yolu ve sindirim sistemi malign neoplasmlarına oranı ise aşağı yukarı % 3 tür. Nasal septumun benign ve malign tümörlerini, nasal cavite ve paranasal sinüslerdekilerle oranlarsak,⁵ bunun ancak % 1 ve bu oranın malign tümörlerden yana daha da az olduğunu görürüz.

Nasal septum carcinoma olgusuna ait ilk rapor 1902 de Gibb⁴ tarafından yayınlanmış; Öhngren¹⁰ (1933) ve Ringertz¹² (1938) Stockholm-Radiumhemmet'te yaptıkları araştırmalarda 391 nasal tümör içinden, septum orijinli yalnız 2 malign neoplasm olgusu bulabilmişlerdir. Sooy¹³ (1950) 11 nasal septum tümörü olgusunun 3'ünde malignite bildirmiş; Capps ve Williams² (1950) 39 nasal cavite carcinomundan 6'sının septum orijinli olduğunu rapor etmişlerdir.

1966 da Deutsch³ kendi olgusu ve yaptığı literatür araştırmalarında 27 olgu saptamış; Weimert ve arkadaşları¹⁵ ise 1978 de kendi olguları ile birlikte, bu yüzyıl içinde rapor edilmiş toplam 97 olgu bulabildiklerini bildirmişlerdir. Aynı yıl içinde Sugiyama ve arkadaşları¹⁴ 1979 da Pourquier ve arkadaşları¹¹ ve Young¹⁶, 1980 de de Moiseev nasal septum orijinli olgularını yayınlamışlardır.

Yirmibeş yıllık klinik çalışmalarımız süresince, nasal septumda ilk kez saptadığımız primer squamous cell carcinoma olgumuzu, çok ender oluşu nedeniyle yayınlamaya uygun bulduk.

* XVI. Ulusal Otolarengoloji Kongresinde bildirilmiştir; Ağustos 1981, Trabzon.

** Ankara Onkoloji ve Adana Devlet Hastaneleri K.B.B. Bölümleri Eski Şefi.

*** Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü Başkanı.

Olgu Raporu

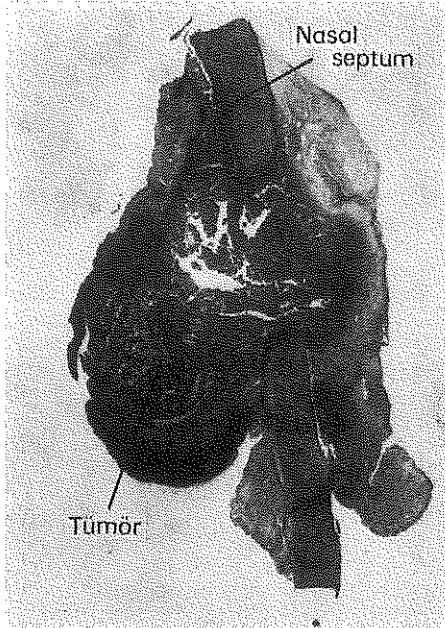
Bn. M. Koca, 55 yaşında-Adana, Karaisalı'lı. Beş yıl önce menopause giren ve o zamandanberi de burnunda artan bir kuruluk ve özellikle sağ burunda kaşıntılı kabuklanmalar meydana gelen hastamızın, bu taraf burnunda 3-4 aydanberi gitgide büyüme gösteren, sertçe, ellemele hemen ve zaman zamanda kendi kendine ve son günlerde ise daha da çokça kanayan tümöral bir gelişme şikayetiyle *Orl. gic* muayeneye alındı. Rhinoscopie anteriorda nasal septumda sağa hafif deviation ve nasal mucosada hafif atrofi ile buna bağlı olarak cavum nasilerde genişleme saptandı. Septum nasi sağ anterior regioda ise 5 mm. Ø da, üzeri normal mucosa ile kaplı görünümde ve bir noktadan kanayan tümöral bir oluşum görüldü (Şekil 1). Karşı taraf septum mucosasında yaygın ve palpationla oldukça yumuşak infiltratif bir bir kalınlaşma mevcut. Bu tümöral oluşum, vestibulum nasi dermasının nasal mucosaya dönüşüm çizgisinin 3 mm. kadar gerisinde olup, Little area mucosası üzerinde yer almış durumda ve çevresi sağlam fakat hafif atrofik bir mucosa ile çevrili idi (T2). % 2 Pantocaine solutionu ile yaptığımız yüzeysel anestezi altında punch biopsi ile tümöral kitleden çok ufak bir parça alınarak, histopatolojik tetkike gönderildi ve squamous cell carcinoma diagnoze edildi (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü, Prot. No. 5254/8-8.10.1980). Yaptığımız klinik muayenede regional ve uzak lymph nodüllerinde hiç bir metastatic durum saptayamadık (NO,MO).

Hastamız, 20 Kasım 1980 de % 2 Pantocaine solutionu ile yüzeysel ve jetokaine (% 2 Lignocaine Chl. % 0,00125 Epinephrine)'le yapılan lokal anestezi altında ameliyata alındı; tümöral kitlenin lokalize olduğu septum, tümör çevresindeki makroskopik sağlam doku ile birlikte excise edildi ve lesion bir süre normal kanamasına bırakıldıktan sonra gaz iodoforme ile tampona edildi. Hastaya genel antibiotik+sulfamid ile lesiona pommade Thiocillin (Bacitracine+Neomycine sulfate+vita-mine A ve D₂) uygulandı. Lesionun şifasından sonra hasta Co-60-tele-radyoterapi için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoterapi bölümüne gönderildi. Ameliyatla alınan materyalin histopatolojik tetki-kinde makroskopik bulgular: Alkolde tespit edilerek gönderilen, 1,2x1x 0,6 cm. boyutlarında ve üzerinde 0,4 cm. çapında koyu kırmızı renkteki materyale kesit yapıldığında, kesit yüzeyi kirli pempe renkte olup, lezyonun kırırdağı da aşarak alt sınıra çok yaklaştığı görüldü (Şekil 2). Mikroskopide, kesitlerde bir tarafından çok katlı yassı epitel, diğer tarafında psödostratifiye silli silindirik epitel bulunan doku parçasında ortadaki kırırdağı da infiltrate etmiş, epitelyal kökenli malign tümöral bir gelişme görüldü. Tümörü oluşturan hücreler iri hiperkrom nüveli, geniş sitoplazmalı atipik spinal tabaka hücreleri olup, geniş alanlarda düzensiz yer yer ise psödoadenoid yapılar oluşturmuşlardır (Şekil 3 ve 4).



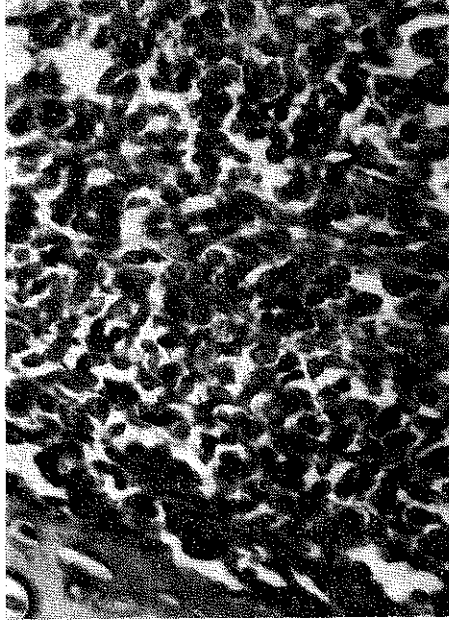
Şekil 1

Rhinoscopie anteriorda sağ cavum naside septal tümörün görünüşü.



Şekil 2

Histolojik kesitin tümü (H+Ex9). Sc-Septal cartilage, T-Tümör.



Şekil 3

Hiperkrom nüveli, genişçe sitoplasmalı tümörün hücrelerin kırkırdak yanısına diffüz bir infiltrasyonu, H+Ex750.



Şekil 4

Psödoadenoid yapı oluşturmuş, atipik tümöral hücreler, H+Ex750.

Histolojik Tanı: Nasal septumda epidermoid carcinoma (Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü Prot. No. 6386/80-25.12.1980).

Bugüne kadar devamlı kontrolümüz altında bulunan hastada lokal bir residiv ve metastatic bir yayılma saptanamadı.

Tartışma

Kısaca sunduğumuz nasal septumda primer carcinoma olgumuz, yukarıdaki giriş ve literatür araştırmalarımızdan da anlaşılacağı gibi, lokalizasyon bakımından çok ender görülen bir yerde olup, dünyadaki toplam olgu sayısı da 100 civarındadır. Bu nedenle nasal septum primer malign tümörlerinde uygulanacak, kesin prensipleri içeren bir tedavi yöntemi de ortaya koyulamamıştır. Herşeyden önce, nasal septumda gelişen tümörün, aşağıda açıklayacağımız yayılma olasılıklarını etraflıca gözden geçirmemiz gerekir ki, bu hastalığın semptomatolojisini ve klinik özelliklerini ortaya koyma bakımından çok önemlidir: (a) Septumun üçte bir üst kısmında lokalize olfactif nervusun bipolar neural cellül iplikçikleri, yukarı doğru yükselip, lamina cribriformisi geçerek, bulbus olfactorius'a ulaşırlar; septumdan anterior cranial caviteye tümörün yayılımı bu sınırlar boyunca oluşabilir. (b) Nervus trigeminus ophtalmic dalının nasociliar kolu, orbital cavitede, yükselerek anterior ethmoidal forameninden nasal cavite tavanına giren, anterior ethmoidal siniri verir ki, bunun da medial kolu nasal septumun ön bölümünü inerve eder. (c) Sphenopalatine gangliyonundan çıkan anterior nasal ve inen palatine sinir dalları nasal caviteyi inerve ederken, bunların medial posterior superior ve inferior dalcıkları septumda yayılırlar. (d) Terminal dalcıkları vestibulum naside bulunan, nervus-trigeminus-maxillar dalının, cancer hücrelerinin perineural aralıklar boyunca, orta cranial fossaya kadar yayılışıyla, ilişkisi de oldukça önemlidir. (e) Lymphatic drenaj, vestibulum nasi bölgesi burun dış kısmı ile birlikte submaxillar nodüllere ve bunlardan primer olarak praeyascular nodüle, daha seyrekçe de retrovascular nodüle akar. Nasal septumda ise bu akış, olfactive area'da direkt olarak üst lateral pharyngeal nodüllere, respiratuvar areada praetubal plexusdan geçerek cercival jugular nodüllerden jugulodigastric nodüle veya lateral pharyngeal nodüle olur ki, bu nodül basis cranii'ye yakındır.

Genellikle % 90 oranında squamous cell tipinde görülen nasal septum carcinomaları, burun kuruluğu ve anterior nasal septumda kuru kabuklanmalarla birlikte görülür. Bu kuruluk ve kabuklanmalardan sonra meydana gelen epistaxisler tümörün erken semptomlarıdır. Bundan sonraki semptomlar tümörün büyüklüğüne, oturma yerine ve yayılışına göre değişir ki, bunlar nasal solunum güçlüğü, frontal baş ağrısı, residiv epistaxisler ve olfactiv duyu değişiklikleridir.

Nasal septum squamous cell carcinomalarının regional metastasları relatif olarak azdır. Little area'da oluşan düşük grade'li lezyonlarda ise hemen hemen hiç metastas görülmez. Yüksek malign potansiyel gösteren lezyonlar, septumun üst ve arka kısımlarından perineural ve lymphogen yollarla yayılarak, yukarıda belirttiğimiz metastaslarını yaparlar. Vestibulum nasi lymphatic drenaj bölgesine giren tümörde yayılım, cancer hücrelerinin lymph akışı karşı yönünde amiboid hareketlerle ilerlemesi sonucu meydana gelen permeasyonla dış burun dermasına doğru da olabilir.

Nasal septum cancerlerinde diağnoz basit olup, bir problem yaratmaz; yeter ki, cavum nasi önden arkaya kadar tümüyle iyice gözden geçirilip, septum eğriliklerinin girinti ve çıkıntıları arasındaki invisible bölgeler gereğinde bir rhinoscope da kullanılarak değişik açılardan gözlenebilsin. Çok küçük, özellikle kanamalı lezyonlar bir lup veya en iyisi bir bio-mikroskop altında gözlenmelidir; başlangıç halindeki bir carcinoma in situ ancak böyle diağnoze edilebilir. Kesin tanı, tümörün durumuna göre yapılacak probe-excision materyalinin, histopatolojik tetkiki ile konulabilir; böylece malign, semimalign ve benignler arasındaki ayırıcı tanı yapılmış olabilir. *Erken ve gerçek* kesin bir diağnoz, prognoz içinde çok önemli bir faktördür. Prognoz genellikle neoplazmın grade ile ilgili olmayıp, diağnoze edildiği andaki büyüklüğüyle metastasların varlığına bağlıdır. Özellikle Little area carcinomalarında prognoz çok iyidir.

Erkeklerde, kadınlara oranla daha fazla görülen nasal septum carcinomalarında tedavi, tümörün büyüklüğüne göre değişir. Erken devredeki olgularda sadece cerrahi, ilerlemiş durumlarda ise irradyasyon veya irradyasyon+cerrahi girişimler uygulanır. Capps ve Williams² olgularının % 50'ine external radyoterapi uygulamışlar ve olumlu sonuçlar aldıklarını rapor etmişlerdir. Otörler erken devre lezyonlarında özellikle radyoterapiyi önerirler. Nasal septumun tüm primer carcinomaları için Lyons,⁶ cerrahi excision ve hemen arkasından radyoterapi uygulanan kombine tedaviyi savunmuştur; bizim gibi bir çok terapist de bunu uygulamıştır.

Septum squamous cell carcinomaları için en uygun tedavinin cerrahi girişim olduğu kabul edilir. Bu hususta Sooy¹³ başlangıçta uygulanan cerrahi tedavinin önemini belirtmiştir. Vestibulum nasi dermasının, septal mucosaya değişim yerinde veya buraya yakın carcinomalar özellikle tehlikelidir; bunlarda cerrahi bir girişim için önceden iyice düşünüp bir karar vermek gerekir ki, burada external radyoterapi ve radium iğne implantasyonları ile daha olumlu sonuçlar alınabilir. Olguların % 10'unda görülen regional metastaslı durumlarda hastaya sup-

rahyoid veya boyun dissectionu uygulanabilirse de, tedavi şekli ve teknikleri ne olursa olsun metastaslı olgularda başarılı bir sonuç alınamaz.

Özet

Nasal septumun malign tümörleri çok nadirdir. Bu yazıda yeni bir squamous cell carcinoma olgusu sunulmuş ve böylece literatürde rapor edilen total olgu sayısı aşağı yukarı 100'ü bulmuştur. Erken, sınırlı neoplazmlarda uygulanacak tedavi, cerrahi eksizyon, external irradyasyon veya radium implantasyonlarıdır. Prognoz, neoplazmin histologic grade'ine değil, fakat tümörün nasal septumda diagnoze edildiği andaki büyüklüğüne ve metastaslarının varlığına bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Bititci, O.Ö.: Septum nasinin benign tümörleri. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2: 261, 1977.
2. Capps, F. C. W. and Williams, I. G.: Discussion on malignant diseases of the nasal cavity and sinuses. Proceeding Royal Society of Medicine, 43: 665, 1950.
3. Deutsch, H. J.: Carcinoma of the nasal septum: Report of a case and review of the literatur. Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology, 75: 1049, 1966.
4. Gibb, J. S.: Malignant disease of nose and accessory sinuses. New York State Journal of Medicine 2: 24, 1902.
5. Kastenbauer, E. und Rudert, H.: Zur Differentildiagnose der benignen und semimalignen Tumoren der Nasenscheidewand. HNO, 16: 225, 1968.
6. Lyons, G. D.: Squamous cell carcinoma of the nasal septum. Archives of Otolaryngology, 89: 47, 1969.
7. Martin, H.: Cancer of the head and neck. Journal of the American Medical Association, 137: 1366, 1948.
8. Mc Comb, W. S. and Martin, H. E.: Cancer of the head and neck. Williams and Wilkins, Baltimore, 1967, p. 334.
9. Moiseev, Vla: Isolated cancer of the nasal septum. Vestn Otorinolaringol, 5: 80, 1980.
10. Öhngren, L.G.: Malignant tumours of the maxillo-ethmoidal region: A clinical study with special reference to the treatment with electrosurgery and irradiation. Acta Oto-Laryngologica, 19: 1, 1933.
11. Pourquier, H., et al.: Carcinoma of the nasal sub-septum. Annales d'Oto-Laryngologie, 96: 387, 1979.
12. Ringertz, N.: Pathology of malignant tumors arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla. Acta Oto-Laryngologica, (suppl) 27: 1, 1938.
13. Sooy, F.A.: Primary tumors of the nasal septum. The Laryngoscope, 60: 964, 1950.
14. Sugiyama, S., et al.: Primary carcinoma of the nasal septum, report of a case. Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho, 81: 672, 1978.
15. Weimert, T. A., Batsakis, J., and Rice, D. H.: Carcinomas of the nasal septum. Journal of Laryngology and Otolaryngology, 92: 209, 1978.
16. Young, J. R.: Malignant tumours of the nasal septum. The Journal of Laryngology and Otolaryngology, 93: 817, 1979.

Ureter Varyasyonları: Çift Ureter

Dr. Ergül Deva*

Giriş

Bugüne kadar yapılan radyolojik ve ürolojik çalışmalar, insanların yaklaşık olarak % 10'unda urogenital sisteme ait konjenital anomaliler bulunduğunu göstermiştir. Bunlar arasında böbrek, pelvis renalis ve ureter'e ait olanlar büyük bir çoğunluğu oluşturmaktadır.¹

Papin ve Eisendrath, ureter ile ilgili anomalileri; sayı anomalileri, çap ve şekil anomalileri, başlama ve sonlanma anomalileri ve ureter divertikülleri olarak sınıflandırmışlardır.²

Çalışmamızda, ureter'in sayı anomalilerinden çift ureter anomalisi üzerinde durularak komplet ve inkomplet şekilleri incelenmiştir.

Çift pelvis renalis ve çift ureter, embriyogenesis esnasında iki ayrı ureter tomurcuğunun gelişmesi veya tek bir ureter tomurcuğunun ikiye ayrılarak ayrı birer ureter olarak gelişmesi sonucu ortaya çıkar.³

Burns, bu anomalinin oluşmasında en kritik devrenin fetal hayatın 5-7'nci haftaları arasında olduğunu belirtmiştir.⁴

Çift ureter'in bulunduğu durumlarda, polus inferior'dan başlayan ureter genellikle vesica urinaria'da normal şekilde sonlanırken, polus superior'un ureter'i daha altta ve medial'de sonlanır.⁵⁻⁹ Bu şekilde iki ureter birbirini çaprazlamış olur.^{7,8} Bazı durumlarda da bu ureter'in vesica urinaria'nın dışında bir yerde ektopik olarak sonlandığı gösterilmiştir.⁶

Ureter'lerin trigonum vesicae'de normale yakın sonlandığı durumda, polus inferior'un ureter'i daha dik olarak açılır ve böylece intramural parça daha kısa olur. Bu durum da reflü oluşmasına ve neticede obstruksiyona, enfeksiyona sebep olarak parankimde hasar ortaya çıkarır.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı Asistanı.

Bu anomalinin birçok hastada semptom vermediği ancak hastaların küçük bir yüzdesinde birtakım semptomların ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bunun yanında bu anomalinin, enfeksiyonun ve böbrek problemlerinin araştırılması esnasında tesadüfen teşhis edildiği de ileri sürülmektedir.

Materyel ve Metot

Çalışma, 9'u kadın, 35'i erkek toplam 44 kadavra üzerinde yapılmıştır. Kadavralar klasik diseksiyon metodu ile açılmıştır. Karın ön duvarını oluşturan kaslar ve aponeuros'lar kaldırılarak karın içi organları çıkarılmış ve karın arka duvarında böbrekler ve ureter'ler incelenmiştir. Çift ureter anomalisi bulunan kadavralarda, hilus renalis'ten yapılan inzisyon ile pelvis renalis'ler açılmıştır. Ayrıca ureter'lerin vesica urinaria'da ostium ureteris'leri tespit edilmiştir.

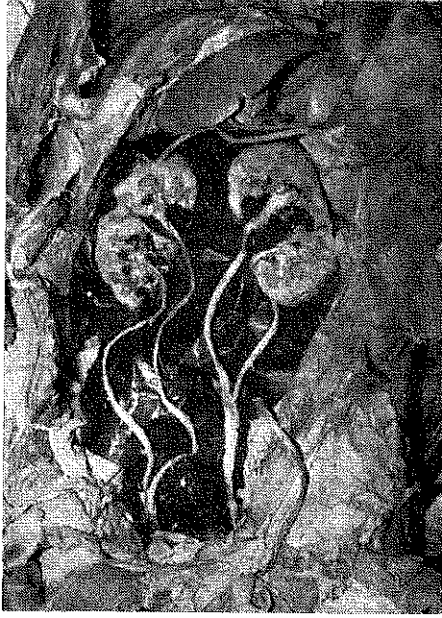
Bulgular

44 kadavranın 3'ünde çift pelvis renalis ve çift ureter anomalisi bulunmuştur. Bunlardan 2'sinde anomali bilateral, 1'inde ise unilateral olarak sağda bulunmuştur. Anomalili ureter'lerden 1'i komplet, 4'ü ise inkomplet şekilde bulunmuştur. (Şekil 1-5)



Şekil 1

Sağda ve solda inkomplet çift ureter'ler görülmektedir.

**Şekil 2**

Çift pelvis renalis ve inkomplet çift ureter'ler bilateral olarak görülmektedir.

**Şekil 3**

İnkomplet çift ureter'lerin ostium ureteris'leri görülmektedir.



Şekil 4
Komplet çift ureter'ler görülmektedir.



Şekil 5
Komplet çift ureter'lerin ostium ureteris'leri görülmektedir.

Tartışma ve Sonuç

Çift ureter anomalili ilk iki vakayı, 1903'de Gould yayınlamıştır. Bunu 1904'te Decherd ve 1911'de Render'in yayınladığı vakalar izlemiştir.¹⁰ Goyanna ve arkadaşları, 2000 otopside %1,25 oranında görüldüğünü açıklarken,¹¹ Culp 250'de 1, Friedenberg, 200'de 1 oranında bulunabileceğini iddia etmiştir.¹² Markee ve Woodburne ise oranı %3 olarak belirtmişlerdir.^{13,14} Campbell, 51880 otopside 281'i yetişkin, 61'i çocuk toplam 342 çift ureter anomalisi olan vaka göstermiş ve oranın 161'de 1 olduğunu belirtmiştir.¹⁵ Bu çalışmada ise anomalinin %6,81 oranında bulunduğu tespit edilmiştir.

Çift ureter anomalileri yanında, literatürde, üçlü, dördü ve beşli ureter anomalilerine nadir de olsa rastlanmaktadır.¹⁶⁻²⁰

Emmett ve Witten, komplet çift ureter anomalilerinde, polus superior'un pelvis renalis'inin çok küçük ve hatta birtek calix minor'dan ibaret olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁸ Bu durum bizim bulgularımıza da uymaktadır.

Hawthorne, Emmett ve Witten, Stephens, her iki polus'tan başlayan ureter'lerin genellikle birbirlerini çaprazladıklarını iddia ederken,^{7, 9} Lund, çaprazlaşmanın ancak % 8 oranında oluşabileceğini ileri sürmüştür.⁹ Biz de komplet çift ureter anomalisi olan vakada çaprazlaşma durumunu tespit ettik.

Fridenberg, Schwarz, Woodburne, proksimal'deki ureter'in vesica urinaria'ya distal'den açıldığını ileri sürmektedirler.^{12, 14} Bizde aynı durumu tespit ettik.

Nation, 230 çift ureter'in % 77'sinin unilateral, % 23'ünün bilateral olduğunu açıklamıştır. Ayrıca 1910 ve 1943 yılları arasında bu konu ile ilgili sonuçları toplayan aşağıdaki tabloyu vermiştir²¹ (Tablo I).

TABLO I

Yazar	Yıl	Vaka Sayısı	Unilateral			Bilateral		
			%	Tam	Kısmi	%	Tam	Kısmi
Papin	1910	213	77	65	35	23	75	25
Mertz	1918	276	70	70	30	30	84	15
Harpster et. al	1922	382	82	58	42	18	59	41
Braasch, School	1922	144	94	27	73	6	89	11
Eisendrath	1923	619	80	70	30	20	80	20
Hawthorn	1936	63	92	35	65	8	60	40
Ewerett	1936	48	86	45	55	14	29	71
Mills	1939	850	80	54	46	20	62	38
Nation	1943	230	77	44	56	23	45	36
								% 19'u karışık

Campbell, tespit ettiği 342 çift ureter'den 144'ünün sağda 145'inin solda olduğunu, 53'ünün ise bilateral bulunduğunu belirtmiştir.¹⁵ Bu sonuçlara göre bu tip anomalinin unilateral bulunma durumunun 6 defa daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır. Halbuki bu araştırmacıların aksine bizim vakalarımızın çoğunluğu bilateral anomali gösteriyordu.

Mills, 850 çift ureter'den %53'ünün solda, %47'sinin sağda olduğunu tespit etmiştir.²¹ Goyanna, Greene, ise anomalinin solda sağa göre iki misli bulunduğunu,¹¹ Fehrenbaker ve arkadaşları bunun aksine sağda sola göre iki misli sıklıkla bulunduğunu iddia etmektedirler.²² Swenson ve Ratner ise sağda ve solda bulunma durumunun farklılık göstermediğini belirtmektedirler.²³ Bizim vakamızda anomali sağda görülmüştür.

Komplet çift ureter anomalisinin unilateral olarak daha sıklıkla görüldüğünü ileri süren Harrison²⁴ gibi bizde aynı durumla karşılaştık.

Araştırmacıların çoğu anomaliyi kadınlarda bulduklarını ileri sürerlerken^{13,23,25} bizim vakalarımızın hepsini erkek kadavralar oluşturdu.

Ayrıca, insanlarda ureter anomalisinin gelişiminde kalıtsal faktörün rol oynadığı sonucuna ulaşan birçok araştırma yapılmıştır.^{1, 25-29}

Özet

Çalışmamızda komplet ve inkomplet çift ureter'ler incelenmiştir. 9'u kadın 35'i erkek 44 kadavrada 3 çift ureter anomalisi olan vaka tespit edilmiştir. 3 anomalili vakanın 2'sinde anomali bilateral, 1'inde ise unilateral olarak sağda bulunmuştur. Bu ureter'lerden birisi komplet, 4 tanesi ise inkomplet şekildedir. Anomalilerin hepsi erkek kadavralarda görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Burkland, C. E.: Genetic and environmental factors in urogenital disease, J. Urol. 79: 532, 1958.
2. Nation, E. F.: Unusual ureteral anomalies: case reports, J. Urol. 55: 60, 1946.
3. Langman, J.: Medical Embryology, Human Development-Normal ed. 2, 1969, pp. 153-154.
4. Lee, H., Davis, J. E., Beneventi, F.: Reduplication of the bladder by incomplete frontal septum and associated anomalies. J. Urol. 102: 635, 1969.
5. Timothy, R. P., Decter, A., Perlmutter, A. D.: Ureteral duplication: clinical findings and therapy in 46 children. J. Urol. 105: 445, 1971.
6. Netter, F. H.: Kidneys, ureters and urinary bladder. Vol: 6, The Ciba Collection of Medical Illustrations, 1975, p. 234.
7. Hawthorne, A. B.: The embryologic and clinical aspect of double ureter. J.A.M.A. 106: 189, 1936.
8. Emmett, J. L., Witten, D. M.: Clinical Urography, An atlas and textbook of Roentgenologic Diagnosis. ed. 3, Vol. 3, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto. 1971, pp. 1435-1436.

9. Lund, A. J.: Uncrossed double ureter. *J. Urol.* **62**: 22, 1949.
10. Williams, P.: Complete bilateral duplication of the ureters, *J. Urol.* **27-28**: 279, 1932.
11. Goyanna, R., Greene, L. F.: Duplication of renal pelvis and ureter. *J. Urol.* **54**: 1, 1945.
12. Bergman, H. (Editor): *The Ureter*. Hoeber Medical Division, Harper and Row Publishers, New York, Evanston and London, 1967, pp. 88-89, 194, 324.
13. Markee, J. E.: in *Morris Human Anatomy*, ed. 12, edited by B. J. Anson, XII Urogenital System. The Blakiston Division, McGraw-Hill Book Company, New York, Toronto, Sydney, London, 1966, p. 1478.
14. Woodburne, R. T.: *Essentials of Human Anatomy*, ed. 4, Oxford University Press, New York, London, Toronto, 1969, p. 437.
15. Campbell, M. (Editor): *Urology*, Vol. 1, W.B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1954, p. 310.
16. Lau, F. T., Henline, R. B.: Ureteral Anomalies, *J.A.M.A.* **96**: 587, 1931.
17. McLean, J. T., Harding, E. W.: Unilateral triplication of the ureter and renal pelvis. *J. Urol.* **54**: 381, 1945.
18. Smith, I.: Triplicate ureter. *Brit. J. Surg.* **34**: 182, 1946-1947.
19. Kahri, K., Nagai, N., Kaneko, S., Iguchi, M., Minami, H., Kadawaki, T., Akiyama, T., Yachiku, S., Kurita, T.: Bilateral trifid ureters associated with fused kidney, ureterovesical stenosis, left cryptorchitism and angioma of the bladder. *J. Urol.* **120** (2): 449, 1978.
20. Soderdahl, D. W., Shiraki, I. W., Schamber, D. T.: Bilateral ureteral quadruplication. *J. Urol.* **116**: 255, 1976.
21. Nation, E. F.: Duplication of the kidney and ureter: A statistical study of 230 new cases. *J. Urol.* **27-28**: 279, 1944.
22. Fehrenbaker, L. G., Kelalis, P. P., Stickler, G. B.: Vesicouretral reflux and ureteral duplication in children. *J. Urol.* **107**: 862, 1972.
23. Swenson, O., Ratner, I. A.: Pyeloureterostomy for treatment of symptomatic ureteral duplications in children. *J. Urol.* **188**: 184, 1962.
24. Harrison, R. G.: in *Cunningham's Textbook of Anatomy*, ed. 10, edited by G. J. Romanes, Urogenital System. Oxford University Press. London, New York, Toronto, 1964, p. 486.
25. Musselman, B. C., Barry, J. J.: Varying degrees of ureteral ectopia and duplication in 5 sibling. *J. Urol.* **110**: 476, 1973.
26. Girsh, L. S., Karpinski, F. E.: *Urinary-Tract Malformations, Their familial occurrence with special reference to double ureter, double pelvis and double kidney.* *New. Eng. J. Med.* **254**: 854, 1956.
27. Ambross, S. S., Nicolson, W. P.: Ureteral reflux in duplicated ureters. *J. Urol.* **92**: 439, 1964.
28. Amar, A. D., Chabra, K.: Reflux in duplicated ureters: treatment in children. *J. Pediat. Surg.* **5**: 419, 1970.
29. Marshall, F. F., McLoughlin, M. G.: Long blind-ending ureteral duplications. *J. Urol.* **120**(5): 626, 1978.

İatrojenik Nefrektomi

Dr. Mehmet Bakkaloğlu* / **Dr. Yalçın Evliyaoğlu**** /
Dr. Doğan Remzi*

Bilinen nedenler veya indikasyonlar dışında çift yaratılan böbreklerden bir veya ikisinin yetersiz eğitim, teknik olanaksızlıklar veya başka nedenlerle çıkartılması bugünkü koşullar içinde hastanın ölümüne yol açmayan bir talihsizliktir. Ancak önemli sorunları da beraberinde getirir. Anefrik duruma gelmiş hastayı diyaliz yöntemlerinden biri veya böbrek nakli ile yaşatmak toplumsal ve medikal sorunlarla doludur.¹⁻⁵

İnsanlar, 1/500 ile 1/1200 oranında tek böbrekli olarak doğarlar ve bunların bir çoğu yaşamlarını asemptomatik olarak sürdürürler. 1/800 ile 1/1600 oranında görülen at nalı böbrek, 1/2200 oranında görülen çapraz renal ektopi, kek böbrek, sigmoid böbrek gibi anomalilerde böbrek tek bir kitle halindedir.⁶

İntravenöz pyelografi (IVP), retrograt pyelografi (RGP), renal sintigrafi, ultrasonografi,⁷ bilgisayarlı aksiyal tomografi (Cat-Scan)⁸ gibi böbreklerin varlığını ve anatomik yapılarını gösterecek tanı yöntemlerinin preoperatif dönemde yapılmaması yetersiz yapılması veya yanlış değerlendirilmesi, soliter böbreğin veya tek bir kitle halindeki çift böbreğin çıkartılması ile sonuçlanabilir.

1965-1980 yılları arasında Hacettepe Hastaneleri Üroloji Kliniğine anüri nedeni ile başvuran üç iatrojenik nefrektomi vakası saptanmıştır. İlk vaka transplantasyon için uygun verici bulunamadığından ve diyaliz programını ekonomik nedenlerle karşılayamadığından haliyle evine gönderilmiştir. İkinci vakaya annesinden böbrek nakli yapılmış ancak hasta gastrointestinal kanama, sepsis gibi komplikasyonlar nedeni ile kaybedilmiştir. Üçüncü vaka ise yaşamını 1,5 yıldır transplant böbrekle sürdürmektedir.

Vaka Takdimleri

Vaka 1: A. T. (123562), 25 yaşında erkek hastanın öyküsünde; 25.8.1969 da künt travma sonucu gelişen sağ taraf bel ağrısı nedeni ile

* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

** Aynı Fakülte Üroloji Bilim Dalı Asistanı.

hastaneye başvurduğu, epikrizinden çekilen IVP de sol böbrekte düşük dansitede fonksiyon ve mesaneye geçiş, sağ böbrekte ise ekstrasvazyon olduğu görüldükten sonra acil eksplorasyona alındığı, sağ böbreğin orta kısmından iki parçaya ayrılmış olduğu görülerek sağ nefrektomi yapıldığı ameliyat sonrası anürinin gelişmesi nedeni ile ileri incelemelerin yapılabilmesi için hastanemize naklinin uygun bulunduğu belirtiliyordu.

Fizik İncelenmesinde: Vital bulguları dengeli idi. Sağ flank insizyon skarı vardı.

Laboratuvar İncelemelerinde: Kanda üre: 184 mg % (NPN), Na: 139 mEq/Lt, K: 5.0 mEq/Lt, CO₂: 16.92 mEq/Lt, Hb: 11.10 % gr, Beyaz Küre: 6400 bulundu.

Hastaya 30.8.1969 da sistoskopi yapıldı, sol üreter orifisi görülemediği için sol RGP yapılamadı. Aynı gün hastaya periton diyalizi uygulandı ve hastanede kaldığı 28 gün diyalize aralıklarla devam edildi. Daha sonra, hastanın preoperatif dönemde çekilmiş IVP si elde edildi. Filmlerin incelenmesinde; sağ böbrekte fonksiyon olduğu, solda ise fonksiyon olmadığı görüldü. 15.9.1969 da yapılan aortografide; sağ renal arterin güdük şeklinde sonlandığı, sol renal artere ait bir çıkışın olmadığı görülerek sol böbrek genetik kabul edildi.

Hasta, 28.9.1969 da transplantasyon için uygun verici bulunamadığından, diyaliz programını da ekonomik nedenlerle kabul etmediğinden haliyle evine gönderildi.

Vaka 2: H. K. (692079) 17 yaşında kadın hastanın, epikrizinden, suprapubik ağırlı kitle nedeni ile 12.1.1976 da eksplore edildiği, kitlenin kistik lobule, kemik pelvis içinde ektopik böbrek olduğu saptanarak nefrektomi yapıldığı, ameliyattan sonra idrar çıkartmadığı, 31.1.1976 da nakledildiği bir başka hastanede periton diyalizi uygulandıktan sonra hastanemize gönderildiği öğrenildi.

Fizik İncelenmesinde: Vital bulguları dengeli, genel durumu iyi, bilinci açıktı. Suprapubik mediyan insizyon skarı vardı.

Laboratuvar İncelemlerinde: Hb: 10.45 % gr, BUN: 158 mg %. Kreatinin: 14.7 mg, % Beyaz küre: 5000 bulundu.

Hastaya 12.2.1976 da sistoskopi yapıldı; Mesanede idrar yoktu, solda trigonun silik, üreter orifisinin olmadığı gözlemlendi. Sağ üreter orifisine konulan üreter kateteri 15 cm'nin üzerine geçmedi ve çekilen RGP de üreterin tam tıkalı olduğu gözlemlendi.

İdrar çıkartmayan hastaya, diyaliz uygulanmaya başlandı ve 3.3.1979 da annesinin böbreği transplante edildi. Ameliyat sonrası,

üçüncü günden itibaren zaman zaman üst ve alt gastrointestinal sistem kanamaları olan ve sepsis tablosu gelişen hasta, konservatif yaklaşımlara yanıt vermedi ve post transplant 25. gün kaybedildi.

Vaka 3: F. Y. (1139291), 25 yaşında kadın hasta, 3.10.1979 da hastanemize idrar yapamama yakınması ile başvurdu. Epikrizinden, sağ taraf bel ağrısı nedeni ile 15.9.1979 da çekilen IVP de sağ nonfonksiyone böbrek tanısı ile sağ nefrektomi uygulandığı ve ameliyat sonrası idrar çıkartmadığı öğrenildi. Kliniğimizde yapılan fizik incelemesinde, sağ bel bölgesinde 30 cm uzunluğunda enfekte insizyon saptandı.

Hastanın birlikte getirdiği 15.9.1979 da çekilmiş ameliyat öncesi IVP sinde; solda fonksiyone ve rotasyon anomalisi olan bir böbrek, sağda ise geç filmlere rağmen görülebilir böbrek gözlenemedi. Akut tubuler nekroz veya renal arter trombozu ön tanıları ile yapılan böbrek sintigrafisinde her iki böbreğe ait kanlanma saptanamadı. Yapılan abdominal aortografide renal arter ve dallanması gösterilemedi. Yapılan iki taraflı RGP de sağ üreter 10 cm, sol üreter ise 3. lumbal vertebra seviyesine kadar doldurulabildi. Sol üreter bağlanması ön tanısı ile yapılan eksplorasyonda sol üreterin 3. lumbal vertebra seviyesinde bağlanarak kesilmiş olduğu, sol renal pediküle ait toplu olarak bağlanmış damarlar ve böbrek olabilecek bir dokunun olmadığı saptandı.

Arteriyo venöz fistül yapılarak hemodiyaliz programına alınan hastaya 9.1.1980 de babasının çift renal arterli sağ böbreği transplante edildi. Post operatif ilk 14 saatte 1970 ml. hematürik idrar çıkartan hastanın idrarı giderek azaldı. Renal ven trombozu düşünülerek yapılan transplant böbrek venografide; eksternal ilyak ven ve renal vende obstrüksiyona uyan görünüm saptandı. Yapılan eksplorasyonda, böbreğin görünüm ve kanlanmasının iyi olduğu, renal ve ilyak damarlarda, anastomoz yerlerinde herhangi bir patolojinin olmadığı, üreterin devamlılığının tam olduğu gözlemlendi. Eksplorasyon sırasında transplant böbrekten alınan inisizyonel biyopsi normal transplant böbrek olarak rapor edildi. Daha sonra izleminde, günlük idrar miktarında büyük farklılıklar olması ve perirenal, perivezikal bölgeye yerleştirilmiş kapalı sistem drenaj sağlayan Hemovktan idrar akımının devam etmesi üzerine post operatif 36. gün hastaya tekrar greft (Transplant böbrek) eksplorasyonu yapıldı. Böbreğin normal görünümde olduğu, ancak üreterin üretero-pelvik birleşimden itibaren nekroze olduğu görülerek hastanın sol üreteri greft pelvisine anastomoz edildi. Post operatif dönemde hasta tüm idrarını normal yoldan çıkartmaya başladı. Post transplant 62. günde evine gönderilirken vital bulguları normal limitler içinde ve kreatinin klirensi 75,5 ml/dk düzeyinde idi.

Tartışma

1965-1980 yılları arasında kliniğimize iatrojenik nefrektomi sonrası anefrik kalan üç hasta başvurmuştur. Ameliyat oldukları tedavi kurumundan belirli merkezlere gönderilemeden ölenler, bilimsel olgunluk yetersizliği nedeni ile rapor edilmemiş olanlarda göz önüne alınırsa bu tip olguların küçümsenemeyecek oranda bulunduğu düşünülebilir. Bu klinik hata, fonksiyon gören diğer böbreğin varlığını belirleyecek tanı yöntemlerinin ameliyat öncesi dönemde en küçük kuşkuyla yer veremeyecek ölçüde eksiksiz uygulanması ve sıhhatli yorumlanması ile önlenilebilir.

İkinci vakada; pelvik kitlenin retroperitoneal organlarla ilişkisini belirleyecek bir IVP nin çektirilmemesi, böbreğe ait bir kitle olup olmadığının aydınlatılabilmesi için RGP veya anjiyografi çektirilmemesi, ameliyat sırasında patolojik danışma ve değerlendirilmenin yapılamaması, hastanın tek kitle halindeki böbreğinin kaybedilmesine yol açmıştır. Birinci vakada IVP de nonfonksiyone böbreğin fonksiyon gören bir böbrek olarak yanlış değerlendirilmesi, üçüncü vakada IVP de füzyon anomalisi olarak yorumlanabilecek görünümü iki ayrı normal böbrek olarak değerlendirilmesi, RGP veya ek incelemelerin ameliyat öncesi dönemde uygulanmamış olması mesleki eğitim veya teknik olanaksızlıkları yansıtmaktadır.

Çeşitli nedenlerle anefrik duruma gelmiş hastanın tedavisi veya yaşatılması diyaliz (Periton veya hemodiyaliz) programları ile veya böbrek transplantasyonu ile gerçekleştirilebilir.^{1, 9-11} Diyaliz yöntemlerine göre çeşitli üstünlükleri olan böbrek nakli, bilindiği gibi ya canlıdan (anne, baba, kardeş) veya kadavradan (ölmekte olan uygun verici) sağlanan böbreklerle yapılabilmektedir.^{1, 2} Gerek diyaliz yöntemlerinin, gerekse transplantasyon uygulamalarının çeşitli toplumsal, ekonomik ve medikal sorunları, özellikle ülkemiz koşullarında değişik boyutlarda birlikte getirdiği unutulmamalıdır.

Ameliyat öncesi tanı yöntemlerinin, eğitim eksiklikleri veya teknik yetersizlikler gibi nedenlerle uygulanamadığı durumlarda, acil konservatif yaklaşımın yapılmasından sonra hastanın uygun merkezlere gönderilmesi en uygun yol olmalıdır.

Bu tip vakaların oluşmasında, bilgi yetersizliği, teknik olanaksızlıklar, konsültasyon müessesesinin işletilememesi gibi nedenlerden başka hangi faktörlerin rol oynayabildiği sorusu daima düşündürücü olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Briggs, J. D., Hamilton, D. N. H.: Kidney transplantation. Health Bulletin. July: 190, 1976.

2. Price, J. D. E., Ashby, K. M., Reve, C. E.: Results of 12 years treatment of Chronic renal failure by dialysis and transplantation. *CMA Journal*, **118**: 263, 1978.
3. Lee, H. M., Madge, G. E., Picon, G. M., Chatterjee, S. N.: Surgical complication in renal transplant recipient. *Surg. Clin. of North Amer.* **58**: 285, 1978.
4. Palmer, J. M., Chatterjee, S. N., :Urologic complications in renal transplantation. *Surg. Clin. of North Amer.* **58**: 305, 1978.
5. Rasmussen, K., Christiansen, J., Nielsen, O. V., McNair, A., Sorensen, M. B.: Gastroduodenal ulcer in kidney transplanted patients receiving immunosuppressive treatment. *Acta Chir. Scand.* **141**: 61, 1975.
6. Hyndman, C. W.: Congenital anomalies of the genitourinary tract. in *Fundamentals of Urology*. Ed; J. Lapides. W. B. Saunders Comp. Philadelphia. 1976, s. 35.
7. Sonders, R. C.: Normal Ultrasonic renal anatomy. in *Ultrasound in Urology*. Ed; M. I. Resinck., R. C. Sonders. The Williams and Wilkins Comp. Baltimore, 1979, s. 58.
8. Abrams, H. L.: Computed tomography of the kidney. in; *Campbell's Urology*. Ed; J. H. Harrison., R. F. Gittes., A. D. Perlmutter., T. A. Stamey, P. C. Walsh. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1978, s. 292.
9. Palmer, R. A., Nevell, J. E., Gray, J. E., Quinton, W. E.: Treatment of chronic renal failure by prolonged peritoneal dialysis. *N. Eng. J. Med.* **274**: 248, 1966.
10. Thomson, N. M., Walker, R. G., Whitende, C., Scott, D. F., Atkins, R. C.: Continuous renal failure. *Proceedings of E. D. T. A. Amsterdam 1979*. Ed. B. H. B. Robinson Pitman Medical. **16**: 171, 1979.
11. Baker, C. R.: Complication and management of methods of dialysis access for renal failure. *Am. Surg.* **42**: 859, 1976.

Deneysel Hemorajik Şokta Uygulanan Hipoterminin Böbrek Fonksiyonlarına Etkisi

Orhan Duman*

Şokla ilgili literatür incelendiğinde bu konuda yapılmış araştırmaların çok ileri düzeylere ulaştığı görülür. Ancak elde edilen bulguların da birbiri ile uyumsuz ve çelişir olduğu bir gerçektir.

Hemorajik şoktan değişik organlar değişik derecelerde etkilenirler. Organların değişik fizyolojik ve biyokimyasal fonksiyonları hemorajik şokun derecesine göre de değişiklikler gösterirler.

Şokta meydana gelen değişikliklerin reversibl (dönüşür) ya da irreversibl (dönüşmez) olup olmadığının bilinmesi tedavi yönünden önem taşır. Bilgimize göre tedaviye cevap vermeyen dönem irreversibiliteye temsil eder. Hemorajik şokta irreversibiliteye götüren faktörler arasında zaman ve hipotansiyonun derecesi çok önemli rol oynar.³⁹ Bu konuya ilişkin bilgilerimiz çok açık ve kesin değildir. İrreversibilite sınırını zaman ve kan basıncı açısından belirlemek önem taşımaktadır.

