

# Aterosklerotik Kalp Hastalığının Tanısında Diyastolik Faz Apekskardiyogram Ölçümlerinin Değeri

**Dr. Baki Komsuoğlu\* / Dr. Erdem Oram\*\* / Dr. Şevket Uğurlu\*\*  
Dr. Güner Gürsel\*\* / Dr. Nasih Nazlı\*\* / Dr. Sırrı Kes\***

**A**pekskardiyogram, çeşitli kalp hastalıklarının tanınmasında ve kalitatif hatta kantitatif değerlendirilmesinde yararlanılan kansız bir yöntemdir. Koroner arter hastalarında da sol ventrikül fonksiyonlarının araştırılması amacıyla kullanılmış ve bu konuda pek çok yayın yapılmıştır.<sup>2-4, 10, 15</sup>

İskemik kalp hastalığında sol ventrikül kompliyansının azalması ve bunların bir kısmında diyastol sonu basıncının da yükselmiş olması, daha zorlu bir sol atriyum kontraksiyonunu gerektirmekte ve bu da apekskardiyogramdaki a dalgası amplitüdünün artmasına neden olmaktadır. A dalgası amplitüdü ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir.<sup>15</sup> İskemik kalp hastalarında ekzersizden sonra a dalgası amplitüdü, istirahatdaki değerinin iki katına kadar yükslebilmektedir.<sup>4, 5</sup> Normal olgularda böyle bir değişim saptanmamıştır. Aterosklerotik kalp hastalarında apekskardiyogramdaki a/EO oranının da normalin üstünde olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup>

“a” dalgası amplitüdü ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı arasındaki bu ilişkiye karşın, her koroner arter hastasında diyastol sonu basıncı yüksek değildir; ayrıca diyastol sonu basıncı yüksek olan olguların bazısında da sol atriyum kontraksiyon bozukluğu nedeni ile a dalgası yüksekliği normal bulunabilmektedir.<sup>6</sup>

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Öğretim Görevlisi.

\*\* Aynı Fakülte Kardiyoloji Kliniği Öğretim Üyesi.

“a” dalgası dışında, apekskardiyogramdaki diyastolik fazlara ait çalışmalar çok azdır. Miyokard iskemisine bağlı sol ventrikül kompliyansının azalmasının, diyastol sonu basıncı değişiminden etkilenmeksizin, apekskardiyogramdaki hızlı doluş dalgası (HDD) süresini kısaltarak yavaş doluş dalgası (YDD) / Hızlı doluş dalgası (HDD) oranını büyüttüğü ileri sürülmüştür.<sup>14</sup> Bu oranın 2.8 in üstünde olmasının koroner arter hastalığının tanısında, a dalgası amplitüdü artmasına göre çok daha değerli ve güvenilir bir apekskardiyogram parametresi olduğu bildirilmiştir. Bu parametrenin koroner arter hastalığının yaygınlığı veya sol ventrikülün sinerjik ya da asinerjik kasılmasından ne şekilde etkilendiği üzerinde durulmamıştır.

Koroner sineangiografileri yapılmış aterosklerotik kalp hastalarımızda, diyastolik faz apekskardiyogram parametrelerini değerlendirmek istedik. Bulgularımızın sol ventrikül diyastol sonu basıncı değişimleri, koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ventrikül sinerjizm bozuklukları ile ilişkilerini araştırdık.

#### *Materyel ve Metot*

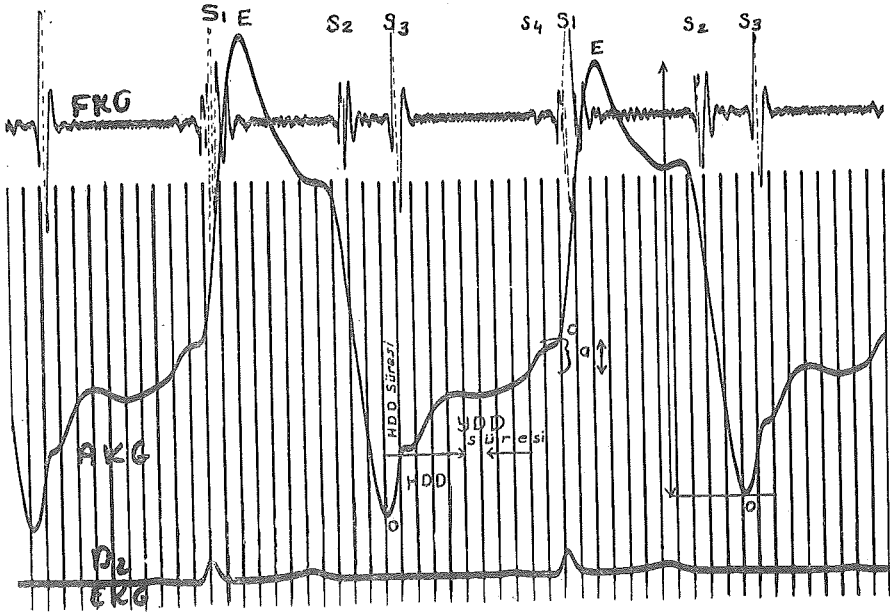
Bu çalışma, koroner arter hastalığı bulunan veya şüphe edilen ve bu nedenle koroner sineangiografileri yapılmış olan hastalar içinden teknik olarak yeterli apekskardiyogramları alınabilmiş 41 olgu seçilerek yapıldı. Arteriyel hipertansiyonu, primer miyokard ya da kalp kapağı hastalığı bulunanlar, dal bloklü hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Hastaların hepsi de sinüs ritminde idi.

Sineanjiyoda koroner arterleri ve sol ventrikül kasılması normal bulunan 11 olgu kontrol grubu olarak alındılar. Bu hastalardan biri kadın 10 u erkekti; yaşları 30-66 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması 50.2 idi.

Koroner sineanjiyolarında 1-3 damar hastalığı bulunan (koroner arterde % 50 nin üstünde darlık) 30 hasta, aterosklerotik kalp hastaları grubunu oluşturdular. Bu grup içinde 28 erkek, 2 kadın vardı; yaşları 39-62 idi (ortalama 51.2). Hastalar, sol ventrikül kontraksiyon sinerjisinin bulunup bulunmamasına göre üç alt gruba ayrıldılar: I. grupta, sol ventrikül kontraksiyon sinerjisi normal olan 10 olgu vardı; hepsi de erkekti ve yaş ortalaması 48.3 dü. II. Grup, sol ventrikül kontraksiyonlarında hipo-akinezi saptanan 2 si kadın 9 u erkek 11 hastadan (yaş ortalaması 49.1) oluşuyordu. III. Grupta, sol ventrikül kasılmasında diskinezi bulunan 9 olgu vardı; yaş ortalaması 56.2 idi ve hepsi de erkekti. Ayrıca sol ventrikül diyastol sonu basıncı 12 mm Hg dan yüksek olan hastalardan bir grup yapılarak, apekskardiyogramlarındaki diyastolik faz ölçümleri değerlendirildi.

Apekskardiogramlar, hasta sol yan durumda yatırılıp, alıcı mikrofon (Electronics for Medicine. A-161 pulse sound) kalp tepe atımının en iyi palpe edildiği noktaya yerleştirildikten sonra, hasta nefesini verip tuttuğu sırada yapıldı. Çizdirim, 75 mm/sn hızla ve 0.04 sn. lik zaman çizgileri ile yazdırıldı. Apekskardiogram ile eş zamanlı olarak EKG ve fonokardiogram alındı. Bu işlemler için Electronics for Medicine DR-12 kayıt cihazı kullanıldı.

Elde edilen apekskardiogram eğrilerinde standart yöntemler kullanılarak a/EO ve YDD/HDD oranları bulundu. (Şekil 1).



Şekil 1

AKG'da Hızlı doluş dalgası (HDD) ve yavaş doluş dalgası (YDD) sürelerinin ölçümü görülmektedir.

Burada: "a" A dalgasının yüksekliği EO: Apekskardiogramın en üst ve en alt noktaları (sırasıyla E ve O) arasındaki yüksekliği göstermektedir. HDD (hızlı doluş dalgası süresi), O noktası başlangıcından, eğrinin yatay duruma geçtiği nokta arasındaki süre olarak ölçüldü. YDD (yavaş doluş dalgası süresi) ölçümü için HDD'nin bitim noktası ile a dalgasının başlangıcı arası alındı.

Hastalar kendileri için optimal şartlar sağlandıktan sonra, standart uygulama ile sol kalp kateterizasyonuna alındılar. Sağ koldan brakial arteriyotomi ile ve Sones tekniği uygulanarak sol kalp kateterizasyonu,

30° sağ ön oblik durumda sol ventrikül sineanjiyosu, ön-arka ve değişik oblik pozisyonlarda selektif koroner arter sineanjiyogramları yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler için Student T testi uygulandı.

### Sonuçlar

Normal olgular ve aterosklerotik kalp hastalarına ait genel bilgiler Tablo I de, sol ventrikül diyastol sonu basıncı, ve apekskardiyogramdaki diyastolik faz ölçümleri ortalamaları ile, bu sonuçların istatistiksel değerlendirmeleri Tablo II de görülmektedir.

TABLO I  
OLGULARA AİT GENEL BİLGİLER

Gruplar	Vaka sayısı	Cins E K		Yaş ortalaması	Hasta damar sayısı	Kalp Hızı
Kontrol Grubu	11	10	1	30-66 ort: 50.27	Koronerler normal	56-94 ort: 78
ASKH Toplam	30	28	2	39-62 ort: 51.20	1. damar : 7 1. damar : 11 3. damar : 12	60-89 ort: 76
ASKH 1. grup	10	10	-	43-55 ort: 48.30	1. damar : 4 2. damar : 2 3. damar : 4	64-88 ort: 82
ASKH 2. grup	11	9	2	40-56 ort: 49.09	1. damar : 3 2. damar : 3 3. damar : 5	60-89 ort: 78
ASKH 3. grup	9	9	-	39-62 ort: 56.22	1. damar : - 2. damar : 6 3. damar : 3	63-82 ort: 69
ASKH + DSB 12 mm. den yüksek olan grup	26	26	-	-	-	-
ASKH DSB 12 mm. den, a/EO % 15 den, yüksek	8	8	-	-	-	-



**TABLO II**  
**OLGULARA AİT İSTATİSTİKSEL SONUÇLAR**

Gruplar	Diyastol Sonu basıncı	a/E-O % oranı	YDD/HDD oranı
Kontrol grubu n: 11 *	6.95 ± 3.1	6.3 ± 3.27	2.24 ± 0.73
Toplam n: 10			
ASKH grubu	18.93 ± 9.17	12.27 ± 9.76	4.52 ± 2.41
ASKH 1. grup n: 10	16.60 ± 6.63	7.70 ± 9.01	3.59 ± 1.01
ASKH 2. grup n: 11	17.90 ± 7.89	12.76 ± 7.68	4.34 ± 1.66
ASKH 3. grup n: 9	22.76 ± 12.36	16.76 ± 11.46	5.79 ± 3.68
ASKH n: 26			
LVDSB 12 mm. Hg dan yüksek grup	20.50 ± 8.78	—	4.62 ± 2.57
ASKH n: 8			
LVDSB 12 a/EO oranı % 15	22.86 ± 12.38	25.82 ± 7.72	5.01 ± 2.24

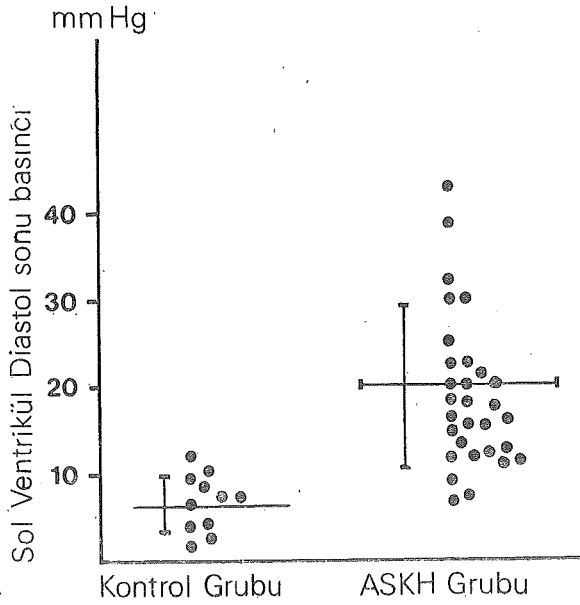
ASKH : Aterosklerotik kalp hastalığı.

DSB : Diyastol sonu basıncı.

LVDSB : Sol ventrikül diyastol sonu basıncı.

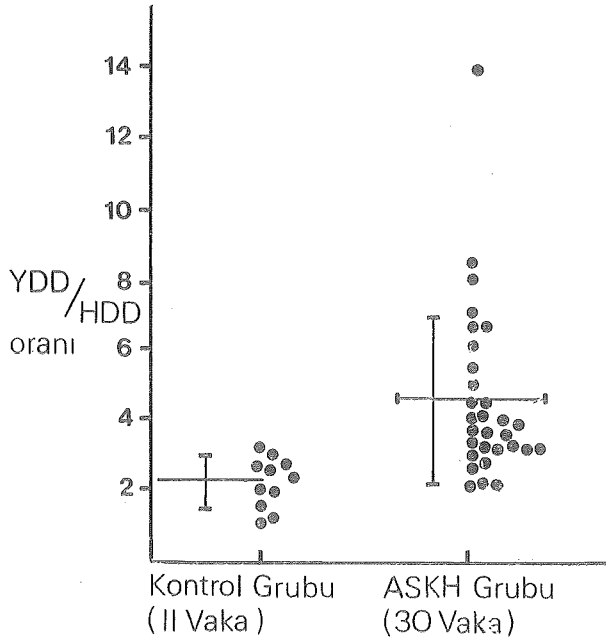
Sol ventrikül diyastol sonu basıncı için normalin üst sınırı 12 mmHg olarak alındı ve apekskardiogramdaki a/EO oranının % 15 veya daha yüksek olması patolojik kabul edildi. Kontrol grubunda sol ventrikül diyastol sonu basıncı ortalama 6.95 ± 3.1 mmHg (Şekil 2) ve a/EO oranı % 6.3 ± 3.27 bulundu. Tüm aterosklerotik kalp hastaları grubunda sol ventrikül diyastol sonu basıncı 18.93 ± 9.17 mmHg saptandı; bu değer kontrol grubundakinden belirgin şekilde yüksekti (P < 0.001). Hasta grubunda 4 olgu dışında (% 13), diğerlerinin diyastol sonu basınçları yüksekti. Alt gruplar içinde, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ortalaması, sol ventrikülü sinerjik kasılanlara oranla (16.60 ± 6.63 mmHg.), hipo-akinezi bulunanlarda biraz daha yüksek (17.90 ± 7.89 mmHg), diskinezi olanlarda ise en yüksek (22.76 ± 12.36 mmHg) saptandı. Ancak bu alt gruplar ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu.

Tüm aterosklerotik kalp hastaları grubunda a/EO oranı ortalaması 12.27 ± 9.76 idi (Şekil 3), ve normal gruba göre anlamlı bir farkı yoktu (P > 0.05). Bu grupta a/EO % 14 olan 8 olgu (% 26.6) vardı ve bunların alt gruplara göre dağılımı şöyle idi: I. grupta 1 olgu (% 10), II. grupta 4 olgu (% 36.3) ve III. grupta da 3 olgu (% 33.3).



Şekil 2

Kontrol hastalarının ve aterosklerotik kalp hastaları grubunun sol ventrikül diastol sonu basıncı ortalamaları toplu olarak görülmektedir.



Şekil 3

Kontrol ve aterosklerotik kalp hastaları gruplarının YDD/HDD oranları toplu olarak görülmektedir.

Hasta grubunda YDD/HDD oranı ( $4.52 \pm 2.41$ ) normal olguların ortalama değerine göre ( $2.24 \pm 0.73$ ) belirgin şekilde yüksekti ( $P < 0.01$ ). Bu oran I. grup hastalarda  $3.59 \pm 1.01$ , II. grupta  $4.34 \pm 1.66$  ve III. grupta da  $5.79 \pm 3.68$  bulundu. Bütün alt gruplarda bu ortalama değerler normal olgularinkinden yüksekti ( $P < 0.01$ ). I. gruptan III. gruba yani sol ventrikül kasılması normal olan hastalardan, sol ventrikül diskinezi bulunan gruba doğru, oran büyümekle beraber, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Normal grupta YDD/HDD 2.8 olan 3 olguya (% 11) karşılık, tüm hasta grubu içinde 25 kişide (% 83.4) bu oran 2.8 den yüksek bulundu. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı 12 mmHg dan yüksek olan 26 hastanın 21 inde (% 80.8) ve diyastol sonu basıncı normal olan 4 ünün de hepsinde YDD/HDD 2.8 idi. Alt gruplara gelince, bu oranın 2.8 den yüksek olması, sırası ile I. grupta % 90, II. ve III. gruplarda % 88 olarak saptandı.

YDD/HDD  $> 2.8$  ve  $a/EO > \% 14$  kriterlerinin birlikte bulunduğu hasta oranı % 96.6 iken, normal grup içindeki hiçbir olguda bu saptanmadı. Normal ve hasta gruplarının yaşları ve çalışma sırasındaki kalp hızı ortalamaları arasında önemli bir fark bulunmadı.

### *Tartışma*

Aterosklerotik kalp hastalığı sol ventrikül miyokard fonksiyonlarını etkilemekte, kasılma gücünü bozmakta, diyastolik kompliyansını azaltmakta ve asinerji oluşturabilmektedir. Koroner arter hastalarının sistolik miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve izlenmesinde kansız bir yöntem olarak apekskardiyogramdan yararlanılmakta, hatta asinerjisi bulunan olgularda bile, bu yöntemle kantitatif olarak yapılan ejeksiyon fraksiyonu ve ortalama çevresel kısalma hızı ölçümlerinin anjiyokardiyografik bulgularla büyük bir uyum gösterdiği bildirilmektedir.<sup>1</sup>

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunun bozulması, ventrikül kompliyansının azalmasına neden olmakta ve bu da bazan diyastol sonu basıncının yükselmesi eşliğinde olmaktadır.<sup>7, 9, 11-13</sup> Miyokard iskemisinin apekskardiyogramın diyastolik dönemini ne şekilde etkilediği birçok çalışma ile araştırılmıştır. Apekskardiyogramdan yararlanılarak diyastolik miyokard fonksiyonlarının belirlenmesi konusunda en çok a dalgası üzerinde durulmuştur. Apekskardiyogramda sol atriyum kontraksiyonunu yansıtan a dalgası yüksekliği ile, sol ventrikül diyastol sonu basıncı arasında bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup> Sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükselmesi, sol atriyumun daha kuvvetli kasılmasına ve a dalgası amplitüdünün artmasına neden olmaktadır. Bu dalganın, total sistolik

defleksiyondan daha yüksek olmasının, iskemik kalp hastalarında sol ventrikül diyastol sonu basıncının yükseldiğini yansıttığı,<sup>2, 3, 15</sup> a/EO oranının koroner arter hastalarında normalden yüksek olduğu,<sup>2</sup> yine bu hastalarda efor testinden sonra 4. kalp sesinin ortaya çıkması ile birlikte a dalgası amplitüdünün de arttığı,<sup>4, 5</sup> bildirilmiştir.

Apekskardiyogramdaki a dalgasına ait niteliksel ve niceliksel değişimlerin, koroner arter hastalığı tanısındaki yeri ve değeri çok araştırılmıştır. a dalgası ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseklikleri arasındaki ilişkinin gösterilmesine karşın, sol ventrikül diyastol sonu basıncı yüksek olan bazı koroner arter hastalarında a dalgasının normal olduğu saptanmaktadır. Bunun nedeni, sol atriyum kontraksiyonundaki bozukluk olabilir.<sup>6</sup>

Miyokard iskemisi bazı hastalarda apekskardiyogramdaki hızlı doluş dalgasını belirginleştirmekte ve bununla birlikte 3. kalp sesi de ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler, sol ventrikül kompliyansının iskemi sonucu azalması ve buna bağlı olarak ventrikül diyastolik doluşunun etkilenmesi ile açıklanmaktadır.<sup>13</sup> Normal şahıslarda ventrikül doluşunun % 38 i diyastolün ilk 1/3 ünde olduğu halde, segmenter asinerjik kasılması bulunan koroner arter hastalarında aynı süre içinde diyastolik kan volümününün % 25 i ventriküle akabilmektedir.<sup>12</sup> Böylece hızlı doluş döneminin kısalması ve bu dönemde ventriküle akan kan miktarının azalması, yavaş doluş süresinin uzaması ve bu dönemdeki kan akımının artması ile kompanse edilmektedir. YDD/HDD oranı, koroner arter hastalığında sol ventrikül esnekliğinin, genişleyebilme yeteneğinin azalması sonucu yükselmiş olmaktadır.

Normal olgularda YDD/HDD oranı üst sınırı 2.8 olarak verilmektedir.<sup>14</sup> Aterosklerotik kalp hastaları grubumuzda, YDD/HDD oranı bu sınırın üstüne çıkan olgu adedi 25 (% 83.4) bulunmuştur. Bu oran, koroner hastalığının yaygınlığı veya sol ventrikül kasılma sinerjisinin durumuna göre belirgin bir farklılık göstermemektedir. Olgularımızın büyük çoğunluğunda diyastol sonu basıncı yüksekti. Ancak bu basıncın normal bulunduğu 4 olgunun hepsinde de YDD/HDD > 2.8 olarak saptanmıştır. Olgu sayısı az olmakla birlikte, bu bulgu, diyastol sonu basıncı normal olsa bile, ventrikül kompliyansı azalmışsa YDD/HDD oranının yüksek bulunabileceğini göstermektedir.

Tüm aterosklerotik kalp hastası grubunda a/EO > % 14 olan 8 olgu vardır (% 26.6). Bu oran sol ventrikülde hipokinezi veya diskinezi bulunanlarda biraz daha yüksektir (sırası ile % 36.3 ve % 33.3). a/EO > % 14 ile birlikte YDD/HDD > 2.8 olması her iki parametrenin ayrı ayrı ele alınmasına göre koroner arter hastalarında çok daha yüksek oranda bulunmuştur (% 96.6).

Hasta grubunda YDD/HDD oranı ( $4.52 \pm 2.41$ ) normal olguların ortalama değerine göre ( $2.24 \pm 0.73$ ) belirgin şekilde yüksekti ( $P < 0.01$ ). Bu oran I. grup hastalarda  $3.59 \pm 1.01$ , II. grupta  $4.34 \pm 1.66$  ve III. grupta da  $5.79 \pm 3.68$  bulundu. Bütün alt gruplarda bu ortalama değerler normal olgularınkinden yüksekti ( $P < 0.01$ ). I. gruptan III. gruba yani sol ventrikül kasılması normal olan hastalardan, sol ventrikül diskinezi bulunan gruba doğru, oran büyümekle beraber, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Normal grupta YDD/HDD 2.8 olan 3 olguya (% 11) karşılık, tüm hasta grubu içinde 25 kişide (% 83.4) bu oran 2.8 den yüksek bulundu. Sol ventrikül diyastol sonu basıncı 12 mmHg dan yüksek olan 26 hastanın 21 inde (% 80.8) ve diyastol sonu basıncı normal olan 4 ünün de hepsinde YDD/HDD 2.8 idi. Alt gruplara gelince, bu oranın 2.8 den yüksek olması, sırası ile I. grupta % 90, II. ve III. gruplarda % 88 olarak saptandı.

YDD/HDD  $> 2.8$  ve  $a/EO > \% 14$  kriterlerinin birlikte bulunduğu hasta oranı % 96.6 iken, normal grup içindeki hiçbir olguda bu saptanmadı. Normal ve hasta gruplarının yaşları ve çalışma sırasındaki kalp hızı ortalamaları arasında önemli bir fark bulunmadı.

### *Tartışma*

Aterosklerotik kalp hastalığı sol ventrikül miyokard fonksiyonlarını etkilemekte, kasılma gücünü bozmakta, diyastolik kompliyansını azaltmakta ve asinerji oluşturabilmektedir. Koroner arter hastalarının sistolik miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve izlenmesinde kansız bir yöntem olarak apekskardiyogramdan yararlanılmakta, hatta asinerjisi bulunan olgularda bile, bu yöntemle kantitatif olarak yapılan ejeksiyon fraksiyonu ve ortalama çevresel kısalma hızı ölçümlerinin anjiyokardiografik bulgularla büyük bir uyum gösterdiği bildirilmektedir.<sup>1</sup>

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyonunun bozulması, ventrikül kompliyansının azalmasına neden olmakta ve bu da bazan diyastol sonu basıncının yükselmesi eşliğinde olmaktadır.<sup>7, 9, 11-13</sup> Miyokard iskemisinin apekskardiyogramın diyastolik dönemini ne şekilde etkilediği birçok çalışma ile araştırılmıştır. Apekskardiyogramdan yararlanılarak diyastolik miyokard fonksiyonlarının belirlenmesi konusunda en çok a dalgası üzerinde durulmuştur. Apekskardiyogramda sol atriyum kontraksiyonunu yansıtan a dalgası yüksekliği ile, sol ventrikül diyastol sonu basıncı arasında bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir.<sup>6</sup> Sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükselmesi, sol atriyumun daha kuvvetli kasılmasına ve a dalgası amplitüdünün artmasına neden olmaktadır. Bu dalganın, total sistolik

defleksiyondan daha yüksek olmasının, iskemik kalp hastalarında sol ventrikül diyastol sonu basıncının yükseldiğini yansıttığı,<sup>2, 3, 15</sup> a/EO oranının koroner arter hastalarında normalden yüksek olduğu,<sup>2</sup> yine bu hastalarda efor testinden sonra 4. kalp sesinin ortaya çıkması ile birlikte a dalgası amplitüdünün de arttığı,<sup>4, 5</sup> bildirilmiştir.

Apekskardiyogramdaki a dalgasına ait niteliksel ve niceliksel değişimlerin, koroner arter hastalığı tanısındaki yeri ve değeri çok araştırılmıştır. a dalgası ve sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseklikleri arasındaki ilişkinin gösterilmesine karşın, sol ventrikül diyastol sonu basıncı yüksek olan bazı koroner arter hastalarında a dalgasının normal olduğu saptanmaktadır. Bunun nedeni, sol atriyum kontraksiyonundaki bozukluk olabilir.<sup>6</sup>

Miyokard iskemisi bazı hastalarda apekskardiyogramdaki hızlı doluş dalgasını belirginleştirmekte ve bununla birlikte 3. kalp sesi de ortaya çıkmaktadır. Bu değişiklikler, sol ventrikül kompliyansının iskemi sonucu azalması ve buna bağlı olarak ventrikül diyastolik doluşunun etkilenmesi ile açıklanmaktadır.<sup>13</sup> Normal şahıslarda ventrikül doluşunun % 38 i diyastolün ilk 1/3 ünde olduğu halde, segmenter asinerjik kasılması bulunan koroner arter hastalarında aynı süre içinde diyastolik kan volümününün % 25 i ventriküle akabilmektedir.<sup>12</sup> Böylece hızlı doluş döneminin kısalması ve bu dönemde ventriküle akan kan miktarının azalması, yavaş doluş süresinin uzaması ve bu dönemdeki kan akımının artması ile kompanse edilmektedir. YDD/HDD oranı, koroner arter hastalığında sol ventrikül esnekliğinin, genişleyebilme yeteneğinin azalması sonucu yükselmiş olmaktadır.

Normal olgularda YDD/HDD oranı üst sınırı 2.8 olarak verilmektedir.<sup>14</sup> Aterosklerotik kalp hastaları grubumuzda, YDD/HDD oranı bu sınırın üstüne çıkan olgu adedi 25 (% 83.4) bulunmuştur. Bu oran, koroner hastalığının yaygınlığı veya sol ventrikül kasılma sinerjisinin durumuna göre belirgin bir farklılık göstermemektedir. Olgularımızın büyük çoğunluğunda diyastol sonu basıncı yüksekti. Ancak bu basıncın normal bulunduğu 4 olgunun hepsinde de YDD/HDD > 2.8 olarak saptanmıştır. Olgu sayısı az olmakla birlikte, bu bulgu, diyastol sonu basıncı normal olsa bile, ventrikül kompliyansı azalmışsa YDD/HDD oranının yüksek bulunabileceğini göstermektedir.

Tüm aterosklerotik kalp hastası grubunda a/EO > % 14 olan 8 olgu vardır (% 26.6). Bu oran sol ventrikülde hipokinezi veya diskinezi bulunanlarda biraz daha yüksektir (sırası ile % 36.3 ve % 33.3). a/EO > % 14 ile birlikte YDD/HDD > 2.8 olması her iki parametrenin ayrı ayrı ele alınmasına göre koroner arter hastalarında çok daha yüksek oranda bulunmuştur (% 96.6).

Normal olgu grubunun % 27.3 ünde YDD/HDD > 2.8 bulunmuştur. Ek olarak a/EO > % 14 indeksi de birlikte ele alınınca, her iki parametrenin pozitif olduğu hiçbir normal olgu saptanamamıştır. Normal olgular ve aterosklerotik kalp hastaları grupları arasında kalp hızı ve yaş ortalamaları yönünden önemli bir fark bulunmadığına göre, söz konusu parametrelerin koroner arter hastalığı tanısı konulmasında yararlı ve yardımcı olacağı sonucuna varılabilir.

Çalışmamız sonuçlarına göre, YDD/HDD > 2.8 bulunması, koroner arter hastalığı tanısında kullanılabilir bir apekskardiyogram parametresi olarak ortaya çıkmaktadır. Bu amaçla yararlanılmakta olan a/EO > % 14 indeksine göre aterosklerotik kalp hastalarında çok daha yüksek oranda pozitif bulunmaktadır. İki parametrenin birlikte kullanılması halinde duyarlık ve güvenilirliği daha da artmaktadır. Bu iki parametre koroner arter hastalığında çok erken dönemdeki ventrikül kompliyans bozukluğunu yansıtır gibi görünmektedir. Ventrikül diyastol sonu basıncı yüksekliği, koroner arter hastalığı yaygınlığı veya disinerjisi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Bu apekskardiyografik ölçümlerin, koroner damar hastalığının tanısında treadmill testi gibi, yararlı bir yöntem olarak kullanılabilirliği düşünülebilir.<sup>8</sup>

### Özet

Aterosklerotik kalp hastalığı bulunan 30 hastanın ve 11 normal olgunun apekskardiyogramlarında a/EO ve YDD/HDD oranları ölçüldü. Hastalar sol ventrikül kasılmasının sinerjik, hipo-akinezik veya diskinezik olmasına göre 3 alt gruba ayrıldılar; ayrıca koroner sineanjiyogramlarına göre her alt gruptaki tıkaçıcı koroner arter hastalığının yaygınlık derecesi belirlendi.

Kontrol grubunda bütün olguların sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal bulundu; Hepsinde a/EO oranı % 14 den küçüktü ve % 27.3 ünde de YDD/HDD > 2.8 olarak saptandı. Buna karşılık aterosklerotik kalp hastalarında sol ventrikül diyastol sonu basıncı, en fazla diskinezik grupta olmak üzere, belirgin şekilde yüksekti (P < 0.001); a/EO oranı hastaların % 26.6 sında % 14 ten büyüktü ve % 83.4 ünde de YDD/HDD > 2.8 bulundu. a/EO > % 14 ve birlikte YDD/HDD > 2.8 olması hali, normal olguların hiçbirinde görülmediği halde, hasta grubunun % 96.6 sında saptandı.

Bu sonuçlara göre, YDD/HDD > 2.8 kriteri aterosklerotik kalp hastalarında a/EO oranına göre daha değerli bir indekstir. Sol ventrikül kontraksiyonunun sinerjik olup olmadığı, koroner arter hastalığının yaygınlık derecesi ya da sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile ilişkisi

yoktur; Büyük olasılıkla ventrikül kompliyansını yansıtmaktadır; a/EO oranı ile iki kriter birlikte ele alınınca aterosklerotik kalp hastalığı tanısının konulmasında çok yararlı olabilecek bir ölçüm gibi görünmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Antani, J. A., Wayne, H. H., and Kuzman, W. J.: Ejection phase indexes by invasive and noninvasive methods: An apexcardiographic, echocardiographic and ventriculographic correlative study. *Am. J. Cardiol.* **43**: 239, 1979.
2. Benchimol, A., Dimond, E. G.: The apexcardiogram in ischemic heart disease. *Brit. Heart J.* **24**: 581, 1962.
3. Benchimol, A., Dimond E. G.: The normal and abnormal apexcardiogram. Its physiologic variation and its relation to intracardiac events. *Am. J. Cardiol.* **12**: 368, 1963.
4. Benchimol, A., Dimond, E. G.: The apexcardiogram in normal older subjects and in patients with arteriosclerotic heart disease. Effect of exercise on the "a" wave. *Am. Heart J.* **65**: 789, 1963.
5. Benchimol, A.: *Noninvasive Diagnostic Techniques in Cardiology*. Baltimore, Williams Wilkins, 1977, p. 11.
6. Braunwald, E., Frahm, C. J.: Studies on Starling's law of the heart IV. observations on the left atrium in man. *Circulation*, **24**: 633, 1961.
7. Covell, J. W., Ross, J. Jr.: Nature and significance of alterations in myocardial compliance. *Am. J. Cardiol.* **32**: 449, 1973.
8. Faris, J. V., Mc Henry, P. L., and Morris, S. N.: Concepts and applications of treadmill exercise electrocardiogram. *Am. Heart J.* **95**: 102, 1978.
9. Forrester, J. S., Dimond, G., and Parmley, W. W.: Early increase in left ventricular compliance after myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* **51**: 598, 1972.
10. Ginn, W. M., Sherwin, R. W., Harrison, W. R.: Apexcardiography: Use in coronary heart disease and reproducibility. *Am. Heart J.* **73**: 168, 1967.
11. Levine, H. J.: Compliance of the left ventricle *Circulation* **46**: 423, 1972.
12. Miller, R. R., Zells, R., Massumi, R. K.: Left ventricular compliance: relation to different pattern of left ventricular dyssnergy (abstr.) *Am. J. Cardiol.* **31**: 147, 1973.
13. Muller, O., Rorcik, K.: Haemodynamic consequences of coronary heart disease with observations during anginal pain and on the effect of nitroglycerin. *Brit. Heart J.* **20**: 302, 1958.
14. Silvestre, A., Sandhu, G., Desser, K. B., and Benchimol, A.: Slow filling period/rapid filling period ratio in the apexcardiogram: Relation to the diagnosis of coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **42**: 377, 1978.
15. Voigt, G. C., Friesinger, G. C.: The use of apexcardiography in the assessment of left ventricular diastolic pressure. *Circulation*, **41**: 1016, 1970.



# Ekstansor Hallusis Longus'un Yeni Bir Yöntemle Tenodezi

Dr. Nasır Özdemir\*

**A**yak parmakları çekiç deformitesi, poliomyelit sekeli hastalarda sık karşılaşılan ve şikayetlere yol açan bir deformitedir. Bu deformite metatars düşüklüğü, metatarsofalanjiyel eklemde hiper ekstansiyon ve interfalanjiyel eklemde hiperfleksiyon göstermektedir. Polio'da bu deformiteler ayak fonksiyonunda rol oynayan kasların dengesizliğinden kaynaklanır. Ayakta bulunan eklemlerin normal fonksiyonu, eklemi etkileyen kasların dengeli iş görmesine bağlıdır. Ayak ön kısmı eklem hareketlerinde ayak bütünlüğünde rol oynayan uzun ekstansör, uzun fleksör ve intrinsik kasların etkisi vardır. Bu kaslardaki bir dengesizlik olayı da ayak ve parmaklarda değişik deformitelere yol açar.

Ayak stabilitesi, uygun eklem yüzeyi, kapsul-ligament desteği ve kas-motor gücü ile sağlanır. Dikkate değer bir özellik ayak bileği, subtalar ve mittarsal eklemlerin birbirini etkileyerek hareket etmeleridir. Şöyleki: Ayak bileği plantar fleksiyon yaparken, ayak arka kısmı da inversiyon yapar. Ayak bileği dorsofleksiyon yaparken, ayak arka kısmı da eversiyon yapar. Ayak, eversiyon ve dorsofleksiyonda çok stabildir. Buna karşılık equin ve inversiyonda ise daha az stabildir. Ayak plantar fleksiyonda lateral stabiliteyi tibialis posterior ve peroneal kaslarıyla sağlar. Dorsifleksiyonda ise bu stabiliteyi tibialis anterior ve ekstansör digitorum communis kaslarıyla sağlar.<sup>1-6</sup>

Ayağa Fonksiyonunu Yaptıran Başlıca Kas Grupları: 1) Ayağa planter fleksiyon yaptıran kaslar; Gastro-soleüs, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum longus, peroneüs longus, peroneüs brevis ve tibialis posterior'dur. 2) Ayağa dorsofleksiyon yaptıran kaslar; tibialis anterior, ekstansör hallusis longus, ekstansör digitorum communis ve peroneüs tersiyüstür. 3) Ayağa inversiyon yaptıran kaslar; tibialis posterior, fleksör hallusis longus, ve tibialis anterior'dur. 4) Ayağa eversiyon yaptıran kaslar; peroneüs brevis, peroneüs tersiyüs, ekstansör digitorum communis

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Bölümü Öğretim Üyesi.

ve ekstansor hallusis longustur. Ayak plantar fleksiyon kasları vücudun öne doğru itilme hareketini yani yürümenin push-off fazında rol oynarlar. Dorsofleksörler ise, yürümenin swing fazında, yani ayağı kaldırma hareketinde rol oynarlar.<sup>1-7</sup>

Triseps-sura vücudun en kuvvetli kası olup ayak üzerinde, ayak bileği eklemi desteğinde kaldırma kuvveti rolü oynar ve bacak kaslarının 2/3 ünü oluşturur. Bu kasın yürüme kapasitesi 6.5 kg. dır. Buna karşı dorsifleksörlerin yürüme kapasitesi ise 1/4 kg. dır. Her iki kas gövdesi arasındaki belirgin zıtlık, ış görme ve mekanik faktörler sonucudur. Bununla birlikte durma pozisyonunda gravite dorsofleksörlerin lehinedir.<sup>1,5</sup> Ayağın başlıca dorsofleksörleri, tibialis anterior ve parmak ekstansorleridir. Tibialis anterior ayağa ayrıca abduksiyon ve supinasyon, parmak ekstansorleri ise subtalar ve midtarsal eklemlere abduksiyon ve pronasyon yaptırır. Ekstansor hallusis longus tibialis anteriora, peroneus tersius de parmak ekstansorlarına yardım ederler.<sup>1,5</sup>

Poliomiyelite bağlı ayak parmakları çekiç deformitesi üç ayrı faktörden oluşmaktadır. Birincisi ayak kasları içinde en çok paralizisi olan tibialis anterior faktörüdür. Bu kasın paralizisinde ayakta dorsofleksiyon ve inversiyon kuvveti kaybolur ve plantar yönde düşme görülür. Sürekli düşme sonucu plantar fasiada gerginlik, tarsometatarsal eklemdede kapsul-ligament kontraktürü ve bunların sonucu olarakta ayakta equinovarus gelişir. Bu deformiteyle hasta yürürken parmak ekstansorlarını ve peroneus tersiyüsü aşırı gererek, kaybolan dorsofleksiyonu kazanmaya çalışır. Özellikle yürümenin swing-fazında parmak ekstansorleri aktif gerilerek metatars başına baskı yapar. Bunun sonucu olarak metatarsofalanjiyel eklemdede hiper ekstansiyon ve interfalanjiyel eklemdede de hiperfleksiyon deformitesi görülür. Progresif deformite sabitleştikçe metatars başında, anguler olan eklem dorsal yüzünde ve plantar yöndeki parmak ucunda ağırlı kalozitler oluşur. Bu faktöre bağlı deforitelere çoğunlukla başparmakta görülür.

İkincisi Triceps-Sura faktörüdür: Ayağın plantar fleksörü olan triseps-sura kas yetmezliğinde, bu görevi parmak fleksörleri yüklenir. Özellikle yürümenin push-off fazında aşırı gerilir ve deformiteye yol açar, ayağa ağırlık verme durumunda ise bu deformite kaybolur.

Üçüncüsü ise intrinsik kasların paralizisi faktörüdür: İntrinsik kaslar parmak ekstansörlerin antagonisti olup paralizilerinde ayakta cavus, pençe-ayak ve pençe-parmak deformiteleri gelişir. Burada önemli bulgu, deformitenin beş parmağın hepsinde görülmesi ve ayak deformiteleriyle birlikte kombine olmasıdır. Parmak deformiteleriyle birlikte ayakta medyal ve lateral kas anstabilitesi sonucu valgus veya varus defor-

miteleri de görülebilir. Polio dışında spina bifida ve santral sinir sistemi gibi hastalıklarda benzer kombine deformiteler de görülebilmektedir.<sup>1, 2, 4, 5, 8-10</sup>

Parmak çekiç deformiteleri, konservatif tedavilerle çoğunlukla düzelemediğinden, bu nedenle çoğu deformiteler cerrahi müdahaleyi gerektirir. Cerrahi tedaviyi planlarken de, ayaktaki tüm yumuşak doku ve kemik deformitelerini birlikte incelemek ve etkenlerini iyice analiz etmek gereklidir. Önce ayaktaki equini, plantar fascia, kapsul-ligament gerginliklerini alçı ve fassiotomilerle açmak gerekir. Bundan sonra kemik deformitelerini kemik bloku, triplartrordez, tarsal ostotomilerle düzeltmelidir. Daha sonra gerekli tendon transferlerini yapmak lazımdır. Parmak deformiteleri, öncelik olan bu ameliyatlara bazan düzelebilmektedir. Parmak deformiteleri major deformite olduğunda aşağıdaki uygulamalar yapılabilmektedir: 1) Proksimal falanks kaide eksizyonu. 2) İnterfalanjiyel eklem füzyonu, 3) Uzun ekstansor tendonun metatars boynuna transferi yapılmaktadır. Bir alternatif olarakta, lateralde olan 4 metatars başı reseksiyonu ve tarsometatarsal osteotomi uygulanmaktadır.<sup>2-5, 9</sup>

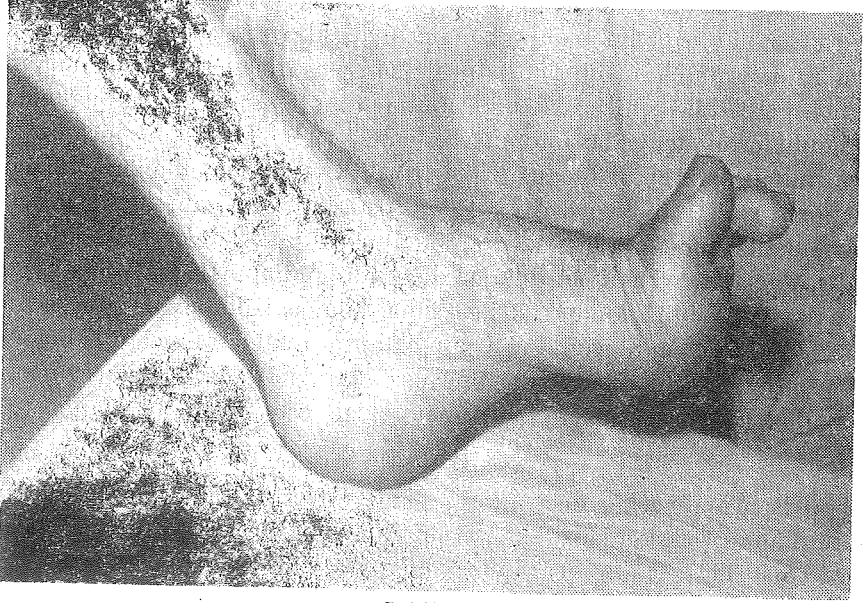
Başparmak çekiç deformitesi, plantar fleksör faktörüne bağlı ise, aktif plantar fleksion kazanılması için Dickson Diveley<sup>2</sup> ameliyatı önerilmektedir. Başparmak deformitesi ayak dorsofleksörüne bağlıysa (M. tibialis ant.), Jones ameliyatı veya modifikasyonlarından biri uygulanmaktadır. Bu ameliyatlardaki genel uygulamada ekstansor hallusis longus tendonu metatars boynuna transfer edilmekte ve interfalanjiyel eklem füzyon yapılmaktadır. Bunlar Modifiye Jones ameliyatı ile Duvries'in geliştirdiği modifikasyonlardır. Modifiye Jones yöntemi diğerine oranla daha çok uygulanmaktadır.<sup>2, 3, 5, 6, 9, 10</sup>

Ancak, son yıllarda bu deformiteyi düzeltmeye yönelik yeni bir ameliyat yöntemi geliştirilmiş ve "Ledge Tenodezi" adıyla ön rapor biçiminde yayınlanmıştır.<sup>12</sup> Biz, yeni ve değişik bir yöntem olması nedeniyle ele aldık. Bu yazımızın amacı, uygulamaya başladığımız bu yöntemi, Modifiye Jones'la karşılaştırmak ve hangi yönlerden Ledge Tenodezi yönteminin daha yararlı olduğunu ortaya koymaktır.

#### *Materiyel ve Metot*

Bu çalışmada 26 poliomyelit sekeli olan hasta ele alınmıştır. Hastaların tümünde M. tibialis anterior paralizisi sonucu ayak anteromedyalinde belirgin deformite vardı. Bu deformitede ayakta equino-cavus, birinci metatarsta düşme ve başparmak çekiç deformitesi vardı. (Şekil 1). Ameliyat uygulanan hastalar iki grupta ele alınmıştır. Birinci grup,

Modifiye Jones ameliyatının uygulandığı hastalardır. Bu yöntem 13 hastanın 14 ayağında yapılmıştır. İkinci grup ise Ledge Tenodezi'nin uygulandığı hastalar olup, bu ameliyat yöntemide 13 hastada yapılmıştır.



**Şekil 1**

M. Tibialis anterior paralizisinde ayak başparmağında gelişen tipik deformite.

Bütün hastalara yapılan işlemler üç safhada ele alınmıştır: Birinci safhada hastanın gerekli muayenesi, kas analizleri, fotoğraf çekimi, ayak bastırarak röntgen filminin çekilmesi ve gerekli tedavi planı yapılmıştır. İkinci safhada, esas ameliyata hızırlık olmak üzere öncelikle ayağın diğer deformitelerini düzeltme işlemleri yapılmıştır. Örneğin equin için alçı korreksiyonu, kemik deformiteleri için kemik bloku ile triplartrodez ve ayak için gerekli tendon transferleri yapılmıştır. Üçüncü safhasında ise, parmak deformitesiyle ilgili ameliyat uygulanmıştır.

Modifiye Jones yöntemi uygulanırken, hasta genel anesteziye alınır, gerekli hazırlık ve turnique takılır. Başparmak interfalanjiyel eklemine dorselden L biçiminde bir insizyonla girilir ve ekstansor hallusis longus tendonu bulunarak, eklem proksimalinden kesilir. Daha sonra eklemden yeterli rezeksiyon yapılır ve Kirschner teli ile tespit edilir. İkinci insizyonla metatars proksimalinden girilir, ekstansor hallusis longus bulunarak kılıfı eksize edilir. Daha sonra metatars boynunda açılan delikten geçirilir ve kendi üzerine dikilir.

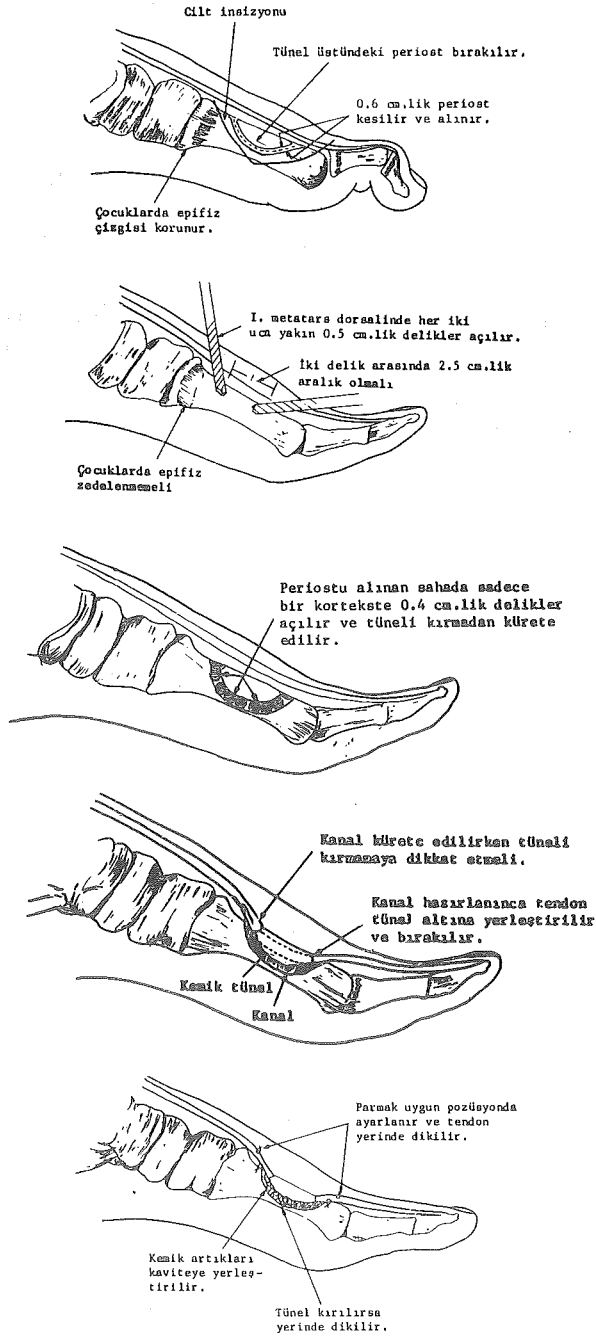
Ledge Tenodezi ameliyatında ise, hasta genel anesteziye alınır. Gerekli hazırlık ve turnique takılır. Sonra başparmak medialinde ve metatars iki ucu arasında, açıklığı yukarıya bakan C harif biçiminde deri insizyonu yapılır. Deri flebi dorsale kaldırılır. Ekstansor hallusis longus bulunarak laterale çekilir ve metatarsın medialinde tünel açılır (Şekil 2-6) Tüneli açarken dikkat edilmesi gereken hususlar şunlardır: Çocuklarda epifiz plağı tahrip edilmemeli, tünelin üstündeki periost sağlam bırakılmalı ve tüneli kırmamalıdır. Hazırlanan tünele, kılıfı alınan ekstansor hallusis longus tendonu kanaldan geçirilerek sokulmalıdır. Daha sonra tendona uygun uzunluk ve gerginlik verilerek, tünele giriş çıkış yerlerinden deri altı ve periosta dikilmelidir (Şekil 2-6). Çıkarılan kemik grefleri kanala doldurularak yara kapatılmalıdır. Postoperatif alçıyı yaparken, ayağın dorsofleksiyonda, metatarslar iyici kalkık ve başparmağın normal pozisyonunda olmasına özellikle dikkat edilmelidir.

Bu yöntemlerin sonuçlarını aşağıdaki aynı ölçülere tabi tutarak değerlendirmeye çalıştık: Ayaktaki biçim bozukluğu, başparmaktaki biçim bozukluğu, aktif dorsifleksiyon kazancı, baskı yerlerindeki kallozit ve ağrı kriterleri kabul edilerek değerlendirilmiştir. Buna göre, ayakta equino-cavus, başparmakta düşük parmak deformiteleri olmayan, kati dorsofleksiyonu 3,3 olan ve ağrı şikayetleri olmayanlar "iyi", diğer yandan kabul edilebilir bir equino-cavus deformitesi, zayıf bir dorsofleksiyonu olan (2+) ve uzun süre ayakta kaldığında ağrısı olanlar "orta", buna karşılık belirgin equino-cavus deformitesi, düşük başparmak deformitesi, yetersiz dorsofleksiyon kazancı olan ve baskı noktalarında ağırlı kallozitler gösteren vakalar ise "kötü" olarak değerlendirildiler.

### *Bulgular*

Bu çalışmada 26 hastanın 27 ayağında aynı deformitenin düzeltilmesine yönelik iki ameliyat yöntemi uygulanmıştır. Preoperatif yapılan kas analizlerinde tüm vakaların tibialis anterior kası zayıf olup bunu tibialis posterior izliyordu. Buna karşılık ayağın diğer bütün kaslarında 3 veya daha iyi değerler vardı. Modifiye Jones<sup>2</sup> ameliyatının uygulandığı 13 vakanın 7 si kız, 6 sı erkek, en küçüğü 8, en büyüğü 28 yaşındaydı. Ortalama ameliyat yaşı ise 12 idi. Deformite 13 hastanın 14 ayağında olup, 9 unda sağ, 5 inde ise solda, bir hastada iki taraflı idi. Bu gruptaki vakaların hepsinde ayak dışında yaygın polio-sekeli vardı. Bu sekelin derecesi de 9 vakada orta, 4 vakada hafifti. Vakaların izlenme süresi, en çok 108, en az 12 aydır. Ortalama izlenme süresi ise, 55 aydır.

Bu yöntemin uygulandığı vakalarda ayağa öncelikle yapılan diğer uygulamalar: Equin düzeltilmesi için alçı korreksiyonu 4 vakada, ekstra



Şekil 2-6

L. T. ameliyat yöntemini göstermektedir.

artriküler kemik bloku 2 vakada yapılmıştır (Tablo I). Ayağın postoperatif değerlendirilmesi 6 ayakta "orta", 8 ayakta "kötü" idi ve "iyi" değerler ise hiç bir ayakta yoktu (Tablo II). İki taraflı olan vakada ise, her iki ayakta kötü idi (Şekil 7a-b).

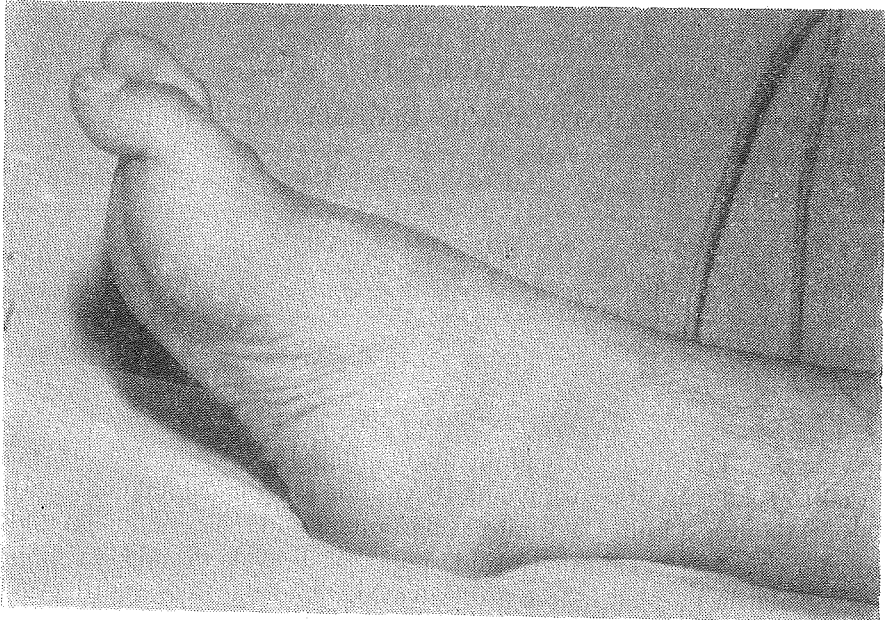
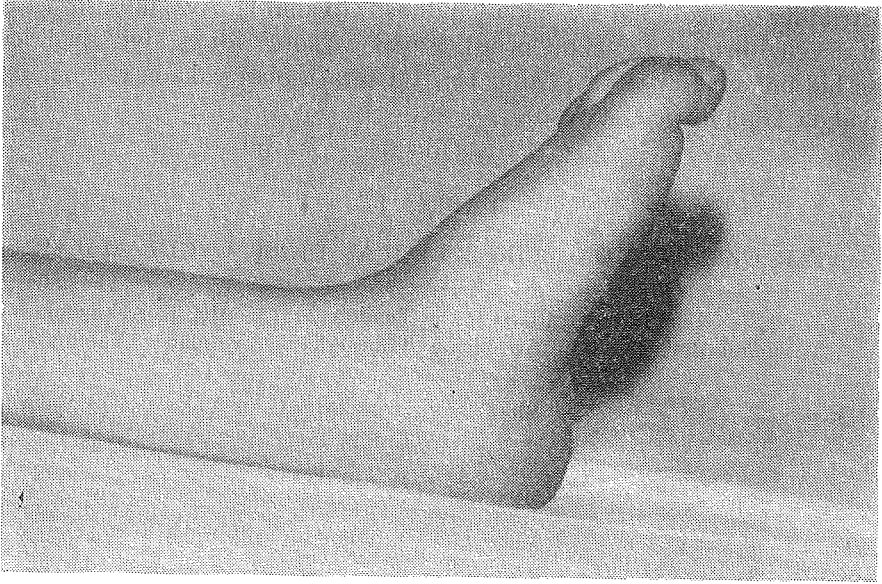
TABLO I  
AYAK ÜZERİNDE ÖNCELİKLE YAPILAN DİĞER UYGULAMALAR

	Kemik Ameliyatları Kemik Bloku	Tripl Arthrodez	Tendon Transferleri	Alçı Korreksiyonları Yapılan	Yapılmayan
M.J.	2 Vaka	4 Vaka	2. Vaka 1. Fib. Long. 1. Tib. Post.	4 Vaka	9 Vaka
L.T.	1 Vaka	1 Vaka	3. Vaka Fib. Long	12 Vaka	1 Vaka

TABLO II  
POSTOPERATİF AYAĞIN DEĞERLENDİRİLMESİ

	İyi	Orta	Kötü	Toplam Ayak
M.J.	—	6	8	14
L.T.	8	4	1	13
Toplam Ayak				27

Ledge Tenodezi yönteminin uygulandığı 13 vakanın 9 u kız, 4 ü erkek; en küçüğü 10, en büyüğü 16 yaşında idi. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması, 12 idi. Deformite 13 hastanın 9 unda sağ, 4 ünde ise solda idi. Bu gruptaki vakaların 12 sinde polio sekeli ayak dışında yaygındı. Bu vakalarda paralizisi sadece ayakta ve M. tibialis anteriora aitti. Ayak dışında sekel 3 ünde hafif, 8 inde orta ve 2 sinde ağırdı. Bu gruptaki vakaların izlenme süresi en az üç ay, en çok 54 ay ve ortalama izlenme süresi 32 aydır. Bu grupta ayağa öncelikle yapılan diğer uygulamalar şunlardır: Equin için alçı korreksiyonu 12 hastada, ekstraartiküler kemik bloku, bir vakada, triplartrodez 1 vakada ve ayakta tendon transferleri 3 vakada yapılmıştır. Her üç vakada fibularis longus transferidir (Tablo I).

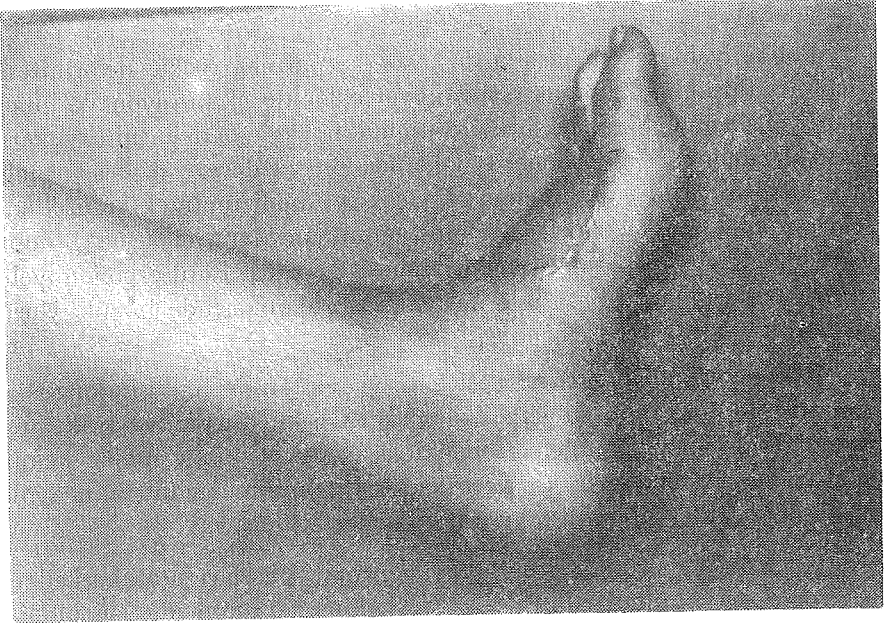


Şekil 7 a, b

M. J. ameliyatı yapılan hastanın iki ayağı

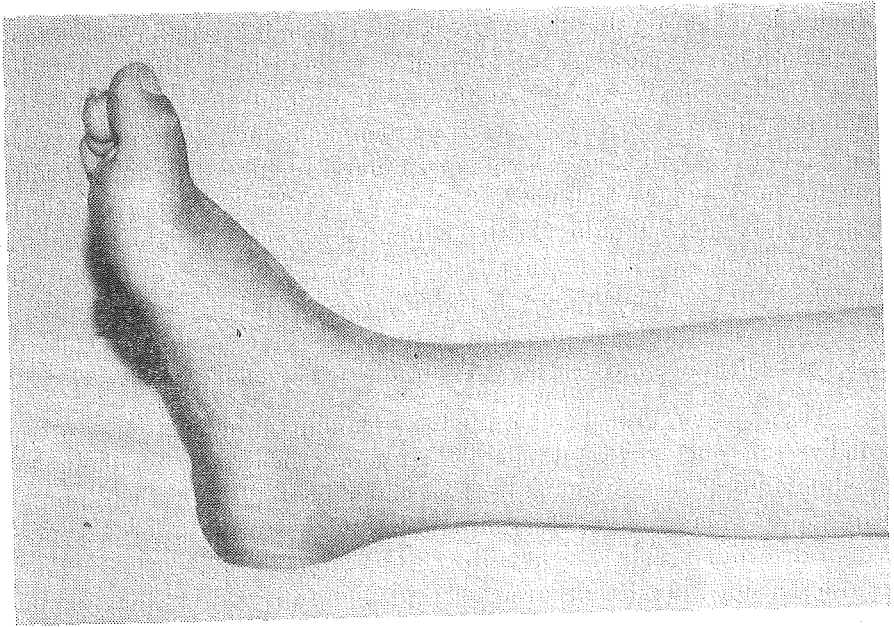
Ledge Tenodezi uygulanan ayakların postoperatif değerlendirmeleri şöyledir: 8 vakada "iyi", 4 vakada "orta" ve 1 vakada da "kötü" sonuç alınmıştır (Tablo II), (Şekil 8a-b).





Şekil 8 a

L. T. yapılan hasta. T. K. 124480.



Şekil 8 b

L. T. yapılan hasta. E. Ü. 529440.

### Tartışma

Poliomiyelit sekeli hastalarda ayak başparmağı çekiç deformitesi: Metatars düşüklüğü, metatarsofalanjiyel eklemde ekstansiyon ve interfalanjiyel eklemde hiperfleksiyon görülmesidir. Poliioda deformite, yukarıda sözü edilen üç faktörden kaynaklanır. Bu yüzden ayak başparmağı çekiç deformitesini ele alırken, ayağı çok iyi analize etmek ve özellikle deformitenin hangi faktörlerden oluştuğunu meydana çıkarmak, buna göre bir ameliyat planının hazırlanması gerekir. Bütün poliomiyelit sekeli vakalarında bu prensiplerin aynen uygulanmasında büyük yarar vardır.<sup>2-5, 9, 13, 14</sup>

Pliioda tibialis anterior kası sıfır ve ekstansor hallusis longus 4 gücünde olduğu zaman-ki genellikle sık karşılaşılan durumdur-ayak antemedialinde meydana gelen bozukluk ayakta yapılan major kemik ameliyatları ve tendon transferleri ile düzeltilebilmektedir. Bu nedenle bu eksikliği giderici çeşitli yöntemler ortaya atılmıştır.

Poliomiyelit hastalığı, genellikle yaygın olarak kasları tutarak sekellere neden olduğu bilinmektedir.<sup>2, 3, 5, 6, 8, 9</sup> Nitekim çalışmamızda ele aldığımız 26 hastanın 25 inde (% 96) hastalık yaygındı, yalnız bir hastada (% 4) paralizisi bir ayakta ve sadece tibialis anteriore aitti. Hastalarımızda sekelin ayak dışında ağırlık derecesi 7 hastada hafif, 17 sinde orta ve 2 sinde de ağırdı. Burada dikkatimizi çeken, sekelin ayak dışında ağır olmadığı vakalarda hastaların ayaktaki deformiteye daha çok önem verdikleridir. Hastaların preoperatif kas analizinde tibialis anterior kası hepsinde sıfır veya bir gücündeydi. Bunu tibialis posterior izliyordu. Buna karşılık ayağın diğer kaslarının hemen hemen tümünde 3 veya daha iyi değerdeydi. Ancak 3 vakada fibularis longus 2 değerinde görülüyordu. Bu bulgular Chapman'ın<sup>15</sup> ayak analizlerinde vardığı sonuçlarla tamamen bağdaşmaktadır. Gerek Chapman'ın ve gerekse bizim bulgularımızla etkilenmiş olan kasların, en çok tibial grup olduğu görülmektedir. Ancak Chapman bu çalışması ile tibialis anterior paralizisi olan 43 ayakta, ekstansor hallusis longusu küneiforma transfer ederek, ayağa dorsofleksiyon kazandırmaya çalıştığını burada belirtmeliyiz.

Teşhis, adale testi, gerekli ameliyat planlanmasından sonra ve esas ameliyattan önce deformite ile ilgili aşağıda belirtilen uygulamalara geçilmelidir: Poliioda tendon transferlerinde, iyi bir sonuca varabilmek için transfer alanı içinde ekstremitede bulunan kontraktürlerin, kemik, eklem deformitelerinin öncelikle düzeltilmesi gereklidir. Bu ilke, tendon transferlerinin klasikleşmiş prensiplerinden biridir.<sup>2, 3, 9, 14</sup> Bu işlemler yapılmadan, transfer edilen tendonun beklenen işlevini yapması mümkün değildir. Bu prensiplerin ışığı altında biz de vakalarımıza aşağıdaki

uygulamaları yapmaya çalıştık. Modifiye Jones yöntemini uyguladığımız vakalarda equin'in düzeltilmesi için 4 hastada alçı korreksiyonu, 2 hastada tendon trasferi (fib. long. tibialis post.), 2 hastada kemik bloku ve 2 hastada da triplartrodez yapıldı. Buna karşılık Ledge Tenodezi yöntemi uygulandığı vakalarda 12 hastada alçı korreksiyonu, 3 hastada tendon transferi (fib. long.), 1 hastada kemik bloku ve 1 hasta da tripleartradez uygulandı (Tablo I). Görüldüğü gibi birinci gruptaki hastaların çoğunda alçı korreksiyonu yapılmamıştır. Ayak equino-cavus kontraktürünü düzeltmeden esas ameliyata başlamak ve başarılı bir sonuca varmak imkansızdır. Çünkü tibialis anterior kası paralizisi olduğu zaman, ayağın ön kısmının sürekli düşmesine bağlı olan equino-cavus kontraktürü kaçılmaz bir deformite olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunu düzeltme yoluna gitmeden, başparmak deformitesini hangi yöntemle olursa olsun onarmak mümkün değildir.

Aşil tendonu gerginliğine bağlı equinin aşıloplasti yöntemiyle düzeltilmesi konusuna gelince: Gergin olan aşil tendonuna aşıloplasti yapılması calcaneusun ön ucunu yukarıya kaydıracağı, bunun sonucu olarak yeniden cavus oluşmaktadır. O halde aşil tendonundaki kısıklık veya gerginlik calcaneusun horizontal planını değiştirmemişse, yalnızca alçı korreksiyonu yapılması, equin düzeltilmesine yeterli gelmektedir. Diğer bir ifade ile gastro-soleus kasında gerçek bir kontraktür olmadıkça, aşıloplasti kontrendikedir. Bu durumlarda bazan ayağa sadece ön kısımdan yapılacak bir ameliyat yeterli olmaktadır.<sup>2, 4, 14</sup> Bu nedenle aşil gerginliğinin alçı ile açılması zorunludur. Halbuki M. Jones yöntemini uyguladığımız vakalarda, bu uygulamayı az görmekteyiz (Tablo I). Bundan dolayı alçı korreksiyonunun kemik ve tendon ameliyatlarından daha önce yapılmasını öneririz.

Yaşın tendon transferleri üzerinde önemli bir faktör olduğu bilinmektedir.<sup>2, 3, 9, 14</sup> Ele aldığımız her iki grup hastanın yaş ortalaması 12 olmasına karşın, ileri yaştaki hastalar üzerinde uygulanan M. Jones ameliyat sonuçlarının kötü olduğu görülmektedir.

Tibialis anterior paralizisine bağlı ayak başparmak çekiç deformitesi çok önceden dikkati çekmiş ve düzeltilmesine yönelik bir çok tedavi yöntemleri bulunmuştur. Bunlardan ilki Jones'un<sup>11</sup> ameliyat yöntemidir. Bu yöntemde ekstansor hallusis longus birinci metatars boynuna transfer edilmekte ve interfalanjiyel ekleme füzyon yapılmaktadır. Daha sonra çoğu vakalarda uygulanan bu yöntemle, deformitenin tamamen düzelmediği görülerek, yeni modifikasyonlar arama yoluna gidilmiştir. Çünkü Jones'un geliştirdiği yöntemde parmak dorsalindeki tek insizyonun, deri scarına; çocuklarda eklem kıkırdığı geniş olduğu için istenilen füzyonun

oluşmamasına ve tendon kılıfı eksizyonu uygulanmayan vakalarda da regenerasyonun meydana geldiği görülmüştür. Bundan dolayı Jones yöntemi modifiye edilerek bu eksikliklerin giderilmesine çalışılmıştır. Özellikle Modifiye Jones<sup>2</sup> ile Duvries<sup>3</sup>'in geliştirdikleri modifikasyonlar, bu alanda yapılmış olanların en önemlilerindedir. Bunlardan M. Jones yöntemi ile, parmak dorsalına, bir yerine iki deri insizyonu, ekstansor hallusis longus tendon kılıfı eksizyonu ve interfalanjiyel eklem füzyonu uygulamasında, kansellöz kemik grefti konarak kirschner teli tesbiti yapılmıştır. Duvries<sup>3</sup> modifikasyonundaki yenilik ise, eksize edilen ekstansor hallusis longus tendonun ucu yarılarak metatars boynunun dorsaline gömülmesidir. Her iki modifikasyondan anlaşıldığı gibi temelde Jones ameliyatına dayandırıldığı ve ekstansor tendonunun distalden kesilme prensibi vardır. Diğer eksiklikleri de şunlardır: 1) Tendona verilen yeni düzenlemenin postoperatif devrede yapılması; 2) Çocuklardaki interfalanjiyel eklem füzyonunun güçlüğüle sağlanabilmesi; 3) Distal falanks fleksiyon deformitesinin düzeltilememesidir.<sup>12</sup> (Şekil 7a-b).

Bu noktadan hareket ederek son yıllarda adı geçen eksiklikleri gidermeyi amaçlayan, yeni yöntem çalışmaları yapılmış olup, buna Legde Tenodezi adı verilmiştir.<sup>12</sup> Bu yöntem temelde diğerlerinden farklıdır. Belli başlı farkları şunlardır: 1) Ekstansor longus tendonu distalden kesilmeden metatarsta açılan tünele yerleştirilmektedir. 2) Deri insizyonu parmak medialinden yapılmaktadır. 3) Tendonun yeni düzenlenmesi ameliyat sırasında yapılmakta olup, tendona uygun gerginlik ve uygun uzunluk verilerek tünele yerleştirilmektedir (Şekil 2-6). 4) Postoperatif alçının uygun bir biçimde düzenlenmesidir. Kirk<sup>12</sup> bu ameliyatı 5 vakada yapmış ve tümünde iyi sonuç aldığını ön rapor halinde bildirmiştir.

Kirk'ün 5 vakada uyguladığı bu yöntemi, biz bir yenilik olarak değerlendirdik. Daha çok vakada uygulayarak bu yöntemle elde edilen sonuçları bir daha gözden geçirmeyi denedik. Bu ameliyatı 13 vakada yaptık. Bunların 8 inde "iyi", 4 ünde "Orta" ve 1 inde de "kötü" sonuçlara vardık. "Kötü" sonuç aldığımız vakada, hastanın alçıyı erken çıkarmış olması ve koruyucu cihazı kullanmamış olması, sonucu etkilediği muhakkaktır. "Orta" ile değerlendirdiğimiz vakalarda hastaların, koruyucu cihazı kendilerine tavsiye edilen zaman süresince kullanmadıkları saptanmıştır. Buna karşılık daha önce M. Jones yöntemini uyguladığımız 14 ayaktan 8 inde "kötü" 6 sında "orta" sonuç aldık (Tablo II). Diğer yönden, bu yöntemlerin uygulandığı vaka yayınları araştırılmış fakat herhangi bir vaka serisine rastlayamadığımızdan, burada bir karşılaştırma yapma imkanı bulamadık.

Alçı alındıktan sonra tendonun gücünü yeniden kazanıncaya kadar koruyucu cihazla takviye edilmesi gerekiyken, bu M. Jones vakalarında dikkate alınmamıştır. Buna karşılık L. Tenodezi uygulanan vakalarda bu cihazın uygulanmasına özellikle önem verilmiştir (Tablo I).

### *Sonuç ve Özet*

Sonuç olarak bu çalışmada poliamiyelit sekeli hastalarda başparmak çekiç deformitesinin nasıl geliştiğini, düzeltmenin bugüne kadar hangi ameliyat yöntemleriyle yapıldığını belirterek, bu yöntemlerin aksak ve iyi yönlerini göstermeye çalıştık. Ayak başparmak deformitesinin hangi faktörlerden kaynaklandığını çıkarmak ve ayakta var olan diğer deformitelerin öncelikle düzeltilmesi gerektiğini vurgulamak isteriz. Bunlar yapılmadan, hangi yöntem uygulanma alanına konursa konsun, iyi sonuçlara ulaşmanın mümkün olamayacağı kanısındayız. Nitekim M. Jones yönteminin uygulandığı hastalarda, sonuçların olumlu olmamasında, yetersiz hazırlık ile yetersiz uygulamanın büyük bir rol oynadığı gözlemlerimiz sonucu ortaya çıkmış bulunmaktadır.

M. tibialis anterior paralisisi sonucu, ayakta başparmak çekiç deformitesi olan 26 hastada, Modifiye Jones ve L. Tenodezi ameliyatlarını uygulayarak, bunların verilerini karşılaştırdık. L. Tenodezi yöntemi ile tendon bütünlüğü bozulmadan açılan tünelde uygun gerginlik ve uygun uzunlukta tutulduğu takdirde, sağlam ve geniş tenodez yapacağı açıktır. Bu düzenleme sonunda, tendon birinci metatarsı kaldırarak, kaybolan ayak dorsofleksiyonuna yardım edecektir. Tendonun distal ucu kesilmediğinden, başparmak deformitesini önleyecektir.

Ayrıca, deri insizyonunun medialden yapılması ile, parmak üzerindeki deri skarını da önlemiş olur. Bu ameliyat diğer metatarslar üzerinde yapılabilirse de dar medüller kanalda çalışma güçlüğüne doğurur.

Ameliyatın bitiminden sonra, iyi bir sonuca varmanın diğer bir gereği de, postoperatif alçının uygulanma biçimi ve alçının çıkarılmasından sonra, koruyucu cihazın mutlaka kullanılması yoluna gitmektir.

### *KAYNAKLAR*

1. Steinler, A.: Kinesiology of the human body. Second printing, Charles, Co., 1964, 415.
2. Ingram, A. J.: Anterior poliomyelitis. In Campbell's Operative Orthopaedics, the C. V. Mosby Co., fifth ed., 1971, 1517.
3. Duvries, H. L.: Major surgical procedures for disorders of the forefoot. Surgery of the foot, Mosby Co., Thirth ed., 1973, 535.
4. Turek, S. L.: Cavus foot and claw toes. Orthopaedics Principles and their application, J. B. Lippincott Co., Second ed., 1967, 297.

5. Tachdjian, M. O.: Pediatric Orthopedics, poliomyelitis., Volum 2. Saunders co., 1972, 975.
6. Wickstrom, J. K., and La Rocca, H. S.: Management of the poliomyelitic foot. in foot disordres, second ed., 1973, 319.
7. Hollinshead, W. H.: The back and Limbs., Anatomy for surgeons., Second ed., Vol. 3., Harper Row. Pub., p. 840.
8. Jahss, H. M.: Diaphysectomy for severe acquired overlapping fifth toe and advanced fixed hammering of the small toes. in foot Science, Saunders. Co., 1976, 211.
9. Sharrard, W. J. W.: Pediatric Orthopaedics fractures, Acut anterior Poliomyetis. Blackwell, first ed., 1971, 468.
10. Apley, A. G.: Anterior polimyelitis, in a System of orthopaedics and fracture, Butterworths, fourth ed., 1973, 129.
11. Jones, R.: The soldier's foot and the triatement of Common deformities of the foot. II. Claw-Foot. Brit. M. J., 1: 749, 1916.
12. Kirk, A. A., Kunkle, H. M., and Vaive, H. J.: Ledge tenodesis of the extensor Hallucis Longus, the journal of bone and Joint Surgery, 53-A: 774, 1971.
13. Pyper, J. B.: The flexor-extansor transplant operation for Clawtoes. The Journal of bone and joint Surgery., 40-B: 529, 1958.
14. Westin, G. W.: Tendon transfers about the foot, ankle and Hip in the Paralyzed Lower ekstremity. An instructional course lecture, the American Academy of Orthopaedic Surgeons, the Journal of the bone and joint Surgery, 47-A: 1430, 1965.
15. Chapman, E. H.: Transfer of the Long toe extensors for imbalance of the foot following poliomyelitis. The Journal of bone and joint Surgery., 41-A: 1077, 1959.

# Beyin ve Böbrek Sintigrafileri Yapılmış Hastalarda Kırmızı Kan Hücrelerinin Technetium-99m'i Bağlama Kapasitesi

Dr. İ. Semra Engin\* / Dr. Meral T. Ercan\*\* /  
Dr. Günaydın F. Erbenği\*\*\*

## Giriş

Optimum fiziksel özelliklere sahip olduğu için Technetium-<sup>99m</sup> (T 1/2=6 saat, E<sub>γ</sub>= 140 keV) Nükleer Tıpta rutin çalışmalar ve araştırma gagesiyle çok kullanılan bir radyoizotoptur. <sup>99m</sup>Tc bir geçiş elementi olduğu için muhtelif molekül ve iyonlarla kompleksler meydana getirme özelliğine sahiptir. Fakat bu gibi komplekslerin hazırlanabilmesi için <sup>99m</sup>Tc'un en kararlı bulunduğu + 7 değerinden (Na Tc O<sub>4</sub>) + 4 değerine indirgenmesi lazımdır.<sup>1</sup> Kalay klorür (Sn Cl<sub>2</sub>. 2 H<sub>2</sub>O) Tc radyofarmasötiklerini hazırlamada Tc'u indirgemek için çok kullanılmakta olan bir maddedir.<sup>2,6</sup> Welker,<sup>5</sup> Chandler ve Shuck<sup>7</sup> daha önce kemik sintigrafisi için <sup>99m</sup>Tc-Sn-pirofosfat kullanılan hastalarda <sup>99m</sup>Tc-perteknetat (Na Tc O<sub>4</sub>) ile yaptıkları beyin sintigrafilerinde farklılıklar bulmuşlardır. Daha sonra McRae ve arkadaşları<sup>9</sup> sıçanlarda yaptıkları deneylerde kalay (II) verilmiş hayvanlarda <sup>99m</sup>Tc O<sub>4</sub><sup>-</sup> doku dağılımının farklı olduğunu gözlemişlerdir.

Biz de bu çalışmamızda beyin ve böbrek sintigrafileri için kullanılan ve Sn (II) ihtiva eden radyofarmasötiklerin hastaya tatbik edildikten sonra değişik zamanlarda alınan kan örneklerinde eritrositlerin Tc'ü bağlama miktarını in vitro olarak ölçerek Sn (II) nin etkisini araştırdık.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Bilim Dalı Uzmanı.

\*\* Aynı Bölüm Öğretim Görevlisi.

\*\*\* Aynı Bölüm Profesörü.

### Materyel ve Metot

Sn (II) kullanılarak hazırlanan  $^{99m}\text{Tc}$ -pirofosfat ile kemik sintigrafisi yapılmış 9 hastada ve  $^{99m}\text{Tc}$ -Sn-DTPA ile böbrek sintigrafisi yapılmış 10 hastada in vitro olarak, eritrositlerin  $^{99m}\text{Tc}$   $\text{O}^{-4}$  ile işaretlenme yüzdesi tespit edildi.

Daha önce kemik veya böbrek sintigrafisi yapılmış olan bu hastalardan değişik zaman aralıklarıyla 5 ml kan alındı. 100  $\mu\text{Ci}$   $^{99m}\text{Tc}$   $\text{O}^{-4}$  ilave edilerek  $37^\circ\text{C}$  de su banyosunda 1 saat inkübe edildi. Santrifuj edilerek serumları ayrıldı. Eritrositler serum fizyolojik ile 5 defa yıkılarak her biri ayrı ayrı Nuclear Chicago Gamma Well Counting system de (Model 4216) sayıldı.

2 normal insandan 5 er ml kan örnekleri alınarak yukarıdaki işlem aynen tatbik edildi. Bu neticeler kontrol olarak kabul edildi. Ayrıca boş bir tüp sayılarak zemin aktivite tespit edildi. Yukarıda elde edilen sayımlardan zemin aktivite düşüldü. Herbir hastada eritrositler için elde edilen sayım hızı toplam sayım hızına (serum + yıkama solüsyonları + eritrosit kitlesi) bölünerek 100 ile çarpıldı. Bu şekilde eritrositlerin  $\text{Tc}'u$  bağlama miktarı % olarak hesaplandı.

### Bulgular

Kemik sintigrafisi yapılan hastalarda eritrositlerin  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretlenme yüzdesi; % 11,5 ile % 70,6 arasında değişmekteydi. Ortalama değer % 28,2  $\pm$  17,6 idi. Kemik sintigrafisinin yapılmasından sonra geçen süre 1 gün ile 1 ay arasındaydı. Kemik sintigrafisi yapılmış hastalarda eritrositlerin  $^{99m}\text{Tc}$  ile işaretlenme yüzdesi ve sintigrafiden sonra geçen süre Tablo I de görülmektedir.

**TABLO I**  
**KEMİK SİNTİGRAFİSİ YAPILMIŞ HASTALARDA ERİTROSİTLERİN**  
 **$^{99m}\text{Tc}$ -PERTEKNETATI BAĞLAMA MİKTARI**

Hasta No.	Eritrositlerin İşaretlenme Yüzdesi	Tetkikten Sonra Geçen Süre
1	15,8	1 ay
2	16,9	2 gün
3	22,1	1 gün
4	21,9	2 gün
5	11,5	3 gün
6	31,6	2 gün
7	29,4	3 gün
8	33,8	4 gün
9	70,6	2 gün
Ortalama	28,2 $\pm$ 17,6	



Böbrek sintigrafisi yapılan hastalarda çalışma genellikle 1 defadan fazla yapılmıştı. Bunlarda eritrositlerin işaretlenme yüzdesi % 9,9 ile % 86,6 arasında değişmekteydi. Ortalama değer % 33,6  $\pm$  22,9 idi. Sintigrafinin yapılmasından sonra geçen süre 2-16 gün arasındaydı. Böbrek sintigrafisi yapılmış hastalarda eritrositlerin  $^{99m}\text{TcO}^{-4}$  ile işaretlenme yüzdesi ve sintigrafiden sonra geçen süre Tablo II de görülmektedir.

**TABLO II**  
**BÖBREK SİNTİGRAFİSİ YAPILMIŞ HASTALARDA ERİTROSİTLERİN**  
 **$^{99m}\text{Tc}$ -PERTEKNETATI BAĞLAMA MİKTARI**

Hasta No.	Eritrositlerin İşaretlenme Yüzdesi	Tetkikten Sonra Geçen Süre
1	12,9	2 gün
2	19,9	2 gün
3	20,6	16 gün
4	25,8	2 gün
5	86,6	3 gün
6	23,7	13 gün
7	41,7	2 gün
8	58,4	2 gün
9	16,9	2 gün
10	29,4	2 gün
Ortalama	33,6 $\pm$ 22,9	

Kontrol olan vakalarda yapılan deneylerde eritrositlerin  $^{99m}\text{Tc}$ 'u bağlama miktarı % 5,2  $\pm$  2,9 olarak bulunmuştur. Her iki deney gruplarında elde edilen sonuçlar bu değerden yüksektir. Eritrositlerin per- teknetat kimyasal yapısındaki Technetium'u bağlamadığı bilinmektedir.<sup>9</sup> Bu nedenle iki kontrol vakayı yeterli gördük.

### *Tartışma*

Bulgularımız daha önce kemik ve böbrek sintigrafisi yapılmış olan hastalarda kontrol gruba nazaran eritrositlerin  $^{99m}\text{Tc}$ 'i bağlama miktarlarında önemli artış olduğunu göstermektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da kemik sintigrafilerinden sonra yapılan beyin sintigrafilerinde ( $^{99m}\text{Tc O}^{-4}$  kullanılmıştır) anormallikler saptanmıştır.<sup>5,7</sup> Hem koroid pleksus da hem de büyük venöz sinüslerde radyoaktivite tutulmasında artma görmüşlerdir. Bu gözlemler  $\text{Tc}$ 'un kırmızı kan hücreleriyle bağlandığını göstermektedir. McRae ve arkadaşları sıçanlarda yaptıkları deneylerde intra venöz verilen kalay (II) nin daha sonra zerkedilen  $^{99m}\text{Tc O}^{-4}$  (per- teknetat) doku dağılımında önemli değişik-

liklere neden olduğunu göstermişlerdir.<sup>8</sup> Doku dağılımındaki bu değişikliği in vivo verilen kalayın <sup>99m</sup>Tc perteknetat'ı indirgeyerek dokularda tespit ettiği hipotezine bağlamışlardır.

Literatürde şimdiye kadar bu konuda in vitro deney yapılmamıştır. Bu çalışmamızda hastadan aldığımız kan numunelerinde yaptığımız deneylerle Sn (II) nin <sup>99m</sup>Tc-perteknetat üzerindeki etkisini direkt olarak gösterdik. Bu etki 1 ay sonra bile devam etmekteydi.

Kemik ve böbrek sintigrafilerinde kullanılan radyofarmasötiklerde 0,3-1,3 mg. Sn (II) kullanılmaktadır. Bu miktar <sup>99m</sup>Tc miktarından çok fazladır. <sup>99m</sup>Tc taşıyıcısız olarak kullanılmakta ve nanogram seviyelerinde bulunmaktadır. Artan Sn (II) kan havuzunda kalmakta ve eritrositler içine kolaylıkla girebilmektedir.<sup>9</sup> Dolayısıyla daha sonra i.v. verilen <sup>99m</sup>Tc-perteknetat eritrositler içine girmekte, Sn (II) tarafından indirgenip hücre içinde bağlanmaktadır.

Kemik ve böbrek sintigrafilerinden sonra <sup>99m</sup>Tc-perteknetatın eritrositler tarafından bağlanması ortaya önemli sonuçlar çıkarmaktadır. Eritrositlere bağlanan <sup>99m</sup>Tc perteknetat dolaşımında kalmakta, zemin aktiviteyi arttırarak beyin sintigrafisinin değerlendirmesini güçleştirmekte, hatta yanlış değerlendirmeye sebep olabilmektedir. Bu ve diğer araştırma bulgularının ışığı altında beyin sintigrafilerinin eğer yapılması gerekiyorsa kemik ve böbrek sintigrafilerinden önce yapılması tavsiye olunur.

### Özet

Kemik ve böbrek sintigrafisi yapılmış hastalardan ve iki normal vakadan muhtelif zamanlarda alınan kan numunelerinde kırmızı kan hücrelerinin <sup>99m</sup>Tc perteknetatı bağlama miktarı tayin edildi. Kontrol grubunda % 5,2 ± 2,9 kemik, sintigrafisi yapılmış hastalarda % 28,2 ± 17,6 ve böbrek sintigrafisi yapılmış hastalarda % 33,6 ± 22,9 bulundu. Sintigrafiden sonra geçen süre 1 gün ile 1 ay arasında değişmekteydi.

Bu bulgular beyin sintigrafisinin kemik ve böbrek sintigrafisinden önce yapılması gerektiğini göstermektedir.

### KAYNAKLAR

1. Ercan, M. T.: Chromatographic quality control of <sup>99m</sup>Tc-Labelled radiopharmaceutical, Hacettepe Bull. of Med./Surg. 9: 85, 1976.
2. Subramanian, A., Mc Afce, J. G., Bell, E. G., Blair, R. I., O'Mara, R. E., Ralston, P. H.: <sup>99m</sup>Tc-Labelled polyphosphate as a skeletal imaging agent, Radiology, 102: 701, 1972.

3. Pavel, D. G., Zimmer, A. M., Patterson, V. N.: In vivo labelling of red blood cells with  $^{99m}\text{Tc}$ . A new approach to blood pool visualisation J. Nucl. Med., **18**: 305, 1977.
4. Eckelman, W., Richards, P.: Instant  $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA, J. Nucl. Med., **11**: 761, 1970.
5. Ercan, M. T., Şarizi, T., Bekdik, C. F.: Labelling and evaluation of  $^{99m}\text{Tc}$ -Cyclophosphamide for tumor visualization, Int. J. Appl. Rad. Isot. **28**: 521, 1977.
6. Eckelman, W. C., Reba, R. C., Kubota, H., and Stevenson, J. S.:  $^{99m}\text{Tc}$ -Pyrophosphate for bone imaging. J. Nucl. Med. **15**: 279, 1974.
7. Chandler, W. M., and Shuck, L. D.: Abnormal technetium- $^{99m}$  pertechnetate imaging following stannous pyrophosphate bone imaging. J. Nucl. Med. **16**: 518, 1975.
8. McRae, J., Sugar, R. M., Shipley, B., and Hook, G. R.: Alterations in tissue distribution of  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetate in rats given stannous tin. J. Nucl. Med. **15**: 151, 1974.
9. Fischer, J., Wolf, R., and Leon, A.: Technetium- $^{99m}$  as a label for erythrocytes. J. Nucl. Med. **8**: 229, 1967.

# 44 Akut Kalça Septik Artritinin İncelenmesi

Dr. Yaser Muşdal\* / Dr. Nasır Özdemir\* / Dr. Şakir Memikoğlu\*  
Dr. Feridun Sertel\*\*

**K**alça eklemının pyojenik bakterilerle olan enfeksiyonu septik artrit olarak bilinmektedir.<sup>8</sup> İlk defa, Sir Thomas Smith tarafından yorumlandığı 1874 deki St. Bartholomew's hastanesi raporlarından anlaşılmaktadır.<sup>1</sup> Yenidoğanda ve çocukluk çağında daha sık görülür.<sup>1-10</sup> Kalça eklemi lokalizasyonu en sık görülür.<sup>3-5, 7, 10</sup> Erken teşhis ve yeterli tedavi olmadığı zaman sakatlık kaçınılmazdır.<sup>4, 6-8</sup> Bu nedenle hastanemizdeki görülen vakalar üzerinde bir inceleme yapmayı uygun bulduk.

## *Materiyel ve Metot*

1964-1973 yılları arasında tedaviye alınan 74 kalça septik artritli çocuktan takip edilebilen 44'ü bu çalışmada konu edildi. Bunların 16'sı kız, 28'i erkek idi. Bunlardan 13'ünde başka eklem septik artriti ve 5'inde orteomyelit vardı. Bütün vakalarda posterior insizyonla drenaj, antibiyotik tedavisi ve alçı tesbiti (39 vakada) uygulandı. Hastalar en az 1 sene en çok 10 sene takip edildiler.

Hastaların klinik değerlendirilmesi, Inge (1935) ve Watkins (1956) ve arkadaşlarının ortaya atmış oldukları kriterler esas alınarak yapıldı.<sup>3, 10</sup> Buna göre değerlendirme aşağıdaki tablo gibi oldu. Anatomi değerlendirilmede radyolojik bulgular, semptomatik değerlendirilmede ağrı, fonksiyonel değerlendirilmede ise hareket esas alındı. 111 kötü, 222 orta, 333 iyi ve 444 çok iyi olarak yorumlandı.

Anatomik .....	1, 2, 3, 4
Semptomatik .....	1, 2, 3, 4
Fonksiyonel .....	1, 2, 3, 4

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

\*\* Şişli Çocuk Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı.

*Bulgular*

44 vakada etkenler Tablo I de gösterilmiştir.

Vakaların hastaneye gelişi ve drenaj zamanı Tablo II deki gibidir.

Yaşlara göre dağılım ise Tablo III deki gibi bulunmuştur.

Uygulanan ek tedaviler Tablo IV teki gibidir.

Komplikasyonlar Tablo V deki gibidir.

Ameliyat zamanlarına göre değerlendirme Tablo VI da gösterilmiştir.

TABLO I

Staf. Aureus .....	22 Vaka
Staf. Albus .....	4 "
Pyosyaneus .....	1 "
Negatif kültür .....	17 "

TABLO II

1. Hafta .....	7 Vaka
2. Hafta .....	13 "
3. Hafta ve Geç .....	24 "

TABLO III

0-1 Yaş .....	6 Vaka
2-6 Yaş .....	11 "
7-16 Yaş .....	27 "

TABLO IV

Artrodez .....	2 Vaka
Rezeksiyon .....	2 "
Tr. Maj. Transp .....	1 "
Osteotomi .....	1 "
Açık red. ....	1 "

TABLO V

Ankiloz .....	19 Vaka
3 cm den fazla kısalık .....	12 "
Patolojik çıkık .....	8 "
Devam eden akıntı .....	7 "

TABLO VI

	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta
Çok iyi	4	3	2
İyi	1	1	5
Orta	1	4	7
Kötü	1	5	10
Toplam	7	13	24

### Tartışma

Kalça septik artritinde çok defa stafilokoklar (koagülaz pozitif) etkindir.<sup>1,2,6-8</sup> Bu bakterinin penisiline çok hassas oluşu, bir yandan kazanç olduğu halde diğer yandan hastalığın gözden kaçmasına da sebep olmaktadır. Etkenler arasında, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda H. influenza ve streptokokları ısrarla belirtenler vardır.<sup>5,7</sup> Ancak etken tayininde genellikle nadir bakteriler yanında % 20-40 arasında negatif kültür dikkati çekmektedir.<sup>2,4-7</sup> Kültür yapmada eksiklik veya antibiyotik tedavisi steril eksuda sonucu olup olmadığı tartışma konusudur.

Klinik teşhis genellikle kolaydır. Ancak çok silik vakalarda, özellikle klinik bulguların çok sessiz olduğu yenidoğanlarda zor olabilir. Eklemin uygun şartlarda ponksiyonu ve elde edilen materyelin mikrobiyolojik incelenmesi yardımcı olabilir.<sup>8</sup> Ancak negatif ponksiyon neticesi pyoartrozu kesinlikle yoktur dedirtmez. Dolayısıyla metot güvenilir değildir. İlaveten ponksiyonla irrigasyonun tedavi yöntemi olarak kullanılamayacağının bilinmesi gerekir.<sup>2,4,6,7</sup>

Teşhis ve tedavide gecikmenin prognozu etkileyen en önemli faktör olduğu söylenebilir.<sup>4,6-8</sup> Penisilinaz yapan staf. aureus gibi bir etkenin bulunuşu prognozu etkileyen diğer bir faktördür. Etkene karşı kültür ve hassasiyet testinden sonra en etkili antibiyotiklerin parenteral ve uzun süre kullanımı prognozu iyi yönde etkileyecektir.<sup>4</sup> İlaveten metafiziel osteomyelitin bulunuşu da prognozu kötü yönde etkileyecektir.<sup>4-9</sup>

İnfantlarda prognozun genellikle kötü oluşu, bunlarda hastalığın geç farkedilmesinden olmaktadır.

Drenajdan sonra yeterli süre alçı tesbiti birçok yazarın da kabul ettiği gibi sadece en iyi istirahat yöntemi olmayıp patolojik kırık ve patolojik çıkıkları da önlemektedir.

*Özet*

1964-1973 yılları arasında görülen 74 kalça septik artritli çocuktan takip edilebilen 44'ü incelendi. Prognozu etkileyen teşhis ve tedavi zamanı etkenin staf. aureus oluşu, birlikte üst metafiz osteomyeliti bulunuşu ve çocuğun yaşı gibi faktörlerin üzerinde duruldu.

*KAYNAKLAR*

1. Eyre-Brook, A. L.: Septic arthritis of the hip and osteomyelitis of the upper end of the femur in infants, *Journal of Bone and Joint Surgery*, **42B**: 11, 1960.
2. Griffin, P. P., and Green, W. T.: Hip Joint infections in infants and children. *Orthop. Clin. North Am.*, **9**: 123, 1978.
3. Inge, A. L., and at al.: The treatment of acute suppurative arthritis. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, **60**: 86, 1935.
4. Morrey, B. F., Bianco, A. J., ve Rhodes, K. H.: Suppurative arthrtis of the hip in children. *J. B. J.S.* **56A**: 388, 1976.
5. Nelson, J. D., and Koontz, W. C.: Septic arthritis in infants and children: A review of 117 cases. *Pediatrics*, **38**: 966, 1966.
6. Paterson, D. C.: Septic arthritis of the hip Joint. *Orthop. clinic of North America*, **9**: 135, 1978.
7. Paterson, D. C.: Acute supurative arthritis in infancy and childhood. *J. B. J. S.*, **52B**: 474, 1970.
8. Tachdjian, M. O.: Acute supurative arthritis. *Pediatrics orthopedics*, W. B. Saunders co., **1**: 664, 1972.
9. Truta, J.: The three types of acute haematogenous osteomyelitis. A clincal and vascular study. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **41B**: 671, 1959.
10. Watkins, M. B., Samilson, R. L., and Winters, D. M.: Acute suppurative arthritis. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **38A**: 1313, 1956.

# Akut Egzersizin İnsanda Plazma Eritropoietin Düzeyine Etkisi

Dr. Toros Özen\* / Dr. Nimet Ünay Gündoğan\*\*

## Giriş

Egzersizin organizmada oluşturduğu etkileri birçok araştırmacı çalışma konusu olarak seçmiştir. Bazı araştırmacılar düzenli egzersizlerin total kan hacmini, total eritrosit hacmini ve total hemogloblin miktarını artırdığını bildirmişlerdir.<sup>1-6</sup>

Diğer taraftan ağır egzersizde bir kompanzasyon mekanizmasının geliştiğine değinen ve böbrek kan akımının azaldığını bildiren çalışmalarda bulunmaktadır.<sup>7-10</sup> Goldblatt klempi ile böbrek kan akımı azaltıldığında plazma eritropoietin düzeyinin arttığı bildirilmiştir.<sup>7</sup> Bu bulgular dolaylı olarak egzersizde eritropoietin düzeyinin artacağı şeklinde yorumlanabileceğinden, bu konuyu incelemek amacı ile akut olarak uygulanan ağır egzersizin insanda plazma eritropoietin düzeyini, eritrosit sayısını, hemogloblin, hematokrit, ve retikülosit değerlerini ne yönde etkileyeceği araştırılmıştır.

## Materyel ve Metot

Çalışmada yaşları 23-33 arasında değişen aktif spor yapmayan sağlıklı genç erişkin erkek bireyler kullanıldı. Egzersizin eritropoietin yapımı üzerindeki etkisini belirlemek için egzersizden önce ve egzersizden sonra plazma eritropoietik aktiviteleri tayin edildi. Deney süresince herhangi bir diyet ve aktivite kısıtlaması uygulanmadı.

Sabah kahvaltısından yaklaşık 1,5 saat sonra içi liquemin (Heparin) ile ıslatılmış steril bir enjektör ile koldan 30-35 cc venöz kan alındı. Hemogloblin (Hb), Hematokrit (Hct), Eritrosit (Erit), Retikülosit

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı Asistanı.

\*\* Aynı Fakülte, Fizyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.



(Ret) tayinleri yapıldıktan sonra geri kalan kan bekletilmeden (IEC Model K) santrifüj aletinde 5000 devirde 10 dakika steril olarak santrifüje edildi. Elde edilen plazma 2,5 cc'lik steril 6 tüpe 2 cc halinde konuldu ve eritropoietik aktiviteleri test edilinceye kadar -10°C derecede dondurularak buzlukta bekletildi.

### **Egzersiz Programı**

Alınan kontrol kanından yaklaşık yarım saat sonra bisiklet ergometresi üzerinde ağır egzersiz programı uygulandı. Egzersize başlamadan önce uygun antreman giysileri giydirildi. Ergometrenin kullanılması öğretildikten sonra başlangıçtaki kalp hızları kontrol edilip ısınma programına geçildi. Isınma programında 60 pedal frekansında 75, 100, 125 Watt'larda birer dakika çalıştırıldı. Bu ısınma programında şahıslar her yüklemekten sonra 1 dakika dinlendirildi ve kalp hızları kontrol edildi.

Isınma programı bittikten sonra 30 dakika süren ağır egzersiz programı uygulandı. Sürenin ilk beş dakikasında 170-180 kalp atım sayısına ulaşıncaya kadar pedal frekansı 60 ta sabit tutularak egzersiz yükü sürekli arttırıldı. Genellikle uygulanan yük 150-175 Watt arasında değişmekteydi. Bunun yanısıra egzersiz süresince her beş dakikada bir kalp hızı kontrol edildi. Egzersiz bitiminde deneklerin kas yumuşamalarını sağlamak için, ergometrenin yük değeri başlangıç düzeyine getirilerek üç dakika düşük egzersiz yüklerinde çalışılması sağlandı. Egzersiz çalışmalarının yapıldığı odanın sıcaklığı bütün deneylerde 22-26°C olarak bir klima cihazı ile sabit tutulmaya çalışıldı.

Egzersiz bitiminden 5 saat sonra bireylerden egzersiz öncesindeki gibi koldan 30-35 cc venöz kan alındı, alınan kanın 1-2 cc si Hb, Hct, Erit, Ret tayinleri için ayrıldı. Geri kalan kan bekletilmeden steril olarak santrifüje edildi ve plazma, 2,5 cc'lik 6 tüpe 2 cc halinde konularak deney öncesi plazma ile birlikte -10°C de bekletildi.

### **Plazma eritropoietik aktivitesinin tayini**

Egzersiz öncesi ve sonrası elde edilen plazma örneklerinin eritropoietik aktivitesi biyolojik olarak sıçanlar üzerinde ölçüldü. Plazma enjeksiyonlarından sonra bu sıçanlarda % Fe<sup>59</sup> tutulması, Erit, Ret, Hb, Hct tayinleri yapıldı. Ayrıca bir karşılaştırma yapmak ve aç kalan sıçanlardaki bazal eritropoietik aktiviteyi saptamak amacı ile bir grup sıçana da plazma enjeksiyonu yönteminde olduğu gibi % 0.9'luk fizyolojik tuzlu su enjeksiyonları uygulanarak yukarıda belirtilen tayinler yapıldı.

### % Fe<sup>59</sup> tutulması yöntemi

Plazma eritropoietik aktivitesinin en önemli kriteri olan % Fe<sup>59</sup> tutulması yöntemi Fried ve arkadaşlarının,<sup>11</sup> Terzioğlu ve arkadaşları tarafından değiştirilen metoduna göre yapıldı.<sup>12</sup> Bu deneyde % Fe<sup>59</sup> tutulması için Hacettepe Üniversitesi deney hayvanları bölümünden sağlanan ağırlıkları 200-300 gr. arasında değişen aynı soydan gelen, % 80 homojenize olduğu bildirilen erkek beyaz sıçanlar kullanıldı. Her plazma örneğinin eritropoietik aktivitesi iki sıçanda test edildi. Bu metoda göre sıçanlar ayrı kafeslere alındıktan sonra aç bırakıldı ve deney süresince sadece su verildi. Sıçanlar kafeslere alınıp aç bırakıldıktan 12 saat sonra eritropoietik aktiviteleri test edilecek plazma örnekleri ve tuzlu su 2 cc halinde deri altına enjekte edildi. Bu enjeksiyonlar 3 gün arka arkaya tekrar edildi. üçüncü günün sabahı son plazma ve tuzlu su enjeksiyonundan yaklaşık 6 saat sonra 2 mikro Ci/cc Fe<sup>59</sup> (Ferrisitrat) kuyruk veninden enjekte edildi. Yaklaşık 16-18 saat sonra 4. cü günde sıçanların kalbinden ponksiyonla 1,5 cc Liqueminli kan alındı. Bu kanın 1 cc sinden % Fe<sup>59</sup> ölçümü, geri kalan kısmında Hb, Hct, Erit, Ret tayinleri yapıldı.