Hemorajik hipotansiyonda kan akımı kortikal glomerüllerden medullaya kayar. Renal plazma akımı azalır, çok az idrar meydana gelir ve önemli ölçüde sodyum birikimi olur. Özellikle hipotansiyon uzadıkça şiddetli renal tübüler harabiyet oluşabilir.³³

Şokun Böbrekler Üzerine Etkisi

Vazokonstriksiyon böbrek perfüzyonunu önemli derecede azaltır. Böbrek kan akımının azalması ve kanın kortikomedüller şantı, glomerüller filtratın düşmesine yol açar. Ayrıca akut böbrek yetmezliğinin teşekkül etmesi de klinik tablonun ağırlaşmasında önemli bir etkindir. Şokta iskemik böbrekten salgılanan renin de, angiotensin-aldosteron sistemini aktive ederek kan basıncının ve hipovoleminin düzeltilmesinde rol oy-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Öğretim Üyesi.

nar. Bazı hallerde hafif bir hipotansiyon akut böbrek yetmezliği ortaya çıkardığı halde, bazen bu hal uzun süren şok vakalarında bile görülmeyebilir.¹⁵

Hemorajik şokta

- 1- Renal kan akımı azalır.^{21, 28}
- 2- Renal plazma akımı ve glomerüler filtrat azalır.^{5, 8}

Hipotermimin Böbrek Üzerine Etkileri

Hipotermimin böbrek fonksiyonları üzerine iki türlü etkisi vardır. Birincisi kalp-damar sistemi yolu ile indirekt, ikincisi soğüğün tübüler olaylar üzerine direkt etkisidir. Vücut ısısı azalırken kan basıncında görülen azalma böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyon hızında azalma meydana getirir.^{2, 25, 27, 31} Su, Na, K ve glikozun geri emilimi önlenir.^{28, 31} Buna karşın dolaşımın uzun süre durması periyodundan sonra böbrek fonksiyonlarının oldukça iyi korunduğu bildirilmiştir.^{24, 29} Soğutma fazının başlangıcında ve vücut normal sıcaklığını devam ettirme gayreti içine girdiğinde (titreme fazı) böbrek kan akımı artar. Titremeye mani olunursa bu ortadan kalkar. Rektal ya da özefajial ısı 32°C nin altına düşünce böbrek kan akımı giderek azalır ve 27°C de normal değerinin sadece %50 si olur. Soğuk böbrek tüplerine direkt etki ederek inhibe eder. 18-20°C de sodyum reabsorpsiyonu tamamen inhibe olur.¹

Hipotermimin Şoka Etkisi

Dolaşan kan hacminin bir kısmının kaybı venöz dönüşte düşme meydana getirir ve bunu kalp atım hacminin ya da dakika hacminin azalması izler, Refleks vazokonstriksiyon bu kaybı karşılamaya çalışır. Bu yolla kaybedilen kan hacmi az çok karşılanır. Yetersiz dolaşımı düzeltmeye bir seçenek, dokuların metabolik gereksinimini azaltmak ve normal dolaşımın uyuşan koşulu yaratmaktır. İşte bu koşulu hipotermi sağlar. Hipotermimin de bazı sakıncaları vardır. Ayrıca bazı metabolik gereksinimler kan ile sağlanır ve hipotermi bu konuda fazla yardımcı olamaz.

Hipotermi, kan kaybına bağlı şokun tedavisi ve önlenmesinde potansiyel olarak koruyucu ya da önleyici olarak kabul edilmiştir. Bu, birinci olarak kan akımındaki azalma ve hipotermiye toleransı artırmasına bağlıdır. İkinci olarak da hipotermimin pressör etkisi ile kan basıncını düzeltmesi ve devam ettirmesine bağlıdır. Böylece böbreklerin fonksiyon dışı kalmasını önlemiş olur.⁶

Bazı araştırmacılar kanamadan sonra uygulanan hipotermimin yaşamı uzattığını ileri sürmüşlerdir.³ Yaşamın uzaması için soğutmanın yanında reinfüzyonun gerekliliği de bildirilmiştir. Hipotermimin şoktan önce uygulanmasında, sonra uygulanmasına göre daha yüksek oranda ölüm meydana geldiği ileri sürülmüştür.³⁸ Şok şiddeti arttıkça hipotermimin koruyucu etkisi giderek azalır. 28°C nin altında ise fayda yerine zarar getirir. Deneysel hemorajik şok ve diğer şoklarda hipotermi irreversibl şokun gelişmesinde koruyucu olmuştur. Hipotermi bizzat yaygın vazokonstriksiyon meydana getirir.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Deneysel Hayvanları Bölümünden sağlanan, ağırlığı 16-32 kg. arasında değişen erkek ve dişi köpekler kullanıldı. Çalışma 28 köpek üzerinde yapıldı. Köpekler, herbiri 14 olmak üzere iki gruba ayrıldı. Köpeklerin ağırlık ve cinsiyetinin aynı oranda olmasına özen gösterildi. Deneye alınacak köpekler 24 saat önceden aç bırakılıp sadece normal suyunu alması temin edildi. Anestezi Soidum Nembütal ile yapıldı (30mg/kg). Hemen arkasından ameliyat masasına alınarak traeka entübasyonu yapıldı. Köpeğin ağırlığı, boyu ve cinsiyeti tespit edilerek daha sonra bu bilgilerden vücut yüzeyinin hesaplanmasında yararlandı.³⁶

A. Normotermik Grup: Köpeğin karın ve arka ayak iç yüzlerinin traş ve temizliği yapıldı. Her iki tarafın femoral arter ve venleri uygun prolitilen kateter ile kateterize edildi. Arteria femoralislerden biri arteriyel kan basıncını ölçmek için, diğeri kanatma ve kan örnekleri almak için kullanıldı. Vena femoralislerden biri klirens ölçmeleri için kreatinin ve PAH (paraaminohippurik asit) çözeltilerinin başlangıç dozlarının verilmesi için, diğeri alınan kanın reinfüzyonu için kullanıldı. Hemoraji sırasında oluşabilecek damar içi pıhtılaşmayı önlemek için köpekler 2-5mg/kg. heparinle heparinize edildi.^{19, 33, 35}

Karın orta hat üzerinden ve ksifoidin altından yapılan bir insizyonla açıldı. Her iki böbrek ureterleri dikkatlice izole edilip mesaneden 3-4 cm. uzaklıktan polietilen kateter ile kateterize edildi. İdrar akımı manyetik idrar kaydedici ile poligrafta kaydedildi ve ayrıca bir erlanmayerde toplanarak dereceli silindirde ölçülüp miktarı kaydedildi.

Arteryel kan basıncı hem direkt olarak arterden transducer (Statham model P23AA) ile poligrafta (GME Middleton Wiscosin Model M5P) hem de sıvı U-manometresi ile kaydedildi. Basınç değerleri sıvı U-manometresi ile yapılan kalibrasyon eşelinde karşılaştırıldı. Hayvanın vücut ısısı özefagusa yerleştirilen sonda (probe) ya bağlı olan

Tele-Termometrede kontrol edildi (Yellowspring Instrumentation Co. Inc. Ohio Model 44 TD). Bu grupta birkaç köpekte 1-1.5°C kadar bir ısı düşmesi meydana geldi ve bu, içinde 40°C lik su bulunan bir termofor uygulaması ile normale döndürüldü.

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra PAH ve kreatinin klirensleri için başlangıç dozu; PAH 8mg/kg., kreatinin 33 mg/kg., Mannitol 5 gr. olmak üzere serum fizyolojik içinde çözülerek 50 ml. ye tamamlandı ve intravenöz olarak tümü birden vena femoralise verildi. Bunu hemen, kanda belli bir düzeyi sağlamak için idame çözeltilsinin kateterize edilen ön bacak veninden verilmeye başlaması izledi. İdame çözeltisi; PAH 44 mg/kg., kreatinin 105 mg/kg., Mannitol 10 gr. tartılarak serum fizyolojik ile 250 ml. ye tamamlanması ile elde edildi.^{27, 36} Bu çözelti dakikada 1.5 ml. olarak infüzyon pompası (Harvard Apparatus Compact infusion pump, Model 975) ile ayarlanarak verildi.

İdame çözeltilsinin verilmeye başlamasından 30 dakika sonra kontrol periyodu değerleri için 10 dakikalık idrar toplanmasına başlandı. Bu periyodun 3. dakikasında 10 ml. arteryel kan örneği alındı. Bundan kapiller hematokrit tüpüne çekilen kanla hematokrit tayin edildi. Kalan kısım santrifüj edilerek plazma elde edildi. Bu plazma ikiye ayrılarak bir kısmından kreatinin ve PAH tayinleri, diğer kısmından da elektrolit tayinleri yapıldı. İdrar örnekleri de ikiye ayrılarak bir kısmından kreatinin ve PAH, diğer kısmından elektrolit tayinleri yapıldı.

Kontrol örnekleri alındıktan sonra deneysel hemorajik şok oluşturmak üzere arteryel basınç 50-60 mmHg olana dek arterden heparinli şişeye kanatma yapıldı.^{15, 19, 35} Bu kanatma işlemi, köpekten köpeğe biraz değişmekle birlikte genellikle 10-15 dakikada tamamlandı.^{11, 12} Köpeklerde ve bizim deneklerimizin çoğunda arteryel basınç 50-60 mmHg na düşünce idrar akımı ya çok azaldı ya da tamamen durdu.¹³

Bu nedenle 90 dakikalık şok devresinde idrar akımının durduğu köpeklerde idame çözeltilsinin verilmesine son verildi. Çünkü bu yapılmaya köpekler aşırı biçimde kreatinin ve PAH ile yüklenmiş olacaktı.^{27, 37} 90 dakikalık şok devresinin bitiminde alınan kanın terkar femoral venden yine 10-15 dakikada 50 ml. lik enjektörle verilmesi ile kan basıncı köpeklerin çoğunda kontrol düzeylerine döndü. Ancak bazı köpeklerde ise yükselme meydana gelmesine karşın kontrol düzeyine ulaşamadı. Reinfüzyondan sonra kan basıncının ve hayvanın genel stabilizasyonu için 15 dakika beklendi. Bundan sonra idrar akımının durduğu deneylerde de idame infüzyonuna tekrar başlandı ve idrar akımı ya da teşekkülü yeniden başladı. Arkasından 10 dakikalık idrar toplama periyodunu başlandı ve 3. dakikasında deneysel devre için kan örneği alındı.

B. Hipotermetik Grup: Bu grupta da cerrahi işlemler normetermik gruptaki gibi yapıldı. Femoral arterlerden biri kan basıncı kontrolü, kanatma ve kan örnekleri için, diğeri soğutma ve ısıtma için kullanıldı. Femoral venlerden biri başlangıç dozunun verilmesi için, diğeri soğutma ve ısıtma işlemleri için kullanıldı. Ön ayak venlerinin birisi idame dozunun verilmesi için kateterize edildi. Kateterizasyonlar bittikten sonra kontrol örneklerinin alınmasına geçildi. 10 dakikalık idrar toplama periyodunun 3. dakikasında kan örneği alındı. Arkasından köpek 31°C ye kadar soğutulmaya başlandı. Soğutma ve ısıtma şöyle gerçekleştirildi: Soğutma yöntemi olarak ekstrakorpoel perfüzyon hipotermi yöntemi yani kanın vücut dışında soğutulup havyana verilmesi yöntemi seçildi. Çünkü bu yöntem diğer hipotermi yöntemlerine göre üstünlük taşır.²³ Arteria femoralisten alınan kan nisbeten kalın çaplı bir tygon kanül ile ısı değiştiriciden (Heat exchanger, Cyba Surgical Inst. Col. Inc. Balt., MD 21236) geçirilerek buz-alkol karışımında soğutulup peristaltik infüzyon pompası (Harvard Apparatus Co. Model 505-1200 RPM) ile vena femoralisten hayvana verildi. Bilindiği gibi soğutucu sistemde bir de ultratermostat bulunmaktadır (Hake type West Germany Nr: 642123). Bu, içinde sirküle eden sıvıyı istenilen ısı düzeyinde tutmaya uygundur.

Isı değiştiricinin bir yarısından kan, diğer yarısından soğuk su geçer. Bu geçiş sırasında kan ve su arasında ısı alış-verişi meydana gelerek kan soğutulmaktadır. Köpeğin vücut sıcaklığı özefagusu yerleştirilen Tele-Termometre ile kontrol edildi. Vücut ısısı 31°C dolayına inince, hayvan önce anlatıldığı gibi arteriyel basınç 50-60 mmHg ya düşünceye dek kanatıldı. Sonra 90 dakikalık bekleme periyodu başladı. Bu periyodun sonunda köpekten alınan kan tekrar verilerek yine aynı sistem bu kez ısıtma amacı için kullanılarak hayvan normal vücut sıcaklığına (37-38°C) döndürüldü. Bunun ardından deneysel koşulları yansıtacak olan 10 dakikalık idrar toplama periyoduna başlandı. 3. dakikasında kan örneği alındı.

İdrar ve plazma örneklerinde Na ve K tayinleri (Flame Photometer Instrumentation Laboratory Inc. Model 143) yapıldı. Glomerüler filt-

rasyon hızı (GFH) kreatinin klirensinden ($K_{kr} = \frac{U_k \times V}{P_k}$)³⁶, efektif

böbrek plazma akımı (EBPA) PAH klirensinden ($K_{PAH} = \frac{UPAH \times V}{P \text{ PAH}}$)

hesap edildi.³⁶

Böbrek kan akımı (BKA); EBPA değeri bulunduktan sonra aşağıdaki formülden yararlanılarak hesaplandı.³⁶

$$BKA = \frac{EBPA}{1-Hct}$$

Sodyum ve potasyum klirensleri, idrar ve plazmadan elde edilen mEq/L değerlerinin klirens formülüne uygulanması ile ml/dk. olarak hesaplandı.¹⁶⁻¹⁸

$$K_{Na} = \frac{U_{Na} \text{ mEq/L} \times U_v \text{ cc/dk}}{P_{Na} \text{ mEq/L}}$$

$$K_K = \frac{U_K \text{ mEq/L} \times U_v \text{ cc/dk}}{P_K \text{ mEq/L}}$$

K_{Na} : Sodyum klirensi (cc/dk)

K_K : Potasyum klirensi (cc/dk)

U_{Na} : İdrar sodyum konsantrasyonu

U_v : Dakikada meydana gelen idrar

P_{Na} : Plazma sodyum konsantrasyonu

İstatistiksel yöntem olarak eşler ve gruplar arası farkın önem kontrolü için t-testi uygulandı.²⁰

Bulgular

A. Normotermik Grup: Tablo I'de görüleceği gibi normotermik grupta idrar akımı kontrolde 0.707 ± 0.058 ml/dk., reinfüzyondan sonra 1.08 ± 0.11 ml/dk dir. İdrar akımı kontrole göre reinfüzyondan sonra artmıştır. Bu artış önemlidir ($P < 0.01$). Hematokrit değeri kontrolde 39.93 ± 1.09 , reinfüzyondan sonra 41.9 ± 1.66 olarak bulunmuştur. Görüldüğü gibi istatistiksel olarak önemsiz bir artış vardır ($P > 0.05$). Kreatinin klirensi (glomerüler filtrasyon hızı) kontrolde 51.21 ± 2.73 ml/dk /m² iken, reinfüzyondan sonra 34.15 ± 3.04 ml/dk/m² ye inmiştir. Bu değer istatistiksel olarak önemli bir azalmayı göstermektedir ($P < 0.01$). PAH klirensi (böbrek plazma akımı) kontrolde 216.63 ± 14.35 ml/dk/m²., reinfüzyondan sonra 149.54 ± 12.23 ml/dk/m² dir. Bulgular önemli bir azalmanın meydana geldiğini belirtmektedir ($P < 0.01$). Böbrek kan kan akımı kontrolde 349.70 ± 19.60 ml/dk/m²., reinfüzyondan sonra 254.27 ± 17.07 ml/dk/m² olarak bulunmuştur. Böbrek kan akımında reinfüzyondan sonra önemli bir azalma olmuştur ($P < 0.01$).

TABLO I

BÖBREK FONKSİYONLARININ ORTALAMA VE STANDART DEĞERLERİ İLE ÖNEM KONTROLÜ SONUÇLARI

Parametreler	Normotermik Grup		
	Kontrolde	Reinfüzyondan sonra	
İdrar akımı ml/dk	0.707 ± 0.058	1.18 ± 0.11	t = 3.716 P < 0.01**
Hematokrit %	39.93 ± 1.09	41.9 ± 1.66	t = 1.007 P > 0.05
Kreatinin klirensi ml/dk/m ²	51.21 ± 2.73	34.15 ± 3.04	t = 4.175 P < 0.01**
PAH Klirensi ml/dk/m ²	216.63 ± 14.35	149.54 ± 12.23	t = 3.358 P < 0.01**
Böbrek kan akımı ml/dk/m ²	349.70 ± 19.60	254.27 ± 17.07	t = 3.671 P < 0.01**
Hipotermik Grup			
İdrar akımı ml/dk.	0.893 ± 0.102	0.857 ± 0.069	t = 0.042 P > 0.05
Hematokrit %	39.14 ± 1.32	40.5 ± 1.29	t = 0.736 P > 0.05
Kreatinin klirensi ml/dk/m ²	48.25 ± 4.64	22.04 ± 4.11	t = 0.736 P < 0.05
PAH klirensi ml/dk/m ²	206.01 ± 16.18	133.89 ± 6.42	t = 4.228 P > 0.01**
Böbrek kan akımı ml/dk/m ²	341.74 ± 30.22	227.81 ± 10.69	t = 3.554 P < 0.01**

** P = 0.01 olasılık seviyesinde önemlidir.

Plazma sodyum konsantrasyonu Tablo II de 139.42 ± 2.22 mEq/L., reinfüzyondan sonra 149.85 ± 1.55 mEq/L., olarak görülmektedir. Bu artış önemlidir (P < 0.01). Plazma potasyum konsantrasyonu kontrolde 3.59 ± 0.11 mEq/L., reinfüzyondan sonra 4.08 ± 0.14 mEq/L. dir. Yine bu iyon da plazmada önemli artış göstermiştir (P < 0.01). İdrar sodyum konsantrasyonu kontrolde 35.07 ± 5.14 mEq/L., reinfüzyondan sonra 43.35 ± 3.76 mEq/L. dir. Artış önemsizdir (P > 0.05). İdrar potasyum konsantrasyonu kontrolde 30.46 ± 2.64 mEq/L., reinfüzyondan sonra 34.64 ± 2.51 mEq/L. olmuştur. Bu önemsiz bir artışı işaret etmektedir (P > 0.05).

TABLO II
KAN VE İDRAR PARAMETRELERİNİN ORTALAMA, STANDART HATA
DEĞERLERİ VE ÖNEM KONTROLU SONUÇLARI

Normotermik Grup				
Parametreler	Kontrolde		Reinfüzyondan sonra	
P_{Na^+} mEq/L	139.42		149.85	$t = 3.846$
	\mp 2.22		\mp 1.55	$P < 0.01^{**}$
P_{K^+} mEq/L	3.59		4.08	$t = 2.619$
	\mp 0.11		\mp 0.14	$P < 0.05^*$
U_{Na^+} mEq/L	35.0		43.35	$t = 1.311$
	\mp 5.14		\mp 3.76	$P > 0.05$
U_{K^+} mEq/L	30.46		34.64	$t = 1.145$
	\mp 2.64		\mp 2.51	$P > 0.05$
Hipotermik Grup				
P_{Na^+} mEq/L	139.21		135.92	$t = 1.226$
	\pm 2.02		\mp 1.76	$P > 0.05$
P_{K^+} mEq/L	3.61		3.44	$t = 1.181$
	\mp 0.11		\mp 0.08	$P > 0.05$
U_{Na^+} mEq/L	35.39		40.21	$t = 0.909$
	\mp 4.07		\mp 3.39	$P > 0.05$
U_{K^+} mEq/L	30.5		27.6	$t = 0.888$
	\mp 2.48		\mp 2.04	$P > 0.05$

* $P = 0.05$, ** $P = 0.01$ olasılık seviyesinde önemlidir, P = Plazma, U = İdrar

Sodyum klirensi (Tablo III) kontrolde 0.221 ∓ 0.033 ml/dk., reinfüzyondan sonra 0.236 ∓ 0.21 ml/dk.dır. Artış önemsizdir ($P > 0.05$). Potasyum klirensi kontrolde 7.285 ∓ 0.814 ml/dk., reinfüzyondan sonra 7.570 ∓ 1.043 ml/dk.dır. Yine küçük bir artış olmakla birlikte bu önemsizdir ($P > 0.05$).

B. Hipotermik Grup: Tablo I de görüldüğü gibi hipotermik grupta idrar akımı kontrolde 0.893 ∓ 0.102 ml/dk., reinfüzyondan sonra 0.875 ∓ 0.069 ml/dk.dır. İdrar akımı kontrole göre reinfüzyondan sonra bir azalma göstermekle beraber bu fark önemsizdir ($P > 0.05$). Hematokrit değeri kontrole 39.14 ∓ 1.32 ., reinfüzyondan sonra 40.5 ∓ 1.29 olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak önemsizdir ($P > 0.05$). Kreatinin klirensi kontrolde 48.25 ∓ 4.64 ml/dk/m²., reinfüzyondan sonra 22.04 ∓ 4.11 ml/dk/m² ye inmiştir. Aradaki fark önemli bir neti-

TABLO III

SODYUM VE POTASYUM KLİRENSLERİNİN ORTALAMA, STANDART HATA DEĞERLERİ VE ÖNEM KONTROLU SONUÇLARI

Normotermik Grup			
Parametreler	Kontrolde	Reinfüzyondan Sonra	
K_{Na}^+ ml/dk	0.221	0.236	t = 0.639
	± 0.033	± 0.021	P > 0.05
K_K^+ ml/dk.	7.285	7.578	t = 0.221
	± 0.814	± 1.043	P > 0.05
Hipotermik Grup			
K_{Na}^+ ml/dk.	0.218	0.247	t = 0.728
	± 0.031	± 0.025	P > 0.05
K_K^+ ml/dk.	7.337	6.997	t = 0.340
	± 0.821	± 0.852	P > 0.05

K = Klirens

ceyi vurgulamaktadır ($P < 0.01$). PAH klirensi kontrolde 206.01 ± 16.18 ml/dk/m²., reinfüzyondan sonra 133.89 ± 6.42 ml/dk/m².dir. Bulgular plazma akımında önemli bir azalmanın oluştuğunu göstermektedir ($P < 0.01$). Böbrek kan akımı kontrolde 341.74 ± 30.22 ml/dk/m² iken reinfüzyondan sonra 227.81 ± 10.69 ml/dk/m² gibi önemli bir azalmayı göstermektedir ($P < 0.01$).

Tablo II de hipotermik grup plazma sodyum konsantrasyonu kontrolde 139.21 ± 2.02 mEq/L iken, reinfüzyondan sonra 135.92 ± 1.76 mEq/L. ye inmiştir. Ancak bu fark önemli bulunmamıştır ($P > 0.05$). Aynı şekilde plazma potasyum konsantrasyonu kontrolde 3.61 ± 0.11 mEq/L. iken reinfüzyondan sonra 3.44 ± 0.08 mEq/L.dir. Bir azalma söz konusu ise de fark önemsizdir ($P > 0.05$).

İdrar sodyum konsantrasyonu kontrolde 35.39 ± 4.07 mEq/L iken reinfüzyondan sonra hafif bir artışla 40.21 ± 3.39 mEq/L olmuştur. Aradaki fark önemli değildir ($P > 0.05$). İdrar potasyum konsantrasyonu ise kontrolde 30.5 ± 2.48 mEq/L.den reinfüzyondan sonra 27.6 ± 2.04 mEq/L.ye inmiştir. Burada da azalma önemsizdir ($P > 0.05$).

Tablo III de hipotermik grup sodyum ve potasyum klirenslerine ilişkin değerler görülmektedir. Sodyum klirensi kontrolde 0.218 ± 0.031 ml/dk., reinfüzyondan sonra 0.247 ± 0.025 ml/dk.dır. Aradaki fark önemsiz bulunmuştur ($P > 0.05$). Potasyum klirensi kontrolde 7.337 ± 0.821 ml/dk. iken, reinfüzyondan sonra 6.997 ± 0.852 ml/dk.dır. Burada fark önemli bulunmamıştır ($P > 0.05$).

TABLO V

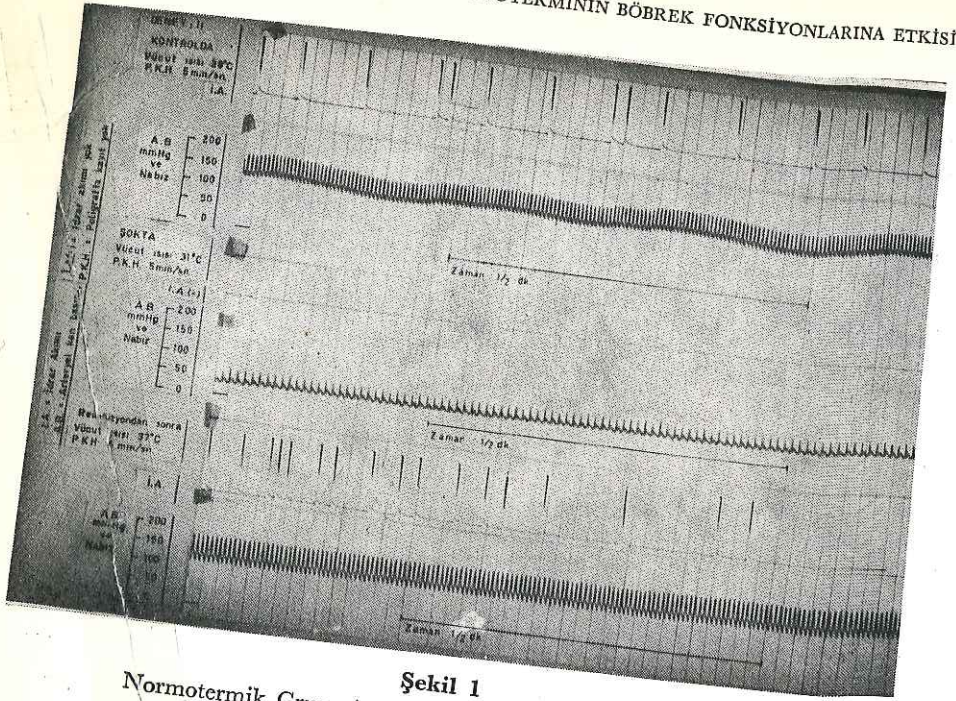
NORMOTERMİK VE HİPOTERMİK GRUP ARASINDA KAN VE İDRAR PARAMETRELERİNİN ORTALAMA, STANDART HATA DEĞERLERİ VE ÖNEM KONTROLÜ SONUÇLARI

Parametreler	Normotermik Grup (Kontrol)	Hipotermik Grup (Kontrol)	
	139.43 ± 2.22	139.21 ± 2.02	t = 0.073 P > 0.50
P_{Na^+} mEq/L	3.59 ± 0.11	3.61 ± 0.11	t = 0.129 P > 0.50
P_{K^+} mEq/L	35.0 ± 5.15	35.39 ± 4.08	t = 0.059 P > 0.50
U_{Na^+} mEq/L	30.46 ± 2.65	30.50 ± 2.48	t = 0.035 P > 0.50
U_{K^+} mEq/L			
Parametreler	Normotermik Grup (Reinfüzyondan sonra)	Hipotermik Grup (Reinfüzyondan sonra)	
	149.86 ± 1.55	135.93 ± 1.76	t = 5.94 P < 0.01**
P_{Na^+} mEq/L	4.09 ± 0.15	3.44 ± 0.09	t = 3.716 P < 0.01**
P_{K^+} mEq/L	43.36 ± 3.76	40.21 ± 3.39	t = 0.622 P > 0.50
U_{Na^+} mEq/L	34.64 ± 2.51	27.64 ± 2.05	t = 2.160 P < 0.05*
U_{K^+} mEq/L			

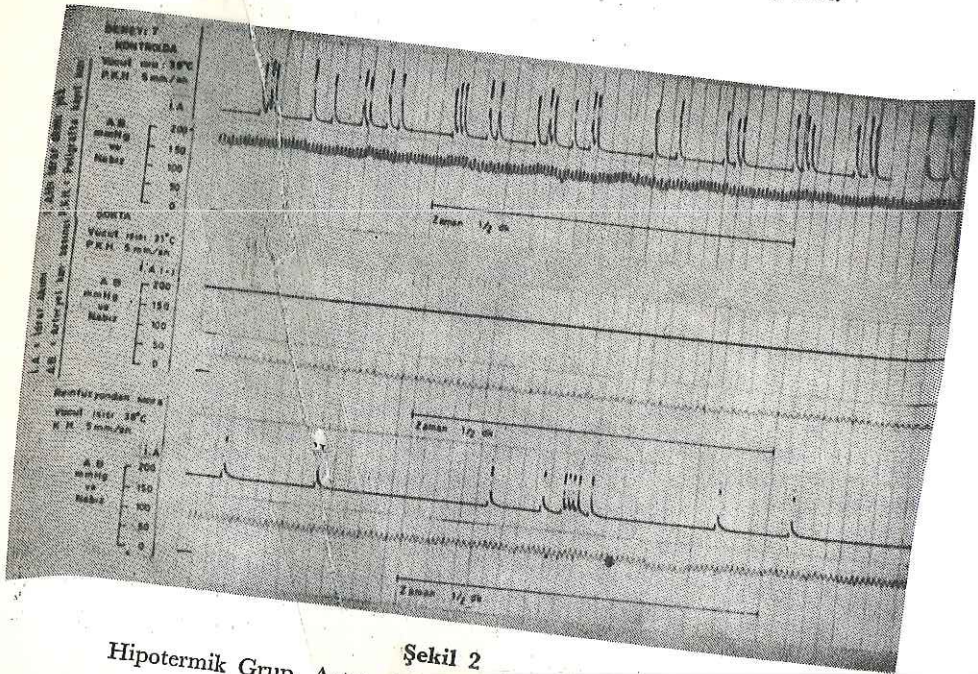
* P = 0.05, ** P = 0.01 olasılık seviyesinde önemlidir. U = İdrar P = Plazma

Tartışma

A. Normotermik Grup: İdrar akımı kontrole göre reinfüzyondan sonra artmıştır (P<0.01). Hemoraji ve retransfüzyonu, bizim bulgularımızda olduğu gibi hafif bir diürezisin takip ettiğine ilişkin bulgular nadir de olsa literatürde de vardır.³⁷ Kanımızca bu artışın nedeni aynı dönemde sodyumun idrarla çıkarılışının her ne kadar önemli olmasa da hafif artışı olabilir. Başka bir olasılık, hipotansif dönemde yetersiz oksijen nedeni ile tübüler fonksiyonun depresyonu ve bozulmuş olabileceği de ileri sürülebilir. Meydana gelen diürez ozmotik karakterdedir. Sodyum reabsorpsiyonunun bozulduğu yer muhtemelen proksimal tüplerdir. Çünkü elektron mikroskopik olarak bunu izah edebilecek değişimler saptanmıştır. 50-60 mmHg. basıncında idrar akımı tamamen durmuştur (Şekil 1, 2).



Şekil 1
Normotermik Grup. Arteriyel basınç, idrar akımı kayıtları.



Şekil 2
Hipotermik Grup. Arteriyel basınç, idrar akımı kayıtları (1).

Normotermik grupta 90 dakikalık hemorajik hipotansiyondan sonra kan hemotokrit değeri kontrole göre önemli değişiklik göstermemiştir. Hemorajik şokta hematokritin, hipotansif dönemde interstisiyel mesafeden sıvının intravasküler bölmeye ve oradan da hücre membranındaki pompa yetersizliği ile hücre içine girip hücre hacmini artırmasına bağlı olarak arttığı bildirilmiştir.^{4, 14, 22, 26} Shemaker ise şokta sıvının damar içine kayışı ile hematokritin azaldığını bildirmiştir.³⁴ Çalışmamızda istatistiksel olarak önemli olmayan bir artış saptanmıştır.

Glomerüler filtrasyon hızı, transfüzyona ve kan basıncının genellikle normale dönmesine rağmen azalmış olarak bulundu ($P < 0.05$). Bu azalma şokta intrarenal kan akımının korteksten medullaya kayışına ve dolayısıyla kanlanmanın fonksiyonel alan dışında kalışı, transfüzyondan sonra da normal kan dağılımının sağlanamadığı şeklinde yorumlanabilir.^{12, 37} Ayrıca afferent arteriyoler kostriksiyon ve efferent arteriyoler dilatasyonla da filtrasyon hızı azalmış olabilir.³⁷

Böbrek plazma akımı ve kan akımı 90 dakikalık hipotansiyonu takiben yapılan transfüzyondan sonra önemli şekilde azalmış olarak bulundu ($P < 0.01$). Bu etki şokta oluşan vazokonstriktör aktivite ile böbrek kan akımının azalmış olmasına bağlıdır. Şokta vazokonstriktör maddelerin yapım ve salınımı değişik organlardan artar.^{12, 13} Bu etki hematokritte meydana gelen kısmi artışla daha da belirginleşmektedir.^{14, 26, 27} Vazokonstriktör maddelerin dolaşımında uzunca bir süre kaldığı söylenebilir. Çünkü 90 dakikalık hipotansif periyodu takiben yapılan retransfüzyondan 15 dakikalık bir stabilizasyon periyoduna rağmen böbrek plazma ve kan akımının hala düşük bulunuşu bu maddelerin etkinliklerini sürdürdüklerini göstermiş olabilir.

Tablo II de görüldüğü gibi normotermik grupta plazma sodyum miktarı kontrole göre retransfüzyondan sonra önemli artış göstermiştir ($P < 0.01$). Keza potasyumda artmış olarak bulundu. Her iki maddenin idrarda çıkarılışları bu koşullarda artmıştır. Bu artışın nedeni proksimal tüp hücrelerinde elektron mikroskopik olarak da tespit edildiği gibi mitokondrilerde meydana gelen değişikliklerle aktif olayların kısmen de olsa yetersizliğine bağlanabilir.^{9, 10}

B. Hipotermik Grup: Kreatinin klirensi hipotermik grupta da 90 dakikalık hipotansif periyodu takiben yapılan retransfüzyon ve tekrar ısıtmakla kontrole göre önemli azalma göstermiştir ($P < 0.01$). Yalın hipotermide (31°C) glomerüler filtrasyon hızınının 49 cc/dk.dan 37 cc/dk.ya düştüğü bildirilmiştir.^{27, 30}

Böbrek plazma akımı hipotermi uygulanan grupta kontrole göre önemli azalmayı işaret etmektedir ($P < 0.01$). Hipotermimin yalın uygulandığı durumlarda hiç değilse hipotermimin başlangıcında böbrek plazma akımının arttığına işaret edilmiştir. Bu artış tıretmeye bağlamış ve derin anestezize köpeklerde bu durum kaydedilmemiştir.²⁷ Bizim çalışmamızda normal ısıda da plazma akımı düşük bulunmuştur. Bu şokta oluşan morfolojik değişikliklere, artan intrarenal direnç ve damarsal faktörlere bağlanabilir.^{18, 32}

Böbrek kan akımında hipotermik grupta reinfüzyondan sonra ve tekrar normal vücut ısısına dönüşten sonra kontrole göre önemli derecede azalış olarak bulundu. Bu azalmanın nedeni iki kaynaktan ileri gelebilir: Birincisi, hipotansif fazda meydana gelen vasküler ve tübüler kısmi harabiyete bağlı olarak, ikincisi hipotermide kan viskozitesi artışı ve hemokonsantrasyona bağlı olarak oluşabilir. Hipotermideki ortalama arteriyel basıncıdaki azalma böbrek kan akımındaki azalmayı açıklayamaz. Çünkü tekrar ısıtarak normal vücut sıcaklığına dönüldüğünde kan basıncı da genellikle normal değerine dönmüştür.⁷ Ancak böbreğin soğuğa karşı oluşturduğu vazokonstriktör cevap, kan akımındaki azalmayı izah edebilir ve bu etki normal vücut ısısına dönüldüğünde de bir müddet devam eder.

Sodyum ve potasyum klirensleri hipotermi uygulanan grupta önemli bir değişikliğin oluşmadığını göstermiştir ($P > 0.05$). Segar, hipotermide sodyum klirensinin arttığını ve bunun idrarla çıkarılışının artmasına bağlı olduğunu bildirmiştir.³⁰

Hipotermik ve normotermik grup arasında kontrol değerleri olarak vücut yüzeyi, idrar akımı, hematokrit, glomerüler filtrasyon hızı, böbrek plazma akımı ve böbrek kan akımı açısından önemli farklılık bulunmamıştır. Ancak her iki grup arasında reinfüzyondan sonraki aynı parametrelerden idrar akımı ve glomerüler filtrasyon hızında önemli azalmanın meydana geldiği anlaşılmıştır ($P < 0.05$). Bu bulgu normotermik grupta şok ya da hipotansif periyodu takiben oluşan diürezisi, hipotermik grupta kısmen oluşan idrar artışı ile karşılanamadığını gösterir. Glomerüler filtrasyon hızında her iki grupta reinfüzyondan sonra artış bulunması, hipotermimin de şok gibi glomerüler filtrasyon hızını azaltmasına bağlanabilir.^{18, 31}

Özet

DeneySEL hemorajik şokta orta derecede (31°C) hipotermimin böbrek fonksiyonlarına etkisini araştırmak amacıyla yapılan bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Yetiştirme Laboratuvarından

sağlanan, ağırlıkları 16-32 kg. arasında değişen 28 erkek ve dişi köpek kullanıldı.

Köpeklerin anestezisi Sodium Nembutal ile yapıldı. Femoral arter ve venleri kateterize edildi. Karın orta hattan pubisin altından bir insizyonla açılarak üreterler polietilen kateterle kateterize edildi. Arteriyel kan basıncı ve idrar akımları poligrafta kaydedildi.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde eşler ve gruplar arası farkın önem kontrolü için t testi uygulandı. Sunulan bu çalışma ile deneysel hemorajik şok için 50-60 mmHg basıncının reversibl kademeyi oluşturduğu ve zaman olarak da 90 dakikalık bekleme süresinin uygun olduğu sonucuna varıldı. Hipoterminin, şokta böbrek fonksiyonlarında bazı değişikliklere neden olduğu anlaşıldı. Glomerüler filtrasyon hızı, böbrek plazma akımı ve böbrek kan akımı hipotermiye rağmen şok döneminde önemli ölçüde azaldı.

KAYNAKLAR

1. Andjus, R. K.: Effect of hypothermia on the kidney, *Physiol. Ind. Hypothem., Nat. Acad. Sci-Nat. Res. Council, Wash., D. C.*, 1956, 214.
2. Angelakos, E. T., and Torres, J. C.: Cardiovascular physiology under hypothermia, *Int. Anesth. Clin.*, 2: 27, 1963.
3. Antos, R.: Influence of hypothermia and hyperthermia on survival time of dogs in hemorrhagic shock, *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, 56: 60, 1944.
4. Baue, A. E. and Sayeed, M. M.: Alterations in the functional capacity of mitochondria in hemorrhagic shock, *Surgery.*, 68: 41, 1970.
5. Bell, M. L., Herman, A. H., Smith, E. E., Egdahl, R. H., and Ruterberg, A. M.: *Surgery.*, 70: 341, 1971.
6. Blalock, A., and M. F. Mason: A comparison of effects of heat and those of cold in the prevention and treatment of shock, *Arch. Surg.*, 42: 1054, 1941.
7. Blatties, C. M. and Horvath, S. M.: Renal, cardiovascular and respiratory responses and their interrelationships during hypothermia, *Amer. J. Physiol.*, 192: 357, 1958.
8. Carriere, S., Thorburn, D. O., Morchoe, C. C. C., Barger, A. C.: Intrarenal distribution of blood flow in dogs during hemorrhagic hypotension, *Circ. Res.*, 19: 167, 1966.
9. Chaudry, I. H., and Baue, A. E.: Depletion and replenishment of cellular cyclic adenosine monophosphate in hemorrhagic shock, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 145: 877, 1977.
10. Chaudry, I. H., Sayeed, M. M., and Baue, E. A.: Depletion and restoration of tissue ATP in hemorrhagic shock, *Arch. Surg.*, 108: 208, 1974.
11. Chien, S.: Role of sympathetic nervous system in hemorrhage, *Physiol. Rev.*, 47: 214, 1967.

12. Hirasawa, H., Odaka, M., Tabata, Y.: Tissue blood flow in brain, liver renal cortex, and renal medulla in experimental hemorrhagic shock, *Crit. Care, Med.*, **5**: 141, 1977.
13. Hirasawa, H., Odaka, M., Nomura, Y.: The changes of cerebral hepatic and renal blood flows during hemorrhagic shock, *J. Jpn. Soc. Surg.*, **75**: 1094, 1975.
14. Johnson, G., and Baggett, C.: Red-cell fluid and electrolytes during hemorrhagic shock in the monkey, *Ann. Surg.*, **178**: 655, 1973.
15. İliçin, G., Bozer, A. Y.: Şok Patogenez ve tedavisi, II, Baskı Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1977.
16. Kando, Y., Turner, M. D., Benin, J. and Hardy, J. D.: Body responses and recovery after 2 1/2 hours of hypothermic circulatory arrest, *Surgery.*, **76**: 439, 1974.
17. Kanter, G. S.: Renal clearance of glucose in hypothermic dogs, *Amer. J. Physiol.*, **196**: 866, 1959.
18. Kanter, G. S.: Renal clearance of sodium and potassium in hypothermia, *Can. J. Biochem. Physiol.*, **40**: 113, 1963.
19. Kovach, A. G. B., Rosell, Sandor.: Blood flow, oxygen consumption and free fatty acid release in subcutaneous tissue during hemorrhagic shock in control and phenoxybenzamine treated dogs, *Cir. Res.*, **26**: 737, 1970.
20. Kutsal, A., Muluk, F. Z.: Uygulamalı Temel İstatistik. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, II. Baskı, Cihan Matbaası, Ankara, 1975.
21. Lauson, K. D., Bradley, S. E., Cournand, A.: The renal circulation in shock *J. Clin. Invest.*, **23**: 381, 1944.
22. Litwin, M. S.: Blood viscosity in shock, *Amer. J. Surg.*, **110**: 313, 1965.
23. Mc Millan, I. K. R., Machell, E. S.: The technique of induced hypothermia, *Brit. Med. Bull.*, **17**: 32, 1961.
24. Middleton, E. S., Mathews, R. E. and Shires, G. T.: Radiosulphate as a measure of the extracellular fluid in acute hemorrhagic shock, *Ann. Surg.*, **170**: 174, 1969.
25. Morales, P., Carrberry, W., Morello, A. and Morales, C.: Alterations in renal function during hypothermia in man, *Ann. Surg.*, **145**: 488, 1957.
26. Nelson, A. W.: Hypovolemic shock, *Veterinary Clinics of North America*, **6**: 187, 1976.
27. Page, L.B.: Effects of hypothermia on renal function, *Am. J. Physiol.*, **181**: 171, 1955.
28. Powers, R. S.: Relation of acutetubuler necrosis to shock and the effect of mannitol, *Amer. J. Surg.*, **110**: 330, 1965.
29. Ritlenhouse, E. A., Mohri, H., Reichenbach, D. D. and Merendio, K. A.: Morphologic alterations in vital organs after prolonged cardiac arrest at low body temperatures, *Ann. Thorac. Surg.*, **13**: 564, 1972.
30. Segar, W. E., Riley, P. A. and Barila, T. G.: Urinary Composition during hypothermia, *Amer. J. Physiol.*, **185**: 528, 1956.
31. Segar, W. E.: Effect of hypothermia on tubuler transport mechanisms, *Amer. J. Physiol.*, **195**: 91, 1958.
32. Selkurt, E. E.: Current status of renal circulation and related nephron function in hemorrhage and experimental shock. 1. Vascular mechanisms, *Cir. Shock.*, **1**: 3, 1974.

33. Shoemaker, W. C., Walker, W. F., and Türk, L. N.: Role of the liver in the development of hemorrhagic shock, *Surg. Gynec. and Obst.*, **112**: 327, 1961.
34. Shoemaker, W. C.: Pathophysiologic mechanisms in shock and their therapeutic implications, *Am. J. Surg.*, **110**: 337, 1965.
35. Shoemaker, W. C., Walker, W. F., and Moore, F. D.: Hepatic blood flow in hemorrhagic shock, *Surg. Forum*, **9**: 30, 1959.
36. Smith, H. W.: Principles of Renal physiology. Oxford University Press, New, York., 1956.
37. Tanner, George, A., and Ewald, E. Selkurt.: Kidney function in the squirrel monkey before and after hemorrhagic hypotension, *Am. J. Physiol*, **219**: 597, 1970.
38. Wilson, J.N., Marshall, S.B., Beresford, V., Montgomery, D., Jenkins, and Swan. H.: Experimental hemorrhage: Dilatereous effect of hypothermia on survival and comparative evaluation of plasma volume changes, *Ann. Surg.*, **144**: 696, 1956.
39. Zweifach, B. W.: Mechanism of blood flow and fluid exchange in microvessels: Hemorrhagic hypotension model, *Anesthesiology.*, **41**: 157, 1974.

Enfluranın Sistemik ve Splanknik Hemodinamiye Etkisi

Dr. Ahmet Tutan* / **Dr. Zahide Elar**** / **Dr. Ahmet H. Öztürk*****

Giriş

Enfluran anestezisi sırasında oluşan sistemik ve splanknik değişmeler insanda ve deney hayvanlarında geniş şekilde incelenmiştir.¹⁻⁸ Enfluran anestezisi sırasında genel kardiyodepresif etkinin ortaya çıktığı ve splanknik kan akımı ile splanknik oksijen tüketiminde azalma olduğu bildirilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmaların çoğunda splanknik kan akımı ölçümü için elektromagnetik flovmetreler kullanılmıştır.⁹⁻¹³

Bu çalışmanın amacı enfluran anestezisi sırasında, indosiyanin yeşili ile ölçülen fonksiyonel karaciğer kan akımında meydana gelen değişmeleri, sistemik hemodinami ve total oksijen tüketimi ile ilişkili olarak araştırmaktır.

Materyal ve Metot

Ağırlıkları 15 ila 18 kg arasında değişen 10 sokak köpeği kullanıldı. Hayvanlar deney öncesinde 12-16 saat kadar aç bırakıldı ve premedikasyon yapılmadı.

Anestezi: İndüksiyon İV uygulanan 25 mg/kg pentobarbital ile sağlandı. Hayvanlar entübe edildikten sonra mekanik solunuma (Pulmomat, Dräger, Lübeck, Batı Almanya) başlandı. %30 O₂ ve %70 N₂O karışımı ile, normokapnik koşullar sağlanacak şekilde solunum hızı ve tidal volüm ayarlandı. Metabolik asidoz oluştuğunda sodyum bikarbonat ile düzeltildi.

* Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kürsüsü Direktörü.

** Aynı Fakülte Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kürsüsü Doçenti.

*** Aynı Fakülte, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kürsüsü Uzman Asistanı.

Cerrahi İşlemler: Sol femoral artere bir kateter (Angiocath-Deseret Cat no 2852, Utah, ABD) yerleştirildi ve ucu abdominal aorta içinde 5 cm kadar ilerletildi. Bu kateter ortalama aorta basıncı (OAB) ölçümü için monitöre (Cat no 120 33165 Fritz Hellige Co, Freiburg, Batı Almanya) bağlandı. OAB ve nabız sayısının monitörden izlenmeye başlandığı anda, arteriyel kan gazları ve pH tayini için bir kan örneği alındı. Bu an, ölçümler yönünden "sıfır anı" olarak kabul edildi.

Sol femoral ven kateterize edildi ve deney boyunca bu kateterden 0,3 mg/ml süksametoniyum içeren izotonik sodyum klorür solüsyonu 5 ml/kg/saat hızı ile infüze edildi.

Sol juguler vene indosiyanın yeşili (İY) enjeksiyonu için kullanılacak katater yerleştirildi.

Karın 10-12 cm. lik median bir kesi ile açıldı. Yeterli hemostaz sağlanmasına özen gösterildi. Sağ jugular vene bir 7 F katater (Unipolar Electrode Catheter Çat no 001491, USCI Mass, ABD) yerleştirildi ve ilerletilerek sol hepatic vene girmesi sağlandı. Katater, karaciğer yüzeyinden palpe edilinceye kadar ilerletilmeye devam edildi, sonra 5-7 mm kadar geri çekildi.¹⁴ Hafif bir aspirasyon ile kanın rahatça geldiği saptandıktan sonra kataterin lümeni heparinli solüsyonla (5 IU/ml) dolduruldu.

Sağ femoral venden kalp debisi ölçümünde kullanılmak üzere bir Swan-Ganz katateri (Model 93 A-118-7F Edwards Lab, Santa Ana, CA, ABD) yerleştirildi ve basınç traseleri gözlenerek pulmoner artere geçmesi beklendi.

Isı, bir rektal ısı probu ile monitörize edildi ve deney boyunca ısının 1°C dan fazla değişmesi önlendi.

Hazırlık safhası, "Sıfır anı" na göre, yaklaşık 90 dakika sürdü. Hazırlık safhasının tamamlanmasından sonra 120. dakikaya kadar, hayvanın stabilizasyonu için yaklaşık 30 dakika beklendi. Bu dönemde ilave pentobarbital verilmedi. 300. dakikada deney son verildi.

1-15 dakikada bir yapılan ölçümler: Bu ölçümler, "Sıfır anı" ndan 300. dakikaya kadar, çalışmamızın sağlıklı koşullar altında olup olmadığını kontrol edebilmek ve bazı hesaplamalarda kullanılmak üzere her 15 dakikada bir tekrarlandı.

Nabız ve vücut ısısı: Nabız sayısı, OAB kayıtlarından okundu. Vücut ısısı rektal prob ile izlendi.

Kan Basıncı: Ortalama aorta basıncı (OAB), abdominal aortadaki kataterin bir shatham transdüserine bağlanması ile monitörize edildi.

Kan Gazları ve pH: Sol femoral arterden alınan kan örneklerinde pH, PaO₂, PaCO₂, bikarbonat ve BE ölçümleri yapıldı.

II- DeneY Ölçümleri: Bu başlık altında toplanan parametrelerle ilgili ölçümler 4 kez tekrarlandı. İlk ölçüm 120. dakikada (kontrol); ikinci ölçüm 135-150. dakikalar arasında % 3 ve daha sonra % 2 konsantrasyonda enfluran uygulamasını takiben 180. dakikada (indüksiyon dönemi); üçüncü ölçüm % 2 enfluran uygulaması sürerken 240. dakikada (idame dönemi); ve dördüncü ölçüm enfluranın kesilmesinden 30 dakika sonra yani 285. dakikada (kendine gelme dönemi) yapıldı.

Sadece Hb ve Ht değerleri, deney hayvanının başlangıçtaki değerlerini de bilmek amacıyla "sıfır anı" nda da ölçüldü.

Hemoglobin (HB) ve Hematoksit (Ht): Bu ölçümler sağ atriyumdan alınan kan örneklerinde yapıldı. Hb ölçümü için Mercotest' den yararlanıldı ve Ht ölçümü için mikrohematokrit yöntemi kullanıldı.

Karaciğer Kan Akımı (KKA): KKA ölçümü için indosiyanın yeşilinin (Cardio Green, Hynson, Westcoot and Dunning, ABD) "tek enjeksiyon yöntemi"nden yararlanıldı.¹⁴⁻²²

Hazırlanan İY solüsyonu 0,5 mg/kg hesabıyla sağ jugular venden enjekte edildi. Femoral arteriyel (afferent) ve hepatic venöz (efferent) kataterden 2'şer ml. lik kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin ayrılan plazmaları içindeki İY konsantrasyonu; bir "plazma körü" ve bir "standart solüsyona" karşı spektrofotometrede (Cat no 33-31-72, Spectronic 20, Bauch and Lamb, NY, ABD) okunarak hesaplandı.

Kardiyak İndeks (KI): Kalp debisi, termodilüsyon yöntemi ile bir kalp debisi aygıtından (Thermodilution Cardiac Output Computer, Model 9510, Edwards Lab, Santa Ana, CA ABD) yararlanılarak ölçüldü. KI, kalp debisinin vücut yüzeyine (m²) oranlanması ile hesaplandı.

Vasküler Rezistanslar: Total periferik rezistans (TPR), ortalama aorta basıncının kalp debisine ve splanknik vasküler rezistans (SVR), ortalama aorta basıncının karaciğer kan akımına bölünmesiyle hesaplandı. Alt vena kava basıncı 0 mm Hg kabul edildi.

Oksijen Tüketimleri: Femoral arter, sağ atriyum ve hepatic venden aynı anda alınan kan örneklerinde oksijen saturasyonları okundu (Micro Reflection Oxymeter- 405802, AOC, NY, ABD) ve oksijen volümleri hesaplandı.

Arteriyel ve sağ atrium oksijen volümleri farkının kalp debisi ile çarpımından total oksijen tüketimi (TOT), arteriyel ve hepatic ven oksijen volümleri farkının KKA ile çarpımından da splanknik oksijen tüketimi (SOT) hesaplandı.

TABLO I
ENFLURANIN SİSTEMİK VE SPLANKNİK HEMODİNAMİYE ETKİSİ

	N	OAB	KI	TPR	TOT	KKA	SVR	SOT
Kontrol	\bar{x} 144.00	129.50	2.12	0.048	6.47	46.07	0.150	2.93
	SD \mp 5.812	\mp 6.122	\mp 0.103	\mp 0.003	\mp 0.091	\mp 2.597	\mp 0.014	\mp 0.223
İndüksiyon	\bar{x} 130.40	82.50	1.53	0.041	5.73	30.40	0.149	2.41
	SD \mp 4.183	\mp 6.842	\mp 0.065	\mp 0.004	\mp 0.141	\mp 1.657	\mp 0.014	\mp 0.187
	% $-$ 9.44	$-$ 36.71	$-$ 26.77	$-$ 12.36	$-$ 11.37	$-$ 32.18	$-$ 0.95	$-$ 16.41
	p n.s.	$<$ 0.01	$<$ 0.01	$<$ 0.01	$<$ 0.01	$<$ 0.01	n.s.	$<$ 0.05
İdame	\bar{x} 128.00	88.00	1.44	0.046	5.47	29.34	0.157	2.44
	SD \mp 4.770	\mp 7.000	\mp 0.031	\mp 0.04	\mp 0.206	\mp 1.772	\mp 0.019	\mp 0.194
	% $-$ 11.11	$-$ 32.60	$-$ 30.59	$-$ 0.87	$-$ 15.47	$-$ 36.13	$+$ 3.95	$-$ 16.28
	p n.s.	$<$ 0.01	$<$ 0.01	n.s.	$<$ 0.01	$<$ 0.01	n.s.	$<$ 0.05
Kendine	\bar{x} 135.80	101.00	1.43	0.054	5.70	29.69	0.179	2.44
	SD \mp 4.770	\mp 4.702	\mp 0.037	\mp 0.002	\mp 0.183	\mp 2.201	\mp 0.014	\mp 0.231
	% $-$ 5.69	$-$ 21.60	$-$ 31.35	$+$ 17.05	$-$ 6.57	$-$ 34.55	$+$ 23.94	$-$ 15.19
	p n.s.	$<$ 0.01	$<$ 0.01	$<$ 0.01	$<$ 0.01	$<$ 0.01	$<$ 0.05	$<$ 0.05

Kullanılan kısaltmalar: N, nabız (atım sayısı/dk); OAB, ortalama aorta basıncı (torr); KI, kardiyak indeks (L/dk/m²); TPR, total periferik rezistans (torr/ml.dk-1); TOT, total oksijen tüketimi (ml/dk/kg); KKA, karaciğer kan akımı (ml/dk/kg); SVR, splanknik vasküler rezistans (torr/ml.dk-1); SOT, splanknik oksijen tüketimi (ml/dk/kg).

\bar{x} = Ortalama SD = Standart deviasyon % = Kontrolde göre % değişme p = Önembilik ns = (P > 0.05) Önemsiz

Bulgular

120. dakikadaki "kontrol", 180. dakikadaki "birinci ölçüm", 240. dakikadaki "ikinci ölçüm", ve 285. dakikadaki "kendine gelme dönemi" ölçümünden elde edilen sonuçlar, bunların kontrol değerlerine göre gösterdikleri yüzde değişimleri ve bu değişimlerin önemlilik dereceleri Tablo I'de (kontrol değerleri ile birlikte) özetlendi.

Nabızda; istatistiksel olarak anlamlı bulunan fakat kliniksel önem taşımayan bir değişikliğin gözleendiği "kendine gelme dönemi" dışında anlamlı bir değişiklik olmadı.

OAB; enfluran uygulanması başlandıktan sonra (% 3 enfluran uygulanmasını izleyen dönemde) en fazla olmak üzere anlamlı bir düşme gösterdi. Kendine gelme dönemi sırasında, bir önceki ölçüme göre yükselme göstermesine karşın yine de kontrol değerine göre anlamlı şekilde düşük bulundu.

KI; enfluran uygulamasının başlamasıyla anlamlı şekilde düştü ve ikinci ölçümde de düşmeye devam edip kendine gelme sırasında da değişmedi.

TPR; OAB ile paralel bir seyir göstererek enfluran uygulamasının başlaması ile anlamlı bir düşme gösterdi. Ancak uygulamanın devamı sırasında başlangıçtaki değere döndü. Kendine gelme döneminde ise, anlamlı bir yükselme göstererek kontrol değerinin üstüne çıktı.

TOT; enfluran uygulaması sırasında giderek düştü, kendine gelme sırasında ise bir miktar yükselme gösterdiyse de kontrolün anlamlı şekilde altında kaldı.

KKA'da; enfluran uygulandıği sürece hemen hemen KI'in gösterdiği değişime paralel anlamlı bir düşme saptandı.

SVR; "kendine gelme dönemi"ne kadar minimal ve anlamsız bir yükselme gösterdi.

SOT; "kendine gelme dönemi" ne kadar anlamlı bir düşme ile TOT'e paralel bir seyir gösterdi. Ancak daha sonra TOT'nin yükselmesine karşı, SOT'i hemen hemen sabit kaldı.

Tartışma

Bu çalışmada bazal anestezi olarak normokapnik koşullarda uygulanan "pentobarbital-N₂O- Suksametonyum" yönteminin seçiminden amaç; pentobarbitalin hipnotik etkisini N₂O'in analjezik etkisi ile destekleyerek cerrahi girişime olanak sağlamak ve sempatik sinir sistemin-

deki aşırı uyarılmanın önüne geçilerek yanıtıcı sonuçlara varmaktan kaçınılmaktır. N_2O 'ın köpekte dolaşım sal etkilerinin kontrol değerlerinde anlamlı değişiklik yapmayacak ölçüde olduğu saptanmıştır.²³

Asid baz dengesi, mekanik ventilasyon, cerrahi stimilasyon gibi dolaşım sal parametreleri etkileyebilecek diğer faktörlerin etkileri, spesifik önlemlerle ve bir stabilizasyon periyodunun mevcudiyeti ile minimal düzeyde tutulmaya çalışıldı.

Enfluranın nabız üzerine etkisini konu alan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu çalışmalardan bir kısmı enfluranın gerek insanda^{1, 2, 4, 5} ve gerekse köpekte³ nabzı arttırdığını bildirmektedir. Diğer taraftan deney hayvanlarında yüksek başlangıç nabız zemininde enfluran uygulanmasının nabızda bir düşme meydana getirdiği saptanmıştır.^{6, 7, 8, 24} Bizim sonuçlarımız enfluranın nabızda düşmeye neden olduğunu bildiren çalışmalarınkine uymaktadır. Bu bulgu, başlangıçta nabzın normal istirahat değerlerine yakın olduğu hallerde unfluran uygulanmasının; muhtemelen düşen kan basıncı nedeniyle baroreseptörler aracılığı ile kompensatris bir mekanizmayı harekete geçirerek bir artışa, öte yandan başlangıçta nabzın yüksek olduğu hallerde direkt negatif kronotrop etkisiyle nabızda bir düşmeye neden olduğu şeklinde yorumlanmaktadır.^{7, 8}

Enfluranın kalp debisi üzerine etkisi tartışılmalı olmakla beraber, insanlarda kalp debisinin anlamsız olarak etkilendiğini ileri süren bazı araştırmacılar^{2, 5} dışında genel kanı, enfluranın değişen konsantrasyonlarında insanda^{4, 25} ve deney hayvanlarında^{3, 6, 7, 26, 27} belligin kalp debisi düşüşüne neden olduğu noktasında toplanmaktadır. Enfluranın kalp debisi ve nabızda birlikte meydana getirdiği düşme şeklindeki değişmelerin değerlendirilmesi, atım volümünde önemli bir düşme olduğunu göstermektedir ki bu sonuç enfluranın kardiyodepresif özellikleri ile açıklanabilir.

Enfluran anestezisinde görülen bu kardiyovasküler depresyon kısmen sempatik aktivitenin deprese olmasına²⁷ bağlı olduğu kadar, diğer taraftan myokardiyal kontraktibilitenin doza bağımlı olarak²⁶ depresyonu ile de ilgilidir. Enfluran altında myokardiyal güç doza bağımlı olarak düşmekte ve bu sırada myokardiyal kan akımı ve O_2 ekstraksiyonu koşut olarak azaltılmaktadır.^{3, 25} Ancak deneysel olarak yaratılan maksimal sempatik depresyon sırasında uygulanan propranolol'ün kardiyak depresyonu arttırıcı yönde etki etmesi,^{6, 26} aslında deprese olmuş kalp gücünün sempatik aktivite sayesinde makul bir düzeyde tutulabildiğine işaret etmektedir.

Enfluran uygulaması sırasında düşen kardiyak debiye karşı beklenen vasküler yanıt ortaya çıkmamıştır. Ancak ayılma fazının sonunda düşmeye devam eden kardiyak debiye karşı normal vasküler yanıt belirmiş ve TPR inisyalin üzerine yükselmiştir. Bu, ayılma fazının sonunda OAB'nda inisyale doğru olan yükselmeyi de açıklamaktadır. Enfluran anestezisi altında meydana gelen TPR azalması, enfluranın sempatik sinir sistemi aktivitesine ve vasküler düz kasa etkisi ile açıklanabilir. Enfluran, sempatik sinir aktivitesinin konsantrasyonu ile bağımlı olarak deprese etmektedir.^{1, 24, 27-30}

Sempatik aktivitedeki bu depresyon hem santral hem de periferik komponentlere sahip olabilir. Enfluran medüller veya spinal kordon veya her ikisindeki depresör nöronları etkilemeksizin pressör nöronları belirgin şekilde deprese etmektedir.²⁷ Enfluranın, barostatik refleksi bozmadığı gösterilmiştir.²⁷ Bu nedenle AOB düşmesinin barostatik inhibisyonunda bir azalma meydana getirerek sempatik aktivitenin artmasına neden olacağı beklenmesine karşın, enfluran anestezisinin söz edilen santral sempatik depresif etkisi dolayısı ile sempatik aktivitede artma gözlenmez. Bu varsayımı destekler şekilde, enfluran uygulaması sırasında spontan veya stimülasyona bağımlı katekolamin sekresyonunda bir düşme olduğu saptanmıştır.²⁴ Aynı çalışmada sempatik ganglion transmisyonunun enfluran konsantrasyonuna bağlı olarak depresyonunun gösterilmiş olması, bu anesteziik maddenin sempatik aktiviteyi periferde de deprese ettiğini telkin etmektedir.²⁸

Sempatik aktivitedeki depresyon dışında TPR'da azalma yapabilecek diğer bir faktör, vasküler düz kasların inhibisyonudur. Enfluranın uterus düz kasının kontraktibilitesini de deprese ettiğinin gösterilmiş olması,³¹ böyle bir mekanizmanın mevcut olduğu ihtimaline işaret etmektedir.

Yukarıda söz edilen şekilde enfluran anestezisi altında düşen kalp debisi karşısında vasküler yanıtın ortaya çıkmamış olması gözlenen belirgin OAB düşmesini açıklayabilir. Bu nedenle, normalde görülmesi beklenen "kardiyak debi-TPR" arasındaki ters yönlü ilişki ortaya çıkmamıştır ($r = -0.2138$) ve OAB kardiyak indekse bağımlı kalmıştır.

Enfluranın beyin, böbrek, iskelet kası ve özellikle myokarda O_2 tüketimini azaltarak TOT'ni düşürdüğü gösterilmiştir.²⁵ Oksijen tüketiminin sempato-adrenal aktivite ile ilişkili olması, sempatik depresyonun TOT düşmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

Enfluran uygulaması sırasında KKA'nda KI'e paralel şekilde önemli bir düşme olmuş ve kendine gelme döneminde yine KI'ine benzer bir yükselme saptanmıştır. Bu bulgu KKA'nın en önemli belirleyicisi-

nin kalp debisi olduğu görüşüne³²⁻³⁴ uygundur. Nitekim "KKA-kalp debisi" arasında bir ilişkinin bulunmuş olması ($r=0,7837$) da bunu desteklemektedir.

Enfluran uygulaması sırasında SVR'da önemli bir değişiklik görülmezken, enfluranın kesilmesinden sonra SVR'nin anlamlı bir yükselme göstermiş olması enfluran anestezisinin ortaya çıkması beklenen sempatik vasküler yanıtı engellediği görüşünü desteklemektedir.^{1, 24, 27-30}

Irestedt ve Andreen⁷ enfluran anestezisi altında SVR'da normal yanıtın ortaya çıkmasının şu nedenlere bağlanabileceğini ileri sürmektedirler:

- a) Santral sempatik depresyon veya sempatik ganglion depresyonuna bağlı olarak azalan sempatik deşarj hızı,
- b) Sempatik deşarjın splanknik rezistan damarlar üzerine etkisinin azalması veya vasküler düz kas üzerine direkt myojenik depresyon,
- c) Splanknik kan akımının otoregülasyonu.

Enfluran anestezisi sırasında sempatik aktivitedeki maksimal azalma halinde bile sempatik uyarılara karşı vasküler yanıt bir dereceye kadar korunmuştur. Buna uygun olarak sempatik aktivitenin daha da azalması karşısında kan basıncında buna uyan bir düşme ortaya çıkar.²⁷ Enfluran ile santral sempatik aktivite azalması yanında sempatik ganglion transmisyonu bozulması da²⁸ SVR'nin düşmesine katkıda bulunur. Splanknik vasküler yatağın kan akımını ayarlamak üzere bir otoregülatuar mekanizmaya sahip olduğu bilinmektedir ki bu mekanizma ile karaciğerin metabolik gereksinmelerine göre SVR değişebilir.^{35, 36}

Köpeklerde enfluranın organ oksijen tüketimleri üzerine etkisini inceleyen Theye ve Michenfelder²⁵ SOT'de anlamlı bir düşme meydana geldiğini, ancak bu azalmanın oksijen transportundaki bir yetmezlikle açıklanamayacağını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmacılarca SOT, KKA'nı yakından izlemekte ve bu akımı azaltan koşullar SOT'nin de azalmasına katkıda bulunmaktadır.

Price ve arkadaşları³⁷ genel anesteziklerin bölgesel kan akımını oksijen tüketiminden daha çok düşürerek splanknik visseral hipoksi meydana getirebilecekleri görüşünden hareket ederek çeşitli anestezikler için splanknik kan akımında oluşan değişmeyi oksijen tüketiminde oluşan değişmeye oranlayarak sıralama yoluna gitmişlerdir. SOT'nde hepatic kan akımına uygun bir düşmenin bulunmasının anestezisi sırasında hipoksi sorununu azaltacağını ileri sürmüşler, fakat bir hipoksi kanıtı bulamamışlardır. Bu çalışmanın sonuçları Price ve arkadaşlarının önerdiği şekilde yorumlanırsa enfluran için 0.76 değeri elde edilir.

Bu sayı, enfluran anestezisi sırasında splanknik dolaşım açısından perfüzyonun oksijen tüketiminden daha fazla düşme gösterdiğini işaret eder.

Enfluran anestezisi altında, karaciğer ve preportal dokuların kan akımını elektromagnetik flowmetre ile ölçerek yaptıkları bir çalışmada bu çalışmanın uyan sonuçlar elde etmiş olmalarına karşın Irestedt ve Andreen⁷ daha değişik bir yorum getirmektedirler. Bu iki araştırmacı kendilerine ait önceki çalışmaları kaynak göstererek, halotana kıyasla enfluran anestezisinin hepatic kan akımı ve oksijen tüketiminde daha az bozukluk meydana getirdiğini ileri sürmektedirler.

Sonuç olarak enfluranın atım volümünde anlamlı bir azalma yaptığı ve bu etki karşısında normal vasküler yanıtın ortaya çıkmadığı gözlenmiştir. Bu sonuç muhtemelen sempatik aktivitenin depresyonuna bağlanabilir. KKA'nda kalp debisindeki düşüğe paralel bir azalma olurken, SOT nisbeten daha az düşmektedir. Bu özelliklerine bakılarak enfluranın sistemik ve splanknik hemodinami yönünden sınırda olan vakalarda ihtiyatla kullanılması gerektiği kanısına varılmıştır.

Özet

Enfluran anestezisi altındaki 10 köpekte; nabız, ortalama aorta basıncı, kardiyak indeks, total periferik rezistans, total oksijen tüketimi, karaciğer kan akımı, splanknik vasküler rezistans ve splanknik oksijen tüketimi gibi, sistemik ve splanknik hemodinamiye ait çeşitli parametrelerdeki değişiklikler incelendi.

Elde edilen sonuçlar; enfluranın önemli bir kardiyodepresif etkiye sahip olduğu ve bu etki karşısında, muhtemelen sempatik aktivite depresyonuna bağlı olarak, normal kardiyovasküler yanıtın ortaya çıkmadığı şeklinde yorumlandı. Ayrıca enfluranın, karaciğer kan akımında bir azalma oluşturduğu ve bu sırada splanknik oksijen tüketiminin kan akımı ile kıyaslanmayacak derecede yüksek kaldığı saptandı.

Bu özellikleri nedeni ile enfluranın, sistemik ve splanknik hemodinami yönünden sınırda olan vakalarda ihtiyatla kullanılması gerektiği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Heinberg, J. K., Wiberg, J. F., Skovsted, P.: Heart rate changes caused by enflurane and halothane anaesthesia in man. *Acta Anaesth Scand Suppl.* 67: 59, 1978.
2. Levesque, P. R., Nanagas, V., Shanks, C., Shimosato, S.: Circulatory effects of enflurane in normocarbic human volunteers. *Can. Anaesth Soc. J.* 21: 580, 1974.
3. Merin, R. G., Kumazawa, T., Luka, N. L.: Enflurane depresses myocardial function, perfusion and metabolism in the dog. *Anesthesiology* 45: 501, 1976.

4. Virtue, R. W., Lund, L. O., Phelps, M. K., Vogel, J. H. K., Beckwith, H. and Heron, M.: Difluoromethyl 1, 1, 2-Trifluoro-2-chloro-ethylene as an anaesthetic agent: Result with dogs, and a preliminary note on observations with man. *Can. Anaesth Soc. J.* **13**: 223, 1966.
5. Christensen, V., Sorensen, M. B., Klauber, P. V. and Skovsted, P.: Haemodynamic effects of enflurane in patients with valvular heart disease. *Acta Anaesth Scand Suppl* **67**: 34, 1978.
6. Horan, B. F., Prys-Roberts, C., Hamilton, W. K. and Roberts, J. G.: Hemodynamic responses to enflurane anaesthesia and hypovolemia in the dog and their modification by propranolol. *Brit. J. Anaesth* **49**: 1189, 1977.
7. Irestedt, L. and Andreen, M.: Hemodynamics and oxygenation of the preportal and hepatic tissues during enflurane anesthesia in the dog. *Acta Anaesthesiol Scand* **23**: 13, 1979.
8. Ritzman, J. R., Erickson, H. H. and Miller, E. D.: Cardiovascular effects of enflurane and halothane on the Rhesus monkeys. *Anesth Analg.* **55**: 85, 1976.
9. Andreen, M., Irestedt, L. and Zetterström, B.: The different responses of the hepatic arterial bed to hypovolaemia and to halothane anaesthesia. *Acta Anaesth Scand.* **21**: 457, 1977.
10. Boettner, R. B., Ramachandran, P. R., Gann, D. S. and Barnes, K.: Effects of halothane and cyclopropane on femoral and hepatic blood flow in shocked dogs. *Anesth Analg.* **47**: 213, 1968.
11. Drapanas, T., Kluge, D. N. and Schenk, W. G.: Measurement of hepatic blood flow by bromsulphalein and by the electromagnetic flowmeter. *Surgery.* **43**: 1017, 1960.
12. Galindo, A.: Hepatic circulation and hepatic function during anesthesia and surgery. *Can. Anaesth Soc. J.* **12**: 262, 1965.
13. Hopkinson, B. R. and Schenk, W. G.: The electromagnetic measurement of liver blood flow and cardiac output in conscious dogs during feeding and exercise. *Surgery.* **63**: 970, 1968.
14. Teranaka, M. and Schenk, W. G.: Hepatic blood flow measurement. A comparison of the indocyanine green and electromagnetic techniques in normal and abnormal states in the dog. *Ann. Surg.* **185**: 58, 1977.
15. Banaszak, E. F., Stekiel, W. J., Grace, R. A. and Smith, J. J.: Estimation of hepatic blood flow using a single injection dye clearance method. *Amer. J. Physiol.* **198**: 877, 1960.
16. Hunton, D. B., Bollman, J. L. and Hoffman, H. N.: Hepatic removal of indocyanine green. *Proct Staff Meet Mayo Clin.* **35**: 752, 1960.
17. Ketterer, S. G., Wiegand B. D. and Rapaport, E.: Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green and its use in estimation of hepatic blood flow in dogs. *Amer. J. Physiol.* **199**: 481, 1960.
18. Rapaport, E., Ketterer, S. G. and Wiegand B. D.: Hepatic clearance of indocyanine green. *Clin. Res.* **7**: 289, 1959.
19. Reemtsma, K., Hottinger, G. C., DeGraff, A. C. and Creech, O.: Studies of hepatic function and blood flow using indocyanine green. *Clin. Res.* **8**: 77, 1960.
20. Reemtsma, K., Hottinger, G. C., DeGraff, A. C. and Creech, O.: The estimation of hepatic blood flow using indocyanine green. *Surg. Gynec. Obstet.* **110**: 353, 1960.

21. Spurr, G. B., and Dwyer, N. J.: Hepatic blood flow and indocyanine green disappearance in hyperthermia and endogenous fever. *J. Appl. Physiol.* **32**: 362, 1972.
22. Stekiel, W. J., Kampine, J. P., Banaszak, E. F. and Smith, J. J.: Hepatic clearance of indocyanine in the dog. *Amer. J. Physiol.* **198**: 881, 1960.
23. Manders, T. W. and Vatner, S. F.: Effects of sodium pentobarbital anesthesia on left ventricular function and distribution of cardiac output in dogs with particular reference to the mechanism for tachycardia. *Circ. Res.* **39**: 512, 1976.
24. Göthert, M. and Wendt, J.: Inhibition of adrenal medullary catecholamine secretion by enflurane, I. *Anesthesiology* **46**: 400, 1977.
25. Theye, R. A. and Michenfelder, J. D.: Whole body and organ VO_2 changes with enflurane, isoflurane and halothane. *Brit. J. Anaesth.* **47**: 813, 1975.
26. Horan, B. F., Prys-Roberts, C., Hamilton, W. K. and Roberts, J. G.: Interaction of enflurane anaesthesia, beta receptor blockade and blood-loss in the dog. *Brit. J. Anaesth.* **48**: 817, 1976.
27. Skovsted, P. and Price, H. L.: The effects of ethrane on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity, and barostatic reflexes. *Anesthesiology.* **36**: 257, 1972.
28. Göthert, M. and Wendt, J.: Inhibitor of adrenal medullary catecholamine secretion by enflurane, II. *Anesthesiology.* **46**: 404, 1977.
29. Makelainen, A.: Effects of enflurane and fluroxene on lipid and carbohydrate metabolism in rats. *Med. Biol.* **52**: 269, 1974.
30. Smith, N. Ty., Calverley, R. K., Prys-Roberts, C., Eger, E. I. and Jones, C. W.: Impact of nitrous oxide on the circulation during enflurane anesthesia in man. *Anesthesiology.* **48**: 345, 1978.
31. Munson, E. S. and Embro, W. J.: Enflurane, isoflurane and halothane and isolated human uterine muscle. *Anesthesiology* **46**: 11, 1977.
32. Batchelder, B. M. and Cooperman, L. H.: Effects of anesthetics on splanchnic circulation and metabolism. *Surg. Clin. North Amer.* **4**: 787, 1974.
33. Bradley, S. E.: The circulation and the liver. *Gastroenter.* **44**: 403, 1963.
34. Cooperman, L. H.: Effects of anesthetics on the splanchnic circulation. *Brit. J. Anaesth.* **44**: 967, 1972.
35. Guyton, A. C.: *Textbook of medical Physiology.* 5. ed., Saunders, Philadelphia. 1976.
36. Mountcastle, V. B.: *Medical Physiology.* Vol II, CV. Mosby, Saint Louis 1974.
37. Price, H. L., Deutsch, S., Davidson, A., Clement, A. J., Behar M. G. and Epstein, R.: Can general anesthetics produce splanchnic visceral hypoxia by reducing regional blood flow? *Anesthesiology.* **27**: 24, 1966.

Fötal, Neonatal, Genç, Ergin ve Yaşlı Kobaylarda Thymus'un Evolusyon ve Envolusyonu ile bu Periyodlarda Meydana Gelen Değişikliklerin Makroskopik, Mikroskopik ve Histokimyasal Metotlarla Araştırılması

Dr. Ragıba Zağyapan*

Giriş

Ş on on yıldan beri üzerinde titizlikle durulan konulardan biri olan thymus'un, immünolojik yönden büyük bir önem taşıdığı anlaşılmış, bu bakımdan organ son yılların popüler konularından biri haline gelmiştir. Bunun için thymus'un evolusyon ve envolusyonu ile bu periyodlarda meydana gelen değişiklikleri incelemek amacı ile değişik yaş ve cinsiyet-teki kobaylar üzerinde araştırma yapılmıştır.

İnsanlarda ve memelilerde thymus 3'üncü yutak cebinin endodermal epiteli ve bunun çevresinde toplanan mezodermal elamanlardan gelişir. Thymus'un yapısında bulunan hücrelerin orijini hakkında yapılan çeşitli çalışmalar sonucu, birçok görüşler ortaya atılmış ve tartışılmıştır. Bazıları lenfosit veya timosit adı verilen hücrelerin endodermal epitelden meydana geldiklerini ileri sürmüşler ve thymus lenfosit'lerini mezenşimal lenfosit'lerden ayırmak için timosit demişlerdir.^{1, 2, 6}

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

Medulla, gelişim sırasında reticulum hücrelerini yapan epitelyumun hipertrofisi ve buradaki lenfosit'lerden çoğunun başka bölgeler göçü veya dejenerasyonu sonucu yapısal özelliğini kazanır. Medullanın teşekkülü ile birlikte, burada yer alan reticulum hücrelerinden bazılarının dejenerasyonu ve bunun etrafını başka reticulum hücrelerinin kon-santrik tabakalar halinde sarması ile thymus için karakteristik olan Hassall cisimcikleri teşekkül eder.²

Doku kültürleri ve transplantasyon teknikleriyle yapılan çalışmalarda: thymus gelişmesinde, mezenseşimal ve epitelyal dokular arasındaki karşılıklı etkiye bağlı endüktif mekanizmanın rol oynadığı sonucuna varılmıştır.¹

Thymus insanlarda mediastinum'un ön ve üst kısmında yer alır. Thymus'un ağırlığı doğumdan puberteye kadar, vücut ağırlığına oranla thymus lehine bir artış gösterir. Bundan sonra hayat boyunca küçülür. Kobay ve tavuklarda boynun iki yanında ayrı ayrı loblar halinde bulunur.²

Thymus yapısı itibarıyla bir lenfoid organ olarak kabul edilir. Bir iç salgı organının karakteristik yapısına sahip değildir. Fakat glandula suprarenalis ve gonadla'ın fonksiyon durumu ile ilgili olarak değişiklikler göstermesi ve puberteye kadar kuvvetli bir gelişme gösterdiği halde, seksüel olgunluğun başlamasından sonra gerilemesi bu organın gelişim üzerine etkisi olan bir iç salgı fonksiyonu gösterdiği kanısını uyardırmaktadır.⁶

Materyel ve Metot

Bu araştırmada, 2'si embriyo, 11'i fötüs, olmak üzere 38 adet kobaydan yararlanıldı. Embriyolar dışındaki 36 kobaydan 13'ü dişi 23'ü ise erkekti.

Yaş, cins ve ağırlıkları kaydedilen kobaylar etersülfirik inhalasyonu ile öldürüldü. Boyun bölgesinde sağlı sollu iki lop halinde bulunan thymus bezi alındı, hassas terazide tartılıp muhtelif fizikatiflere konuldu. Gebe olan kobaylarda ise, karın bölgesi açıldı uterus ve amnion kesesi açılıp yavrular alındı.

Tespit edilen doku parçalarından elde edilen parafin blokları 6 mikron kalınlığında seri olarak kesildi. Elde edilen preparatlara 5 çeşit boya metodu uygulandı.

Bulgular

Bilindiği gibi embriyonel devrede dokular, fötal devrede ise organlar farklılaşır. Embriyonlardan elde edilen seri kesitlerin incelenmesinde

3 haftalık embriyoda, kas ve kıkırdak dokuları görülmüştür. Organ teşekkülüne ait gidişin henüz başlamamış olması ve boyun bölgesinin şekillenmemesi, ayırd ettiğimiz lenfoid dokunun, lenf düğümüne mi yoksa thymus'a mı ait olduğu hususunda kesin bir yargıya varmamıza imkan vermemiştir.

Kobaylarda thymus insan ve memeli hayvanlardan farklı olarak boyun bölgesinde sağlı sollu iki lop halinde bulunmaktadır. Tetkik edilen kobaylardan ikisinde, thymus ile glandula submandibularis birbirine müşterek bir bağ dokusu kılıfı ile bağlı olarak bulunmuştur.

Beş ile altı haftalık fötüslerde thymus loblarının çevresi gevşek bağ dokusu ile sarılı olup buradan thymus dokusu içine giren septula'lar, lobları düzenli şekilli lobulus'lara ayırmaktadır. Bu safhada lobulus'larda henüz kortex ve medulla ayrımı yapılamamaktadır. Ancak bazı lobulus'larda parankima içinde az sayıda yıldız şekilli oval ve soluk nucleuslu reticulum hücrelerinin bir araya gelmeleri ile oluşan açık renkli Hassall cisimciklerinin ilk şekilleri dikkati çekiyordu.

Fötal hayatın son devresi olan 9'uncu haftadan puberteye kadar thymus yapı bakımından önemli farklar göstermekte, ağırlık ve hacmi ise aynı kalmaktadır. Doğumla birlikte kobay thymus'larının ergindeki şeklini aldığı izlendi.

Puberte çağı thymus için bir dönüm noktası olmakta kobaylarda 2. aydan itibaren; thymus atrofisine bağlı ağırlık ve hacim kaybı görülmektedir. Yaş ilerledikçe thymus da lokalize reticulum hücrelerinin yerlerini, yağ hücrelerinin alması sonucu, parankime yağ dokusu içinde irili ufaklı gayri muntazam şekilli adacıklar halinde dikkati çekmektedir.

Dişi ve erkek kobay thymus'ları mukayeseli olarak aynı yöntemlerle incelenmiş ve aralarında kayda değer bir fark görülmemiştir. Aynı şey gebe olan ve olmayan kobaylar için de geçerlidir.

Thymus'ta yerleşik lenfosit'ler küçük ve büyük olmak üzere iki tiptir. Büyük lenfositler fötal devrede, küçük lenfosit'ler ise neonatal devrede daha çokturlar.

Thymus'ta lokalize endodermal orijinli reticulum hücreleri ile lenf düğümlerinde yerleşik mezodermal orijinli reticulum hücreleri arasında yapı bakımından bir fark olmadığı, ancak mezodermal orijinli reticulum hücrelerinin daha fagositik olduğu görüldü.

Kobay thymus'larında; Hassall cisimciklerinin ilk şekillerine 5. fötal haftada rastlanmış bilahare muntazam şekilli Hassall cisimcikleri yanısıra birkaçının bir araya gelmesi ile oluşan gayri muntazam şekilli dev Hassall cisimcikleri de görülmüştür.

Tartışma ve Sonuç

Kobaylarda doğumla birlikte gelişimini tamamlayan thymus'un doğumu takibeden 30 ila 40. günlerde başlayan puberte ile birlikte, ağırlık ve hacminde azalma olmaya başlar. Bilahare thymus atrofisi giderek artar. Yaşlı kobaylardan elde edilen thymus preparatlarının incelenmesinde reticulum hücrelerinden çoğunun yerlerini yağ hücrelerine bıraktığı ve parankimanın yağ dokusu içinde ancak düzensiz şekilli ufak adacıklar halinde kaldığı birçok araştırmacı tarafından tespit edilmiştir. Bizim bulgularımızda buna uymaktadır.

Thymus korteks'inin koyu kromatinize çekirdekli lenfosit'lerden, medullasının ise kromatin'den fakir nucleus'lu ve geniş stoplazmalı reticulum hücrelerinden zengin oluşu, her iki tabakanın ilk bakışta preparatlarda renk farkı ile ayrılabilirdiği kanaatini uyandırmıştır. Bu bulgumuz literatür bilgilerine uymaktadır.^{2, 6, 8} Kobaylarda korteks medulla ayrımı 7. fetal haftadan itibaren çok belirgindi.

Thymus'un yapısında bulunan lenfosit veya timosit adını verdiğimiz hücrelerin orijini hakkında değişik görüşler vardır. Bazıları timositlerin endodermal orijinli reticulum hücrelerinden meydana geldiklerini ileri sürmüşler, diğerleri ise bunların dolaşım yolu ile thymus'a geldiklerini ya da çevre mezenşiminden giren hücrelerin farklılaşması ile oluştukları görüşünü savunmuşlardır.^{1, 2, 6}

Fötal hayatın erken safhalarından itibaren incelemiş olduğumuz kobay thymus'larında lenfosit'ler ile reticulum hücreleri ve mezenşim hücreleri arasında herhangi bir geçiş formuna rastlanmamıştır. Bu bizde thymus'da lokalize lenfosit'lerin reticulum hücrelerinin değişimi yoluyla oluşmadığı izlenimini uyandırdı.

Thymus'da lokalize endodermal orijinli reticulum hücreleri ile lenf düğümünde lokalize mezodermal orijinli reticulum hücreleri yapı bakımından birbirine benzemektedir. Nitekim bu konuda çalışan araştırmacılar her iki hücre arasında fagositöz özelliği dışında bir fark gösterememişlerdir.^{2, 4, 6} Bizde kobaylarda ikisinde thymus'da lokalize endodermal reticulum hücrelerinin lenf düğümlerindeki mezodermal reticulum hücrelerine kıyasla daha az fagositöz özelliği gösterdiğini saptadık.

Kobay thymus'larının medullasında elektron mikroskopik seviyede 3 tip reticulum hücresi gören Mandel, bunlardan birinin PAS pozitif reaksiyon verdiğini belirtmiştir.¹¹ Bu araştırmada da Pas boyası tatbik ettiğimiz preparatların incelenmesinde bazı reticulum hücrelerinin PAS pozitif reaksiyon verdiği, sitoplazmalarının gül kurusu rengine boyandığı tespit edilmiştir.

Erkek ve dişi, gebe ve gebe olmayan kobay thymusları ayrı yöntemlerle kıyaslamalı olarak incelenmiş, thymus'lar arasında kayda değer bir fark görülmemiştir. Bu bulgu, araştırmacıların insan thymus'ları üzerindeki konuyla ilgili çalışmalarına uymaktadır.¹⁰

Özet

Fötal, neonatal, genç, ergin ve yaşlı kobaylarda thymus'un evolusyon ve envolusyonu ile bu periyodlarda meydana gelen değişiklikler 38 adet kobayda incelendi. Elde edilen preparatlar muhtelif boyamalara tabi tutuldu. Thymus'da lokalize lenfositler, reticulum hücreleri, Hassall cisimcikleri, kobayın muhtelif evrelerinde ayrı ayrı tetkik edildi.

Kobaylarda thymus insan ve memeli hayvanlardan farklı olarak boyun bölgesinde sağlı sollu iki lop halinde bulunmaktadır. Tetkik edilen kobaylardan ikisinde, thymus ile glandula submandularis birbirine müşterek bir bağ dokusu kılıfı ile bağlı olarak bulunmuştur. 7. fötal haftadan itibaren thymus'da medulla ve korteks ayrımı seçilebilmektedir. Doğumla birlikte kobay thymus'larının ergindeki şeklini aldığı görüldü. 2. aydan itibaren de kobaylarda thymus atrofisine bağlı olarak ağırlık ve hacim kaybı görülmektedir. Dişi ve erkek kobay thymus'ları ile gebe ve gebe olmayan kobay thymus'ları mukayeseli olarak aynı yöntemlerle incelenmiş, aralarında önemli bir fark görülememiştir.

Thymus'da yerleşik lenfositler, büyük ve küçük olmak üzere 2 tip göstermektedir. Büyük lenfosit'ler fötal devrede, küçük lenfosit'ler ise neonatal devrede daha çoktur.

Kobay thymus'larında, Hassall cisimciklerinin ilk şekillerine 5. fötal haftada rastlanmıştır. Hassall cisimciklerinden bazılarının içinde fagositik hücreler yer almakta bazılarında ise fagositik hücre bulunmamaktadır. Bu bakımdan Hassall cisimciklerinin 2 gruba ayrıldığı ileri sürülebilir.

KAYNAKLAR

1. Auerbach, R.: Experimental analysis of the origin of cell types in the development of the mouse thymus, *Developmental Biology*, 3: 336, 1961.
2. Bloom, W., Fawcett, D. W.: *Textbook of Histology*, ed. 9, Philadelphia, London, Toronto, W. B. Saunders company, 1968, p. 417.
3. Chapman, W. L., Allen, J. R.: The fine structure of the thymus of the fetal and neonatal monkey, *Z. Zellforsch.*, 114: 220, 1971.
4. Clara, M., Maskar, Ü.: *Histoloji-II*, İstanbul, Sermet Matbaası, 1970, s. 93.
5. Davenport, H. A.: *Histological and Histochemical Technics* ed. 4, West Washington Square, Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1969.

6. Erkoçak, E.: Özel Histoloji, Ankara, Ajans-Türk Matbaası, 1965, s. 89.
7. Gustav, F. V.: Grundlagen für die zucht und haltung der Wichtigsten versuchstiere, Stuttgart 1962, p. 150.
8. Haelst, U. J. G. V.: Light and electron microscopic study of the normal and Pathological thymus of rat, Z. Zellforsch, **99**: 198, 1969.
9. Kathirenas, S.: Morphological studies on the thymus, Part 1, thymus of the marsupial-trichosurus vulpecula, Ind. Jour. Med. Res. **57**: 939, 1969.
10. Labrecgue, P.G., Souadjian, J.V., Titus, I. T.: Etude morphologique quantitative du thymus humain dans une serie D'autopsies, L'union medicale du Canada, **101**: 695, 1972.
11. Mandel, T.: Ultrastructure of epithelialcells in the medulla of guinea-pig thymus, Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci. **46**: 755, 1968.
12. Pfoch, M., Unsicker, K.: Quantitative electcron microscopic studies on the innervation of the human thymus, Z. Zellforsch, **119**: 115, 1971.



Koroner Arter Cerrahisinde Myokard Korunmasının Retrograd Olarak Koroner Sinüsten Soğuk Perfüzyon ile Sağlanması

(DeneySEL Çalışma)

Dr. Argun Saylam* / **Dr. Aydın Aytaç**** / **Dr. Orhan Andaç***** /
Dr. İlhan Tuncer**** / **Ali Aslan******* /
Vet. Dr. Ş. Nesrin Uncu***** / **Dr. Coşkun İkizler**** /
Dr. Ayşe Ayhan***** / **Dr. Yurdakul Yurdakul**** /
Dr. Rüstem Olga*

Giriş ve Amaç

Ş on yıllarda açık kalp cerrahisinde myokardın korunması açısından içindeki ana maddesi potasyum olan soğuk kardiyoplejik solüsyonların kullanılması büyük ilgi toplamış ve geniş uygulama alanı bulmuştur.^{1,2} Aorta klempini konulduktan sonra aorta kökünden koroner arter ostiyumları içine perfüze edilen bu soğuk farmakolojik solüsyonlar ile kalp kasında ani diyastolik asistoli sağlanmakta, myokardın iş ve enerji kaybı önlen-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Öğretim Görevlisi.

** Aynı Fakülte, Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Öğretim Üyesi.

*** Aynı Fakülte, Fizyoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

**** Aynı Fakülte, Erişkin Patoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

***** Aynı Fakülte, Fizyoloji Bölümünde Tıbbi Teknolog.

***** Aynı Fakülte, Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Merkezi Görevlisi.

***** Aynı Fakülte, Erişkin Patoloji Bölümü Asistanı.

mekte ve ayrıca solüsyonların soğuk etkisi ile de selektif myokard hipotermisi gerçekleştirilmektedir.² Bu solüsyonların myokard alanları içinde mümkün olduğu kadar eşit bir yoğunlukta dağılması, bütün myokard alanlarını kapsayan yeterli bir hipotermi ve farmakolojik korunma açısından büyük önem taşımaktadır.^{1,2} Bu yöntem koroner arteriyosklerozun cerrahi tedavisi sırasında uygulandığında, aorta kökünden perfüze edilen solüsyon yer yer tıkalı olan koroner arterler nedeni ile myokard içinde homojen bir dağılıma gösterememekte ve değişik myokard alanları arasında ısı farkları ve eşit olmayan bir myokard korunması oluşmaktadır.^{1,2,3-11} Çalışmamızın amacı soğuk kardiyoplejik solüsyonların kalp kasmadaki yayılması ile ilgili bu teknik zorluğu yenmeye yöneliktir.

Koroner arteriyel ve venöz sistem; ve myokard dolaşımı gözden geçirildiğinde koroner sinüsten retrograd olarak yapılacak bir perfüzyonun özellikle sol ventrikül myokardı içinde eşit bir dağılım oluşturduğu anlaşılmaktadır.^{2,12} Arteriyosklerotik kalp hastalıklarında myokardiyal venöz sistemin arteriyoskleroza ilişkin tıkaçıcı değişiklikleri içermediği ve bu patolojik değişikliklerin yalnızca koroner arteriyel sistemi tuttuğu da bilinen bir gerçektir.¹³⁻¹⁸

Bu temel ilkelerden hareket edersek koroner arteriyosklerotik değişimler gösteren bir kalpte; kardiyoplejik solüsyonun koroner sinüsten retrograd olarak verilmesi ile, anterograd olarak aorta kökünden verilmesine oranla özellikle sol ventrikül myokardı alanlarında daha homojen bir myokard içi dağılımı elde etmek beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda bu teknik yöntem incelenmiştir. Kullanılan kardiyoplejik solüsyonun farmakolojik özelliğinin araştırılması bu çalışmamızın konusu dışındadır.

Deneyde Kullanılan Başlıca Araç ve Gereçler

1- 50 cc'lik iki adet cam enjektör, birleştirici kateterler ve üç yollu musluklar.

2- Aorta kökü için 17 G kalın iğne ve koroner sinüs perfüzyonu için No. 8 Foley sonda (Foley sondanın ucu balona zarar vermeden kesildi ve koroner sinüs içinde ileri doğru akım sağlandı. Çünkü normal Foley sondada yalnız lateral iki delik vardır ve bunlarla ileri doğru akım sağlanması zor olmaktadır).

3- Basınç alıcı (transducer): Statham pressure transducer, Hato Rey, Puerto Rico.