% Fe<sup>59</sup> ölçümünde hayvanlara verilen 2 mikro Ci/cc Fe<sup>59</sup> standart olarak hazırlandı. Sıçanlardan alınan kan örneğindeki ve standart örnekteki radyoaktivite sayımı "Nuclear-Chicago Well Type" gamma ışınları spektrometresinde yapıldı. Bulunan değerlerden % Fe<sup>59</sup> tutulması aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\% \text{ Fe}^{59} \text{ tutul.} = \frac{\text{Kan örneği sayımı} \times (\text{Sıçan ağırlığı} \times 0,05)}{\text{Dolaşımdaki total aktivite sayımı}}$$

Bu formüldeki (Sıçan ağırlığı x 0,05) hayvanın total kan hacmi ile eş değerdedir. Dolaşımdaki total aktivite sayımı ise standart örnekteki değer ile aynıdır.

### Kan parametrelerinin tayini

Hemoglobin tayinleri "Coleman 295" Spektrofotometresinde yapılmıştır. Bulunan değerler standart cetvellerden gr/100 ml olarak okunmuştur. Hematokrit tayinleri kapiller tüp metoduna göre yapılmış ve % Hct olarak değerlendirilmiştir. Eritrosit sayımı Thoma sayma lamında 80 eritrosit karesi sayılarak yapılmıştır. Retikülosit tayinleri ise Brillant cresyl mavisi ile vital boyama yapılarak mikroskopta 1000 eritrosit sayılmış ve buna düşen retikülosit sayısı % de olarak ifade edilmiştir.

## İstatistik değerlendirmeler

İstatistik değerlendirmeler Hacettepe Üniversitesi bilgi işlem merkezinde yapılmıştır. Egzersiz uygulanan şahıslarda elde edilen değerlere eşler arası fark testi uygulanmıştır. Sıçanlardan elde edilen değerlere ise ortalamalar arası fark testi uygulanmış ve her iki testte de ortalamalar standart hatalar, standart sapmalar ve bu değerlere uyan T ve P değerleri. Student T testine göre hesaplanmıştır.

### *Bulgular*

Bulgularımız iki grupta toplanmaktadır.

I. Egzersiz uygulanan deneklerin fiziksel özellikleri ve egzersiz öncesi, egzersiz sonrası kan bulguları:

Tablo I ve Şekil 1 de görüldüğü gibi egzersiz yapan deneklerin egzersiz öncesi ve 5 saat sonrasında saptanan Hb, Hct, Erit, Ret değerleri her iki durumda da normal sınırlarda bulunmuştur. Eşler arası fark testi uygulandığında istatistiksel olarak bu değerler arasında önemli bir farklılığın olmadığı saptanmıştır.

II. Biyolojik test hayvanı olan sıçanlarda gözlenen kan bulguları:

Tabloda egzersiz öncesi (kontrol), egzersiz sonrası (deney) plazmalarının ve tuzlu suyun enjekte edildiği sıçanlarda gözlenen kan bulguları ve istatistiksel değerlendirmeler izlenmektedir. Tabloda verilen her değer, tuzlu suya ait değerler dışında iki sıçandan elde edilen sonuçların ortalaması olarak verilmiştir.

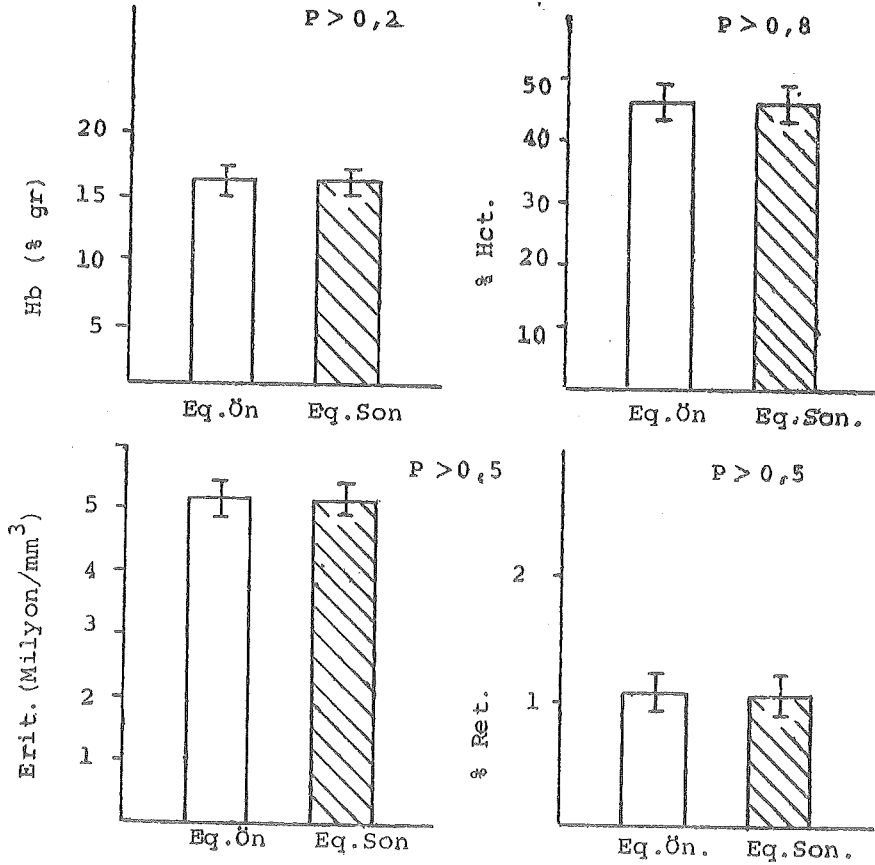
Tabloda kontrol, deney plazmalarının ve tuzlu su verilen sıçanlarda gözlenen kan değerlerinin karşılaştırmalarına ait istatistiksel önemlilikler görülmektedir. Bu tabloda görülen 1 den 15'e kadar olan sayılarla, Tablo II deki kan değerleri temsil edilmektedir.

Tablo II e III de görüldüğü gibi kontrol, deney plazmaları ve tuzlu su verilen sıçanlarda gözlenen ortalama Hb, Hct, Erit değerlerinde istatistiksel olarak, deney ve tuzlu su grubu hemoglobinleri arasındaki  $P < 0,01$  olan önemli farklılığın dışında diğer bulgular arasında önemlilik saptanamamıştır.

Ancak plazma eritropoietik aktivitesinin esas göstergesi olan %  $Fe^{59}$  tutulması ve % Retikülosit değerlerinde, Tablo II ve Şekil 2 de görüldüğü gibi önemli farklılıklar vardır. Sadece tuzlu su enjekte edilen sıçanlarda ortalama %  $Fe^{59}$  tutulması 0,10 dur. Egzersiz öncesi alınan plazmanın verildiği sıçanlarda ise bu değer ortalama 0,15 tir. Aynı şekilde egzersiz sonrası alınan plazmanın verildiği sıçanlarda 0,29 bulunmuştur. Buna göre deney grubu ile kontrol grubu arasında  $P < 0,001$  olarak, deney grubu

TABLO III

Karşılaştırılan Parametreler	İstatistiksel Önemlilik	Karşılaştırılan Parametreler	İstatistiksel Önemlilik
1-6	$P > 0,2$ Fark önemsiz	5-10	$P < 0,001$
1-11	$P > 0,05$ " "	5-15	$P < 0,01$
2-7	$P > 0,2$ " "	6-11	$P < 0,01$
2-12	$P > 0,2$ " "	7-12	$P > 0,5$ Fark önemsiz
3-8	$P > 0,2$ " "	8-13	$P > 0,2$ " "
3-13	$P > 0,8$ " "	9-14	$P < 0,001$
4-9	$P < 0,01$	10-15	$P < 0,001$
4-14	$P > 0,05$ Fark önemsiz		



Şekil 1

Egzersiz yapan deneklerin egzersiz öncesi ve sonrası kan değerlerinin karşılaştırmalarına ait grafikler ve istatistiksel değerlendirmeleri görülmektedir.



Şekil 2

Şekilde kontrol, deney plazmaları ve tuzlu su verilen sıçanlarda gözlenen % Fe<sup>59</sup> tutulması ve % Retikülosit değerlerinin karşılaştırmalarına ait grafik görülmektedir.

ile tuzlu su enjekte edilen grup arasında  $P < 0,001$  olarak önemli istatistiksel farklılık saptanmıştır. Diğer taraftan kontrol grubu değerleri ile tuzlu su enjekte edilen grubun değerleri karşılaştırıldığında  $P < 0,05$  olarak önemli bir farklılık görülmüştür.

Retikülosit değerleri bakımından tuzlu su verilen sıçanlarda % Retikülosit değeri ortalama 0,6, egzersiz öncesi plazması verilen (kontrol) grubunda ortalama 1,0 ve egzersiz sonrası plazması verilen (deney) grupta ise ortalama 2,4 olarak bulunmuştur. Gruplararası farklılıklar incelendiğinde egzersiz sonrası deney grubu ile tuzlu su grubu arasında ve yine deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki olarak sırasıyla  $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$  olan önemli bir farklılık saptanmıştır. Egzersiz öncesi kontrol grubu ile tuzlu su grubu arasında % Retikülosit bakımından fark çok azdır ve bu fark istatistiki olarak önemsizdir ( $P > 0,05$ ).

Sonuç olarak Tablo II ve Şekil 2 de % Fe<sup>59</sup> tutulması ve % Retikülosit değerlerinden anlaşılacağı gibi egzersiz yaptırılan deneklerde, egzersiz öncesine nazaran egzersiz sonrasında 5. saatte plazma eritropoietik aktivitelerinde önemli bir artış bulunmuştur.

### Tartışma

İnsanlarda egzersizin çeşitli vücut fonksiyonları üzerinde fizyolojik etkileri olduğu yapılan çalışmalarla belirlenmiştir. Düzenli yapılan egzersizlerin oluşturduğu kalıcı etkiler daha çok solunum, dolaşım, ve metabolizma fonksiyonları üzerinde yapılan yoğun çalışmalarla incelen-

22. Bozovic, L., Castenfors, J., and Pistacor, M.: Effects of prolonged, heavy exercise on urinary protein excretion and plasma renin activity, *Acta. Physiol. Scandinav.* **70**: 143, 1967.
23. Collier, J. G., Keddie, J., and Robinson, B. F.: Plasma renin activity during and after dynamic and static exercise, *Cardio. Res.* **9**: 323, 1975.
24. Fasola, A. F., Martz, B. L., and Helmer, O. M.: Renin activity during supine exercise in normotensives and hypertensives, *J. Appl. Physiol.* **21**: 1709, 1966.
25. Galbo, H., Hummer, L., Petersen, I. B., Christensen, N. J., and Bie, N.: Thyroid and testicular hormone responses to graded and prolonged exercise in man, *Eur. J. Appl. Physiol.* **36**: 101, 1977.
26. Kouppasalmi, K., Naveri, H., Rehunen, S., Harkonen, M., and Adlercreutz, J.: Effect of strenuous anaerobic running exercise on plasma growth hormone, cortisol, luteinizing hormone, testosterone, androstenedion, estrone and estradiol, *V. Steroid. Biochem.* **7**: 823, 1976.
27. Sutton, J. R., Coleman, M. J., Casey, J., and Lazarus, L.: Androgen responses during physical exercise, *Brit. Med. J.* **1**: 520, 1973.
28. Dessypris, A. G., Kouppasalmi, K., and Adlercreutz, H.: Plasma cortisol, Testosterone, androstenedion and Luteinizing hormone (LH) in a non-competitive marathon run, *J. Steroid. Biochem.* **7**: 33, 1976.
29. Few, J. D., Imms, F. J., and Weiner, J. S.: Pituitary-Adrenal response to static exercise in man, *Clin. Sci. Mol. Med.* **49**: 201, 1975.
30. Cashmore, G. G., Davies, C. T. M., and Few, J. D.: Relationship between increases in plasma cortisol concentration and rate of cortisol secretion during exercise in man, *J. Endocrinol.* **72**: 109, 1977.
31. Poland, J. L., Myers, T. D., Witorsch, R. J., and Brand, R. B.: Plasma corticosterone and cardiac glycogen levels in rats after exercise, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **150**: 148, 1975.
32. Sutton, J. R., Jones, N. L., and Toewes, C. J.: Growth hormone secretion in acid-base alteration at rest and during exercise, *Clin. Sci. Mol. Med.* **50**: 241, 1976.
33. Kacuba-Uscilko, H., Greenleaf, J. E., Kozlowski, S., Brzezinska, Z., Nazar, K., and Ziemba, A.: Thyroid hormone induced changes in body temperature and metabolism during exercise in dogs, *Am. J. Physiol.* **229**: 260, 1979.
34. Alexanian, R.: Erythropoietin and erythropoiesis in anemic man following androgens, *Blood.* **33**: 564, 1969.
35. Alexanian, R., Vaughn, W. K., and Ruchelman, M. W.: Erythropoietin excretion in man following androgens, *J. Lab. Clin. Med.* **70**: 777, 1967.
36. Fisher, J. W.: Erythropoietin, pharmacology, biogenesis and control of production, *Pharmacol. Rev.* **24**: 459, 1972.
37. Fisher, J. W., and Crook, J. J.: Influences of several hormones on erythropoiesis and oxygen consumption in the hypophysectomised rats, *Blood.* **19**: 557, 1962.
38. Fisher, J. W., Roh, B. L., and Halvorsen, S.: Inhibition of erythropoietic effects of hormones by erythropoietin antisera in mildly plethoric mice, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **126**: 97, 1967.
39. Meineke, H. A., and Crafts, R. C.: Further observations on the mechanism by which androgens and growth hormone influence erythropoiesis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **149**: 299, 1968.
40. Peschle, C., Sasso, G. F., Mastro berardino, G., and Conderelli, M.: The mechanism of endocrine influences on erythropoiesis, *J. Lab. Clin. Med.* **78**: 20, 1971.

41. Peschle, C., Rappaport, I. A., Sasso, G. F., Gordon, A. S., and Condorelli, M.: Mechanism of growth hormone (GH) action on erythropoiesis, *Endocrinology*. **91**: 511, 1972.
42. Zivny, J., Travnický, T., and Neuwirt, J.: Effect of exercise on production of erythropoietin in normal and hypoxic rats, *Am. J. Physiol.* **220**: 329, 1971.
43. Londerec, B. R., and Allaire, T.: Reticulocyte counts before and after exercise; Trained vs sedentary, *Int. Z. Angew. Physiol.* **27**: 226, 1969.
44. Mirand, E. A., Weintraub, A. H., Gordon, A. S., Prentice, T. C., and Grace, J. T. Jr.: Erythropoietic activity of untrated and deproteinized normal human plasma, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **118**: 823, 1965.
45. Bourgoigne, J. J., Gallagher, N. I., Perry, H. M. Jr., Kurz, L., Warnecke, M. A., and Donati, R. M.: Renin and erythropoietin in normotensive and in hypertensive patients, *J. Lab. Clin. Med.* **71**: 523, 1968.
46. Albritton, E. C.: Standart values in blood, Philadelphia, W.B. Saunders Company., 1952.
47. Dacie, J. V., and Lewis, S. M.: *Practical Haematology*, 4th. ed. London Churchill. 1968.
48. Deiss, A., Kurth, D.: Circulating reticulocytes in normal adults as determined by the methylene blue method, *Am. J. Clin. Path.* **53**: 481, 1970.
49. Frankel, S., and Reitman, S.: *Gradwohls clinical laboratory methods and diagnosis*, Ed. 6., St. Louis, C. V. Mosby. ss. 1132, 1963.
50. Greendyke, R. M.: A suggested revision of normal values for hemoglobin, hematocrit and erythrocyte count in healthy adult man, *Am. J. Clin. Path.* **37**: 429, 1962.
51. Hawkins, W. W., Speck, E., Leonard, V. G.: Variation of the hemoglobin level with age sex, *Blood*. **9**: 999, 1954.
52. Miale, J. B.: *Laboratory medicine, Hematology*. Ed. 3. St. Louis, C. V. Mosby. ss. 592, 1967.
53. Dukes, H. H.: *The physiology of domestic animals*, ss. 30., Balliere. Tindall and Cox. London, 1955.
54. Kolb, E.: *Physiologie des animaux domestiques*. (Vigot freres-Editeurs) 23. *Reu de l'Ekole de medecine.*, Paris VI. 1949.
55. Konuk, T.: *Pratik fizyoloji I*, A. Ü. Veteriner Fakültesi yayınları: 314 ders kitabı: 215, 1975.
56. Schalm O. W.: *Veterinary hematology*, Lea and Febiger. ss. 311-313, 1975.
57. Schermer, S.: *Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere* ss. 49, Johann Ambrosius barth/Verlag/Leipzig., 1958.
58. Rullier, J., Parodi, A.: *Laboratoire et diagnostic en medecine veterinaire*, (Vigot freres, Editeurs), 23 Rue d l'Ekolede-Medecine. Paris VI. ss. 140, 1968.
59. Fisher, J. W., Busuttill, R., Rodgers, G. M., Mujovic, V., Paulo, L., Fink, G., and George, W. J.: *Erythropoiesis: Proceedings of the fourth international conference on erythropoiesis*, (Nakao, K., Fisher, J. W., Takaku, F. Ed) ss. 325. University park press, Baltimore-London-Tokyo 1975.
60. Fried, W., Johnson, C., and Heller, P.: Observations on regulation of erythropoiesis during prolonged periods of hypoxia, *Blood*. **36**: 607, 1970.
61. Gordon, A. S., and Zanjani, E. D.: *Formation and destruction of blood cells*, (Greenwalt, T. J. and Jamieson, G. A. Ed). ss. 43. J. B. Lippincott. Comp. Philadelphia. Toronto., 1970.
62. Stohلمان, F. Jr., and Brecher, G.: Humoral regulation of erythropoiesis V. Relationship of plasma erythropoietin level to bone marrow activity, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **100**: 40, 1959.

# Yanıklı Hastalarda Nötrofil Bakteri Öldürme Yeteneğinin İncelenmesi ve Silvadene<sup>+</sup> Etkisinin Araştırılması\*

**Dr. Sevgi Yetgin\*\* / Dr. Mehmet Haberal\*\*\* /  
Dr. Nevzat Bilgin\*\*\*\***

Yanıklı hastalarda sepsis gibi ağır enfeksiyonlar ve bunun ciddi komplikasyonları, her türlü önleyici tedbirlere ve tıbbi bakıma rağmen engellenememiştir. Bilhassa *Pseudomonas aeruginosa* ile meydana gelen septisemiler, başlıca ölüm sebebi olarak devam etmektedir.<sup>1,2</sup>

Bu çalışmada yanıklı hastalarda Polimorf nüveli nötrofillerin (PMN') aynı anda gram (+) (*Staph aureus*) ve gram (-) (*P. aeruginosa*) bakterileri öldürme yeteneği incelenmiştir. Böylece *P. aeruginosa* enfeksiyonları'nın hastalarda yaygın olmasında ve ciddi sonuçlar doğurmasında bakterisidal fonksiyon bozukluğunun ne derece etkin olduğu gösterilmek istenmiştir. Bunun yanısıra hastalara tatbik edilen gümüşlü pomatın (Silvadene) PMN'lerin bakterisidal kapasitesi üzerine olan etkisi incelenmiştir.

## *Metaryel ve Metot*

Çalışma grubu yaşları 1-70 yıl arasında değişen 30 hasta ve 30 sağlam kontrolden oluşmaktadır. Hastaların yanık sahaları vücut yüzeyinin % 7-95 i arasında olup 1°inci ile 3°ncü arasında değişmektedir. Bakterisidal kapasite, hastalara silvaden tedavisi tatbik edilmeden ve silvaden tedavisine başladıktan 4-10 gün sonra olmak üzere incelenmiştir.

+ Gümüş Sulfadiazine

\* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Pediatri-Cerrahi Bilim Dalları Ortak Çalışması.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Doçenti.

\*\*\* Aynı Fakülte, Cerrahi Doçenti.

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



Hasta PMN'lerin *S. aureus* öldürme kapasitesi tedaviden önce 23, tedaviden sonra 20 hastada; *P. aeruginosa*'yı öldürmesi ise tedaviden önce 18, tedaviden sonra 15 hastada incelenebilmiştir.

Hastaların 8 inde tedaviden önce ve sonra her iki bakteri ile aynı zamanda çalışma olanağı elde edilmiştir.

Bakterisidal kapasite tayini Quien'nin<sup>3</sup> tarif ettiği metot esas alınarak yapılmıştır. Bakteri PMN karışımı 2-3/1 oranında hazırlanmış ve 37° de enkübe edilmiştir. Bu zaman sürecinde PMN'ler tarafından öldürülemeyen canlı bakterilerin inkübasyon başlangıcındaki miktara göre yüzdesi bakterisidal kapasite olarak kabul edilmiştir. Hasta ve kontroller eş zamanlı olarak çalışılmıştır. Hastaların hepsinde hemoglobün (Hb), beyaz küre (BK) seviyeleri tayin edilmiş ve yanık bölgesinden kültür yapılmıştır.

### *Bulgular*

Tablo I de hastalarla ilgili bazı klinik ve laboratuvar bulgular özetlenmiştir. Bakterisidal kapasite incelendiğinde tedavi edilmemiş 23 hastanın 16 sında (% 69.5) bu fonksiyonun *S. aureus*a karşı azalmış olduğu gözlenmiştir. Diğer 7 hastanın 5 inin ise yanık sahası vücut yüzeyinin % 20 sinin altında (hafif) olan hastalardan oluştuğu saptanmıştır. Tüm grupta hafif derecede yanığı olan vaka sayısı 8 olup bunların ikisinde bakterisidal kapasite azalmış olarak bulunmuştur. Tedaviden sonra çalışılan 20 hastanın hepsinde *S. aureus*a karşı bakterisidal kapasitenin azaldığı görülmüştür. Tedaviden önce ve sonra elde edilen değerler kontrollere göre önemli azalma göstermiştir ( $P < 0.001$ , Tablo II). Bakterisidal kapasite *P. aeruginosa*'ya karşı incelendiğinde tedavi görmemiş 18 hastanın 9 unda (% 50) azalmış olarak tesbit edilmiş olup, kontrollere göre bu azalmanın önemli olduğu saptanmıştır. ( $P < 0.01$ , Tablo III). Bu grupta hafif derecede yanığı olan 6 hastanın 1 tanesinde bakterisidal kapasitenin azaldığı tespit edilmiştir. Bununla beraber yanık sahası vücudun % 35 ve 45 ini kapsayan 2 hastada bu fonksiyon normal düzeylerde saptanmıştır. Tedavi görmüş 15 hastanın 10 unda (% 66.6) *P. aeruginosa*'ya karşı bakterisidal kapasitenin daha belirgin şekilde azaldığı gözlenmiştir ( $P < 0.001$  Tablo III). Yanık yüzeyi % 20 nin üzerinde olan 8 hastada tedaviden evvel ve sonra her iki bakteriye karşı aynı anda yapılan çalışmada, tedavi sonrasında öncesine göre hem *S. aureus* ( $P < 0.02$ ) hem *P. aeruginosa* ( $P < 0.01$ ) için bozukluğun arttığı görülmüştür. (Tablo II ve III).

Çalışmada yanık miktarı ile bakterisidal kapasite arasında orantılı olarak korelasyon tespit edilmiştir ( $r + 0.51$ ).

**TABLO I**  
BAZI KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ HASTALARDAKİ DAĞILIMI

Yaş ve Cins Ort $\pm$ 1 S. D.	Yanık sahası Ort $\pm$ 1 S. D.	Yanıktan yapılan ilk kültür	Hematolojik bulgular Ort $\pm$ 1 S. D.
27.2 $\pm$ 21.1	29 $\pm$ 28.4	P. aeruginosa (13)	BK: 5890 $\pm$ 2720/mm <sup>3</sup>
Erkek : 19	% 20 nin $\downarrow$	E. coli (7)	Hb: 13.1 $\pm$ 2.7 g/dl.
Kadın : 11	(8)*	S. aureus (5)	
	% 20-50	Proteus (4)	13.1 $\pm$ 2.7
	(19)	Aerobacter (3)	
	% 50 nin $\uparrow$	B. Hem. St. (1)	
	(3)	Üreme yok (3)	

\* Parentez içindeki rakamlar vaka sayısını göstermektedir.

**TABLO II**  
BAKTERİSİDAL KAPASİTENİN\* S. AUREUSA KARŞI İNCELENMESİ

	Tedaviden evvel Ort. $\pm$ 1 S. D.		Tedaviden sonra Ort. $\pm$ 1 S. D.	
Hastalar	26.6 $\pm$ 18 (23)**		44.4 $\pm$ 13.1 (20)	
Kontroller	9.8 $\pm$ 5.3 (23)	P < 0.001	11.3 $\pm$ 3.9 (20)	P < 0.001
Hastaların tedaviden evvel ve sonra karşılaştırılması	27.8 $\pm$ 19 (8)		41 $\pm$ 15 (8)	P < 0.02

\* 120 dakikalık inkübasyondan sonra canlı kalan bakterilerin % miktarı

\*\* Vaka sayısı

**TABLO III**  
BAKTERİSİDAL KAPASİTENİN\* P. AERUGINOSAYA KARŞI İNCELENMESİ

	Tedaviden önce Ort $\pm$ 1 S. D.		Tedaviden sonra Ort $\pm$ 1 S. D.	
Hastalar	15 $\pm$ 10.8 (18)**		29.8 $\pm$ 17.3 (15)	
Kontroller	5.7 $\pm$ 4 (18)	P < 0.01	9.4 $\pm$ 3.7 (15)	P < 0.001
Hastaların tedavi önce ve sonrası karşılaştırılması	13.3 $\pm$ 10.1 (8)		22.8 $\pm$ 13.5 (8)	P < 0.01

\* 120 dakikalık enkübasyondan sonra canlı kalan bakteri % si

\*\* Vaka sayısı

### Tartışma

Organizmanın bakteri enfeksiyonlarına karşı korunmasında PMN'lerin önemi büyüktür. Yapılan çalışmalarla yanıklı hastalarda PMN'lerin bakterisidal kapasitesinin azaldığı gösterilmekle beraber<sup>4</sup> gram(-) bakterilerle özellikle *P. aeruginosa* ile enfeksiyonların daha sık meydana gelme nedeni açıklanamamıştır. Mc Even ve arkadaşları<sup>5</sup> hayvanlarda tecrübi olarak *P. aeruginosa*ya karşı bakterisidal kapasiteyi incelemişlerdir. Yanıklı hastalarda PMN'lerin gram(-) bakteriler için bakterisidal kapasite ve kemotaksik aktivitesinin azaldığı tesbit edilmesine rağmen<sup>6</sup> *P. aeruginosa*ya karşı bu defektin daha fazla olduğu gösterilmemiştir. Klinik bulgulara göre yanıklı hastalarda bakterisidal kapasitenin *P. aeruginosa* için *S. aureusa* göre daha bozuk olması beklenirdi. Halbuki çalışmamızda beklenenin aksi sonuca varılmıştır. Bu nedenle sık *P. aeruginosa* enfeksiyonların da azalmış bakterisidal kapasitenin ötesinde bir sebebin, örneğin bakterinin hızlı ve yaygın üreme karakterinin sorumlu olacağı düşünülebilir.

Bakterisidal bozukluk ile yanık miktarı arasında korelasyonun tespit edilmesi, yanık sahası geniş olan hastaların enfeksiyonlara öncelikle namzet olacaklarına işaret etmektedir. Bununla beraber hafif derecede yanıkları olan 2 hastada her iki bakteri için bakterisidal kapasitenin azalması, geniş yanıkları olan 2 hastada ise bu fonksiyonun normal hudutlarda bulunması host cevabının farklı olması ile yorumlanabilir.

Tedaviden sonra bakterisidal kapasitenin daha da bozulması silvadenenin etkisi ile ilgili görülmüştür. Araya giren enfeksiyonların bu bozukluğu arttırmada etkin olacağı düşünülürse de,<sup>7</sup> hastaların çoğunda tedaviden önce yara enfeksiyonu tespit edildiğinden tedaviden sonra bozukluğun artmasında bu enfeksiyonların sorumlu olamayacağı izlenimi alınmıştır. Muhtemelen silvadenenin toksik tesirinin PMN'lerin metabolizmasını değiştirdiği ve fonksiyonların bozulduğu düşünülebilir. Neticede bu çalışma ile yanıklı hastalarda PMN'lerin gram (+) ve gram(-) bakterileri öldürme yeteneğinin azaldığı gösterilmiştir. Fakat *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının sıklıkla görülmesinde bakterisidal fonksiyon bozukluğundan çok bakterinin kendi özelliklerinin etkili olacağı sonucuna varılmıştır. Ayrıca silvadene tedavisinin bakterisidal fonksiyonunu azaltması nedeniyle, ilacın kullanılmasında bu noktanın hatırdan tutulmasının önemli olacağı ortaya çıkarılmıştır.

### Özet

Bu çalışmada yaşları 1-70 yıl arasında değişen 1°inci ile 3°üncü yanıkları olan 30 hastada gram (-) (*P. aeruginosa*) ve gram (+) (*S. aureus*)

bakterilere karşı polimorf nüveli nötrofillerin bakteri öldürme yeteneği incelenmiştir. Çalışma silvadene tedavisinden önce ve sonra yapılmıştır. Bakteri öldürme yeteneği azalmış olarak tespit edilmekle beraber, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının daha sık görülmesinden bakteri türünün sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Silvadenin bu fonksiyonu azalttığı da saptanmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Alexander, J. W., Fisher, M. W., MacMillan, B. G., and Altemeier, W. A.: Prevention of invasive pseudomonas infection in burns with a new vaccine. Arch. Surg., 99: 249, 1969.
2. Lindberg, R. B., Curreri, P. W., and Pruitt, B. A. Jr.: Microbiology of burns treated with carbenicillin: clinical and experimental observation. J. Infect. Dis., 122 (suppl. 1): 34, 1970.
3. Quie, P. G., White, J. G., Holmes, B. et al.: In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leukocytes. Diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. J. Clin. Invest., 46: 668, 1967.
4. Alexander, J. W. and Wixon, D.: Neutrophil dysfunction and sepsis in burn injury. Surg. Gynecol. Obstet. 130: 431, 1970.
5. MacEven, D. D., Blair, P. Et al.: Correlation between Pseudomonas burn wound infection and granulocyte antibacterial activity. Infect. Immun. 13: 1360, 1976.
6. Ransjo, U., Forsgren, A., Arturson, G.: Neutrophil leukocyte function and wound bacteria in burn patients. Burns, 3: 171, 1977.
7. Solberg, C. D. and Helum, K. B.: Neutrophil granulocyte function in bactericidal infections. Lancet, 2: 727, 1972.

# İlaç Şekillerinde Biyoyararlanım ve Biyolojik Eşdeğerlik

Dr. A. Atillâ Hıncal\*

## Giriş

Farmasötik bilimler araştırma ve uygulama alanlarında son 15-20 yıldır üzerinde en çok durulan konulardan biri, biyoyararlanım ve biyolojik eşdeğerlik konusudur. Bugün artık açıkça kabul edilmektedir ki aynı etken maddeyi, aynı miktarda içeren, dolayısıyla kimyasal olarak eşdeğer olan preparatlar, klinik cevap ya da ulaşılan kan düzeyi olarak ölçülen terapötik performansları yönünden aynı değillerdir. Bazı hallerde fark çok önemli değildir, fakat bazı hallerde farklar gerçekten önemlidir ve hatta tehlikeli klinik sonuçlara yol açabilir.<sup>1-9</sup> Bu konudaki literatür kanıtları büyük bir artış göstermektedir ve bu kanıtların ağırlığı ilaç geliştirici ve uygulayıcılarını olduğu kadar yönetici ve denetleyici kuruluşları da uyarmaya ve yöneltmeye yeterli düzeydedir.

## *Biyoyararlanım Kavramının Gelişmesi-Evrimi ve Tanımlamalar*

Biyoyararlanım nisbeten yeni bir kavramdır. 1945'lerde Oser ve arkadaşları,<sup>10</sup> farmasötik preparatlardaki suda çözünen vitaminlerin biyoyararlanımlarının tayini gereksinimini ortaya koymuşlardır. Bu yaklaşım 1954'lerde Kanada Besin ve İlaç Direktörlüğü tarafından benimsenmiş, çeşitli ilaçların biyoyararlanımı üzerine bir dizi makale yayınlanmıştır.<sup>11-14</sup> İlaç çalışmalarına kinetik teorinin uygulanışı 1924'de Widmark'a kadar gider.<sup>15</sup> Daha direkt çalışmalar 1937'de Teorell<sup>16,17</sup> ve 1950'de Dominguez<sup>18</sup> ile olmuştur. Biyoyararlanım problemlerine kinetiğin uygulanışı konusunda bugünkü yoğun ilgi ise Swintosky ve arkadaşlarının<sup>19</sup> 1956'daki çalışmaları ile başlamıştır.

\* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Galenik Farmasi Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Biyolojik yararlanım ile ilgili tartışmalara girmeden önce ilgili terimler şöyle tanımlanabilir:

**Biyofarmasötik:** İlacın veya ilaç şeklinin özellikleri ile biyolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırma alanıdır. Bir başka deyişle, bir ilacın çeşitli ilaç şekillerinden salıverilmesi ile absorpsiyon hız ve derecesini etkileyen faktörlerin araştırılması alanıdır.

**Farmakokinetik:** İlaçların absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım kinetiklerinin çalışılması alanıdır. Bir başka deyişle farmakokinetik, biyofarmasötüğün nicel olarak çalışılmasında kullanılan bir araçtır.

**Biyoyararlanım:** Etken maddenin bir ilaç şeklinden absorbe olma hız ve derecesinin ölçüsüdür.

**Farmasötik Eşdeğerlik:** Aynı etken maddeyi aynı ilaç şeklinde, eşit miktarda ve şekilde içeren, farklı yapımcılardan kaynaklanan ilaç şekilleri farmasötik olarak eşdeğerdir.

**Farmasötik Alternatif:** Aynı etken maddeyi farklı ilaç şekillerinde eşit olmayan miktar ve şekilde içeren ilaç preparatlarıdır.

**Biyolojik Eşdeğerlik:** Benzer molar dozlarda, benzer deney koşullarında tek veya tekrarlanan dozlarda verildiklerinde, etken maddenin absorpsiyon hız ve derecesi yönünden önemli farklar göstermeyen farmasötik olarak eşdeğer veya farmasötik olarak alternatif preparatlarıdır.

#### *Biyoyararlanımın Önemi ve Etkileyen Faktörler*

Bir ilacın klinik etkinliği etken maddenin sistemik dolaşıma ulaşımı, dolayısıyla absorpsiyon hız ve derecesi tarafından büyük ölçüde etkilenir. Bir preparatın absorpsiyon özellikleri, dolayısıyla ilacın terapötik performansı formülasyonda kullanılan materyel ve yöntemlerle büyük ölçüde değişebilmektedir. Nitekim son yıllarda aynı ilacın farklı yapımcılar tarafından yapılan kimyasal olarak eşdeğer preparatları arasında terapötik yararlanım farklarının olduğu açıkça ortaya çıkmıştır. Bu nedenlerle gerek yeni ilaç geliştirme ve formülasyon çalışmaları ile kalite kontrol çalışmalarında<sup>20-23</sup> gerekse kullanılmakta olan ilaçların değerlendirilmesinde biyoyararlanımın, bir başka deyişle farmasötik ilaç şeklinin belirli bir dozunun verilmişinden sonra vücutta yararlanılabilen miktarının saptanması zorunluğu vardır.

Bir ilacın biyoyararlanımı bir çok faktör tarafından etkilenen bir çok prosesin sonucudur. Şekil 1'de farmasötik bir ilaç şeklinin vücuda alınımından sonra uğradığı biyolojik etkiye kadar giden kompleks olaylar özetlenmiştir.<sup>24</sup> Görüldüğü gibi özellikle oral olarak kullanılan ilaçların biyoyararlanımını etkileyen farmasötik ve fizyolojik faktörler çok ve çeşitlidir.

İlacın absorpsiyon, dağılım, depolanma, biyotransformasyon ve atılımını etkileyen çeşitli fizyolojik faktörler, yaş, cins, ağırlık, hastalık durumu, gastrik boşalma, gastrointestinal motilite, diyet gibi hastaya ait faktörler biyoyararlanımı etkiler. Ancak bunlar bu derlemenin konusu dışında bırakılacak, sadece fizikokimyasal ve farmasötik faktörlerden söz edilecektir.

### **Fizikokimyasal Faktörler**

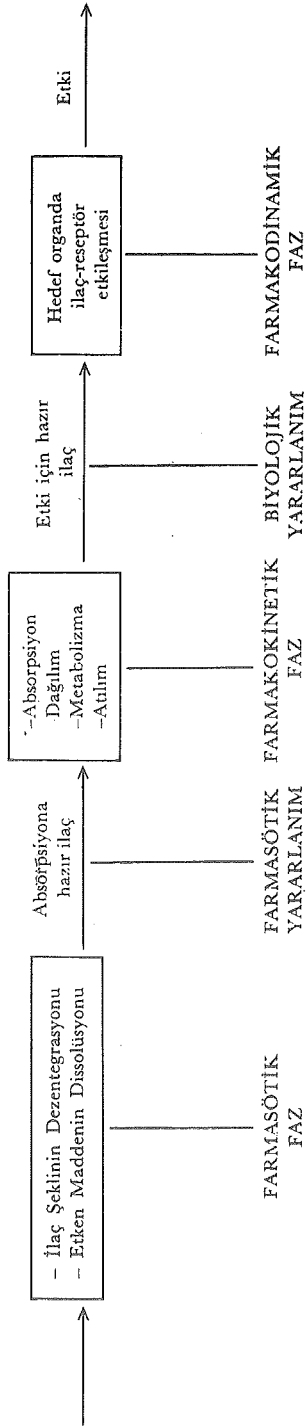
#### *1. Dissosiyasyon sabitesi ve lipitte çözünürlük*

Zayıf elektrolitlerin absorpsiyon hızı biyolojik sıvıdaki noniyonize fraksiyonlarının konsantrasyonu ile orantılıdır. Dolayısıyla genellikle zayıf asit veya baz yapısında olan ilaçların absorbe edilebilecek fraksiyonlarının konsantrasyonu, ilacın pKa'sının ve absorpsiyon yerindeki pH'nın bir fonksiyonudur. Ayrıca ilacın partiyon katasayısı (lipit/su) ile absorpsiyon derecesi arasında iyi bir korelasyon vardır. Lipit/su partiyon katsayısı, bazına kıyasla 180 kez yüksek olan eritromisin propiyonat'ın biyoyararlanımı 2-4 kez daha yüksektir.<sup>25</sup>

#### *2. Dezentegrasyon ve dissolüsyon hızı*

Bir ilacın absorbe edilebilmesi için çözelti haline geçmesi ve absorpsiyon yerine, absorbe edilebilir bir kimyasal şekilde ulaşması gereklidir. Bir ilacın katı bir ilaç şeklinden absorpsiyonundaki aşamalar Şekil 2'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi absorpsiyon prosesinde ilk aşama, ilaç şeklinin dezentegrasyonu olup ilaç partikülleri veya formülasyon katkı maddelerini de içeren ilaç agregatları serbest hale geçer. Bunu takiben dissolüsyon aşaması ile ilaç biyolojik sıvıdaki çözeltisi haline geçer. Dolayısıyla absorpsiyonun ilk basamağı olan dissolüsyon hızını etkileyen faktörler biyoyararlanımı büyük ölçüde etkiler.

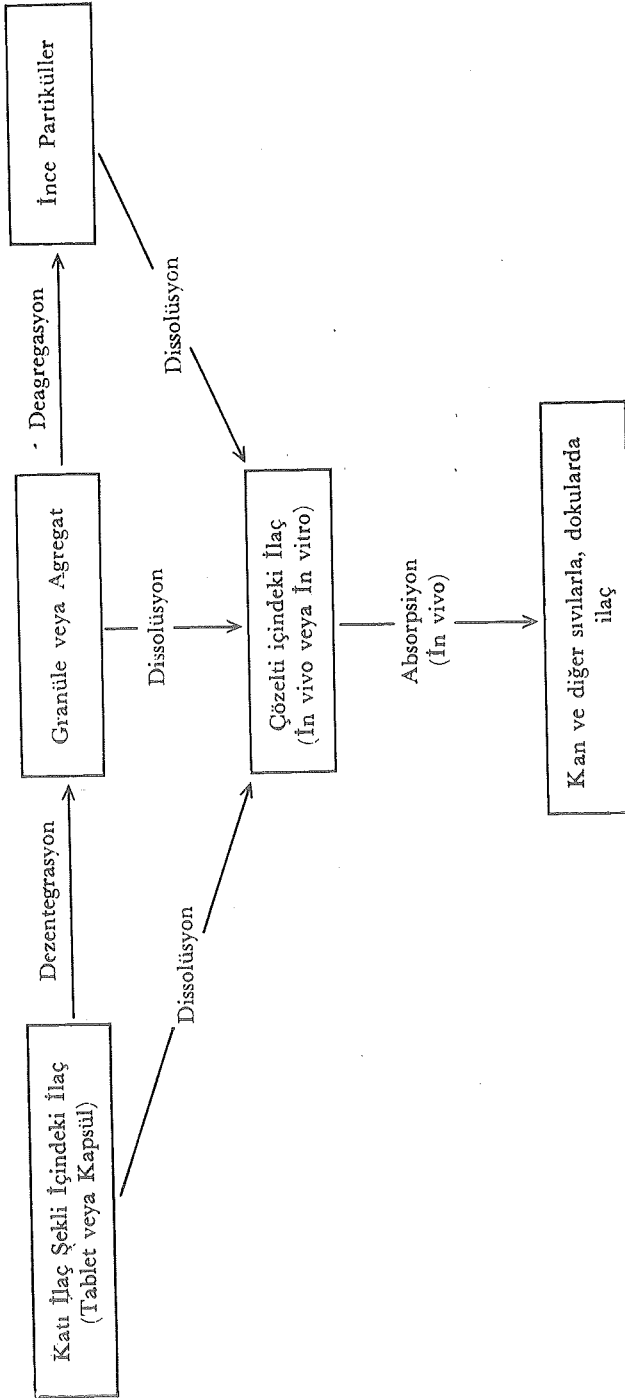
**a. Çözünürlük:** Zayıf bir elektrolitin çözünürlüğü pH'nın bir fonksiyonu olarak değişir. Dolayısıyla gastrointestinal kanalın çeşitli kısımlarında dissolüsyon farklı olacaktır. Örneğin tamponlanmış aspirin preparatlarının biyoyararlanımı yüksektir.<sup>26</sup>



Şekil 1

Bir ilacın vücuda alındıktan sonra biyolojik etkisinin başlamasına kadar geçirdiği aşamalar.





Şekil 2

Bir ilacın katı bir ilaç şeklinden absorpsiyonundaki aşamalar.

**b. Tuz şekli:** İlaçların tuz şekillerinin dissolüsyon hızı baz veya asit şekillerine kıyasla daha yüksektir. Bu, tuzların katı ilaç şeklini saran difüzyon tabakasının pH'sını değiştirme yeteneğine bağlıdır. Nitekim, zayıf asidik olan novobiosin'in sodyum tuzunun absorpsiyonu, kalsiyum tuzunun 2 katı, serbest asit şeklinin 5 katıdır.<sup>27</sup> Penisilinlerde dissolüsyon hızları:

Potasyum penisilin V > kalsiyum penisilin V > penisilin V sırasını takibeder.<sup>28</sup> Tolbutamid sodyum tuzunun dissolüsyon hızı serbest asit şeklinin 5000 katıdır.<sup>29</sup> Sekobarbitalin uyku indüksiyonu süresi 40 mg/kg dozda, 23 dakika iken, sodyum tuzununki 8 dakikadır.<sup>30</sup>

**c. Partikül büyüklüğü:** Dissolüsyon hızı ilacın etkin yüzey alanı ile doğru orantılıdır. Maddenin çözünürlüğü azaldıkça partikül büyüklüğünün önemi artar. Griseofulvin partiküllerinin yüzey alanı 6 katı arttırıldığında absorpsiyon derecesi 2.5 defa artar.<sup>31</sup> Partikül büyüklüğüne bağlı biyoyararlanım farkları gösteren diğer ilaçlar sulfadiazin, fenotiazin, difenilhidantoin, kloramfenikol, tolbutamid, dikumarol, spironolakton ve fenasetindir.<sup>32-34</sup>

**d. Kristal ve solvat şekilleri:** İlaçların polimorf şekilleri kimyasal olarak ayırdeedilememekle birlikte önemli dissolüsyon farkları, dolayısıyla farklı absorpsiyon özellikleri gösterirler.<sup>25</sup> Amorf şekillerinin de çözünürlükleri kristal şekillerine göre daha yüksektir. Nitekim, kristal kloramfenikol<sup>35</sup> ve novobiosin<sup>36</sup> biyolojik olarak aktif değillerdir.

Glutetimid'in susuz şeklinin dissolüsyon hızı, hidratına kıyasla yüksektir,<sup>37</sup> prednisolon'un organik solvatları ise ana maddeye kıyasla 5 kat yüksek absorpsiyon hızı gösterirler.<sup>38</sup>

Dissolüsyon farklarının biyoyararlanıma etkisi pek çok örnekle gösterilmiştir. Lozinski,<sup>39</sup> aynı yapımıcının dikumarol tabletlerinde terapötik aralığın altında ya da üstünde protrombin düzeylerine sebep olan formülasyon değişikliğinin, partikül büyüklüğü farklarına bağlı dissolüsyon farklarından olduğunu bildirmiştir. Tolbutamid'in 2-7,6 dakika olan dissolüsyon hızının aynı preparatın dağıtıcı konsantrasyonun düşürülmesi ile 38-103 dakikaya çıktığı gösterilmiştir.<sup>40</sup> İki farklı yapımıcının prednison tabletleri ile dramatik sonuçlar gözlendiği bildirilmektedir.<sup>41</sup> Artrit tedavisi için iki farklı yapımıcının prednison tabletlerini kullanan hastada iyileşme, birinden diğerine geçişle durmuş, tekrar ilkinde dönüldüğünde düzelme görülmüştür. Sonuçta her iki tabletin dissolüsyon farklarının büyük olduğu (3-10 dakika ile 50-150 dakika) saptanmıştır. Bu bulgular U.S.P.'ye prednison için, yeni bir dissolüsyon hızı yöntemi ilave edilmesine neden olmuştur.<sup>4</sup>

### 3. Gastrik stabilite

İlaçların gastrointestinal kanaldaki stabiliteleri biyoyararlanım yönünden önemlidir. Örneğin penisilin G midede hidrolizle inaktive edilir. pH profili çalışmaları ile elde edilecek verilere dayanılarak, gastrointestinal kanalın farklı yerlerindeki pH koşullarının sebep olabileceği inaktivasyonları önleyecek formülasyon ve ilaç şekilleri hazırlanabilir.

### Farmasötik Faktörler

#### 1. Katkı maddelerinin etkisi

İlaçlar, farmasötik ilaç şekli içindeki inert veya aktif diğer bileşiklerle etkileşebilirler. Bu etkileşmeler, absorpsiyon yerindeki ilaç konsantrasyonunu azaltmaları nedeniyle önemlidir.

**a. Kompleksleşme ve adsorpsiyon:** Sık görülen kompleksleşme olayı genellikle zambak, sellüloz türevleri, noniyonik surfaktanlar ve benzerleri gibi makromoleküler katkı maddeleri ile olur. Bu komplekslerin stabilitesi genellikle düşükse de kontrol edilmezse ciddi biyoyararlanım problemlerine neden olabilirler. Örneğin tetrasiklinlerin absorpsiyonu metal iyonları ile azalır. Tetrasiklin kapsüllerinde inert dolgu maddesi olarak kullanılan dikalsiyum fosfatın biyoyararlanımı önemli ölçüde düşürdüğü gösterilmiştir.<sup>42</sup> Difenilhidantoin tabletlerinde katkı maddesi olarak kullanılan kalsiyum sulfatın yerine laktoz kullanımının aynı yapımcının farklı yapım serilerinde farklı biyoyararlanıma hatta bazı hastalarda ağır toksisiteye sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Digoksin formülasyonunun değiştirilmesi ile ise % 100 biyoyararlanım artışı saptanmıştır.<sup>44</sup>

Fenobarbital, PEG 4000 ile çözünürlüğü az bir kompleks verir,<sup>45</sup> amfetamin, CMC-sodyum ile yararlanımı büyük ölçüde az olan bir kompleks yapar.<sup>46</sup>

Çeşitli ilaçlar, örneğin fenotiazin'ler, talk ve kaolen gibi silikatlar tarafından adsorbe edilirler. Thiamin ve riboflavin'in yararlanımının inert bir dolgu maddesi tarafından adsorpsiyonu ile inhibe edildiği gösterilmiştir.<sup>10</sup>

**b. Yüzeysel aktif ajanlar:** En çok kullanılan katkı maddelerindedirler. Tozların ıslanabilirliğini arttırırlar, özellikle hidrofobik tozların yüzeyinde havanın uzaklaştırılmasına yardım ederler ve böylece çözünürlük artışına sebep olurlar. Etkileri oldukça seçicidir. Bazı ilaçların çözünürlüğünü kompleks oluşumu ile arttırırlar. Ancak iç yüzey doygunluk konsantrasyonu üzerinde oluşturdukları kolloidal agregatlar: miseller, absorpsiyon gecikmesine sebep olurlar. Örneğin polisorbata 80, düşük konsantrasyonlarda sekobarbitalin absorpsiyonunu arttırırken,

yüksek konsantrasyonda azalır.<sup>47</sup> Ancak misel içindeki ilaç konsantrasyonu, çözünme için gerekenden fazla ise miselden dışarı ilaç çıkışı olur ve bu absorpsiyonu arttırır.<sup>48</sup>

**c. Viskozite:** Viskozite, moleküllerin partikül yüzeylerinden difüzyonunu azalttığı için difüzyon hızı ve dissolüsyon hızını azaltır. Örneğin sodyum salisilat sulu çözeltilerinden absorpsiyon % 2 metil sellüloz ilavesi ile azalır.<sup>49</sup>

## 2. *Farmasötik ilaç şeklinin etkisi*

İlacın verildiği farmasötik ilaç şekli, ilaç şeklinden salıverilme hızına bağlı olarak biyolojik yararlanımı büyük ölçüde etkiler. Aynı ilacın farklı ilaç şekillerinde kullanımı ile gastrointestinal absorpsiyonda büyük farklar gözlenebilir, örneğin spironolakton'un çeşitli ilaç şekillerinde formülasyonu ile 64 kezlik farklar bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Biyoyararlanım ilaç şekillerinde şu sıra ile azalır: çözeltiler > süspansiyonlar > kapsüller > tabletler > kaplanmış tabletler.

**a. Çözeltiler:** Gastrointestinal absorpsiyonda en iyi sonuç çözeltilerle alınır. Ancak viskozite, tersinir kompleksleşme ve misel oluşumu ile kimyasal stabilite, absorpsiyonu etkiler.

**b. Süspansiyonlar:** Bu ilaç şekillerinde absorpsiyon hızı dissolüsyon hızı ile sınırlıdır. Ancak büyük yüzey alanı, katı ilaç şekillerine kıyasla daha yüksek dissolüsyon hızı sağlar. Fenoksibenzilpenisilinin süspansiyonları, kapsül ve tablet şekillerine kıyasla yüksek absorpsiyon hızına sahiptir.<sup>51</sup> Süspansiyonlarda biyoyararlanımı etkileyen kritik faktörler: partikül büyüklüğü, absorbe edilemeyen kompleks oluşumu, kristal şekli ve viskozitedir.

**c. Kapsüller:** Sert kapsüllerden absorpsiyon büyük ölçüde formülasyona bağlıdır. Partikül büyüklüğü, seyreltici ve dolgu maddelerinin cinsi, dolgu maddeleri ile etkileşme ve kristal şekli, kapsüllerden absorpsiyonu etkiler.<sup>52</sup>

**d. Tabletler:** Tabletler en çok kullanılan ilaç şekilleri olmakla birlikte biyoyararlanım yönünden en çok sorun yaratan preparatlardır. Gerek formülasyon bileşenleri, gerekse işleme yöntemleri tabletlerden biyoyararlanımı büyük ölçüde etkiler. Kompresyon basıncı, bağlayıcı cinsi ve konsantrasyonu, kaydırıcı ve dolgu maddeleri ile dağıtıcılar, tablet dağılımını (dezentegrasyon) ve dissolüsyonunu etkileyen faktörlerdir.