- 4- Harvard hayvan respiratörü, model: 607.: Harvard App. Co., Dover, Mass., USA.
- 5- Basınç ve ısı kaydetmek için poligraf: Gilson Medical Electronics, Model: M5P, Middleton, Wisconsin, USA.
- 6- Teletermometre ve myokard ısıyı almak için ince iğne şeklinde probalar ve nazofarenks ısını almak için kullanılan normal ısı problemleri: Yellow Springs Instruments, Co., Yellow Springs, Ohio, USA.
- 7- Sol koroner arter ostiyumuna çini mürekkebi injekte etmek için kullanılan DeBakey koroner perfüzyon kanülü.
- 8- Harvard infüzyon pompası: Harvard App. Co., Millis, Mass. USA.
- 9- İçinde fotoğraf makinası bulunan ışık mikroskobu: Carl-Zeiss, Germany.
- 10- Çeşitli ilaç ve kimyasal maddeler:
 - a) Nembutal sodium, injektabl (100 mgr./amp.): Abbott Lab., Chicago, USA.
 - b) Siyah renkli çini mürekkebi (1/1 oranında serum fizyolojik ile karıştırılarak kullanıldı).
 - c) Heparin (Liquemine-Roche).
 - d) Sıklıkla kullanılan formüllere uygun olarak hazırlanmış 4°C'da soğuk kardiyoplejik solüsyon (25 mEq potasyum klorür, 2 gr. dekstroze ve 11 mEq sodyum bikarbonat'ın izotonik serum ile 1 lt.ye tamamlanması).

Yöntem

Bu deneyssel çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü ameliyathane ve laboratuvarlarında yapıldı. Deney hayvanı olarak aynı fakülte Deney Hayvanları laboratuvarlarından sağlanan 35 adet melaz köpek kullanıldı. Doku örneklerinin incelenmesi yine aynı fakülte Erişkin Patoloji Bölümü laboratuvarlarında yapıldı. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi de Hacettepe Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezinde (Beytepe-Ankara) gerçekleştirildi.

Deneyde kullanılan köpeklerin ağırlıkları: 5-33 kg. arasında değişmekte olup, ortalama 14 kg. dır. Köpeklerin 22'si dişi, 13'ü erkektir.

Esas çalışma herbiri 15 köpekten oluşan iki deney grubu üzerinde yapıldı. 5 köpek üzerinde ise, esas deney öncesi deney ile ilgili işlemler açısından el alıştırılması yapıldı (perfüzyon tekniği, kanüllerin yerleştirilmesi, basınç ve ısıların yazdırılması ve alınması gibi konularda).

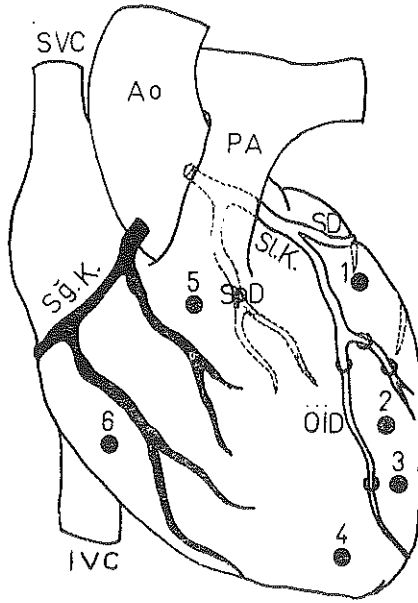
Her deney grubu için özel olan girişimlere başlamadan önce her iki grup için de ortak olan aşağıdaki işlemler yapıldı:

Bir gece önceden aç bırakılan köpek ertesi sabah 25 mgr./kg. intravenöz Nembutal sodyum ile uyutuldu. Entübe edildi, deney masasına alındı ve Harvard hayvan respiratörüne bağlandı. Hayvanın burnundan sokulan ısı probu ile nazofarenks ısısı alındı. Sırtüstü yatan hayvana median sternotomi yapıldı, ve göğüs ekartörü yerleştirildi. Perikard açıldı, üst ve alt vena kava'lar dönüldü. Sol ventrikül myokardının ön kısmından iğne şeklinde ısı probu ile myokard kontrol ısısı alındı. Sağ atriyumdan 3 mgr./kg. Heparin verildi. Kalbin apeksine avasküler bir alana kalbi yukarı kaldırabilecek bir askı dikişi kondu. Bu işlemleri takiben kalbin arka yüzünden başlayıp ön yüzüne doğru gelerek Şekil 1 ve 2'de gösterilen noktalardan sol koroner arter dalları yandaş ven dallarına zarar vermeyecek bir biçimde bağlandı.¹² Her iki vena kava önceden etraflarına geçirilmiş olan iplerin sıkılması ile bağlanarak aortaya cross-klemp kondu. Bu sırada hayvan öldüğünden Harvard solunum aygıtı ile bağlantısı kesildi.

Deney süresince kalbin yüzeyel ısı kazanmaması için ameliyat lambaları yakılmadı.

Bu ortak işlemlerden sonra her grup için özel olan yöntemlere geçildi:

Grup 1: (Aorta Kökünden Anterograd Perfüzyon): 15 köpekten oluşan bu grupta önce sağ atriyum açıldı ve kalbin içi aspire edildi. Aorta köküne yerleştirilen 17 G kalın iğne ile 80-90 mmHg. basıncı altında 10 cc/kg. olmak üzere soğuk kardiyoplejik solüsyon cam enjektörler veya Harvard infüzyon pompası ile perfüze edildi. Koroner sinüsünden dönen perfüzetat sağ atriyumdan aspire edildi. Perfüzyonun bitiminde kalbin apeksindeki askı dikişi ile kalp tepesi yukarı doğru kaldırıldı ve böylece kalp duvarlarının çevre dokulara değip ısı kazanması engellendi. Bundan sonra iğne şeklindeki ısı probu ile Şekil 1 ve 2'de gösterilen noktalardan ısılar kaydedildi ve poligrafta ısı trasesi yazdırıldı. Bu noktalardan başka ayrıca ön inen koroner dalın yanından septuma batırılan prob ile de ventriküler septum ısısı alındı. Bütün noktalardan ısıların alınması 30 saniye içinde tamamlandı.



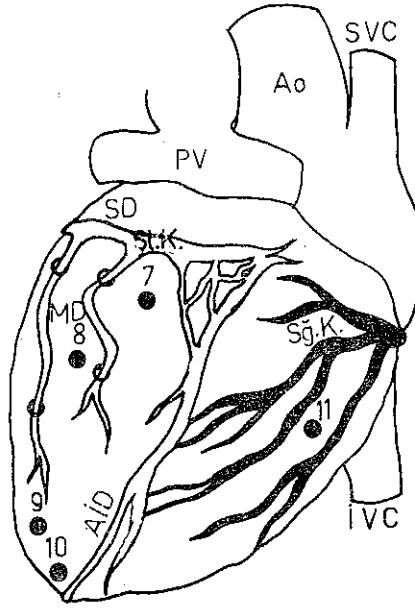
Şekil 1

Köpek kalbi ön yüzü şeması (deney modeli).

Ao: Aorta, PA: Pulmoner arter, SVC: Superior vena kava, IVC: Inferior vena kava, Sg. K.: Sağ koroner arter, Sl. K.: Sol koroner arter, SD: Sirkumfleks dal, ÖİD: Ön inen dal, SpD: Ventriküler septal dal. Şekilde içi koyu boyalı damarlar sağ koroner arter sistemini; boyasız olan damarlar sol koroner arter sistemini göstermektedir. Halka şeklinde işaretler koroner arterlerin bağlanma yerlerini, numaralı noktalar ısı alınma yerlerini göstermektedir. Şekilde köpek kalbinde önemli bir ventriküler septal dalın sol ana koroner arterden ayrıldığı da izleniyor.¹²

Grup 2: (Koroner Sinüsten Retrograd Perfüzyon): Bu grupta da 15 köpek kullanıldı. Her iki deney grubuna ilişkin ortak işlemlerden sonra burada da deneylere şu şekilde devam edildi: Sağ atriyum açıldı ve sağ kalp aspire edildi. Koroner sinüse Foley sonda yerleştirildi ve balonu şişirildi. Aorta köküne insizyon yapıldı. Soğuk kardiyoplejik solüsyon Grup 1'deki yöntem ile ve aynı miktarda 40-50 mmHg. basınç altında Foley kateteri içinden perfüze edildi. Bundan sonra yine Grup 1'de uygulanan şekilde aynı noktalardan ısılar alındı ve yazdırıldı.

Deneyler sırasında alınan ısılar kullanılan iğne şeklindeki ince ısı probunun direncini gösteren ve probun yapımcısı firma tarafından hazırlanan tablolarla karşılaştırıldı ve bu tablolar yardımı ile alınan ısılar gerçek ısıya çevrildi (Çalışmada bildirilen ısılar gerçek ısı değerleridir).



Şekil 2

Köpek kalbi arka yüzü şeması (deney modeli).

MD: Marjinal dallar. AİD: Arka inen dal. PV: Pulmoner venler (Şekildeki diğer kısaltmalar ve özellikler Şekil: 1 de olduğu gibidir).

Yukarıda açıklandığı üzere saptanan ısılar Tablo I ve II'de gösterilmiştir. Bu ısılar aşağıdaki şekilde istatistiki olarak değerlendirildi (Grup 1 ve 2 arasında karşılaştırılmalı olarak):

- Sol ventrikül en düşük ve en yüksek ısı noktaları arasındaki farklar,
- Sol ventrikül en düşük ısı değerleri ile ventriküler septum ısı değerleri arasındaki farklar,
- Sağ ve sol ventrikül en düşük ısı değerleri arasındaki farklar.

Çini Mürekkebi İle Yapılan Çalışmalar: Her grupta 7'şer köpekte olmak üzere toplam 14 denekte siyah çini mürekkebi ile perfüzyonun myokard içindeki dağılımına ilişkin çalışmalar yapıldı. Soğuk kardiyoplejik perfüzyon ve ısıların alınması bittikten sonra bu gruplarda aşağıdaki şekilde çalışıldı:

Grup 1: Aorta kökü açıldı ve sol koroner arter ostiyumuna DeBakey koroner perfüzyon kanülü yerleştirilerek, bunun içinden 5 cc/kg.

TABLO I
ANTEROGRAĞ PERFÜZYON UYGULANAN DENEKLERDE ELDE EDİLEN ISILAR (°C)

Denek No	Denek vücut ısısı*	Myokard kontrol ısısı	Ventri-küler														
			Isı No 1	Isı No 2	Isı No 3	Isı No 4	Isı No 5	Isı No 6	Isı No 7	Isı No 8	Isı No 9	Isı No 10	Isı No 11	Septum	A	B	C
1	32.0	34.0	16.1	21.0	19.7	19.0	22.1	25.7	19.7	22.1	24.0	23.3	22.0	18.5	7.9	2.4	2.9
2	33.0	35.5	18.5	19.7	20.9	24.5	21.5	26.5	23.0	24.5	20.9	20.9	24.5	20.2	6.0	1.7	3.0
3	35.0	36.5	18.5	25.7	25.7	24.5	29.3	28.1	28.1	26.9	25.7	25.7	28.1	24.5	9.6	6.0	6.0
4	33.0	34.6	19.1	20.5	20.9	20.9	18.5	22.1	19.7	23.9	22.1	22.1	22.1	19.7	4.8	0.6	0.6
5	35.0	35.5	16.7	19.0	19.7	23.0	19.0	20.9	18.0	22.1	22.1	21.5	21.7	20.9	5.4	4.2	2.3
6	29.0	30.0	17.3	18.5	18.5	23.3	21.0	23.5	23.3	19.7	19.7	21.0	22.6	21.0	6.0	3.7	3.7
7	33.0	32.9	15.9	23.3	24.0	24.0	18.5	22.1	21.7	26.9	22.1	19.7	22.1	17.3	11.0	1.4	2.6
8	32.0	32.0	16.5	20.9	23.3	22.7	18.5	19.0	20.9	29.3	25.7	24.5	18.5	19.1	12.8	2.6	2.0
9	28.0	29.3	16.1	20.9	21.5	18.5	16.7	16.7	18.0	22.1	19.7	19.7	17.3	18.5	6.0	2.4	0.6
10	22.5	23.3	12.5	23.9	28.1	23.0	20.3	19.7	18.5	24.5	26.4	23.8	18.2	21.5	15.6	9.0	5.7
11	27.0	28.1	13.1	17.3	20.9	23.3	20.9	19.7	17.3	28.1	26.4	23.3	18.5	17.9	15.0	4.8	5.4
12	28.1	29.3	16.1	19.0	18.8	20.7	20.9	21.4	16.4	19.0	20.4	18.8	20.3	18.0	4.3	1.9	4.2
13	25.0	25.7	14.9	19.1	19.7	21.2	21.8	20.1	15.5	16.4	19.0	21.4	19.2	18.5	6.5	3.6	4.3
14	27.0	27.4	15.5	18.5	19.0	17.3	16.7	16.7	17.5	22.6	20.9	20.3	16.7	17.3	7.1	1.8	1.2
15	26.0	27.4	16.1	20.3	22.1	21.5	19.7	20.3	19.7	26.9	24.5	25.0	20.3	18.8	10.8	2.7	3.6

* Nazofarenks ısısı.

A- Sol ventrikül en düşük ve en yüksek ısı noktaları arası fark.

B- Sol ventrikül en düşük ısı noktası ile ventriküler septum ısı noktası arası fark.

C- Sol ventrikül en düşük ısı noktası ile sağ ventrikül en düşük ısı noktası arası fark.

Not : 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10 no.lu ısı noktaları sol ventrikül ile, 4, 5, 6, 11 no.lu ısı noktaları sağ ventrikül ile ilişkilidir.

TABLO II
RETROGRAD PERFÜZYON UYGULANAN DENEKLERDE ELDE EDİLEN ISILAR (°C)

Denek No	Denek vücut ısı* ısı	Miyokard kontrol ısı															Ventri- küler Septum		
		No 1	No 2	No 3	No 4	No 5	No 6	No 7	No 8	No 9	No 10	No 11	Isı	Isı	Isı	A	B	C	
1	32.9	19.1	19.7	19.4	19.7	20.9	19.8	19.7	19.1	19.3	19.1	20.3	19.1	20.3	19.1	0.6	0	0.6	
2	29.3	15.7	16.1	16.1	18.5	19.7	19.7	15.5	15.9	16.1	15.2	14.9	16.1	14.9	16.1	0.4	0.4	0.8	
3	34.0	21.5	22.1	22.6	22.1	21.5	22.1	22.1	22.1	22.1	21.5	22.6	22.1	22.6	22.1	1.1	0.6	0	
4	33.0	20.9	19.5	20.9	22.1	20.9	21.5	19.7	19.5	19.7	19.7	18.0	20.0	18.0	20.0	1.4	0.5	1.5	
5	26.0	12.5	12.5	12.0	13.7	13.0	16.8	13.0	12.0	12.0	13.1	16.8	12.0	16.8	12.0	1.1	0	1.0	
6	32.0	17.3	17.9	17.3	18.9	20.9	19.7	17.9	17.9	18.0	18.5	19.7	18.0	18.0	18.0	1.2	0.7	1.6	
7	29.0	29.9	17.0	17.3	17.9	17.9	17.9	17.3	17.3	17.3	18.5	18.5	17.5	18.5	17.5	1.5	0.5	0.9	
8	27.0	26.9	15.2	16.1	16.1	18.9	16.9	15.3	14.5	14.5	15.2	15.2	15.7	15.2	15.7	0.9	0.5	0	
9	22.0	23.3	10.2	10.8	12.0	10.8	9.6	10.2	10.0	10.1	10.0	9.6	10.2	10.2	10.2	2.0	0.2	0.7	
10	23.0	23.3	10.2	10.2	10.8	10.5	11.6	11.0	11.0	10.8	10.8	11.9	10.5	10.5	10.5	0.8	0.3	0.3	
11	26.0	26.9	14.3	14.0	13.7	13.7	14.9	16.1	14.9	14.9	14.3	15.5	14.3	15.5	14.3	1.2	0.6	0	
12	28.0	28.7	16.1	16.6	16.7	16.7	17.3	17.9	16.4	16.7	16.7	16.7	16.3	16.7	16.3	0.6	0.2	0.6	
13	32.0	32.9	20.9	21.5	21.2	21.5	20.9	21.5	21.2	21.4	21.2	21.5	21.2	21.5	21.2	0.6	0.3	0	
14	26.0	27.5	13.7	13.7	14.1	14.3	14.9	15.2	14.0	14.1	13.7	14.3	14.0	14.3	14.0	0.4	0.3	0.6	
15	27.5	28.1	16.7	16.7	17.3	17.3	17.3	17.6	17.3	17.3	17.3	17.6	17.3	17.6	17.3	0.9	0.6	0.6	

* Nazofarenks ısı.

A- Sol ventrikül en düşük ve en yüksek ısı noktaları arası fark.

B- Sol ventrikül en düşük ısı noktası ile ventriküler septum ısı noktası arası fark.

C- Sol ventrikül en düşük ısı noktası ile sağ ventrikül en düşük ısı noktası arası fark.

Not : 1, 2, 3, 7, 8, 9, 10 no. lu ısı noktaları sol ventrikül ile, 4, 5, 6, 11 no. lu ısı noktaları sağ ventrikül ile ilişkilidir.

siyah çini mürekkebi injekte edildi. Kalbin makroskopik olarak boyanması incelendi. Bundan sonra No. 1 ısı noktasından bir adet ve No. 8-9 ısı noktalarını kapsayan alandan da bir adet olmak üzere toplam iki adet bütün myokard tabakalarını içeren biyopsiler alındı. Bunu takiben kalbin içi açılarak kalp duvarlarının ve ventriküler septumun boyanma derecesi saptandı.

Alınan biyopsiler formaldehit ile dolu standart patoloji kavanozlarına kondu ve kesitler hematoksilin-eozin ile boyanarak ışık mikroskopunda incelendi.

Grup 2: Çini mürekkebi koroner sinüs içine yerleştirilmiş bulunan Foley sondası içinden verildi. Diğer işlemler ve uygulamalar Grup 1'de olduğu gibi yapıldı.

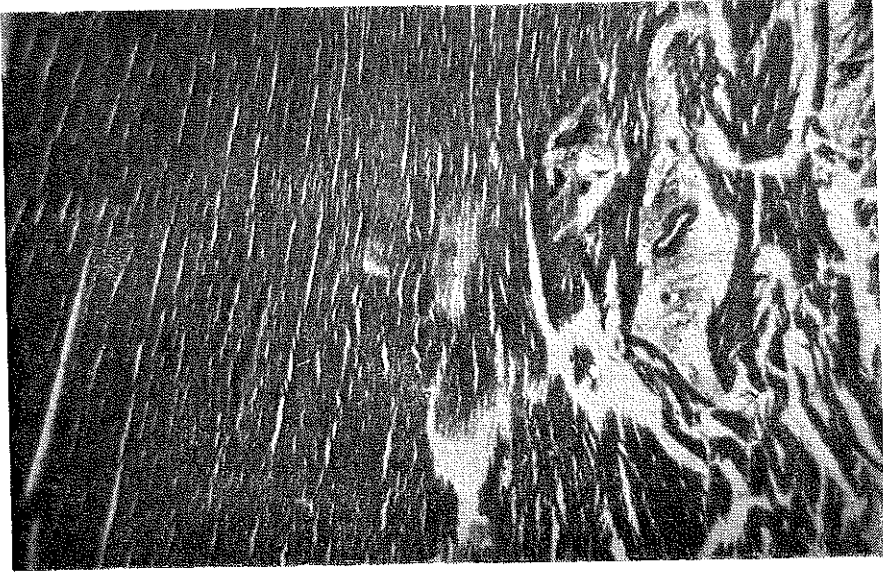
Her iki grupta biyopsilerin alınması açısından No. 1 ve No. 8-9 ısı alanları şu nedenlerle seçildi:

Yapılan ilk deneylerde anterograd perfüzyon sonu ısı farkları (gradient) No. 1 ve No. 8-9 ısı alanları arasında en fazla olarak saptandı. Bundan dolayı perfüzyon dağılımı farkının en fazla bu alanlarda olduğu anlaşıldı. Grup 1 ve 2'de bu dağılım farkının karşılaştırılmalı olarak çini mürekkebi çalışmaları ile de saptanabilmesi açısından, bu ısı alanları çini mürekkebi perfüzyonu sonrası alınan biyopsiler için de seçildi.

Bulgular

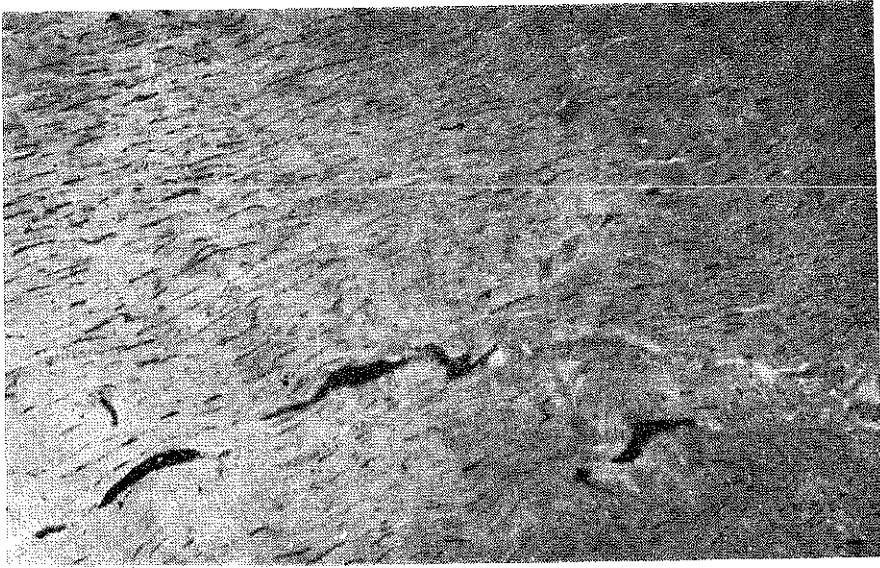
Grup 1 ve 2'de saptanan ısılar ve; "A", "B" ve "C" değerleri Tablo I ve II'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında bu değerler karşılaştırılmış ve bu değerlerin ortalamaları ele alındığında, iki grup arasındaki "A", "B" ve "C" değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında farklar anlamlı bulunmuştur (Student "t" testine göre $P < 0.001$).

Çini Mürekkebi İle Yapılan Çalışmalarda: Makroskopik olarak Grup 1'de ligatüre edilen koroner arter dalçıklarının distalinde myokardın yer yer boyanmayan alanlar gösterdiği, Grup 2'de ise sol ventrikül myokardının homojen olarak siyaha boyandığı saptandı. Grup 1'de ventriküler septumun da iyi boyanmadığı, Grup 2'de ise oldukça homojen bir şekilde siyaha boyandığı gözlemlendi. Mikroskopik çalışmalarda; Grup 1'de No. 1 ısı noktasından alınan biyopsilerde myokardiyal damarların çini mürekkebi ile hafif olarak dolduğu, No. 8-9 ısı alanlarından alınan biyopsilerde ise çini mürekkebi ile dolmadığı izlendi. Grup 2'de ise her iki biyopsi alanlarından yapılan çalışmalarda myokardiyal damarlarda venöz, kapiller ve arteryel sistemi içeren çini mürekkebi ile dolu saptandı. Mikroskopik örnekler Şekil 3, 4 ve 5'de gösterilmektedir.



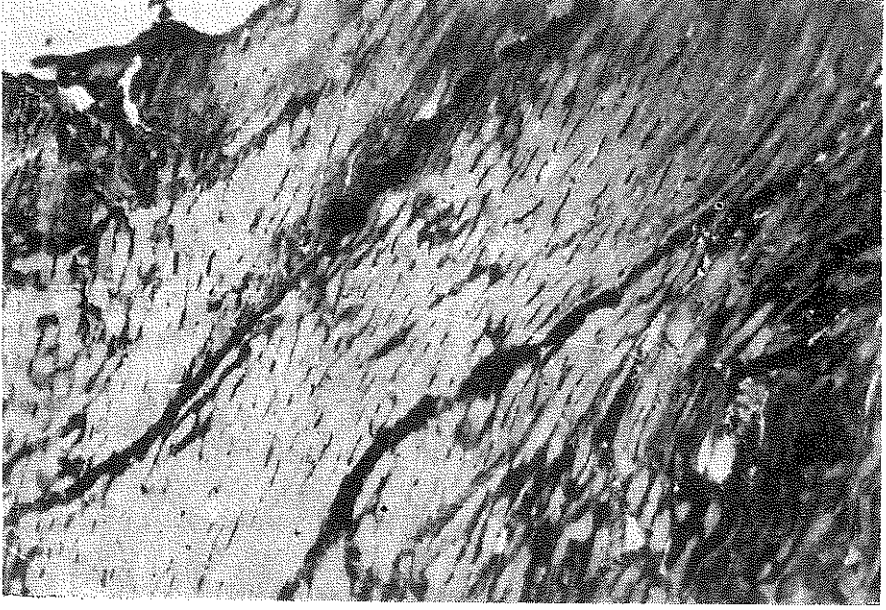
Şekil 3

Anterograd çini mürekkebi perfüzyonu sonu No. 8-9 ısı alanlarını kapsayan biyopsi örneği. Myokardiyal arter, ven ve kapillerlerin çini mürekkebi ile dolmaması izleniyor. (Hematoksilen-eozin, X 150).



Şekil 4

Retrograd çini mürekkebi perfüzyonu sonu No. 1 ve No. 8-9 ısı alanlarından alınan biyopsi örneklerindeki. Myokardiyal venöz sistemde tam, kapiller yatakta erken dolma izleniyor. (Hematoksilen-cozin, X 150).



Şekil 5

Retrograd çini mürekkebi perfüzyonu sonu No. 1 ve No. 8-9 ısı alanlarından alınan biyopsi örneklerinden. Myokardiyal venöz, kapiller ve arteryel sistemde çini mürekkebi ile tam dolma izleniyor. (Hematoksilen-cozin, X 150).

Sonuçlar

Deney modelimizde elde edilen bulgular, bunların istatistiki değerlendirilmeleri ve çini mürekkebi ile yapılan çalışmaların incelenmesi sonucu; koroner arterlerin tıkanıklıklar gösterdiği durumlarda kardiyoplejik solüsyonların myokard alanları içinde, özellikle sol ventrikül myokard alanlarında, eşit yoğunlukla bir dağılım gösterebilmesi için bu solüsyonların anterograd olarak aorta kökünden perfüzyonu yerine retrograd olarak koroner sinüsten perfüzyonu yönteminin kullanılması ile daha üstün bir myokard korunmasının sağlanabildiği anlaşılmıştır.

“A”, “B” ve “C” değerleri retrograd perfüzyon uygulanan deneklerde anterograd perfüzyon uygulananlara oranla çok daha düşük (düşük ısı gradienti) bulunmuştur. Bu bulgular retrograd perfüzyon ile bu deneklerde oldukça homojen bir myokard içi perfüzyon dağılımı olduğunu vurgulamaktadırlar. Poligrafıta yazdırılan ısı traselerinde de anterograd perfüzyon sonu değişik seviyelerde ısı düzlükleri elde edilmiş, retrograd perfüzyon sonu ise birbirine oldukça yakın seviyelerde ısı düzlükleri yazdırılmıştır. Sonuç olarak modelimizde anterograd perfüzyon sonu özellikle sol ventrikül myokard alanları içinde büyük ısı

farkları elde edilmiş, fakat retrograd perfüzyon ile bu farkların çok azaldığı dikkati çekmiştir. Retrograd perfüzyonla anterograd perfüzyona oranla çok daha homojen bir perfüzyonun sağlandığı çini mürekkebi ile myokardın boyanması ve myokardiyal damarsal yapının doldurulması çalışmaları ile de kanıtlanmıştır.

Tartışma

Koroner arteriyosklerozun tedavisinde koroner arter cerrahisi günümüzde yaygın bir uygulama alanı bulmuştur.^{19, 20} Son yıllarda açık kalp cerrahisinde myokard korunması için kullanılan soğuk kardiyoplejik solüsyonların koroner arter cerrahisinde de kullanılması ile bu cerrahi dalında myokardın kardiyoplejik korunması açısından bazı teknik zorlukların olduğu anlaşılmış bulunmaktadır. Bu teknik zorluklar çalışmamızın "Giriş ve Amaç" bölümünde belirtilmiştir.^{1, 2, 3-11} Koroner arteriyosklerozun varlığında soğuk kardiyoplejik solüsyonlar aorta kökünden anterograd olarak verildiğinde myokard içi dağılımlarının homojen olmaması sonucu aşağıdaki önemli noktalar ortaya çıkmaktadır:¹⁰ (a) elektromekanik myokard arrestinde gecikme, (b) myokardta yerel olarak yetersiz hipotermi alanlarının oluşması ve (c) ekstrakorporeal dolaşımın ısı ile aynı ısıya sahip olan ve kardiyoplejik solüsyonu myokardtan yıkayıp atan ekstrakoroner (non-koroner) kolleteral akım sonucu myokardta yerel olarak hızla ısınan alanların oluşması. Burada adı geçen "ekstra-koroner kolleteral akım" ve myokardın kardiyoplejik korunması ile ilgisi diğer bir çalışmamızda geniş olarak açıklanmıştır.²

Çalışmamızda köpek kalbinde yaratılan koroner arter tıkanıklıkları üzerinde araştırma yapılmış ve akut deney modeli kullanılmıştır. Bu modelin bu tip bir araştırma için ne derece geçerli olduğu ve insan kalbindeki duruma benzerliği konuyu araştıran bir kişinin aklına gelebilir. Bu sorun ile de ilgilenilmiş ve köpek kalbinin koroner damarsal yapı ve myokard dolaşımı açısından incelenmesi yapılmıştır.¹² Aşağıdaki noktalar köpek kalbinin yaptığımız araştırma biçimi açısından geçerli olduğunu ortaya koymaktadır: (1) Koroner bypass ameliyatına gereksinme gösteren semptomatik olgularda myokardiyal kolleteral dolaşım yetersizdir. Aksi halde bu olguların semptomatik olması gerekmez. Bundan dolayı akut hayvan deneylerinde myokardiyal kolleteral dolaşımın gelişemeyebilmesi deneyin yeterliliğini engellemez.⁷ Bundan başka köpekte akut koroner arter tıkanıklığı uygulanan deneylerde deney sırasında bile yeterli bir kolleteral dolaşımın gelişebildiği saptanmıştır.^{6, 12, 21} Çünkü köpek kalbinde kolleteral dolaşımın gelişmesi insan ve domuz kalbine oranla daha kısa zamanda olur.^{12, 22} Bu veri-

ler ve bilgiler, kolleteral dolaşımın akut deney modellerinde bir sorun yaratmadığını desteklemektedirler. (2) İnsanda kardiyoplejik solüsyonunun verilmesini takiben myokard ısıları konusunda yapılan klinik çalışmalarda ısı alan iğneler (prob) myokardın koroner arter hastalığı nedeni ile fibrotik bir duruma girmiş olan bir alanına rastlarsa kalp kasında yanıtıcı olarak büyük ısı farklılıkları ortaya çıkar.²³ Köpekte akut deneylerde bu tip fibrotik alanlar oluşmayacağından bu konudaki şüpheler de ortadan kalkmaktadır. (3) Bizim modelimizde köpek deney sırasında ölmektedir. Bundan dolayı kardiyoplejik solüsyonun verilmesini takiben bu solüsyonu myokardtın yıkayıp atan ekstra-koroner kolleteral akım sorunu da ortadan kalkmaktadır.²

Koroner arter cerrahisinde aorta kökünden perfüze edilen soğuk kardiyoplejik solüsyonun myokard alanları içinde yeterli bir şekilde dağılamaması engelini ortadan kaldırmak için değişik klinik uygulamalar öngörülmüştür:^{1, 3-7, 9, 10, 24} (a) kardiyoplejik solüsyonların büyük miktarlarda verilmesi, (b) ameliyat sırasında myokard ısılarının değişik alanlardan devamlı olarak yazdırılması ve bu ısı ölçümlerine göre kardiyoplejik solüsyonların sık aralarla tekrar perfüze edilmesi, (c) en fazla iskemik olan alana safen greftinin distal ucunun öncelikle anastomoz edilmesi ve bu alana kardiyoplejik solüsyonun konan greft içinden perfüzyonu ve (d) aorta klempini koymadan yan klemp ile öncelikle proksimal anastomozun yapılması ve bundan sonra aorta klempini koyarak en fazla iskemik olan alana distal anastomozun yapılması; ve bu işlemleri takiben kardiyoplejik solüsyonun aorta kökünden perfüzyonu. Bunlar ve benzeri yöntemler görüldüğü üzere ameliyat sırasında oldukça karmaşık olan uygulamalara yol açmaktadırlar.

Biz yaptığımız deneysel çalışmamızda, koroner arter tıkanıklıklarında kardiyoplejik solüsyonun aorta kökünden anterograd olarak perfüzyonu yerine kullanılacak diğer bir yolun varlığını araştırdık ve retrograd olarak koroner sinüsün perfüzyonu yöntemini kullandık. Bu yolu denemeden önce elde ettiğimiz bazı değerli temel bilgiler bu yöntemin özellikle sol ventrikül myokardının perfüzyonu açısından kullanılacak bir yol olduğunu gösterdi. Deneysel ve klinik uygulamalar sonucu elde edilen bu temel bilgileri şu şekilde özetleyebiliriz: Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarında, özellikle aorta kapağı cerrahisinde, myokardın ameliyat sırasında korunması için koroner sinüsden düşük basınç altında retrograd olarak perfüzyon yöntemi kullanılmıştır.^{2, 25-30} Koroner arter ostiyumlarından selektif olarak koroner perfüzyonun kullanılmaya başlanması ile bu yöntem uzun yıllar terkedilmiş, fakat son yıllardaki araştırmalarda tekrar ele alınmıştır.³¹⁻³⁶ Retrograd

koroner sinüs perfüzyonu yöntemi myokard korunması amacı dışında myokardın revaskülarizasyonu için de kullanılmıştır. Yaygın koroner arter tıkanıklıklarında, koroner sinüsün parsiyel olarak bağlanarak venöz yatağın revaskülerize edilmesi yöntemi ile myokard iskemisinin giderilebildiği çok sayıda deneysel ve klinik araştırmalarla ortaya konmuştur.¹³⁻¹⁷ Çalışmayan bir kalpte çalışan kalbe oranla koroner venöz yatak çok daha az dirençli bir sistem olduğundan, durdurulmuş kalpte bu yolla perfüzyon yapılması oldukça rahat bir biçimde sağlanabilmektedir.³⁵ Koroner venöz yatağın koroner arteriyosklerotik değişikliklere katılmadığı gerçeği de,¹³⁻¹⁸ bu yolun koroner arteriyoskleroz olgularında açık ve kullanılabilir bir yatak olduğunu desteklemektedir.

Yukarıdaki temel bilgilerden ve araştırmamızda elde ettiğimiz sonuçlardan anlaşıldığı üzere koroner arter tıkanıklıkları olan olgularda, soğuk kardiyoplejik solüsyonun aorta kökünden anterograd olarak perfüzyonu ile ortaya çıkan mekanik engeller, bu olgularda bu solüsyonların koroner sinüsten retrograd olarak perfüzyonu ile ortadan kaldırılabilirler.

Özet

Son yıllarda açık kalp cerrahisinde myokardın korunması amacı ile soğuk kardiyoplejik solüsyonlar yaygın bir kullanma alanı bulmuşlardır. Klinik uygulamada aorta kökünden koroner arterlerin içine perfüze edilen bu solüsyonlar ile myokarda farmakolojik ve hipotermik bir korunma sağlanmaktadır. Koroner arterlerin tıkanıklıklar gösterdiği olgularda anterograd olarak aorta kökünden perfüze edilen bu soğuk solüsyonlar, myokard alanları içinde eşit bir yoğunlukta dağılmamakta ve dolayısı ile yetersiz bir myokard korunması ile karşılaşmaktadır. Bu durumlarda kardiyoplejik solüsyonların perfüzyonu içi başka bir yol araştırılmış ve deneysel çalışmamızda koroner arterlerin tıkanıklığında kardiyoplejik solüsyonların retrograd olarak koroner sinüsten perfüzyonu ile özellikle sol ventrikül kası içinde eşit yoğunlukta bir dağılımın sağlanabildiği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Buckberg, G.D.: A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 77: 803, 1979.
2. Saylam, A., Zorlutuna, Y., Demircin, M., Süzer, K., Aytaç, A.: Açık kalp cerrahisinde myokard korunması. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni, 14: 431, 1981.
3. Chiu, R. C. J., Blundell, P. E., Scott, H. J., Cain, S.: The importance of monitoring intramyocardial temperature during hypothermic myocardial protection. Ann. Thorac. Surg. 28: 317, 1979.

4. Ekroth, R., Berggren, H., Sudow, G., Wojciechowski, J., Zackrisson, Bo. F., William-Olsson, G.: Thermographic demonstration of uneven myocardial cooling in patients with coronary lesions. *Ann. Thorac. Surg.* 29: 341, 1980.
5. Hilton, C. J., Teubl, W., Acker, M., Levinson, H. J., Millard, R. W., Riddle, R., McEnany, M. T.: Inadequate cardioplegic protection with obstructed coronary arteries. *Ann. Thorac. Surg.* 28: 323, 1979.
6. Mittmann, Hatipoğlu, O., Klooker, P., Saggau, W. W., Steinhart, E., Storch, H. H.: Efficiency of cardioplegia in the presence of coronary occlusion. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon (Stuttgart)* 28: 184, 1980.
7. Ochsnei, J. L.: Adequacy of myocardial protection. *Ann. Thorac. Surg.* 28: 305, 1979.
8. Saggau, W. W., Hatipoğlu, O., Klooker, P., Mittmann, U., Steinhart, E., Storch, H. H.: Efficiency of cardioplegia in the presence of coronary occlusion (abstract) *Thorac. Cardiovasc. Surgeon (Stuttgart)* 28: (Sonderheft): 28, 1980.
9. Ulyot, D. J.: Current controversies in the conduction of coronary bypass operation *Ann. Thorac. Surg.* 30: 192, 1980.
10. Becker, H., Vinten-Johansen, J., Buckberg, G. D., Follette, D. M., Robertson, J. M.: Critical importance of ensuring cardioplegic delivery with coronary stenoses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 81: 507, 1981.
11. Heineman, F. W., MacGregor, D. C., Wilson, G. J., Ninomiya, J.: Regional and transmural temperature distribution in cold chemical cardioplegia. Significance of critical coronary arterial stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 81: 851, 1981.
12. Saylam, A., Zorlutuna, Y., Süzer, K., Demircin, M., Aytac, A.: İnsan ve köpekte koroner damarsal yapı ve myokard dolaşımı. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni.* 14: 296, 1981.
13. Andreadis, P., Natsikas, N., Arealis, E., Lazarides, D. P.: The aorto-coronary venous anastomosis in experimental acute myocardial ischemia. *Vasc. Surg.* 8: 45, 1974.
14. Bates, R. J., Toscano, M., Balderman, S. C., Anagnostopoulos, C. E.: The cardiac veins and retrograde coronary venous perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* 23: 83, 1977.
15. Chiu, R. C. J.: Myocardial revascularization in diffuse coronary arteriosclerosis. Recent experimental progress. in: *Coronary Artery Medicine and Surgery. Concepts and Controversies.* Norman, J. C. et al. (ed), Appleton Century Crofts, New York, 1975, pp. 947-958.
16. Hochberg, M. S., Austen, W. G.: Selective retrograde coronary venous perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* 29: 578, 1980.
17. Moll, J. W., Dziatkowiak, A. J., Edelman, M., Iljin, W., Ratajczyk-Pakalska, E., Stengert, K.: Arterialization of the coronary veins in diffuse coronary arteriosclerosis. *J. Cardiovasc. Surg.* 16: 520, 1975.
18. Thomas, W. A.: Underlying causes of myocardial ischemia (atherosclerotic and nonatherosclerotic). in: *The Heart*, Edwards, J. E. et al. (ed), Williams and Wilkins, Co., Baltimore, 1974, pp. 56-66.
19. Aytac, A., Uğurlu, Ş., Karamehmetoğlu, A., İkişler, C., Olga, R., Arslan, G.: Aorto-koroner safen bypass (ekstrakorporcal dolaşım ve anoksik arrest ile direkt koroner arter cerrahisi). *Çağdaş Tıp Dergisi* 1 (sayı: 6): 3, 1974.
20. Favalaro, R. G.: Direct myocardial revascularization. A ten-year journey. *Am. J. Cardiol.* 43: 109, 1979.

21. Downey, H. F., Bashour, F. A., Stephens, A. J., Kechejian, S. J., Underwood, R. H.: Transmural gradient of retrograde colateral blood flow in acutely ischemic canine myocardium. *Circ. Res.* **35**: 365, 1974.
22. Fulton, W. F. M.: *The Coronary Arteries*. Charles C. Thomas Pub., Springfield Ill. 1965, p. 112.
23. Borst, H. G., Iversen, St.: Myocardial temperatures in clinical cardioplegia. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon (Stuttgart)*, **28**: 29, 1980.
24. Vaughan, C. C.: Discussion of Hilton, C. J. et al.'s paper *Ann. Thorac. Surg.* **28**: 333, 1979.
25. Blanco, G., Adam, A., Fernandez, A.: A direct experimental approach to the aortic valve. II. Acute retroperfusion of the coronary sinus. *J. Thorac. Surg.* **32**: 171, 1956.
26. Davies, A. L., Hammond, G. L., Austen, W. G.: Direct left coronary artery surgery employing retrograde perfusion of the coronary sinus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **54**: 848, 1967.
27. Gott, V. L., Gonzales, J. L., Zuhdi, M. N., Varco, R. L., Lillehei, C. W.: Retrograde perfusion of the coronary sinus for direct vision aortic surgery. *Surg. Gynecol. Obstet.* **104**: 319, 1957.
28. Hammond, G. L., Davies, A. L., Austen, G. W.: Retrograde coronary sinus perfusion. A method of myocardial protection in the dog during left coronary artery occlusion. *Ann. Surg.* **166**: 39, 1967.
29. Lillehei, C. W., DeWall, R. A., Gott, V. L., Varco, R. L.: The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis. Chest.* **30**: 123, 1956.
30. Shumway, N. E.: Forward versus retrograde coronary perfusion for direct vision surgery of acquired aortic valvular disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **38**: 75, 1959.
31. Lolley, D. M., Hewitt, R. L., Drapanas, T.: Retroperfusion of the heart with a solution of glucose, insulin and potassium during anoxic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **67**: 364, 1974.
32. Lolley, D. M.: Discussion of Poirier, R. A. et al.'s paper. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **70**: 1033, 1975.
33. Lolley, D. M., Hewitt, R. L.: Myocardial distribution of asanguineous solutions retroperfused under low pressure through the coronary sinus. *J. Cardiovasc. Surg.* **21**: 287, 1980.
34. Poirier, R. A., Guyton, R. A., McIntosh, C. L.: Drip retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during aortic cross-clamping. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **70**: 966, 1975.
35. Solorzano, J., Taitelbaum, G., Chiu, R. C.: Retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **25**: 201, 1978.
36. Toscano, M. F., Kampman, K. M., Beere, P. A., Bates, R. J., Demos, S. S., Anagnostopoulos, C. E.: Retrograde coronary venous perfusion at low pressure. *Cardiovasc. Dis. (Texas Heart Institute)* **7**: 41, 1980.

Vagusların Uyarılmasının Efektif Böbrek Plazma Akımı, Efektif Böbrek Kan Akımı, Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Böbrek Direnci Üzerine Etkisi

Dr. Bedri Özen* / **Dr. Kemal S. Türker**** /
Dr. Abit Yalçın Rıdvanağaoğlu** / **Kim. Yücel Uğur***** /
Dr. Dicle Balkancı****

Transplantasyondan sonra böbrek fonksiyonlarının normal bulunması³ ve vücutta homeostazın normal şekilde sürdürülmesi⁵ böbrek sinirlerine hiç bir zaman gereksinme olmadığını düşündürmemelidir. Arthur J. Vander,¹ Carter ve arkadaşlarının⁴ çalışmalarının sonuçları böbreklerin parasempatik sinirlerle sinirlenmediğini dolaylı olarak göstermesine rağmen Howard ve arkadaşları⁸ köpek böbreğinde asetilkolinesteraz pozitif sinirlerin renal, interlobar, arkuat ve interlobüler arterlerin mediasında plexus yaptığını, afferent arteriyol ve vaza rektalar civarında da yine bu sinirlerin bulunduğunu histokimyasal olarak göstermişlerdir. Ayrıca böbreklere gelen parasempatiklerin kaynakları da tam olarak belirlenmemiştir.^{14, 15}

Daha önceki yaptığımız ve henüz yayınlanmamış araştırmadaki bulgularımıza göre vagus ve sakral parasempatiklerin kesilmesinden sonra böbrek direncindeki artma dışında glomerüler filtrasyon hızı, efektif böbrek plazma akımı ve efektif böbrek kan akımında istatistiksel yönden anlamlı bir değişiklik meydana gelmemektedir. Yine aynı araştırmada idrar miktarı, kan basıncı ve hematokrit değerlerinde de önemli bir değiş-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

** Aynı Fakülte Fizyoloji Bölümü Öğretim Görevlisi.

*** Aynı Fakülte Pediatrik Nefroloji Ünitesi.

**** Aynı Fakülte Fizyoloji Bölümü Asistanı.

me gözlenmemiştir. Sakral parasempatiklerin kesilmesinden sonra görülen anlamsız böbrek direnci artışı vagusların kesilmesiyle önemli değerlere yükselmişti.

Bu çalışmada vagusların vücutta gösterdikleri normal etkinin 2-2.5 katı bir etki gösterecek şekilde uyarılmasından sonra efektif böbrek plazma akımı (EBPA), efektif böbrek kan akımı (EBKA), glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve böbrek direnci (BD) üzerinde oluşabilecek değişiklikler araştırıldı.

Materyal ve Metot

Sakral parasempatikleri ve vagusları kesildikten ve 500 cm³ serum fizyolojik içinde 3500 mg kreatinin, 300 mg PAH ve 25 gr. mannitol içeren idame sıvısından dakikada 20 damla gidecek şekilde yarım saat infüzyona devam edildikten sonra köpeklerin önce sol daha sonra da sağ vagusu Gras S 88 stimülatörle (5 V potansiyel, saniyedeki frekansı 20 ve süresi 8 milisaniye) 10 dakika süre ile uyarıldı.¹³ Bu değerdeki uyarı ile kalp hızında normale göre 2-2.5 kat bir azalma meydana geliyordu. Vagusların sinirlendirdiği vücuttaki bütün organlarda da aynı etkinin oluşacağı varsayılarak böbreklerde yukarıda bildirilen parametrelerde meydana gelebilecek değişiklikleri araştırmak yönünden 10 dakikalık idrar örnekleri toplanırken bu toplama devrelerinin tam ortasında 10 cm³ kan alındı. Bu kan örneklerinden hematokrit, PAH ve kreatinin tayin edildi. 10 dakikalık idrar hacmi ve içerisindeki PAH ve kreatinin miktarları da belirlendi.

Bulgular

Sol vagusun uyarılması ile kan basıncı, hematokrit, bir dakikalık idrar hacmi, vücut yüzeyine göre düzeltilerek hesaplanan kreatinin klerens (GFH), PAH klerens (EBPA), efektif böbrek kan akımı (EBKA) ve böbrek direnci (BD) ortalamaları sıra ile: 106.5 ± 7.4 mm Hg, % 33.4 ± 2.4, 0.53 ± 0.07 cm³/dk., 39.6 ± 5.2 cm³/dk., 116.3 ± 17.4 cm³/dk., 164.98 ± 24.5 cm³/dk., ve 0.76 ± 0.12 PDÜ idi.