Bağlayıcı maddeler genellikle dissolüsyon hızını azaltır. Fakat hidrofilik bağlayıcılar, hidrofobik bir ilacın çözünürlüğüne katkıda bulunurlar. Hidrofilik tablet kaydırıcıları da aynı şekilde dissolüsyon hızını arttırmırlar.<sup>53</sup> Tablet dağılma zamanı ile kompresyon basıncı ve tablet sertliği arasında doğru bir orantı vardır.<sup>54</sup>

**e. Kaplanmış Tabletler:** Kaplama materyeli ilaç ile biyolojik sıvı arasında ilave bir engel oluşturduğundan preparatın dağılımı ve dissolüsyon hızlarını azaltıp biyoyararlanımı etkiler. Bu açıdan film kaplı tabletler drajelerden daha yüksek biyoyararlanım sağlarlar. Enterik tabletler ise biyoyararlanımları, özellikle gastrointestinal bölge değişkenleri ile büyük ölçüde etkilenen ilaç şekilleridir.<sup>55, 56</sup>

Yerel tatbik şekilleri ile parenteral preparatlarda biyoyararlanım, birçok fizyolojik faktörle birlikte etken maddenin fizikokimyasal özellikleri, kullanılan taşıyıcı-çözücü cinsi ve pH tarafından etkilenir.<sup>57</sup>

Görüldüğü gibi sözü edilen tüm bu faktörler bir ilaç preparatının terapötik etkinliğini ve klinik yanıtını etkileyecek biyoyararlanım farklarına sebep olabildiği gibi, kimyasal olarak eşdeğer ilaç şekillerinin farklı yapımcılar tarafından yapımında ve hatta aynı yapımcının farklı yapım serilerinde ortaya çıkan biyoyararlanım farklarından, dolayısıyla biyolojik eşdeğerlik farklarından sorumludur.

### *Biyoyararlanımın Ölçülmesi*

Biyoyararlanım kavramının temel kısmı ilacın genel dolaşıma absorbe edilmesidir. Absorpsiyon işlemindeki iki temel bileşen: absorpsiyon hızı ve absorbe edilen ilaç miktarı olduğuna göre, biyolojik yararlanım bir ilacın absorpsiyon hız ve derecesinin bir ölçüsüdür. Dolayısıyla biyoyararlanım kavramı, ilacın verilmesini takiben ölçülen bazı özgül parametrelerin-ki, bu genellikle seri halde alınan kan ve idrar örneklerinde ölçülen ilaç konsantrasyonudur- ilacın klinik etkinliği ile korele edilebileceği varsayımına dayanır. Her ne kadar ideal bir terapötik ya da biyolojik eşdeğerlik çalışması için, klinik çalışmalarla etki ve potensin dikkatle ölçülmesi gerekli ise de bu pratik nedenlerle olanaksızdır. Çünkü böyle testler hem kompleks ve pahalıdır, objektif ölçüm yöntemleri yoktur ve hem de hastalık halinin özellikleri yönünden aynı düzeyde büyük bir hasta popülasyonu gerektirir. Bu durumda ideale en yakın yaklaşım kan (veya idrar) düzeyi ölçümleri olmaktadır. Böylece örneğin bir antibiyotik preparatı geliştirildikten sonra, klinik etkinlik ve güvenilirlik çalışmalarını takiben, belirli bir dozun verilmesi ile ulaştığı kan seviyesi ölçülürse, gözlenen etkinliğin biyolojik parametrelerle ilişkisi ortaya konabilir. Bu

Doruk ilaç konsantrasyonu ve bu konsantrasyona ulaşmak için geçen süre absorpsiyon hızının bir ölçüsüdür. Eğri altındaki alan ise absorbe edilen toplam ilaç miktarını, dolayısıyla biyoyararlanımın ikinci ölçütü olan absorpsiyon derecesini ifade eder.

Kıyaslamalı biyoyararlanım çalışmalarında doruk konsantrasyonu ve bu konsantrasyona ulaşma sürelerinin eşitliği absorpsiyon hızlarının eşit olduğunu, eğri altındaki alanların eşitliği ise absorpsiyon derecesinin eşit olduğunu gösterir. Ancak ideal olarak yukarıda belirtilen üç parametrenin birbirine-yaklaşık olarak-eşit olması gereklidir. Bu durumda her iki eğrinin birbiri üzerine çakışması (süperimpozisyon) söz konusudur.

### 2. İdrar verilerine dayanan biyoyararlanım ölçümleri

Bir ilacın idrarla atılımı ölçüldüğünde önemli olan parametreler, idrarla atılan ilacın kümülatif miktarı ve atılım hızıdır. Deneğe ilaç verildikten sonra genellikle ilacın biyolojik yarı ömrünün 5-10 katına eşit bir süre boyunca belirli aralıklarla idrar toplanır ve sonra, idrarla atılan ilacın kümülatif miktarları zamana karşı grafiğe geçirilir. Eğer iki ilacın idrarla atılım hız ve dereceleri aynı ise eğrinin eğimi ve ulaşılan en yüksek konsantrasyon aynı olacaktır. Bu yöntemle biyoyararlanım değerlendirmesi ilacın idrara ulaşma yolunun sadece kan yolu olduğu kavramına dayanır.

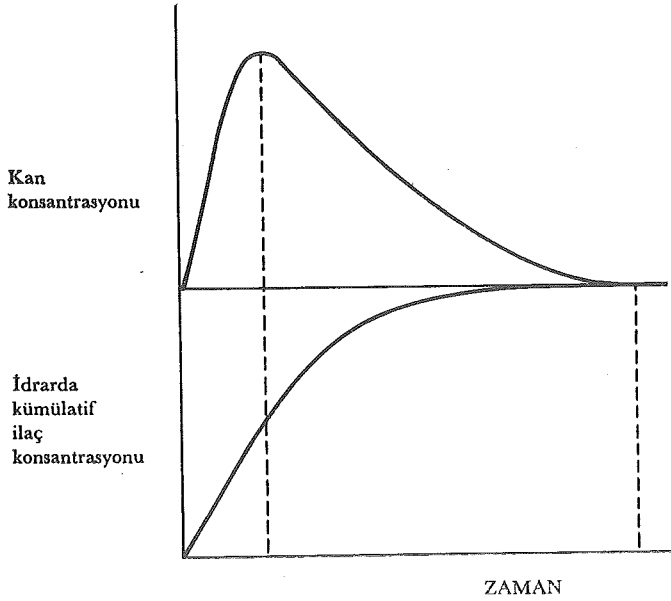
Eğer kan düzeyi profili ve idrarla atılım profili aynı denekten elde edilmişse bu iki grup veri birbirini tamamlayacaktır (Şekil 4). Ancak idrarla atılan kümülatif ilaç miktarının doruk değeri, kan konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alandan hesaplanan absorpsiyona uğramış toplam ilaç miktarına eşit olmayabilir. Çünkü ilaçlar böbrek dışındaki bazı yollarla da atılıma uğrayabilirler.

### In Vitro biyoyararlanım testleri

In Vitro biyoyararlanım testlerinin yapılması pratik olarak güçtür, pahalıdır, gelişmiş yöntem, alet ve personel ile fazla sayıda denek gerektirir. Bu, özellikle kalite kontrol safhasında her yapım serisine in vivo yararlanım testlerinin uygulanmasını olanaksız yapar. Bu nedenle klinik ve / veya kan düzeyi testleri ile korelasyonu gösterilmiş olmak koşulu ile in vitro testler de kullanılabilir.

#### 1. Dissolüsyon hızı testleri

İlacın gastrointestinal bölgede çözünme hızı sistemik yararlanım hız ve derecesini sınırlayan bir faktördür. Bu nedenle dissolüsyon hızı



Şekil 4

Oral yolla tek doz verilen bir ilacın kan konsantrasyonu-zaman ve idrarla kümülatif atılım eğrileri.

testleri biyolojik yararlanımı in vitro olarak değerlendirmede en uygun yöntemdir. Dissolüsyon hızı testi ile belirli bir ortamda (mide veya barsak sıvısı gibi) ve belirli test koşullarında (fizyolojik koşullara benzeyen) ilacın çözünme hızı saptanır.<sup>23, 58-60</sup> Eğer ilacın, ilaç şeklinden salıverilme prosesi yavaşsa in vivo biyoyararlanım ile in vitro dissolüsyon ölçümleri arasında iyi bir korelasyon elde edilebilir. Ancak absorpsiyon aşaması, ilacın salıverilmesi aşamasından yavaşsa böyle bir korelasyon kurulması güçleşir, başka bir deyişle dissolüsyon hızı testlerinin öngörüsül değeri kısıtlı olur.

## 2. X-ışını difraksiyon testi.<sup>61</sup>

Bu yöntemle ilaçların kristal yapıları saptanır. İlaçların farklı kristal yapılarına sahip olmaları ve bunların herbirinin farklı dissolüsyon hızları göstermeleri nedeniyle bu yöntemle dolaylı olarak ilacın dissolüsyon özellikleri saptanmış olur. Bu yöntemin uygulandığı ilaçlar: karbamazepin (U.S.P), siklometilkain sulfat (N. F.), siklopentamin hidroklorür (N. F.), levopropoksifen napsilat (N. F.), protriptilin hidroklorür (N. F.) dır.

İn vitro testler gerçek biyoyararlanım testleri olmamakla birlikte biyoyararlanım için elverişli endikatörlerdir. Birçok in vitro test kesin kan düzeyi çalışmaları ile korele edilmiştir. Böyle bir korelasyon kurulduğu takdirde in vitro testler, özellikle dissolüsyon testleri yapımçı için mükemmel bir kalite kontrol yöntemi olarak hizmet ederler. Yeni bir ilaç preparatı yapmak ya da yeniden formüle etmek isteyen yapımçı in vitro testler ile biyoyararlanım arasında korelasyon kurmak zorundadır.

### *Biyoyararlanım Testlerinin Değerlendirilmesi*

Biyoyararlanım çalışmaları genellikle rastgele-çapraz (randomed crossover) düzenlenmiş çalışmalarla, çoğunlukla sağlıklı, bazan da hasta denekler üzerinde yapılır. Böylece bütün denekler hem referans standart formülasyondan, hem de denenen formülasyondan birer defa almış olurlar. Referans standart olarak terapötik performansı, biyoyararlanımı daha önce kesinlikle saptanmış olan benzer bir formülasyon kullanılır. Ya da eğer denenen preparat katı bir ilaç şekli ise sulu çözeltisi standart olarak kullanılabilir. Burada biyoyararlanımda dissolüsyonun önemli rolü, dolayısıyla gerçek bir çözeltinin biyoyararlanım probleminin en az olduğu görüşüne dayanılır. İki formülasyonun kan konsantrasyonu-zaman eğrileri üst üste çakıştığında biyolojik eşdeğerlik kesindir. Ancak tabiidir ki bu duruma az rastlanır. O zaman da sorun aynı ilacı içeren iki formülün arasında ne kadarlık bir biyoyararlanım farkının hoş görülebileceği ya da ne zaman biyoeşdeğer kabul edilebilecekleridir. Gerek absorpsiyon hızı gerekse absorpsiyon derecesi yönünden tolere edilebilecek fark büyüklüğü ilacın etki kuvveti (potens), toksisitesi, terapötik oranı, minimum etkin konsantrasyonu, kullanım amacı v.b. gibi faktörlere bağlı olarak ilaçtan ilaca değişir. Örneğin hipnotik olarak kullanılan bir barbitürat için absorbe edilen miktar (eğri altındaki alan) kadar absorpsiyon hızı (doruk konsantrasyon zamanı) ve doruk konsantrasyonu da önemlidir. Ancak eğer barbitürat sedatif olarak kullanılıyor ise etki süresi ve absorbe edilen toplam miktar (eğri altındaki alan) daha önemlidir. Ayrıca her ilacın nisbi farmakolojik doz cevap hızları farklı olabilir. Bazı ilaçlar için yararlanılan ilaç miktarında büyük farklar farmakolojik cevap üzerinde az etkili iken bazı ilaçlarda çok ufak farklarla bile önemli farmakolojik cevap farkları doğabilir.

Genellikle hastalık ne kadar kritik ise ve ilacın etki kuvveti (potens) ne kadar yüksek ise absorpsiyon hız ve derecelerinde o kadar az toleransa izin verilir. Genel olarak kabul edilen, % 20'lik bir farkın biyolojik eşdeğerlik için yeterli olduğudur.<sup>62</sup> Ancak her ilaç için sınırların ayrı ayrı tesbit edilmesi en uygundur. Örneğin, ağızdan alınan ve nisbeten



nontoksik olan bir antibiyotik için %20 değeri elverişlidir, ancak güvenlik sınırı dar ilaçlar için bu değer yüksek olabilir.

Eğer bu değer ölçüt olarak alınacak olursa iki formülasyonun üç biyoyararlanım parametresinin farklarının % 20'yi geçmemesi gerekir. Eğer bu parametrelerden biri veya birkaçının farkı % 20'yi aşarsa fark istatistiksel olarak önemli kabul edilir, dolayısıyla bir biyoeşdeğerlik probleminden söz edilir.

Tüm ilaç preparatlarının biyoyararlanımlarının tek tek incelenmesinin güçlüğü nedeniyle farklı biyoyararlanım gösterme olasılığı fazla ilaçlar için listeler yapılmıştır. Böyle bir liste Tablo I'de görülmektedir. Preparatları arasında biyoeşdeğerlik problemleri en sık görülen ilaçlar kloramfenikol, digoksin, nitrofurantoin, oksitetrasiklin, difenilhidantoin, fenilbutazon, tetrasiklin ve tolbutamid olarak sıralanabilir.

TABLO I

BİYÖYARARLANIM VE BİYOLOJİK EŞDEĞERLİK SORUNLARI OLAN İLAÇLAR

Asetoheksamid	Pentaeritrol tetranitrat
Aminofilin	Penisilin G potasyum
Ampisilin	Penisilin V potasyum
Bishidroksikumarin	Pentobarbital sodyum
Demir Sülfat	Prednizolon
Difenilhidantoin	Prednizon
Digoksin	Reserpin
Eritromisin	Sodyum aminosalisilat
Fenilbutazon	Spironolakton
Griseofulvin	Stilbestrol
Hidroklortiazid	Sulfadiazin
İndometazin	Sulfafurazol
İzoniazid	Sulfametoksazol
Kinidin	Tetrasiklin
Kloramfenikol	Teofilin, efedrin, fenobarbital tabl.
Klortetrasiklin	Tiroid
Meproamat	Tobutamid
Metilprednizolon	Warfarin sodyum
Nitrofurantoin	
Oksitetrasiklin	

### Sonuç

Bir farmasötik ilaç şekli kimyasal potens standartlarına uyabilir. Ancak bu her zaman, ilacın biyolojik sıvı ile temasta tamamen salıverileceği ya da istenen terapötik etki ile ilişkili konsantrasyon-zaman profilini gösterebilecek hız ve derecede absorbe edilebileceği demek değildir. Bu nedenle ilaç şekillerinin biyolojik performansının değerlendirilmesi gereklidir. Bu değerlendirme için en iyi yol ilacın farmakolojik ve/veya terapötik cevabının saptanmasıdır. Ancak biyolojik performans değerlendirilmesini insanlarda yapmak oldukça güçtür. Biyolojik cevabı ölçmek için kesin farmakolojik yöntemler olsa bile çalışmaların benzer patolojik ve fizyolojik koşullarda yapılması son derece güçtür. Diğer taraftan ilaca karşı farmakolojik cevabın başlaması, yoğunluğu ve/veya süresi genellikle ilacın veya metabolitlerinin konsantrasyon-zaman profili ile ilişki gösterir. Bu nedenlerle absorpsiyon hız ve derecesi ölçümüne dayanan biyoyararlanım testleri biyolojik performansı değerlendirmek için kullanılır.

### Özet

Biyoyararlanım bir ilacın absorbe edilme hız ve derecesinin bir ölçüsüdür. Bu kavram bir ilacın bazı biyolojik parametrelerinin ilaç şeklinin klinik performansı ile ilişkili olduğu varsayımına dayanır. Bir ilacın biyoyararlanımı bir çok farmasötik faktör tarafından etkilenir. Bu faktörlerin göz önüne alınmaması ilaç şeklinin terapötik etkinliğinde büyük farklara sebep olur.

### KAYNAKLAR

1. Azarnoff, D. L., Huffman, D. H.: Therapeutic implications of bioavailability. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.*, 16: 53, 1976.
2. Finkel, M. J.: Generic and brand name drugs. 13. Annual International Industrial Pharmacy Conference, Austin, Texas, Feb. 25-28, 1974.
3. Benet, L. Z.: Bioavailability/bioequivalence-science or séance. APhA Academy of Pharmaceutical Sciences. Phoenix Meeting, November 14, 1977.
4. Dittert, L. W., Disanto, A. R.: The bioavailability of drug products. *J. Am. Pharm. Assoc.*, NS 13: 421, 1973.
5. Levy, G.: Bioavailability, clinical effectiveness and the public interest. *Pharmacol.*, 8: 33, 1972.
6. Witney, R. J.: Bioavailability and therapeutic efficacy. *Rev. Can. Biol.*, 32: Suppl. 21, 1973.
7. Koch-Weser, J.: Bioavailability of drugs. *N. Engl. J. Med.*, 291: 233, 1974.
8. Prescott, L. F., Nimmo, J.: Generic inequivalence-Clinical observations. *Acta Pharm. Toxicol.*, 29, Suppl. 3: 287, 1971.

9. Feldman, E. G.: Brand versus generic drugs. *J. Am. Pharm. Assoc.*, NS 9:8, 1969.
10. Oser, B. L., Melnick, O., Hochberg, M.: Physiological availability of the vitamins. Study of methods for determining availability of vitamins in pharmaceutical products. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 17: 405, 1945.
11. Chapman, D. G., Crisafio, R., Campbell, J. A.: The relation between in vitro disintegration time of sugar-coated tablets and physiological availability of riboflavin. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 43: 297, 1954.
12. Chapman, D. G., Chatten, L. G., Campbell, J. A.: Physiological availability of drugs in tablets. *Can. Med. Assoc. J.*, 76: 102, 1957.
13. Morrison, A. B., Chapman, D. G., Campbell, J. A.: Further studies on the relation of between in vitro disintegration time of tablets and the urinary excretion rates of riboflavin. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 48: 634, 1959.
14. Morrison, A. B., Campbell, J. A.: The relationship between physiological availability of salicylates and riboflavin and in vitro disintegration time of enteric coated tablets. *Ibid.*, 49: 473, 1960.
15. Widmark, E., Tandberg, J.: Über die bedingungen für die akkumulation indifferenter narkoliken theoretische bereckerunger. *Biochem. Z.*, 147: 358, 1924.
16. Teorell, T.: Kinetics of distribution of substances administered to the body. I. The extravascular modes of administration. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 57: 205, 1937.
17. Teorell, T.: Kinetics of distribution of substances administered to the body. II. The intravascular modes of administration. *Ibid.*, 57: 226, 1937.
18. Dominguez, R.: Kinetics of elimination, absorption and volume of distribution in the organism. *Medical Physics. Vol.II. Yearbook Publisher Inc., Chicago, Illinois 1950.*
19. Swintosky, J. V.: Illustration and pharmaceutical interpretation of first order drug elimination rate from blood stream. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45: 395, 1956.
20. Kaplan, S. A.: Biopharmaceutical considerations in drug formulation, design and evaluation. *Drug Metab. Rev.*, 1: 15, 1973.
21. Kaplan, S. A., Jack, M. L.: Utility of bioavailability studies in drug development. *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 3: 39, 1977.
22. Kaplan, S. A.: Biopharmaceutics in the preformulation stages of drug development. "Dosage form design and bioavailability" de. s. 1, Ed. Swarbrick, Lea and Febiger, Philadelphia 1973.
23. Hersey, J. A.: Evaluation of dosage forms and in vitro tests of biological availability "Automated analysis of drugs" da. s. 74, Ed. C. T. Rhodes, R. E. Hone, Butterworths Co. Ltd. London, 1973.
24. Ariens, E. J.: Modulation of pharmacokinetics by molecular manipulations "Drug Design" da. Vol. III. s. 1, Academic Press, New York. 1971.
25. Lachman, L., Roemer, W.: Pharmaceutical properties of drugs and dosage forms affecting physiological availability. *J. Am. Pharm. Assoc. NS 12*: 215, 1972.
26. Levy, G.: Kinetics and implications of dissolution rate limited gastrointestinal absorption of drugs. Symposium, Third International Pharmacological Congress. Sao Paulo, Brazil, July 24-30, 1966.
27. Furez, S.: Blood levels following oral administration of different preparations of novobiocin. *Antibiot. Chemother.*, 8: 448, 1958.

28. Juncher, H., Raaschou, F.: Solubility of oral preparations of penicillin V. *Antibiot. Med.*, 4: 497, 1957.
29. Nelson, E., Knoechel, E. L., Hamlin, W. E., Wagner, J. G.: Influence of absorption rate of tolbutamide on rate of decline of blood sugar levels in normal humans. *J. Pharm. Sci.*, 51: 509, 1962.
30. Anderson, K. W.: Oral absorption of quinalbarbitone and its sodium salt. *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 147: 171, 1964.
31. Atkinson, R. M., Bedford, C., Child, K. J., Tomich, E. G.: Effect of particle size on blood griseofulvin levels in man. *Nature*, 193: 588, 1962.
32. Levy, G.: Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals. *Am. J. Pharm.*, 135: 78, 1973.
33. Fincher, D. G.: Particle size of drugs and its relationship to absorption and activity. *J. Pharm. Sci.*, 57: 1325, 1968.
34. Florence, A. T.: Generic equivalence, a look at the literature. *Pharm. J.*, 208: 456, 1972.
35. Alimirante, L., De Carneri, I., Coppi, G.: Therapeutic activity of crystalline and amorphous chloramphenicol stearate. *Il Farmaco, Ed. Prat.*, 15: 471, 1960.
36. Mullins, J. D., Macek, T. J.: Some pharmaceutical properties of novobiocine. *J. Am. Pharm. Assoc., Ed.*, 49: 245, 1960.
37. Shefter, E., Higuchi, T.: Dissolution behavior of crystalline solvated and nonsolvated forms of some pharmaceuticals. *J. Pharm. Sci.*, 52: 781, 1963.
38. Ballard, B. E., Biles, J. A.: Effects of crystallizing solvent on absorption rates of steroid implants. *Stenoids.*, 4: 273, 1964.
39. Lozinski, E.: Physiological availability of dicumarol. *Canad. Med. Assoc. J.*, 83: 117, 1960.
40. Varley, A. B.: The generic inequivalence of drugs. *J. Am. Med. Assoc.*, 206: 1745, 1968.
41. Campagna, F. A., Curton, G., Mirigian, R. A., Nelson, E.: Inactive prednisone tablets U. S. P. XVI, *J. Pharm. Sci.* 52: 605, 1963.
42. Boger, W. P., Gavin, J. J.: An evaluation of tetracycline preparations. *N. Engl. J. Med.*, 261: 827, 1959.
43. Tyrer, J. H., Eadie, M. J., Sutherland, J. M., Hooper, W. D.: Outbreak of anti-convulsant intoxication in an Australian City. *Brit. Med. J.*, 4: 271, 1970.
44. Beckett, A. H., Cowan, D. A.: Differences in the dissolution rate of generic digoxin tablets. *Pharm. J.*, 209: 704, 1972.
45. Singh, P., Guillory J. K., Sokoloski T. D., Benet, L. Z., Bhatia, N. N.: Effect of inert tablet ingredients on drug absorption I. Effect of PEG 4000 on the intestine absorption of four barbiturates. *J. Pharm. Sci.*, 55: 63, 1966.
46. Wagner, J. G.: Biopharmaceutics: Absorption aspects, *Ibid.*, 50: 359, 1961.
47. Levy, G., Miller, K. E., Reuning, R. H.: Effect of complex formation of drug absorption. III. Concentration and drug dependent effect of a nonionic surfactant. *Ibid.*, 55: 394, 1966.
48. Gibaldi, M.: Biopharmaceutics. "Theory and practice of industrial pharmacy" de. s. 78, Ed. L. Lachman, H. Lieberman, J. Kanig, 2. Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1976.

49. Davison, G., Guy, J. L., Lewitt, M., Smith P. K.: Distribution of certain nonnarcotic analgesic agents in the CNS of several species. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **134**: 176, 1961.
50. Gantt, C. L., Gockman, N., Dyniewicz, J. M.: Gastrointestinal absorption of spironolactone. *Lancet*, **1**: 486, 1961.
51. Putnam, L. E., Wright, W. W., DeNunzio, A., Welch, U.: Penicillin blood concentrations following oral administration of various dosage forms of penicillin V and comparison with penicillin G. *Antibiot. Ann.* **483**: 1965-1966.
52. Paikoff, M., Drumm, G.: Method for evaluating dissolution characteristics of capsules. *J. Pharm. Sci.*, **54**: 1693, 1965.
53. Lowenthal, W.: Bioavailability "Dispensing of Medication" da s. 39, Ed. J. E. Hoover, 8. Ed., Mack Publ. Co., U. S. A. 1976.
54. Higuchi, T., Elowe, L. N., Busse, L. W.: Physics of tablet compression V. Studies on aspirin, lactose, lactose-aspirin and sulfadiazine tablets. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci.*, **43**: 685, 1954.
55. Rosen, E., Ellison, T., Tannenbaum, P., Free, S. M., Crosley, A. P. Jr.: Comparative study in man and dog of the absorption and excretion of dextroamphetamine-14 C sulfate in sustained-release and nonsustained-release dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, **56**: 365, 1967.
56. Tarnowski, C. E.: The absorption of shellac-coated PAS granules with special reference to the age of the preparations. *Acta Tuberc. Scand.*, **34**: 76, 1957.
57. Senior, N.: Ointment compositions for patent medicaments. *Pharm. J.*, **205**: 99, 1971,
58. United States Pharmacopeia. 18 Rev. s. 934, 1970.
59. Cabana, B. E., Prasad, V. K.: Dissolution rate to assure drug quality and bioequivalence-regulatory point of view. APhA. Academy of Pharmaceutical Sciences, 21. National Meeting, Orando, Nov 16, 1976.
60. Riegelman, S., Cooper J.: The OTA report revisited "Industrial bioavailability and pharmacokinetics" de. s. 251, Ed. A. Martin J. T. Doluissio. College of Pharmacy, Durg dynamics Institute, University of Texas, Austin, Texas 1977.
61. The national Formulary XIII. s. 902 1970.
62. Chodos, D. J., Disanto, A. R.: Basics of bioavailability. The Upjohn Comp. Kalamazoo, Michingan 1974.

# Sağ Ventrikül Duvar Kalınlığının Ekokardiyografik Subksifoid İnceleme ile Ölçülmesi

**Dr. Nasih Nazlı\*** / **Dr. Aysel Oram\*\*** /  
**Dr. Aydın Karamehmetoğlu\*\*** / **Dr. Güner Gürsel\*\*** /  
**Dr. Ferkan Demircioğlu\***

## Giriş

S tandart "M mode" ekokardiyografik incelemede, transdüseri sternumun sol kenarında 3. ve 4. interkostal aralıklara yerleştirilerek elde edilen ekolardan interventriküler septum (İVS) ve sol ventrikül (sol V.) duvar kalınlığı ile sol V., sol atriyum, aort kökü iç çap ölçümleri yapılabilir. Bu ölçümlerin doğrulukları anjiyografik ve cerrahi bulgularla karşılaştırılarak kanıtlanmıştır.<sup>1-4</sup> Diğer taraftan bu yaklaşımla sağ ventrikülün sadece giriş ve çıkış yolu genişliği ölçülebilmektedir.<sup>5</sup> Sağ ventrikül (sağ v.) ön duvarının belirlenmesi ve kalınlığının ölçümü ise infantlar ve ince göğüs duvarlı çocuk hastalar dışında iyi yapılamaz.<sup>6,7</sup> Çünkü erişkinlerde akciğer, göğüs ön duvarı ve kalp arasını doldurarak eko ışınının penetrasyonunu bozar. Ayrıca kuvvetli göğüs duvarı ekoları, sağ v. duvar ekolarını örter.<sup>8-10</sup> Sağ v. endokardının iyi belirlenememesi, sağ v. iç çap ölçümünün de sıhhatli olarak yapılmasını engeller.

İlk kez 1977 yılında Matsukubo ve arkadaşları,<sup>10</sup> erişkin hastaların çoğunda, sağ v. ön duvarı epikardiyal ve endokardiyal ekolarının subksifoid yaklaşımla belirlenebileceğini bildirdiler. Ayrıca sağ v. sistolik basıncı ile duvar kalınlığı arasında lincer bir ilişkinin olduğunu ileri sürdüler.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Kardiyoloji Bölümü Öğretim Görevlisi.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bilim Dalı Kardiyoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

Biz de bu gözleme dayanarak, erişkin yaş grubundaki hastalarda hem subxiphoid, hem standart yaklaşımla sağ v. duvar kalınlığı ölçümünün ne oranda yapılabilir olduğunu gösterebilmek ve güvenilirlik derecesini saptamak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

### *Materyel*

Çalışma toplam 123 vakada yapıldı. Bunlardan 11 hasta sağ v. duvarı iyi belirlenemediği için çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 112 vakanın 18 i klinik, elektrokardiyografik ve teleradyografik incelemede kalp hastalığı saptanmayan normal vaka grubunu oluşturdu.

Kalp hastalığı olan vakaların kesin tanıları kalp kateterizasyonu ile doğrulandı ve ventrikül yüklenme biçimine göre 3 gruba ayrıldı.

**1. Grup:** Yalnız sağ v. hacim yüklenmesi olan, pulmoner hipertansiyonsuz atriyal septal defektli (ASD) 10 vaka bu gruba sokuldu. Yaş dağılımı 17-47 (ortalama 29.7) arasında olup, vakaların 4'ün kadın 6'sı erkektir.

**2. Grup:** Sağ v. basınç yüklenmesi ile birlikte bazı vakalarda sol v. yüklenmesi de bulunan ve çeşitli kalp hastalığı olan 62 vaka bu grubu oluşturdu. Yaş dağılımı 16-50 arasında (ortalama: 27.9) dir. Vakaların 37'si kadın, 27'si erkektir.

**3. Grup:** Yalnız sol v. basınç veya hacim yüklenmesi olan 22 vaka bu gruba sokuldu. Sağ v. sistolik basınçları normaldi. Yaş dağılımı 18-41 (ortalama: 27.8) olup, 11 kadın, 11 erkek hasta vardır.

Vaka gruplarına ilişkin klinik veriler Tablo I de özetlenmiştir.

Ekokardiyografik inceleme "Smith Kline Ekoline 20 Diagnostic Ultrasonoscope" aygıtı ve 10 cm. foküslü 2.25 MHz. lik 0.5 inch çapında transdüser kullanarak yapılmış, "Electronics for Medicine DR-12 research recorder monitor" ile fotografik kağıda kaydedilmiştir.

### *Metot*

**A. Standart yaklaşımla ekokardiyografik inceleme:** Hasta sırt üstü yatar durumda iken eko transdüseri sternum solunda 3. veya 4. interkostal aralığa dik olarak yerleştirildi. Sol v. arka duvarı ve İVS'un en iyi belirlendiği ve mitrale ait korda tendinea'ların kesik kesik görüldüğü bölgeden kayıt yapıldı<sup>5</sup> (Şekil 1). Transdüser yönü değiştirilmeden "coarse gain\*" veya "near gain\*\*" yavaş yavaş azaltılarak sağ v. ön du-

\* "Coarse gain" : Tüm eko görünümünü etkileyen kaba algı kontrolü.

\*\* "Near gain" : Transdüser yakın sahada saptanan ekoların şiddetini veya yüksekliğini ayarlayan algı veya duyarlılık kontrolü.

TABLO I

Vaka Grupları	Vaka sayısı	Ortalama yaş (19-45)	Cins		Sağ VDK (cm.)
			Kadın/Erkek	Tanı	
Normal Grup	18	22 (19-45)	5/15		0.35±0.05* (0.22-0.41)**
Grup 1	10	30 (17-47)	4/6	ASD	0.42±0.04 (0.37-0.51) P < 0.001***
Grup 2	62	28 (16-50)	37/25	PD: 10, FT: 3, MD+PH: 32, MD+MY+PH: 5, MD+AY+PH: 7, MD+MY+AY+PH: 2, MD+AD+AY+PH: 2 VSD+PH: 1	0.47±0.09 (0.34-0.75) P < 0.001
Grup 3	22	28 (18-41)	11/11	AY: 6, AY+MY: 5 AY+AD: 2, MY+hafif MD: 6, A. Ko: 1, PDA: 2	0.36±0.05 (0.25-0.42) P > 0.2

\* : Ortalama ± standart sapma

\*\* : En küçük-en büyük değer

\*\*\* : Normal gruba göre ortalamalar arası farkın önemi.

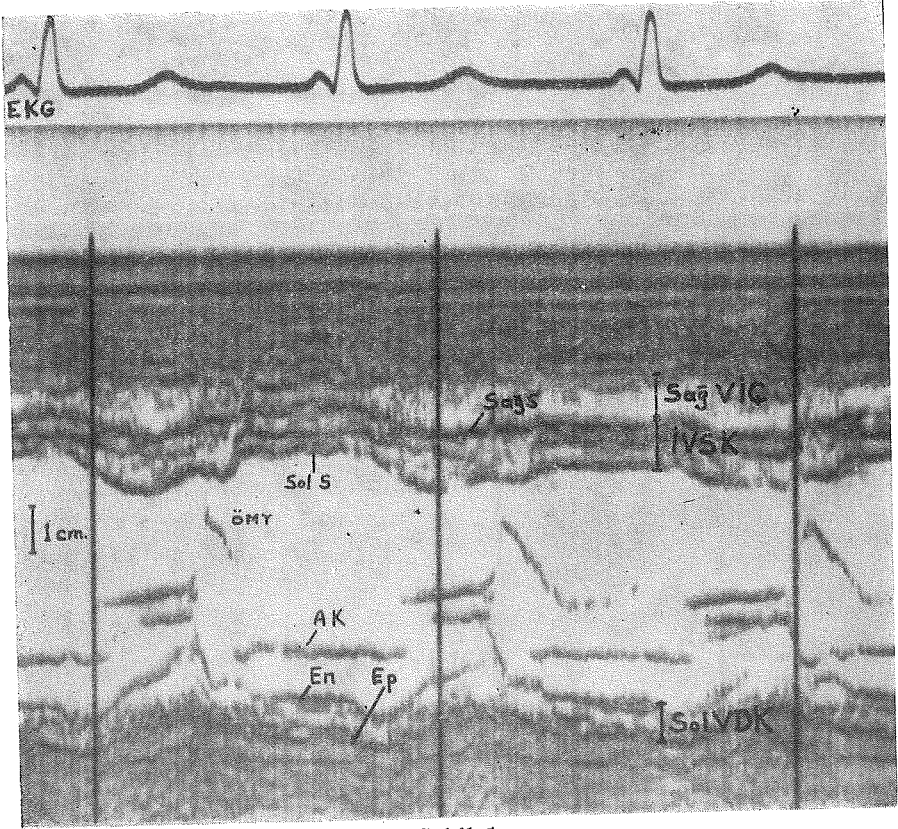
ASD : Atriyal septal defekt, MD: Mitral darlığı, MY: Mitral yetmezliği, AD: Aort darlığı, AY: Aort yetmezliği VSD: Ventriküler septal defekt, PH: Pulmoner hipertansiyon, PD: Pulmoner darlık, FT: Fallot tetralojisi, A. Ko: Aort koarktasyonu, PDA: Patent ductus arteriosus.

varının epikardiyal ve endokardiyal yüzleri belirtilmeye çalışıldı ve kayıt yapıldı.<sup>9, 11</sup>

**B. Subxiphoid yaklaşımla ekokardiyografik inceleme:** Hasta yine sırt üstü yatar durumda iken transdüser xiphoid'in hemen altında, orta hattın hafif sağına yerleştirildi ve yukarı boyuna doğru yönlendirildi.<sup>9</sup> Transdüserin hafifçe sol omuza doğru yöneltilmesiyle İVS görüldü. Bundan sonra aygıtın "near gain" ve "damping\*" ayar düğmeleri kullanılarak sağ v. ön duvarının gösterilmesine çalışıldı. Bu duvar endokard ve epikardının iyice belirlendiği, triküspid kapak ve kordalarına ait ekoların yer yer görüldüğü bölgeden kayıt yapıldı.<sup>10</sup> Bu esnada İVS ile birlikte sol v. arka duvarına ait ekoların da görülmesine özellikle dikkat edildi (Şekil 2).

\* "Damping" : Transdüserden verilen ses üstü enerji miktarını değiştirerek görüntüyü meydana getiren ekoların şiddetinin kontrolü.



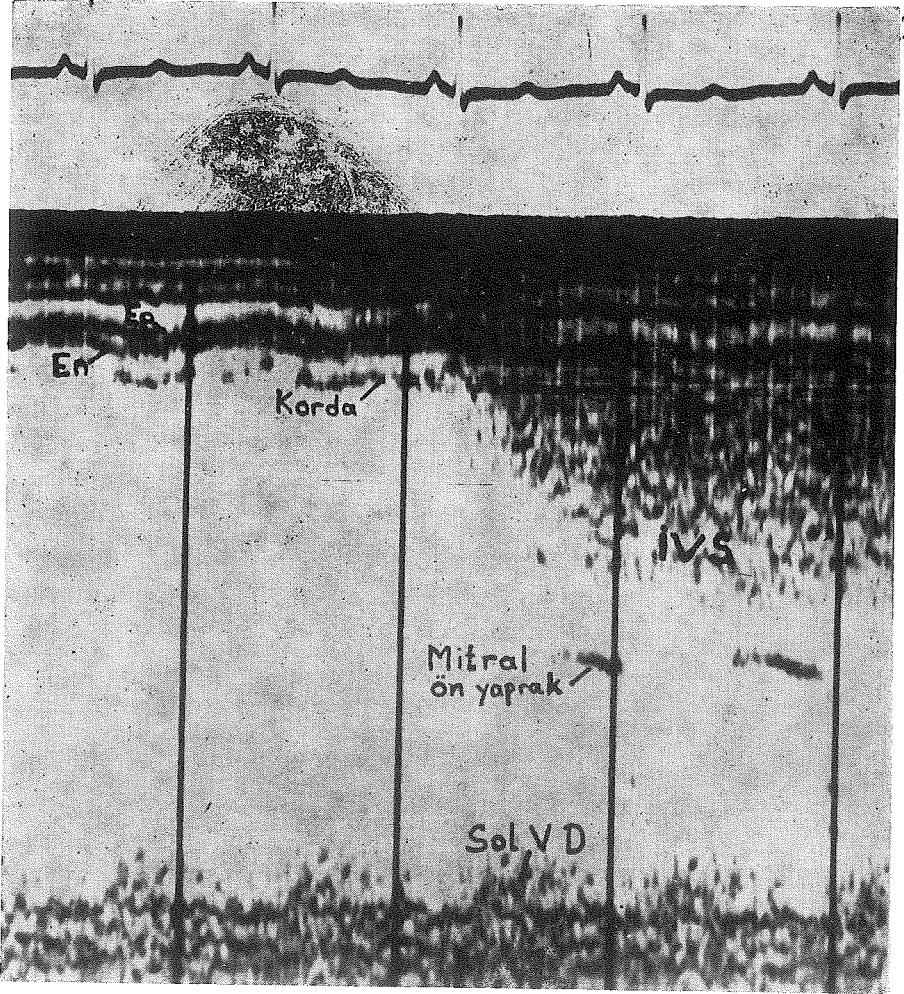


Şekil 1

Sol ventrikül arka duvarı ve interventriküler septum kalınlıkları ile sağ ventrikül iç çap ölçümleri için önerilen transdüser konumunda elde edilen örnek ekokardiyogram. Sağ VİÇ: Sağ ventrikül iç çapı, İVSK: İnterventriküler septum kalınlığı, Sol VDK: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı, Sağ S: Septumun sağ yüzü, Sol S: Septumun sol yüzü, ÖMY: Ön mitral yaprağı, En: Endokardiyum, Ep: Epikardiyum, AK: Arka korda (N. Y. Prot. No: 65-53807, Grup 2).

Her iki yaklaşımda da eko ile eş zamanlı olarak elektrokardiyografi (genellikle D<sub>2</sub> derivasyonu) yazdırıldı. Kayıtlar 50 mm/sn. kağıt hızında ve 1 sn. lik zaman çizgileri kaydedtirilerek yapıldı. Her kayıt sonunda kalibrasyon alındı.

**C. Sağ v. duvar kalınlığı (Sağ VDK) ölçümü:** Diyastol sonunda, yani EKG'de R dalga tepesinden indirilen dik çizgi üzerinde sağ v. endokardı ile epikardı arasındaki genişlik ölçülerek bulundu<sup>10</sup> (Şekil 3). Bu ölçüm en az 3 kalp siklüsünde yapıлып ortalama değer alındı. Bu değer kalibrasyon faktörüne göre düzeltilerek, cm. olarak gerçek duvar kalınlığı hesaplandı.



Şekil 2

Subxiphoid yaklaşımla belirlenen sağ ventrikül ön duvarının, resmin yarısında "near gain" ayarının artırılmasıyla nasıl örtüldüğü görülüyor (S. K. Protokol No: 944150, Grup 2).

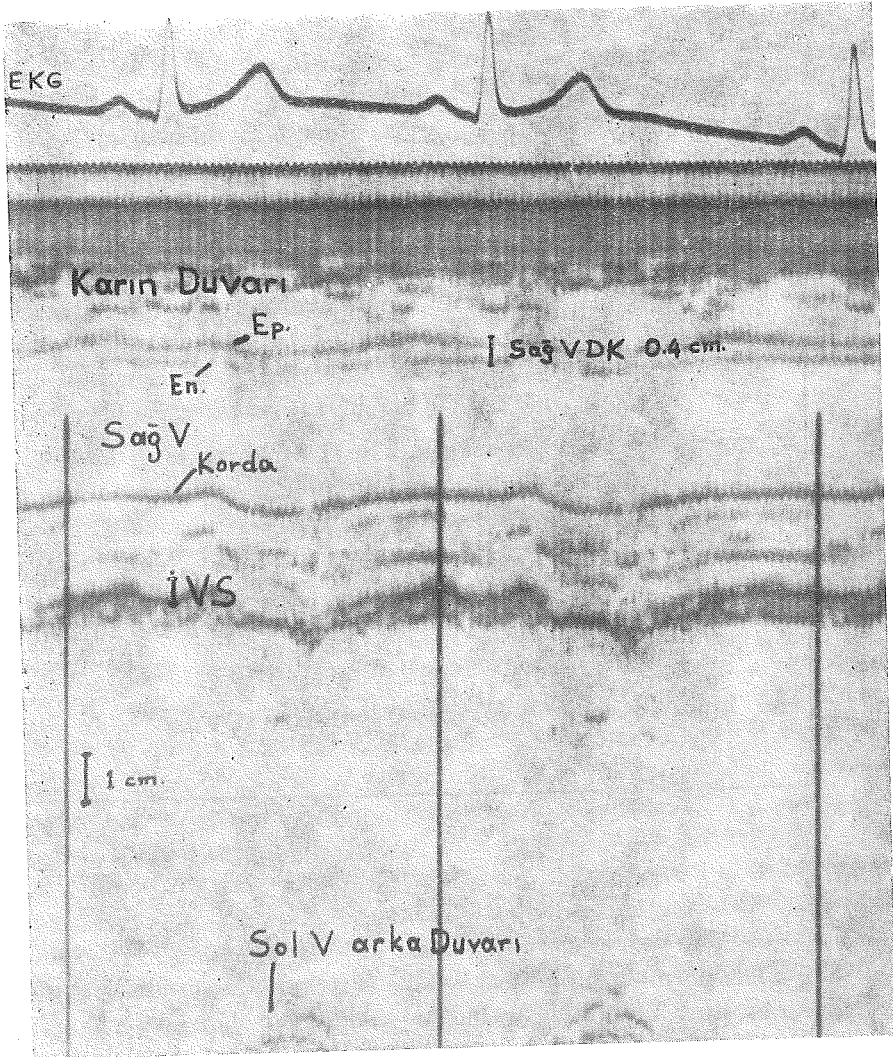
Ortalamalar arası farkının önemliliği T testi ile araştırıldı.

Duvar kalınlığı ile sağ v. sistolik basıncı arasında lineer bir ilişki olup olmadığı hususunda çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı.

#### Bulgular

Çalışılan tüm 123 vakanın 11'inde (normal grupta: 2, Grup 2'de: 8, Grup 3'de: 1 vaka), subxiphoid yaklaşımla sağ v. duvar kalınlığı ölçümü endokardiyal ve epikardiyal yüzler birlikte iyi belirlenemediği

için yapılamamıştır. Bunlar tüm vakaların % 8.9'udur. Bu vakalarda standart yaklaşımla da sağ v. ön duvarı gösterilememiştir. Subxiphoid yaklaşımla sağ v. duvar ölçümü yapılabilen 112 vakanın 6'sında (tüm vakaların % 4.8'i), standart yaklaşımla da bu duvar gösterilebilmiş ve her iki yaklaşımda birbirine çok yakın kalınlık değerleri elde edilmiştir (Tablo II).



Şekil 3

Subxiphoid yaklaşımla elde edilen normal bir vakanın ekokardiyogramında, sistolde arkaya doğru hareket eden sağ ventrikül ön duvarının endokard ve epikardiyumu ile diğer kalp yapıları görülmektedir (Ş. S. Protokol No: 385467).

terilebildiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Literatürde başarısız kalınan vakalarda, hastanın genç ve dar torakslı oluşu ile birlikte kalp büyümesinin fazla olmayışı gibi nedenler ileri sürülmüştür.<sup>10, 13</sup> Biz ise sağ v. ön duvarı iyi belirlenemediği için kalınlığını ölçemediğimiz 11 vakanın ancak 6'sında bu şartların bulunduğunu gözledik.

Sağ VDK ölçümünün standart yaklaşımla da yapılabildiği 6 vaka-daki değerlerin, subxiphoid yaklaşımla elde edilen değerlere çok yakın olması, önemli bir noktadır (Tablo II). Bu bulgu, ölçüm yapılan bölge-lerin her iki yaklaşımda da birbirine çok yakın olduğunu düşündürür.

Çalışmamızda Sağ VDK'nın normal değeri  $0.35 \pm 0.05$  cm. bulunmuştur. Bu değer, standart yaklaşımla çocuklarda elde edilen değerler<sup>6, 7</sup> ile Matsukubo'nun<sup>10</sup> subxiphoid yaklaşımla normal erişikilerde bulunduğu değerlere uymaktadır. Sağ v. yüklenmesi olmayan hasta grubunda (Grup: 3) da Sağ VDK'nda normale çok yakın değerler elde edilmiştir ( $0.36 \pm 0.05$ ).

Buna karşılık hem sağ v. hacim, hem sağ v. basınç yüklenmesi olan hasta gruplarında ayrı ayrı Sağ VDK anlamlı olarak artmıştır. Sağ v. basınç yüklenmesi olmadan sadece hacim yüklenmesi olan ASD'li hastalarda, ortalama Sağ VDK'nın anlamlı artış göstermesi önemli bir noktadır. Daha önceki yayınlarda, ASD'nin eko bulguları arasında pedi-atrik yaş grubunda dahi bu duvar kalınlığındaki artışla ilgili bilgiye rastlamadık. O halde ASD'li vakalarda sağ v. iç çap artışı yanında duvar kalınlığında, pulmoner hipertansiyon bulunmasa da bir artış görülebilecektir. Bu durum, hacim yüklemesine bağlı ventrikül büyümelerinde (ekzantrik hipertrofi) dilatasyon yanında bir miktar duvar kalınlığı artışı da olduğuna ait klasik bilgilerimize aykırı değildir.

Bu yöntemle ölçülen Sağ VDK değerinin güvenilir olduğu, bu sonuçlara göre ortaya çıkmaktadır. Ancak tek başına duvar kalınlığı, sağ v. sistolik basınç derecesini yansıtmak için yeterli değildir. Çünkü çalışmamızda, sağ v. duvar kalınlığı ile sistolik basınç artışı arasındaki lineer ilişki zayıf bulunmuştur ( $r = 0.44$ ).

Sol ventrikül duvar kalınlığı ile sol v. sistolik basınç artışını karşılaştıran ekokardiyografik-hemodinamik çalışmalarda da duvar kalınlığı ile basınç arasında iyi ilişki bulunamamıştır.<sup>14</sup> Bu durumun sağ v. için de aynı olduğu çalışmamızdan anlaşılmaktadır. Halbuki Matsukubo ve arkadaşları,<sup>10</sup> 32 vakada sağ v. sistolik basıncı ile duvar kalınlığı arasında,  $r = 0.84$  olan iyi bir lineer ilişki saptamışlardır. Bu farklılığın nedenleri her iki çalışmada sağ v. basınç yüklenmesi yapan hastalık tiplerinin ve basınç yüksekliği değerlerinin farklı sayıda dağılımı olabilir. Çünkü sağ v. serbest duvarı veya İVS hipertrofisinin zaman ve biçim olarak

gelişmesi ve ventrikülün dilatasyon derecesi, doğumsal ve edinsel kalp hastalıklarında farklı şekilde ilerleme gösterebilir. Özellikle basınç yüklenmesi olan vakalarda sağ v. çıkış yolu veya crista supraventricularis etrafındaki bölgeler önceden hipertrofiye uğrar, sağ v. serbest duvarında daha sonra hipertrofi gelişir.<sup>15</sup> Ekokardiyografik sağ v. ön duvarı kalınlığının artması, bu ventriküldeki sistolik basıncın arttığını gösterebilir, ama kalınlık derecesi ile sistolik basınç artışı arasında mutlak bir paralellik olmaması, hipertrofinin gelişimine göre beklenebilen bir bulgudur. Sağ v. yüklenmesi yapan hastalık tiplerinin ayrı gruplar halinde incelenmesi bu konuda daha faydalı olacaktır.

*Sağ v. duvarının belirlenmesinde subxiphoid yaklaşımın irdelenmesi:*<sup>10</sup>

Sağ v. serbest duvarı epikard ve endokardının belirlenmesi, subxiphoid yaklaşımda, standart yaklaşıma göre daha kolaydır. Standart teknikte sağ v. endokard ekoları iyi gösterilse bile epikardın perikard veya göğüsten sistolik ayrılmasının belirlenmesi çok zordur veya olanaksızdır. Karın duvarı ekoları ise göğüs duvarı ekolarının aksine, sağ v. duvarından gelen ekolardan daha kesif değildir. Ayrıca sağ v. duvarından gelen eko derinliği standart yaklaşımda en fazla 2 cm., subxiphoid yaklaşımda 2-8 cm. dir. Dolayısıyla daha fazla bir derinlikte "gain" ayarlaması daha kolay yapılabilir. Böylece subxiphoid yaklaşımda epikard ekosu, karın duvarına ait ekoların interferensi olmaksızın kaydedilebilir.

Yalnız bu yaklaşımda Sağ VDK'ı hatasız saptamak için belirli bir ışın doğrultusu olmalıdır. Bu da triküspid kapak veya ona yapışık korda tendinea ekolarıyla birlikte İVS ve sol v. arka duvar ekolarının da görüldüğü transdüser yönüdür. Çünkü ancak bu doğrultuda sağ v. giriş "inflow" bölgesindeki duvar üniformdur ve kalınlık doğru şekilde ölçülebilir. Halbuki apekse yakın bölgeden kayıt yapılırsa, hem duvarı oblik olarak geçen ışın, hem de papiller kasın duvar ekosuna eklenmesi nedeniyle duvar daha kalın ölçülebilecektir.<sup>10</sup>

Sonuç olarak bu çalışmada, erişkin vakaların ekokardiyografik incelenmesinde, standart teknikte çoğu kez gösterilemeyen sağ ventrikül ön duvarı epikardiyal ve endokardiyal yüzlerinin subxiphoid yaklaşımda gösterilebildiği ve ölçülen kalınlık değerine güvenilebileceği ortaya konmuştur.

*KAYNAKLAR*

1. Feigenbaum, H., Popp, R. L., ve Chip, J. N.: Left ventricular wall thickness measured by ultrasound Arch. Intern. Med., 121: 391, 1968.

2. Feigenbaum, H., Popp, R. L., Wolfe, S. B., ve ark.: Ultrasound measurement of the left ventricle. A correlative study with angiography. *Arch. Intern. Med.*, **129**: 461, 1972.
3. Hirata, T., Wolfe, S. B., Popp, R. L., Hlemen, C., ve Feigenbaum, H.: Estimation of left atrial size using ultrasound. *Am. Heart J.*, **78**: 43, 1969.
4. Sjögren, A. L., Hytönen, I., ve Frick, M. H.: Ultrasound measurements of left ventricular wall thickness. *Chest*, **57**: 37, 1970.
5. Popp, R. L., Wolfe, S. B., Hirata, T., ve Feigenbaum, H.: Estimation of right and left ventricular size by ultrasound. *Am. J. Cardiol.*, **24**: 523, 1969.
6. Hagan, A. D.: Echocardiographic criteria for normal newborn infants. *Circulation*, **48**: 1221, 1973.
7. Solinger, R., Elbl, F., ve Minhas, K.: Echocardiography in the normal neonate. *Circulation*, **47**: 108, 1973.
8. Chang, S., Feigenbaum, H., ve Dillon, J. C.: Subxiphoid echocardiography: A review. *Chest*, **68**: 233, 1975.
9. Feigenbaum, H.: Echocardiography. Lea and Febiger, 2. bs., Philadelphia, 1976.
10. Matsukubo, H., Matsuura, T., Endo, N., ve ark.: Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness. A new application of subxiphoid echocardiography. *Circulation*, **56**: 278, 1977.
11. Williams, R. G., ve Tucker, C. R.: Echocardiographic diagnosis of congenital heart disease. Little, Brown and Company, Boston, 1977.
12. Goldberg, S. J., Allen, H. D., ve Shan, D. J.: Pediatric and adolescent echocardiography. Year Book Medical Publishers Inc. Chicago, 1976.
13. Chang, S., ve Feigenbaum, H.: Subxiphoid echocardiography. *J. Clin. Ultrasound*, **1**: 14, 1973.
14. Reichek, N., ve Devereux, R. B.: Echocardiographic prediction of left ventricular systolic pressure. *Circulation*, **55-56** (Suppl: III): 91, 1977.
15. Grant, R. P.: Architectonics of the heart. *Am. Heart J.*, **46**: 405, 1953.