Sol vagusun uyarılması sona erdikten ve yarım saat bekledikten sonra aynı değerdeki uyarı ile sağ vagusun uyarıldığı devrede elde edilen kan basıncı, hematokrit, bir dakikalık idrar hacmi, vücut yüzeyine göre düzeltilerek hesaplanan kreatinin klerens (GFH), PAH klerens (EBPA), efektif böbrek kan akımı (EBKA) ve böbrek direnci (BD) sıra ile: 105.5 ± 6.5 mm Hg, % 33.3 ± 1.9, 0.45 ± 0.06 cm³/dk., 31.5 ± 4.8 cm³/dk., 85.3 ± 12.5 cm³/dk., 121.21 ± 18 cm³/dk. ve 1.15 ± 0.27 PDÜ idi..

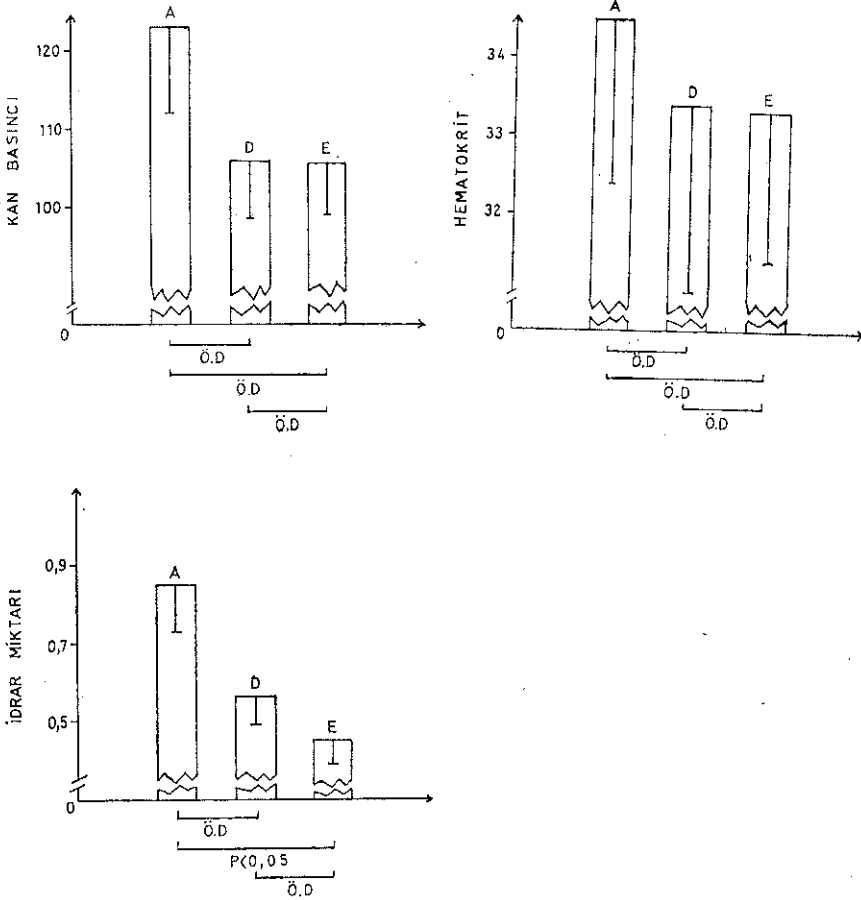
Tartışma

Sol ve sağ vagusun uyarılması sonucu elde edilen değerler kontrol değeri olan sakral parasempatikleri ve vagusları kesilmemiş fakat diğer bütün cerrahi işlemleri uygulanmış anestezili köpeklerden elde edilen değerlerle karşılaştırıldı:

Kontrol grubu, sol vagusları ve sağ vagusları uyarılan gruplardan elde edilen kan basıncı ve hematokrit değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark tespit edilmedi ($P > 0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığı zaman sağ vagusun uyarılması ile idrar hacminde önemli bir azalma görülmesine rağmen ($P < 0.05$) aynı anlamlı azalma sol vagusu uyarılan grupta görülmemektedir. Glomerüler filtrasyon hızını ifade eden kreatinin klerens kontrol grubu ile kıyaslandığında hem sol hem de sağ vagusun uyarıldığı gruplarda önemli derecede azalmaktadır ($P < 0.05$). Efektif böbrek plazma akımını veren PAH klerens kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ vagusun uyarıldığı grupta önemli derecede azaldığı ($P < 0.01$) gibi ayrıca efektif böbrek kan akımı da azalmaktadır. Kontrolla karşılaştırıldığı zaman hem sol hem de sağ vagusun uyarılması ile böbrek direncinde önemli bir artma meydana gelmektedir ($P < 0.05$).

Elde edilen bütün bu sonuçlar Şekil 1 ve 2 deki histogramlarda da görülmektedir. Bu bulgular literatür bulguları ile karşılaştırıldığı zaman çoğunlukla onlara karşıt düşmektedir. Bir çok araştırmada postgangliyoner parasempatik sinir uçlarından asetilkolin salgılandığı düşünülerek böbrek arteri içine doğrudan asetilkolin verilmiş^{1, 5, 9-12, 20} verilen asetilkolinin etkisi sonucu böbrek kan akışının korteksin dış bölgelerinden korteksin daha iç jukstamedüller bölgelerine kaydığı, glomerüler filtrasyon hızının ve böbrek kan akımının arttığı, idrar miktarının fazlaştığı ve böbrek direncinin azaldığı gözlenmiştir. Bu gözlemler bizim bulgularımıza karşıt düşmektedir. Öte yandan Pickford¹⁶ intravenöz verilen asetilkolinin su diürezini durdurduğunu fakat büyük dozların su diürezine yol açtığını göstermiştir. Pilkington ve arkadaşları¹⁷ ise böbrek arterinden verilen asetilkolin infüzyonunun PAH sekresyonunu azalttığını bulmuşlardır. Böbreklerde bir otoregülasyon olduğu bilinmektedir. Bu otoregülasyon sayesinde belli basınçlar arasında glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek kan akımı normal sınırlar arasında sürdürülmektedir.

Yaptığımız çalışmada kontrol grubundaki kan basıncı ile vagusların uyarıldığı gruplardaki kan basınçları arasında anlamlı bir fark yoktu. Böbrek hemodinamiklerinin düzenlenmesinde otoregülasyonun primer fizyolojik öneme sahip olduğu, eğer otoregülasyon filtrasyonu sürdürmeye tam olarak yetmiyorsa renin yapılış ve salınışının önemli oranda arttığı



Şekil 1

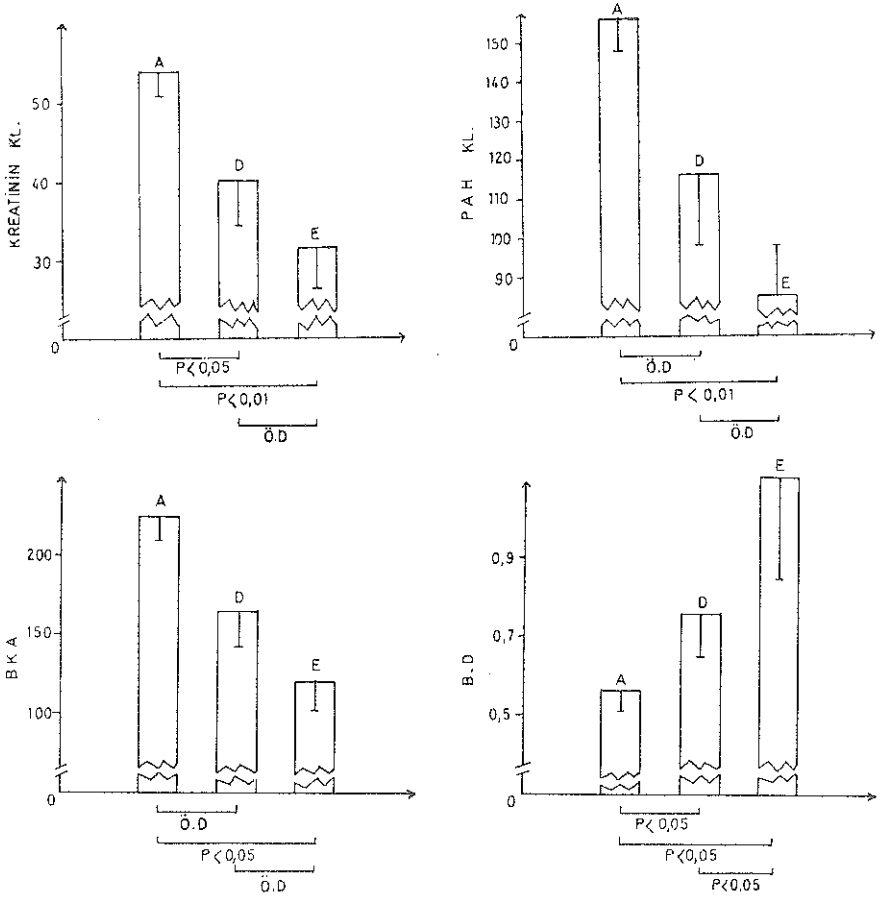
Kan basıncı, hematokrit ve 1 dakikalık idrar hacmi değerleri.

A - Kontrol

D - Sol Vagusun Uyarılması

E - Sağ Vagusun Uyarılması

da gözlenmiştir.⁷ Böbreklerin sempatik sinirlerinin uyarıldığı her durumda, kan basıncına bağlı olmadan, renin salınışı artmaktadır.¹⁹ Filtrasyon hızı azalmasına rağmen otoregülasyon sayesinde böbrek kan akışı normal değerlerde tutulabilmektedir.²¹ Böbreklerdeki bu otoregülasyonda asetilkolinin bir fonksiyonu olmadığı da ileri sürülmüş ve toplam böbrek kan akışının otoregülasyonu intravenöz atropin verilmesinden önce ve sonra, normal ve düşürülmüş kan basınçlarında değişme göstermemiştir.¹¹



Şekil 2

GFH, EBPA, EBKA ve BD değerleri.

A - Kontrol

D - Sol Vagusun Uyarılması

E - Sağ Vagusun Uyarılması

Bütün bu gözlemlerin ışığında bugularımızın açıklanması güçlük göstermektedir. Vagusların normale göre 2-2.5 kat daha kuvvetle uyarılması sonucu salgıladıkları büyük miktardaki asetilkolinin, Aström ve arkadaşlarının² gösterdikleri gibi, böbrek arterlerinin düz kaslarını doğrudan etkileyerek onları kontraksiyona uğratmaları ve bunun sonucu olarak da böbrek direncini önemli derecede artırdıkları düşünülebilir. Ayrıca vagusların kesilmesi sonucu böbrek sempatiklerinin uyarılması da renin salınışını artırarak¹⁰ böbrek direncindeki yükselişi daha da kuvvet-

lendirebilir. Böbrek direncinde artış ise glomerüler filtrasyon hızında, efektif böbrek plazma ve kan akımında, bir dakikalık idrar miktarında bir azalmaya yol açabilir.

Özet

Bu çalışmada sol ve sağ vagusun vücutta gösterdikleri normal etkinin 2-2.5 katı bir etki gösterecek şekilde uyarılmalarının glomerüler filtrasyon hızı, efektif böbrek plazma akımı, efektif böbrek kan akımı ve böbrek direnci üzerine gösterebilecekleri değişiklikler araştırıldı.

- 1- Sol ve sağ vagusun uyarılması kan basıncı ve hematokrit değerlerinde önemli bir değişiklik oluşturmamaktadır.
- 2- Sağ vagusun uyarılması idrar hacminde önemli bir azalma oluşturmalarına rağmen aynı azalma sol vagusun uyarılması ile meydana gelmemektedir.
- 3- Glomerüler filtrasyon hızı hem sol hem sağ vagus uyarıldığı zaman azalmaktadır.
- 4- Efektif böbrek plazma ve kan akımı sağ vagusun uyarılması ile önemli derecede azalmaktadır. Aynı azalma sol vagusun uyarılması ile gözlenmemektedir.
- 5- Böbrek direnci gerek sağ gerekse sol vagusun uyarılmasında önemli derecede artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Arthur, J. Vander: Effects of acetylcholine, atropin and physostigmine on renal function in the dog. *Am. J. Physiol* **206**: 492, 1964.
2. Aström, A., Crafoord, J. and Samelius-Broberg, U.: Vasoconstrictor action of acetylcholine on kidney blood vessels. *Acta Physiol Scand* **61**: 159, 1964.
3. Blaufox, M. D., Lewy, E. J., Jagger, P.: Physiologic responses of the transplanted human kidney: Sodium regulation and renin secretion. *New Eng. J. Med.* **280**: 62, 1969.
4. Carter, M. K., Greig, C.: Relationship between ion transport and cholinesterase activity in kidney cortex slices from normal and adrenalectomized rats. *Fed. Proc.* **14**: 324, 1955.
5. Cotten, M. R., Carter, M. K.: The effect of renal arterial infusion of cholinomimetic agents on renal function. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **170**: 473, 1967.
6. Ginn, H. E. Jr., Unger, A. M., Hum, D. M.: Human renal transplantation: An investigation of the functional status of the denervated kidney after successful homo-transplantation in identical twins. *J. Lab. Clin. Med.* **56**: 1, 1960.
7. Herman, E., Schmid Jr.: Renal autoregulation and renin release during changes in renal perfusion pressure. *Am. J. Physiol* **222**: 1132, 1972.

8. Howard, A. Weitsen and John E. Norwell: Cholinergic innervation of the auto-transplanted canine kidney. *Cir. Res.* **25**: 535, 1969.
9. Jay H. Stein, Thomas F. Ferris, James E. Huprich: Effect of renal vasodilatation on the distribution of cortical blood flow in the kidney of the dog. *J. Clin. Invest.* **50**: part: 2, 1429, 1971.
10. John L. McNay, Youichi Abe: Pressure dependent heterogeneity of renal cortical blood flow in dog. *Cir. Res.* **27**: 571, 1970.
11. John L. McNay, Youichi Abe: Redistribution of cortical blood flow during renal vasodilatation in dogs. *Cir. Res.* **27**: 1023, 1970.
12. Laurence E. Earley, Robert M. Friedler: The effects of combined renal vasodilatation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. *J. Clin. Invest.* **45**: 542, 1966.
13. Lawrence A. Frohman, Ediz Z. Ezdinli and Rouhollan Javid: Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. *Diabetes* **16**(7): 443, 1967.
14. Mc Crea, E. A.: The abdominal distribution of the vagus. *J. Anat. (London)* **59**: 18, 1924.
15. Mitchell, G. A. G.: The renal nerves. *Brit. J. Urol.* **22**: 269, 1970.
16. Pickford, M.: The inhibitory effect of acetylcholine on water diuresis in the dog and its pituitary transmission. *J. Physiol (London)* **95**: 226, 1939.
17. Pilkington, L. A. et al.: Intrarenal distribution of blood flow. *Am. J. Physiol.* **211**: 487, 1966.
18. Rodney B. Harvey: Effects of acetylcholine infused into renal artery of dogs. *Am. J. Physiol* **211**: 487, 1966.
19. Ronald G. La Grange, Charles H. Sloop and Herman E. Schmid: Selective stimulation of renal nerves in the anesthetized dog. Effect of renin release during controlled changes in renal hemodynamics. *Cir. Res.* **33**: 704, 1973.
20. Williams R. L., Pearson J. E. Jr., Carter M. K.: Renal electrolyte changes after unilateral infusion of cholinergic drugs. *Fed. Proc.* **23**: 394, 1964.
21. Youichi A., V. F. Dixon and J. L. McNay: Dissociation between autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate. *Am. J. Physiol* **219**: 986, 1970.

Tekrarlayıcı Üriner Sistem Taş Hastalığında Klinik ve Laboratuvar İncelemeler*

Dr. Mehmet Bakkaloğlu / Dr. Recai Gürbüz*** /
Dr. Doğan Remzi**** / Dr. Ünal Yasavul***** /
Dr. Sezai M. Kuş*******

Üriner Sistem Taş Hastalığı (ÜSTH) yüzyılımızın ikinci yarısında giderek artan bir insidans ve tekrarlayıcı özellik göstermektedir.¹⁻³ Hastalığın % 9-73 oranında tekrarladığı ve erkeklerde üç kez daha sık görüldüğü, bir veya daha fazla tekrarlama atağı geçirenlerin 1/3 ünün bir böbreğini kaybettiği bildirilmektedir.⁴⁻⁶

Ülkemizde taş hastalığı insidansına ait güvenilir veriler yoktur. Ancak, Bilim Dalımızca yapılan bir çalışmada ilk okul çağı çocuklarında taş insidansı % 0.8 olarak saptanmıştır.⁷

Araştırmamız, taş hastalığının, özellikle tekrarlayıcı üriner sistem taş hastalığının etyolojisinde rol oynayan ekstresek ve intrinsek⁵ faktörlerden bir kısmını değerlendirebilmek için, Hacettepe Üniversitesi Üroloji Bilim Dalına Ocak 1980-Nisan 1981 tarihleri arasında baş vuran 55 üriner sistem taşlı hasta ve yedi kontrol olgu üzerinde yapılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Araştırma kapsamına alınan hastaların ve kontrol olguların taş hastalığına ilişkin özellikleri, öz geçmişleri, intra venöz pyelografi (IVP) ve lamina dura grafileri ve bunların yorumlanmaları Tablo I ve II de özetlenmiştir. Hasta ve kontrol olgularda ayrıca, serum ve idrarda aşağıda sıralanan incelemeler yapılmıştır: İdrarda; Basit idrar analizi, idrar

* Bu Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Vakfınca Desteklenmiştir.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Bilim Dalı Doçenti.

*** Aynı Fakülte, Üroloji Bilim Dalı Uzmanı.

**** Aynı Fakülte, Üroloji Bilim Dalı Profesörü.

***** Aynı Fakülte, İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanı.

***** Aynı Fakülte, Biyokimya Bilim Dalı Dr. Asistanı.

Ph sı (Ph kağıdı ile), idrar kültürü, 24 saatlik idrar hacmi, 24 saatlik kreatinin klirensi, ürik asit, fosfat, kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg) ve okzalal düzeyleri Üniversitemiz Biyokimya Bilim Dalı Araştırma ve Enzimatoloji Laboratuvarında uygun yöntemlerle⁸⁻¹¹ saptandı (Tablo III, IV). Serumda; Kreatinin, üre, ürik asit, fosfat, Ca, Mg düzeyleri yukarıda belirtilen laboratuvarında saptandı. Parathormon (PTH) düzeyleri radyoimmünessey yöntemle¹² İç Hastalıkları Bilim Dalı Nefroloji Bölümünde saptandı (Tablo III, IV).

Bulgular

Araştırma kapsamına alınan 55 hastanın yaş ortalaması 33.6 yıl, yedi kontrol olgunun yaş ortalaması 28 yıldır. 55 hastanın 11'i kadın, 44'ü erkek hastalardır. Altı hasta 0-16 yaş grubundaydı. Bunlardan ikisi tekrarlayıcı üriner sistem taş hastası idi.

Üriner sistem taşı olan 55 hastanın 12'si taş hastalığı nedeni ile ilk kez baş vururken, 43 hastanın bir kaç kez taş düşürdükleri, taş hastalığı nedeni ile ortalama iki kez ameliyat edildikleri ve bu ameliyatlardan 11'inin nefrektomi olduğu saptandı. Değerlendirmeler sonucu sadece iki olguya ameliyat indikasyonu konulmadı.

Araştırma kapsamına alınan tüm hastaların aldıkları sıvı düzeyleri, diyetSEL özellikleri hakkında güvenilir veriler elde edilemedi. Ancak hasta grubunun çoğunluğunun 24 saatlik idrar hacimleri ve kreatinin klirensleri normal sınırlarda bulundu (Tablo III).

55 üriner sistem taşlı hastadan 42'sinde üriner enfeksiyon saptandı. Bu 42 olgunun IVP leri incelendiğinde yedi olguda staghorn taş olduğu saptanmıştır.

27 olguda idrar okzalal düzeyi saptanabildi. Bunlardan 17'sinin günlük okzalal atılımı normal (17.3 \pm 8 mg/gün) den yüksek düzeylerde bulundu.

İdrarla okzalal atılımı yönünden hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel¹³ yönden önemli bulundu ($p < 0.05$).

İdrar Ca düzeyi 55 hastanın 20'sinde normalden yüksek düzeyde bulundu (% 36). Hiperkalsiürinin genellikle hiperokzalüriye eşlik ettiği dikkati çeken önemli bir bulgu olmuştur (Tablo III).

İdrar Mg düzeyi 55 hastanın 46'sında normal (80-120 mg/gün) den düşük sınırlarda bulundu (% 83.6). Ancak hasta ve kontrol olguların idrar Mg düzeyleri arasındaki fark istatistiksel yönden önemsiz bulundu ($p > 0.05$).

TABLO I
HASTA GRUBUNUN BAŞLICA ÖZELLİKLERİ

Olgu No	Adı	Yaşı	Cinsi	Protokol	Öz Geçmişi	Taş Öyküsü	Lamina Dura	IVP'de Taşın Yeri	Ameliyat
1	N.T.	22	E	758835	—	+	—*	Solda çok sayıda	Sol Pyelolitotomi
2	G.T.	39	E	65-37098	—	+	+**	Bilateral çok sayıda	İki böbrekten beş kez ameliyat
3	S.K.	48	E	1163297	—	+	—	Sağda tek	Nefrektomi
4	T.A.	38	E	720652	—	+	—	Sağda staghorn	İki böbrekten iki kez ameliyat
5	H.Ö.	31	K	245095	—	+	—	Bilateral çok sayıda	İki böbrekten iki kez ameliyat
6	N.E.	51	K	1196782	—	+	+	Solda çok sayıda sağda staghorn	Sol parsiyel nefrektomi sağ nefropyelolitotomi
7	L.K.	24	E	912568	—	+	+	Solda çok sayıda	Nefrektomi
8	M.Ü.	23	E	1158107	—	+	—	Sağda staghorn	Nefrektomi
9	H.E.	23	E	1311533	—	+	+	Solda çok sayıda	Nefrektomi
10	G.E.	26	K	968834	Apendektomi	+	—	Solda çok sayıda, sağ böbrek ve mesanede tek	Bilateral nefro-pyelolitotomi ve sistolitotomi
11	Ş.Ö.	53	E	63.28472	Hemoroid	+	—	Sağda tek, solda çok sayıda	—
12	T.K.	40	E	80811	Alloporinol Thiaril kullanmış	+	—	Sağ üreterde tek	2 kez sol üreterolitotomi

* Lamina dura grafisi çekilmemiş.

** Lamina dura grafisi çekilmiş; Normal.

TABLO I'in Devamı
HASTA GRUBUNUN BAŞLICA ÖZELLİKLERİ

Olgu No	Adı	Yaşı	Cinsi	Protokol	Öz Geçmişi	Taş Öyküsü	Lamina Dura	IVP'de Taşın Yeri	Ameliyat
13	T.D.	58	E	984354	-	-	-	Sağ üreterde tek, sol böbrekte çok sayıda	Nefrektomi
14	A.B.	43	E	1326884	-	-	+	Bilateral çok sayıda	Sağ üreterolitotomi sol pyelolitotomi
15	M.A.	38	E	138720	-	-	+	Sağ üreterde tek	Sağ üreterolitotomi
16	H.S.	73	E	1314675	Hipertansiyon	+	-	Her iki böbrekte ve üreterlerde tek, mesane de çok sayıda	Sistolitotomi, açık prostotektomi
17	M.A.Y.	46	E	1145600	-	+	Kaybolma var	Solda çok sayıda	Sol pyelolitotomi
18	M.Ü.	34	E	738476	Allopurinol Tiaril	+	-	Bilateral çok sayıda	Her iki böbrekten 10 kez ameliyat
19	R.K.	25	E	1163648	-	+	+	Bilateral staghorn	Sağdan iki soldan 1 kez ameliyat
20	M.Ö.	24	E	491852	Vit D ₃	+	+	Bilateral çok sayıda	İki böbrekten iki kez ameliyat
21	S.Ş.	29	E	1147639	-	-	Kaybolma var	Sağda çok sayıda	Nefrektomi
22	M.D.	30	E	1142646	Mide perforasyonu (travma)	+	+	Solda tek	Nefrektomi
23	K.D.	34	E	1143890	-	+	-	Solda tek	Nefrektomi

TABLO I'in Devamı
HASTA GRUBUNUN BAŞLICA ÖZELLİKLERİ

Olgu No	Adı	Yaşı	Cinsi	Protokol	Öz Geçmişi	Taş Öyküsü	Lamina Dura	IVP'de Taşın Yeri	Ameliyat
24	A.E.	42	E	1182359	Terminal ileit nedeniyle ilcal rezeksiyon	+	+	Sağda Staghorn Solda çok sayıda	Sağ nefro-pyelolito- tomi
25	İ.U.	38	E	1310715	—	+	+	Bilateral çok sayıda	Bilateral Pyelolito- tomi
26	K.Ö.	42	E	1312718	—	+	+	Solda tek	Sol pyelolitotomi
27	Ş.Ö.	35	E	507777	—	+	+	Solda çok sayıda	Sol pyelolitotomi
28	A.M.	26	E	914581	—	+	+	Bilateral çok sayıda	Bl. pyelolitotomi
29	H.Y.	24	E	940770	—	+	Kaybol- ma var	Her iki üreterde	Bilateral üreterolito- tomi
30	İ.S.	35	K	1311536	—	—	Kaybol- ma var	Bilateral çok sayıda	Bilateral pyelolito- tomi
31	M.L.	41	E	317018	—	+	Kaybol- ma var	Bilateral çok sayıda	İki böbrekten 4 kez ameliyat
32	İ.Y.	30	E	1183260	—	+	Kaybol- ma var	Bilateral çok sayıda	Sol pyelolitotomi
33	H.A.	29	E	1317584	—	+	+	Bilateral çok sayıda ve sağ üreterde çok sayıda	Sağ üretero-pyeloli- totomi ve sol nefrop- yelolitotomi
34	C.E.	50	K	1315259	—	+	—	Solda staghorn	İki böbrekten 4 kez ameliyat

TABLO I'in Devamı
HASTA GRUBUNUN BAŞLICA ÖZELLİKLERİ

Olgu No	Adı	Yaşı	Cinsi	Protokol	Öz Geçmişi	Taş Öyküsü	Lamina Dura	IVP'de Taşın Yeri	Ameliyat
35	H.M.	33	K	1305050	Duedenol-ülser	+	-	-	-
36	H.D.	32	E	607506	-	+	-	Bilateral çok sayıda	İki böbrekten 6 kez ameliyat
37	A.I.	58	K	1315976	-	-	-	Bilateral çok sayıda	Transperitoneal bilateral pyelolitotomi
38	T.O.	33	E	1312714	-	+	+	Bilateral çok sayıda	Sağ pyelolitotomi sistolitotomi
39	M.A.	33	E	6690	-	+	+	Solda tek	Sol pyelolitotomi
40	C.Ö.	47	E	73111	-	+	+	Bilateral çok sayıda	Sağdan 2 kez, soldan 1 kez ameliyat
41	Ü.Z.	25	E	1159741	Üretral darlık	-	-	Solda tek	Nefrektomi
42	R.Y.	30	E	1314899	-	+	+	Bilateral çok sayıda	Bilateral pyelolitotomi
43	İ.A.	23	E	252319	-	+	+	Bilateral çok sayıda	2 böbrekten 1 kez ameliyat
44	P.K.	46	K	1301930	Hiper tansiyon obesite	+	-	Sol böbrekte ve sol üreterde tek	Sağ nefrektomi sol üretero-pyelolitotomi
45	N.S.	24	E	1176562	-	+	-	Solda çok sayıda	Soldan 2 kez ameliyat
46	H.A.	26	E	1334199	-	-	+	Bilateral staghorn	Sol pyelolitotomi
47	N.G.	25	E	1144097	-	+	-	Sağda çok sayıda	Sağ pyelolitotomi

TABLO I'in Devamı
HASTA GRUBUNUN BAŞLICA ÖZELLİKLERİ

Olgu No	Adı	Yaşı	Cinsi	Protokol	Öz Geçmişi	Taş Öyküsü	Lamina Dura	IVP'de Taşın Yeri	Ameliyat
48	K.İ.	51	E	236019	—	+	—	Sağda çok sayıda	Bilateral parsiyel nefrektomi-bilateral pyelolitomi
49	İ.Y.	54	E	1302722	Hiper tansiyon	+	Kaybolma var	Bilateral tek ve bilateral üreterde	Bilateral üreterolitotomi
50	H.C.	6	K	1241900	—	+	Kaybolma var	Bilateral tek	Transperitoneal bilateral pyelolitotomi
51	F.D.	9	K	1758025	—	—	—	Sağda çok, solda tek	Transperitoneal bilateral pyelolitotomi
52	H.S.	16	E	1308642	—	—	—	Sağda çok sayıda	Sağ nefrektomi
53	A.A.	14	E	1315254	—	—	Kaybolma var	Bilateral çok sayıda	Sağ nefropyelolitotomi
54	A.G.	8	E	1318255	—	—	Kaybolma var	Sağda çok sayıda	Sağ pyelolitotomi ve U-P plastisi
55	Ü.K.	15	K	1332074	—	+	+	Bilateral tek	Sağ pyelolitotomi

TABLO II
KONTROL GRUBUNUN BAŞLICA ÖZELLİKLERİ

Olgu No	Adı	Yaşı	Cinsi	Protokol	Öz Geçmişi	Taş Öyküsü	Lamina Dura	IVP'de Taşın Yeri	Ameliyat
1	A.Ö.	22	E	1150607	-	-	+	Taşı yok	Ameliyat olmamış
2	A.Ç.	9	E	321336	-	-	+	Taşı yok	Ameliyat olmamış
3	M.G.	65	E	1149806	-	-	-	Taşı yok	Ameliyat olmamış
4	H.Ö.	12	E	1328612	-	-	+	Taşı yok	Ameliyat olmamış
5	R.D.	32	E	1146022	-	-	+	Taşı yok	Ameliyat olmamış
6	M.Y.	43	E	967834	-	-	-	Taşı yok	Ameliyat olmamış
7	A.K.	13	E	812865	-	-	+	Taşı yok	Ameliyat olmamış

TABLO III
HASTA GRUBUNUN KAN VE İDRAR BİYOKİMYASI

Olgu No	Hacim cm ³	Reaksiyon	Enfeksiyon	ml/dk Kreatinin Klirensi	24 saatlik idrarda					Kanda (100 ml de)				
					mg Okzalit	mg Fosfat	mg Kalsiyum	mg Magnezyum	mg Ürik asit	mmu/ml PTH	mg Kalsiyum	mg Magnezyum	mg Ürik asit	mg Fosfat
1	1590	A	-	61	28.3	720	420	78	880	4.5	11.7	2.0	6.1	2.9
2	1900	A	+	78	-	210	670	60	310	8.2	10.6	1.7	4.8	3.2
3	1800	A	+	79	-	1200	540	67	240	2.8	9.4	1.89	4.8	3.1
4	2100	K	+	124	-	261	120	38	204.6	2.5	9.5	2.1	4.9	3.8
5	1950	A	-	48	-	1620	400	40	301	2.5	8.7	2.6	4.8	3.5
6	1200	K	+	85	-	480	190	26	320	1.75	9.8	1.9	6.1	4.5
7	1840	K	-	52	-	630	105.8	51.5	402	2.0	8.4	2.7	5.4	3.6
8	1800	K	+	33.3	-	680	150	35	420	1.5	10.0	1.1	6.7	3.2
9	2500	A	+	61	-	104	180	42	260	2.6	10.0	1.85	9.8	4.4
10	2200	A	+	52.2	-	130	96	33	130	2.75	9.5	2.4	4.4	3.5
11	2000	A	-	121	60.6	260	132	60	440	2.0	10.2	2.6	5.7	3.7
12	1450	A	+	90	-	109	259	68	280	2.5	9.6	2.0	5.6	4.0
13	2000	A	-	101	-	190	120	44	200	1.5	9.6	2.0	5.1	3.2
14	2300	A	+	58	-	485	104	52	230	2.0	9.3	1.9	3.7	4.6
15	2350	A	+	62	-	606	202.3	89.3	421	2.25	10.25	2.10	5.1	4.3
16	1060	A	+	69	-	380	742	69.9	190	13.25	13.25	2.25	11.5	3.1
17	1100	N	+	99.2	-	880	420	104	475	8.25	13.50	1.90	4.5	3.0
18	2800	K	+	1.7	-	680	140	60	420	1.50	8.90	2.0	6.2	3.7

TABLO III'ün Devamı
HASTA GRUBUNUN KAN VE İDRAR BİYOKİMYASI

Olgu No	Hacim cm ³	Reak- siyon	Enfek- siyon	ml/dk Kreatinin Klirensi	mg Okzalit	mg Fosfat	mg Kalsi- yum	mg Magnez- yum	mg Ürik asit	Kanda (100 ml de)				
										mu/ml PTH	mg Kalsi- yum	mg Mag- nezyum asit	mg Ürik asit	mg Fosfat
19	2900	K	+	66	—	410	110	20.6	170	1.60	9.90	1.90	7.0	4.0
20	2900	A	+	110	—	860	594	214.6	450	7.50	13.0	2.9	4.3	3.2
21	2300	A	+	65	—	470	320	38	346	6.25	12.0	2.1	4.5	4.0
22	2000	A	+	83	—	610	119	28	481	2.0	9.0	2.1	6.3	3.4
23	2250	A	+	95	20.6	640	112.5	18	90	3.0	10.75	1.6	6.3	4.6
24	2000	K	+	82	18.0	440	110	68	346	2.5	10.5	1.85	7.7	3.1
25	1500	K	—	118	26.7	150	88	32	230	2.0	10.4	1.9	4.3	3.8
26	3450	N	+	101.8	—	450	59.8	26.4	470	1.5	9.0	2.1	6.4	3.1
27	1500	A	+	115	—	870	168.7	126	201	2.25	9.5	1.9	6.1	3.2
28	1340	N	—	100	23.0	500	126	13.4	103	2.0	10.5	2.5	21.3	2.9
29	2800	A	+	86	61.2	580	252.5	14	475	3.7	11.0	1.9	5.1	3.6
30	1640	A	+	82	33.8	320	57.4	16.4	1892	6.75	11.25	2.45	2.6	3.3
31	2700	N	+	94	54.3	1130	404	222	192	4.0	10.5	2.4	3.0	2.9
32	4000	K	—	104	81.3	390	339	120.8	435	3.6	11.25	2.05	7.6	3.9
33	3300	N	+	62	87.5	170	192.5	23.1	444	7.25	11.75	2.35	3.6	3.1
34	1400	K	—	30.3	21.3	440	354	81	548	6.75	10.75	2.1	5.3	2.9
35	3800	A	—	76.2	34.2	150	98	20	100	1.5	8.9	2.4	4.7	4.0
36	1500	A	—	106	31.8	600	166.2	49	370	3.5	10.2	2.1	6.9	3.4

TABLO III'ün Devamı
HASTA GRUBUNUN KAN VE İDRAR BİYOKİMYASI

Olgu No	cm ³ Hacim	Reak-siyon	Enfek-siyon	ml/dk Kreatinin Klirensi	24 saatlik idrarda		Kanda (100 ml de)							
					mg Okzalit	mg Fosfat	mg Kalsi-yum	mg Magnez-yum	mg Ürik asit	mmu/ml PTH	mg Kalsi-yum	mg mag-nezyum	mg Ürik asit	mg Fosfat
37	1400	A	+	52	93.2	220	364	16.6	120	4.75	9.75	2.2	6.6	5.2
38	1820	A	-	92.5	13.5	440	104.6	18.2	265	2.25	11.5	2.35	5.9	3.8
39	1070	A	-	91	37.4	110	46.3	13.4	205	2.5	10.5	2.15	4.0	3.1
40	2150	N	-	140	36.4	580	27.0	17.2	160	2.0	8.9	2.4	3.7	3.7
41	1840	K	-	90	34.2	430	160	15.6	320	3.0	10.6	2.3	4.6	3.5
42	1850	A	-	97.5	-	89	89.8	5.98	190	3.125	9.4	1.6	7.4	3.6
43	3300	A	-	37.6	11.7	310	160	16.2	410	6.25	8.4	2.4	7.8	4.9
44	2700	N	-	98	220.0	270	740	21.6	140	6.75	11.25	1.65	8.2	3.5
45	2400	A	+	90	16.7	900	198	26.2	360	4.75	11.75	2.1	4.0	3.0
46	1600	K	+	70	40.0	250	100	24	410	1.75	9.8	1.8	6.9	3.7
47	2100	A	+	96	-	730	196	118	678	3.0	10.20	1.8	2.9	3.5
48	2400	A	-	116	33.7	460	495	18	415	4.5	11.25	2.25	8.0	3.1
49	1520	A	+	63	31.3	360	467	27.2	366	5.0	10.75	2.15	6.9	3.4
50	930	A	+	86	-	729	270	164	330	6.5	11.25	1.95	6.4	3.1
51	540	A	+	89	-	441	160	14.2	440	1.75	9.0	1.8	3.7	4.4
52	1860	N	+	81.6	40.5	450	139	10.3	683.7	3.10	10.5	2.2	4.5	5.5
53	2400	A	+	126	67.5	116	133.5	35.6	441	4.75	10.0	2.0	4.0	3.0
54	920	A	+	96	-	110	134	46	150	6.0	10.25	2.0	2.0	4.0
55	1060	N	+	71.6	-	220	248	19.7	144	2.0	9.0	2.1	6.7	3.7

TABLO IV
KANTROL GRUBUNUN KAN VE İDRAR BİYOKİMYASI

Olgu No	cm ³ Hacim	Reak-siyon	Enfeksiyon	ml/dk Kreatinin Klirensi	24 saatlik idrarda							Kanda (100 ml de)			
					mg Okzalal	mg Fosfat	mg Kalsiyum	mg Magnez-yum	mg Ürik Asit	mmu/ml PTH	mg Kalsiyum	mg mag-nezyum	mg Ürik Asit	mg Fosfat	
1	1050	A	—	105	17.2	518	101.2	41	291	3.1	9.8	2.3	6.1	3.6	
2	1180	A	—	87.3	17.6	427	107	91.7	309	1.75	9.2	1.86	3.5	3.8	
3	1800	A	—	95	34.3	240	128	39	371	2.5	9.4	2.3	3.6	4.2	
4	1260	A	—	70	19.6	405	143	67	465	2.25	9.5	2.6	3.4	3.6	
5	1900	A	—	73.3	10.6	301	165	100.2	526	1.5	9.7	2.0	5.8	3.6	
6	1590	A	—	86.7	10.3	287	116	51.8	374	2.6	10.4	2.4	6.9	3.7	
7	1600	A	—	125.5	10.1	492	172	94	341	2.5	10.2	2.0	3.4	4.2	

* Normal değerler:

Serumda : Ca: 9.0-10.5 mg/100 ml de, Mg: 1.8-3.6 mg/100 ml de, PO₄: 3.0-4.5 mg/100 ml de,

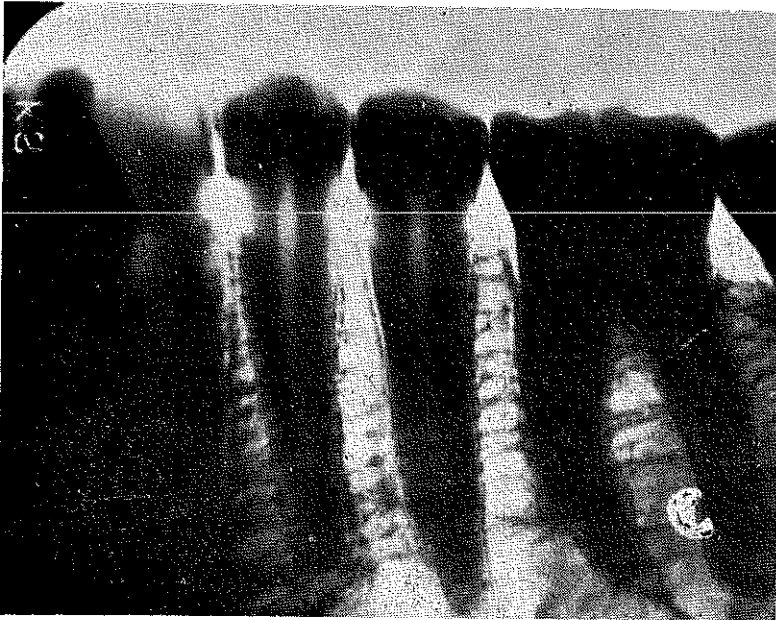
Ürik asit : 3.5-7.2 mg/100 ml de, PTH: 2.7 ± 8 mu/ml de,

İdrarda : Kreatinin Klirensi : 100-120 ml/dk, Ca: 100-300 mg/24 saatlik idrarda, Mg: 80-120 mg/24 saatlik idrarda

Fosfat : 400-1300 mg/24 saatlik idrarda, ürik asit 250-750 mg/24 saatlik idrarda, okzalal: 17.3 ± 8 mg/24 saatlik idrarda.



Şekil 1
Normal lamina dura.



Şekil 2
Devamlılığı kaybolmuş lamina dura.

İdrar fosfat ve ürik asit düzeyleri hasta ve kontrol olgularda geniş değişkenlikler göstermiştir. Bir hastada hiperfosfatüri, iki hastada ise hiperürükozüri saptanmıştır.

Serum PTH ve Ca düzeyleri taşlı hastalarda birbiri ile orantılı yükselmeler gösterdi. 55 hastadan 17'sinde (% 30.9) PTH, serum Ca ve idrar Ca düzeyleri yüksek bulundu. Bu 17 olgunun lamina dura grafilerinde hiperparatiroidi lehine bulgular saptanmıştır. Şekil 1 ve 2 de; normal ve devamlılığı kaybolmuş lamina dura grafileri izlenmektedir.

Serum ürik asit ve Mg düzeyleri tüm araştırma grubunda geniş değişkenlikler gösterdi (Tablo III, IV). Hasta ve kontrol olgularda saptanan bu değerler istatistiksel yönden önemsiz ($p > 0.05$) farklılıklar göstermiştir.

Tartışma

Araştırma kapsamına alınan 55 hastanın taş hastalığı nedeni ile ikiden fazla ameliyat edildiği ve bunlardan 11'ine nefrektomi yapıldığı halde taş hastalığının aktivitesini sürdürdüğü saptanmıştır. 18 sıra numaralı olgunun taş hastalığı nedeni ile 10 kez ameliyat olduğu ve 24 saatlik kreatinin klirensinin 1.7 cc/dakika düzeyine düştüğü saptanmıştır.

Hasta grubu ile kontrol grubunun 24 saatlik kreatinin klirensleri ve 24 saatlik idrar hacimleri arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Hastane şartlarında idrar örneği toplanırken, hastalara bol sıvı almalarının önerilmiş olması, volüm yönünden taş hastalığı lehine bir sonucun ortaya çıkışını engellemiştir. Bu nedenle üriner sistem taş hastalığının değerlendirilmesinde önemi vurgulanan yetersiz sıvı alınımları¹⁴ ve diyet- sel özellikleri saptayabilmek için, hastaların özellikle idrar örneklerini yaşadıkları ortamda elde ederek araştırmaya almak çok daha gerçekçi olacaktır.

Taş hastalığının aktif olduğu sürece ameliyata karşın yaşamı tehdit edeceği ve nefrektomi olasılığını giderek arttıracığı açıktır. Cuhte¹⁵ üriner sistem taşlı olguların 1/3 üne nefrektomi yapıldığını bildirmektedir.

Hastalarımızın IVP lerinin değerlendirilmesinde yaygın ve çok sayıda taş bulunması, yedi olguda staghorn taş saptanması değerlendirmeye alınan hastaların başlıca özelliğini oluşturmaktadır.

Üriner enfeksiyonun, üriner sistem taş hastalığında sık görüldüğü bulgularımızla desteklendi. Özellikle staghorn taş oluşumundan sorumlu tutulan üriner enfeksiyon bu olguların tümünde saptandı. C. E. Cox³ taş hastalığında üriner enfeksiyonun görülme oranının % 83 e kadar çıktığını belirtmektedir.

Hiperokzalüri üriner sistem taşı olan hastalarda sık saptadığımız bir bulgu olmuştur. Bulgularımız literatür bulguları ile de uygunluk göstermektedir.¹⁶

İdrar okzalat düzeylerinin ülkemizde ilk kez enzimatik¹¹ yolla saptanması ÜSTH'nın değerlendirilmesine ve tedavide daha sistemli ve etkin bir yaklaşımın sağlanmasına katkıda bulunacaktır.

Hiperkalsiüri saptanan 17 üriner sistem taşlı hastada PTH ve serum Ca düzeyleri birbiri ile orantılı yükselmeler gösterdi. 17 hastaya bu bulgularla hiperparatiroidi tanısı konuldu.⁵ Literatür¹⁷ bulgularına göre daha yüksek oranda hiperparatiroidizm saptamamız hasta grubunun seçimi ile ilişkili olabilir. Hiperparatiroidizm dışında hiperkalsiüri saptanan 7 olgu idyopatik hiperkalsiüri olarak değerlendirilmiştir.

Hiperparatiroidili olguların 9'unun lamina dura grafilerinde, lamina dura tabakasının devamlılığının kayboluşunun izlenmesi, çektilmesi kolay bir işlem olan bu grafinin tanıdaki önemini açıklamaktadır.¹⁸

İdrar ve serum Mg düzeylerindeki azalma kontrol grubu ile birlikte değerlendirildiğinde literatür bulguları ile uygunluk göstermektedir.¹⁹

İdrar ve serum fosfat düzeylerinin üriner sistem taşlı hastalarda ve kontrol grubunda geniş değişkenlikler göstermesi diyetsetel özelliklere bağlanabilir.¹⁴

Sonuç

Özellikle, tekrarlayıcı üriner sistem taş hastalığının etyolojisine yönelik çalışmamızda, hastalığın erkeklerde dört kez daha sık görüldüğü saptandı.

Hastalığın tedavisinde, yalnız başına uygulanan cerrahi tedavinin yetersiz olduğu kanıtlandı.

Üriner sistem taşlı hastaların diyetsetel özellikleri, aldıkları sıvı miktarı ve cinsi hakkında güvenilir verilerin elde edilememesi başlıca problem olarak karşımıza çıktı.

Tekrarlayıcı üriner sistem taş hastalığının etyolojisinde rol oynayan hiperokzalüri, hiperparatiroidizm, idyopatik hiperkalsiüri ve üriner enfeksiyon saptadığımız önemli etkenler arasındadır.

İdrarda okzalat, serumda PTH düzeylerinin saptanması, bir başka çalışmanın konusunu oluşturacak olan; taşların X ışını difraksiyon yöntemi²⁰ ile analizi gibi birçok araştırmanın yapılması üriner sistem taş hastalığının değerlendirilmesinde bir kısmı ülkemizde ilk kez yapılan bu araştırmaları rutin incelemeler arasına katmıştır. Böylece üriner sistem taş hastalığının tekrarlama eğiliminin önlenmesi ve genelde tedavisinin planlanması mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Norlin, A., Lindell, B., Granberg, O.: Urolithiasis: A study of it's frequency. *Scand. J. Urol-Nephrol*, **10**: 150, 1976.
2. Blacklock, N. J.: Epidemiology of Urolithiasis, in *Scientific Foundations of Urology*. 1st ed. Ed: Williams, D. I., Chisholm G. D., William Heineman Medical Books Ltd. Philadelphia, London, Toronto, 1976, p. 235.
3. Finlayson, B.: Urolithiasis, a review in *Symposium on Renal Lithiasis*. *Urol. Clin. of North Am.* **1**: 181, 1974.
4. Bakkaloğlu, M.: Okzalit emilimini etkileyen faktörler ve diyetel hiperokzalürinin tedavisi. *Doçentlik Tezi*, 1978, Ankara.
5. Darch, G. W.: Urinary Lithiasis, in *Campbell's Urology*. 4th ed. Ed: Harrison, J. H., Gittes, F. R., Perlmutter, D. A., Stamey, A. T., Walsh, P. C., W. B. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1978, p. 779.
6. Frank H., Netter.: *Urinary Tract Calculi in the Ciba Collection of Medical Illustrations*. Vol: 1, 1965, p. 200.
7. Remzi, D., Çakmak, F., Erkan, İ.: A study on the urolithiasis incidence in Turkish School age children. *Epidemiologie de al Lithiase Urinaire*. XVIIIe Congrès de la Société Internationale Urologie. 1979, Paris. p. 57.
8. Willard, R. F. and King, J. W.: Determination of Creatinin, uric acide in serum and urine. in *Fundamentals of Clinical Chemistry*, Ed: Tietz, N. Saunders Co. Philadelphia, London, Toronto, 1976, p. 994.
9. Fiske, C. H. and Subbarow, Y.: Determination of inorganic phosphate in serum and urine. *J. Biol. Chem.* **66**: 375, 1925.
10. *Analytical methods for atomic absorbiton spectrometry*. Manuel, Supplied by Perkins-Elmer, Norwalk. CN. 1971.
11. Hallson, P. C. and Rose, G. A.: A simplified and rapid enzymatic method for determination of urinary oxalate. *Clin. Chim. Acta.* **55**: 29, 1974.
12. Yasavul, Ü., Turgan, Ç., Çağlar, Ş.: Parathormon düzeylerinin radioimmünassay yöntem ile ölçümü ve klinik uygulama yararları. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni*. **10**: 202, 1977.
13. Kutsal, A., Müluk, F. Z.: Ölçü ile belirtilen popülasyonlarda gruplar arası farkın önemi. *Uygulamalı Temel İstatistik*. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 1972. s. 126.
14. Smith, L. H., Van Der Berg, C. J., Wilson, D. M.: Nutrition and Urolithiasis. *N. Eng. J. Med.* **298**: 87, 1978.
15. Chute, R.: Urinary Stone. It's nature and treatment. *Med. Clin. N. Am.* **42**: 1427, 1958.
16. Revusova, V., Zavara, A., Gratzlova, J.: Urinary oxalate excretion in urolithiasis. *Urol. İnt.* **26**: 277, 1971.
17. Williams, R. H.: Differential diagnosis of renal calculi and nephrolithiasis in *Text Book of Endocrinology*. Fifth ed. W. B. Saunders Co. 1974, p. 685.
18. Arthur, H., Weuehrmann, D., Lincoln, R., Manson-Hing, D. M.: *Dental Radiology*. 3rd ed. The C. V. Mosby Co. Saint Luis. 1973, p. 222.
19. Johanson, G., Backman, U.: Magnesium metabolism in renal stone disease. *Inves. Urol.* **18**: 93, 1980.
20. Sutor, D. J.: Crystallographic Analysis of Urinary Calculi in *Scientific Foundations of Urology*. 1st ed. Ed: Williams, D. I., Chisholm, G. D., William Heinemann Medical Books Ltd. Philadelphia, London, Toronto. 1976, p. 244.

Malign Trofoblastik Hastalıklar*

(50 Olgunun Klinik Olarak İncelenmesi)

Dr. Ali Ayhan / Dr. Tekin Durukan** / Dr. Sinan Özalp*****

Plasenta veya her iki cinste gonadın germ hücreleri hatta nadiren de hipofiz, mediastinum ve retroperitoneal ektopik primordial hücrelerden gelişen tümörlerdir.¹³

Hastalık Hipokrat'tan beri bilinen epitelyal kökenli bir tümördür.^{8,13} Normal gebelik, düşük, mol hidatitiform ve dış gebeliği takip etmektedir.^{8, 13, 19}

Nedenler arasında beslenme, sosyo-ekonomik düzey, yaş, gebelik sayısı, kan grupları ve genetik yapı sayılabilirse de kesin neden belli değildir.

Sıklık yönünden coğrafi bir dağılım dikkati çekmekte olup, özellikle batı ülkelerinde doğu ve uzakdoğuya göre daha seyrek görülmektedir.

Trofoblastik hastalıklar morfolojik ve enternasyonal sınıflandırmalara tabi tutulmuşlardır. Habis trofoblastik hastalıklar invaziv mol ve koriokarsinomu içermektedir.

Normal koşullarda insan plasantasından salınan hCG'in (human Chorionic Gonadotropin) bu tümörlerde daha yüksek seviyelere çıktığı, tanı, tedavi ve takipte önemli rolü olduğu bilinmektedir.¹⁸

1956'da kemoterapinin bu sahaya girişi jinekolojik malign tümörlerde yepyeni bir çığır açmış, trofoblastik hastalıklarda kür sağlanmasına neden olmuştur.¹⁹

Bu konularla ilgili çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Memleketimizde habis trofoblastik hastalıklarla ilgili araştırmaların sınırlı olduğu bir

* 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.

gerçektir. Bu gerçekten hareket ederek kliniğimizde görülen, trofoblastik hastalıkları içeren bir araştırma planlanıp uygulandı.

Materyal ve Metot

Bu çalışma 1967-1981 Eylül ayı sonuna dek Hacettepe Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde yürütüldü. 50 malign trofoblastik hastalık olgusu araştırmanın materyalini oluşturdu.

Bu araştırma ameliyat defterine kayıtlı protokole göre dosya, özel formlar, patolojik biyopsi numaralarına göre de patoloji arşivini inceleyerek kısmen retrospektif kısmen de prospektif olarak yürütüldü.* Olguların demografik özellikleri, tedavi ve prognozu etkileyen faktörler üzerinde duruldu.

Bulgular

Bu süre içinde toplam 150 trofoblastik olgu saptandı. Bunların % 33'ü habis trofoblastik hastalığı (İnvaziv mol ve koriokarsinoma) (Tablo I).

TABLO I
TROFOBLASTİK HASTALIKLARIN KÖKENLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI

Trofoblastik Hastalık	Olgu Sayısı
Nongestasyonel	1
Gestasyonel	149
a) Mol 100	
b) İnvaziv Mol 10	
c) Koriokarsinom 39	
Toplam	150

Ortalama yaş koriokarsinom için 29.75 \pm 1.32, invaziv mol için de 33.50 \pm 2.77 olarak bulundu (Tablo II).

TABLO II
OLGULARIN YAŞ DAĞILIMI

Yaş	Koriokarsinom		İnvaziv Mol	
	Olgu	Yüzde	Olgu	Yüzde
19 ve altı	4	10.0	—	—
20-29	18	45.0	4	40.0
30-39	12	30.0	3	30.0
40 ve üzeri	6	15.0	3	30.0
Toplam	40	100.0	10	100.0

* Histolojik değerlendirme Hacettepe Üniversitesi Patoloji Bölümü tarafından yapılmıştır.

Ortalama gebelik sayısı koriokarsinom için 3.61 ± 0.36 , invaziv mol için de 4.55 ± 0.94 olarak saptandı (Tablo III).

TABLO III
GEBELİK SAYISI

Gebelik Sayısı	Koriokarsinom		İnvaziv Mol	
	Olgu	Yüzde	Olgu	Yüzde
0-1	8	20.0*	3	30.0
2-3	13	32.5	-	-
4-5	10	25.0	2	20.0
6 ve üzeri	9	22.5	5	50.0
Toplam	40	100.0	10	100.0

* Bir olgu bekar ve nongestasyonel idi.

Ortalama doğum sayısı koriokarsinomada 2.83 ± 0.34 ve invaziv molde 3.20 ± 0.82 olarak gözlemlendi (Tablo IV).

TABLO IV
DOĞUM SAYISI DAĞILIMI

Doğum Sayısı	Koriokarsinom		İnvaziv Mol	
	Olgu	Yüzde	Olgu	Yüzde
0	9	22.5	2	20.0
1-2	9	22.5	3	30.0
3-4	13	32.5	1	10.0
5 ve üzeri	9	22.5	4	40.0
Toplam	40	100.0	10	100.0

Koriokarsinomlu olguların % 60'ının bir veya üzerinde düşük yaptığı saptandı. İnvaziv molde ise olguların % 70'inin bir veya üzerinde düşük yaptığı gözlemlendi.

Koriokarsinomlu olguların % 37.5'inin ve invaziv mollerin de % 20'sinin termde gebeliği izlediği görüldü (Tablo V).

TABLO V
GÖZLENEN ÖNCÜ LEZYONLAR

Gözlenen Öncü Lezyon	Koriokarsinom		İnvaziv Mol	
	Olgu	Yüzde	Olgu	Yüzde
Düşük	11	27.5	4	40.0
Mol	11	27.5	4	40.0
Term Gebelik	15	37.5	2	20.0
Dış Gebelik	2	5.0	-	-
Nongestasyonel	1	2.5	-	-
Toplam	40	100.0	10	100.0

Tüm koriokarsinom olgularının % 87.5 (35/40)'inde ve invaziv mollerin hepsinde vaginal kanama vardı (Tablo VI).

TABLO VI
GÖRÜLEN SEMPTOMLAR

Semptom	Koriokarsinom		İnvaziv Mol	
	Olgu	Yüzde	Olgu	Yüzde
Sadece vaginal kanama	19	47.5	4	40.0
Vaginal kanama+GEPH	9	22.5	3	30.0
Vag. kanama+Hemoptizi	4	10.0	-	-
Vaginal kanama+Kitle*	2	5.0	-	-
Akut Karın	-	-	2	20.0
Vag. kanama+Kitle+Kasık, bel ağrısı.	2	5.0	1	10.0
Baş Ağrısı+Aşıkak Nörolojik Defisit	4	10.0	-	-
Toplam	40	100.0	10	100.0

* Bir olguda sadece batında kitle vardı.

Tüm olgularda tanısal amaçlı h.C.G. ölçümleri yapıldı. % 15 (6/40) koriokarsinom olgusunda sonuç negatifti (Tablo VII).

TABLO VII
h.C.G. ÖLÇÜM SONUÇLARI

h.C.G.	Koriokarsinom		İnvaziv Mol	
	Olgu	Yüzde	Olgu	Yüzde
Negatif	6	15.0	-	-
Normal (+)	16	40.0	5	50.0
1/50 dilüsyonda (+)	10	25.0	1	10.0
1/100 ve üzeri dilüsyonda (+)	8	20.0	4	40.0
Toplam	40	100.0	10	100.0

Koriokarsinomluların % 50 (20/40)'sinde ve invaziv mollülerin de sadece % 20 (2/10)'sinde tanı kürtaj materyalinin histolojik incelenimi ile kondu (Tablo VIII).

Koriokarsinomlu olguların % 35'i (14/40) nonmetastatikti (Tablo IX).

Tüm olguların % 57.5'inde (23/40) akciğer metastazı vardı. Bu rakam metastatikler için % 88.5 idi.

TABLO VIII
TANI YÖNTEMLERİ

Yöntem	Koriokarsinom		İnvaziv Mol	
	Olgu	Yüzde	Olgu	Yüzde
D+C	20	50.0	2	20.0
Vagen+Serviks biyopsisi	7	17.5	-	-
TAH+BSO materyeli	5	12.5	8	80.0
Laparotomi+Biyopsi	4	10.0	-	-
Kraniyotomi	2	5.0	-	-
Spontan düşen parça	1	2.5	-	-
Otopsi	1	2.5	-	-
Toplam	40	100.0	10	100.0

TABLO IX
METASTAZLARIN DAĞILIMI

Metastaz Bölgesi	Olgu Sayısı	%
Metastaz yok	14	35.0
Sadece akciğer metastazı	8	20.0
Akciğer+Vagen+Serviks metastazı	6	15.0
Akciğer+Beyin metastazı	4	10.0
Akciğer+Karaciğer metastazı	2	5.0
Akciğer+Pelvis metastazı	2	5.0
Akciğer+Böbrek metastazı	1	2.5
Sadece serviks metastazı	2	5.0
Pelvis+Batın metastazı	1	2.5
Toplam	40	100.0

Kliniğimizde trofoblastik hastalıklarda yegane seçilecek tedavi şekli kemoterapidir.* Ancak nonmetastatik yaşlı, doğurganlığını tamamlamış, kanaması olan ve özellikle nonmetastatik olup, kemoterapiye cevap alınamayan durumlarda cerrahi girişim uygulanmaktadır (Tablo X).

* Nonmetastatiklerde tek ajan kemoterapi (methotrexate veya Actinomycin-D) kullanıldı. Metastatik olup iyi prognozlu grupta methotrexate+Actinomycin-D alterne olarak uygulandı.
Metastatik olup kötü prognozlu grupta MAC veya MBP uygulanmaktadır. Her üç durumda da remisyonu takiben bir kür daha kemoterapi verilmektedir.

TABLO X
UYGULANAN CERRAHİ GİRİŞİMLER

Cerrahi Girişim	Koriokarsinom		İnvaziv Mol	
	Olgu	Yüzde	Olgu	Yüzde
TAH+BSO*	20	50.0	8	80.0
D+C ve Biyopsi**	18	45.0	2	20.0
Diğer***	2	5.0	-	-
Toplam	40	100.0	10	100.0

* 4 olgu sadece TAH

** 2 olgu kraniotomi, 1 olgu otopsi

*** 1 olgu USO karşı overe Wedge+Omentektomi+Periaortik lenf nodu biyopsisi, 1 olgu BSO+Karaciğerden tümör çıkarılması+Arteria Hepatica Komminis ligasyonu.

İnvaziv molde genç hastalarda over kısmen çıkarıldı. Uterus koriokarsinomlu olguların % 25'inde (10/40) normalden büyük, % 7.5'inde (3/40) rüptüre idi.

Teka Lutein kisti %32,5 (13/40) olguda saptandı. İnvaziv mollülerin hepsinde uterus normalden büyüktü. İnvaziv molde % 20 (2/10) olguda uterus rüptürü ve % 20 (2/10) olguda da teka lutein kisti vardı.

Koriokarsinom olgularının nonmetastatik olanlarında % 100 remisyon elde edildi. Uzun vadeli sorun ele alındığında 2,5 ay ile 8 yıllık izlemede sadece bir olguda h.C.G. titresi 1/50 dilüsyonda müspet olmuş ve gerekli yaklaşım uygulanmıştır.

Akciğer metastazı olanlarda remisyon % 62,5 (5/8) olguda gözlemlendi. Remisyon saptanmayan 3 olgu ilk 6 ayda kaybedildi. Diğerleri 3 ila 6 yıldır yaşamaktadır. Akciğer, vagen, serviks metastazı olan 6 olgunun % 50'sinde (3/6) remisyon elde edildi. Diğerleri ilk üç ayda kaybedildi. 2 olgu da 6 yıldır yaşamaktadır.

Akciğer+Beyin, Akciğer+Karaciğer, Akciğer+Böbrek metastazı olan 7 olgunun hepsi ilk üç ayda kaybedildiler.

Akciğer+Pelvis+Batın metastazı olan 2 olgudan biri ilk 3,5 ayda kaybedildi, diğeri ise 2 yıldır yaşamaktadır.

Sadece serviks metastazı olan 2 olguda remisyon elde edildi ve 2'si de 4'er yıl yaşadı. Ancak bunlardan biri 4 yıl sonra diş eti kanaması ile kaybedildi. Sadece pelvis metastazı olan olgu da 11 ay sonunda kaybedildi.

İnvaziv molde remisyon % 90 olarak elde edildi. 6 ay ila 8 yıl arasında remisyon elde edilemeyen 1 olgu kaybedildi.

Koriokarsinomada h.C.G. titresini yüksek olanlar, karaciğer, beyin, böbrek metastazı olanlar, semptom süresi 4 ayın üzerinde olanlar, term gebeliği izleyenlerde prognozun kötü olduğu saptandı. Nonmetastatik olgulardan ikisi gebe kaldı, biri normal doğum yaptı, diğeri halen gebelik tabibindedir.

Tartışma

Habis trofoblastik hastalıklardan invaziv mol 15.000 ve koriokarsinom da 40.000 gebelikte bir görülür.¹⁹ Bu çalışmada invaziv mol 3083 ve koriokarsinoma da 770 doğumda bir saptandı.

Yaşla hastalık arasındaki ilişki ile ilgili yayınlar farklıdır. Genellikle 19 yaş ve altında, 35 yaş ve üzerinde daha sık görüldüğü ve özellikle 40 yaş üzerinde malignleşmenin % 36.6 olduğu bildirilmiştir.^{3, 16, 17, 20} Bu çalışmada % 10 olgunun 20 yaş ve altında, çoğunluğun da 20-39 yaşlar arasında olduğu gözlemlendi.

Gebelik ve doğum sayısının doğrudan olmasa da dolaylı olarak hastalığın gelişmesinde etken olabileceği ileri sürülmüştür.^{1, 3, 17, 20} Sunulan seride koriokarsinomalarda % 77.5, invaziv molde de % 80 olgunun 1 veya daha çok doğum yaptığı saptandı.

Kan grubu ile trofoblastik hastalıklar arasında neden ve prognoz yönünden ilişki kuranlar yanında bu fikri desteklemeyenler de vardır.^{2, 12, 17, 21} Çalışmamızda kan grupları yönünden normal popülasyonla karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark gözlenmedi.

En sık görülen semptom vaginal kanama olup, sırasıyla metastazlara bağlı semptomlar dikkati çekmektedir.^{3, 9, 14, 22} Bu çalışmada da en sık gözlenen semptom vaginal kanama idi.

Teka Lutein kistleri % 4-50 arasında trofoblastik hastalığa eşlik etmektedir.^{14, 15, 23} Bu çalışmada koriokarsinomlu olguların % 32.5 (13/40) ve invaziv mollerin % 20'sinde (2/10) teka lutein kisti saptandı.

Koriokarsinom % 33-50 mol, % 33-40 düşük ve % 20-33 normal gebeliği izlemektedir.^{7, 13} Dış gebelikten sonra da ortaya çıkabilmektedir.¹⁰ Bir başka araştırmada % 50 mol, % 25 term gebelik ve % 25 de düşük ve dış gebeliği izlediği bildirilmiştir.¹⁹ Sunulan bu seride term gebelik ilk sırayı almaktadır. (Tablo V).

Koriokarsinomlularda gebelik testi % 8-60 arasında negatif olabilir.³ Bizde bu durum % 15 (6/40) olarak bulundu. İnvaziv molde tüm olgularda gebelik testi pozitif.

Koriokarsinom en sık akciğer metastazı (% 55-96) yapar.^{2, 22} Bunu vagen, beyin, karaciğer ve pelvis metastazları izler.²²

İnvaziv molde kemoterapi ile % 63-100 remisyon elde edilmektedir.^{3, 4, 9} Sunulan seride bu rakam % 90 olarak bulundu. Koriokarsinomda remisyonun % 52-100 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{4, 19, 20} Metastazlı olanlarda remisyon oranı % 33-77 iken nonmetastatiklerde bu rakamın % 56-100 olduğu saptanmıştır.^{4, 8, 12} Bu çalışmalarda koriokarsinomda % 62,5-100 oranında remisyon elde edildi.

Trofoblastik hastalıklarda kemoterapi sonrası gebelik % 3-55 arasında değişen oranlarda görülmektedir.^{4, 8} Bu çalışmada koriokarsinomlu olgularda % 5 (2/40) ve invaziv molü olanlarda da % 10 (1/10) gebelik gelişti. 2 olgu normal doğum yaptı, 1 olgu ise gebelik takibindedir.

Özet

50 Malign trofoblastik hastalık olgusu yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, semptomlar, metastaz durumu, uygulanan tedavi ve tedavi sonuçları yönünden değerlendirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Bagshawe, K. D.: Gestational trophoblastic neoplasia. Clin. Obstet. Gynec., 17: 259, 1974.
2. Bagshawe, K. D.: Immunological aspects of trophoblastic neoplasia. Br. J. Cancer 28: Supp 1 250, 1973.
3. Backer, R. L., Avioli L. V.: Gestational trophoblastic disease. Arch, Intern. Med. 137: 221, 1977.
4. Brewer, J. J. et al.: Chemotherapy in Trophoblastic disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 90: 566, 1964.
5. Deligdisch, L. et al.: Gestational Trophoblastic Neoplasma: Morphological correlates of therapeutic response. Am. J. Obst. and Gynecol. 130: 801, 1978.
6. Fleischer, A. C. et al.: Sonographic patterns in trophoblastic diseases. Radiology, 126: 215, 1978.
7. Gore, H.: Trophoblastic disease. Ala. J. Med. Sci. 9: 289, 1972.
8. Hammond, C. B., Parker, R. T.: Diagnosis and treatment of trophoblastic disease. Obstet. Gynec. 35: 132, 1970.
9. Hertz, R. et al.: Five years' experience with the chemotherapy of metastatic choriocarcinoma and related trophoblastic tumors in women. Am. J. Obstet. Gynec. 82: 631, 1961.
10. Jackson, R. L.: Pure malignancy of the Trophoblast following primary abdominal pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 79: 1085, 1960.
11. Jeguier, A. M., Winterton, W. R.: Diagnostic problems of trophoblastic disease in women aged 50 or more. Obstet. Gynecol. 42: 378, 1973.

12. Lawler, S. D. et al.: The HL-A system in trophoblastic neoplasia. *Lancet* **2**: 834, 1971.
13. Li, M. C.: Trophoblastic disease. Natural history, diagnosis and treatment. *Ann. Intern. Med.* **74**: 102, 1971.
14. Novak, E. R., Jones, G. A. S., Jones, H. W.: *Novak's Textbook of Gynecology*, The Williams + Wilkins Company, ninth edition, Baltimore, U.S.A. 1975, p. 587.
15. Odell, W. D., et al.: Endocrine aspects of trophoblastic neoplasms. *Clin. Obstet. Gynec.* **10**: 290, 1967.
16. Schifter, M. A., Pomerance, W., Mackles, A.: Hydatidiform mole in relation to malignant disease of the trophoblast. *Am. J. Obst. and Gynec.* **80**: 516, 1960.
17. Scott, J. S.: Choriocarcinoma: Observations on the etiology. *Am. J. Obstet. Gynec.* **83**: 185, 1962.
18. Gartner, A., Larsson, L. L., Sjöberg, N. O.: Immunohistochemical demonstration of chorionic gonadotropin in trophoblastic tumors. *Actol. Obstet. Gynec. Scand.* **54**: 161, 1975.
19. Pitkin, Zlatnik.: *Yearbook of Obstet, and Gynecology* H. R. Pub., 1980, p. 275.
20. Slocumb, J. C.: Incidence of trophoblastic disease: Increased rate in youngest age group. *Am. J. Obstet. Gynec.* **105**: 425, 1969.
21. Tomoda, Y. et al.: Immunologic studies in patients with trophoblastic neoplasia. *Am. J. Obstet. Gynec.* **126**: 661, 1976.
22. Yavuz, H., Tokatlı, N.: Malign trofoblastik hastalıklar. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* **25**: 918, 1973.
23. Yavuz, H., Tokatlı, N.: Benign trofoblastik hastalıklar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası **25**: 473, 1972.
24. Wei, P. Y. et al.: The use of Methotrexate in the treatment of trophoblastic diseases, especially choriocarcinoma. *Am. J. Obstet. Gynec.* **98**: 79, 1967.

Dalak Anomalisi

Dr. Doğan Aksit* / Dr. Tülin Aras**

Dalak, midenin fundus'u ile diaphragma arasında arka kenarı epigastric bölgeye kadar uzanan abdomen'de sol hypochondrium da yer alan bir organdır.¹ Erişkinde 12 cm. boyunda 7 cm. eninde 3-4 cm. kalınlığında yaklaşık 150 gram ağırlığındadır. Embryon 8-10 mm. boyutlarında iken 6 ıncı haftada dalak mesogastrium dorsale'de cranial uca yakın olarak coelom epitelinin kalınlaşması şeklinde belirir.^{2,3} Çoğalan hücreler, alttaki mesenchyme girerek bu şekilde mesenchyme'nin yoğunlaşmasına sertleşmesine ve vaskülarize olmasını sağlarlar. Bu olay aynı bölgede birkaç komşu bölümde cerayan eder. Bu parçalar daha sonra birbiri ile birleşerek lobüle dalağı meydana getirirler.⁴ Erişkinde lobüle dalak görüntüsü kaybolmakta, fakat dalağın üst kenarı 1,2 çentik ile lobüle karakterini korumaktadır.

Kısmen coelom epitelinden kısmen de mesogastrium dorsale'deki mesenchym'den gelişen dalak; mide ve karın arka duvarına iki periton plikası ile tutunmuştur. Bu bağlar plical lieno-renal ve plica gastro lienale'dir.

Bazan dalağın yakınlarında hilus'unda, plica gastrolienale'de, cauda pancreatis'de, arteria lienalis, arteria gastroepiploica sinistra, omentum majus, scrotum ve abdomen'in değişik yerlerinde kapsüllü ve kapsülsüz dalak dokusu bulunmaktadır. Bunlar accessoir dalak veya lienculus olarak ifade edilir.⁵⁻⁷

Accesuar (accessoir) dalak değişik sayıda görülmekte ve dalağa bir bağ ile tutunmaktadır. Yapısal özellikleri ve fonksiyon bakımından dalağa benzemekte ve 0,2-3 cm. çapında olabilmektedirler.

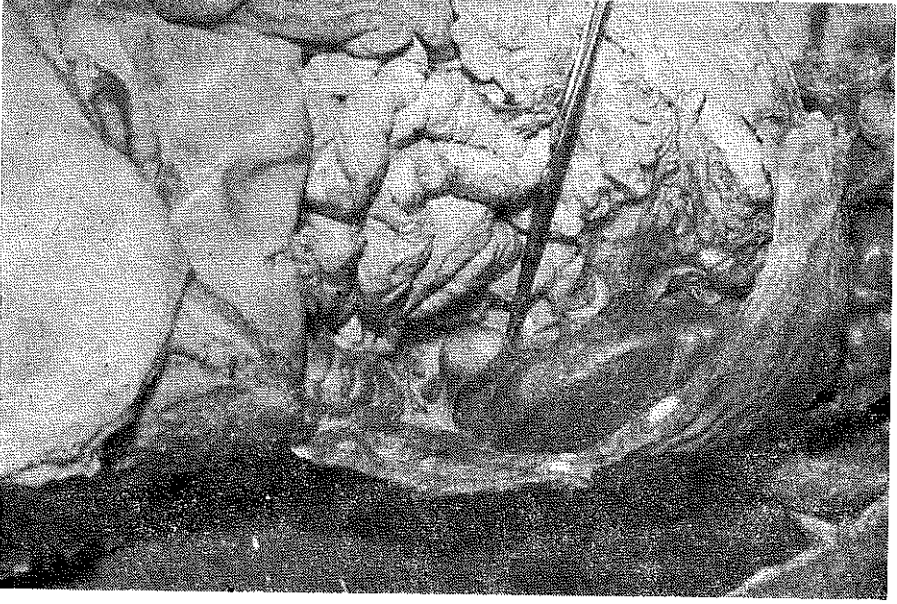
Vaka Takdimi

Accesuar dalak tespit ettiğimiz vakanın birincisi, 13 yaşında M. Ç., erkek çocuğu, ikincisi 3 yaşında N. K., kız çocuğu kadavrası idi. Her iki vakada da dalak normal görünümdeydi.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Bölümü Öğretim Üyesi.

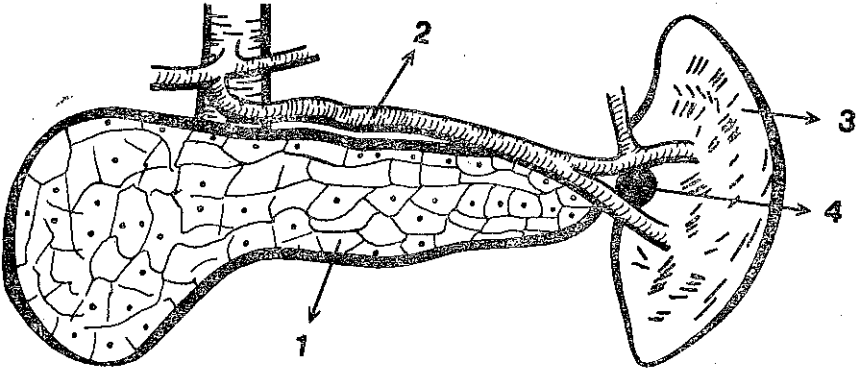
** Aynı Fakülte Anatomi Bölümü Uzman Asistanı.

Birinci vakada flexura coli sinistra'nın önünde dalağın extramitas inferior'unun margo creneatus'a yakın tarafında 2x3 cm. boyutlarında, bir bağla dalağa bağlanmış accesuar dalak tespit edilmiştir (Şekil 1). Accesuar dalağın arteria gastroepiploica sinistra ve arteria lienalis'in dalları ile irtibatta olduğu görülmüştür. Aynı vakada Impressio gastrica ile hilus lienalis arasında lienculus mevcuttu.



Şekil 1

İkinci vakada accesuar dalak cauda pancreatis üzerinde 0,5 cm. çapında olarak tespit edilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2

(1) Pancreas, (2) Arteria Lienalis, (3) Lien, (4) Lienculus.

Tartışma

Dalak organizmada fagositoz, sitopoezis, eritrosit depo etme, immun cevap hazırlama gibi çeşitli ve önemli görevleri olmasına karşılık hayat için mutlak gerekli bir organ değildir. Çıkarıldığı takdirde dalağın görevleri reticulo endothelial sistem tarafından yüklenilmektedir.⁸

Dalağın yokluğu nadir bir durum olmasına rağmen accesuar dalağa sıklıkla çeşitli bölgelerde rastlanmaktadır. Accesuar dalak hiçbir bulguya yol açmamakla beraber bazı vakalarda torison'a uğrayıp akut karına yol açmaktadır.⁹ Araştırmacıların bir grubu accesuar dalağa rastlama oranının % 10 olduğunu belirtirler. Curtis ve arkadaşları¹⁰ splenektomi yapılan vakalarda % 31,4 oranında accesuar dalağa rasladıklarını ifade etmektedirler. Bu araştırmacılar splenektominin başarılı olması için lienculus'ların temizlenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.¹¹

Splenektomi erken yaşta yapılırsa immun cevapta azalma ve enfeksiyonlara meyil artmaktadır. Erişkin dönemde yapılan splenektomiden sonra lökositöz meydana gelmektedir. Nötrofil, eozinofil lökositler artmaktadır. Bu tesir kısa bir süre sonra azalmaktadır.¹²

Dalak dokusunu etkileyen çeşitli hastalıklar (leukemia vs.) ektopik dalağı da etkilemektedir. Aynı şekilde trombocytopenic purpura da yapılan splenektomi ektopik dalağın varolması sebebi ile neticesiz olmaktadır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bölümü'nün yaptığı scintigram çalışmalarında çok az sayıda accesuar dalağa raslanmış ve Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni'nde bir vaka takdimi görülmüştür.¹³

Sonuç olarak çeşitli hastalıklarda ve splenektomi vakalarında accesuar dalak daima dikkate alınmalıdır.

Özet

İki accesuar dalak vakası takdim edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Warwick, R., Williams, P.: Gray's Anatomy, ed. 35, Longmans, Green and Com. Ltd., London. 1973, p. 718.
2. Langman, J.: Medical Embryology, 3, Ed., 1975.
3. Francis, C.: Introduction to Human Anatomy. Mosby Co. 1964, p. 324.
4. Gardner, E. et al.: A Regional Study of Human Structure. Saunders Co. 1969, p. 423.

5. Hollinshead, H. W.: Anatomy for Surgeons, Volume 2., ed. 2 Hoeber Harper 1971, pp. 440-445.
6. Halper, B. and Györkey, F.: Accessory spleen in the tail of the pancreas, A. M. A. Arc., **64**: 226, 1957.
7. Mendez, R and Morrow, J. W.: Ectopic spleen simulating testicular tumor. J. Urol., **102**: 598, 1969.
8. Breitfeld, V., and Robert, E.L.: Pathology of the spleen in hematologic disease., Surg. Clin. North. Am., **55**: 233, 1975.
9. Halpert, B. and Eaton, W.L.: Accessory spleen, A pilot study of 600 necropsies., Anat. Rec., **109**: 371, 1951.
10. Curtis, G. M. and Movitz, D.: Surgical significance of the accessory spleen., Ann. Surg., **123**: 27, 1946.
11. Brook, H. D.: Surgery of the spleen., Surg. Clin. Nort. Am., **55**: 233, 1975.
12. Layman, et al.: Asplenic syndrome in Association with Rudimentary spleen. American J. of Card., **20**: 136, 1967.
13. Sancak, B.: Lienculus, Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni., **9**: 456, 1976.

Açık Kalp Cerrahisinde Myokard Korunması

Dr. Argun Saylam* / **Dr. Yaman Zorlutuna**** /
Dr. Metin Demircin*** / **Dr. Kaya Süzer***** /
Dr. Aydın Aytaç****

Açık kalp ameliyatlarında gerekli girişimin yapılabilmesi için ameliyat sırasında kalbin durdurulması ve devre dışı bırakılan kalp kasının girişim süresi boyunca yapısal ve fonksiyonel olarak korunması kalp cerrahisi için önemli bir noktadır. Myokard iyi bir şekilde korunamazsa, zaten normale oranla düşük bir güçle ekstrakorporeal dolaşıma giren hastalıklı kalbin kası intra-ve postoperatif devrede düşük kalp debisi ve kardiyojenik şok gibi komplikasyonlar gösterip, inotropik ilaçlara ve intra-aortik balon pompa gibi aygıtlı destek tedavilerine gereksinme gösterebilir.¹⁻⁴

“Bir hasta ameliyathaneye inotropik ilaç ve intra-aortik balon pompa desteği ile getirilmemiş ise ve bu hastaya kapak replasmanı veya myokard revaskülarizasyonu gibi bir açık kalp ameliyatı uygulanmışsa, bu hastanın devamlı bakıma herhangi bir inotropik ilaç veya intra-aortik balon pompa desteği altında olmaksızın dönmesi gerekir. Hasta bu durumda olmayıp adı geçen destek tedavilerine gereksinme gösteriyorsa, ameliyat sırasında hastaya yapılan yardımdan çok uygulanan cerrahi teknik ile hastanın myokardına zarar verilmiş demektir”. Maloney ve Nelson³ tarafından bildirildiğine göre Dr. Buckberg tarafından söylenen bu cümleler myokard korunmasının önemini kısa ve öz olarak vurgulamaktadırlar.

Vücutun birçok dokularında kendilerini onarmak için büyük bir yedek güç ve yetenek vardır. Fakat kalp kası hücreleri doğum olayından

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Öğretim Görevlisi.

** Aynı Fakülte, Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Asistanı.

*** Aynı Fakülte, Erişkin Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Asistanı.

**** Aynı Fakülte, Pediatrik Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Öğretim Üyesi.

sonra artık çoğalarak ölen myokard hücrelerinin yerlerini dolduramazlar ve dolayısı ile bu ölen hücrelerin yitirilmiş fonksiyonlarını sağlam kalan diğer hücre gruplarının üstlenmesi gerekir.⁵ Bundan dolayı kalp kası hücreleri zedelenmeye karşı dikkatli bir şekilde korunmalıdırlar.⁵

Yazımızda açık kalp cerrahisinde myokard korunması konusu, bir kalp cerrahinin görüş açısından işlenecektir.

Açık Kalp Cerrahisinde Myokard Zedelenmesi

Açık kalp cerrahisi uygulanan olgularda myokard zedelenmesi genellikle aorta klempi konularak yaratılan iskemik (anoksik) arrest sırasında oluşmaktadır.^{6,7} Anoksik arrest sonucu en fazla iskemik zedelenme gösteren bölge iletim sistemi liflerinden de zengin olan subendokardiyal alandır.⁸ Aortaya klemp konulduğu zaman oluşan anoksik arrest sırasında myokardın enerji gereksiminin yeterince sağlanamaması kalp kasının zedelenmesine yol açan temel nedendir.⁶ Myokardın bu devrede zedelenmesi karmaşık bir biyolojik durum olup; biyokimyasal, farmakolojik ve patolojik değişiklikleri içerir.⁹ Bu değişikliklerin incelenmesinde elektron mikroskobu ile yapılan çalışmalar ve hücre seviyesindeki enzim çalışmaları büyük katkılarda bulunmuşlardır.^{7,8,10,11} İskemi sırasında en önemli zedelenmeler hücre mitokondrilerinde olmakta ve anoksik zedelenmenin ağırlığı myokardın preoperatif yapısı, ameliyat sırasında myokardın korunma yöntemi ve anoksik arrestin süresi ile ilgili bulunmaktadır. Morfolojik değerlendirmelerde myokardın elektron-mikroskopik incelenmesi büyük önem taşımaktadır.⁷ Anoksik arrest altındaki myokardtın yapılan biyopsilerde elektron mikroskop ile (a) mitokondrilerde dejenerasyon, (b) glikojenoliz, (c) hidropik şişme, (d) sarkoplasmik retikulumda dilatasyon ve (e) çekirdekte kromatinin aşırı marjınasyonu gibi bulgular elde edilmektedir.⁷ Bütün çalışmalara rağmen hangi myokardın hangi ısıda iskemik arreste reversibl (geriye dönülebilen) bir biçimde ne kadar dayanabileceğini kesin olarak saptamak olanaksızdır.⁷ Hipertrofik myokard normal myokarda oranla iskemi ve fibrilasyona çok daha az dirençlidir.¹² Cooley ve arkadaşları¹³ ameliyat sırasında iyi korunamayan sol ventrikül hipertrofisi olan olgularda ve bazen de sağ ventrikül hipertrofisi olan doğumsal kalp hastalıklarında¹⁴ izlenebilen iskemik bir myokardiyal sertlik (taş kalp "stone heart") tablosu tanımlamışlardır. Koroner arter hastalığı olan kalplerde de iyi bir myokard korunması sağlanamazsa özellikle tıkalı olan koroner arterlerin distalinde kalan alanlarda peroperatif myokard infarktüsü gelişmektedir. Dünyada ve ülkemizde bugüne kadar normal, hipertrofik ve koroner arter hastalığı gösteren kalplerde deneysel ve klinik olarak myokard korunması ile ilgili birçok çalışmalar yapılmıştır.^{7,12,15-20}

Myokard Metabolizması

Kas kasılmasında ana enerji kaynağı adenozin trifosfat (ATP) dir.²¹⁻²³ Bir kas proteini olan myozinin kendisi ATP'yi katalize edip adenozin difosfat (ADP) şekline dönüştürür ve bu arada yüksek bir enerji açığa çıkar. Bu reaksiyonlar kalsiyum iyonları ile aktive, magnezyum iyonları ile de inhibe olurlar.²¹⁻²³

Kardiyak metabolizma deneysel olarak çeşitli kalp ve kalp-akciğer preparatları üzerinde çalışılabilir.²⁴⁻²⁶ Açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda da intraoperatif çalışmalar yapılmıştır.¹⁵ Kardiyak cerrahi açısından myokard metabolizması değişik araştırmalarda ayrıntılı olarak incelenmiştir.^{15-17,25}

Normal olarak beslenen bir myokard aerobik metabolizma ile çalışır ve metabolize olan her molekül glükozdan Krebs çemberi yolu ile 36 molekül ATP oluşur. Buna karşın anoksik kardiyak arrest sırasında ise aerobik metabolizma yerini Embden-Meyerhof glükolitik yolu ile çalışan anaerobik metabolizmaya terkeder ve kalp kasındaki her molekül glükozdan yalnızca 2-4 molekül ATP yapılabilir.^{6, 8, 11, 27} Anaerobik metabolizmada ATP gibi yüksek enerji fosfatlarında ve glükojende azalma, laktat yapımında ise artma izlenir.¹¹ Deneysel çalışmalara göre kalp kasının ATP kapsamının normale oranla % 65 den fazla azalması kalp kasında dönüşü olmayan (irreversibl) zedelenmeler yapmaktadır.²⁸ İnsanlardaki izlenimlerden myokarddaki ATP kapsamının % 30 oranında azalmasının herhangi bir myokard zedelenmesine yol açmadığı anlaşılmıştır.²⁹ Anaerobik metabolizma ile enerji oluşumu aerobik metabolizmaya oranla oldukça düşükse de, aorta klempisi ile iskemik kardiyak arrest uygulandığında çalışmayan kalp kası yaşamını anaerobik koşullarda uzun süre koruyabilir.³⁰ Bu sürenin kılalmasında aşağıda sayılan faktörlerin devreye girmesi sorumludur:^{6, 8} (a) Yetersiz myokardiyal glükoz ve glukojen, (b) myokardiyal laktat birikiminin artışı, (c) myokardiyal PCO₂ artışı, (d) myokardiyal asidoz, (e) endojen myokardiyal katekolaminlerin açığa çıkması, (f) intramyokardiyal elektrolit dengesizliği ve (g) myokardiyal enzimlerin metabolik inhibisyonu.

Myokard Korunması İçin Kullanılan Yöntemler

Açık kalp cerrahisi sırasında kalbin durdurulması ve myokardın korunması için bugüne kadar değişik yöntemler uygulanmıştır.

Açık kalp cerrahisinin özellikle ilk yıllarında myokardın korunması için ameliyat sırasında kalp kasının koroner sinüsten düşük basınç altında (40-50 mmHg.) retrograd olarak perfüzyonu yöntemi deneysel ve klinik olarak uygulanmıştır.³¹⁻³⁶ Bu ilk uygulamalardan sonra bu yön-

tem uzun yıllar terkedilmiş ve yerini koroner ostiyumlardan koroner arterlerin perfüzyonu yöntemine bırakmıştır.³⁷ Retrograd koroner sinüs perfüzyonu yöntemi son yıllarda tekrar deneysel olarak ele alınmış ve özellikle koroner arterlerin tıkalı olduğu durumlarda soğuk kardiyoplejik solüsyonların myokard içinde dağılması açısından aorta kökünden antero-grad perfüzyona oranla daha yeterli bir myokard içi dağılımı sağladığı gösterilmiştir.^{17, 18, 38-42}

Açık kalp ameliyatları sırasında kalbin durdurulması ve myokardın korunması için sıklıkla kullanılan yöntemler şu şekilde özetlenebilir: (1) Aorta klemp ile anoksik arrest, (2) Hipotermi, (3) Elektrik akımı ile ventriküler fibrilasyon, (4) Koroner arterlerin perfüzyonu ve (5) Potasyum ve magnezyum gibi farmakolojik maddelerle kalbin durdurulması (kardiyopleji). Bu yöntemler genellikle birkaçı birden aynı hastada uygulanmışlardır.^{6, 8, 9, 15, 16, 20, 43, 44} Günümüzde en sık olarak uygulanan yöntemler aorta klemp ile anoksik arrest, hipotermi ve kardiyoplejik solüsyonların kullanılmasıdır.

Hipotermimin en önemli etkisi vücudun oksijen kullanımına olan gereksinmesini azaltmasıdır. 38°C da % 100 olan oksijen kullanımı 28° C da % 50 ye, 20° C da % 20 ye, 15° C da % 12 ye ve 6° C da % 3'e inmektedir.⁴⁵ Hipotermi ameliyat sırasında çeşitli şekillerde uygulanabilir.^{20, 45, 46} Bunların başlıcaları vücudun dışarıdan buz ve soğuk battaniye ile yüzeysel olarak soğutulması veya hastaların buz banyosu içine batırılmaları gibi dıştan soğutma (eksternal soğutma) yöntemi; ve ekstrakorporeal dolaşım sırasında dolaşan soğuk kanla vücudun içten (internal) soğutulması yöntemidir. Hipotermi 33-28°C arası olursa "hafif", 28-20°C arası "orta" ve 20°C'ın altında ise "derin" olarak tanımlanır.⁴⁶ Derin hipotermi ile dolaşımın da durdurulması özellikle bebeklerde açık kalp cerrahisi için uygulanan bir yöntemdir.⁴⁷ Myokardın selektif olarak soğutulması için de soğuk kan veya solüsyonlarla koroner perfüzyon yapılması; intrakaviter olarak ve /veya perikard boşluğuna dökülen soğuk solüsyonlar ile topikal hipotermi yapılması (Shumway tekniği) gibi yöntemler kullanılmaktadır.^{20, 44, 48-52} Sunamori ve arkadaşları⁵³ tarafından yapılan çalışmalara göre normotermik ve 30°C a kadar olan hipotermik koşullarda uygulanan anoksik arrest sırasında kalp kasında 30 dakikada özellikle subendokardiyal alandaki hücrelerde önemli patolojik değişiklikler olabilmekte, 25-22°C arasında ise 30-45 dakika sürelik anoksik arrestte kalp kası iyi dayanmaktadır.