# Üreterin Metastatik Tümörleri

**Dr. Demokan Erol\* / Dr. Doğan Remzi\*\* / Dr. Yücel Güngen\*\*\***

Üreterde sekonder tümör gelişimi aşağıdaki yollardan biri ile olabilir;

a. İdrar yoluyla üriner sistemin üst kısımlarından gelen tümör hücreleri, üretere implante olabilir.

b. Komşu organ ve yapılarıdaki primer tümörün direkt yayılımı ile üreterde tümör gelişebilir.

c. Generalize multisentrik orijinli bir tümörün üreteri de kapsamı söz konusu olabilir.

d. Metastatik üreter tümörleri, organizmanın başka bir yerindeki primer malign büyümeden kan damarları veya lenfatiklerle üreterde tümör oluşumunu ifade eder. Üreterin metastatik tümörleri nadirdir.

1909 da Stow<sup>1</sup> un ilk metastatik üreter tümörünü tanımlamasını izleyen yıllarda Carsen,<sup>2</sup> Krishbaum,<sup>3</sup> MacKenzie ve Ratner'in<sup>4</sup> konuyla ilgili literatür çalışma ve olgu bildirilerinin yer aldığını görüyoruz. 1948 de Presman ve Ehrlich<sup>5</sup> o güne kadar yayımlanmış 35 metastatik üreter tümörüne kendi 2 olgularını da ekleyerek geniş bir yorumla rapor ettiler. 1951 de McCrea ve Peale<sup>6</sup> 41 olguyu kapsayan bir inceleme sundular. 1956 da Abeshause<sup>7</sup> un yayınında toplam olgu sayısının 65' e, 1957-1967 döneminde ise 25 olgunun daha eklenmesiyle 93' e yükseldiğini görüyoruz. 1969 da Grabstald<sup>8</sup> bütün evrelerdeki 6000 meme kanserli hastayı inceleyerek 12' sinde üreter metastazı saptadı.

1974 de Cohen<sup>9</sup> literatürde o güne kadar görülen 111 metastatik üreter tümörünü gözden geçirdi ve 3200 otopside metastatik üreter tümörü saptanan 31 olguya ait verilerin dökümünü yaptı.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

\*\* Aynı Fakülte Üroloji Bilim Dalı Profesörü ve Başkanı.

\*\*\* Aynı Fakülte Patoloji Bilim Dalı Doçenti.



### Vaka Takdimi

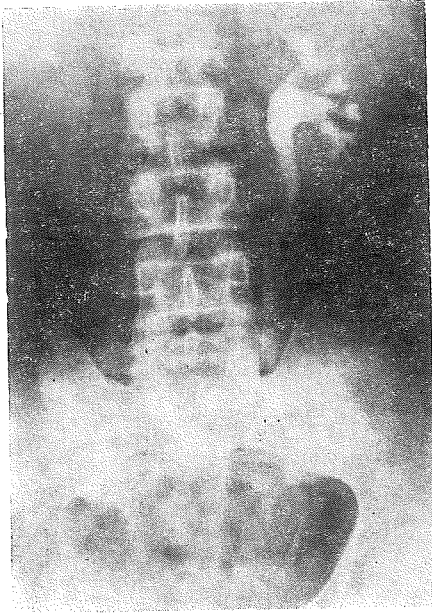
N. A. 54 yaşında erkek, teknisyen. Belinin sağ tarafında ağrı yakınlığıyla başvuran hastanın 3 aydan beri belinin sağ tarafında, 3 haftadan, bu yana ise belinin sol tarafında zaman zaman şiddetli ve kasıklara yayılan ağrılarının olduğu öğrenildi. Sistem incelemeleri normal, Kan Basıncı: 120/80 mm Hg idi. Genitoüriner sistem incelemesinde sağ taraf daha fazla olmak üzere her iki kostovertebral açı duyarlı, sağ hipokondrium dolgun ve palpasyona duyarlı bulundu. Rektal muayenede prostat grade I benign, eksternal hemoroidleri ve bilateral inguinal hernisi vardı. Laboratuvar incelemelerinde; Hb: % 12,25 mg, BK: 10800/mm<sup>3</sup>, Hct: 39, idrar reaksiyonu: asit, dansite: 1018, protein ve şeker yoktu. Sedimentte: 2-3 epitel ve 1-2 lökosit vardı. Kan biokimyasında; BUN: % 21 mg, Açlık kan şekeri: % 70 mg, CO<sub>2</sub>: 23 mEq/lit, Na: 138 mEq/lit, K: 4,5 mEq/lit, Cl: 103 mEq/lit, Alkalen fosfataz: 36 K. A., SGOT: 26 ü, SGPT: 25 ü, Total protein: % 6,5 gm, Albumin: % 3,1 gm, Total lipid: % 425 mg, Kolesterol % 165 mg, Ürik asit: % 5,5 mg, Kreatinin: % 2 mg, Ca: % 10,5 mg, P: % 2,2 mg. idi. İdrar kültüründe üreme olmadı. EKG ve Akciğer grafisi normaldi. PPD ve idrada direkt yayma ile ARB (-) bulundu.

İntravenöz Pyelografide; Sağ böbrek geç grafilere bile fonksiyon göstermiyordu. Sol böbrek kaliksleri, pelvis renalis ve pelvik brime kadar olan üreter dolgun görünüyor, bu noktada üreter yeterli dolmuyor, 1/3 alt üreter ise normal izlenimi veriyordu (Şekil 1).

Bilateral Retrograt Pyelografi; Sistopanendoskopi bulguları normaldi. Üreter orifislerinden konulan 5 Fr. üreter kateterleri her iki tarafta 7 cm. den öteye geçmemişti. Çekilen filmlerde her iki üreterin kemik pelvis giriminde 2-3 cm lik segment halinde dar olduğu, radyopak maddenin sol böbreğe geçmediği görülüyordu. Sağ üreter dar segmentin proksimalinde dilate ve kıvrımlı, sağ böbrek ise hidronefrotik idi. (Şekil 2)

Bilateral üreter darlığı, sağ nonfonksiyone böbrek tanısıyla 25.9.1978 de genel anestezi altında suprapubik median insizyonla ameliyat edildi. Sol üreterin üreterovesikal birleşimden 8 cm yukarıda 2 cm lik segment halinde dar ve üreter duvarının kalın-rigid olduğu gözlemlendi. Dar segmentin proksimalinden distaline ve distalinden proksimaline 3 Fr. üreter kateteri geçirilemiyordu. Dar segment rezeke edilerek üreter end to end yöntemle, oblik bir anastomoz hattı sağlayacak şekilde birleştirildi. 8 Fr. Nelaton kateter stent olarak, 10 Fr. Nelaton ise anastomozun yukarisından üreterostomi olarak konuldu. İşlem sırasında mezenter ganglionlarının büyük olduğu dikkati çekti. Sağ böbrek geç filmlerde bile süzmediği için o taraf üzerine bir cerrahi girişimde bulunulmadı.





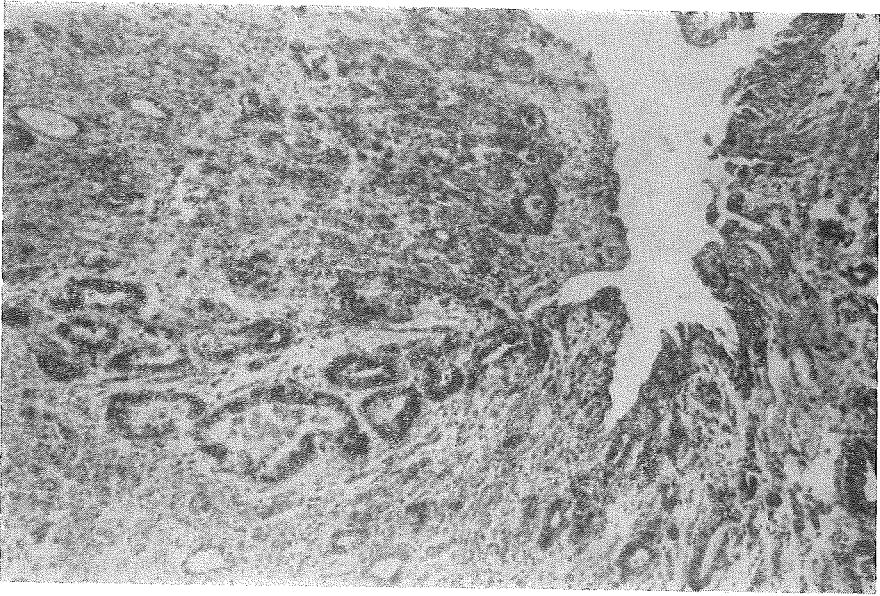
Şekil 1  
IVP



Şekil 2  
Bil. RGP

Postoperatif durumu iyi seyreden hastanın üreterostomisinden 700-800 cc idrar geliyor, ayrıca penröz direnden bol idrar akıntısı oluyordu. Postoperatif 15 ve 17 inci günlerde splint ve üreterostomi çekildi, birkaç gün devam eden idrar akıntısı daha sonra kesildi. Postoperatif idrar kültüründe E. Coli üremesi nedeniyle Gentamisin verildi. Rezeke edilen dar üreter segmentinin patolojik tetkiki metastatik adenokarsinom olarak bildirildi (Şekil 3).

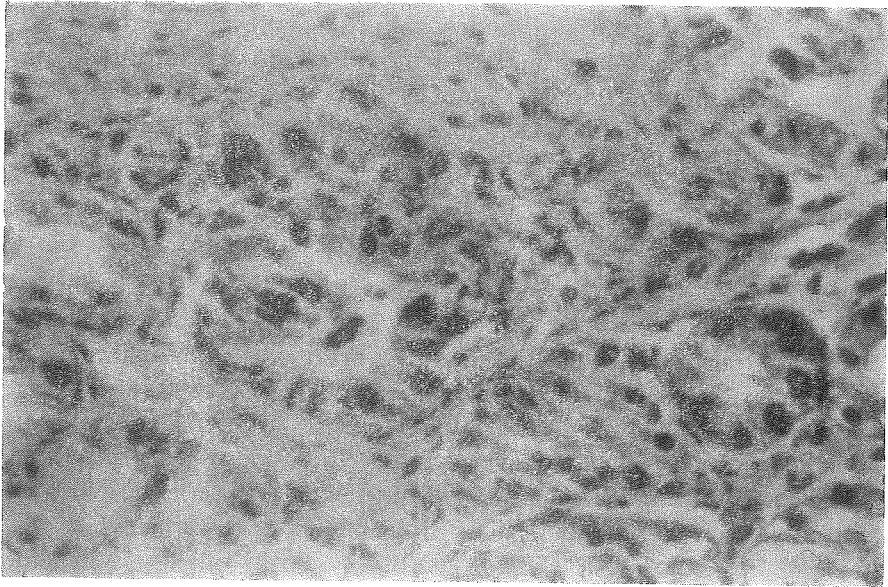
Bu tanı üzerine tümörün primerini araştırmak için karaciğer, dalak sintigrafisi, Mide-Duedonum ve kolon grafileri istendi sonuçları normal bulundu. Rektosigmoidoskopide alet dışarıdan kitle basısı nedeniyle 13 cm den öteye geçirilemedi ve rektumun ön duvarında muhtemelen abdomenden lumene infiltre olduğu düşünülen sert ve frajil kitleden endoskopik biyopsi alındı ise de patolojik tanı kolitis olarak rapor edildi. Hastada distansiyonlar olmaya ve karında asit oluşmaya başladı. Bulantı kusmaları ve bir kez hematemezi oldu. Yeniden değerlendirilen gastrointestinal seri filmleri mide için şüpheli bulunarak yapılan Gastroskopi; Prepylorik bölge ve antrumda mukozanın parlaklığını yitirdiği, peristaltizmin azaldığı, üzeri mukoid sekresyonla kaplı infiltratif lezyon görüldüğü bildirilerek biyopsi alındı. Biyopsi sonucu, adenokarsinom antral bölge olarak rapor edildi (Şekil 4).



Şekil 3

Üreterde lümeneye kadar infiltrate olan ve bütün duvarı kapsayan atipik epitelyal hücrelerin oluşturduğu adenoid yapıların meydana getirdiği tümör görülmektedir.

H+E X 90



Şekil 4

Normal bez yapılarının yanı sıra atipik hücrelerin gayrimuntazam dizilişlerinden oluşan tümöral yapıda bezler görülmektedir. H+E X 260.

Üreter anastomozu başarılı bir şekilde iyileşen, günde üretral yoldan 1500 cc civarında idrar yapan ve kan elektrolitleri normal seyreden hasta; mide karsinomu generalize metastaz son tanısıyla kemoterapi için Onkoloji bölümünce izlenmek üzere evine gönderildi.

### Tartışma

Mac Kenzie ve Ratner gerçek bir metastatik tümör varlığını kanıtlamak için; üreterin kan damarları ve perivasküler lenfatikler içerisinde malign hücrelerin mikroskopik olarak gösterilebilmesi gerektiği görüşündedir. Presman ve Ehrlich ise metastatik üreter tümörü tanısını doğrulayan kriterleri şu şekilde belirlemişlerdir: (1) Malign gelişme üreter duvarı içerisinde ya da (2) Periüreteral doku ve lenfatikler içerisinde tümör hücreleri görülür (3) Direkt yayılım veya devamlılık yoluyla bir üreter tutulması söz konusu değildir.

Üreterin metastatik tümörü en sıklıkla 40-60 yaşlarında, her iki cinsten eş oranda görülmektedir.

**Primer Lezyonun Yeri:** Primer tümörün en sıklıkla mide, prostat, meme, akciğer dokusuna lokalize olduğu bildirilmiştir.<sup>5,6</sup> Alexander<sup>10</sup> üreter metastazına neden olarak böbrek tümörünü ön sırada göstermekte, Cohen ise 31 otopsi olgusuna dayanan serisinde meme, kolon, lenfoid doku tümörlerini ön sırada tanımlamaktadır.

**Semptomatoloji:** Esas olarak iki faktöre bağlıdır.

1. Üreter mukozasının ülserlerinde hematüri şeklinde ortaya çıkar. Bu durum tüm hastaların % 15 kadarında görülür. Malign hücrelerin üreterin daha çok derin katlarında görülmesi bu semptomu az rastlanılmasını açıklayabilir.

2. Metastatik lezyonun lumen içerisinde yaptığı obstrüksiyonun derecesine bağlı olarak, lomber bölge ve arkada duyulan ağrılar (% 45), enfeksiyon, oliguri ve anüri görülebilir. Metastatik üreter tümöründe üreter lumenindeki tıkanıklık; (a) tümör nodüllerinin büyüme ve gelişmesine (b) tümöre karşı oluşan sklerozan reaksiyonun bir darlık oluşumuyla sonlanmasına (c) ödeme (d) üst üreter segmentinin aşağı bölüm içerisine invaginasyonuna bağlı olabilir.<sup>11</sup>

**Birlikte Bulunan Diğer Organ Metastazları:** Olguların % 90 kadarında diğer organ ve yapılarda da metastazlar görülebilir. Retroperitoneal ve mezenterik glandlar, mesane, akciğer, karaciğer, böbrekler, kolumna vertebralis üreterle birlikte en sık metastatik yayılıma uğrayan yapılardır.

**Patolojik Gözlemler:** Metastatik lezyonlar üreterin her düzeyinde görülebilir. Literatürdeki olgularda metastatik yerleşim % 60 oranında bilateraldir. Lezyon çoğunlukla lokalize nodül halinde daha az olasılıkla da diffüz infiltrasyon şeklinde görülebilir.

Metastatik tümörün histolojik görünümü doğal olarak primer lezyona benzer, adenokarsinom sık rastlanan histolojik görünümdür. Squamöz hücreli karsinom ve sarkom az olasılıkla görülebilir.

Üreterdeki ana yerleşim yeri müsküler tabaka olmakla birlikte mukoza dışındaki tüm katlar genellikle tümör tarafından infiltre edilmiştir. Hastamızdaki lezyonun özelliği, mukoza dışındaki tüm katlara diffüz infiltrasyon şeklinde idi. Üreter lumeninin metastatik tümör nedeniyle tıkanmasına bağlı hidroüreter, hidronefroz, fonksiyon kaybı gibi patolojik değişikliklere % 25-70 oranında rastlanılabılır.

### Özet

Bilateral üreter metastazı gösteren bir mide adenokanseri olgusu sunuldu. Sol üreterdeki obstrüktif metastatik lezyonun rezeksiyonu ve üreterin reanastomozu ile obstrüksiyon giderildi. Generalize tümör nedeniyle kemoterapi uygulandı.

### KAYNAKLAR

1. Stow, B.: Fibrolymphosarcoma of both ureters metastatic to a primary lymphosarcoma of the anterior mediastinum of thymus origin. *Ann. Surg.*, **50**: 901, 1909.
2. Carsen, W. J.: Metastatic carcinoma of the ureter. *Ann. Surg.*, **86**: 547, 1927.
3. Kirschbaum, J. D.: Metastatic tumors of the ureter. *J. Urol.*, **30**: 665, 1933.
4. MacKenzie, D. W., Ratner, M.: Metastatic growths of the ureter. *Brit. J. Urol.*, **14**: 27, 1935.
5. Presman, D., and Ehrlich, L.: Metastatic tumors of the ureter. *J. Urol.*, **59**: 312, 1948.
6. McCrea, L. E., and Peale, A. R.: Metastatic carcinoma of the ureter. *Urol. Cutan. Rev.* **55**: 11, 1951.
7. Abeshouse, B. S.: Metastasis to ureters and urinary bladder from renal carcinoma: report of two cases. *J. Internat. Coll. Surgeons*, **25**: 117, 1956.
8. Grabstald, H., and Kaufman, R.: Hydronephrosis secondary to ureteral obstruction by metastatic breast cancer. *J. Urol.*, **102**: 569, 1969.
9. Cohen, W. M., Freed, S. Z., Hasson, J.: Metastatic cancer to the ureter A review of the literature and case presentations. *J. Urol.*, **112**: 188, 1974.
10. Alexander, S., Kim K., Pinck, B. D., Brendler, H.: Metastatic ureteral tumors. *J. Urol.*, **110**: 288, 1973.
11. Woodruf, S. R.: Secondary tumors of the ureter; a consideration of the various types, with report of 2 cases. *J. A. M. A.*, **105**: 925, 1935.

# Soliter Tiroid Nodüllerinde İğne Biyopsisinin Tanısal Değeri

(Ön Rapor)

**Dr. Zafer Ferahköşe\*** / **Dr. Yücel Arıtış\*\*** /  
**Dr. Tahir Patıroğlu\*\*\*** / **Dr. Yaşar Yeşilkaya\*\*\*\***

**T**iroid nodüllerinin benign veya malign olduğunu ayırabilmek oldukça zordur. Scanning, tiroid nodüllerinin fonksiyonu hakkında bilgi vermesine karşılık, histopatolojisini göstermez. Aynı şekilde ultrasonografi ve ekografi akustik dansite temeline dayanarak kistik nodül, solid nodülden ayırabildiği halde, nodülün malign olup olmadığını saptayamaz.

Son yıllara kadar, tiroid nodüllerinde kesin tanı, tiroidektomi yapılarak konulmaktaydı. Nodüllerin çoğunun benign olduğu dikkate alınarak fark gözetilmeden, her nodül için operasyon uygulanması gereksizdir. Tanı amacıyla yapılan bu prosedürün hastayı riske soktuğu düşünülebilir. Buna göre cerrahi tedaviye karar verebilmek için, preoperatif olarak hastaya zarar vermeyecek bir yöntemin geliştirilmesine gerek vardır. Bu ana fikirden hareket edilerek tiroid hastalıklarında histolojik tanıyı sağlamak amacıyla iğne biyopsisi önerilmiştir. İğne biyopsisi nodüler guatrların çoğunun tanısında, klinik ve laboratuvar çalışmalarından daha önemlidir.<sup>1,2</sup> Bu işlem birçok doku ve organda tanı için senelerdir uygulanmasına ve başarılı olmasına karşın, tiroid hastalıklarında ancak son yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.

\* Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bilim Dalı Asistanı.

\*\* Aynı Fakülte Genel Cerrahi Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

\*\*\* Aynı Fakülte Patoloji Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

\*\*\*\* Aynı Fakülte Genel Cerrahi Bilim Dalı Profesörü.

### *Materyel ve Metot*

1977-1978 yılı döneminde Gevher Nesibe Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Bölümüne, boyunda şişlik yakınması ile başvuran, klinik olarak tiroidde tek nodül saptanan ve operasyon endikasyonu konulan 28 hastaya peroperatuvar iğne biyopsisi yapıldı ve ardından cerrahi tedaviye geçildi.

Hastaların 24'ü 14-63 yaşlar arasında kadın, 4'ü ise 38-48 yaşlar arasında erkekti. Olgular uygun preoperatif hazırlıktan sonra, Halothan, N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> genel anestezisi ile operasyona alındılar. Boyun tiroidektomi için elverişli pozisyona getirildikten sonra, mersol ve alkol ile saha temizliği yapıldı. Tiroiddeki nodüler dokunun kaymasını önlemek için nodül iki parmak arasında fikse edilip, steril Vim Silverman iğnesi, obturator kısmı ile kitle içine trakeaya paralel olarak sokuldu. İğnenin kitle içinde olduğu hissedildi. Daha sonra obturator iğneden çıkarıldı, kesici bölüm iğne içine sokularak kitle içine ilerletildi. Ardından iğne, kesici uç üzerinde aşağıya doğru kaydırılıp, kesici ucu 360 derece çevrilerek, 0.1-1 cm. boyutlarında doku elde edildi.

Alınan doku parçaları % 10'luk formalin içinde patolojiye gönderildi. Hematoksilen + Eosin ile boyanan doku kesitleri histopatolojik yönden değerlendirildi. İğne kitleden çıkarıldığında iğne giriş sahasında kanamayı önlemek için beş dakika süre ile parmakla bası uygulandı.

### *Bulgular*

Tablo I'de 28 olgunun seks, yaş, peroperatif iğne biyopsisi ve cerrahi biyopsi tanıları gösterildi. Hastaların % 86'sı kadın, % 14'ü erkekti.

İğne biyopsisi sonucu elde edilen lezyonların cinsi Tablo II'de gösterildi. Toplam 28 hastaya yapılan iğne biyopsisinde bir olguda (% 3.57) Hashimoto tiroiditisi, 5 olguda (% 17.9) adenoma tanısı konuldu. Bu adenomalardan ikisinin adenomatoz guatr, ikisinin Hurthle cell adenoma, birinin ise foliküler adenoma olduğu gösterildi. İki olguda (% 7.1) papiller karsinom, bir olguda da tiroid hiperplazisi tanısı konuldu. 18 olguda (% 64.4) iğne biyopsisi ile kistik kolloidal guatr tanısı konulurken, bir olguda spesmen bağ dokusu tanısı aldı. Cerrahi biyopside elde edilen sonuçların, iğne biyopsisi ile elde edilenleri desteklediği görüldü (Tablo III). Bir Hashimoto tiroiditisi, 18 kistik kolloidal guatr, 5 adenoma, 3 papiller kanser, 1 tiroid hiperplazisi olgusuna rastlanıldı.

27 olguda (% 96.42) iğne biyopsisi ile tiroid dokusu elde edildi (Tablo IV). Bir olguda ise tiroid dokusu yerine fibroz doku elde edildi.

TABLO I

No	Hasta	Yaş	Seks	Klinik tanı	İğne biopsi tanısı	Cerrahi biopsi tanısı
1	SK	25	K	SNG	Adenomatöz G.	Adenomatöz G.
2	NA	30	K	SNG, A	Kolloidal G.	Kolloidal G.
3	MB	49	K	SNG	Adenomatöz G.	Adenomatöz G.
4	AK	38	E	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
5	DY	40	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
6	HU	31	K	SNG	Foliküler A.	Foliküler A.
7	Zİ	45	K	SNG	Papiller Ca.	Papiller Ca.
8	RE	25	K	KN	Kolloidal G.	Kolloidal G.
9	AÖ	48	E	Ca.	Kolloidal G.	Papiller Ca.
10	HB	43	K	KN	Kolloidal G.	Kolloidal G.
11	AÖ	28	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
12	AN	55	K	SNG	Hashimoto	Hashimoto
13	NB	27	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
14	FA	50	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
15	AA	24	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
16	GA	40	K	SNG	Papiller Ca.	Papiller Ca.
17	MD	47	E	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
18	MÖ	17	K	KN	Kolloidal G.	Kolloidal G.
19	SA	45	E	Ca.	Hurthle C. Ad.	Hurthle C. Ad.
20	NK	22	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
21	NG	26	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
22	SU	45	K	KG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
23	SÜ	63	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
24	RK	30	K	SNG	Hurtle C. Ad.	Hurtle C. Ad.
25	GN	14	K	SNG	Hiperplazi	Hiperplazi
26	SB	26	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
27	FM	40	K	SNG	Kolloidal G.	Kolloidal G.
28	FE	40	K	SNG	Fibröz doku	Kolloidal G.

Not: K= Kadın, E= Erkek, SNG= Soliter Nodüler Guatr, KN= Kistik Nodül, Ad.= Adenoma, G= Guatr, Ca= Karsinoma

**TABLO II**  
1977-1978 DÖNEMİNDE YAPILAN TİROİD İĞNE BİYOPSİLERİNDE RASTLANILAN LEZYONLAR

Tanı	Hasta Sayısı	%
Hashimoto	1	3.57
Adenoma veya Guatr	23	82.30
a) Adenoma	5	17.90
b) Kistik Kolloidal Guatr	18	64.40
Karsinoma	2	7.14
Tiroid Hiperplazisi	1	3.57
Bağ Dokusu	1	3.57
<b>Toplam</b>	<b>28</b>	<b>100.00</b>

t= 0.455, P > 0.05 (Önemsiz)

**TABLO III**  
1977-1978 DÖNEMİNDE YAPILAN İĞNE BİYOPSİSİ SONRASI TİROİDEK-TOMİLERDE KESİN TANILAR

Tanı	Hasta Sayısı	%
Hashimoto	1	3.57
Adenoma veya Guatr	23	82.30
a) Adenoma	5	17.90
b) Kistik Kolloidal Guatr	18	64.40
Karsinoma	3	10.56
Hiperplazi	1	3.57
<b>Toplam</b>	<b>28</b>	<b>100.00</b>

**TABLO IV**  
İĞNE BİYOPSİSİ İLE ELDE EDİLEN DOKU

Tanı	Hasta Sayısı	%
Tiroid Dokusu	27	96.43
Fibröz Doku	1	3.57
<b>Toplam</b>	<b>28</b>	<b>100.00</b>

**TABLO V**  
İĞNE BİYOPSİSİ

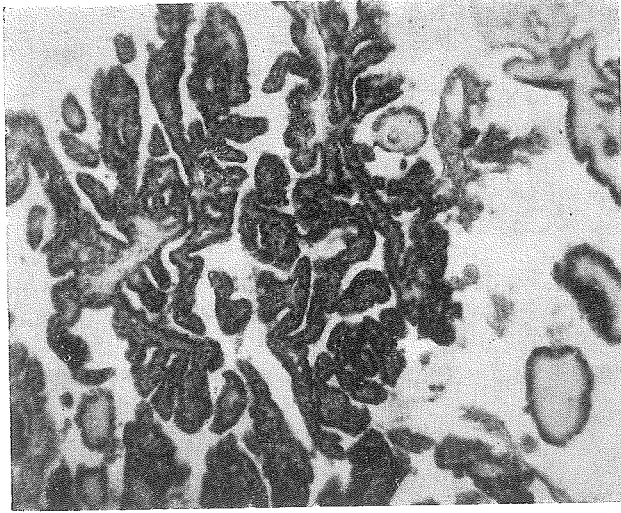
Tanı	Hasta Sayısı	%
Doğru Tanı	26	92.85
Hatalı Tanı	2	7.15
<b>Toplam</b>	<b>28</b>	<b>100.00</b>

t= 1.42, SD= 54.0, P > 0.05 (Önemsiz)



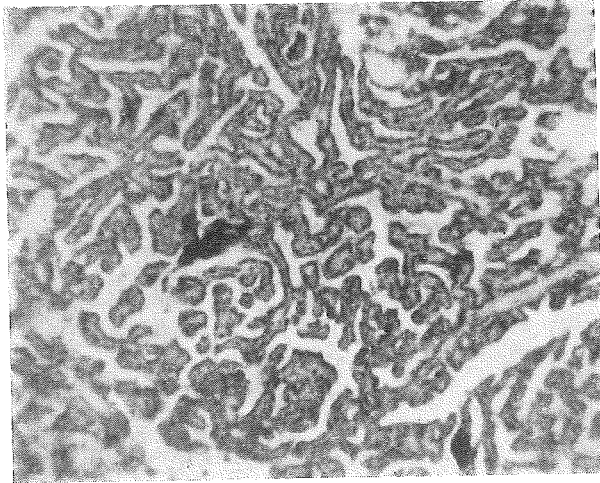
Tablo V'de gösterildiği üzere, iğne biyopsisi ile bir olguda papiller kanser yerine kolloidal guatr, bir olguda ise kolloidal guatr yerine fibröz doku tanısı gibi hatalı tanımlar konuldu.

İğne biyopsisi ve cerrahi biyopside rastlanılan lezyonlardan papiller kanserin (Şekil 1, 2) ve Hashimoto tiroiditisinin ışık mikroskopundaki resimleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir. (Şekil 3, 4).



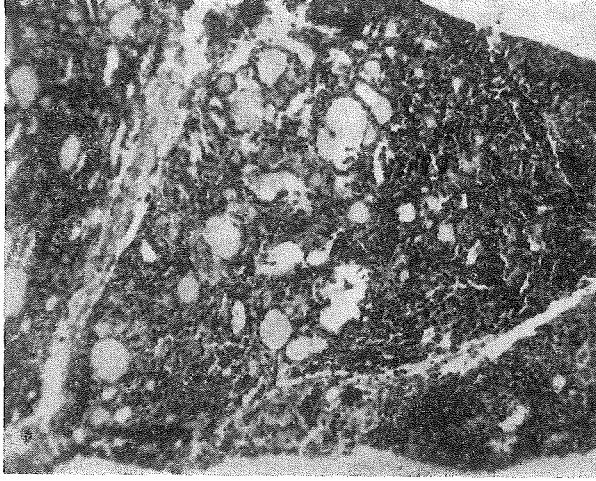
Şekil 1

Papiller kanser. Tek sıra kübik epitel ile döşeli fibrovasküler stromaya sahip, papiller yapılardan oluşan tümör alanı. (İğne biyopsisi, Hematoksilen + Eosin X 200).



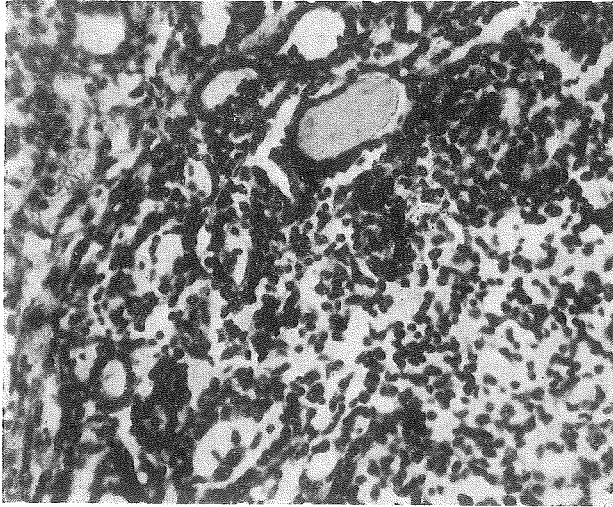
Şekil 2

Papiller kanser. Aynı olgunun cerrahi spesmenindeki tümöral yapı görünümü. (Cerrahi biyopsi, H. + E. X 200).



Şekil 3

Hashimoto tiroiditisi. Yer yer folikül oluşturan yoğun iltihabi yuvarlak hücre infiltrasyonu ve bir uçta atrofik tiroid dokusu. (İğne biyopsisi, H. E. X 100)



Şekil 4

Hashimoto tiroiditisi. Yoğun lenfoplasmositer iltihabi hücreler yanında tek sıra kübik epitel döşeli, birkaçı kolloid ile dolu folikül yapıları. (Cerrahi biyopsi, H. E. X 400).

### Tartışma

Soliter tiroid nodülleri şimdiye kadar tiroidektomi ile tedavi edilmiş, neden olarak da malignite şüphesi gösterilmiştir. Ancak yapılan tiroidektomilerde malignite oranının düşük olması soliter nodülü olan hastalara gereksiz yere tiroidektomi yapıldığını düşündürmüştür.<sup>13, 14</sup>

Tiroid hastalıklarının tanısında, Crile ve Hazard 1945'de Cleveland klinikte, ilk defa iğne biyopsisini uyguladıklarını ve % 5'lik yanlış payının olduğunu bildirmişlerdir.<sup>2,9</sup>

Başka bir seride bu yöntemin poliklinikte yapıldığı, kesin tanı sağladığı, basit olması nedeniyle diğer yöntemlerden üstün olduğu bildirilmiştir.<sup>7,12</sup> Elde edilen 2-3 mm'lik dokuyu değerlendiren patoloğun ve sitoloğun yeteneği doğru tanının konulmasında etkindir.<sup>12</sup> Tiroid hastalıklarının tanısında kullanılan standart iğne biyopsi teknikleri, Coars iğne biyopsisi (Silverman, 1938), Drill biyopsisi (Redon ve ark.), ve Fine needle aspirasyon biyopsisi (Sodestrom teknikleri),<sup>5,13,15</sup> ile Tru-cut iğne biyopsisidir.<sup>4</sup>

Buradaki çalışmada iğne biyopsisinin histolojik tanıda güvenilirliği, komplikasyonları, preoperatif tanı yöntemi olarak, cerrahi biyopsiden önce kullanılabilirliği, malignensi şüphesi olan hastalarda iğne biyopsisinin yapılıp, yapılamayacağı araştırıldı.

Çalışmamızda iğne biyopsisi komplikasyonları ve hasta üzerindeki stresi, azaltmak için, peroperatuvar olarak uygulandı. Soliter tiroid nodülünde, malignite şansı, multinodüler guatlara nazaran çok daha fazladır. Bu yüzden hastalara cerrahi eksplorasyon endikasyonu konulmuştur. Aynı zamanda bu tip olgularda iğne biyopsisinin tanısal değerini araştırabilmek için peroperatuvar iğne biyopsisi yapıldı. Burada amaç preoperatif tanı yanında, iğne biyopsisi verilerini, cerrahi biyopsi verileri ile karşılaştırmak, iğne biyopsisinin soliter tiroid nodüllerinde preoperatif bir tanı yöntemi olarak kullanılıp, kullanılamayacağına karar vermektir.

Alınan parçaların, birbirinden habersiz patoloğlar tarafından değerlendirilmesinin, tanı güvenilirliğini artırdığı bildirilmiştir.<sup>1</sup> Araştırmamızda alınan iğne biyopsileri ise aynı patoloğ tarafından, cerrahi biyopsiden iki gün önce değerlendirildi.

İğne biyopsisinin tanımlanmasında, klinik ve laboratuvar bilgilerinin, patoloğlara gönderilmesinin ve alınan materyellerin 10-20 mm<sup>2</sup>den fazla olmasının tanı yüzdesini artırdığı bildirilmiştir.<sup>1</sup> Hamlin ve Vickery 175 olguda %74 oranında başarılı spesmen elde ettiklerini, Beahrs ve arkadaşları 124 Hashimoto grubunda 7 olguda, Lindsay ise % 10 olguda hatalı doku elde ettiklerini bildirmişlerdir.<sup>2,17</sup> Araştırmamızda ise tiroid dokusu yerine % 3.7 oranında fibröz doku elde edildi. Tiroid iğne biyopsisi yeterli doku elde edilememesi ve küçük doku parçaları ile doğru tanı konulamaması nedeniyle senelerce çok az denenmiş, fakat son zamanlardaki araştırmaların başarılı sonuç vermeleriyle, birçok klinik tarafından uygulamaya konulmuştur. Beahrs, % 96, Wollner % 62, Wang % 90, Hawk % 83, oranında doğru tanı koymuşlardır.<sup>1,9,17</sup> Buradaki çalışmada ise

bu oran % 92.8 dir. Cerrahi biyopsi ile iğne biyopsisi arasındaki tanısal fark önemli değildir ( $P > 0.05$ ).

Papiller ve medüller tiroid kanserlerinin belli bir oranında mikrokanserlerin olması vepapiller kanserlerin, multipl odaklı olabilmeleri, 0.1 cm'lik doku koparan iğne biyopsilerinde gözden kaçabilir.

Araştırmamızda bir olguda iğne biyopsisi ile koloidal guatr bulunmuş, oysa cerrahi biyopsi sonucu papiller kanser olarak bildirilmiştir. Ancak papiller kanserlerin düşük malignite potansiyeline ve mikrokanserlerin orijinal papiller kanserlerden daha iyi prognozlu oldukları bildirilmiştir. Tiroid hormonu (TH) verilmesiyle de TSH supresyonunun sağlandığı, malign potansiyelin dev hücreli kansere dönüşmesinin önlenildiği, bu hastaların biyopsiden sonra periyodik olarak kontrol edildiği ve bu periyodik kontrolde tümör saptansa da, yine de tümörün operabl olduğu düşünülerek artık bu komplikasyondan korkulmamaktadır.<sup>13, 17, 18</sup>

Tiroid tümörlerinin çevresinde reaksiyoner olarak, tiroiditise bağlı bir tabakanın oluşmasının ve biyopsinin bu dokudan alınmasının hatalı tanı ve komplikasyon yaratacağı da bildirilmiştir.<sup>6, 8, 10, 16</sup> Bazı araştırmacılara göre sert yavaş büyüyen, soliter, papiller, ve medüller kanser düşünülen, kanser şüphesi veren nodüllerde, bazılarında göre de tüm soliter nodüllerde, tiroid iğne biyopsisinin yapılması kontrendikedir. Çünkü tümörün iğne giriş hattı boyunca ekilebileceğini gösteren kanıtlar vardır.<sup>17</sup> Ayrıca 1 cm'den küçük nodüllerde, nodül toraks içinde yer alıyorsa, istenmeyen komplikasyonların ortaya çıkmasını önlemek için, ayrıca koloidal guatr ve kistik nodüllerde yeterli doku alınmadığından, adenoma düşünülenlerde ise kapsül ve damar invazyonu yeterince gösterilemediğinden, bu olgularda yine kontrendike olduğu bildirilmiştir.<sup>17</sup> Bazılarında göre biyopsi sırasında tümör ekiminin olmadığı, bazılarında göre ise tümör ekiminin metastatik olanlarda bulunduğu, diğer primer tiroid tümörlerinde olmadığı gösterilmiştir.<sup>19</sup>

En iyi biyopsinin tiroiditislerde değerlendirildiği, koloidal guatrlarda da yeterince rahat tanı konulduğu bildirilmiş,<sup>1, 3, 12, 13</sup> bu durum araştırmamızda da doğrulanmıştır.

İğne biyopsisi, adenoma düşünülen olguya yapılmış, fetal veya embriyonal adenoma tanısı konulmuşsa, bu hastalara cerrahi tedavi uygulanmalıdır.<sup>17</sup> Hashimoto tiroiditisine benzerlik göstermesi nedeniyle lenfoma tanısını iğne biyopsisi ile koymak çok güçtür. İğne biyopsisi çocuklarda genel anestezi altında uygulanmalıdır.<sup>2, 3, 13, 17, 18</sup>

İğne biyopsisinde çeşitli komplikasyonlar bildirilmiş olup, en sık rastlanılan komplikasyon hematomdur.<sup>1, 13, 18</sup> Trakea rüptürü, ve N. Recurrens paralizisi daha az sıklıkla görülmektedir. Serimizde ise biyopsi

yapılan bölgede dikkati çekecek derecede bir hematoma ile sayılan diğer komplikasyonlara rastlanılmadı. Olguların hepsinde, cerrahi olarak doku çıkarılması sırasında, çok az miktarda kanama alanları gözlemlendi.

### Özet

1977-1978 yıllarında, boyunda soliter nodül saptanan, 28 olguya, tiroidektomiden evvel peroperatuvar iğne biyopsisi uygulandı ve % 3.57 Hashimoto tiroiditi, % 64 guatr, % 17,9 Adenoma, % 7.14 Karsinoma, % 3.57 tiroid hiperplazisi, % 3.57 bağ dokusu tanısı konuldu. Yalnız iki olguda iğne biyopsisi ile konulan tanı, cerrahi biyopsi ile uyum göstermedi. İğne biyopsisi ile % 92.8 doğru tanı saptandı. Bu seri dolayısıyla literatür gözden geçirilerek, çalışmamızın sonuçları diğer kaynaklarla karşılaştırıldı.

### KAYNAKLAR

1. Beahrs, O., Woolner, L., Engel, S., et al.: Needle biopsy of the thyroid gland and management of lymphocytic thyroiditis. *Surg. Gynec. Obst.*, **114**: 634, 1962.
2. Boehme, E., Winship, T., Lindsay, S.: Evaluation of needle biopsy of thyroid gland. *Surg. Gynec. Obst.*, **120**: 831, 1964.
3. Crile, G., Hawk, W.: Aspiration biopsy of the thyroid nodules. *Surg. Gynec. Obst.*, **136**: 241, 1973.
4. Crile, G.: Needle biopsy of thyroid nodules. In *Controversy in Surgery*. Varco, R. L., Delaney, J. P. eds. W. B. Saunders Company, Phil. 1976, p. 159-162.
5. Crile, G.: Treatment of thyroid cysts by aspiration. *Surgery*, **69**: 200, 1966.
6. Crile, G., Hazard, J.: Incidence of cancer in struma lymphomatosa. *Surg. Gynec. Obst.*, **115**: 101, 1962.
7. Crile, G., Vickery, A. L.: Special uses of the Silverman biopsy needle in office practice and at operation. *Am. J. Surg.*, **83**: 83, 1952.
8. Futoshi, I.: Surgical significance of adenoma of the thyroid gland. *Surg. Gynec. Obst.*, **144**: 710, 1977.
9. Hawk, A. W., Crile, G., Hazard, B. J.: Needle biopsy of the thyroid gland. *Surg. Gynec. Obst.*, **122**: 1053, 1966.
10. Holmes, B. H., Kreutner, A.: Hashimoto's thyroiditis and its relationship to other thyroid diseases. *Surg. Gynec. Obst.*, **144**: 887, 1977.
11. Junginger, V., Finsterer, H., Pinchlaier, H.: Die Punktionsdiagnostik von schilddrüsenerkrankungen. *Munch. Med. Wschr.*, **115**: 307, 1973.
12. Maloof, F., Wang, A. C.: Nontoxic goiter. Current concepts of thyroid disease. *The Med. Clin. of North Amer.* **59**: 1221, 1975.
13. Ofstad, E., Baardsen, A., Refsum, S. B.: Cylinder biopsies in thyroid disorders. *Acta Chir. Scand.*, **139**: 48, 1973.
14. Robinson, E., Horn, Y., Hochmann, A.: Incidence of cancer in thyroid nodules. *Surg. Gynec. Obst.*, **122**: 1024, 1966.
15. Rudowski, W.: Critical evaluation of aspiration biopsy in the diagnosis of tumors of thyroid. *Am. J. Surg.*, **95**: 40, 1958.

16. Schlicke, C. Hill, J.: Carcinoma in chronic thyroiditis. Surg. Gynec. Obst., 111: 552, 1960.
17. Wang, C., Vickery, L. A., Maloof, F.: Needle biopsy of the thyroid. Surg. Gynec. Obst., 143: 365, 1976.
18. Weitzman, J. J., Ling, M. S., Kaplan, S.: Percutaneous needle biopsy of goiter in childhood. J. Pediat. Surg., 5: 258, 1970.
19. Yeşilkaya, Y.: Komplikasyonsuz tiroidektomi ve residiv proflaksisi. Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni, 9: 184, 1976.

# Tiroid Bezi Parafoliküler Hücrelerinin, Normalde ve Hiperkalsemik Şartlarda, Işık ve Elektron Mikroskobu Düzeylerinde İncelenmesi\*

**Dr. Alparslan Özyazıcı\*\***

Tiroid iç salgı bezi parankimasına ait olan ve follikül hücrelerinden başka bir grup oluşturan parafoliküler hücreler üzerindeki çalışmalar 100 yılı aşkın zamana kadar uzanır. Literatüre göre, tiroid bezi parankimasında, follikül hücrelerinden farklı ikinci tip bir hücrenin bulunuşu ilk defa 1876 yılında Baber tarafından gösterilmiştir.<sup>1</sup> Bugüne kadar parafoliküler hücreler çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve çok değişik adlarla tanımlanmıştır.

Bu hücreler için bugün en çok kullanılan deyimler follikülerdeki yerini belirtmek amacı ile, Nonidez'in kullandığı "Parafoliküler Hücre"<sup>26</sup> ve kalsitonini salgıladığını işaret etmesi bakımından, "C Cell-C Hücre"<sup>26</sup> dir. Kalsitonini sentezleyip salgılamasından başka görevlerinde olduğu kabul edilen bu hücreler üzerindeki ilgi hâlâ devam etmektedir. Morfolojik yönden, Parafoliküler hücrelerin salgılama mekanizmasıyla ilgili değişik görüşler dikkati çekmektedir. Özellikle bu konuya ışık tutabilir ümidiyle bu hücrelerin en bol bulunduğu hayvan olan köpeklerde ve parafoliküler hücrelerin daha aktif ve bol olduğu bilinen yavru köpeklerde, normalde ve deneysel şartlarda, ışık ve elektron mikroskopu düzeylerinde bir seri araştırmanın yapılması ön görülerek bu çalışma yapılmıştır.

\* Bu Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalında Doçentlik tezi olarak hazırlanmıştır.

\*\* Aynı Bölüm Doçenti.

### *Materyel ve Metotlar*

Parafolliküler hücreler üzerinde çalışanlar, çok değişik hayvan türlerini seçmişlerdir. Ancak, birçok araştırmacıya göre parafolliküler hücrelere en bol köpek tiroidinde rastlanılmaktadır.<sup>19, 21</sup>

Parafolliküler hücrelerin bol bulunuşu dikkate alınarak, çalışmamızda, zorluğuna rağmen, köpek tercih edilmiştir. Mikst köpekler, genel olarak 4 gruba ayrılarak incelendiler.

- 1) 1,5 günlük yavru köpekler (kontrol)
- 2) 1,5 günlük yavru köpekler (hiperkalsemik)
- 3) 1,5 aylık yavru köpekler (kontrol)
- 4) 1,5 aylık yavru köpekler (hiperkalsemik)

Her grup için üç adet olmak üzere toplam 12 adet köpek kullanılmıştır.

Hiperkalsemi için, daha çok köpeklerde çalışma yapmış olan Japon araştırmacı Kameda'nın metodu uygulandı.<sup>21</sup> Hiperkalseminin meydana gelmesi için  $\text{CaCl}_2$  ve Vit D<sub>3</sub> kombine olarak belirli aralıklarla verildi. 1,5 aylık köpeklerde, hiç  $\text{CaCl}_2$  ve Vit D<sub>3</sub> verilmeden, verildikten beş dakika sonra ve hayvanlar açılmadan beş dakika önce kan örnekleri alınmış ve kan kalsiyum konsantrasyonları tayin edilmiştir. Yeni doğmuşlarda, hayvanı öldürmek korkusundan bu işlem yapılmamıştır.

Neticeler, Hacettepe Endokrinoloji Servisinde bulunan spektrofotometre (Penkin Elmer 103) ile ölçüldü.

Işık mikroskobu takipleri için parçalar, özel bir tespit solusyonu olan GPA'da (Gluteraldehit, Pikrik Asit, Asetik Asit) tespit edildi. Parafin kesitlerin bir kısmı, Solcia'ya göre, sıcak HCl hidrolizinden sonra toluidin mavisi ile boyandı.<sup>36</sup> Bir kısım kesitlerde, Roger metoduna göre gümüşlendiler.<sup>12, 41</sup>

Elektron mikroskop incelemeleri için organ parçaları gluteraldehit ve  $\text{OsO}_4$ 'le ayrı ayrı tespit edildiler. Tampon solusyonlarından geçirilip, dehidre edildikten sonra, Araldite CY 212'ye gömüldüler.<sup>30, 31</sup> Elektron mikroskop bloklarından alınan kalın kesitler, metilen mavisi, boraks ve azur II karışımı ile boyandılar. İnce kesitler, % 70 lik alkolde doymuş uranil asetat ve Reynold'un geliştirilmiş kurşun sitrat solusyonu ile boyandılar.<sup>39</sup> Kesitler 2 S'e modifiye Carl Zeiss EM 9 elektron mikroskobu ile incelendi ve resimleri çekildi.



## *Bulgular*

### **I. Kan Kalsiyum Sonuçları**

a. 1,5 aylık deney grubu köpeklerden ilk alınan kan örneklerindeki kan kalsiyum konsantrasyonları ortalaması 11.00 mgr/dl'dir.

b. 1,5 aylık deney grubu köpeklere Vit D<sub>3</sub> ve CaCl<sub>2</sub> verildikten beş dakika sonra alınmış olan kan örneklerindeki kan kalsiyum konsantrasyonlarının ortalaması 10.30 mgr/dl'dir.

c. Aynı deney grubu hayvanlara ikişer saat ara ile beş defa CaCl<sub>2</sub> verildikten sonra, hayvanlar açılmadan beş dakika önce alınan kan örneklerindeki kan kalsiyum konsantrasyonlarının ortalaması 11,80 mg/dl dir.

İstenilen hiperkalsemi düzeyi elde edilmiştir.

### **II. Işık Mikroskobu Düzeyinde Elde Edilen Bulgular**

Ancak eskiden beri kullanılmakta olan gümüşleme ile ve parafolliküler hücrelerin tiroid bezinde dağılımı Şekil 1 de gösterilmiştir. Ancak, rutin histolojik metotlarla kolay görülemediler. Sıcak asit hidrolizi yapıldıktan sonra toluidin mavisi ile boyandığında metakromatik olarak hafif mor renkte gösterilebildi (Şekil 2). Işık mikroskop düzeyinde toluidin mavisi ve gümüşleme ile ayırt edilebilen parafolliküler hücreler, intrafolliküler, parafolliküler ve interfolliküler olarak yerleşim göstermekte idiler (Şekil 1 ve 2).

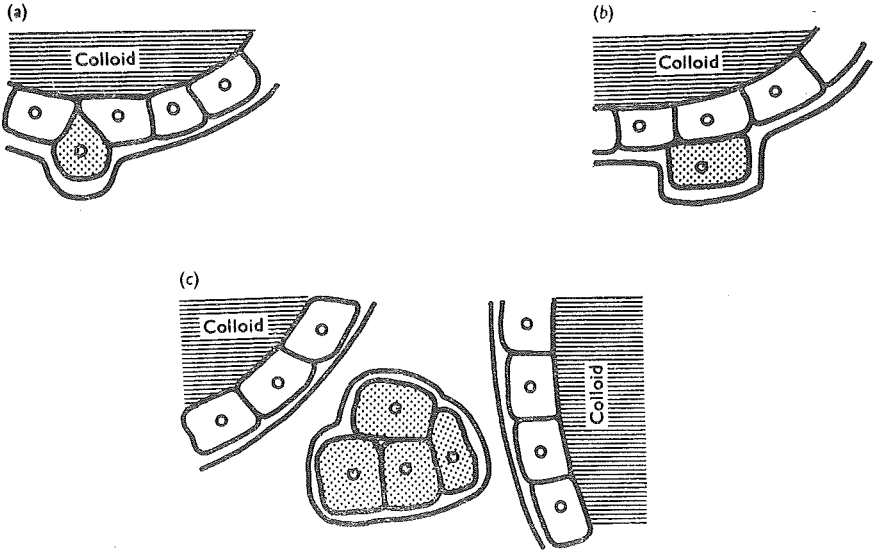
Metakromatik boyamada, parafolliküler hücrelerin çekirdekleri ve follikül hücreleri boyanmamıştı. Deney grubu hayvanlarda, bu metot ile parafolliküler hücreleri göstermek zor oldu.

E. M. bloklarından elde edilen ve karma boya ile boyanmış kalın kesitlerde, parafolliküler hücrelerin ayırımı kesin olarak yapılamadı. Ancak, daha çok ara dokuda yer alan, çekirdekleri diğer hücrelere göre daha büyük ve sitoplazmaları daha açık olarak boyanmış olan hücreler parafolliküler hücreler olarak kabul edildi (Şekil 3).

### **III. Elektron Mikroskop Düzeyinde Elde Edilen Bulgular**

1,5 aylık Kontrol Grubu Köpekler: Parafolliküler hücrelerin 1,5 aylık kontrol grubu yavru köpeklerde üç farklı tipi tarif edildi.

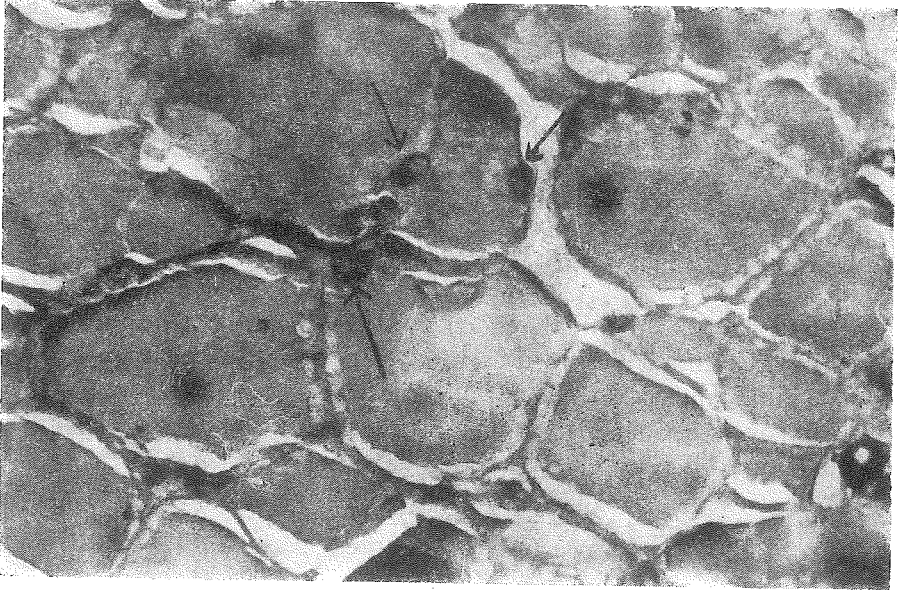
*A tipi:* Çoğunluğu oluşturan, intrafolliküler yerleşimde tek, fakat interfolliküler yerleşimde ikili ve çoklu gruplar oluşturan hücrelerdir.



Şekil 1

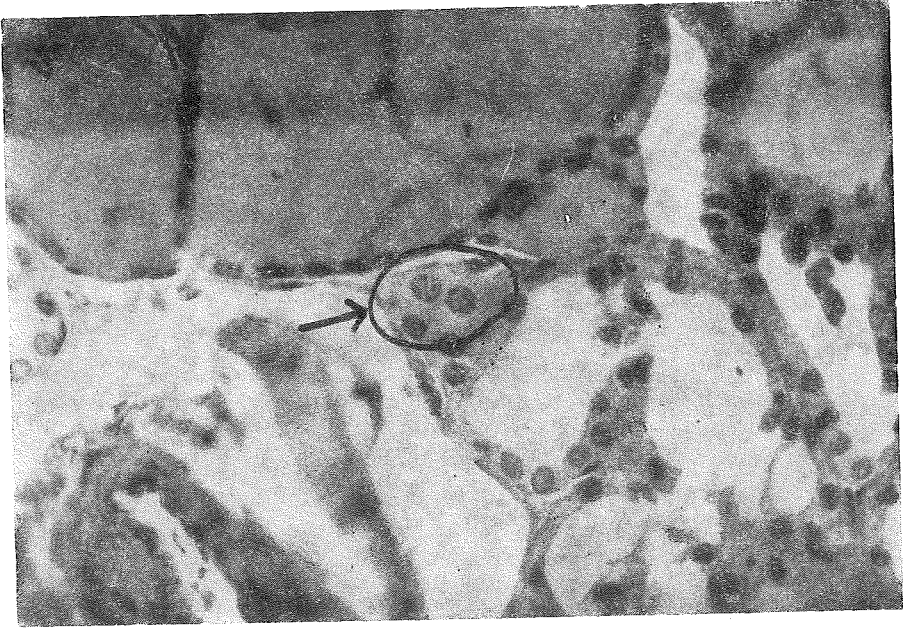
Parafoliküler hücrelerin tiroid bezinde dağılımı görülmektedir.

- İntrafolliküler,
- Parafoliküler,
- İnterfolliküler, yerleşim gösteren hücreleri özetlemektedir (Roediger'den alınmıştır,35).



Şekil 2

1,5 aylık köpek tiroid bezinden bir kesit (GPA ile tespit edilmiş) 0,2 N HCl de 8 saat hidrolize edildikten sonra % 0,02'lik toluidin mavisi ile 12 saat boyanmıştır. Okla işaret edilen hücreler, intra ve parafoliküler lokalizasyonda görülen parafoliküler hücrelerdir. Follikül hücrelerinin bu boyayı almadığı aşıkardır. X 1200.



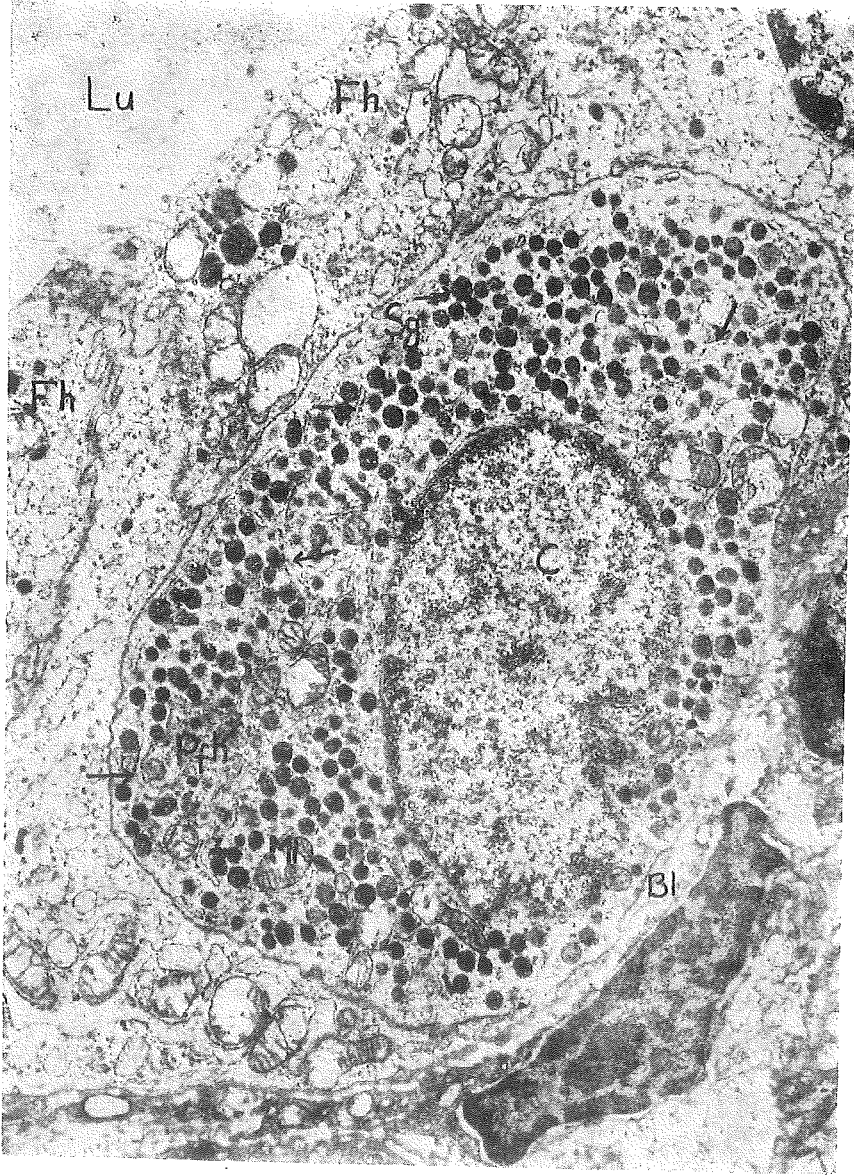
Şekil 3

1,5 aylık kontrol köpek tiroid bezinden bir kesit. EM bloklarından elde edilmiş kalın kesitler karma boya ile boyanmıştır. Daire içerisinde olan ve okla işaret edilmiş hücreler parafoliküler hücrelerdir. X 400.

Çekirdekleri, büyük ve oval olup, düzgün dağılmış kromatine ve bir çekirdekçiğe sahiptir (Şekil 4,8). Sitoplazma çevreleri düzenli ve büyük hücrelerdir. Sitoplazmaları yuvarlak ve oval salgı granülleri ile doludur. Dar sisternalı granüllü endoplazma retikulumları ve mitokondriyonlar hücrenin her tarafına dağılmıştır. Belirgin ve iyi gelişmiş Golgi kompleksi çekirdeğe yakın olarak görülür. Ribozom ve polizomdan zengindir (Şekil 4).

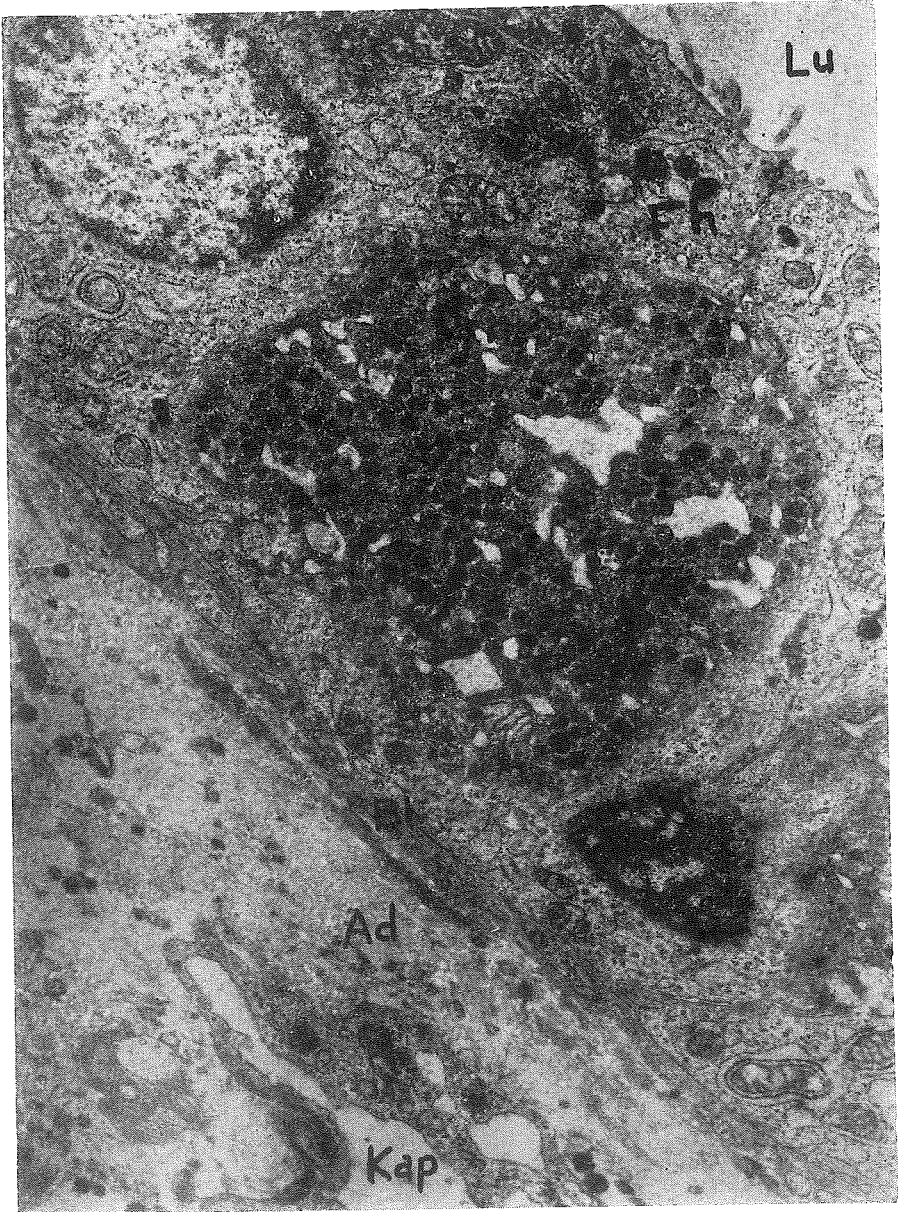
*B tipi:* Bu tip hücrelerde, intrafolliküler ve interfolliküler olarak görülmektedir (Şekil 5-7). Çeşitli olgunluk dönemleri, değişik hücrelerde görülmüştür. Çekirdek piknotik ve çentiklidir. Kromatin ağı kaba ve yoğundur. Çekirdek iç ve dış zarı arasında genişlik artmıştır. Granüller oldukça koyu ve sıktır, aralarında bol ribozom ve polizomlar bulunmaktadır (Şekil 6). Granüllü endoplazma retikulumu sisternaları düzensiz genişlemeler göstermektedir (Şekil 5).

Bu tipin ileri olgunluk dönemlerindeki hücrelerde çekirdekteki piknoz belirgindir. Sitoplazma sınırları silinmiş, hücreler kaynaşmıştır. Granüller az yoğun ve koyu olmak üzere farklılıklar gösterir. Az yoğun



Şekil 4

1,5 aylık köpek tiroid bezinden bir kesit (kontrol grubu). Follikül hücreleri (Fh) ile bazal lamina (Bl) arasına adeta sıkıştırılmış, follikül lümeni (Lu) ile ilişkisi olmayan intrafolliküler yerleşim gösteren bir parafolliküler hücre (Pfh) görülüyor. Çekirdek (Ç) oval ve hafif çentikli olup, düzenli bir çekirdek zarı ve kromatin ağına sahiptir. Sitoplazmada, ribozom ve polizomlar yaygın olarak görülüyor. Mitokondriyonlar (Mi) oval veya yuvarlak şekilde, seyrek ve sitoplazmanın her tarafına dağılmış bir yapıdadır. Sitoplazmada en belirgin yapı, çap ve yoğunlukça fazla farklılık göstermeyen, sitoplazmanın her tarafına dağılmış spesifik granüllerdir (Sg). Aralarında, her tarafta, dar sisternalı granüllü endoplazma retikulumları (okla) görülmektedir. Hücre çevresi düzgün bir ünit zarla çevrilidir. X 18.800.



Şekil 5

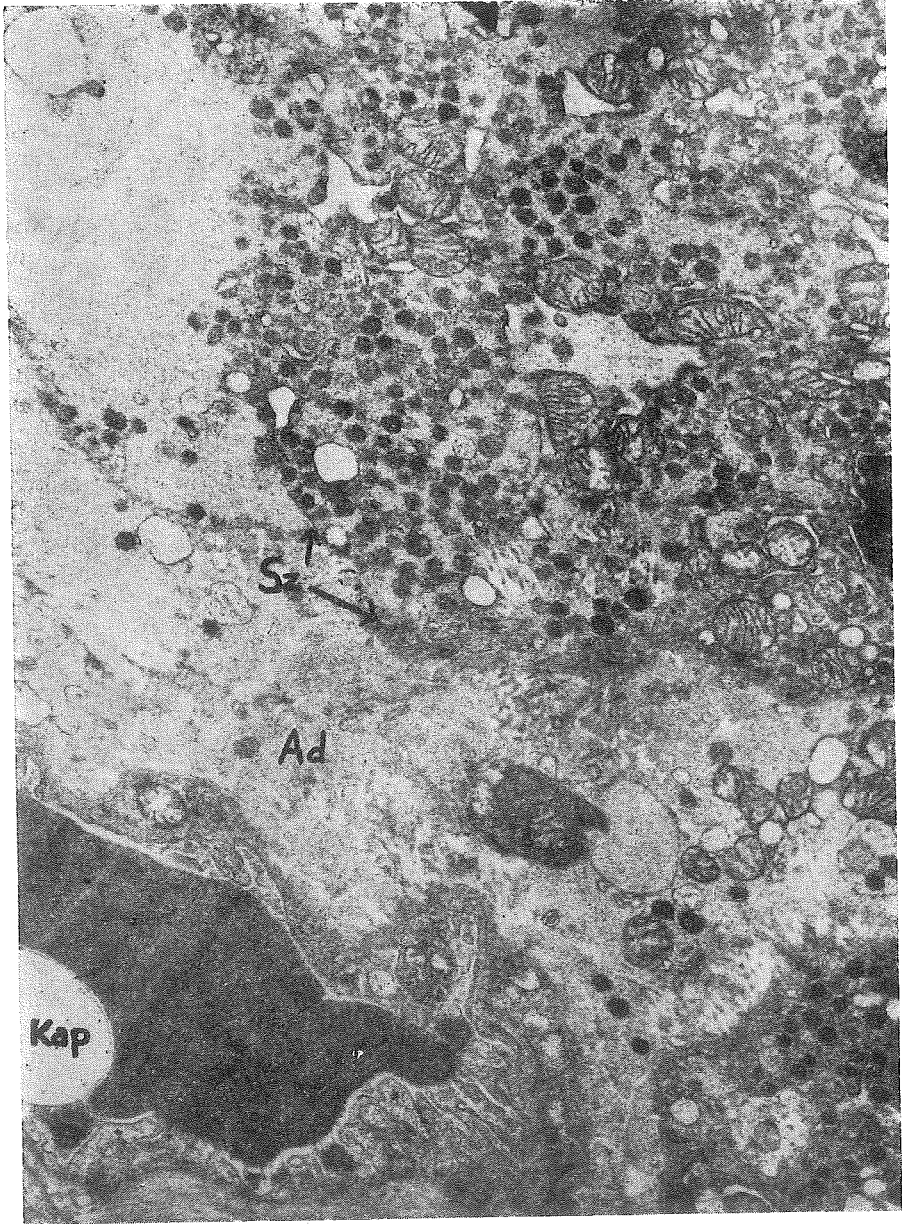
1,5 aylık köpek (KG) intrafolliküler bir yerleşim gösteren diğer bir parafolliküler hücre. Daha önce tariflenen hücreden oldukça farklı bir görünüşte. Granülleri sık ve yoğundur. Granüllü endoplazma retikulumlarının sisternaları düzensiz bir şekilde genişlik göstermektedir. (Lu) lümen; (Fh) follikül hücresi; (Pf h) parafolliküler hücre; (Bl) bazal lamina; (Ad) hücreler arası doku; (Kap) kapiller. X 18.800.





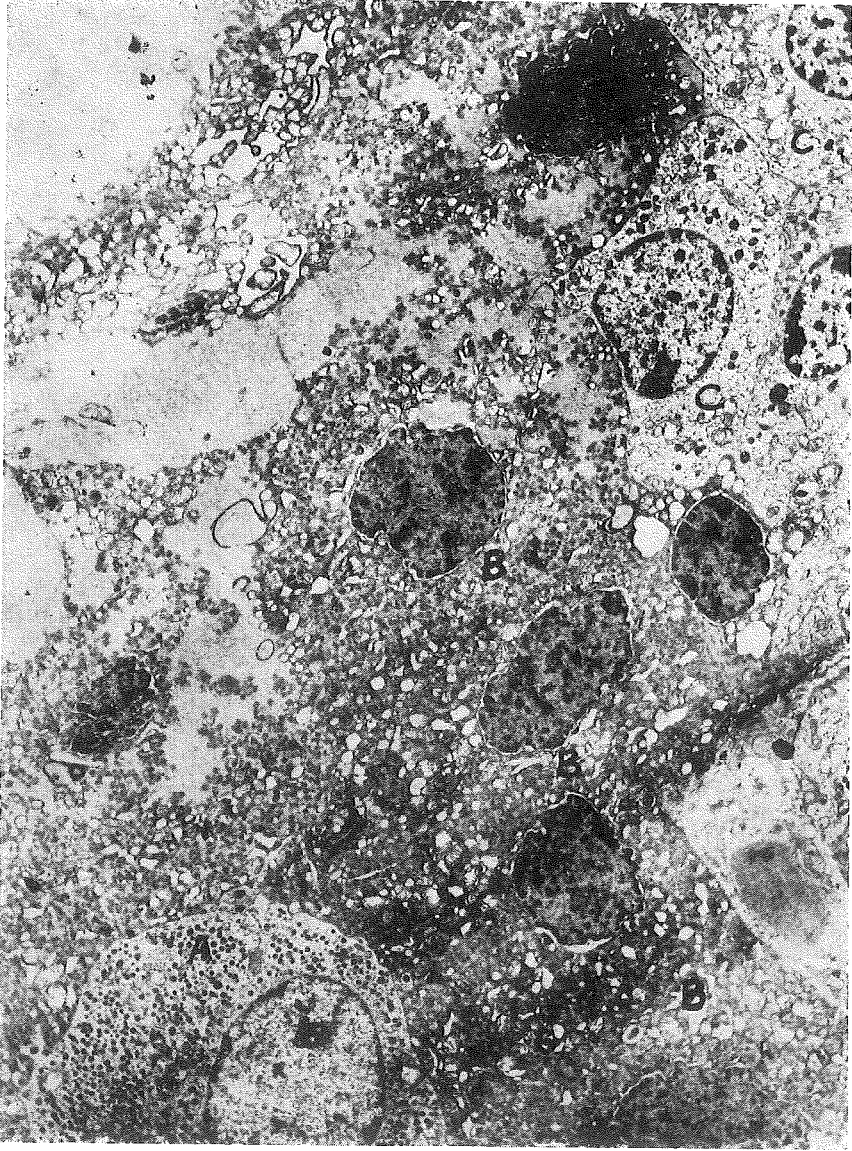
Şekil 6

İnterfolliküler sahada (B) tipi bir parafoliküler hücre görülmekte. Piknotik çekirdeği ve sitoplazmik özellikleri ile daha önce tarif edilen hücreye uymaktadır. Şeklin sağ alt yarısında ortada bir kapiller bulunan ara doku görülmekte, kollagen fibriller kesin olarak ayrılacakla birlikte noktacıklı bir saha şeklini vermekte, içinde vezikül ve granülleri bulunmaktadır. Kapiller endoteli içinde de iki granül (ok) görülebilmektedir. X 34.000.



Şekil 7

1,5 aylık köpek (KG). B tipi bir parafoliküler hücrenin çevre kısmının görünüşü. Sitoplazma zarının (S<sub>z</sub>) bazı bölgelerde iyi bir şekilde görülmesine rağmen pek çok yerde belirsizdir. Şeklin sağ alt yarımında, sitoplazmanın kapiller ile ara dokuya adeta boşalışı gözlenmektedir. Şeklin sol orta bölgesinde yine ara dokuda granüllerle birlikte pek çok organelin yer aldığı görülmektedir X 34.000.



Şekil 8

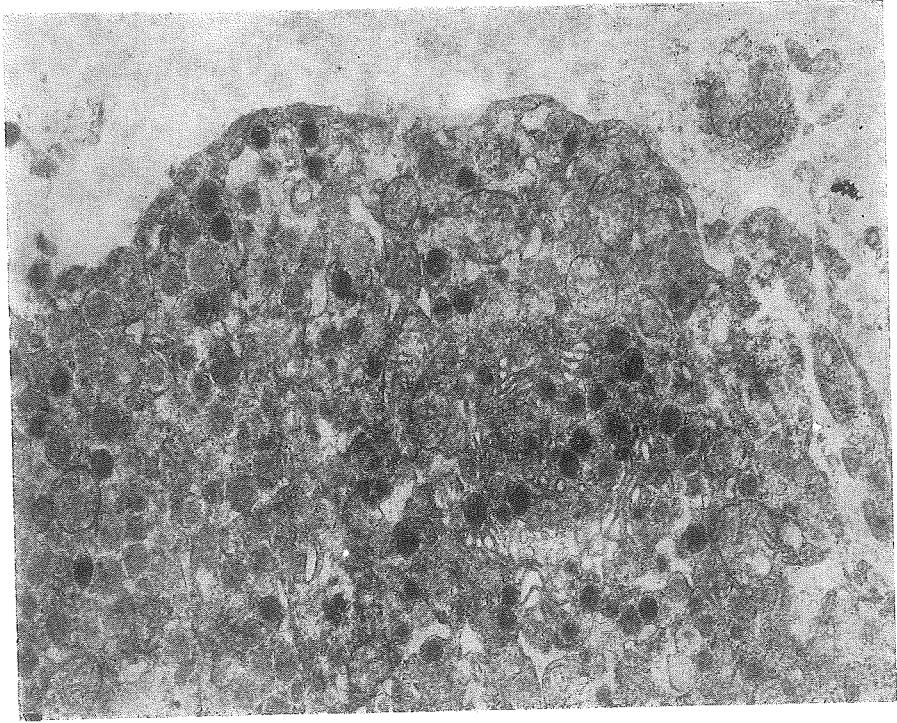
Foliküller arası bir sahanın panoramik görünümü. Şeklin sol alt köşesinde (A) tipi bir parafoliküler hücre görülmekte. Orta bölgede 6 adet, piknotik çekirdekli (B) tipi hücre yer almaktadır. Sitoplazma hudutları kaybolmuş, hücreler adeta kaynaşmış bir durumda görülmektedir. Çekirdek çevresindeki sitoplazma bölgelerinde granüllü endoplazma retikulumu sisternalarının genişlemesi vardır. Hücre sitoplazması zımbalanmış gibi bir görünümündedir. Şeklin sol ve üst yanında, homojen, granülsüz ve organsiz sahalar gözlenmektedir. Şeklin sağ üst köşesinde (C) tipi olarak tarif ettiğimiz seyrek granüllü genç bir kaç hücre ayrıca ayırt edilebilmektedir. X 7600.



granüllerin birleşmesinden oluşmuş noktacıklı bölgeler meydana gelmiştir (Şekil 6,7,8). Hücre zarları silinmiştir. Hücre kapsamı, hücre ile kapiller arasına adeta boşalmıştır. Ara dokuda ve kapiller duvarında salgı granülleri görülmektedir (Şekil 6,7).

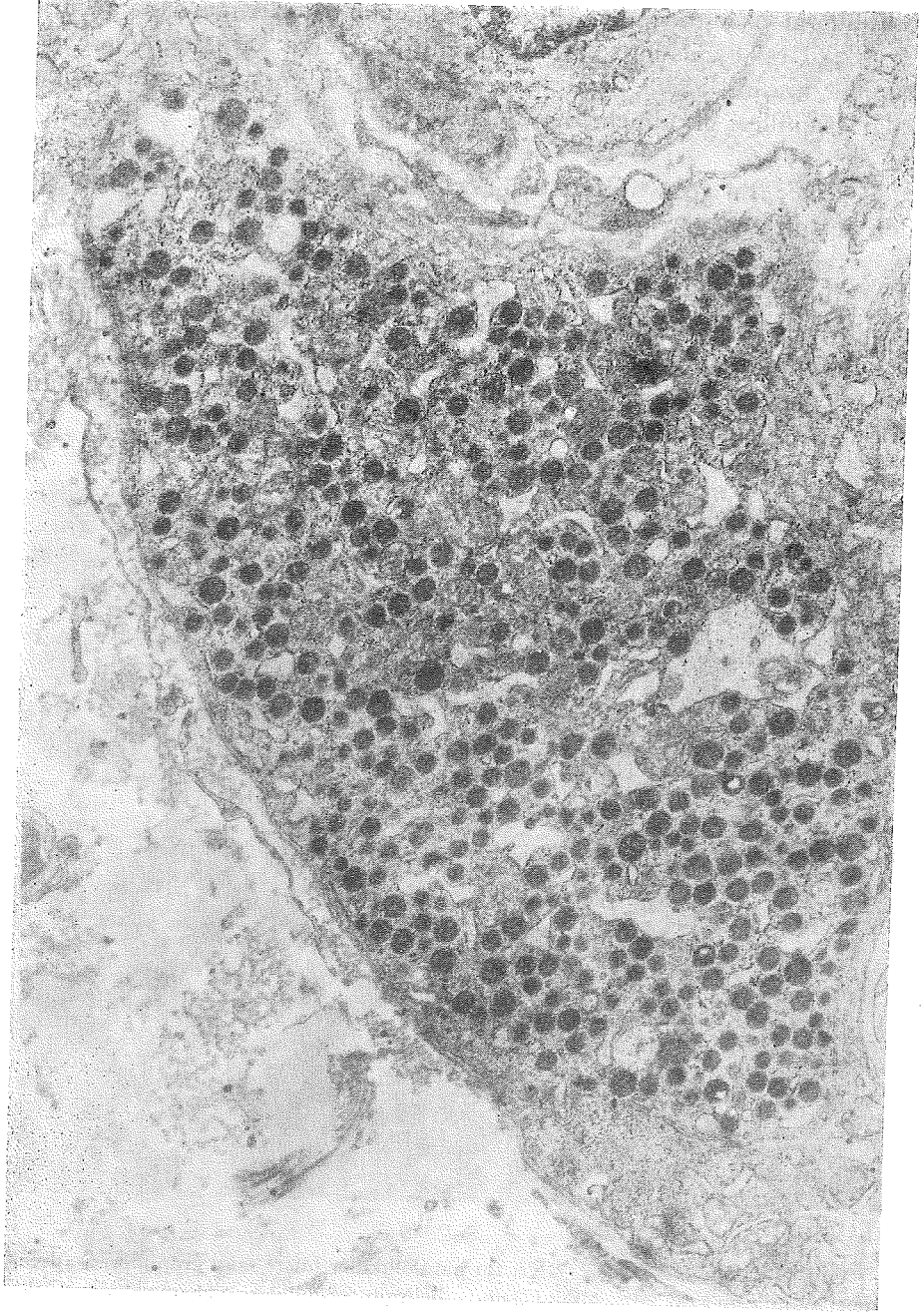
*C tipi:* En genç tiptir. Büyük çekirdekli ve sitoplazmaları organel-den zengin açık boyanan hücrelerdir (Şekil 8).

*1,5 Aylık Hiperkalsemik Köpekler:* Bunlarda genel olarak kontrol grubundaki aynı tip hücreler görüldü (Şekil 9-11). Bu tiplerde hücre düzeni bozulmuş olup, çeşitli reaksiyon dönemlerinden dolayı A ve B tipi hücreler ince yapılarında benzerlikler kazanmıştır. C'den A'ya, A'dan B'ye geçiş hızlanmıştır.



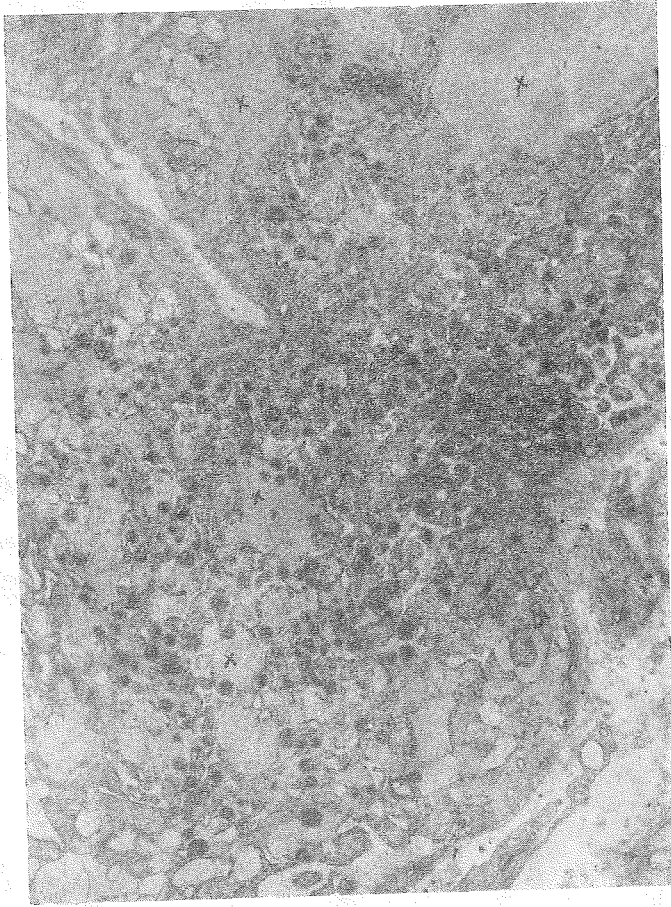
Şekil 9

1,5 aylık hiperkalsemik köpek (HK). Bu parafoliküler hücre salgı granülleri ile doludur. Granüllerin çap ve yoğunluklarında belirgin farklılıklar gözlenmektedir. Golgi sahasında şekillenen yoğun matriksli grnülleri, çevrede izlemekle beraber, arayı dolduran granüllerde çap ve yoğunluk bakımından farklılıklar belirmiştir. Aralarında mitokondriyonlar dağılmış olarak görülmektedir. Granüllü endoplazma retikülumları yer yer genişlemiş olarak fark edilmektedir. X 34.000.



Şekil 10

(B) tipi hücrenin büyük büyütmede görüntüsü. Granüllü endoplazma retikulumlarının genişlediği, koyu matriksli granüller aralarında görülmektedir. X 18.800.



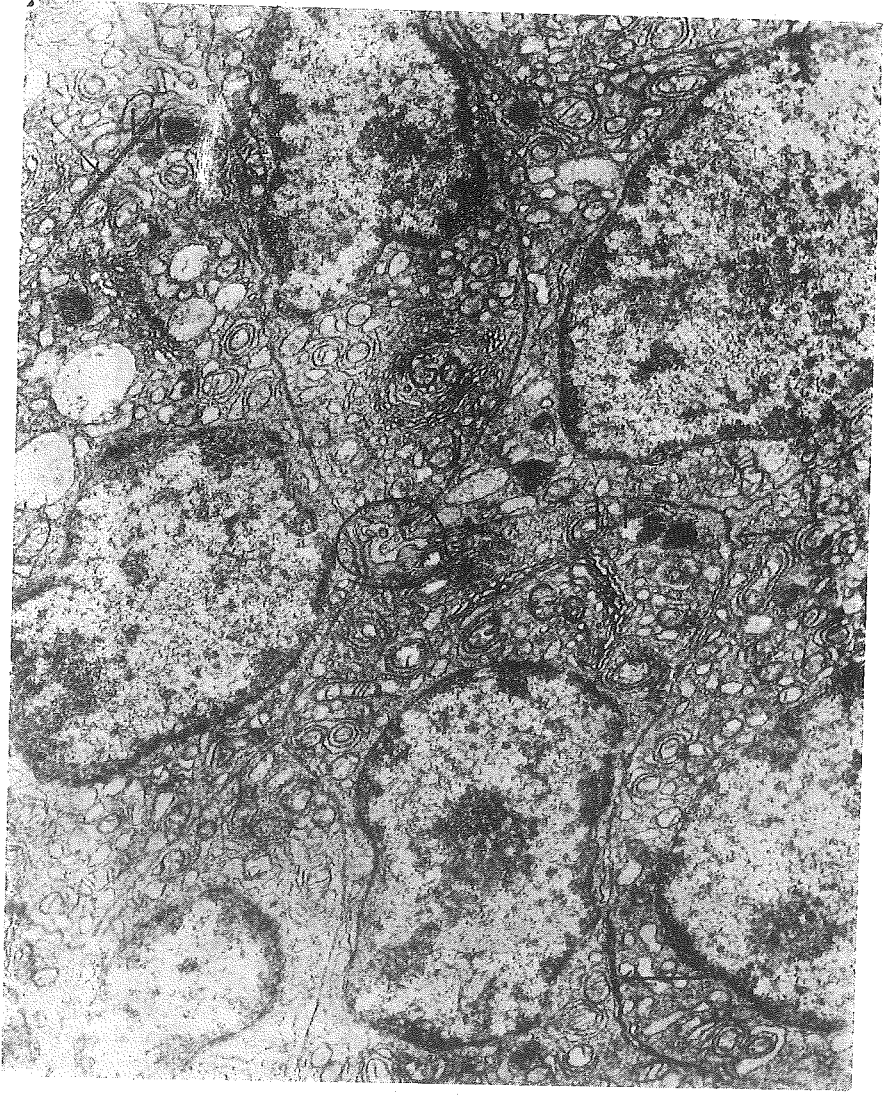
Şekil 11

Farklanmanın ve olgunlaşmanın ileri devresine ulaşmış diğer bir parafolliküler hücre. Az yoğun granüllerin giderek azaldığı, buna karşılık noktacıklı homojen sahaların, giderek fazlalaştığı iyi bir şekilde görülmekte. (B) tipinin ileri olgunluk devresinde bir hücre tipi olarak nitelenmektedir. X 18800.

*1,5 Günlük Kontrol Grubu Köpekler:* Bu grupta dikkati çeken hücre özelliği, farklanmamış tipte, indiferansiye hücrelerin bulunması idi (Şekil 12). Bu hücreler büyük çekirdekli, büyük ve gelişmiş Golgi Kompleksi olan, Lizozom'lardan zengin olan hücrelerdi.

Sitoplazmalarında bol ribozom tanecikleri bulunmakta idi. Bu hücrelerin, daha önce tarif ettiğimiz C tipi parafolliküler hücreler olması muhtemeldi (Şekil 12).

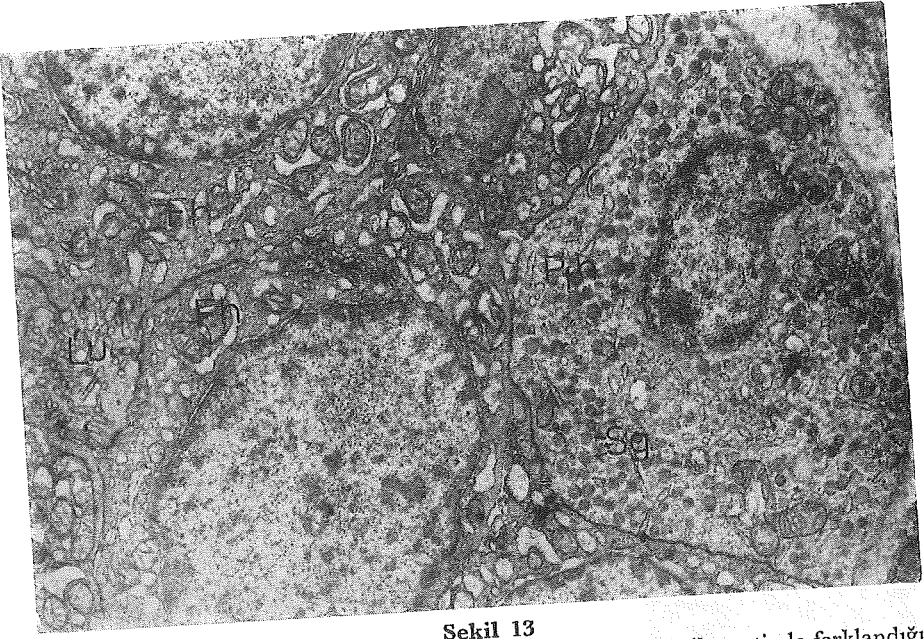
Ayrıca, henüz yeni yeni gelişmekte olan folliküllerin duvarlarında, lümenle ilişkisiz şekilde, fakat normal parafolliküler hücre yapısına uyan parafolliküler hücreleride gördük (Şekil 13,14).



Şekil 12

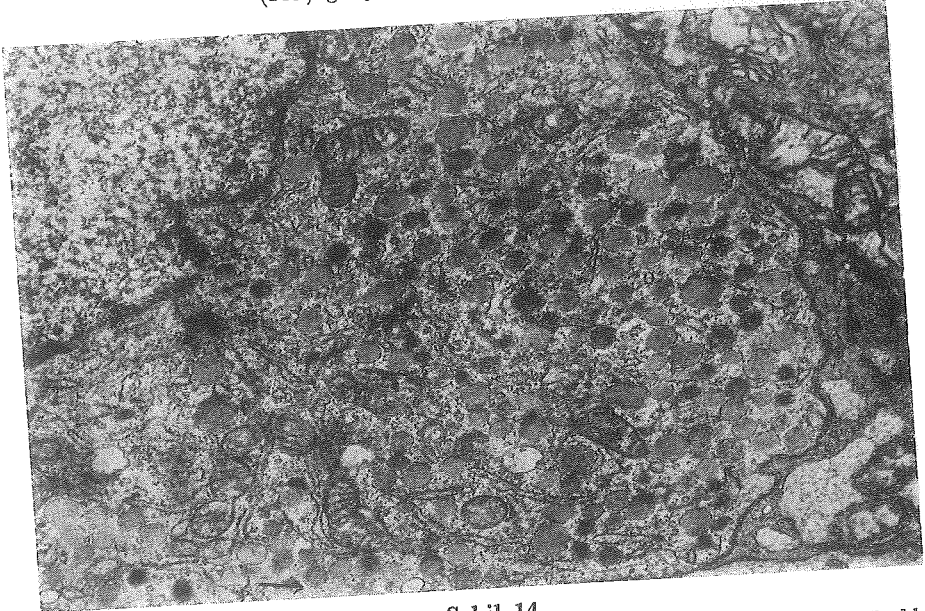
1,5 günlük yavru köpek tiroidi. Folliküller arası bölgede farklanmamış genç bir hücre kümesi görülmüyor. Hücre çekirdeklerinin büyük olmasına karşılık, sitoplazmanın küçüklüğü aşıkardır. Çekirdek zarı düzgün, kromatin dağılımı düzenli, bazılarında çekirdekçik belirgindir. Sitoplazma zarları düzgün seyretmekte olup, yer yer digitasyonlar göstermektedir. Bazı bölgelerde bağlantı kompleksini hatırlatan, sıkı ve koyu yaklaşımlar vardır (oklar). Hücre sitoplazmalarında, küçük, yuvarlak, oval mitokondriyonlar her tarafa dağılmış durumdadırlar. Dar sisternalı granüllü endoplazma retikulumları ile düzenli bir şekilde çevrilirler. Aralarında ufak grünlüsüz endoplazma retikulumları, ribozomlar, polizomlar dağılmış olup, lizozomlara (Li) sıklıkla rastlanılmaktadır. Hemen hepsinde çok gelişmiş Golgi sahası (Go) görülmektedir. Hücreler arasında bir iki villus taşıyan ufak bir lümen dikkati çekmektedir. (daire içerisinde) Bu hücrelerde hiç bir granülün görülmeysi, bu hücrelerin belkide follikül hücrelerine döntüşeceği fikrini vermektedir. X 7600.





**Şekil 13**

Bir grup genç hücre. Sol taraftaki hücrelerin follikül hücresi istikametinde farklılığı ve ortalarında bir lümenin teşekkül ettiği açıkça görülmektedir. Sağ tarafta, periferde görülen tek hücre ise, belirli özel granülleri ile parafoliküler hücreye farklılaşmış olan (Pfh) genç bir hücredir. X 18.800.



**Şekil 14**

Başka bir parafoliküler hücre sitoplazmasının büyük büyütmede görüldüğü. Farklı yoğunlukta olabilen, genellikle orta yoğunlukta ve çapta olan, sferik salgı granülleri sitoplazmayı doldurmuştur. Aralarında, dar sisternalı ulak granüllü endoplazma retikulumu, bol ribozom tanecikleri dikkati çekiyor. Hücre zarında, gerek bazal tarafta olsun, gerekse follikül hücresine komşu yüzde olsun, özel bir membran farklılaşması görülmemektedir. X 34000.

Luciano ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar takip etmektedir.<sup>22</sup> 1968 yılında Ekholm ve Ericson tarafından, perfüzyon tekniği ile sıçanlarda yapılmış çalışmalar iyi sonuçlar vermiştir.<sup>13</sup>

1970 yılında Teitelbaum ve arkadaşlarının köpek tiroid bezinde yaptıkları ortak bir çalışmada, parafoliküler hücrelerin, en iyi şekilde in vivo perfüzyon ile tespit edilebileceği göstermişlerdir.<sup>37</sup> Bizim kullandığımız ve diğer araştırmacılarında genellikle kullandıkları glutraldehit ve  $OSO_4$  ile ayrı ayrı tespit metodu parafoliküler hücreleri iyi bir şekilde gösterebilmektedir. A tipi olarak tarif ettiğimiz hücreler, literatürde bildirilen klasik parafoliküler hücre yapısına uymaktadır. Sitoplazmalarında bol miktarda bulunan salgı granülleri, hücrelerin tipik morfolojik özelliğini göstermektedir.

Welsch ve arkadaşları, genel özellikleri bilinen klasik morfolojik yapıdaki parafoliküler hücrelerden farklı tipte bir parafoliküler hücreleri daha tarif ettiler. Bizim (B) hücresi diye tariflediğimiz bu hücre tipine, bu araştırmacı grubu "Dark C-Cell" (Koyu C Hücresi) adını verdiler. Ayrıca, normal parafoliküler hücrelerin dejenerasyona yönelmiş veya farklı fonksiyon devresinde olan bir tipi olarak tarif ettiler.<sup>40</sup>

Biz bu tip hücreleri, hem follikül duvarında, hemde follikül arası bölgede, tek veya gruplar halinde gördük. Yapısını tarif ettiğimiz bu hücreler, zannımızca, parafoliküler hücrelerin ileri olgunluk devresine ulaşmış hücreleridir. B tipi parafoliküler hücreler olarak tanımladık. B tipi parafoliküler hücreler A tipinden çok farklı bir morfoloji göstermektedir. İleri olgunluk devrelerinde genellikle çekirdekleri piknotiktir. Hücre zarları kaybolarak sitoplazma kaynaşmaları göstermektedir. Granül erimesi veya kaynaşması sebebi ile sitoplazmada noktacıklı irili ufaklı sahalar gözlenmektedir. Hücre zarlarının yer yer açılması nedeni ile, organeller, granüller ve noktacıklı salgı kapsamı pekçok yerde damar ile hücrelerarası sahaya yayılmış olarak gözlemlendi. Bu hücrelerin giderek öleceği ve rejenerasyon göstermeyeceği kanısına varıldı. Salgılaşma şeklinin diğer araştırmacıların görüşüne, ekzositoz'dan çok (çok seyrek olarak gözledik) hücre salgısının dejenere olan hücrelerden önce ara sahaya sonra da yavaş yavaş kana karışacağı kanaatine vardık. Bu konuya literatürde hiç rastlayamadık.

Dörrenhaus, 1971 yılında yayınladığı çalışmasında, sıçan tiroid bezlerindeki parafoliküler hücreleri üç gruba ayırarak incelemiştir.<sup>30</sup> Dörrenhaus'un tarif ettiği hücrelerden ilk ikisi, bizim tarif ettiğimize uymaktadır. Dörrenhaus'un tarif ettiği üçüncü grup hücreleri biz (C) tipi hücreler olarak grupladık. A ve B tipi parafoliküler hücrelere komşu olarak buldukları gibi, kendi aralarında ikili ve daha fazla hücrelerden

meydana gelen gruplarda oluşturuyorlardı. Yuvarlak büyük çekirdekleri, düzgün hücre çeperleri ve bol organelleri ile diğer iki tip hücreden çok farklı hücrelerdir. Granüllerden mahrum veya oluşmaya başlamış tek tük granül kapsayan genç hücrelerdir. Granülsüz olanları follikül hücrelerinden ayırmak oldukça zordur. Bir çoğu indiferent hücre olarak yorumlanmıştır. Özellikle 1,5 günlük kontrol grubu yavru köpeklerde C tipi hücre çoklukla gözlendi. Bu hücreler, hem follikül hücrelerine ve hem de parafolliküler hücrelere farkanacaklardır. Indiferensiye hücreler parafolliküler hücrelere farkedildikçe, sitoplazmalarında özel granülalar gözlenir. Bunlar A ve B tipi hücre granülalarından farklı bir görünüme sahiptirler. Çeşitli büyüklükte gözlenen granülalar daha soluk bir matrikse sahiptirler. Hücre A tipine doğru geliştikçe granül yoğunluğunda artmaktadır.

Gerek 1,5 aylık, gerekse 1,5 günlük olsun hiperkalsemik şartlarda genel hücre düzeni bozulmuştur. Koyu matriksli ve soluk matriksli salgı granüllerinin görülmesi, hücrelerde salgılamamanın ve sentezlenmenin olduğuna delildir. Büyük ve gelişmiş Golgi kompleksi ve geniş sisternalı granülah endoplazma retikulumu aktif hücre özelliğindedir. Bu özellikler her hücre tipine çeşitli aktivasyon kazandırmıştır.

A ve B tipi hücreler ince yapılarında benzerlikler kazanmışlardır. C'den A'ya, A tipinden B'ye geçiş hızlanmıştır. Ara devreler kesin olarak ayırtedilememektedir.

1,5 günlük hiperkalsemik köpeklerde parafolliküler hücrelerin cevabı, yukarıdaki cevaba benzemektedir. Genç hücrelerde salgı granüllerinin matrikslerinin kontrol gruptakilere nazaran daha koyu olması, stimulyasyonla bu hücrelerin daha olgun ve daha aktif hale gelmiş olduğuna delildir. Yer yer boş veziküllerin ve noktacıklı salgı sahalarının görülmesi, salgılamamanın B tipi hücrelerde erken devrelerde başladığını göstermektedir.

### Özet

1,5 aylık ve 1,5 günlük köpek yavrularında, normalde ve hiperkalsemik şartlarda, tiroid bezleri parafolliküler hücreleri ışık ve elektron mikroskopta incelendi.

Parafolliküler hücreler A (gelişen), B (olgun), C (genç) hücreler olarak tanımlandı. Salgılamamanın ekzositoz şeklinden çok, granül kaynaşması ve hücre dejenerasyonu şeklinde olabileceği görüldü. Hiperkalsemik şartlarda olgunlaşma devrelerinin hızlandığı sonucuna varıldı.

## KAYNAKLAR

1. Baber, E. C.: Proc. R. Soc. Med., 24: 240, 1876. "Alınmıştır" Leblond, C. P. and Young, B. A.: Endocrinology, 73: 669, 1963.
2. Biddulph, D. M. and Maibence, H. E.: Respons of hamster thyroid light cells to plasma calcium. Anat. Rec., 173: 25, 1972.
3. Blahser, S. and Schnorr, B.: Ultrastructural studies of C-cells of the rat thyroid. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 134: 13, 1972.
4. Bloom, N. and Fawcett, D. W.: A textbook of histology. W. B. Saunders Co., Philadelphia, 9. baskı, 1968, s. 445.
5. Bussolati, G. and Monga, G.: A possible role of microtubules in the C cells secretory mechanism. Experientia, 26: 881, 1970.
6. Bussolati, G. and Pearse, A.G. E.: Immunofluorescent localization of calcitonin in the C cells of pig and dog thyroid. J. Endocrinology, 37: 205, 1967.
7. Capen, C. C. and Young, D. M.: The ultrastructure of the parathyroid glands and thyroid parafollicular cells of cows with parturient paresis and hypocalcemia. Lab. Invest., 17: 717, 1967.
8. Chan, A. S. and Connen, P. E.: Ultrastructural observations on cytodifferentiation of parafollicular cells in the human fetal thyroid. Lab. Invest., 25: 249, 1971.
9. Christov, K., Bollmann, R. and Thomas, C.: Structure and function of thyroid C cells in newborn rats. Beitr Pathol., 147: 341, 1972.
10. Copp, D. H.: Evidence for calcitonin-a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology 70: 638, 1962.
11. Dahlström, A. and Ericson, L. E.: Monoamines in rat thyroid parafollicular cells and the effect of vitamin D<sub>2</sub>-induced degranulation. Z. Zellforsch Mikrosk. Anat., 128: 406, 1972.
12. Davenport, H. A.: Histological and Histochemical Technics, ed. 4, W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1969, p. 261.
13. Ekholm, R. and Ericson, L. E.: The ultrastructure of the parafollicular cell of the thyroid gland in the rat. J. Ultrastructure Res., 23: 378, 1968.
14. Ericson, L. E.: Degranulation of the parafollicular cells of the rat thyroid by vitamin D<sub>2</sub> induced hypercalcemia. J. Ultrastructure Res., 24: 145, 1968.
15. Ericson, L. E.: Subcellular localization of 5-hydroxytryptamine in the parafollicular cells of the mouse thyroid gland. J. Ultrastructure Res., 31: 162, 1970.
16. Ericson, L. E.: Quantitative electron microscopic autoradiography on the mouse thyroid gland after administration of H<sup>3</sup>-L-DOPA, Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., 126: 182, 1972.
17. Gershon, M. P., et al.: Biochemical, histochemical and ultrastructural studies of thyroid serotonin, parafollicular and follicular cells during development in the dog. Amer. J. Anat., 132: 5, 1971.
18. Gershon, M. D. and Nunez, E. A.: Histochemical and Radioautographic studies of serotonin and parafollicular cells in the thyroid gland of prehibernating bat. Endocrinology, 86: 160, 1970.
19. Kameda, Y.: Increased mitotic activity of the parafollicular cells of the dog thyroid in experimentally induced hypercalcemia. Arch. histol. Jap., 32: 179, 1970.