Son yıllarda üzerinde en çok durulan ve tartışılan konu soğuk kardiyoplejik solüsyonların kullanılması ile sağlanan myokard korunmasıdır. Klasik anoksik arrestte aorta klempe edildikten sonra myokard arreste girene kadar bir süre daha çalışmakta ve elektromekanik iş yap-

maktadır. Bu süre myokardiyal enerji depolarının harcanmasına ve intra-ve postoperatif myokard fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Bundan dolayı aorta klemp konulduktan hemen sonra aorta kökünden koroner arterler içine perfüze edilen soğuk kardiyoplejik solüsyonlarla kalbin çalışmasını en kısa zamanda durdurmak ve elektromekanik iş ve enerji kaybını önlemek önemli bir noktadır.^{6, 8, 54}

Kardiyoplejik solüsyonların tarihçesi 1955 yılında Melrose ve arkadaşları⁵⁵ tarafından ortaya atılan yüksek dozda potasyum sitrat ve klorid ile kardiyopleji yapılması ile başlar. Bundan sonra 1958'de Lam ve arkadaşları⁵⁶ yüksek doz asetilkolin ile kardiyopleji yaptılar ve iletim sisteminde blok oluşturarak kalbi durdurdular. Aynı yıllarda Seally ve arkadaşları⁵⁷ da potasyum, magnezyum ve neostigmin ile kardiyak arrest uyguladılar. Bu çalışmalardan sonra uzun yıllar kardiyoplejik solüsyonlarla ilgilenilmedi ve son yıllarda tekrar Avrupa'da Bretschneider ve arkadaşları⁵⁸ Kirsch ve arkadaşları,⁵⁹ Hearse ve arkadaşları;^{60, 61} Amerika Birleşik Devletlerinde de Gay ve Ebert⁶² tarafından bu konunun üzerine eğildi. Tyers ve arkadaşları⁶³ 1955 yılında ortaya atılan Melrose solüsyonu⁵⁵ üzerinde yaptıkları incelemelerde bu solüsyonun başarılı olamamasının nedeninin kapsamındaki maddelerde olmayıp, bu maddelerin yoğunluğunda olduğunu belirttiler. Bu gerçeğin açığa çıkması ile Melrose solüsyonu içinde bulunan potasyum'un günümüzde de geçerli olduğu anlaşıldı.⁶

Bayliss ve Maloney⁶⁴ yaptıkları araştırmalarda eksize edilen köpek kalplerinde hipotermik koşullarda kardiyoplejik solüsyonlarla 24 saat kadar kalp kasının korunabildiğini, ilginç olarak aynı soğuk solüsyonlarla in vivo deneylerde 2-3 saatlik bir süre için bile kalp kasının korunamadığını izlediler.⁶ Bu gözlemlerden hareket ederek in vitro uzun süreli koruma yapılabilirdiği halde in vivo deneylerde bu sürenin kısalması araştırıldı ve "ekstra-koroner (non-koroner) kolleteral akım" sorunu ortaya çıktı.^{6, 65, 66}

"Ekstrakoroner kolleteral akım" bütün kalplerde olabilen, özellikle hipertrofik ve/veya koroner arter tıkanıklıkları olan kalp kasında izlenen; koroner arter sistemi dışında kalp kasını besleyebilen bir kan akımıdır.^{6, 65-68} Bu tip kanlanma pulmoner ve sistemik venlere bitişik perikard refleksiyonu ve büyük damarların vasa vasorum'ları yolu ile kalbe gelen bir kolleteral sistemdir.⁶⁵ Çeşitli araştırmacılar tarafından gösterildiğine göre bu kolleteral sisteminde internal mammalian arterin perikardiyofirik dalları; ve aortanın ön mediastinal, perikardiyal, bronşiyal, üst ve alt frenik, interkostal ve esofageal dalları rol oynamaktadır (Smith tarafından bildirildiğine göre).⁶⁸ Bu ekstrakardiyak anastomozlar çoğunlukla pulmoner venlerin ağızları çevresinde bulunurlar.⁶⁸ Böylece aortaya klemp konduğu zaman oluşan anoksik kardiyak arrest sırasında da

bazı kalplerin beslenip çarpabildiği açıklanabilmektedir. Bu durumda özellikle atriyumların çarptığı dikkati çekmiş ve böylece bu kolleteral dolaşımın büyük bir kısmının atriyumlara açıldığı klinik olarak da izlenmiştir.⁶⁵ Bu tip kolleteral dolaşım koroner arter hastalığında kalp kasını besleyen yardımcı bir kaynak da olabilmektedir.⁶⁶ Anoksik arrest süresi ile myokardiyal zedelenme arasında doğrudan bir ilişkinin olmaması da değişik kalplerde değişik miktarlarda bulunabilen ekstrakoroner kolleteral akım ile açıklanabilir.⁶⁵

Yukarıda açıklanan bu ekstrakoroner kolleteral akım nedeni ile aorta klempı konduktan sonra perfüze edilen kardiyoplejik solüsyon in vivo kalplerde bir süre sonra yıkanıp atılmakta ve dolayısı ile farmakolojik solüsyon myokardtaki etkisinin devamlılığını kaybetmektedir.^{65, 66} Böylece soğuk kardiyoplejinin verilmesini izleyen süre içinde myokard ısısının tekrar süratle yükselmesi, myokard tonüsünün ve elektromekanik aktivitesinin tekrar geri gelmesi ve koroner arterler içinde kanın tekrar görülmesi ekstrakoroner bir kolleteral akımın varlığı ile açıklanır.⁵⁸ Bundan dolayı kardiyoplejik soğuk solüsyonun koruyucu ve soğutucu etkisini devamlı bir şekilde sürdürebilmek için pratik uygulamada bu solüsyonların ameliyat sırasında 20-30 dakikada bir tekrar perfüze edilmesi gerekmektedir.^{6, 69}

Kardiyoplejik solüsyonların ana maddesi potasyumdur.⁶ Potasyumlu solüsyonlar ekstraselüler hiperkalemi oluşturarak hücre zarında depolarizasyon ve kalp kasında ani diyastolik asistoli yaparlar ve ekstraselüler potasyum (K) kapsamı yüksek olduğu süre kalp diyastolik devrede kalır.⁶ Böylece kalp kasının oksijen kullanma gereksinimi azalır, yüksek enerjili fosfatlar kalp durduğu için az harcanır ve anoksik arrestteki myokard korunur.⁷⁰ İyi bir kardiyoplejik korunma için bir litre solüsyonda genellikle 20-40 mEq K bulunması yeterlidir.^{6, 70} İlk potasyumlu kardiyoplejik solüsyon olan Melrose solüsyonunda bu miktar aşırı derecede yüksekti (210 mEq/lt) ve bundan dolayı myokard için zararlı etki gösteriyordu.^{55, 70}

Kardiyoplejik solüsyon hipotermik koşullarda kullanıldığı zaman K kapsamında azaltılma yapılabilir. Çünkü hipoterminin derecesi düşüğe kalp kası korunması için gerekli olan K gereksinimi de azalmaktadır.⁶

Kardiyoplejik solüsyonların içinde kullanılabilen yardımcı iyonlardan biri de magnezyumdur.^{6, 61} Hipermagnezemi kalsiyumun hücre içine girmesini önleyerek kardiyopleji yapar.⁶ Bugüne kadar üzerlerinde araştırmalar yapılan oldukça tanınmış solüsyonlar içinde Kirsch solüsyonu Magnezyumdan zengin potasyumsuz bir solüsyon olup, Bretschneider ve St. Thomas solüsyonları ise kapsamlarında hem magnezyum, hem de potasyum bulunan solüsyonlardır.⁶¹

Yapılan çalışmalarda Bretschneider solüsyonunun Kirsch solüsyonuna üstün olduğu, St. Thomas solüsyonunun ise hepsinden iyi sonuç verdiği saptanmıştır.^{59, 61, 71-73} St. Thomas solüsyonunun içinde az miktarda kalsiyum da vardır.⁶¹ Değişik kliniklerde bir litrelik solüsyonlar içine (Ringer gibi) kabul edilen miktarlarda potasyum (20-40 mEq) ve diğer gerekli maddeleri koyarak kardiyoplejik solüsyonlar yapıp kullanılmaktadırlar. Ayrıca bazı özel solüsyonları hazırlamak için bir litrelik solüsyon içine eklenecek ve gerekli farmakolojik maddeleri kapsayan ticari ampuller de satılmaktadır.

Kardiyoplejik solüsyonlar içine glükoz eklenmesi de gereklidir. Aorta klempinin konması ile kalp durana kadar olan kısa süreli elektromekanik aktivite açısından ve kardiyoplejik solüsyonun myokardtan yıkınıp atılmasından sonra myokarda gerekli olan enerji yönünden kardiyoplejik solüsyonlar içinde bulunan glükoz faydalı olmaktadır.^{6, 27, 74} Ekstra-koronar kolleteral akım ile normal dolaşımdan bir miktar glükozun anoksik arrest sırasında myokarda geldiği de kabul edilebilir.⁶

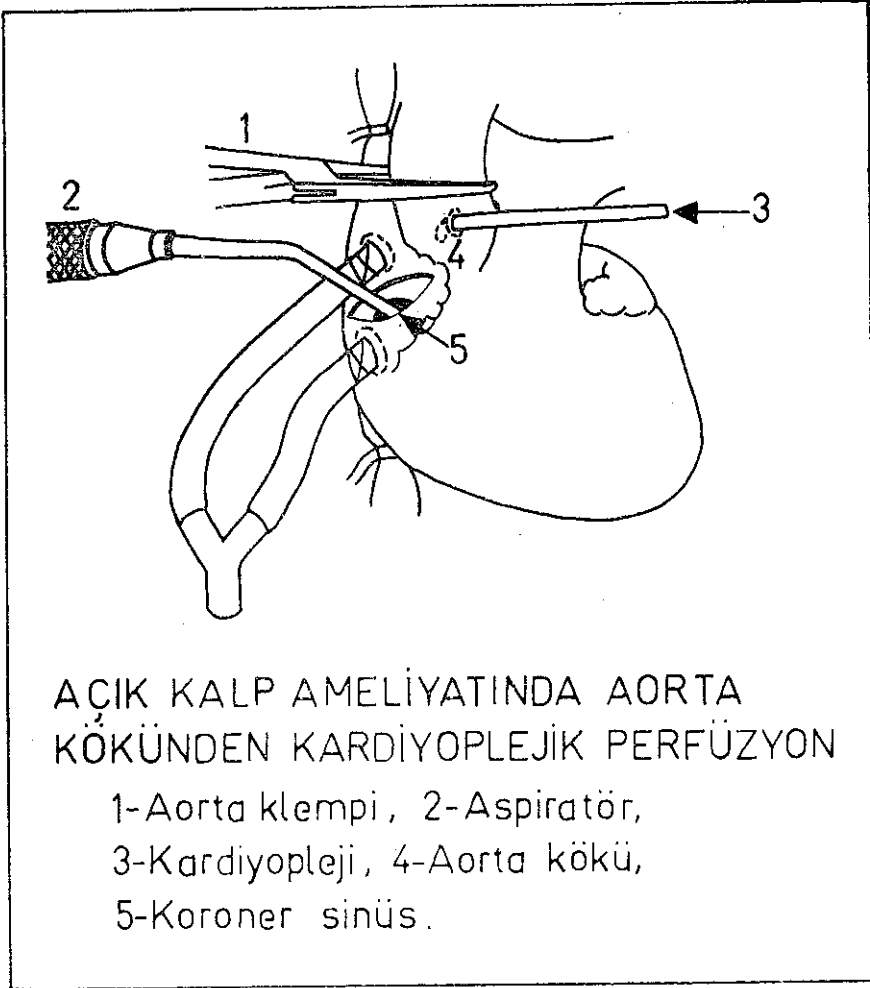
Kardiyoplejik solüsyonların içine değişik araştırmacılar çeşitli maddeler ekleyerek bunların myokardı koruyucu etkisi konusunda incelemeler de yapmaktadırlar. Bu maddelerin arasında prokain, steroid grubu ilaçlar, propranolol (inderal), dipridamol (persantin), verapamil (isoptin), ATP ve kreatin fosfat gibileri sayılabilir.^{6, 75, 77}

Kardiyoplejik korunma için bazı gruplar içine potasyum eklenen soğuk kan kullanılmaktadırlar.^{54, 78, 80} Kan veya plazma kullanıldığında potasyum dışındaki değişik iyonların ve maddelerin perfüzyona eklenmesi gereksizdir. Çünkü normal kanın kapsamında bu gibi iyonlar ideal seviyelerde bulunmaktadırlar.^{6, 78}

Kardiyoplejik solüsyonların pH sı da önemlidir. Bu değer normal vücut pH sında veya hafif alkalen tarafta olması istenir.^{6, 61} Solüsyonların soğutulması ile de pH nın kendiliğinden alkalen tarafa kaydığı izlenmektedir (Her 1°C ısı düşmesi ile pH nın 0.0134 ünite artması).⁶ Genellikle kardiyoplejik solüsyonların pH sı 7.4-8 arasında değişir ve bu değerleri elde etmek için solüsyona trometamin (THAM) veya bikarbonat eklemek uygun olur.⁶

Myokard iskemisi sonucu myokardiyal ödem oluşur. Bundan dolayı kardiyoplejik solüsyonların osmolaritesini de hafif hiperosmoler tarafta tutarak (300-400 mOsm. gibi) sıvının intravasküler bölgede kalmasını sağlamak; ve myokard ödeme ve myokard şişmesine engel olabilmek gerekir. Kardiyoplejik solüsyonlara gerektiğinde mannitol eklenmesi bu solüsyonların hafif hiperosmoler şekle dönüştürülmesi için uygulanabilen en pratik yoldur.^{6, 70, 76}

Soğuk kardiyoplejik solüsyonlarla myokard ısısının genellikle 20°C civarında tutulması yeterlidir. Bu ısının çok düşük derecelerde tutulması kardiyoplejik solüsyonu kalp kasından yıkayıp atan ekstrakoronar kolleteral akımın varlığı ve verilen perfüzyonun kalp kası içinde eşit bir biçimde dağılamaması gibi nedenlerle zaten pratik uygulamada kolaylıkla elde edilemez.^{6, 67, 69} Ameliyat sırasında myokard ısısı iğne şeklinde myokardiyal ısı alıcıları (prob) ile saptanabilir.¹⁸



Şekil 1

Açık kalp ameliyatlarında kardiyopleji uygulaması. Total bypass'da olan kalpte aorta klemp konulduktan sonra aorta kökünden soğuk kardiyoplejik perfüzyon yapılması ve koroner sinüsten akan dönüştürülen normal bir aspiratör ile dışarı alınarak ekstrakorporeal dolaşıma karışmasının önlenmesi.

Günümüzde pratik uygulamada kardiyoplejik soğuk solüsyonlar (4-8° C) aorta klempe edildikten sonra aorta köküne sokulan kalın bir iğne ile (ucu bol delikli özel iğneler bulunmaktadır) sistemik arteryel basınca yakın bir basınç altında (80-90 mmHg. gibi) vücut ağırlığı (kg.) başına ortalama 10 cc miktarda perfüze edilmektedir. Koroner sinüsten dönen perfüzet sağ atriyum içine sokulan normal bir aspiratör ile dışarı alınır ve perfüzetin ekstrakorporeal dolaşıma karışması engellenir. Kardiyoplejik solüsyon verilirken total bypass'da olmak gerekir.¹⁸ Klinik uygulamada soğuk kardiyoplejik solüsyonun verilmiş tekniği Şekil 1'de gösterilmiştir. Aorta kapak yetmezliği varsa aorta kökünden verilen perfüzet sol ventrikül boşluğu içine kaçır ve koroner arterlerin içine yeterli bir şekilde gitmez. Böyle durumlarda aortotomi yapıp kardiyoplejik solüsyonu koroner ostiyumlarına yerleştirilen koroner perfüzyon kanülleri içinden vermek gerekir. Sol ventrikülün korunması büyük önem taşıdığından bu durumlarda yalnız sol koroner arter ostiyumundan perfüzyon yapılması da oldukça yeterlidir.

Aorta kökünden sistemik basınca yakın bir basınç altında perfüzyon yerine yer çekimi (gravite) ile infüzyon yöntemini kullananlar da vardır.¹⁶ Hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, amaç aorta kapakçıklarının kapanması ve verilen perfüzetin koroner arter ostiyumlarından koroner arterlerin içine doğru gidebilmesidir. Ameliyat sırasında kardiyoplejik solüsyon aorta köküne değişik tekniklerle perfüze edilebilir. Bunun için (a) etraflarından basınç ile sıkıştırılmış plastik torbalar, (b) 50 cc lik büyük enjektörler ve (c) bazı firmalar tarafından imal edilen kardiyoplejik solüsyon perfüzyon pompaları kullanılabilir.

Kardiyoplejik solüsyonlardan en iyi bir biçimde yararlanmak için aorta kökünden verilen bu solüsyonların myokard alanları içinde eşit bir yoğunlukta dağılması; ve böylece myokard alanlarında eşit bir soğutma ve farmakolojik korunma sağlanması gerekir. Bunun sağlanamadığı önemli bir durum koroner arter hastalıklarıdır. Koroner bypass cerrahisi sırasında aorta kökünden perfüze edilen soğuk kardiyoplejik solüsyonlar tıkalı olan koroner arterler nedeni ile myokard alanları içinde eşit bir yoğunlukta dağılamamaktadırlar.^{6, 18, 69, 81-88} Bu durumda soğuk kardiyoplejik solüsyonun koroner sinüsten perfüze edilmesi myokard alanları içinde yeterli bir dağılım sağlayabilir. Bu konu deneysel bir çalışmamızda işlenmiştir.¹⁸

Özet

Açık kalp ameliyatlarında durdurulan ve geçici olarak devre dışı bırakılan kalp kasının ameliyat süresince yapısal ve fonksiyonel özelliklerinin korunması çok önemli bir noktadır. Günümüzde açık kalp cerra-

hisinde kalbin durdurulması ve korunması amacı ile yaygın olarak başlıca üç yöntem aynı hastada birlikte kullanılmaktadırlar: (a) Aorta klempisi ile anoksik arrest, (b) hipotermi ve (c) soğuk kardiyoplejik solüsyonların aorta kökünden perfüzyonu. Bu yöntemlerle anoksik kardiyak arrest sırasında oluşabilen ve özellikle subendokardiyal bölgeyi içine alan myokard zedelenmesi önlenmeye çalışılmaktadır. Son yıllarda önemle üzerinde durulan konu soğuk kardiyoplejik solüsyonların kullanılmasıdır. Kardiyoplejik solüsyonların ana maddesi potasyumdur (bir litre solüsyonda 20-40 mEq K). Bu solüsyonlar aorta klempisi konulduktan sonra aorta kökünden koroner arterlerin içine perfüze edilirler ve bu şekilde kalpte ani diyastolik asistoli yaratılarak kalp kasının elektromekanik iş ve enerji kaybı önlenir. Solüsyonların soğuk etkisi ile ayrıca myokardiyal hipotermi de sağlanır.

Yazımızda özellikle bir kalp cerrahinin görüşü açısından; myokardiyal zedelenme, myokard metabolizması ve myokard korunması için kullanılan yöntemler geniş olarak incelenmiştir.

KAYNAKLAR

1. İliçin, G.: Açık Kalp Cerrahisinde Postoperatif Bakım ve Komplikasyonlar. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1974, s. 99-113.
2. İliçin, G.: Açık Kalp Cerrahisinde Postoperatif Bakım ve Komplikasyonlar. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1974. s. 233-240.
3. Maloney, J. V. Jr., Nelson, R. L.: Myocardial preservation during cardiopulmonary bypass. An Overview. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **70**: 1040, 1975.
4. Saylam, A., Bozer, A. Y.: Kalp hastalıklarında yardımcı dolaşımın (assisted circulation) önemi. Ank. Üniversitesi Tıp Fak. Mec. **25**: 114, 1972.
5. Fozzard, H. A.: How do cardiac cells die? Circulation **53**: (Suppl. 1): 40, 1976.
6. Buckberg, G. D.: A proposed solution to the cardioplegic controversy. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. **77**: 803, 1979.
7. İkizler, C., Kılıçtırgay, K., Andaç, O., Duman, O., Gürler, Ç., Güre, A., Aslan, A.: Normotermik ve hipotermik koşullarda iskeminin myokard hücreleri üzerine etkisi. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni, **12**: 129, 1979.
8. Iyengar, S. R. K., Charrette, E. J. P., Iyengar, C. K. S., Lynn, R. B.: Myocardial protection during anoxic cardiac arrest in aortocoronary bypass surgery. in: Coronary Artery Medicine and Surgery. Norman, J.C. et al. (ed), Apleton Century Crofts, New York, 1975, pp. 495-512.
9. Michaelis, L. L.: Intraoperative protection of the myocardium. Introduction to the symposium. Ann. Thorac. Surg. **20**: 3, 1975.
10. Ferrans, V. J.: Morphological methods for evaluation of myocardial protection. Ann. Thorac. Surg. **20**: 11, 1975.
11. Levitsky, S., Feinberg, H.: Biochemical changes of ischemia. Ann. Thorac. Surg. **20**: 21, 1975.
12. Reits, B. A.: Laboratory evaluation of intraoperative myocardial protection. The need for appropriate animal models. Ann. Thorac. Surg. **20**: 7, 1975.

13. Cooley, D. A., Reul, G. J., Wukasch, D. C.: Ischemic contracture of the heart "stone heart". *Am. J. Cardiol.* 29: 575, 1972.
14. Saylam, A., Olga, R., İkizler, C., Ertuğrul, A., Aytaç, A.: Risk factors and causes of mortality after total correction for tetralogy of Fallot. *Turkish J. Pediatrics* 23:105, 1981.
15. Böke, M. E.: Normotermik ve hipotermik kardiyak arrestlerin myokardiyal metabolizmaya etkileri yönünden karşılaştırılması. Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Doçentlik Tezi, Ankara, 1975.
16. Çınar, M.: Normo ve hipotermik şartlarda koronerlerin kan ve özel bir sıvı ile infüzyonunun arrest halindeki myokard üzerinde koruyucu etkisinin doku ve serum düzeyinde değerlendirilmesi. Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Doçentlik Tezi, Ankara, 1979.
17. Kalaycı, G.: Durdurulmuş kalpte retrograd perfüzyonun myokardı korumadaki etkinliği (Dencysel çalışma). Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Doçentlik Tezi, İstanbul, 1980.
18. Saylam, A.: Koroner arter cerrahisinde myokard korunmasının retrograd olarak koroner sinüsten soğuk perfüzyon ile sağlanması. Dencysel Çalışma. Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Doçentlik Tezi, Ankara, 1981.
19. Saylam, A., Zorlutuna, Y., Süzer, K., Demircin, M., Aytaç, A.: İnsan ve köpekte koroner damarsal yapı ve myokard dolaşımı. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni* 14: 296, 1981.
20. Bozer, A. Y.: Ekstrakorporeal Dolaşım ve Hipotermi. *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, Ankara, 1973, s. 47-52.
21. Andaç, O., Erinç, E., Kandemir, N., Özen, B., Tan, Ü.: Tıbbi Fizyoloji (Ganong, W. F.'den çeviri). *Hacettepe Üniversitesi Yayınları*, Ankara, 1977, s. 55-57.
22. Binnion, P. F.: *A Short Textbook of Clinical Physiology*. Lloyd-Luke Medical Books Ltd. London, 1969, pp. 183-188.
23. Davson, H.: *A Textbook of General Physiology*. ed. 4, Vol. II, Williams and Wilkins, Co. Baltimore, 1970, pp. 1439-1448.
24. Lopukhin, Yu. M.: *Experimental Surgery*. Min Publishers, Moscow, 1976, pp. 213-222.
25. İkizler, C.: Yeni bir in-situ kalp-akciğer preparatının takdimi ve bu preparat ile aerobik koşullarda myokardın subcellüler seviyede hipoglisemiye karşı olan cevabının değerlendirilmesi. Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Doçentlik Tezi, Ankara, 1978.
26. İkizler, C., Aytaç, A.: A new in-situ heart-lung preparation to study cardiac metabolism. *Turk. J. Pediatr.* 18: 100, 1976.
27. Levitsky, S., Feinberg, H.: Protection of the myocardium with high energy solutions. *Ann. Thorac. Surg.* 20: 86, 1975.
28. Jennings, R. B., Hawkins, H. K., Lowe, J. E., Hill, M. L., Klotman, S., Reimer, K.: Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am. J. Pathol.* 92: 187, 1978.
29. Ellis, R. J., Gardner, C. P.: Creatine phosphate. A critical variable in assessing metabolic activity during cardioplegic arrest. *Surg. Forum.* 30: 243, 1979.
30. Bretschneider, H. J., Hübner, G., Knoll, D., Lohr, B., Nordbeck, H., Spieckerman, P. G.: Myocardial resistance and tolerance to ischemia. *J. Cardiovasc. Surg.* 16: 241, 1975.

31. Blanco, G., Adam, A., Fernandez, A.: A direct experimental approach to the aortic valve. II. Acute retroperfusion of the coronary sinus. *J. Thorac. Surg.* **32**: 171, 1956
32. Davies, A. L., Hammond, G. L., Austen, W.G.: Direct left coronary artery surgery employing retrograde perfusion of the coronary sinus. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **54**: 848, 1967.
33. Gott, V. L., Gonzalez, J. L., Zuhdi, M. N., Varco, R. L., Lillehei, C. W.: Retrograde perfusion of the coronary sinus for direct vision aortic surgery. *Surg. Gynecol. Obstet.* **104**: 319, 1957.
34. Hammond, G. L., Davies, A. L., Austen, G. W.: Retrograde coronary sinus perfusion. A method of myocardial protection in the dog during left coronary artery occlusion. *Ann. Surg.* **166**: 39, 1967.
35. Lillehei, C. W., DeWall, R. A., Gott, V. L., Varco, R. L.: The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis. Chest* **30**: 123, 1956.
36. Shumway, N. E.: Forward versus retrograde coronary perfusion for direct vision surgery of acquired aortic valvular disease. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **38**: 75, 1959.
37. Bates, R. J., Toscano, M., Balderman, S. C., Anagnostopoulos, C. E.: The cardiac veins and retrograde coronary venous perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* **23**: 83, 1977.
38. Lolley, D. M., Hewitt, R. L., Drapanas, T.: Retroperfusion of the heart with a solution of glucose, insulin and potassium during anoxic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **67**: 364, 1974.
39. Lolley, D. M.: Discussion of Poirier et al.'s paper. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **70**: 1033, 1975.
40. Lolley, D. M., Hewitt, R. L.: Myocardial distribution of asanguineous solutions retroperfused under low pressure through the coronary sinus. *J. Cardiovasc. Surg.* **21**: 287, 1980.
41. Poirier, R. A., Guyton, R. A., McIntosh, C. L.: Drip retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during aortic cross-clamping. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **70**: 966, 1975.
42. Solorzano, J., Taitelbaum, G., Chiu, R. C.: Retrograde coronary sinus perfusion for myocardial protection during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **25**: 201, 1978.
43. Buckberg, G. D., Hottenrott, C. E.: Ventricular fibrillation. Its effects on myocardial flow, distribution and performance. *Ann. Thorac. Surg.* **20**: 76, 1975.
44. Michaelis, L. L.: Coronary artery perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* **20**: 72, 1975.
45. Dorken, N.: Kalp Cerrahisi. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1975, s. 92-104.
46. Bozer, A. Y.: Ekstrakorporeal Dolaşım ve Hipotermi, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 1973, s. 106-111.
47. Barrett-Boyes, B. G., Simpson, M., Neutze, J. M.: Intracardiac surgery in neonates and infants using deep hypothermia with surface cooling and limited cardiopulmonary bypass. *Circulation* **43-44** (Suppl. 1): 25, 1971.
48. Bonnabeau, R. C. Jr., Sterns, L. P., Bilgutay, A., Takahashi, U., Lillehei, C. W.: Cardiac temperature gradients with various types of cardioplegia during cardiopulmonary bypass. *Surg. Gynecol. Obstet.* **116**: 569, 1963.

49. Brody, W. R., Reitz, B. A.: Topical hypothermic protection of the myocardium. *Ann. Thorac. Surg.* **20**: 66, 1975.
50. Rosenfeldt, F. L., Watson, D. A.: Local cardiac hypothermia. Experimental comparison of Shumway's technique and perfusion cooling. *Ann. Thorac. Surg.* **27**: 17, 1979.
51. Schachner, A., Schimert, G., Lajos, T. Z., Lee, A. H., Mostes, M., Chaudhry, A., Schaefer, A., Vladution, A., Siegel, J. H.: Selective intracavitary and coronary hypothermic cardioplegia for myocardial preservation. *Arch. Surg.* **111**: 1197, 1976.
52. Shumway, N. E., Lower, R. R., Stofer, R. C.: Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg. Gynecol. Obstet.* **109**: 750, 1959.
53. Sunamori, M., Trout, R. G., Kaye, M. P., Harrison, C. E. Jr.: Quantitative evaluation of myocardial ultrastructure following hypothermic anoxic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **76**: 518, 1978.
54. Köşker, S., İzikler, C., Sarioğlu, T., Yurdakul, Y., Aytaç, A.: Açık kalp cerrahisinde hipoksik arrest süresinde myokard korunmasında soğuk kan ve potasyum kardioplejisi. *Tübitak VII. Bilim Kongresi*, 29 Eylül-3 Ekim 1980, Ankara. *Tebliğ özetleri kitabı* (Tübitak yayınları No. 456), Ankara, 1980, s. 13.
55. Melrose, D. G., Dreyer, B., Bentall, H. H., Baker, J. B. E.: Elective cardiac arrest. *Lancet*, **2**: 21, 1955.
56. Lam, C. R., Gahagan, T., Mota, C., Green, E.: Induced cardiac arrest (cardioplegia) in open heart surgical procedures. *Surgery* **43**: 7, 1958.
57. Seally, W. C., Young, W. G. Jr., Brown, I. W. Jr., Harris, J. S., Merritt, D. H.: Potassium-magnesium and neostigmin for controlled cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **37**: 655, 1959.
58. Bretschneider, H. J.: Myocardial protection. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon. (Stuttgart)* **28**: 295, 1980.
59. Kirsch, U., Rodewald, G., Kalmar, P.: Induced ischemic arrest: Clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **63**: 121, 1972.
60. Hearse, D. J., Stewart, D. A., Braimbridge, M. V.: Cellular protection during myocardial ischemia. *Circulation* **54**: 193, 1976.
61. Jynge, P., Hearse, D. J., de Leiris, J., Feuvray, D., Braimbridge, M. V.: Protection of the ischemic myocardium: Ultrastructural, enzymatic and functional assessment of the efficacy of various cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **76**: 2, 1978.
62. Gay, W. A. Jr., Ebert, P. A.: Functional, metabolic and morphological effects of potassium induced cardioplegia. *Surgery* **74**: 284, 1973.
63. Tyers, G. F. O., Todd, G. J., Niebauer, I. M., Manley, N. H., Waldhausen, J. A.: The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. *Surgery*, **78**: 45, 1975.
64. Bayliss, C. E., Maloney, J. V. Jr.: Shelf-storage of excised hearts by manipulation of trans-membrane ionic gradients. *Surg. Forum* **21**: 194, 1970.
65. Brazier, J., Hottenrott, C., Buckberg, G.: Noncoronary collateral myocardial blood flow. *Ann. Thorac. Surg.* **19**: 426, 1975.
66. Hetzer, R., Warnecke, H., Wittrock, H., Engel, H. J., Borst, H.G.: Extracoronary collateral myocardial blood flow during cardioplegic arrest. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon (Stuttgart)* **28**: 191, 1980.

67. Björk, L.: Angiographic demonstration of extracardial anastomoses to the coronary arteries. *Radiology* **87**: 274, 1966.
68. Smith, G. T.: The anatomy of the coronary circulation. *Am. J. Cardiol.* **9**: 327, 1962.
69. Ochsner, J. L.: Adequacy of myocardial protection. *Ann. Thorac. Surg.* **28**: 305, 1979.
70. Gay, W. A. Jr.: Potassium-induced cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* **20**: 95, 1975.
71. Hügel, W., Uekermann, U., Franz, C., Isselhard, W., Schorn, B., Hirsch, H., Lübking, H., Dalichau, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Kontraktilität des Myokards bei verschiedenen Methoden des kardioplegisch induzierten Herzstillstandes. *Thoraxchir. Vask. Chir.* **26**: 201, 1978.
72. Jyng, P.: Protection of the ischemic myocardium. Calcium-free cardioplegic infusates and the additive effects of coronary infusion and ischemia in the induction of the calcium paradox. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon (Stuttgart)* **28**: 303, 1980.
73. Hearse, D. J., Stewart, D. A., Braimbridge, M. V.: Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. Importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **75**: 877, 1978.
74. Hewitt, R. L., Lolley, D. M., Adrouny, G. A.: Protective effect of glycogen and glucose on the anoxic arrested heart. *Surgery* **75**: 1, 1974.
75. Hearse, D. J., O'Brien, K., Braimbridge, M. V.: Protection of the myocardium during ischemic arrest. Dose-response curves for procaine and lignocaine in cardioplegic solutions. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **81**: 873, 1981.
76. Hickey, P. A.: Prevention of intraoperative myocardial injury by pretreatment with pharmacological agents. *Ann. Thorac. Surg.* **20**: 101, 1975.
77. Tyers, G. F. O.: Metabolic arrest of the ischemic heart. *Ann. Thorac. Surg.* **20**: 91, 1975.
78. Barner, H. B., Laks, H., Codd, J. E., Standeven, J. W., Jellinek, M., Kaiser, G. C., Menz, L. J., Tyras, D. H., Pennington, G., Hahn, J. W., Willman, V. L.: Cold blood as the vehicle for potassium cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* **28**: 509, 1979.
79. Barner, H. B., Kaiser, G. C., Codd, J. E., Tyras, D. H., Pennington, D. G., Laks, H., Willman, V. L.: Clinical experience with cold blood as the vehicle for hypothermic potassium cardioplegia. *Ann. Thorac. Surg.* **29**: 224, 1980.
80. Laks, H., Barner, H.B., Kaiser, G.: Cold blood cardioplegia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **77**: 319, 1979.
81. Chiu, R. C. J., Blundell, P. E., Scott, H. J., Cain, S.: The importance of monitoring intramyocardial temperature during hypothermic myocardial protection. *Ann. Thorac. Surg.* **28**: 317, 1979.
82. Ekroth, R., Berggren, H., Södow, G., Wojciechowski, J., Zackrisson, Bo. F., William-Olsson, G.: Thermographic demonstration of uneven myocardial colling in patients with coronary lesions. *Ann. Thorac. Surg.* **29**: 341, 1980.
83. Hilton, C. J., Teubl, W., Acker, M., Levinson, H. J., Millard, R. W., Riddle, R., McEnany, M. T.: Inadequate cardioplegic protection with obstructed coronary arteries. *Ann. Thorac. Surg.* **28**: 323, 1979.
84. Mittman, U., Hatipoğlu, O., Klooker, P., Saggau, W. W., Steinhart, E., Storch, H. H.: Efficiency of cardioplegia in the presence of coronary occlusion. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon (Stuttgart)* **28**: 184, 1980.

85. Saggau, W. W., Hatipoğlu, O., Klooker, P., Mittman, U., Steinhart, E., Storch, H. H.: Efficiency of cardioplegia in the presence of coronary occlusion. (abstract) *Thorac. Cardiovasc. Surgeon (Stuttgart)* **28** (Sonderheft): 28, 1980.
86. Ulliyot, D. J.: Current controversies in the conduction of coronary bypass operation. *Ann. Thorac. Surg.* **30**: 192, 1980.
87. Becker, H., Viten-Johansen, J., Buckberg, G. D., Follette, D. M., Robertson, J. M.: Critical importance of ensuring cardioplegic delivery with coronary stenoses. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **81**: 507, 1981.
88. Heineman, F. W., MacGregor, D. C., Wilson, G. J., Ninomiya, J.: Regional and transmural myocardial temperature distribution in cold chemical cardioplegia. Significance of critical coronary arterial stenosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **81**: 851, 1981.

Sakral Parasempatiklerin ve Vagusların Kesilmesinin Efektif Böbrek Plazma Akımı, Efektif Böbrek Kan Akımı, Glomerüler Filtrasyon Hızı ve Böbrek Direnci Üzerine Etkisi

Dr. Bedri Özen* / **Dr. Abit Yalçın Rıdvanğaoglu**** /
Dr. Kemal S. Türker** / **Kim. Yücel Uğur***** /
Dr. Dicle Balkancı****

1 953 yılından beri yapılan transplantasyon ameliyatlarında vericinin böbreği alıcıya takılırken böbrek sinirleri hiç önemsenmemektedir. Bu nedenle transplantasyon ameliyatlarından sonra böbrek fonksiyonlarının normal bulunması böbrek sinirlerinin gerekli olup olmadığı sorunu akla getirmiş,¹⁶ hatta ekstraselüler sıvı hacminin akut ya da kronik düzenlenişinde böbrek sinirlerine gerek olmadığı ileri sürülmüştür.⁸ Blaufox ve arkadaşları³ transplantasyondan sonra böbrek klerenslerini, sodyum düzenlenişini ve renin salınışını normal bulmuşlardır. Bu gözlem ve bulgular böbrek sinirlerinin böbrek fonksiyonları üzerine önemli bir etkide bulunmadığı kanısını uyandırabilir fakat bu düşünce her zaman doğru olmayabilir.

Böbreklerin de diğer iç organlar gibi sempatik ve parasempatikleri vardır.^{6,22} Sempatiklerin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi epeyce araştırılmıştır.

İnsanda böbreğe gelen sempatik sinirler omuriliğin 12. ci torakal ve ilk iki lumbal segmentlerinin yan boynuzlarından çıkar. Orta ve aşağı

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

** Aynı Fakülte ve Fizyoloji Bölümü Öğretim Görevlisi

*** Aynı Fakülte Pediatrik Nefroloji Ünitesi.

**** Aynı Fakülte Fizyoloji Bölümü Asistanı.

splanchnik sinirler içinde böbreğe gelirler. Çeşitli yerlerdeki ara gangliyonlarda gelişleri sırasında kesintiye uğrarlar. Ayrıca daha yukarı torakal segmentlerden çıkarak aorta çevresindeki gangliyonlara uğradıktan sonra böbrek arterleri ile böbreğe gelen sempatikler de vardır.

Böbrek parasempatikleri hakkında daha az bilgiye sahibiz. Böbreklere gelen parasempatiklerin kaynakları bile henüz kesin olarak belirlenmemiştir. Klasik kitaplarda böbrek parasempatiklerinin sadece vagus, sakral parasempatikler ya da her ikisinden geldiği yazılmaktadır.^{20, 21} Arthur J. Vander,¹ Carter ve arkadaşlarının⁵ araştırmaları ise böbreklerin parasempatiklerle sinirlenmediğini dolaylı olarak göstermiştir. Howard ve arkadaşları¹² köpek böbreğinde asetilkolinesteraz pozitif sinirlerin renal, interlober, arkuat ve interlobüler arterlerin mediasında sıkı bir pleksüs yaptığını göstermişlerdir. Yine bu araştırmacıların bulgularına göre aferent arteriyol ve vaza rektalar civarında asetilkolinesteraz pozitif sinir lifleri bulunmaktadır. Klasik kitaplarda parasempatiklerin böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerinden ya hiç bahsedilmemekte ya da bu sinirlerin fonksiyonlarının bilinmediği yazılmaktadır.⁶ Bu konuda literatürde de az bilgi vardır. Vagotomiden sonra ADH salınışı artar.¹⁹ Atriyumların gerilmesine bağlı olarak ADH salınışının azalması vagotomiden sonra ortadan kalkar.¹⁸ İntratorasik arterlerdeki baroreseptörlerden gelen lifler sol vagus içinde giderler.^{13, 14} Görüldüğü gibi vagusların böbrek fonksiyonları üzerine etkisi daha çok baroreseptör refleksler yoluyla incelenmiştir. Sakral parasempatiklerle ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Düzenlenen bu çalışmada vagus ve sakral parasempatikler kesilmeden önce köpeklerde hesaplanan efektif böbrek plazma akımı (EBPA), efektif böbrek kan akımı (EBKA), glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve böbrek direnci (BD) değerleri adı geçen sinirlerin kesilmesinden sonra elde edilen değerlerle karşılaştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Bölümünden sağlanan ortalama 11 kg. ağırlığında 10 dişi köpek üzerinde yapıldı. Kg/30 mg nembutalle uyutulan köpeklere trakeal kanül, femoral arter ve ven kataterleri konuldu. Üreterler ayrı ayrı kateterize edildi. Kan basıncı transduser (Statham P 23 AA) yardımı ile EKG ve idrar damlaları ile beraber Gilson poligrafında (Model M 5P) devamlı olarak yazdırıldı. Bir saatlik bir beklemeden sonra başlangıç dozu olarak 50 cm³ serum fizyolojik içinde kg/100 mg kreatinin, kg/30 mg PAH ve 5 gr mannitol femoral venden verildi ve hemen 500 cm³ serum fizyolojik içinde 3500 mg kreatinin, 300 mg PAH ve 25 gr mannitol içeren

idame dozundan dakikada 20 damla gidecek şekilde infüzyona geçildi ve çalışma süresince infüzyona aynı dozda devam edildi.¹¹ 30 dakika sonra çalışmanın birinci bölümünü oluşturan kontrol değerlerini elde etmek için her iki üreterden ayrı ayrı 10 dakikalık idrar toplanırken bu sürenin tam ortasında 10 cm³ kan alındı. Hematokrit, plazma kreatinin ve PAH tayinleri yapıldı.

Çalışmanın ikinci bölümünde lumbal 5 den sakral vertebraların sonuna kadar olan kısımda omurilikten çıkan spinal sinirlerin ön ve arka kökleri kesildi. Yine yarım saat bekleddikten sonra üreterlerden ayrı ayrı 10'ar dakikalık idrar toplanırken bu sürenin tam ortasında 10 cm³ kan alındı. Hematokrit, plazma kreatinin ve PAH tayini yapıldı.

Çalışmanın son bölümünde boyunun her iki tarafında vaguslar kesildi. 30 dakika sonra 10'ar dakikalık idrar örnekleri ve tam ortada 10 cm³ kan alındı. Hematokrit, plazma kreatinin ve PAH tayini yapıldı.

Bulgular

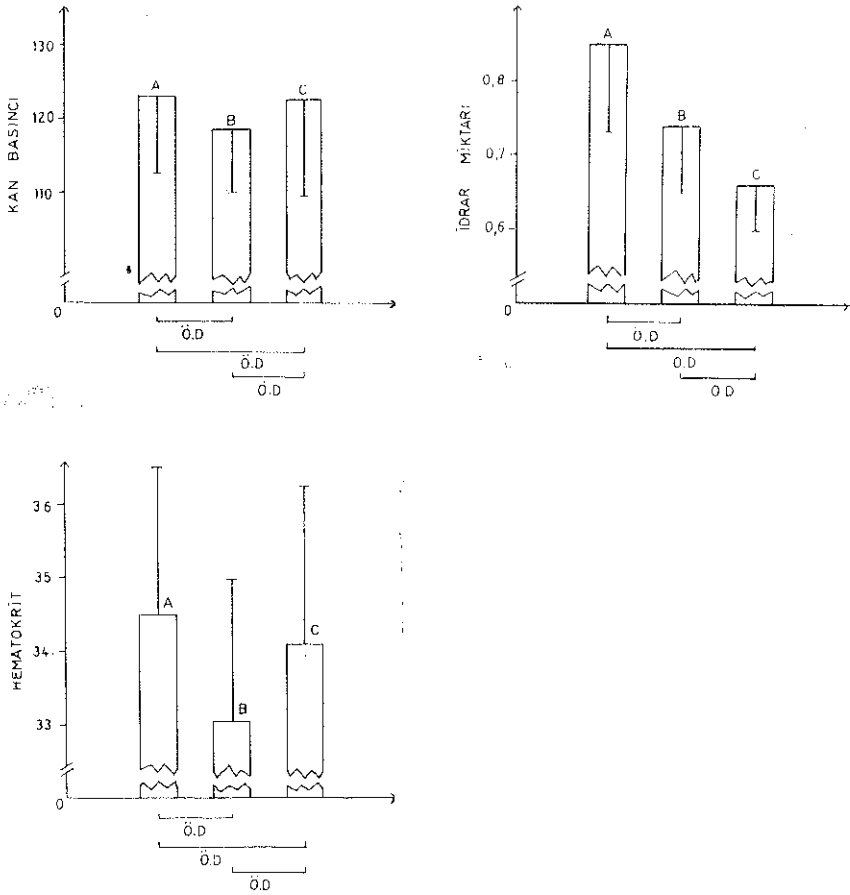
Kontrol devresi olarak belirtilen çalışmanın ilk kısmında 10 deney hayvanından elde edilen kan basıncı, hematokrit, idrar miktarı, vücut yüzeyine göre düzeltilerek hesaplanan kreatinin klerens (glomerüller filtrasyon hızı), PAH klerens (efektif böbrek plazma akımı), efektif böbrek kan akımı ve böbrek direnci sıra ile: 123±10.8 mmHg, % 34.5±2.1, 0.85±0.12 cm³/dk, 54±3.5 cm³/dk, 156±7.5 cm³/dk, 224.9±14.5 cm³/dk ve 0.56±0.05 PDÜ idi.

Çalışmanın ikinci bölümünde sakral parasempatektomiden sonra elde edilen aynı parametrelere ait ortalama değerler sıra ile: 118.5±8.4 mmHg, % 33.05±1.9, 0.74±0.09 cm³/dk, 49.8±3.3 cm³/dk, 137±8.9 cm³/dk, 208.39±20 cm³/dk ve 0.58±0.038 PDÜ idi.

Vagusların kesildiği üçüncü bölümde ise elde edilen ortalama değerler sıra ile: 122.5±12.8 mmHg, % 34.1±2.4, 0.66±0.06 cm³/dk, 127.8±12.3 cm³/dk, 204.34±27.7 cm³/dk ve 0.74±0.18 PDÜ idi.

Tartışma

Kontrol grubu, sakral parasempatiklerin kesildiği grup ve sakral parasempatiklerle beraber her iki vagusun kesildiği gruptan elde edilen kan basıncı, hematokrit, idrar hacmi, kreatinin ve PAH klerens, efektif böbrek kan akımı ve böbrek direnci ortalama değerleri karşılaştırıldığı zaman Şekil 1 ve 2'de de görüldüğü gibi böbrek direnci dışında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmadı (P>0.05). Kontrol grubu ile bütün parasempatiklerin kesildiği üçüncü grup arasında böbrek direnci yönünden anlamlı bir fark tespit edildi (P<0.05).



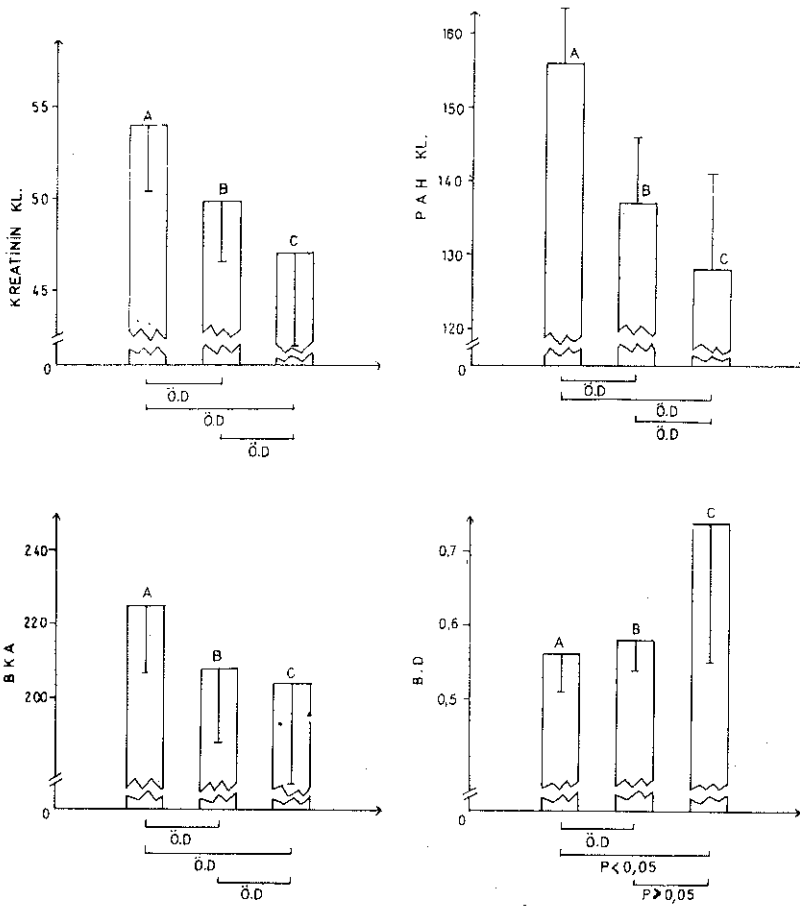
Şekil 1

Kan basıncı, hematokrit ve 1 dakikalık idrar hacmi değerleri.

- A- Kontrol
- B- Sakral Parasempatektomi
- C- Sakral Parasempatektomi + Vagotomi

Sakral parasempatikler kesildikten sonra böbrek direncinde istatistiksel yönden anlamlı olmayan bir yükselme olmakta, vagusların da kesilmesiyle direnç önemli derecede artmaktadır. Başka bir ifade ile parasempatik etkinin ortadan kalkması böbrekte vazokonstriksiyona yol açmaktadır. Bu bulgu Öberg ve arkadaşları,²³ Giuseppe Mancia ve arkadaşları⁹ ve Hodge ve arkadaşlarının¹⁰ gözlemleriyle uygunluk gösterdiği gibi, böbrek arteri içine asetilkolin verildiği zaman böbrek direncinde önemli azalmanın gözlenmesiyle de¹⁵ uygunluk göstermektedir. R. W. Schrier ve arkadaşları²⁴ ise bilateral servikal vagotomiden sonra renin salınımlarında bir azalma tespit etmişlerdir. Bu ise böbrek di-

rencinin azalmasına yol açar. A. Östrom ve çalışma arkadaşları² böbrek arterinden verilen yüksek doz asetilkolinin arter düz kaslarını doğrudan etkileyerek böbrek direncini önemli derecede artırdığını gözlemişlerdir. Böbrek sempatiklerinin uyarılması ya da norepinefrin infüzyonuyla böbreklerden önemli miktarlarda prostoglandine benzer madde salgınlmaktadır. Bu madde ise böbreklerde vazodilatasyon yapmaktadır.⁷ Asetilkolinin postgangliyoner sempatik uçlardan katekolamin salgılattığı da gösterilmiştir.^{4, 17} Bu gözlemlerin sonuçları ise böbrek direncinde bir azalmayı ifade eder. Bu ise çalışmamızdaki bulguya ters düşmektedir.