20. Kameda, Y.: The occurrence and distribution of the parafollicular cells in the thyroid, parathyroid IV and thymus IV in some mammals. Arch. histol. Jap., **33**: 283, 1971.
21. Kameda, Y.: Electron microscopic studies on the parafollicular cells and parafollicular cell complexes in the dog. Arch. histol. Jap., **36**: 89, 1973.
22. Leblond, C. P. and Young, B. A.: The light cell as compared to the follicular cell in the thyroid gland of the rat. Endocrinology, **73**: 669, 1963.
23. Lietz, H., Wöhler, J. and Pomp. H.: On the development and ultrastructure of the embryonic human fetal thyroid gland. Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat., **113**: 94, 1971.
24. Ludwig, L.: Beiträge zur Schilddrüsenstruktur. Acta. Anat., **19**: 28, 1953.
25. Nanba, H. and Fujita, H.: Fine structure of thyroid parafollicular cells in normal, vitamin D and CaCl<sub>2</sub>-treated, and CaCl<sub>2</sub> treated mice. Arch. histol. Jap., **30**: 283, 1969.
26. Nonidez, J.F.: The origin of the parafollicular cells. Amer. J. Anat., **49**: 479, 1932.
27. Nunez, E. A. and Gershon, M. D.: Secretion by parafollicular cells beginning at birth: Ultrastructural evidence from developing canine thyroid. Amer. J. Anat. **147**: 375, 1976.
28. Nunez, E. A., et al.: A study of granule formation in the bat parafollicular cells. J. Cell Sci., **5**: 531, 1969.
29. Nunez, E. A., et al.: Ultrastructure of the parafollicular 'C' cells and parathyroid cell in the growing dogs on a high calcium diet. Lab. Invest., **31**: 96, 1974.
30. Özyazıcı, A.: Yavru köpek tiroid bezi parafollüküler hücrelerinin, normal ve hiperkalsemik şartlarda, ışık ve elektron mikroskopu düzeylerinde incelenmesi. Doçentlik tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Histoloji-Embriyoloji Enstitüsü, 1978.
31. Özyazıcı, A.: Soğuşun sıçan tiroid bezi morfolojisine etkisi (Işık ve elektron mikroskopik inceleme). Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni **7**: 49, 1974.
32. Roediger, W. E.: A comparative study of the normal human neonatal and the canine thyroid C cell. J. Anat., **115**: 255, 1973.
33. Roediger, W. E.: The oxyphil and C cells of the human thyroid gland. Cancer, **36**: 1758, 1975.
34. Rost, M. C. M. and Rost, F. W. D.: Storage granules of thyroid C cells in the dog. Histochem. J., **7**: 307, 1975.
35. Roszkiewicz, J. and Roszkiewicz, A.: Comparative studies on the behavior of C cells in the rat thyroid under conditions of hypercalcemia induced with vitamin D<sub>3</sub> and calcium gluconate. Folia Morphol. (Warsz), **33**: 247, 1974.
36. Shirely, J. N. and Epling, G. P.: Fine structure of thyroid gland of young dogs. Amer. J. Vet. Res., **30**: 219, 1969.
37. Solcia, E., et al.: Selective staining of endocrine cells by basic dyes after acid hydrolysis. Stain Technology, **43**: 257, 1968.
38. Teitelbaum, S. L., et al.: C cell follicles in the dog thyroid Anat. Rec., **168**: 70, 1970.
39. Teitelbaum, S. L., et al.: Parafollicular cells in the normal human thyroid, Nature, **230**: 334, 1971.

40. Venable, J. H. and Coggeshall, R. : A simplified lead citrate stain for use in electron microscopy. *J. Cell Biol.*, **25**: 407, 1965.
41. Welsch, U., et al. : Comparative studies on the ultrastructure of the thyroid parafollicular cells. *J. of Microscopy*, **89**: 83, 1969.
42. Zağyapan, N. : Tiroid bezinde lokalize parafoliküler hücrelerin, muhtelif yaşlardaki değişik tür hayvanların normal ve hiperkalsemik hallerinde gösterdiği değişiklikler. Doktora tezi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Enstitüsü, 1973.

# Vertebral Hemanjioperisitoma

**Dr. Salih Z. Ziylan\*** / **Dr. Ertuğrul Eğilmez\*\*** /  
**Dr. Arif H. Yüksel\*\*\*** / **Dr. Aydın Acar\*\*\*\***

**H**emanjioperisitoma kan damarlarından çıkan nadir bir tümör olup kapiller çevresindeki perisit denilen kontraktıl, uzamış hücrelerden doğar.<sup>1</sup> İlk defa 1942 yılında, variantı olan glomus tümöründen Stout ve Murray tarafından ayırımı yapılmıştır.<sup>2,3</sup>

Tümör daha çok yumuşak dokular olmak üzere vücudun herhangi bir yerinden çıkabilir.<sup>3,4,5</sup> Bunlar arasında, ekstremite, retroperitoneal yumuşak dokular, mezenter, omentum, mediasten, karaciğer, pankreas, uterus,<sup>6</sup> baş, boyun,<sup>3,4</sup> orbita, dil, perikard, diyafram, ileum ve meninkslere<sup>2</sup> sayılabilir.

Hemanjioperisitoma her yaşta, kadın ve erkekte eşit derecede görülür.<sup>3,6</sup> Kemik lezyonları nadirdir.<sup>3,4,5</sup> Stout 197 hemanjioperisitoma olgusunda yalnız üç kemik lezyonu rapor etmiştir.<sup>3</sup>

Vakamızda görüldüğü gibi lumbo-sakral bölgede vertebral hemanjioperisitomaya literatürde rastlanılmamıştır. Stout'un 1949 da sonradan derlediği 25 hasta serisinde<sup>3</sup> ve O'brien'in 24 vakasında<sup>2</sup> da bu lokalizasyonda tümör tespit edilmemiştir.

Lezyonun histolojik görünümü, variantı olan glomus tümörünü andırır.<sup>3,5,6</sup> Bundan ayırım çok zor olabilir. Zimmerman perisitleri vasküler düz adale hücrelerinin görünümüne bağlı olarak glomus tümöründeki yuvarlak şekil yerine uzamış füziform özelliktedir. Glomus tümöründeki zengin sinirsel yapı yoktur.<sup>5</sup> Vasküler tümör olmalarına karşın klinik olarak her zaman vasküler özellik fark edilemez.<sup>3</sup> Makroskopik olarak oluşum genellikle 1-5 mm. büyüklükte ve ufak olan glomus tümöründen daha büyüktür. Daha çok cilt, el, ayak ve tırnak yatağı

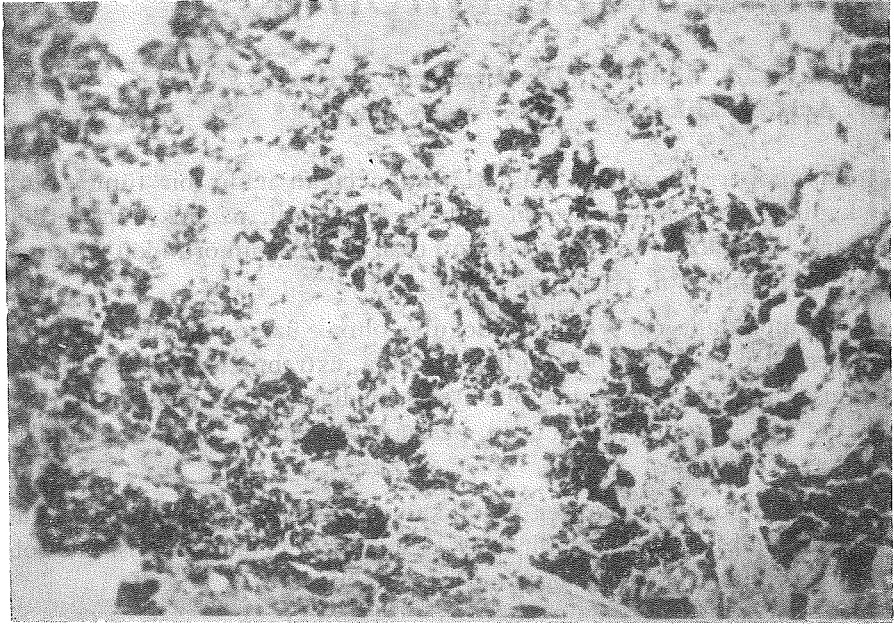
\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoterapi Doçenti.

\*\* Aynı Fakülte Radyoloji Doçenti.

\*\*\* Aynı Fakülte Patoloji Kürsüsü Başkanı.

\*\*\*\* Adana S.S.K. Hastanesi Nöroşirurji Uzmanı.

kesimlerinde lokalize olan glomus tümörüne karşın vücudun herhangi bir yerinde olabilir.<sup>6</sup> Kapillerlerin proliferasyonu ile bunları çevreleyen iğ şeklinde veya yuvarlak, bazan damar şeklini ve glomus tümörü hücrelerini andıran hücrelerden oluşur. (Şekil 1 ve 2) Yapı içinde veya oldukça fazla sayıdaki sinir liflerinde belirgin organizasyon ve enkapsülasyon yoktur.



Şekil 1

Küçük: Cidarları kalınlaşmış damar yapıları çevresinde füvizform hücrelerden oluşan tümöral yapı izlenmekte Hematoksilin, Eozinx75.

Malign tipi, hemanjiöndotelioma, kaposi sarkomu, peritelial anjiosarkom ile sıkı bağıntı göstermektedir.

#### *Vaka Takdimi*

H. Y. 14 yaşında erkek hasta şiddetli bel, bacak ağrıları ve parapleji ile baş vurmuştur. Bundan 6 ay önce kuyuya düşen hastada rahatsızlık bacak ağrıları ile başlamış ve siyatalji, romatizma tanıları ile tedavi görmüştür. Başvurudan 20 gün önce de nöroşirurji uzmanına gitmiş ve spinal kanal içinde kitle tanısı ile ameliyatı yapılmıştır.

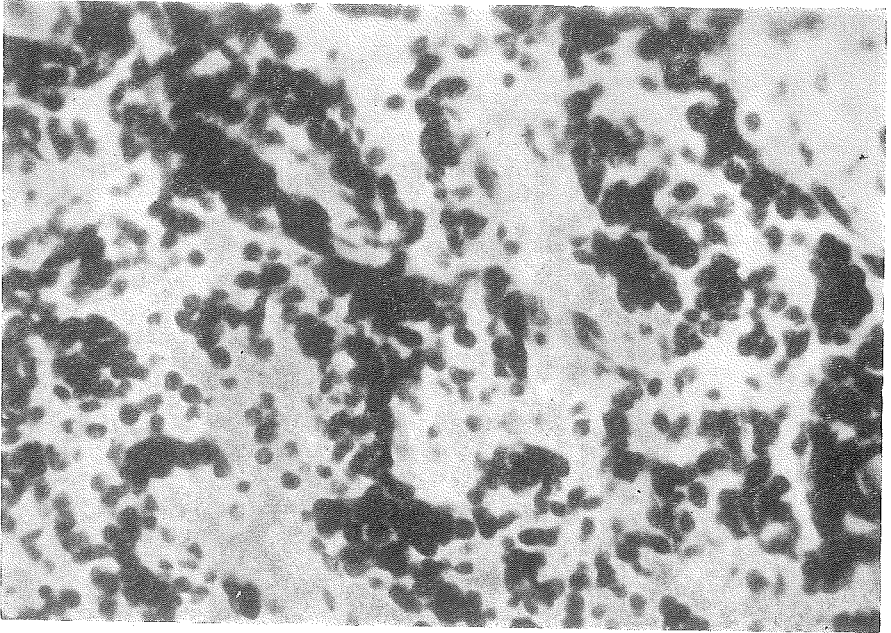
**Soy geçmişi:** Hasta 10 kardeş olup 2 tanesi sirozdan, 1 tanesi kolon Ca'dan ölmüşler, diğerleri sağ ve sıhhatteler.

**Öz geçmişi:** Hasta hepatit geçirdiğini söylemektedir.

**Sistemik muayene:** Sol bacakta fazla olmak üzere şiddetli bilaterale ağrı, spazm ile istemli hareketlerde azalma, her iki bacakta patella refleksi ile Aşil refleksinde artma, bacak derisinde hipoestezi tespit edilmiştir. Ayrıca orta derecede idrar enkontinansı ile hafif bir ateş bulunmuştur. Diğer sistem muayeneleri normal görülmüştür.

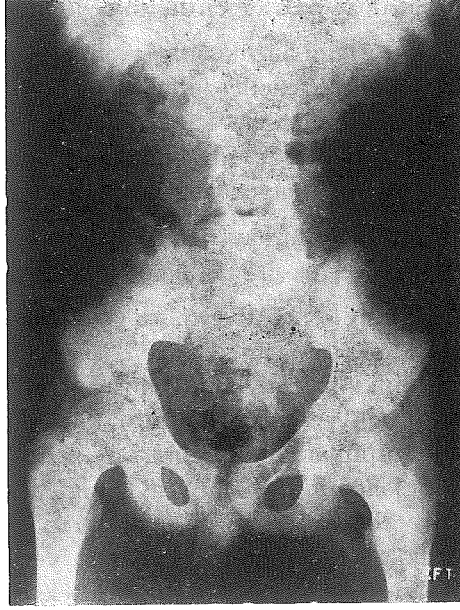
Yapılan rutin idrar ve kan muayeneleri şöyle bulunmuştur. Hemoglobin: % 85, trombosit: 103, eritrosit: 4.100.000/mm<sup>3</sup>, lökosit: 13.700/mm<sup>3</sup>

**Radyolojik bulgular:** Direkt vertebra grafilerinde A-P pozisyonda L.5 te korpus içinde 2x4 cm. çap gösteren, kenarları kısmen belirgin oval bir kemik defektinin lateral pozisyonda bu vertebra korpusunun büyük bir kısmını tuttuğu ve L.5 in üst disk yüzeyine kadar ilerlediği ancak disk yüzeyinin tutulmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca vertebra posterior yüzeyinin harabiyet sonucu netliğini kaybettiği tespit edilmektedir. Pediküller, posterior elemanlar ve disk aralıkları normal bulunmuştur. (Şekil 3,4) Myelografide spinal kanal içine verilen opak ilaç L.5 hizasında sol tarafta muntazam ve net konturlu ekstremsel bası sonucu daralma göstermekte idi. Myelografik görünüm lezyonun extramedüller, extradural bölgede olduğu kanısını vermiştir. (Şekil 5)



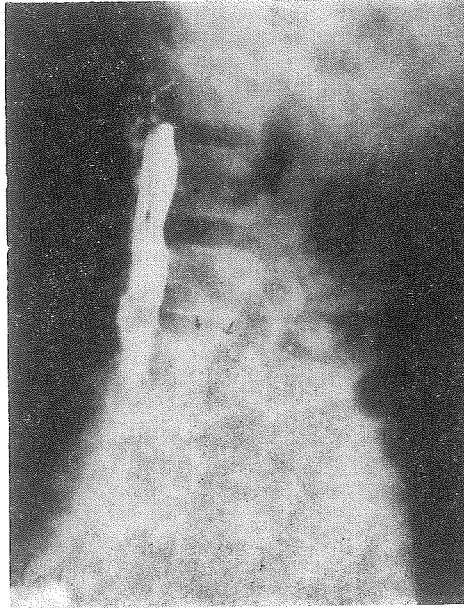
Şekil 2

Büyük: Daha büyük büyütmede oval veya füvizform tümöral hücrelerin sitoplazmadan fakir olduğu izlenmekte. Hematoksilin, EozinX750.



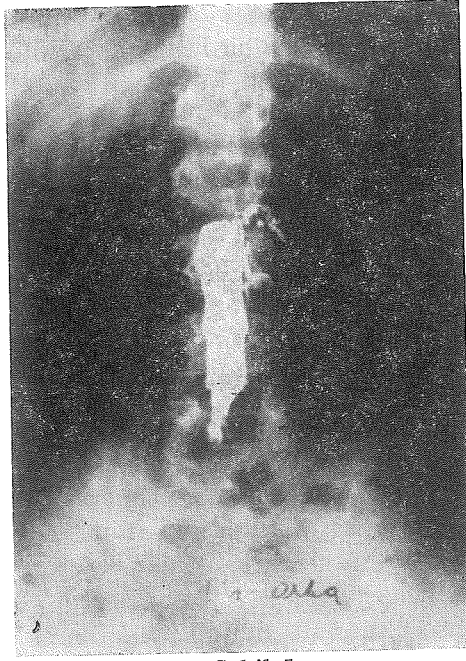
Şekil 3

L.5 te interpedinküler aralıkta litik kemik defekti görülmektedir.



Şekil 4

L. 5 vertebra korpusu oldukça büyük kemik harabiyeti göstermektedir. Disk yüzeyi atake olmamıştır.



Şekil 5.

Spinal kanal içindeki opak ilaç L. 5 te solda ekstrensek bası nedeniyle itilme göstermektedir.

**Ameliyat bulguları:** 20/6/1978 tarihinde ameliyata alınan hastada parsiyel hemilaminektomi ile disk aralığı açıldı. L.5-S.1 disk aralığının tümöral doku ile dolu olduğu görüldü. Ameliyat ensizyonu modifiye edilerek üst ve alt vertebralar ekspozite edildi. Kirli sarı renkte, elastiki, enfiltrate epidural kitlenin durayı çepçevre sardığı görüldü. Makroskobik ekstirpasyon yapıldı. Aynı kesimde dura açılarak bakıldı, tümöral kitle görülmedi.

Ameliyattan sonra alınan materyel, patolojik teşhis için gönderildi.

**Histopatolojik bulgular:** (a) Makroskobik: Küçük ve yumuşak doku parçaları ortalama 0,20 cc kadar olup tamamına kesitler yapıp incelendi. (b) Mikroskobik: Damardan zengin tümöral bir yapıyı teşkil eden hücreler damar çevresinden yani perisitlerden oluşmuş kanısını vermektedir. Cidarları kalınlaşmış damar yapılarının endotel hücreleri tek sıra halinde ve hiç bir değişiklik göstermeden belirgin olarak görülmektedir. Bu damar cidarlarındaki hücreler oval ve füziform olup sitoplazmadan fakirdir. Hücre çekirdeklerinde mitotik bölünmeler görülmemiştir. Yalnız tümöral yapı hücreden biraz zengindir. Damar cidarları ileri derecede hiyaline benzer bir kalınlaşmadan başka bir değişiklik göstermemektedir.

Yapılan farklı düzey kesitlerinde de farklı görünüm tespit edilmemiştir. Bu bulgularla hastada malign bir hemanjioperisitoma kanısına varılmıştır.

Post-operatif periyotta hasta ağrılarında azalma olduğunu bildirdi. Bundan 2 hafta sonra bilateral çok şiddetli bacak ağrıları ve parapleji ile hasta radyoterapi kliniğine müracaat etmiştir.

**Radyoterapi:** Hastaya Gamatron 60 (Kobalt 60) cihazı ile 3 alanda, filtre kullanarak 23 seans içinde toplam 5200 Rad verilmiştir (3 yönden 7x5 alandan lumbo-sakral bölgeye). Günlük hava dozu ilk 8 seansta günlük 300 Rad, daha sonraki seansta 200 Rad olarak programlanmıştır.

Radyoterapi sırasında ve bunu takiben 1 er ay ara ile yapılan kontrollerde tedavi sonunda belirtilerin minimum düzeye indiği gözlenmiştir. 1 ay sonraki kontrolde bacak hareketleri normale yakın bir dereceye gelmiş ve hasta kendi başına desteksiz ve yardımsız yürüyebilir duruma ulaşmıştır. Özellikle sol bacakta fazla olmak üzere her iki bacakta kaşıntı ortaya çıkmış ve sol bacakta arteria dorsalis pedis atımı alınamamıştı ve hafif bir sıcaklık farkı vardı. Bu durum bir ay sonraki kontrolde kayboldu. Hastanın takibi sırasında zaman zaman her iki kolda ve bazan bacaklarda belli süreler devam edip sonra kendiliğinden geçen ağrı şikayetleri olmaktaydı.

### *Tartışma*

Hemanjioperisitomanın benign ve malign şekilleri vardır. İskelet sisteminde genellikle radyolojik ve patolojik ayırım çok zordur.<sup>1,3</sup> Radyolojik olarak lezyon değişik derecelerde litik olup sıklıkla ekspansiyona sebep olur. Bu tümör soliter şekilde olup iskeletin herhangi bir yerinde görülebilir. Uzun kemikler, kostalar, klavikula, çene ve vertebra da görülmüştür.<sup>5</sup> En fazla baş boyun bölgesi tutulur.<sup>2,3,4</sup> Vertebraanın pedinkülünde nadirdir.<sup>5</sup> Radyolojik yaklaşım sadece diğer patolojik lezyonları ekarte ederek yapılabilir. Malign şeklinin radyolojik özellikleri benign tipten çok farklı değildir, birçok malign litik lezyonları andırabilir.<sup>5,6</sup> Akciğerlere hematojen metastaz sıktır.<sup>2</sup> Kemiklere de metastaz olabilirse de çok nadirdir.<sup>5</sup>

Tümörlerin seyri ile histolojik özelliği ilişki göstermemektedir. Bunlar ortalama % 50 oranında metastaz yaparlar.<sup>6,7</sup>

Primer hemanjioperisitomanın tedavisi cerrahi (Lokal veya radikal) radyoterapi veya her ikisinin kombinasyonu şeklindedir.<sup>1</sup> Primer tümör tamamen çıkarılamıyor ise ve (veya) metastazlar ortaya çıkmış ise radyoterapi endikedir.<sup>7</sup> Sadece radyoterapi ile tedavi edilmiş vakalar



azdır. Bazı yazarlara göre bu son metot ile tedavi edilen hastalarda ağrılar kaybolmuş ve tümör küçülmüştür.<sup>7</sup> Bizim olgumuzda ise hastanın post-operatif periyotta ortaya çıkan bilateral şiddetli bacak ağrıları ve parapleji kaybolmuştur.

Hastings 1971 de primer tümör ve kemik metastazı gösteren olgularda radyoterapi ile kemoterapiyi beraber kullanmıştır. Aktinomisin D, siklofosamid ve vinkristin etkili görülmüştür. Methotraksat da kemik metastazlarının kontrol altına alınmasında etkili bulunmaktadır.<sup>1</sup>

Metastatik lezyonlarda da diğer bazı yazarlara göre radyoterapi ile küçülme ve başarılı bir palyasyon sağlanamamaktadır.<sup>2</sup> Friedman ve Egan metastaz hallerinde 18 günlük bir periyotta toplam 3000 Radlık radyoterapinin minimum palyasyon sağladığını bildirmişlerdir.<sup>7</sup> Tümör içinde lenfosit ve plazma hücrelerinin zengin olduğu hallerde vücudun tümöre karşı yeterli immunolojik cevabı dolayısıyla tedaviden iyi sonuç alındığı bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Lokal eksizyondan sonra nüks insidansı konusunda yeterli yayın yoktur. Tedavide lezyonun anatomik yeri önemli bir faktördür.

### Özet

Literatürde az rastlanan ve lokalizasyonu bakımından önem gösteren, radyoterapi ile tedavisi yapıp kür elde edilen bir hemanjioperisitoma olgusu nedeniyle antitenin klinik, radyolojik ve patolojik özellikleri incelenmiş ve bu konudaki kaynaklar gözden geçirilmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Dunlop, J.: Primary hemangiopericytoma of bone. Report of two cases. J. Bone and Joint Surg. 55: 854, 1973.
2. O'Brien, P. and Brasfield, D. R.: Hemangiopericytoma. Cancer 18: 249, 1965.
3. Stout, P. A.: Hemangiopericytoma. A study of twenty five new cases. Cancer. 2: 1027, 1949.
4. Epstein, S. B.: The Spine. Lea and Febiger. Phil. 1976, s. 508,
5. Murray, O. R. and Jacobson, G. H.: The radiology of skeletal disorders. Churchill, Livingstone. Edinbourgh and London 1972, s. 1131.
6. Gerner. E. R., Moore E. G. and Pickren W. J.: Hemangiopericytoma. Annals of Surgery. 179: 128, 1974.
7. Dube, E. V. and Paulson, F. J.: Metastatic hemangiopericytoma cured by radiotherapy. A case report. J. Bone and Joint Surgery 56: 833, 1974.

# Glomerulonefritili Olan Hastalarda Serum İmmünkompleksleri

Dr. Emel Akoğlu\* / Dr. Tevfik Akoğlu\* / Dr. Çetin Turgan\*\* /  
Dr. Şali Çağlar\*\*\* / Dr. İlhan Tuncer\*\*\*\* /  
Dr. Yücel Güngen\*\*\*\*\*

## Giriş

Glomerulonefritlerin patogeneğinde İmmünkomplekslerin rolü olduğu uzun süredir bilinmektedir.<sup>1</sup> Bunu doğrulayan bulgular deneysel olarak hayvanlarda nefrit oluşturulabilmesi veya glomerulonefriti olan hastaların böbrek biopsilerinde immünglobulin ve kompleman birikiminin gösterilmesi ile ortaya çıkmıştır. Ayrıca bu hastalarda serum komplemanının düştüğü, bunun yanında dolaşımında kompleman yıkım ürünlerinin arttığı bilinmektedir.<sup>2, 3, 4</sup> Normal şartlarda serumda komplemanı aktive eden protein immünkomplekstir.<sup>5</sup> Kollagen doku hastalıklarının gidişinde ve özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE) ve yarım ay glomerulonefriti olgularının bir kısmında serum immünkompleks düzeyi yüksek bulunmuş ve hastalar plasmoferezis ve immünosupressif ilaçlar ile tedavi edilerek klinik tablolarının düzeldiği bildirilmiştir.<sup>6, 7</sup> Glomerulonefriti olan diğer olguların bir bölümünde ise serumda cryoglobulinlerin bulunuşu bu hastalığın patogeneğinde immünkomplekslerin rolü olduğunu düşündürmektedir.<sup>8</sup>

Bu araştırma son bir yıl içinde kliniğimizde biopsi ile Glomerulonefrit tanısı koyduğumuz olgularımızda serum immünkompleks düzeyinin saptanması ve bu bulgunun hastalıkların klinik aktiviteleeri ve böbrek

\* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Uzmanı.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Ünitesi Öğretim Görevlisi.

\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji Ünitesi Profesörü.

\*\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü Öğretim Görevlisi.

\*\*\*\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümü Doçenti.

biopsilerinde görülen immünglobulin ve kompleman toplanması ile ilişkisi, ayrıca tedavi ile serum immünkompleksleri düzeyindeki değişimleri incelemek amacı ile yapılmıştır.

### *Materyel ve Metot*

**Hastalar:** Bu araştırma Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi iç Hastalıkları Nefroloji bölümüne başvuran 44 hastada yapıldı. Hastaların 18'i kadın, 26'sı erkek ve yaş ortalaması 29 (52-17) idi. 10 olguda glomerulonefrit SLE'ye bağlı idi. SLE tanısı hastaların klinik bulguları, serumlarında lupus hücresi bulunuşu, antinökleer faktör (ANF) bulunduğunun gösterilmesi ve cilt biopsilerinin immünofloresan yöntemle incelenmesi ile kondu. Diğer 34 olguda ise tanı klinik, laboratuvar bulguları ve böbrek iğne biopsisi ile saptandı.

44 olgunun 40'ında böbrek biopsisi yapma olanağı bulundu. Bunlardan 28'inde biopsiler Hematoksilen-eozin boyası ile rutin patolojik inceleme yanında immünofloresan yöntem ile de incelenerek, böbrekte immünglobulin, kompleman, fibrinogen ve hepatitis B-antijeninin varlığı araştırıldı.

**İmmünofloresan inceleme:** 27 hastanın böbrek iğne biopsileri ve klinik olarak SLE düşünülen hastalardan 7'sinin cilt biopsileri immünofloresan yöntemle incelendi.

Bu amaçla yeni alınmış biopsi materyeli özel dondurma ortamı içinde (O. C. T, Lab. Tek.products, USA, veya Tragacanth jeli) CO<sub>2</sub> karı ile donduruldu. Daha sonra Cryostat yardımı ile 4 mikron kalınlığında kesilerek, kesitler lam üzerine alındı. Oda ısısında kurutulan kesitler direkt immünofloresan yöntemle ve florescein ile işaretli anti-C<sub>3</sub>, anti-insan IgG, anti-insan IgM, anti-insan IgA, anti -insan fibrinogen, anti-Au antigen serumları ile (Wellcome Research Laboratories) boyandı.<sup>9</sup> Kesitler daha sonra floresan mikroskop'u ile incelendi (Zeiss, Universal).

**İmmünkompleks ölçümü:** Hastalardaki dolayan immünkompleksler bazı modifikasyonlarla Zubler ve arkadaşları tarafından tanımlanan C<sub>1q</sub> bağlanma yöntemi ile ölçüldü.<sup>10</sup> Hastalardan alınan serumlar ölçüm yapılana kadar -20°C de saklandı.

**C<sub>1q</sub> nun elde edilmesi:** Saf C<sub>1q</sub> bazı değişiklikler ile Volanakis ve Stroud tarafından tanımlanan yöntemle elde edildi.<sup>11</sup> Bu amaçla 100 ml taze insan serumu 60 dakika + 4°C de 1500 g'de santrifüj edildi. Üstteki serbest yağlar ve eğer varsa presipitasyon atılarak serum 25 ml 0,1 Molar EDTA tampon (PH: 7,5) ile karıştırıldı. Karışım 37°C de 10 dakika inkübe edildi ve daha sonra buz banyosuna kondu. Serumun PH'sı 1 N NaOH yardımı ile PH: 7,5'a ayarlandı. Solüsyon cam bağıt ile

yavaş olarak karıştırılmakta iken üzerine 600 ml 0,005 Molar EDTA (PH: 7,5) tampon ilave edildi. Karışım her 20 dakikada bir karıştırılarak 1 saat buz banyosunda inkübe edildi. Daha sonra 4°C de 30 dakika 1500 g de santrifüj edildi. Supernatan atılarak presipitasyon 200 ml (PH: 7,5) EDTA tampon (50 ml 0,1 molar EDTA + 170 ml su, PH: 7.5) içinde süspansiyon yapıldı. Presipitasyon aynı tampon ile ikinci kez yıkandı ve son presipitasyon 12 ml 0,75 molar NaCl, 0.01 molar EDTA içeren tamponda (PH: 5) eritildi. Bu eriyik bir gece 4°C de saklandı. 2. gün eriyik 4°C de 1500 g de 30 dakika santrifüj edildi, ve eğer varsa çökelek atıldı. Süpernatant 6 saat 4°C de EDTA tampona karşı dialize edildi (EDTA tamponu: 1500 ml 0,1 molar EDTA + 750 ml su. Bu karışımın PH'sı 1 N NaOH yardımı ile PH 5'e ayarlandı). Dializ sonunda ortaya çıkan presipitasyon iki kez aynı tampon ile yıkandı ve son yıkamadan sonra presipitasyon 3 ml 0,30 NaCl ve 0,01 M EDTA içeren (PH: 7,5) tamponda eritildi. Bu eriyik 4°C de 30 dakika 1500 g de santrifüj edilerek çökelek atıldı. Süpernatant (saf C<sub>1q</sub>) 1 ml olarak 3 tüpe bölündü ve -90°C de kullanılabilecek kadar saklandı.

Elde edilen C<sub>1q</sub> nın saf olup olmadığı immün elektroforez ile anti-insan serum ve anti-C<sub>1q</sub> serum yardımı ile saptandı.

**C<sub>1q</sub> nun I<sup>125</sup> ile işaretlenmesi:** C<sub>1q</sub> nun I<sup>125</sup> ile işaretlenmesi kloramin -T yöntemi ile yapıldı.<sup>12</sup> Kısaca; -90°C saklanmakta olan 1 ml C<sub>1q</sub> banyosunda eritildi. Üzerine 1 mgr, Kloramin-T (BDH chemicals, England) eklendi. Daha sonra 250 mikrocüri I<sup>125</sup> konularak 1,5 dakika ve sürekli karıştırılarak buz banyosunda inkübe edildi. 1,5 dakikanın sonunda 1 mgr Na-metabisülfid ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Serbest iyot 5 ml plastik enjektör içinde hazırlanan ve Amberlit resin, IRA-400 içeren (BHD chemicals, England) kolondan geçirilerek ayrıldı. Kolondan elde edilen 3-4 ml I<sup>125</sup>-C<sub>1q</sub>, 12 tüpe dağıtılarak kullanılabilecek kadar -90°C de saklandı.

**I<sup>125</sup>-C<sub>1q</sub>-Bağlanma testi:** -90°C de saklanmakta olan I<sup>125</sup>-C<sub>1q</sub> test günü buz banyosunda eritildi. Üzerine % 1 sığır serum albumini içeren veronal-serum fizyolojik-tampon solüsyonu (VBS + PH 7.5) ilave edildi ve agregasyonları uzaklaştırmak için 4°C de 30 dakika 1500 g de santrifüj edildi. Bu arada -20°C de saklanmakta olan hasta serumları oda ısısında eritildi. Önceden sığır albumini (BSA, Sigma Chemicals) ile kaplanmış 5 ml'lik plastik tüplere 50 mikrolitre hasta serumu ve serumlar üzerine 100 mikrolitre 0,2 molar EDTA tampon (PH: 7.5) konularak 30 dakika, + 37°C de inkübe edildi ve üzerlerine 50 mikrolitre santrifüj edilerek agregasyonlardan arındırılmış I<sup>125</sup>-C<sub>1q</sub> ile 1 ml % 3 lük PEG solüsyonu (Polietilen glikol, BDH chemicals, England) eklendi ve 60 dakika buz banyosunda inkübe edildi. Daha sonra karışım 4°C de

30 dakika ve 1500 g'de santrifüj edildi. Süpernatant tümü ile atılarak presipitasyon % 3 lük PEG solüsyonu ile 2 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra presipitasyon içeren plastik tüplerin radyo aktivitesi gama sayıcında 1 dk. süre ile okundu.

**Sonuçların değerlendirilmesi:** Her serum üç tüpte test edildi ve her hastanın  $C_{1q}$  bağlanma aktivitesi 3 tüpteki okumanın ortalaması olarak saptandı. Sonuçların değerlendirilmesi için 20 normal insan serumunda yukarıdaki yöntem ile  $I^{125}$ - $C_{1q}$  bağlanma aktivitesi ölçüldü. Grup ortalamasına en yakın ölçüm veren 3 serum karıştırılarak 20 tüpe dağıtıldı. Her deney günü bir kontrol tüpte  $I^{125}$ - $C_{1q}$  bağlanması ölçülerek bu sayım 1 olarak kabul edildi ve aynı gün hasta serumlarında elde edilen değerler bu sayıya bölünerek değerlendirildi. 20 normal insan serumunun standart sapmasının iki katından daha yüksek değerler (ortalamadan % 15 sapma) pozitif kabul edildi.

**Kompleman ölçümü:** Hasta serumlarının  $C_3$  aktivitesi standart radial-Immunodifüzyon plaklarında (Behringwerke) kontrol  $C_3$  ile elde edilen grafikten değerlendirilerek saptandı.

#### *Sonuçlar*

Tablo I de görüldüğü gibi 44 olgunun 10'unda Glomerulonefrit SLE'a bağlı idi. 10 olgunun 9'unda böbrek biopsisi alınarak histolojik olarak incelendi ve 5 olguda membranöz glomerulonefrit, 2 olguda membranoproliferatif glomerulonefrit, 1 olguda fokal segmental proliferatif glomerulonefrit ve 1 olguda da yarım ay glomerulonefrit tanısı konuldu.

SLE'si olan 10 olgunun 8'inde (% 80) serum immünkompleks düzeyi yüksek bulundu. Bu yüksekliğin derecesi ile hastaların o andaki klinik aktiviteleri arasında yakın bir ilişki dikkati çekti. Klinik olarak daha ağır bir tablo gösteren hastalarda serum immünkompleksleri genel durumları iyi olanlara göre daha yüksek bulundu (Tablo II).

Hastaların prednisolen ve bu ilaca yanıt vermeyenlerde Azothiopurine (imuran) ile tedavi edilerek hastalık aktivitesinin baskı altına alınması ile serum immünkompleks düzeyinde azalma olduğu görüldü.

SLE'si olan 2 hastada ise serum immünkompleksi normal sınırlarda bulundu (Tablo III). Her iki hastada bir yıldır immünosüpresif tedavi almakta idiler ve klinik olarak hastalığın aktif olduğunu düşündüren bulguları yoktu.

SLE'si olan 10 hastanın 4'ünde böbrek biopsileri immünfloresan yöntemle incelenebildi. Bu hastaların tümünde glomerüllerde immünglobulin ve kompleman birikimi olduğu görüldü. Cilt biopsilerinin immünfloresan yöntemle incelendiği 5 hastanın tümünde ise dermo-epidermal bileşkede immünglobulin birikimi saptandı.

**TABLO I**  
**TOPLAM 44 HASTANIN KLİNİK DAĞILIMI**

Hastalık	Olgu Sayısı	Yaş	K/E	İK değeri yüksek bulunan		Böbrek biopsisi yapılanların sayısı	İF. çalışmaları yapılanların sayısı
				Sayı	Yüzde		
SLE	10	18-50 ort: 31	8/2	8	% 80	9	4
MPGN	14	52-17 ort: 27	5/9	6	% 43	14	9
MGN	6	19-47 ort: 37	2/4	0	% 0	6	6
HGG	10	45-17 ort: 28	0/10	2	% 20	10	8
AGN	4	18-24 ort: 20	3/1	2	% 50	1	1
Toplam	44	ort: 29	18/26	18	% 40	40	28

SLE : Sistemik Lupus eritematozus  
 MPGN : Membranoproliferatif glomerülonefrit  
 MGN : Membranöz glomerülonefrit  
 HGG : Hızlı gelişen glomerülonefrit  
 AGN : Akut glomerülonefrit  
 K/E : Kadın/Erkek  
 İK : İmmünkompleks  
 İF : İmmünofloresan.

**TABLO II**  
**SLE'Sİ OLAN HASTALARDA, AKTİVASYON İLE SERUM İMMÜNKOMPLEKS DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Hastalar	İK	ANF	C <sub>3</sub>	Sedim.	Prot.	Hastalık süresi	
						(yıl)	Tedavi süresi (yıl)
GE	1.09	—	?	8	—	1,5	1
SA	1.00	—	98	15	—	1	1
İA	2.46	++	58	67	E	1,5	—
Sİ	1.50	++	51	12	—	1,5	1
GE	1.20	+	83	87	—	1	—
MÖ	4.07	+	22	120	E	1	—
GP	1.73	—	64	13	—	11/12	10/12
ZK	1.58	—	?	?	—	2,5	2,5
GS	1.45	++	20	90	+	6/12	—
ÖN	1.20	+++	22	130	+	7/12	—

İK : İmmünkompleks (C<sub>1q</sub>-bağlanma indeksi olarak)  
 ANF : Antinükleer faktör  
 C<sub>3</sub> : Serum kompleman C<sub>3</sub> fraksiyonu (mg/ml)  
 Sedim : Sedimentasyon (mm/saat)  
 Prot. : Proteinüri  
 E : Eser

TABLO III

SLE'Sİ OLAN HASTALARIN SERUM İMMÜNKOMPLEKS DEĞERLERİ İLE CİLT VE BÖBREK BİOPSİSİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Olgu	IK Değeri	LE Hücreleri	Böbrek Biopsisi		Cilt Biopsisi	Klinik olarak aktivite
			Işık Mikroskobu	Floresan Mikroskop		
1	GE 1.09	-	MGN	?	-	-
2	SA 1.00	+	MGN	?	-	-
3	İA 2.46	+	MPGN	IgG-IgA, IgM, C <sub>3</sub>	?	+
4	Sİ 1.50	-	MGN	?	IgG, C <sub>3</sub>	+
5	GE 1.20	+	PGN	IgG-IgM, IgA, C <sub>3</sub>	IgM-IgA	+
6	MÖ 4.07	-	MPGN	IgG-IgM, IgA, C <sub>3</sub>	IgM	+
7	GP 1.73	+	MGN	?	?	+
8	ZK 1.58	+	MGN	?	IgM, C <sub>3</sub>	+
9	GS 1.45	-	YAGN	IgG-IgM, IgA, C <sub>3</sub>	?	+
10	ÖE 1.20	+	Y	?	IgG, IgM, IgA	+
Toplam	10	8/10	6/10	9/10	4/4	5/7
						8/10

YAGN : Yarım ay glomerülonefriti

IgG : İmmünglobulin-G

IgM : İmmünglobulin-M

IgA : İmmünglobulin-A

C<sub>3</sub> : Kompleman C<sub>3</sub> fraksiyonu

SLE : Sistemik Lupus eritematozus

N : Normal

? : Yapılmadı

MGN : Membranöz Glomerülonefrit

FSPGN : Fokal segmental proliferatif glomerülonefrit

MPGN : Membranoproliferatif glomerülonefrit

Serum immünkompleks düzeyi normal bulunan 2 hastada ise, böbrek biopsileri yapılmamış olmakla birlikte, cilt biopsileri normal bulundu (Tablo III).

SLE dışında membranoproliferatif glomerülonefriti olan 14 olguda elde edilen sonuçlar ise Tablo IV te özetlenmiştir. Tabloda da görüldüğü gibi serum immünkompleksi yüksek olan 6 olgunun 5'inin böbrek biopsisi immüno Floresan yöntemle incelenmiş ve bunların tümünde glomerüllerde immünglobulin ve kompleman birikimi olduğu saptanmıştır. Böbrek biopsisinde pozitif boyama gösteren 4 olguda ise serum immünkompleks değerlerinin normal sınırlarda olduğu görülmüştür.

TABLO IV  
BİOPSİ İLE MEMBRANOPROLİFERATİF NEFRİTİ OLDUĞU GÖRÜLEN  
HASTALARDAKİ LABORATUVAR BULGULARI

Hasta	Serum İK Değeri	Glomerülde immünglobulin Boyaması
1 EO	1.27	+
2 FA	0.87	?
3 HÖ	1.25	?
4 İS	0.78	+
5 HÖ	0.84	+
6 Eİ	1.93	+
7 İY	1.26	+
8 HT	1.26	+
9 TE	0.92	?
10 SC	0.76	+
11 SV	1.07	-
12 SÇ	1.07	?
13 TT	1.01	+
14 Aİ	1.15	+
Toplam Pozitif	6	9/10

Membranöz glomerülonefriti olan olgularımızın sonuçları Tablo V'te özetlenmiştir. 6 olgumuzun hiçbirinde serum immünkompleks değerleri yüksek saptanmadığı halde 4 olguda, glomerülde immünglobulin ve kompleman birikimi olduğu görüldü. 2 olguda ise tübüler bazal membranda Immünglobulin birikimi vardı.

Klinik olarak hızlı ilerleyen glomerulonefrit tablosu gösteren 10 olguya ait sonuçlar Tablo VI'da özetlenmiştir. Bu olguların tümünde böbrek biopsisi yapılmış ve biopsi immüno Floresan yöntem ile de incelenmiştir. 6 olguda da glomeruler immünglobulin birikimi olduğu görülmüş ve bunların ancak 2 sinde serum immünkompleks düzeyi yüksek bulun-



muştur. Biopsilerinde immünglobulin depolanması görülen diğer 4 olguda ise serum immüno kompleks değerleri normal düzeyde bulunmuştur.

Post-streptokoksik akut glomerulonefriti olan 4 hastanın 2'sinde serum immüno kompleks değeri yüksek olarak saptandı. Bu olgulardan birinde hastalık klinik olarak 6 haftadan uzun sürdüğü için alınan böbrek biopsisinde glomerülde immünglobulin ve kompleman birikimi gösterildi. Her iki olguda da klinik iyileşmeyi immüno kompleks değerindeki düşme izledi.

**TABLO V**  
**BIOPSİ İLE MEMBRANÖZ GLOMERÜLONEFRİTİ OLDUĞU GÖSTERİLEN**  
**6 HASTANIN LABORATUVAR BULGULARI**

Hasta	İmmüno kompleks	Glomerülde immünglobulin boyanması
1 İG	0.76	+
2 RK	0.77	+
3 ŞK	1.11	-
4 AC	0.78	+
5 MÇ	0.76	-
6 MA	0.82	+
Toplam Pozitif	0	4/6

**TABLO VI**  
**BIOPSİ İLE YARIM AY GLOMERÜLONEFRİTİ OLDUĞU BULUNAN**  
**HASTALARDA LABORATUVAR BULGULARI**

Hasta	İK	Glomerülde immünglobulin boyanması
1 BK	1.05	+
2 MY	0.92	?
3 MŞ	0.82	+
4 ŞD	0.97	?
5 İS	1.89	+
6 HG	4.67	+
7 HA	1.05	?
8 AK	0.78	?
9 TB	0.72	+
10 ZK	0.75	+
Toplam Pozitif	2	6/6

### *Tartışma*

SLE olan hastalarda serum immüno komplekslerinin hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak artıp azaldığı bilinmektedir.<sup>13,14</sup> Ayrıca immüno kompleks içinde DNA ve IgG'nin izole edilmesi, SLE olan hastalarda bazı

semptomların patogenezinden sorumlu olduğu düşünölen immünkomplekslerin yapısını da ortaya çıkarmıştır. Hastalıkta serum C<sub>3</sub> düzeyinin aktif dönemlerde daima düşük bulunmasında immünkompleks oluştuğunun ve bu kompleksin komplemanı normal yol ile aktive ettiğinin kanıtıdır. Biz de SLE'si olan hastalarımızın serumunda immünkompleks pozitifliğini % 80 olguda saptadık. Bu pozitiflik serum C<sub>3</sub> düşüklüğü ve hastalığın aktivitesi ile uygunluk gösteriyordu.

Primer Glomerulonefriti olan olgularda serum komplemanında azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>15,16</sup> Ancak dolaşan immünkompleks pozitifliği bu olguların sadece bir kısmında saptanmıştır.<sup>16</sup> Bu sonuç primer glomerulonefritlerde komplemanın immünkompleksler dışında başka nedenlerle aktive olabileceğini düşündürür. Bu olayı özellikle membranoproliferatif glomerulonefriti olan olgularda görmekteyiz. Bu tip nefritlerde komplemanın diğeri bir yolla da aktive olabileceği gösterilmiş ve bu aktivasyona neden olan proteine C<sub>3</sub>-nefritik faktör adı verilmiştir.<sup>17</sup> Yakın zamanda yapılan bazı araştırmalarda ise bu faktörün aslında serum immünglobulin G'sinden farklı olmadığı bildirilmiştir.<sup>18</sup>

Ayrıca birçok araştırmacı tarafından çeşitli metotlarla dolaşımdaki immünkompleksler ölçölmüş ve uygulanan yönteme bağılı olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Stuhlinger ve arkadaşları Makrofaj alımı yöntemi ile primer glomerulonefriti olan olguların % 48'inde, Rossen ve arkadaşları ise I<sup>125</sup>-C<sub>1q</sub> bağlanma yöntemi ile % 18 oranında dolaşımda immünkompleks saptanmışlardır.<sup>1,19</sup> Akut glomerulonefritli hastalarda kronik glomerulonefriti olanlara oranla dolaşımda immünkompleks daha sıklıkla yüksek bulunmaktadı. Bu bulguda gösterir ki immünkompleksler dolaşımda gelip geçici olarak bulunabileceği gibi, hastalığın ortaya çıktığı ilk günlerde kronik döneme göre daha yüksek oranda bulunabilir.

Bizim primer glomerulonefriti olan olgularımızda serum immünkompleks pozitifliği membranoproliferatif glomerulonefriti olan olgularda % 43, membranöz glomerulonefriti olan olgularda ise % 0 olarak saptandı.

İmmünkompleks pozitifliğinin hem SLE'si ve hem de primer glomerulonefriti olan olgularda hastalık aktivitesi ile ilişkili olması, immünkompleks ölçömlerinin, hastaların izlenmesinde, serum komplemanı ölçömleri ile birlikte ne denli önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

### Özet

Hacettepe Tıp Faköltesi İç Hastalıkları, Nefroloji bölümünde son bir yıl içinde incelenerek glomerulonefrit tanısı konulan 44 hastanın,

böbrek ve cilt biopsilerindeki immünglobulin (IG) ve kompleman birikimi ile serum immünkompleks (IK) düzeyi ve bu bulguların hastalığın klinik aktivitesi ile ilişkileri araştırıldı.

44 olgunun 10'unda glomerulonefrit SLE'ye bağlı idi. Bu 10 hastanın 9'unda böbrek biopsisi yapıldı ve 4 biopsi materyali immünofloresan yöntem ile de incelenerek tümünde glomerüllerde IgG ve kompleman birikimi olduğu görüldü. Cilt biopsisi yapılan 5 hastanın tümünde ise dermo-epidermal bileşkede IgG birikimi görüldü. 10 hastanın 8'inde serum IK düzeyi yükselmiş olarak bulundu ve IK'lerin düzeyi ile klinik aktivite arasında ilişki olduğu saptandı.

Membranoproliferatif glomerulonefriti olan 14 olgunun 6'sında serum IK düzeyi yüksek bulundu. Bunların 5'inde glomerüllerde IG ve kompleman birikimi olduğu görüldü. İmmünofloresan çalışmada, böbrek biopsilerinde immünoglobulin ve komplemanı saptanmayan olguların serum IK düzeyleri de normal bulundu.

Membranöz glomerulonefriti olan 6 olgunun tümünde serum IK'leri normal sınırlarda, bunların 4'ünde glomerüllerde IgG ve kompleman birikimi olduğu görüldü. Hızlı ilerliyen glomerulonefriti olan 10 olgunun ise 2'sinde serum IK değeri yüksek, 6 olguda glomerüler IgG birikimi bulundu.

#### KAYNAKLAR

1. Stuhlinger, W.D., Verroust, P. J., Morel-Marager, L.: Detection of circulating soluble immunocomplexes in patients with various renal disease. *Immunology* 30: 43, 1976.
2. Herdman, R. C., Pickering, R. J., Michael, A. F., Vernier, R. L., Fish, A. J.: Chronic Glomerulonephritis associated with low serum complement activity. *Medicine, (Balt)* 49: 207, 1970.
3. Petres, D. K., Williams, D. G.: Complement and Mesangiocapillary glomerulonephritis. Role of complement deficiency in the pathogenesis of nephritis. *Nephron*. 13: 189, 1974.
4. Perrin, L. H., Lambert, P. H., Miescher, P. A.: Complement breakdown products in plasma from patients with SLE and patients with MPGN or other glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.* 56: 165, 1975.
5. Holbrow, E. J., Reeves, W. G.: *Immunology in Medicine*. Blackwell scientific publication, 1977, s. 585.
6. Moran, C. J., Parry, H. F., Mowbray, J., Richards, J. O. M., Goldstone, A. H.: Plasmapheresis in SLE. *British Medical Journal*. 1: 1573, 1977.
7. Lackwood, C. M., Pinching, A. 5., Rees, A. J., Pussell, B., Uff, J.: Plasma exchange and immunosuppression in the treatment of fulminating immunocomplex crescentic nephritis. *The Lancet*, 15: 63, 1977.
8. Adam, C., Morel-Mcrogger, L., Richet, G.: Cryoglobulin in glomerulonephritis not related to systemic disease. *Kidney international*, 3: 334, 1973.

kliniğe semptomatik ve efor testleriyle değerlendirilmiştir. Biz de kliniğimizde bir süredir kullanmakta ve semptomatik iyileşme sağlayan Lidoflazin'in etkisini daha yakından gözlemek ve gösterebilmek amacıyla bu çalışmayı planladık ve hastalarda semptomatik ve egzersiz EKG sindeki değişiklikleri değerlendirerek 6 ay süre ile izledik.

### *Materyel ve Metot*

Bu çalışmada koroner hastalığı klinik ve E.K.G. ile saptanan 21 hasta 6 ay süre ile izlenmiştir. Bütün çalışma 18 ay devam etmiştir. Hastaları çalışmaya alırken;

1. Hastanın efor yeteneğini sınırlayan başka bir neden olmamasına (romatizmal kalp hastalığı veya başka nedenli valvülopati, kalp yetmezliği, kronik akciğer hastalığı, ortopedik bozukluk vb.) dikkat edildi.