Şekil 2

GFH, EBPA, EBKA ve BD değerleri.

A- Kontrol

B- Sakral Parasempatektomi

C- Sakral Parasempatektomi + Vagotomi

Özet

Bu çalışmada sakral parasempatikler ve vagusların kesilmesinin glomerüler filtrasyon hızı, efektif böbrek plazma akımı, efektif böbrek kan akımı ve böbrek direncine etkisi araştırıldı.

- 1- Sakral parasempatikler ve vagusların kesilmesi kan basıncı, hematokrit değeri ve idrar hacminde önemli bir değişiklik oluşturmamaktadır.
- 2- Sakral parasempatikler ve vagusların kesilmesi glomerüler filtrasyon hızı, efektif böbrek plazma akımı, efektif böbrek kan akımını da etkilememektedir.
- 3- Tüm parasempatiklerin kesilmesi böbreklerde bir vazokonstriksiyon oluşturarak böbrek direncini artırmaktadır.
- 4- Parasempatikler böbrek içi kan dağılımında bir düzenleyici olarak fonksiyon görebilirler.

KAYNAKLAR

1. Arthur J. Vander: Effects of acetylcholine, atropin and physostigmine on renal function in the dog. *Am. J. Physiol.* **206**: 492, 1964.
2. Aström, A., Crafoord, J. and Samelius-Broberg, U.: Vasoconstrictor action of acetylcholine on kidney blood vessels. *Acta Physiol. Scand.* **61**: 159, 1964.
3. Blaufox, M. D., Lewis, E. J., Jagger, P.: Physiologic responses of the transplanted human kidney: Sodium regulation and renin secretion. *New Eng. J. Med.*, **280**: 62, 1969.
4. Burn, J. H. and Rand, M. J.: Sympathetic postganglionic mechanism. *Nature (London)* **184**: 163, 1959.
5. Carter, M. K., Greig, C.: Relationship between ion transport and cholinesterase activity in kidney cortex slices from normal and adrenalectomized rats. *Fed. Proc.* **14**: 324, 1955.
6. Coupland, R. E.: The anatomy of the human kidney. Chapter I, in renal disease. Edited by D. A. K. Black. Blackwell, Oxford 1962.
7. Dunham, E. W., Zimmerman, B. G.: Release of prostoglandin-like material from dog kidney during nerve stimulation. *Am. J. Physiol.* **219**: 1279, 1970.
8. Ginn, H. E. Jr., Unger, A. M., Hum, D. M.: Human renal transplantation: An investigation of the functional status of the denervated kidney after succesful homotransplantation in identical twins. *J. Lab. Clin. Med.* **56**: 1, 1960.
9. Giuseppe Mancina, Carlos Romero, J., and Shepherd, J. T.: Continuous inhibition of renin release in dogs by vagally innervated receptors in the cardiopulmonary region. *Cir. Res.* **36**: 529, 1975.
10. Hodge, R. L., Lowe, R. D., Vane, J. R.: Role of the vagus nerve in the control of the concentration of angiotensin II in the circulation. *Nature* **221**: 177, 1969.
11. Homer, W. Smith: Principle of Renal Physiology, Oxford University Press, 1956, pp: 30-32, 196-197.

12. Howard, A., Weitsen, B. A. and John E. Norwell: Cholinergic innervation of the autotransplanted canin kidney. *Cir. Res.* **25**: 535, 1969.
13. İto, S. C. and Scher, A. M.: Arterial baroreceptor fibers from the aortic region of the dog in the cervical vagus nerve. *Cir. Res.* **32**: 442, 1973.
14. İto, S. C. and Scher, A. M.: Reflexes from the aortic baroreceptor fibers in the cervical vagus of the cat and dog. *Cir. Res.* **34**: 51, 1974.
15. Jay, H. Stein, Sampanta, B., Mauk, R. C. and Ferris, T. F.: Mechanism of the redistribution of renal cortical blood flow during hemorrhagic hypotension in the dog. *J. Clin. Invest* **52**: 39, 1973.
16. John E. Norvell: Renal nerves: Are they essential? *New Engl. J. Med.* **283**: 261, 1970.
17. Kottogado, S. R.: The action of nicotine and acetylcholine on the vessels of the rabbit ear. *Brit. J. Pharmac.* **8**: 155, 1953.
18. Leonard Share: Effect of carotid occlusion and left atrial distension on plasma vasopressin titer. *Am. J. Physiol* **208**: 219, 1965.
19. Leonard Share and Matthew N. Levy: Cardiovascular receptors and blood titer of antidiuretic hormone. *Am. J. Physiol* **203**: 425, 1962.
20. Mc Crea, E. D. A.: The abdominal distribution of the vagus. *J Anat (London)* **59**: 18, 1924.
21. Mitchell, G. A. G.: The renal nerves. *Brit. J. Urol.* **22**: 269, 1950.
22. Nicholas James Mizeres: The anatomy of the autonomic nervous system. *Am. J. Anat.* **96**: 285, 1955.
23. Öberg B., White S.: Circulatory effects of interruption and Stimulation of Cardiac vagal afferents, *Acta Physiol Scand* **80**: 383, 1970.
24. Schrier R. W., I. A. Reid, T. Berl and L. E. Earley: Parasympathetic pathways, renin secretion and vasapressin releuse. *Clin Sci. and Mol. Med.* **48**: 83, 1975.

İntestinal Obstruksiyonların Genel Analizi

Dr. Yücel Arıtaş* / **Dr. Ahmet Atalay**** / **Dr. Seyfi Akşehirli***** / **Dr. Yaşar Yeşilkaya******

Giriş

İntestinal obstruksiyon, sık görülmesi ve mortalite oranının hala yüksek olması nedeniyle önemini korumaktadır. Kısa süre içinde uygulanacak bir cerrahi girişim ve etkin postoperatif takip ile, mortalite oranını azaltmak mümkündür.

Bu çalışmamızda, mekanik intestinal obstruksiyon tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan 127 hasta; çocuk ve erişkin yaş grupları olarak, ayrı ayrı etyoloji ve tedavi girişimleri açısından değerlendirilerek, ülkemiz ve yöremizdeki durumun özellikleri açıklanmaya çalışılmıştır.

Klinik Materyal ve Sonuçları

Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümünde 1977-1980 yılları arasında mekanik intestinal obstruksiyon ön tanısı ile operasyona alınan 127 hasta çeşitli açılardan retrospektif olarak incelenmiştir.

127 olgudan, 87'si erkek, 40'ı ise kadındır. 0-16 yaş grubunda 42 olgu, 17-73 yaş grubunda ise 85 olgu vardır. Olgularımızda bulunan semptomlar ve bunların görülme sıklıkları incelenmiştir (Tablo I).

Tablodan da anlaşılacağı üzere en sık görülen semptomlar karın ağrısı ve distansiyondur.

Ameliyat öncesi yapılan fizik muayenede en sık dikkati çeken bulgu hipovolemidir (Tablo II).

* 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.

TABLO I
İNTESTİNAL OBSTRUKSİYONLU 127 OLGUDA SEMPTOMLAR

Semptomlar	Olgu Sayısı	%
Karın ağrısı	125	98
Kusma	105	82
Gaz-Gaita çıkaramama	99	78
Distansiyon	114	90

TABLO II
İNTESTİNAL OBSTRUKSİYONLU 127 OLGUDA FİZİK MUAYENE BULGULARI

Fizik Muayene Bulguları	Olgu Sayısı	%
Hipovolemi	108	85.1
Hipovolemik Şok	12	9.4
Septik Şok	6	4.7
İrreversibl Şok	1	0.8
Toplam	127	100.0

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, olgularımızdan % 53 ünde lökositoz, % 30'unda ise, çeşitli elektrolit denge bozuklukları saptanmıştır (Tablo III).

TABLO III
İNTESTİNAL OBSTRUKSİYONLARDA LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar Bulguları	Olgu Sayısı	%
Anemi	25	19.6
Lökositoz	67	53
BUN yükselmesi	43	34
Hiponatremi	39	30
Kan Glukozunda yükselme	4	3.2
Atrial Fibrilasyon	1	0.8

Radyolojik çalışmalar tüm hastalarda rutin olarak yapıldı. En belirgin radyolojik bulgu, direkt karın grafilerinde, gaz-sıvı seviyelerinin saptanmasıydı (Tablo IV).

TABLO IV
İNTESTİNAL OBSTRUKSİYONLU OLGULARDA RADYOLOJİK BULGULAR

Radyolojik Bulgu	Olgu Sayısı	%
Gaz-Sıvı Seviyesi	108	85
İnce Barsak Gazı	95	75
Kolon Gazı	56	44
Diyafragma Yükselmesi	3	2.4
Peritoneal Eksuda	2	1.6
Kitle İmajı	1	0.8

Klinik semptomlar, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları ile mekanik intestinal obstruksiyon tanısı konulan hastalar, kısa süre içinde uygun ameliyat öncesi hazırlığı takiben operasyona alındılar. Operatif bulgular çocuklarda ve erişkin yaş grubunda ayrı ayrı değerlendirildi (Tablo V,VI).

TABLO V
ÇOCUKLUK YAŞ GRUBUNDA ETYOLOJİ

Etyolojik Faktör	Olgu Sayısı	%
Herniler	15	35.4
İnvajinasyon	9	21.4
Bridler	8	19.2
Mid-Gut Volvulusu	2	4.8
Annuler Pankreas	1	2.4
Mezenter Kisti	1	2.4
Yabancı Cisim	1	2.4
İmperfore Anus	1	2.4
İntestinal Lenfoma	1	2.4
Peritonit-İ. Abdominal Abse	1	2.4
Nekrotizan Enterokolit	1	2.4
Kolonda Duplikasyon	1	2.4
Toplam	42	100.0

Çocuklarda sırasıyla herniler, invajinasyonlar ve bridler; erişkinlerde ise bridler, sigmoid volvulusu ve herniler mekanik intestinal obstruksiyonun en sık görülen nedenleri olarak dikkati çekmektedir.

Uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri, etyolojik faktörlere göre farklıdır.

Bridlerle ilgili mekanik intestinal obstruksiyonlu 33 olgudan 6'sında çeşitli seviyelerde ve genişlikte barsak nekrozu saptanarak rezeksiyon ve uç-uç anastomoz yapılmıştır. Geri kalan olgularda ise sadece bridlerin açılması ile barsaklarda pasaj sağlanabilmiştir. Ancak iki olguya Nobble tipi bir plikasyon uygulanmıştır. Bu grupta total mortalite % 18.18 dir (Tablo VII).

TABLO VI
ERİŞKİN YAŞ GRUBUNDA ETYOLOJİ

Etyolojik Faktör	Olgu Sayısı	%
Bridler	25	29.4
Sigmoid Volvulusu	24	28.2
Herniler	13	15.2
İntraabdominal Abse	8	9.4
Paralitik İleus	5	5.9
Kolorektal Karsinom	3	3.5
İnvajinasyon	2	2.4
Mezenter Arter Embolisi	2	2.4
Nekrotizan Enterokolit	1	1.2
Meckel Divertikülüti	1	1.2
Çekum Volvulusu	1	1.2
Toplam	85	100.0

TABLO VII
BRİDE BAĞLI OBSTRUKSİYONLARDA UYGULANAN CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE BUNLARIN SONUÇLARI

Cerrahi Tedavi Yöntemi	Olgu Sayısı	%	Mortalite	%
Bridlerin Açılması	25	75.76	4	16
Rezeksiyon	6	18.18	2	33.33
Nobble Tipi Plikasyon	2	6.06	-	-
Toplam	33	100.0	6	18.18

Sigmoid volvulusunda ise olguların % 66.7 sinde rezeksiyon ve çeşitli tiplerde kolostomi uygulanmıştır. Bu grupta tüm mortalite %16.67 dir (Tablo VIII).

TABLO VIII
SİGMOİD VOLVULUSUNDA UYGULANAN CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE BUNLARIN SONUÇLARI

Cerrahi Tedavi Yöntemi	Olgu Sayısı	%	Mortalite	%
Detorsiyon	7	29.1	1	14.28
Detorsiyon+Plikasyon	1	4.2	-	-
Rezeksiyon+Kolostomi	14	58.3	3	21.43
Loop kolostomi	1	4.2	-	-
Hartmann Prosedürü	1	4.2	-	-
Toplam	24	100.0	4	16.67

İrreduktabl hernili bütün olgularda erken devrede cerrahi tedavi uygulanmıştır (Tablo IX).

TABLO IX
HERNİLERDE CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE SONUÇLARI

Yaş Grubu	Cerrahi Tedavi Yöntemi	Hasta Sayısı	%	Mortalite	%
0-16	Kesenin Yüksek Ligasyonu	14	93	-	
	Barsak Rezeksiyonu	1	7	1	
	Toplam	15	100	1	7.0
17-73	Herniorafi	10	77	-	
	Barsak Rezeksiyonu	3	23	2	
	Toplam	13	100	2	15.4

Çocuklarda strangulasyon insidansı % 7 iken, erişkinlerde bu oran % 23 olarak bulunmuştur. Çocuklarda mortalite % 7, erişkinlerde ise % 15.4 dır.

İnvajinasyonlu 11 olgudan sadece 3'ünde redüksiyon mümkün olmamış veya barsak nekrozu saptanarak rezeksiyon gerekmiştir. Bu gruptaki mortalite % 9.09 olmuştur. Cerrahi tedavi uygulanmayan invajinasyonlu olgular bu seri dışında bırakılmıştır (Tablo X).

TABLO X
İNVAJİNASYONLU HASTALARDA CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİ VE SONUÇLARI

Cerrahi Tedavi Yöntemi	Olgu Sayısı	%	Mortalite	%
Redüksiyon	8	72.7	1	12.5
Rezeksiyon	3	27.3	-	-
Toplam	11	100.0	1	9.09

Postoperatif komplikasyonlar incelendiğinde ilk sırayı yara infeksiyonunun aldığı görülmektedir (Tablo XI).

TABLO XI
127 İNTESTİNAL OBSTRUKSİYON OLGUSUNDA POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

Komplikasyon	Olgu Sayısı	%
Yara İnfeksiyonu	26	20.5
İnsizyonel Herni	8	6.3
Akciğer Komplikasyonları	6	4.7
İntraabdominal Abse	5	3.9
Bride Bağlı Obstruksiyon	3	2.3
Anastomoz Komplikasyonları	3	2.3
İnsizyondan Kanama	2	1.6
Toplam	53	41.6

Mortalite nedenleri araştırıldığında, septik şoka bağlı ölümlerin ön planda olduğu dikkati çekmektedir (Tablo XII).

TABLO XII
İNTESTİNAL OBSTRUKSİYONLU OLGULARDA MORTALİTE

Mortalite Nedeni	Olgu Sayısı	%
Septik Şok	16	55
Solunum Yetmezliği	7	24
Kalp Yetmezliği	3	10.5
Atelektazi	1	3.5
Akciğer Embolisi	1	3.5
Elektrolit Denge Bozukluğu	1	3.5
Toplam	29	22.83

Tartışma

İntestinal obstruksiyonun fizyopatolojisi iyi bilinmekle birlikte, mortalite oranları hala yüksektir. Bu oran farklı raporlara göre % 6-16 arasında değişmektedir.^{3,5} Akut karın tablosunun en önemli nedenleri arasında yer alır.⁵

Her yaşta görülmekle beraber orta yaş grubunda ve 50 yaşın üzerinde siktir.⁵ Serimizdeki 127 hastadan 85'i erişkin yaş grubundadır.

İntestinal obstruksiyonlu hastalarda, en sık görülen semptom ağrıdır.³ Abdominal ağrı, hastalarımızın % 98'inde saptanmıştır.

Mekanik intestinal obstruksiyonda meydana gelen fizyopatolojik değişiklikler sonucu olarak, hipoproteinemi ve hipovolemi görülmektedir. Bunlara bağlı olarak da genellikle sıvı elektrolit denge bozukluğu, oligüri ve kan BUN düzeylerinde yükselme saptanmaktadır.¹ Serimizde, operasyon öncesi % 34 hastada kan BUN düzeyleri yüksek bulunurken, % 30 hastada hipoproteinemi görülmüştür.

İnce barsak obstruksiyonlarının tanısında radyoloji her zaman yardımcı olmaz. Akut intestinal obstruksiyonlarda, % 5 olguda patolojik radyolojik bulguların bulunmadığı bildirilmiştir.^{5,8} Hastaların erken devrelerinde yapılan radyolojik çalışmaların, aşırı kuzmalar nedeniyle tanılabilirliği olmayabilir.⁸ Kolon seviyesindeki obstruksiyonlarda, % 60 hastada kolon loop'larında dilatasyon olurken, ince barsağa ait gaz gölgesinin bulunmadığı bildirilmiştir.⁵ Serimizde ise tüm olgular dikkate alındığında, % 75 hastada ince barsak gazı görülürken, % 44 hastada kolon gaz gölgesi saptanabilmiştir.

Mekanik intestinal obstruksiyonlarda, operasyondan önce doğru etyolojik faktör ancak % 80 hastada tahmin edilebilmektedir.¹⁰

Mekanik intestinal obstruksiyonların etyolojilere göre görülme sıklığı ülkelere göre farklılıklar gösterir. A. B. D.'de en sık görülen nedenler, sırasıyla adesiv bantlar, herniler, invajinasyonlar ve volvuluslar olarak dikkati çekerken Uganda'da, herniler, volvuluslar, adesiv bantlar, invajinasyonlar ve malign tümörler olarak sıralanmaktadır.^{3, 5, 6}

A.B.D.'de kolon obstruksiyonlarında etyolojik nedenler karsinoma, volvulus, divertikülit ve irreduktabl herni olarak bir sıralanma gösterirken², çalışmamızda sigmoid volvulus ilk sırada bulunmaktadır, ve erişkinlerde görülen mekanik intestinal obstruksiyonların % 28.2'sinin nedeni olmaktadır.

İntestinal obstruksiyonlarda 6 temel tedavi yöntemi bulunmakta ve genellikle birlikte uygulanmaktadır.

Bunlar: (1) Sıvı-elektrolit ve plazma kaybının karşılanması, (2) Kan volümünün düzeltilmesi, (3) Distansiyonun önlenmesi, (4) Antibiyotikler, (5) Obstruksiyon nedeninin ortadan kaldırılması, (6) Toksik faktörlerin etkileri ile beslenme bozukluğu ve pnomoni gibi patolojilerin önlenmesidir.¹

Basit intestinal obstruksiyonlarda, intestinal intubasyonla dekompresyon sağlayarak, hastaları bu konservatif yöntemle tedavi eden yazarlar da vardır.^{1, 11} Ancak çalışmamıza, intestinal intubasyon primer tedavi amacıyla hiç bir hastada kullanılmamış, nazogastrik sonda aracılığıyla gastrointestinal muhteva aspire edilmiştir.

Cohn ve Atik, kapalı loop tekniğini kullanarak, strangulasyon tipi obstruksiyonlarda çalışmalar yapmışlardır. Antibiyotik tatbikiyle mortalite oranının % 91'den, % 13'e düştüğünü bildirmişlerdir.⁴ Serimizde, strangulasyon tipi obstruksiyonu olmayan olgularda antibiyotik tedavisi uygulanmamıştır.

Sigmoid volvulusunda tatbik edilen tedavi yöntemleri konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Akut epizodda mortalitenin yüksek oluşu (% 28), elektif cerrahi tedavi girişimlerine eğilimi artırmaktadır.^{2, 7, 8} Acil cerrahi tedavilerde rezeksiyon uygulandığında mortalitenin % 22-44 arasında değiştiği, elektif rezeksiyonlarda ise bu oranın % 15'e düştüğü bildirilmiştir.^{2, 7, 9} Çalışmamızdaki 24 hastadan 16'sına rezeksiyonlu operasyonlar yapılmış, ancak mortalite % 18.7 olarak saptanmıştır. Basit detorsiyon ile % 27-89 arasında değişen rekurrens oranları bildirilmektedir.⁷ Bu nedenle hastalarımızın çoğunda daha radikal bir cerrahi yöntem uyguladık.

İnvajinasyonlarda operatif redüksiyon oranının % 91.5, mortalite oranının ise % 1.7 olduğu bildirilmiştir.³ Çalışmamızda ise operatif redüksiyon oranı % 72.7, mortalite oranı ise % 9.09 dur.

İntestinal obstruksiyonlarda mortalite oranları, son yıllarda azalma göstermektedir. Basit obstruksiyonlarda, % 3-15, strangule obstruksiyonlarda ise % 21-77 arasında değişen mortalite oranları bildirilmiştir.³ Çalışmamızda total mortalite oranı % 22.83 olup, bunun en önemli nedeni de septik şoka bağlı ölümlerdir.

Özet

1977-1980 yılları arasında intestinal obstruksiyon tanısı ile operasyona alınan 127 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Olgularımızda en sık bulunan semptom, karın ağrısı olmuştur. Radyolojik çalışmalarda % 85 oranında görülen gaz sıvı seviyeleri önemli tanı kriterlerindedir. Çocukluk yaş grubunda en sık görülen etyolojik faktörler, herniler, invajinasyon ve bridlerdir. Erişkinlerde ise sırasıyla bridler, sigmoid kolon volvulusu ve herniler görülmektedir. Postoperatif komplikasyon oranı % 41.6, mortalite oranı ise, % 22.83'dür. Olgularımızda uygulanan cerrahi tedavi yöntemleri ve bunların sonuçları da gözden geçirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Baker, J. W., Ritter, K. J.: Complete surgical decompression for late obstruction of the small intestine, with reference to method. *Ann. Surg.*, **157**: 759, 1963
2. Byrne, J. J.: Large bowel obstruction. *Am. J. Surg.*, **99**: 168, 1960.
3. Chioeozzi, L. C., Abob, I. O., Pischerchia, N.E.: Mechanical bowel obstruction. *Am. J. Surg.*, **139**: 389, 1980.
4. Cohn I. Jr., Atik, M.: Strangulation obstruction-closed loop studies. *Ann. Surg.*, **153**: 94, 1961.
5. Ellis, H.: *Abdominal Operations*, Editor: R. Maingot, Seventh edition, Vol. II Appleton-Century-Crofts, New York, 1980, pp. 1979-2001.
6. Foo, K. T., Rauff, A., Foong, W. C., et al.: Unusual small intestinal obstruction in adolescent girls: The abdominal cocoon. *Brit. J. Surg.*, **65**: 427, 1978.
7. Gary, J. A., Francis, C. N.: Volvulus of the sigmoid colon. *Ann. Surg.*, **177**: 527, 1973.
8. Gough, I. R.: Strangulating adhesive small bowel abstraction with normal radiographs. *Brit. J. Surg.*, **65**: 431, 1978.
9. Hubbard, T. B., Khan, M. Z., Carag, V. R., et al.: The pathology of peritoneal repair. *Ann. Surg.*, **165**: 908, 1967.
10. Laws, H. L., Aldrete, J. S.: Small bowel obstruction: A review of 465 cases. *South. Med. J.*, **69**: 733, 1976.
11. Munro, A., Jones, P. F.: Operative intubation in the treatment of complicated small bowel obstruction. *Brit. J. Surg.*, **65**: 123, 1978.

Böbrek Tüp Fonksiyonları Üzerine Parasempatiklerin Etkisi

Dr. Bedri Özen* / **Dr. Abit Yalçın Rıdvanagaoglu**** /
Dr. Kemal S. Türker** / **Kim. Yücel Uğur***** /
Dr. Dicle Balkancı****

Böbrek tüp fonksiyonları üzerine sinir sisteminin etkisi yeterince incelenememiştir. Sempatik sinir sistemine kıyasla parasempatik sistem hakkında daha az bilgi vardır.

Böbreklere sinirler vagus ve pelvik splanknik sinirler içinde gelirler.^{23, 28} Böbrek hilusundan girdikten sonra sempatik ve parasempatik sinirler renal, interlobar, arkuat ve interlobüler arterler yanında ilerleyerek hemen hemen sadece böbrek korteksine yayılırlar.⁶ Glomerüle yaklaşan parasempatik liflerin sayısı gittikçe azalır. Asetilkolinesteraz pozitif lif sadece afferent arteriyol civarında bulunur. Howard ve arkadaşları¹¹ araştırmalarında kortikal tüpler arasında, böbrek kapsülünde asetilkolinesteraz pozitif sinir lifleri ve böbrekler içinde sinir hücreleri görmemişler fakat glomerül yapısında ve vaza rektalar civarında bu tür lifleri tespit etmişlerdir. Öte yandan bazı araştırmacılar glomerül ve efferent arteriyollerde parasempatiklerin bulunmadığını bildirmişlerdir.¹⁷ Böbrek venlerinde asetilkolinesteraz pozitif sinir lifleri tespit edilmemiştir. Transplantasyondan sonra kolinerjik liflerin gözlenmesine karşın adrenerjik liflerin tam olarak dejenere olduğu görülmüştür.¹⁶ Adrenerjik liflerin vazokonstriktör olduğu bilinmesine karşın kolinerjikler için kesin bir kanı da yoktur.

Parasempatik sistemde postgangliyoner sinir uçlarından asetilkolin salgılandığı düşünülerek bu konu böbrek arteri içine doğrudan asetilkolin verilerek araştırılmaya çalışılmıştır. Böbrek arterinden verilen asetilkolinin köpeklerde vazodilatasyona yol açtığı, böbrek direncini

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

** Aynı Fakülte, Fizyoloji Bölümü Öğretim Görevlisi.

*** Aynı Fakülte, Pediatrik Nefroloji Ünitesi.

**** Aynı Fakülte, Fizyoloji Bölümü Asistanı.

düşürdüğü, kortikal kan akımını dış korteksten daha iç kortekese çevirdiği, su ve elektrolit itrahını artırdığı gözlenmiştir.^{13, 15}

Literatürde parasempatik sinirlerin doğrudan uyarılmasıyla ilgili araştırmalar oldukça azdır. Hodge ve arkadaşları¹⁰ iki taraflı servikal vagotomiden sonra renin salınışının % 241 arttığını tespit etmişlerdir. Kardiyopulmoner bölgeden gelen vagal afferentlerin renin salınışı üzerine tonik bir inhibisyon yaptığı gösterilmiştir.⁹ Böbrek arterlerinin sıkıştırılmasıyla korteksin iç kısımlarında görülen vazodilatasyonun nedeninin salınan kolinerjik transmitter olduğu ileri sürülmüştür.³⁴ Görüleceği gibi bu çalışmalarda daha çok damar sistemi ile ilgili bulgular araştırılmıştır.

Düzenlenen bu çalışmada böbrek tüpleri üzerine parasempatiklerin etkisi araştırıldı.

Materyal ve Metot

Çalışma Hacettepe Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Bölümünden sağlanan ortalama 11 kg. ağırlığında 10 dişi melez köpek üzerinde yapıldı. Kg/30 mg. nembutalle uyutulan köpeklere trakeal kanül, femoral arter ve ven kataterleri konuldu. Üreterler ayrı ayrı ve mesaneye yakın yerlerinden kataterize edildi. Kan basıncı basınç transduseri (Statham P23 AA) yardımıyla EKG ve idrar damlaları ile beraber deney süresince Gilson poligrafında (Model M 5P) kaydedildi. Bulguların sabitleşmesi için bir saatlik bir beklemeden sonra başlangıç dozu olarak 50 cm³ serum fizyolojik içinde Kg/100 mg. kreatinin, Kg/30 mg. PAH ve 5 gr. mannitol femoral venden hızla verildikten sonra 500 cm³ serum fizyolojik içinde 3500 mg. kreatinin 300 mg. PAH ve 25 gr. mannitol içeren idame dozundan dakikada 20 damla gidecek şekilde infüzyona geçildi. Bütün deney süresince infüzyona aynı dozda devam edildi. 30 dakika sonra kontrol değerlerini elde etmek için her iki üreterden ayrı ayrı 10'ar dakikalık idrar toplanırken bu sürenin tam ortasında 10 cm³ kan alındı. Hematokrit ölçüldü. Kan plazmasından Na⁺, K⁺, PAH ve kreatinin tayin edildi. Bir dakikalık idrar miktarları ile içerdikleri Na⁺, K⁺ PAH ve kreatinin belirlendi.

Çalışmanın ikinci bölümünde hayvanlar yüzükoyun çevrilerek lumbal 5'den sakral vertebraların sonuna kadar omurilikten çıkan spinal sinirlerin ön ve arka kökleri kesildi. Bu işlemler devam ederken ve bütün ikinci bölüm sırasında idame dozunda infüzyona devam edildi. Yarım saat sonra her iki üreterden ayrı ayrı 10'ar dakikalık idrar toplanırken tam ortasında 10 cm³ kan alındı. Hematokrit tayin edildi. Plazma ve idrar örneklerinde Na⁺, K⁺, PAH ve kreatinin miktarları ölçüldü. Bir dakikalık idrar hacmi belirlendi.

TABLO II
 ÇALIŞMANIN DEĞİŞİK BÖLÜMLERİNDE PLAZMA Na⁺, K⁺, PAH VE KREATİNİN DEĞERLERİ

	Na ⁺ mEq/L	K ⁺ mEq/L	PAH % mg	Kreatinin % mg
A-Kontrol	140.7±1.9	3.56±0.13	2.5±0.28	16.28±1.18
B-Sakral Parasempletektomi	139.2±2.1	3.47±0.1	1.36±0.16	16.13±1.19
C-Sakral Parasempletektomi + Vagotomi	137.8±1.5	3.33±0.13	1.26±0.15	15.95±0.95
D-Sol Vagusun Uyarılması	138.5±1.9	3.49±0.12	1.26±0.16	16.88±0.93
E-Sağ Vagusun Uyarılması	136.8±1.4	3.51±0.14	1.28±0.16	17.84±1.16
Önemlilik	Önemsiz	Önemsiz	Önemli (P < 0.05)	Önemsiz

Çalışmanın üçüncü bölümünde her iki tarafta vaguslar servikal bölgeden kesildi. İdame dozunda infüzyona devam edilen bu devrede de 30 dakikalık bir beklemeden sonra her iki üreterden 10'ar dakikalık idrar örnekleri ve bunun tam ortasında 10 cm³ kan alındı. Hematokrit tayin edildi. Bir dakikalık idrar hacmi ölçüldü. Plazma ve idrardan Na⁺, K⁺, PAH ve kreatinin tayinleri yapıldı.

İdame dozunda infüzyonun devam ettiği çalışmanın dördüncü bölümünden 30 dakikalık bir beklemeden sonra sol vagus Grass S 88 stimülatörle (5 volt potansiyel, saniyedeki frekans 20 ve kare dalga süresi 8 milisaniye) 10 dakika süre ile uyarıldı.²⁰ Bu değerdeki uyarı ile kalp hızında normale göre 2-2.5 kat bir azalma meydana geliyordu. Vagusların sinirlendirdiği vücuttaki bütün organlarda da aynı etkinin meydana geleceği varsayılarak böbrek tüp fonksiyonlarında meydana gelebilecek değişiklikleri araştırmak yönünden 10 dakikalık uyarılma sırasında idrar örnekleri ayrı ayrı toplanırken bu toplama devresinin tam ortasında 10 cm³ kan alındı. Hematokrit ve bir dakikalık idrar hacmi tayin edildi. Plazma ve idrardan Na⁺, K⁺, PAH ve kreatinin ölçümleri yapıldı.

İdame dozunda infüzyonun devam ettiği çalışmanın son bölümünde ise yine 30 dakikalık bir beklemeden sonra sağ vagus sol vagus gibi aynı şiddette uyarıldı. Bu sırada her iki üreterden ayrı ayrı 10'ar dakikalık idrar örnekleri toplanırken toplama süresinin tam ortasında 10 cm³ kan alındı. Hematokrit tayin edildi. Bir dakikalık idrar miktarı ölçüldü. Plazma ve idrarda Na⁺, K⁺, PAH ve kreatinin miktarları belirlendi.

Bulgular

Çalışmanın çeşitli bölümlerinde sağ ve sol böbrekten ayrı ayrı toplanan idrarın bir dakikalık hacmi ve içinde bulunan Na⁺, K⁺, PAH ve kreatinin miktarları Tablo I'de görülmektedir.

TABLE III
ÇALIŞMANIN DEĞİŞİK BÖLÜMLERİNDE ÖLÇÜLEN BİR DAKİKALIK İDRAR HACMI VE KAN BASINCI DEĞERLERİ

	İdrar Hacmi (cm ³ /dak.)	Kan Basıncı (mmHg)
A- Kontrol	0.85 ± 0.12	123 ± 10.8
B- Sakral Parasempatektomi	0.74 ± 0.09	118.5 ± 8.4
C- Sakral Parasempatektomi + Vagotomi	0.66 ± 0.06	122.5 ± 12.8
D- Sol Vagusun Uyarılması	0.53 ± 0.07	106.5 ± 7.4
E- Sağ Vagusun Uyarılması	0.45 ± 0.06	105.5 ± 6.3
Önemlilik	Önemli (P < 0.05)	Önemsiz

TABLO IV

ÇALIŞMANIN DEĞİŞİK BÖLÜMLERİNDE İDRARDA ÖLÇÜLEN Na⁺, K⁺, PAH, KREATİNİN, Na⁺ KLERENS VE K⁺ KLERENS DEĞERLERİ

	Na ⁺ (mEq/L)	K ⁺ (mEq/L)	PAH (% mg)	Kreatinin (%mg)	Na ⁺ klerens (cm ³ /dak)	K ⁺ klerens (cm ³ /dak)
A-Kontrol	65.7±16.4	35.27±5.11	589.5±102	1214±212	0.477±0.13	4.0430±0.53
B-Sakral Parasempatektomi	63.7±12.4	39.18±6.8	315.5±39	1316±160	0.237±0.06	4.368±0.82
C-Sakral Parasempatektomi + Vagotomi	62.3±13.6	46.81±8.16	282.5±30	1355±140	0.166±0.039	4.83±0.92
D-Sol Vagusun Uyarılması	49±9.8	45.26±9.7	286±31	1462±142	0.107±0.029	3.78±1.05
E-Sağ Vagusun Uyarılması	39.9±6	46.85±9.8	269±31	1434±114	0.071±0.016	3.103±0.9
Önemlilik	Önemsiz	Önemsiz	Önemli (P < 0.05)	Önemsiz	Önemli (P < 0.05)	Önemsiz

Yine aynı devrelerde kan plazmasından tayin edilen Na^+ , K^+ , PAH ve kreatinin miktarları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo III'te çalışmanın çeşitli bölümlerindeki kan basıncı değerleri ile bir dakikalık idrar hacimleri görülmektedir.

Tablo IV'de ise çalışmanın değişik bölümlerinde toplanan idrar içindeki Na^+ , K^+ , PAH ve kreatininle Na^+ ve K^+ klerensleri görülmektedir.

Tartışma

Çalışmanın A, B, C, D ve E olarak ifade edilen değişik bölümlerinde böbrek tüp fonksiyonlarında oluşabilecek değişiklikleri belirlemek amacıyla her iki böbrekten ayrı ayrı toplanan idrar örneklerinde Na^+ , K^+ , PAH, kreatinin ve bir dakikalık idrar hacmi tayinleri yapıldı. Bütün parasempatikleri sağlam, her iki tarafta sakral parasempatikleri kesilmiş, ayrıca ek olarak iki taraflı servikal vagotomi yapılmış, sağ ve sol vagusu uyarılmış köpeklerde her iki böbrek arasında bazı farklar görülüyor ise de bunların istatistiksel yönden önemli farklar olmadığı Tablo I de görülmektedir.

Böbrek arteri içine asetilkolin infüzyonundan sonra Laurence ve arkadaşları¹⁹ asetilkolin verilen tarafta idrar hacminin ve Na^+ itrahının arttığını gözlemişlerdir. Aynı bulgular başka araştırmacılar tarafından da ortaya konmuştur.^{5, 7, 35} Arthur² buna neden olarak vazodilatasyonu göstermiştir. Direnç düştüğü için peritübüler kapilerlere gelen kan miktarı artmakta, hidrostatik basınç yükselmekte bu ise Na^+ , K^+ , Cl^- gibi iyonların geri emilişini durdurmaktadır. Su emilişi bunlara bağlı olarak azalmaktadır. Yukarıda bildirilen değişik araştırmacı grupların bulguları Tablo III ve IV deki bizim bulgularımızla karşılaştırıldığı zaman önemli farklar göstermektedir. Bizim bulgularımızda normale göre 2-2.5 kat bir şiddetle vaguslar uyarıldığı zaman, özellikle sağ vagusta, idrar miktarında önemli bir azalma olmaktadır. Bu sırada önemli olmamakla beraber idrarla atılan sodyum azalırken potasyum artmaktadır. Ayrıca PAH miktarı önemli derecede azalırken kreatinin miktarı önemsiz de olsa artmaktadır. Literatürde bizim bulgularımızı destekleyen araştırmalar da vardır. Düşük dozda asetilkolinin su ve elektrolit itrahını artırdığı, büyük dozların ise su ve elektrolit klerenslerini azalttığı bildirilmiştir.^{4, 31} Pickford²⁹ ise intravenöz asetilkolinin su diürezini durdurduğunu fakat hidropenik köpeklerde su diürezine ve klorür itrahına neden olduğunu göstermiştir. Ayrıca böbrek arterinden verilen asetilkolinin PAH salgılayan bölgelerden geçen kan akışını artırarak Na^+ , K^+ , Cl^- yanında PAH klerensini de artırdığı bildirilmiştir.^{33, 35} Buna karşıt olarak Pilkington ve arkadaşları³⁰ infüzyondan sonra PAH sekresyonunun azaldığını bil-

dirdiler. Bulgularımızdan kan basıncında anlamlı bir fark olmamasına rağmen idrar miktarının ve içinde ıtrah edilen sodyumun azalması ile potasyumun artmasının açıklanması, vagusları uyarmakla böbrek direncindeki tespit ettiğimiz anlamlı artışla açıklamak mümkün olabilir. Parasempatiklerin vazokonstriktör etkisi ve katekolamin salınışına neden olmalarıyla açıklanabilir.^{3, 18} Karşıt olarak noradrenalin de asetilkolin salınışını kontrol etmektedir.²¹ Katekolaminler renin ve aldosteron salınışını artırarak, böbreklere gelen kan akışını azaltarak idrar miktarını düşürebilirler. Aldosteron ise distal tüplerden sodyumun geri emilişini artırırken potasyumun ıtrahına yolaçabilir. Tablo IV de bu düşüncüyü destekleyen bulgular vardır. Ayrıca asetilkolin infüzyonuyla böbreklerde otoregülasyonun ortadan kalktığı da bildirilmiştir.³⁰ Özellikle sağ olmak üzere vagusların normale göre 2-2.5 kat şiddetinde uyarılması kan basıncında anlamlı bir değişiklik olmamasına rağmen glomerüler filtrasyon hızını ve böbrek kan akışını anlamlı olarak azaltmaktadır. Tarafımızdan tespit edilen bu bulgu otoregülasyonun kalktığı görüşünü desteklemektedir. Glomerüler filtrasyon ve böbrek kan akımının azalması da elektrolit ve idrar hacminin azalmalarını açıklayabilir.

Araştırmalarda prostoglandinlerle asetilkolinin etkileri arasında benzerlikler bulunmuştur. Prostoglandin verildiği zaman da böbreklerde vazodilatasyon ve natriürez oluşur.^{14, 22, 32} Prostoglandin E₂ nin ADH'nın adenilsiklazı uyarmasını inhibe ederek diürece neden olduğu ifade edilmektedir.¹² Prostoglandin A₂ de natriürez ve diürez yapmaktadır.¹ Öte yandan böbrek direnci arttığı zaman prostoglandine benzer maddelerin salınışı artar.^{25, 26} Hemodilüsyon böbrek korteksine kan akışını artırır bu ise prostoglandin sentezini durdurabilmektedir.^{24, 27} Ayrıca renin salınışının arttığı hallerde prostoglandin salınışı arttığı gibi vagotomi de renin salınışını artırmaktadır.

Literatürdeki bulgular topluca düşünüldüğü zaman asetilkolin-renin-katekolaminler ve prostoglandinler arasında karşılıklı etkileşmeler olduğu görülür. Vagusları uyarmakla elde ettiğimiz bulgularda doğrudan böbrek arterine asetilkolin verilmekle elde edilen bulgulara çoğunlukla karşıt düşen sonuçlar elde edilmiştir. Uyguladığımız normalin 2-2.5 katı şiddetindeki uyarı belki de araştırmacıların kullandığı asetilkolin dozlarından daha etkili olmakta, otoregülasyonu ortadan kaldırarak idrar miktarının, sodyum ve PAH'ın azalışına yol açmaktadır. Sodyumun kontrole göre azalması potasyumun artması renin-anjiyotensin-aldosteron mekanizmasının daha fazla çalışmasıyla açıklanabilir. Kreatininde kontrole göre önemli olmayan artışı ise elimizdeki verilere göre açıklamak oldukça güçtür.

Özet

Bu çalışmada böbreğe giden bütün parasempatikler kesildikten ve daha sonra da vagusların ayrı ayrı ve normale göre 2-2.5 kat şiddetinde uyarılmaları sırasında tüp fonksiyonlarında oluşabilecek değişiklikler araştırıldı.

1. Çalışmanın çeşitli bölümlerinde sağ ve sol böbreğin tüp fonksiyonları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi.
2. Sağ vagusun uyarılmasıyla, kan basıncında anlamlı bir değişme olmamasına rağmen, idrar hacminde, PAH miktarında ve sodyum klerensinde anlamlı azalmalar meydana geldi. Bu sırada, anlamlı olmamakla beraber, potasyum ve kreatinin itrahında da artışlar görüldü.
3. Asetilkolin, renin-anjiyotensin-aldosteron, katekolaminler ve prostoglandinler arasında karşılıklı ilişkiler bulunmaktadır. Bu ilişkilerin sonucu olarak böbreklerde otoregülasyon olayı meydana gelmektedir.
4. Parasempatiklerin normalden daha fazla uyarılması büyük olasılıkla bu otoregülasyonu ortadan kaldırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ahmad A. Attallah and James B. Lee: Radioimmunoassay of prostoglandin A. Intrarenal PGA_2 as a factor mediating saline-induced natriuresis. *Cir. Res.*, **33**: 696, 1973.
2. Arthur J. Vander: Effects of acetylcholine, atropin and physostigmine on renal function in the dog. *Am. J. Physiol* **206(3)**: 492, 1964.
3. Burn J. H., and Rand M. J.: Sympathetic postganglionic mechanism. *Nature (London)* **184**: 163, 1959.
4. Cook, D. L.: Effects of autonomic agents on renal water, sodium and potassium clearance. *Am. J. Physiol.* **163**: 704, 1950.
5. Cotten, M. R., Carter M. K.: The effect of renal arterial infusion of cholinomimetic agents on renal function. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **170(2)**: 473, 1967.
6. Coupland, R. E.: The anatomy of the human kidney. Chapter I, in renal disease. Edited by D. A. K. Black, Blackwell, Oxford 1962.
7. Domeranz B. H., Birtch A. G.: Neural control of intrarenal blood flow. *Am. J. Physiol.* **215(5)**: 1067, 1968.
8. Dunn M. J. and Hood V. L.: Prostoglandins and the kidney. *Am. J. Physiol* **233**: part I, F 169, 1977.
9. Giuseppe Mancina, Carlos Romero J. and Shepherd J. T.: Continuous inhibition of renin release in dogs by vagally innervated receptors in the cardiopulmonary region. *Cir. Res.* **36**: 529, 1975.
10. Hodge R. L., Lowe R. D., Vane J. R.: Role of the vagus nerve in the control of the concentration of angiotensin II in the circulation. *Nature* **221**: 177, 1969.

11. Howard A., Weitsen, B. A. and John E. Norwell: Cholinergic innervation of the autotransplanted canine kidney. *Cir Res.* **25**: 535, 1969.
12. Harold O., Itskovitz, John C. McGiff: Prostaglandins and the kidney. *Cir Res.* **33**: 479, 1973.
13. Jay H. Stein, Thomas F. Ferris, James E. Huprich: Effect of renal vasodilatation on the distribution of cortical blood flow in the kidney of the dog. *J. Clin. Invest.* **50**: part 2, 1429, 1971.
14. Jerom Tannenbaum, Jacek A. Splanuvinski: Enhanced renal prostaglandin production in the dog. *Cir Res.* **36**: 197, 1975.
15. John C. McNay, Youichi Abe: Redistribution of cortical blood flow during renal vasodilatation in dogs. *Cir Res.* **27**: 1023, 1970.
16. John E. Norvell: Renal nerves: Are they essential? *New Eng. J. Med.* **283**(5): 261, 1970.
17. Joseph P. Gilmore: *Renal Physiology*. The Williams and Wilkins Company Baltimore 1972, pp. 9-10.
18. Kottogado S. R.: The action of nicotine and acetylcholine on the vessels of the rabbit ear. *Brit. J. Pharmac.* **8**: 155, 1953.
19. Laurence E. Earley, Robert M. Friedler: The effects of combined renal vasodilatation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. *J. Clin. Invest.* **45**: 542, 1966.
20. Lawrence A. Frohman, Ediz Z. Ezdinli and Rouhollah Javid: Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion. *Diabetes* **16**(7): 443, 1967.
21. Loffelholz K. and Muscholl E.: Acetylcholine as modulator. *Arch. Exp. Path. Pharmac.* **267**: 181, 1970.
22. Martinez-Maldonado M., Tsaparas N., Eknoyan G. and Suki W. N.: Renal actions of prostaglandins. *Am. J. Physiol.* **222**: 1147, 1972.
23. Mc Crea, E. D. A.: The abdominal distribution of the vagus. *J. Anat. London* **59**: 18, 1924.
24. McDonald K. M.: Effect of hematocrit and colloid-induced changes in blood viscosity on renal hemodynamics and renin release in the dog. *Cir. Res.* **34**: 112, 1974.
25. McGiff J. C., Terrogno, N. A., Lonigo, A. J.: Patterns of release and identification of renal antihypertensive substances produced by renal ischemia. *J. Clin. Invest.* **48**: 57 a, 1969.
26. McGiff J. C., Crowshaw, K. and Itskovitz, H. D.: Prostaglandins and renal function. *Fed. Proc.* **33**: 39, 1974.
27. Migdal S., Alexander E. A., Bruns F. J.: Effect of hemodilution on the distribution of renal blood flow. *Cir. Res.* **36**: 71, 1975.
28. Mitchell G. A. G.: The renal nerves. *Brit J. Urol.* **22**: 269, 1950.
29. Pickford M.: The inhibitory effect of acetylcholine on water diuresis in the dog and its pituitary transmission. *J. Physiol. London* **95**: 226, 1939.
30. Pilkington L. A. et al: Intrarenal distribution of blood flow. *Am. J. Physiol.* **208**: 1107, 1965.
31. Pinter G. G., O'Morchoe C. C. C.: Effect of acetylcholine on renal function. *Fed. Proc.* **22**: 218, 1963.
32. Robert Terashima, Fred L. Anderson and William Jubiz: Prostaglandin E release in the dog. *Am. J. Physiol.* **231**(5): 1429, 1971.
33. Rodney B. Harvey: Effects of acetylcholine infused into renal artery of dogs. *Am. J. Physiol.* **211**: 487, 1966.
34. Stinson, J. M., Barnes A. B., Zakheim R. M.: Reflex cholinergic vasodilatation during renal artery constriction in the unanesthetized dog. *Am. J. Physiol.* **217**: 239, 1969.
35. Williams R. L., Pearson, J. E. Jr., Carter, M. K.: Renal electrolyte changes after unilateral renal arterial infusion of cholinergic drugs. *Fed. Proc.* **23**: 329, 1964.