2. Kullanmakta olduğu beta-bloker ve başka gruptan koroner ilâci varsa çalışmaya başlamadan en az bir hafta önce kesildi.

3. Hastanın düzenli aylık kontrollere gelebilmesi istendi.

4. En az son iki ay içinde myokard infarktusu geçirmemiş olması gereği üzerinde duruldu.

Hastalarımızın 16 sı erkek, 5 i kadın olup; en genci 36, en yaşlısı 72 yaşında idi. Yaş ortalaması 52,4 bulundu.

Çalışmada kullanılan madde, İlsan İlâç Şirketi tarafından sağlanan Lidoflazin ve Plasebo tabletleri; "A" ve "B" diye işaretlenen kutulara bir "Şahit" tarafından konularak hangisinin Lidoflazin veya plasebo olduğu notu yani "Anahtar" kapalı bir zarfta saklandı. Bundan sonra hastalara geliş sırasına göre, bir "A"; bir "B" kutusundan "ilâç" verildi. Böylece "Çift Kör Yöntem" uygulanmaya çalışıldı.

Önce klinik muayene, E.K.G., akciğer filmi, kolesterol, T. Lipid, açlık kan şekeri gibi laboratuvar yöntemleri ile hastaların durumları saptandı. Efor yetenekleri "Treadmill" yürüyüş bandında değerlendirildi. Bundan sonra "A" veya "B" verilen hastalar ayda bir kontrole çağırıldı. Bu gözlemler arasında, hastaların gündelik durumlarını not etmesi için aylık çizelgeler düzenlendi. Her kontrole gelişte doldurulmuş olan alınp, hastaya yeni form verildi. Kontrollerde hastaların fizik muayenesi, E.K.G. si ve Treadmill'deki efor testi tekrarlandı. Bunlar, hastaların düzenli izlenmesi ve kolaylık yönünden özel formlara işlendi. Ayrıca diyabeti, hiperkolesterolemisi olan hastaların aralıklı kan kontrolleri yapıldı.

Bütün hastalara "Az kolesterolü rejim" yanı sıra, şişman olanlara kalori sınırlaması önerildi; sigara içenlere mümkün olduğu kadar azaltması veya kesmesi öğütlendi.

Altı aylık izleme süresinde hastaların koroner ilâcı olarak yalnız Lidoflazın veya plasebo, ağrı sırasında trinitrin almasına izin verildi. Her ikisi de 1. hafta günde 1, ikinci hafta günde 2x1, üçüncü haftadan sonra günde 3x1 tablet şeklinde kullanıldı. Bu arada hiperkolesterolemisi diyetle düzelmeyen 3 hastaya günde 4x2 tablet atherolip verildi. Hastaların arasına sedatif, iki hastanın gün aşırı serpasil, brinaldix, bir hastanın diabenese kullanmasında sakınca görülmedi.

Çalışma sırasında M. İ. ve akut koroner yetmezliği geçiren iki hastanın durumu, üç aydan fazla izlenmiş oldukları için değerlendirmeye konuldu. Çalışmaya başlandıktan sonra 1-2 ay içinde progresif kötüleşme gösteren veya M. İ. geçiren hastalar ise kayıp vakalar olarak kabul edildi.

Hastaların aylık kontrollerinde, efor testi için Avionics firmasının Model E-10 B, Treadmill'i E. K. G. kayıtları için de Hewlett-Packard'ın Model 1504-A, Sanborn tipi elektrokardiyografi kullanıldı.

Kontrol E. K. G. deki ST değişikliğinin  $V_4$  veya  $V_5$  te belirgin olmasına göre sağ omuz ve  $V_4$  arasındaki  $CR_4$  veya sağ omuz ve  $V_5$  arasındaki  $CR_5$  derivasyonları, buna ek olarak inferior infarktüs veya iskemisi olanlarda sağ omuz ve sol kasığa konulan elektrodlarla  $D_{11}$  derivasyonu da yazdırıldı.

Treadmill testinde hastalar; düz yol, % 4, % 8, %12, %16, % 20 lik eğilimlerde, 3 mil/saat hızla yürütüldü. Her üç dakikada bir alet durdurularak E. K. G. çekildi, kan basıncı ölçüldü. Test sırasındaki subjektif izlemede anginal ağrı, nefes darlığı, çarpıntı, aşırı yorgunluk, gibi semptomlar ortaya çıktığı zaman da durdurularak trase yazdırıldı. Buna ve semptomların şiddetine göre testin devamına veya kesilmesine karar verildi. Ayrıca E. K. G. de sık ventriküler ekstrasistoller (V.P.C.) ve 0,1 mV (1 mm) ST çökmesi testin sonlandırılması için yeterli kabul edildi.

Hastaların aylık kontrollerinde uygulanan Treadmill testi sırasındaki E. K. G. değerlendirilmesi; hastalığın gidişini ve ilacın etkisini izlemede objektif bir işlem olarak, çalışmanın en önemli göstergesi idi. Test sırasında 3 dakikada bir ve durduktan sonraki 5 dakika içinde traseler çekildi.

Hastaların efor yeteneği; her ay aynı efor derecesinde nabız hızlanmasındaki farklılık ve başlangıçtan itibaren, yaklaşık olarak aynı kalp

hızındaki ST çökmesi derecesi, efor sonu 5 dakikalık dinlenme fazında ST çökmesinin devamı ve T değişiklikleri, ayrıca aritmi ve hipotansiyon gibi bulgularla değerlendirildi.

### *Bulgular*

21 koroner arter hastası üzerinde yapılan, Lidoflazin ve Plasebo ile "çifte kör" uygulamalı bu çalışma sonunda hastaların efor yeteneğindeki değişiklik, Treadmill testi ile de belirlenmektedir.

1. Burada Plasebo (A) ve Lidoflazin (B) grubundaki hastalar, "Tedaviden önce" ve "6 aylık tedavi sonunda" değerlendirilmiştir.
2. Değerlendirme sonucu "Ortalama olarak" verilmektedir.

A- "Kontrol"de;

- kalp hızı
- kan basıncı
- ST-T değişiklikleri
- Aritmi

B- "Maksimal Efor sonu"nda;

- kalp hızı
- kan basıncı
- ST-T değişiklikleri
- Ağrı, aritmi vb.

C- "Efor sonu 5 dk. lık dinlenme fazı"nda;

- ST-T değişikliklerinin devamı
- Aritminin devamı

D- "Maksimal Efora" kaç kademede gelindiği belli başlı parametreler olarak kabul edilmiştir.

Plasebo alan gruptaki 10 hastanın tedaviden önceki durumu; kontrolde, ortalama kalp hızı 94,8/dk, ort. K. B. ları 129/87 mm. Hg, ST segmentindeki çökme (6 hastada) ort. 0,5 mm. idi. Aritmi yoktu. Maksimal efor sonunda, ort. kalp hızı 126,5/dk, ort. K. B. ları 142,5/87,5 mm. Hg, ST segmentindeki çökme (9 hastada) ort. 2 mm. bulundu. 2 hastada seyrek V. P. C. görüldü, 5 hastada ağrı meydana geldi, 5 dk. lık dinlenme periyodu sonunda 5 hastada ort. 1 mm. lik ST çökmesi devam ediyordu. Hastaların maksimal efor seviyesine gelmek için değişen kademe sayısı ort. 4 idi. 1 hastada maksimal efor sonunda kan basıncı, kontroldeki durum ile aynı, 2 hastada ise düşme gösteriyordu.

Plasebo grubunda 6 aylık tedavi sonunda; kontrolde, ort. kalp hızı 90,4/dk, ort. K. B. ları 125/82 mm. Hg, ST çökmesi (3 hastada) ort. 0,5-1 mm. idi. Aritmi yoktu. Maksimal efor sonunda ort. kalp hızı 128/dk, ort. K. B. ları 144,5/82 mm. Hg, ST segmentindeki çökme (9 hastada) ort. 1,83 mm. idi. 2 hastada seyrek V. P. C., 3 hastada ağrı meydana geldi. 5 dk. lik dinlenme periyodu sonunda 9 hastada ort. 1,1 mm. ST çökmesi saptandı. Maksimal efor için çıkılan kademe sayısı ort. 5,6 bulundu. Maksimal efor sonu 3 hastada kan basıncı kontrolle aynı kaldı, 3 hastada hipotansiyon görüldü.

Lidoflazin alan gruptaki 11 hastanın tedaviden önceki durumu; kontrolde, ort. kalp hızı 77,8/dk.. ort. K. B. ları 135/84 mm. Hg, ST çökmesi (2 hastada) ort. 0,5-1 mm. idi. 1 hastada seyrek V. P. C. vardı. Maksimal efor sonunda ort. kalp hızı 126,7/dk., ort. kan basınçları 160,5/93 mm. Hg, ST çökmesi (9 hastada) ort. 1,7 mm. bulundu. 6 hastada ağrı 2 hastada seyrek V. P. C. ler meydana geldi. 5 dk. lik dinlenme periyodu sonunda ort. ST çökmesi 6 hastada 1,08 mm. bulundu. Maksimal efora hastalar ort. 4,1 kademe çıktılar. Maksimal eforda kan basıncı düşmesi olmadı.

Lidoflazin grubunda, 6 aylık tedavi sonunda; kontrolde kalp hızı ort. 83,2/dk., ort. K. B. ları 121,8/82,7 mm. Hg, ST çökmesi (2 hastada) ort. 0,5-1 mm. oldu. 1 hastada seyrek V. P. C. görüldü. Maksimal efor sonunda ort. kalp hızı 132/dk, ort. K. B. ları 148,6/87,2 mm. Hg, ST çökmesi (10 hastada) ort. 1,85 mm. bulundu. 2 hastada ağrı, 2 hastada sık V. P. C. görüldü. 5 dk. sonunda 4 hastada ort. 1,5 mm. lik ST çökmesi devam ediyordu. Masimal efora gelmek için hastalar ort. 6 kademe çıktılar. Tedavi sırasında, maksimal efor sonunda yalnız 1 hastada hipotansiyon saptandı.

Plasebo alan grupta tedavi öncesi ve sonrası QT uzaması olmadı. Lidoflazin grubunda ise tedavi öncesi 2, tedavi sırasında 5 hastada QT uzaması görüldü.

Efor testleri sırasında ST-T değişikliklerinin yanı sıra görülen diğer bulgular; 21 hastanın 7 sinde seyrek V. P. C. lar, 4 hastada sık (bigemine, trigemine) veya multifokal V. P. C. ler; 1 hastada efor sonu asemptomik ventriküler taşıkardi; 1 hastada koroner sinüs ritmi görüldü. Ayrıca 2 hastada efor sonunda iskemik T lerin pozitifleşmesi, 1 hastada U dalgasında negatifleşme görüldü. 1 hastada ST değişikliği olmadan göğüs ağrısı izlendi. QT uzaması ve efor testi sırasında meydana gelen hipotansiyon hakkında daha önceki paragraflarda açıklama yapıldı.

### Tartışma

Koroner arter hastalığının tedavisi, çeşitli yöntemlerle sayısız çalışmaların konusu olmaya devam etmekte, iskemik myokardı kanlandırmak için yapılan cerrahi revaskularizasyon gibi,<sup>11, 16</sup> son yıllarda ileri sürülen fizyolojik ve farmakolojik revaskularizasyon yani "kolleteral gelişimini uyarma tedavisi" taraftarları da artmaktadır.<sup>11, 17-21</sup>

Koronerler arasında doğuştan varlığı kabul edilen ince, anastomotik damarcıkların gelişmesi, fonksiyonel arterioller haline gelmesi için başta gelen fizyolojik etken, önemli derecede myokard iskemisidir. Bu da bir koronerde % 90, iki veya üç koronerde % 60-80 darlık olması demektir,<sup>16, 22-29</sup> Bundan başka düzenli ve sıkı bir fizik çalışmanın, koroner koleterallerinin gelişmesinde yardımcı olduğu görüşü; son zamanlarda bazılarının benimsediği, myokard infarktusunun profilaksi ve rehabilitasyonunda uyguladığı "Egzersizle tedavi"nin esasıdır.<sup>19, 30-34</sup>

Lidoflazin, koroner kollateral dolaşımının gelişmesinde etkili olduğu ileri sürülen yeni bir farmakolojik ajandır. Kolleteral gelişmesindeki rolünün kuvvetli ve uzun süreli vazodilatatör etkisine bağlı olduğu, bu özelliğinin ise esas olarak Adenosin'in vazadilatatör etkisini potansiyelize etmesi ile ilgili olduğu bilinmektedir.<sup>1, 7, 12-14, 16, 35-37</sup>

Arteriosklerotik koronerlerde, lezyonun derecesine göre vazodilatasyonun az veya hiç olmaması nedeniyle, bu etkinin arterler arasındaki nonfonksiyonel anastomozlar üzerinde toplanacağı ve onları fonksiyonel bağlantılar haline getireceği düşünülmektedir.

Özellikle kronik tıkaçıcı damar lezyonlarında, kolleteral damarların, iskemik bölgenin kan gereksinmesini karşılamak üzere genişlediği bir gerçektir. İşte myokard iskemisinde bu görevi yüklenen anastomotik damarlar iskemi ne kadar uzun sürerse o kadar etkili kolleteraller haline dönüşürler.<sup>11-13</sup> Kolleteral gelişmesi için uyarının devamlı olması gerekir.<sup>22, 38-40</sup> Lidoflazin'in de uzun süreli vazadilatasyon yoluyla kollateral gelişmesini sağlaması, devamlı etkisiyle yorumlanabilir.<sup>11, 12, 41</sup>

Uzun süren vazadilatasyon, anastomozları "Retrograt akım"<sup>21</sup> (Back pressure); bu da "teğetsel duvarlar gerilimi"ni (parital basıncı) artırır.<sup>11-13</sup> Devamlı bir mekanik etki demek olan bu kuvvetler, anastomotik damarın duvarında endotel ve medial tabakalarda aktif hücre çoğalmasıyla duvar kalınlığında artmaya sebep olur.<sup>11, 13, 38, 42-44</sup> Ancak bu anastomozların aktif olarak genişlediğine karar vermek güçtür.<sup>38</sup>

Kolleterallerin fonksiyonel önemi yani myokardın beslenme ve korunmasına etkileri yönünden yapılan birçok klinik, anjiyografik ve patolojik araştırmanın sonuçları çelişkili bir takım görüşler ortaya koymaktadır. Özetle bu konuda son söz söylenmiş değildir.<sup>19, 23, 24, 27, 29, 31, 42, 45-53</sup>



Koroner arter hastalığının anatomik ve fonksiyonel durumunu gösteren, anjiyografi ve egzersiz E. K. G. si arasında her zaman olmamakla beraber, genellikle anlamlı bir ilişki vardır.<sup>21, 46, 51, 54-58</sup>

Hastaya gittikçe artan iş yüklenerek, koronerlerin fonksiyonel durumunu gösteren dereceli efor testleri, son yıllarda oldukça yaygın olarak, koroner arter hastalığının tanısında, ciddiyetini saptamakta ve hatta rehabilitasyonunda kullanılmaktadır.<sup>30-34, 58, 61</sup> Bu testlerden Treadmill -Döner bandındaki yürüyüş sırasında ve sonunda belirli aralarla elde edilen E. K. G. traselerindeki ST ve T değişikliği, aritmiler veya ölçülen bazı hemodinamik parameteler, tıbbi ve cerrahi tedavi sonuçlarını değerlendirmede faydalı olmaktadır.<sup>59, 62-64</sup> Efor testinde ST segmentindeki çökme için genellikle kabul edilen anlamlı rakamlar 0,05-0,1 mVdur.<sup>21, 54, 63, 65</sup> Bir kaynak 0,01-0,02 mV luk çökmenin pozitif olarak değerlerdirilebileceğini bildirmektedir.<sup>2</sup> Bu farkın her halde kullanılan E. K. G. şeridinin bölünmesiyle ilgili bir ayrıntıya bağlı olduğu düşünülmüştür.

Çift-Kör yöntemi uyguladığımız bu çalışmada hastalarımıza geliş sırasına göre verdiğimiz Lidoflazin ve plasebo tedavisi ile 6 ay süren izleme sırasında Treadmill testi ile yapılan objektif değerlendirme yönünden bir fark elde edilememiş, ancak semptomatik açıdan, Lidoflazin Plasebodan daha faydalı bulunmuştur. Bu sonuç literatürdeki klinik çalışmalara zıt düşmektedir.<sup>1, 2, 6, 7, 29, 66</sup> Ancak çalışmadaki hasta sayısının az oluşu, kesin sonuç vermeyi önlemektedir.

Efor testleri sırasında, ST-T değişikliklerinin yanında görülen aritmilerden en fazla, seyrek ventriküler ekstrasistoller dikkati çekmektedir. Bunların non spesifik oldukları kabul edilmektedir.<sup>62, 67</sup> Hastaların 4 ünde ortaya çıkan sık (bigemine, trigemine) veya multifokal V.P.C. ler, hemen daima patolojik myokardın belirtisi olarak bilinir.<sup>67</sup>

Subraventriküler ve ventriküler taşikardilerin ise tam bir patolojik anlam taşımadığı, aşırı egzersizlerde normallerde de görülebildiği ileri sürülmektedir.<sup>62, 68</sup> Bir hastamızda izlenen efor sonu ventriküler taşikardisi (Şekil 1), asemptomatik olarak seyretmiş, ancak yarım saat sonra normal sinüs ritminde bir trase elde edilmiştir. Bu hasta 2 ay önce inferoapikal MI geçirmiş olup diğer kontrollerinde de ventriküler V.P.C. ler (bir keresinde trigemine V. P.C.) saptanmıştır. Bu hastada efor sonu hafif ağrıya eşlik eden ST değişikliği ancak 0,5-1 mm. idi.

Bir hastada efor sonunda görülen koroner sinüs ritmi, 5 dk. devam etmiş, bu hastanın çeşitli kontrollerinde koroner sinüs ritmi ortaya çıkmadan sık V. P. C. leri olmuştu. Bu durum efor sonunda 2 mm. ST çökmesiyle birlikte idi (Şekil 2).

Efordan 1 dk. sonra



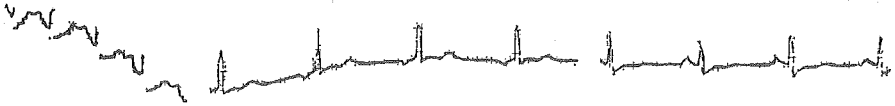
Şekil 1

Efor sonu İntermittan ventrikül taşikardisi.

% 20-3 mil/s-3'

Efordan 3 dk. sonra

15 dk. sonra



Şekil 2

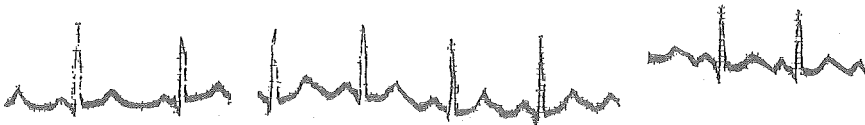
Maksimal efor Koroner Sinüs ritmi.

Bir hastamızda eforda ve dinlenme periyodunda negatif U dalgası saptanmış, 1-2 mm. ST çökmesiyle birlikte olan bu değişiklikten başka sık ve multifokal ekstrasistoller görülmüştür. U dalgasındaki negatifleşmenin efor sonu E. K. G. si için hemen daima patolojik bir anlam taşıdığı bildirilmektedir.<sup>62</sup> (Şekil 3) 2 hastamızda efor sonu trasesinde, başlangıçtaki T negatifliğinde pozitifleşme olmuştur. (Şekil 4). Bu hastalardan biri Lidoflazin, diğeri Plasebo almakta idi. Lidoflazin almış olan hasta uzun zamandır hergün düzenli ve 1-2 saat süren egzersiz (hızı yürüyüş) yaptığını söylemekte idi. T dalgasındaki pozitifleşmenin eski myokard lezyonu sonucu olduğu tartışmalıdır.<sup>62</sup> Bu hastanın 18 yıldır devam eden anginal şikayetleri olduğu hatırlanırsa devamlı bir iskemik uyarı ve egzersiz etkisiyle hastada kollaterallerin geliştiği ve eforla bunların açıldığı düşünülebilir.

Kontrol

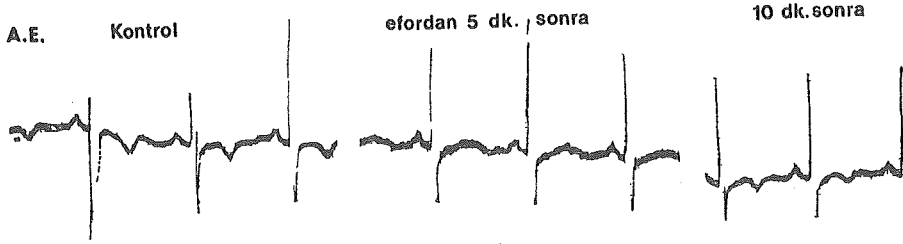
% 4-3 mil/s-3'

% 12-3 mil/s-3'



Şekil 3

Efor sırasında U dalgasında negatifleşme.



Şekil 4

İskemik Değişikliklerin eforla düzelmesi.

Bir hastamızda egzersiz sırasında ST değişikliği olmadan göğüs ağrısı belirtilmiştir. Bu hastada çalışmadan 2 ay önce M. İ. geçirmiş olup ilk efor testlerinde tipik anginal ağrı tanımlamış, daha sonraki kontrollerde ağrı olmamıştır. Lidoflazin alarak iyi bir gelişme gösteren bu hasta, çalışmanın 5. ayında şiddetli göğüs ağrısıyla baş vurması sonunda E. K. G de eski inferior M. İ. bulgularına eklenen, aynı derivasyonlarda ST yükselmesi görülmüş, Koroner Bakım Servisine yatırılmıştı. Egzersiz testlerinde anginanın, ST-T değişikliği kadar spesifik olduğu kabul edilmektedir.<sup>62</sup>

Egzersiz sırasında angina ile birlikte hipotansiyon, bazı yazarlarca ciddi koroner hastalığına ait bir kriter olarak görülmüş ve bu bulgu, koroner anjiyografi ile desteklenmiştir.<sup>35,62</sup> Bizim hastalarımızın dördünde, efor testi sırasında, veya maksimal efor sonunda kan basıncı, kontroldeki değerine düşmüş; 6 hastada ise maksimal efor sonunda kan basıncı kontrol seviyesinin altına inmiştir. Bu hastalardan 5 inde göğüs ağrısı, 8 inde 1-3 mm. ST çökmesi izlenmiştir.

Lidoflazin alan hastalardan 5 inde tedavi sırasında görülen QT uzaması, ilâcın E. K. G. üzerine bilinen etkisi olarak yorumlanabilir.<sup>11</sup>

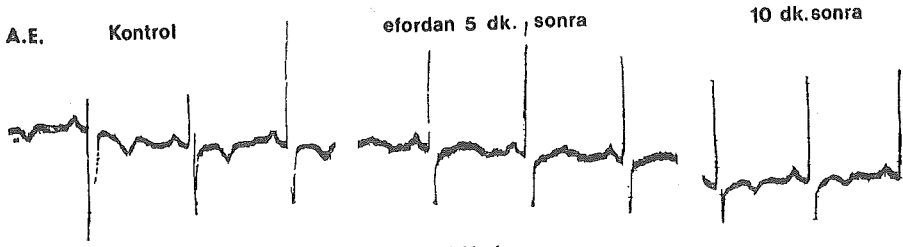
### Sonuç

Bu klinik çalışmada, yeni bir koroner ilâcı olan Lidoflazin "Çifte-Kör" yöntemi uygulanarak 21 hastada 6 ay süre ile kullanılmış; elde edilen bulgular değerlendirilerek literatürle karşılaştırılmıştır. Bu arada "Koroner kolletral dolaşım" ve "Egzersiz Testleri" ile ilgili çeşitli çalışma ve görüşler de toplanmaya çalışılmıştır.

Ancak çalışmamızın sonunda Lidoflazin hakkında kesin bir karar veremedik. Bunun bir sebebi hasta sayısının istatistik bir sonuca götürmeyecek kadar az, diğer bir sebebi de ilâcın, ileri sürülen etkisinin uzun süreli, belkide 6 aydan fazla zaman istemesi olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Bosmans, P., Vercruyssen J.: Clinical experience with lidoflazine Ext. Des. Acta Cardiologica Tome. 25: 429, 1970.
2. Jageneau, A., Brugmans, J.: The effect of lidoflazine on the exercise capacity of normal volunteers: Double blind cycloergometric evaluations. Arzneimittelforschung (Drug Research) 22: 457, 1972.
3. Jannsen, research. Product information service. Clinical progress reports. March 1971.
4. Phibbs, B. P., Buckels, L. J.: Competitive yield of E. C. G. Leads in multistage stress testing. Am. Heart J., 90: 275, 1975.
5. Schwalb, V. H.: Klinische, elektrokardiographische und ergometrische untersuchungen uber die wirk samkeit von lidoflazine bei angina pectoris. Arzn. Forsch. 21: 4, 1971.
6. Verhaeghe, I. K.: Treatment of angina pectoris with lidoflazine. Arzn. Forch. 19: 1842, 1969.
7. Batlouni, M., Bertolami, V.: Lidoflazin in angina pectoris; double blind trial. Arquivos brasileiros de cardiologia, 21: 321, 1968.
8. Carmeliet, E., Xhonneux, R.: Influence of lidoflazine on cardiac transmembran potentials and experimental arrytmias. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 268: 210, 1970.
9. Miyahara, M., Imura, O.: Lidoflazine as an antiarrythmic drug. T. J. Exp. Med. 97: 96, 1964.
10. Piessens, J., Kesteloot, H.: Lidoflazine in a treatment of chronic atrial fibrilation. Arzn., Forsch. 20: 355, 1970.
11. Basic Medical Information of Clinium. Jannsen Pharmaceutica, 1973.
12. Schaper, W. K., Xhonneux, R.: Stimulation of the coronary collateral circulation by lidoflazine (R-7904) Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 252: 1, 1965.
13. Charlier, R.: Antianginal drugs. 1971, 199.
14. Jageneau, A, H. M., Schaper, W. K. A.: Potentiation of adenosin activity by low oral dose of lidoflazine Nature, (Lond.) 221: 184, 1969.
15. Schaper, W., Xhonneux, R.: The cardiovascular pharmacology of lidoflazine a long acting coronary vasodilator. J. Pharma. Exp. Thera. 152: 265, 1966.
16. Berne, R. M., Rubio, R.: Acute coronary occlusion: Early changes that induce coronary dilatation and the development of collateral circulation. Am. J. Cardiol. 24: 776, 1969.
17. Ben-Zvi, J.-Hildner, F. J.: Progression of coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 34: 295, 1974.
18. Hauson J. S., Tabakin, B. S.: Long term physical training and cardiovascular dynamic in middle aged man. Circulation 38: 783, 1968.
19. Helfant, R. H., Gorlin, R.: The coronary collateral circulation. Ann. Intern. Med. 77: 995, 1972.
20. Humphries, J. O., Kuller, L.: Natural history of ischemic heart disease in relation to artetriographic findings. Circulation. 49: 489, 1974.
21. Roitman, D., Jones, W. B.: Comparison of submaximal exercise E. C. G. test with coronary cineangiocardiogram. Ann. Intern. Med. 72: 641, 1970.



Şekil 4

İskemik Değişikliklerin eforla düzelmesi.

Bir hastamızda egzersiz sırasında ST değişikliği olmadan göğüs ağrısı belirtilmiştir. Bu hastada çalışmadan 2 ay önce M. İ. geçirmiş olup ilk efor testlerinde tipik anginal ağrı tanımlanmış, daha sonraki kontrollerde ağrı olmamıştır. Lidoflazın alarak iyi bir gelişme gösteren bu hasta, çalışmanın 5. ayında şiddetli göğüs ağrısıyla baş vurması sonunda E. K. G de eski inferior M. İ. bulgularına eklenen, aynı derivasyonlarda ST yükselmesi görülmüş, Koroner Bakım Servisine yatırılmıştı. Egzersiz testlerinde anginanın, ST-T değişikliği kadar spesifik olduğu kabul edilmektedir.<sup>62</sup>

Egzersiz sırasında angina ile birlikte hipotansiyon, bazı yazarlarca ciddi koroner hastalığına ait bir kriter olarak görülmüş ve bu bulgu, koroner anjiyografi ile desteklenmiştir.<sup>35,62</sup> Bizim hastalarımızın dördünde, efor testi sırasında, veya maksimal efor sonunda kan basıncı, kontroldeki değerine düşmüş; 6 hastada ise maksimal efor sonunda kan basıncı kontrol seviyesinin altına inmiştir. Bu hastalardan 5 inde göğüs ağrısı, 8 inde 1-3 mm. ST çökmesi izlenmiştir.

Lidoflazın alan hastalardan 5 inde tedavi sırasında görülen QT uzaması, ilâcın E. K. G. üzerine bilinen etkisi olarak yorumlanabilir.<sup>11</sup>

### Sonuç

Bu klinik çalışmada, yeni bir koroner ilâcı olan Lidoflazın "Çifte-Kör" yöntemi uygulanarak 21 hastada 6 ay süre ile kullanılmış; elde edilen bulgular değerlendirilerek literatürle karşılaştırılmıştır. Bu arada "Koroner kolleteral dolaşım" ve "Egzersiz Testleri" ile ilgili çeşitli çalışma ve görüşler de toplanmaya çalışılmıştır.

Ancak çalışmamızın sonunda Lidoflazın hakkında kesin bir karar veremedik. Bunun bir sebebi hasta sayısının istatistik bir sonuca götürmeyecek kadar az, diğer bir sebebi de ilâcın, ileri sürülen etkisinin uzun süreli, belkide 6 aydan fazla zaman istemesi olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Bosmans, P., Vercruyssen J.: Clinical experience with lidoflazine Ext. Des. Acta Cardiologica Tome. 25: 429, 1970.
2. Jageneau, A., Brugmans, J.: The effect of lidoflazine on the exercise capacity of normal volunteers: Double blind cycloergometric evaluations. Arzneimittelforschung (Drug Research) 22: 457, 1972.
3. Jannsen, research. Product information service. Clinical progress reports. March 1971.
4. Phibbs, B. P., Buckels, L. J.: Competitive yield of E. C. G. Leads in multistage stress testing. Am. Heart J., 90: 275, 1975.
5. Schwalb, V. H.: Klinische, elektrokardiographische und ergometrische untersuchungen uber die wirk samkeit von lidoflazine bei angina pectrois. Arzn. Forsch. 21: 4, 1971.
6. Verhaeghe, I. K.: Treatment of angina pectoris with lidoflazine. Arzn. Forch. 19: 1842, 1969.
7. Batlouni, M., Bertolami, V.: Lidoflazin in angina pectoris; double blind trial. Arquivos brasileiros de cardiologia, 21: 321, 1968.
8. Carmeliet, E., Xhonneux, R.: Influence of lidoflazine on cardiac transmembran potentials and experimental arrytmias. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 268: 210, 1970.
9. Miyahara, M., Imura, O.: Lidoflazine as an antiarryhtmic drug. T. J. Exp. Med. 97: 96, 1964.
10. Piessens, J., Kesteloot, H.: Lidoflazine in a treatment of chronic atrial fibrilation. Arzn., Forsch. 20: 355, 1970.
11. Basic Medical Information of Clinium. Jannsen Pharmaceutica, 1973.
12. Schaper, W. K., Xhonneux, R.: Stimulation of the coronary collateral circulation by lidoflazine (R-7904) Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 252: 1, 1965.
13. Charlier, R.: Antianginal drugs. 1971, 199.
14. Jageneau, A. H. M., Schaper, W. K. A.: Potentiation of adenosin activity by low oral dose of lidoflazine Nature, (Lond.) 221: 184, 1969.
15. Schaper, W., Xhonneux, R.: The cardiovascular pharmacology of lidoflazine a long acting coronary vasodilator. J. Pharma. Exp. Thera. 152: 265, 1966.
16. Berne, R. M., Rubio, R.: Acute coronary occlusion: Early changes that induce coronary dilatation and the development of collateral circulation. Am. J. Cardiol. 24: 776, 1969.
17. Ben-Zvi, J.-Hildner, F. J.: Progression of coronary artery disease. Am. J. Cardiol. 34: 295, 1974.
18. Hauson J. S., Tabakin, B. S.: Long term physical training and cardiovascular dynamic in middle aged man. Circulation 38: 783, 1968.
19. Helfant, R. H., Gorlin, R.: The coronary collateral circulation. Ann. Intern. Med. 77: 995, 1972.
20. Humphries, J. O., Kuller, L.: Natural history of ischemic heart disease in relation to artetriographic findings. Circulation. 49: 489, 1974.
21. Roitman, D., Jones, W. B.: Comparison of submaximal exercise E. C. G. test with coronary cineangiocardioqram. Ann. Intern. Med. 72: 641, 1970.

22. Bourassa, M. G., Solicnac, A.: Regression and reappearance of coronary collaterals in human during life. *Circulation* **50**: (Supple) 127, 1974.
23. Cosby, R. S., Giddings, J. N.: Coronary collateral circulation. *Chest*. **66**: 27, 1974.
24. Gensini, G. G. Bruto, B. C.: The coronary collateral circulation in living man *Am. J. Cardiol.* **24**: 393, 1969.
25. Harris, C. N., Kaplan, M.A.: Anatomic and functional correlates of intercoronary collateral vessels. *Am. J. Cardiol.* **30**: 611, 1972.
26. Heinle, R. A., Levy, R. I.: Effects of factors predisposing to atherosclerosis on formation of coronary collateral vessels. *Am. J. Cardiol.* **33**: 12, 1974.
27. Levin, D. C.: Pathways and functional significance of coronary collateral circulation. *Circulation* **50**: 831, 1974.
28. Paulin, S.: Interarteriel coronary anastomoses in relation to arteriel obstruction demonstrated in coronary arteriography. *Radiology.* **2**: 147, 1967.
29. Scheldon, W. C.: On the significance of coronary collaterals. *Am. J. Cardiol.* **24**: 303, 1969.
30. Clausen, J. P., Larsen, O. A.: Physical training in the management of coronary artery disease *Circulation* **15**: 143, 1969.
31. Ferguson, R. J., Petittlerc, R.: Effect of physical training on treadmill capacity, collateral circulation and progression of coronary disease. *Am. J. Cardiol.* **34**: 764, 1974.
32. Naughton, J., Bruhn, J.: Emotional stress, physical activity and ischemic heart disease. *Dis. A Month.* July. 1970, 18, 23.
33. Redwood, D. R., Rosing, D. R.: Circulatory and symptomatic effects of physical training in patients with coronary artery disease and angina pectoris. *N. E. J. M.* **286**: 959, 1972.
34. Rosing, D. R., Deicnet, R.: The exercise test as a diagnostic and therapeutic aid. *Am. Heart J.* **87**: 584, 1974.
35. Belle, V. H.: The disappearance of Adeno sin in blood effect of Lidoflazine and other drugs *Europ. J. Pharmacol.* **11**: 241, 1970.
36. Jageneau, A., Schaper, W.: The effectiveness of lidoflazine and other coronary vasodilators after oral administration in the trained in the nonanesthetized dog. *Arzneimittel-Forch.* **17**: 582, 1967.
37. Katori, M., Berner, M.: Release of adenosin from anoxic hearts relationship to coronary flow. *Circ. Res.* **19**: 420, 1966.
38. Gregg, D. E.: The natural history of coronary collateral development. *Circ. Res.* **35**: 335, 1974.
39. Khouri, E. M., Gregg, D. E.: Regression and reappearance of coronary Collaterals. *Am. J. Physiol.* **220**: 665, 1971.
40. Khouri, E. M., Gregg, D. E.: Flow the major branches of the left coronary artery during experimental coronary insufficiency in the unanesthetized dog. *Circ. Res.* **23**: 99, 1968.
41. Mc Gregor, M., Fam, M.: Regulation of coronary blood flow. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **42**: 940, 1966.
42. Bing, R. J., Hellberg, K.: Coronary blood flow in relation to angina pectoris. *Circulation*, **46**: 1146, 1972.

43. Borgers, M., Schaper, J.: Acute vascular lesions in developing coronary collaterals. *Virchows arch. (Path-Anat.)* 351: 1, 1970.
44. Schaper, W., De Brabauder.: D. N. A. synthesis and mitoses in coronary vessels of the dog. *Circ. Res.* 28: 681, 1971.
45. Baroldi, G.: Myocardial infarct, sudden coronary heart death in relation to coronary occlusion and coronary circulation. *Am. Heart J.* 71: 826, 1966.
46. Bartel, A. G., Behar, V. S.: Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Cardiology Dig.* 15, May 1975.
47. Hecht, H. S., Aroesty, T. M.: Role of coronary collateral circulation in the preservation of ventricular function. *Radiology.* 114: 305, 1975.
48. Helfant, R. H., Vokonas, P. S.: Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N. E. J. M.* 284: 1277, 1971.
49. Knoebel, S. B., Mc Henry, P. L.: Coronary collateral circulation and myocardial blood flow reserve. *Circulation* 46: 84, 1972.
50. Levin, D. C., Baltxe, H. A.: Role of coronary collateral circulation and distal in preserving myocardial contractility. *Circulation* 47-48: (Supple IV) 88, 1973.
51. Martin, C. M., Mc Conahay, D. R.: Maximal treadmill exercise electrocardiography correlations with coronary arteriography and cardiac hemodynamics. *Circulation.* 46: 956, 1972.
52. Mc Henry, P. L., Konebel, S. B.: Correlation of degree of ST segment depression during exercise with presence and type of coronary artery collaterals. *Am J. Cardiol* 29: 276, 1972 (abstr.)
53. Miller, R. R., Mason, D. T.: Determinant and functional significance of the coronary collateral circulation in patients with coronary disease. *Am. J. Cardiol.* 29: 281, 1972.
54. Mason, R. E., Likar, I.: Multipl lead exercise electrocardiography. *Circulation.* 36: 517, 1967.
55. Mc Henry, P. L., Philips, J. F.: Correlation of computer quantitated treadmill exercise electrocardiogram with arteriographic.
56. Most, A. S., Kemp, H. G.: Post exercise electrocardiography in patient with angiographically documented coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* 71: 1043, 1969.
57. Saltups, A., Mc Callister, B.D.: Left ventricular hemodynamics in patients with coronary artery disease and in normal subjects. *Am. J. Med.* 50: 8, 1971.
58. Thomson, P. T., Kelemen, M. H.: Hypotension accompanying the onset of exertional angina. *Circulation.* 52: 28, 1975.
59. Bruce, R. A., Hornsten, T. R.: Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. *Proc. Card. Vasc. Dis.* 11: 371, 1969.
60. Goldbarg, A. N., Moran, J. F.: Multistage electrocardiographic exercise tests. Principles and clinical application. *Am. J. Cardiol.* 26: 84, 1970.
61. Spaugler, R. D., Horman, M. J.: A submaximal exercise electrocardiographic: testes as a method of detecting occult ischemic heart disease. *Am. Heart J.* 80: 752, 1970.
62. Andersen, K. L., Shephard, R. J.: Fundamentals of exerciese testing E. C. G. criteria of coronary insufficiency during exercise W. H. O., Geneva, 1971.



22. Bourassa, M. G., Solicnac, A.: Regression and reappearance of coronary collaterals in human during life. *Circulation* **50**: (Supple) 127, 1974.
23. Cosby, R. S., Giddings, J. N.: Coronary collateral circulation. *Chest*. **66**: 27, 1974.
24. Gensini, G. G. Bruto, B. C.: The coronary collateral circulation in living man *Am. J. Cardiol.* **24**: 393, 1969.
25. Harris, C. N., Kaplan, M.A.: Anatomic and functional correlates of intercoronary collateral vessels. *Am. J. Cardiol.* **30**: 611, 1972.
26. Heinle, R. A., Levy, R. I.: Effects of factors predisposing to atherosclerosis on formation of coronary collateral vessels. *Am. J. Cardiol.* **33**: 12, 1974.
27. Levin, D. C.: Pathways and functional significance of coronary collateral circulation. *Circulation* **50**: 831, 1974.
28. Paulin, S.: Interarteriel coronary anastomoses in relation to arteriel obstruction demonstrated in coronary arteriography. *Radiology*. **2**: 147, 1967.
29. Scheldon, W. C.: On the significance of coronary collaterals. *Am. J. Cardiol.* **24**: 303, 1969.
30. Clausen, J. P., Larsen, O. A.: Physical training in the management of coronary artery disease *Circulation* **15**: 143, 1969.
31. Ferguson, R. J., Petitcherc, R.: Effect of physical training on treadmill capacity, collateral circulation and progression of coronary disease. *Am. J. Cardiol.* **34**: 764, 1974.
32. Naughton, J., Bruhn, J.: Emotional stress, physical activity and ischemic heart disease. *Dis. A Month*. July. 1970, 18, 23.
33. Redwood, D. R., Rosing, D. R.: Circulatory and symptomatic effects of physical training in patients with coronary artery disease and angina pectoris. *N. E. J. M.* **286**: 959, 1972.
34. Rosing, D. R., Deicnet, R.: The exercise test as a diagnostic and therapeutic aid. *Am. Heart J.* **87**: 584, 1974.
35. Belle, V. H.: The disappearance of Adeno sin in blood effect of Lidoflazine and other drugs *Europ. J. Pharmacol.* **11**: 241, 1970.
36. Jageneau, A., Schaper, W.: The effectiveness of lidoflazine and other coronary vasodilators after oral administration in the trained in the nonanesthetized dog. *Arzneimittel-Forch.* **17**: 582, 1967.
37. Katori, M., Berner, M.: Release of adenosin from anoxic hearts relationship to coronary flow. *Circ. Res.* **19**: 420, 1966.
38. Gregg, D. E.: The natural history of coronary collateral development. *Circ. Res.* **35**: 335, 1974.
39. Khouri, E. M., Gregg, D. E.: Regression and reappearance of coronary Collaterals. *Am. J. Physiol.* **220**: 665, 1971.
40. Khouri, E. M., Gregg, D. E.: Flow the major branches of the left coronary artery during experimental coronary insufficiency in the unanesthetized dog. *Circ. Res.* **23**: 99, 1968.
41. Mc Gregor, M., Fam, M.: Regulation of coronary blood flow. *Bull. N. Y. Acad. Med.* **42**: 940, 1966.
42. Bing, R. J., Hellberg, K.: Coronary blood flow in relation to angina pectoris. *Circulation*, **46**: 1146, 1972.

43. Borgers, M., Schaper, J.: Acute vascular lesions in developing coronary collaterals. *Virchows arch. (Path-Anat.)* **351**: 1, 1970.
44. Schaper, W., De Brabauder.: D. N. A. synthesis and mitoses in coronary vessels of the dog. *Circ. Res.* **28**: 681, 1971.
45. Baroldi, G.: Myocardial infarct, sudden coronary heart death in relation to coronary occlusion and coronary circulation. *Am. Heart J.* **71**: 826, 1966.
46. Bartel, A. G., Behar, V. S.: Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Cardiology Dig.* 15, May 1975.
47. Hecht, H. S., Aroesty, T. M.: Role of coronary collateral circulation in the preservation of ventricular function. *Radiology.* **114**: 305, 1975.
48. Helfant, R. H., Vokonas, P. S.: Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N. E. J. M.* **284**: 1277, 1971.
49. Knoebel, S. B., Mc Henry, P. L.: Coronary collateral circulation and myocardial blood flow reserve. *Circulation* **46**: 84, 1972.
50. Levin, D. C., Baltxe, H. A.: Role of coronary collateral circulation and distal in preserving myocardial contractility. *Circulation* 47-48: (Supple IV) 88, 1973.
51. Martin, C. M., Mc Conahay, D. R.: Maximal treadmill exercise electrocardiography correlations with coronary arteriography and cardiac hemodynamics. *Circulation.* **46**: 956, 1972.
52. Mc Henry, P. L., Konebel, S. B.: Correlation of degree of ST segment depression during exercise with presence and type of coronary artery collaterals. *Am J. Cardiol* **29**: 276, 1972 (abstr.)
53. Miller, R. R., Mason, D. T.: Determinant and functional significance of the coronary collateral circulation in patients with coronary disease. *Am. J. Cardiol.* **29**: 281, 1972.
54. Mason, R. E., Likar, I.: Multipl lead exercise electrocardiography. *Circulation.* **36**: 517, 1967.
55. Mc Henry, P. L., Philips, J. F.: Correlation of computer quantitated treadmill exercise electrocardiogram with arteriographic.
56. Most, A. S., Kemp, H. G.: Post exercise electrocardiography in patient with angiographically documented coronary artery disease. *Ann. Intern. Med.* **71**: 1043, 1969.
57. Saltups, A., Mc Callister, B.D.: Left ventricular hemodynamics in patients with coronary artery disease and in normal subjects. *Am. J. Med.* **50**: 8, 1971.
58. Thomson, P. T., Kelemen, M. H.: Hypotension accompanying the onset of exertional angina. *Circulation.* **52**: 28, 1975.
59. Bruce, R. A., Hornsten, T. R.: Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. *Proc. Card. Vasc. Dis.* **11**: 371, 1969.
60. Goldbarg, A. N., Moran, J. F.: Multistage electrocardiographic exercise tests. Principles and clinical application. *Am. J. Cardiol.* **26**: 84, 1970.
61. Spaugler, R. D., Horman, M. J.: A submaximal exercise electrocardiographic: testes as a method of detecting occult ischemic heart disease. *Am. Heart J.* **80**: 752, 1970.
62. Andersen, K. L., Shephard, R. J.: Fundamentals of exerciese testing E. C. G. criteria of coronary insufficiency during exercise W. H. O., Geneva, 1971.

63. Mc Cohanay, D. R., Mc Callister, B. D.: Post exercise electrocardiography correlation with coronary arteriography and left ventricular hemodynamics. *Am.J. Cardiol.* 28: 1, 1971.
64. Simonson, E.: Electrocardiographic stress tolerance tests. *Proc. Card. Vasc. Dis.* 13: 269, 1970.
65. Linhart, J. W., Laws, J. G.: Maximum treadmill exercise electrocardiography in female patients. *Circulation.* 50: 1170, 1974.
66. Piessens, J., Geest, H. De.: Longterm evaluation of lidoflazine in angina pectoris based on exercise tolerance. *Cardiology* 57: 135, 1972.
67. Gooch, A. S., Mc Connell, D.: Analysis of transient arrhythmias and conduction disturbance occurring during submaximal treadmill exercise testing. *Proc. Card. Vasc. Dis.* 13: 293, 1970.
68. Davison, E. T., Shanies, S.: Severe angina pectoris and normal coronary angiogram; Ventricular tachycardia during treadmill stress testing *Angiology* 26: 373, 1975.

# Çocuklarda Humerus Medial Kondil Kırıkları

**Dr. Yaser Muşdal\* / Dr. Nasır Özdemir\* / Dr. Şakir Memikoğlu\*  
Dr. Ümit Akkoyunlu\* / Dr. Mustafa Türkoğlu\*\***

Çocuk dirsek kırıkları çok nadir görülür. Kırığı ilk bildiren yazar Ashhurst (1910) olmuştur.<sup>2,3</sup> Daha sonraları ilgili yazılara çok seyrek olarak rastlanmaktadır.<sup>1,3,4,10</sup> Hatta çok sayıda dirsek kırığı kapsayan serilerde ve bazı çocuk kırığı kitaplarında yazılmadığı olmuştur.<sup>6,7,8</sup>

Kırığın oluş mekanizması tartışmalıdır.<sup>4</sup> Dirsek medialinde şişlik ve hareketle ağrı vardır. Üç yönlü radyogramla kesin tanı konur. Kırık çizgisi metafizden başlar, fizis ve epifizi (trokleayı) katederek ekleme ulaşır. Ayrılmış parçada epikondil, metafiz parçası ve trokleanın büyük bir kısmı vardır. İnkomplet kırıkta ayrılma azdır, ancak kırık tam ise epikondile yapışan fleksör kasların etkisiyle horizontal ve vertikal düzlemlerde 180°'ye varan dönmeler yapabilir.<sup>3,4</sup> Salter-Harris klasifikasyonuna göre 4 ncü tip kırıktır.

## *Materyel ve Metot*

Bu çalışmada, yaşları 7-14 arasında olan 5 erkek çocuğun medial kondil ayrılmış kırığı incelendi. 2 si sağ, 3 ü sol tarafta idi. Hepsinde Posteromedial insizyonla açık reduksiyon ve telle internal fiksasyon yapıldı. Ulnar sinir öne transloke edilmedi. 6 haftalık alçı tesbitinden sonra teller çıkarıldı ve dirsek aktif ekzersizler için serbest bırakıldı. Kontrol edilen hastalar dirsek hareketi, şekil bozukluğu, ağrı ve radyolojik yönden değerlendirildiler.

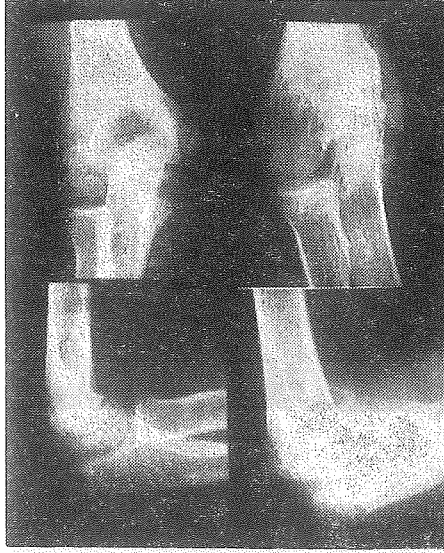
## *Bulgular ve Tartışma*

Ortalama 4.5 sene takip edilebilen hastaların 2 sinde klinik ve radyolojik olarak iyi sonuç alındı. 3 ncü hastada 7 sene sonraki kontrolde,

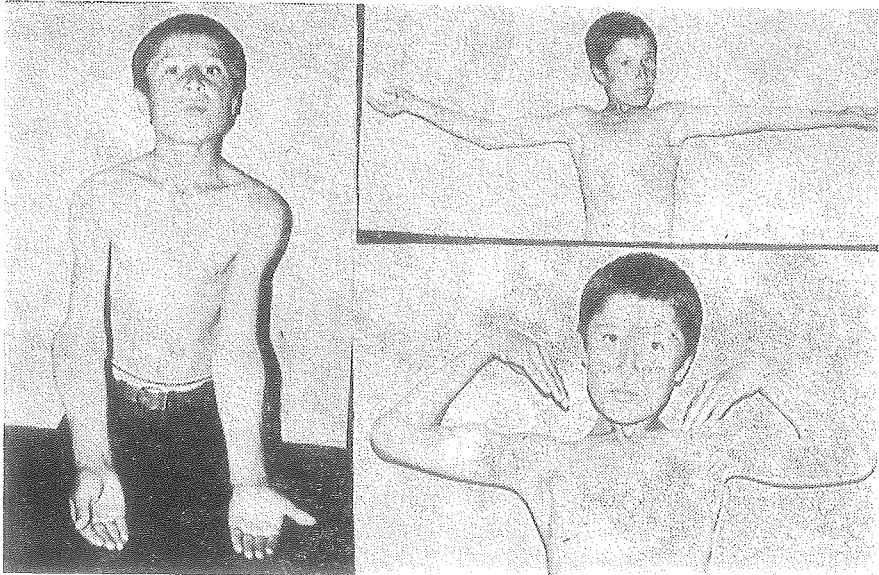
\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

\*\* Aynı Fakülte Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalı Uzmanı.

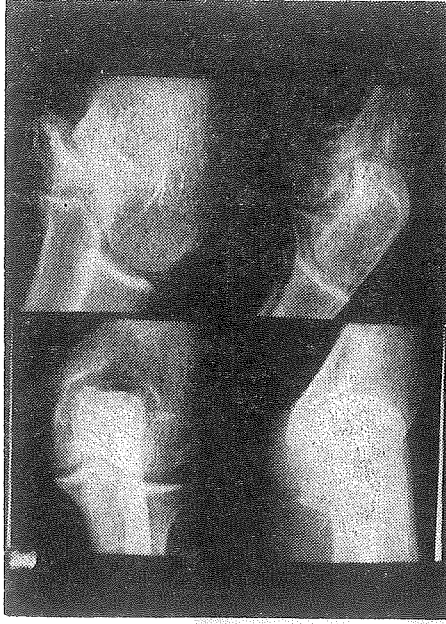
30° fleksiyon, 25° ekstansiyon, 50° pronasyon kaybı, 25° kubitus valgus deformitesi ve radyogramda nonunion vardı (Şekil 1, 2). 4 ncü hastada benzer hareket kısıtlanması ve deformite ile birlikte medial kondilde aseptik nekroz görüldü. 5 nci hasta da 6 sene sonraki kontrolde 3 ncü hasta gibi bulgulara sahipti (Şekil 3, 4). Son üç hastanın 4 ncü haftada ameliyat edildikleri görüldü.



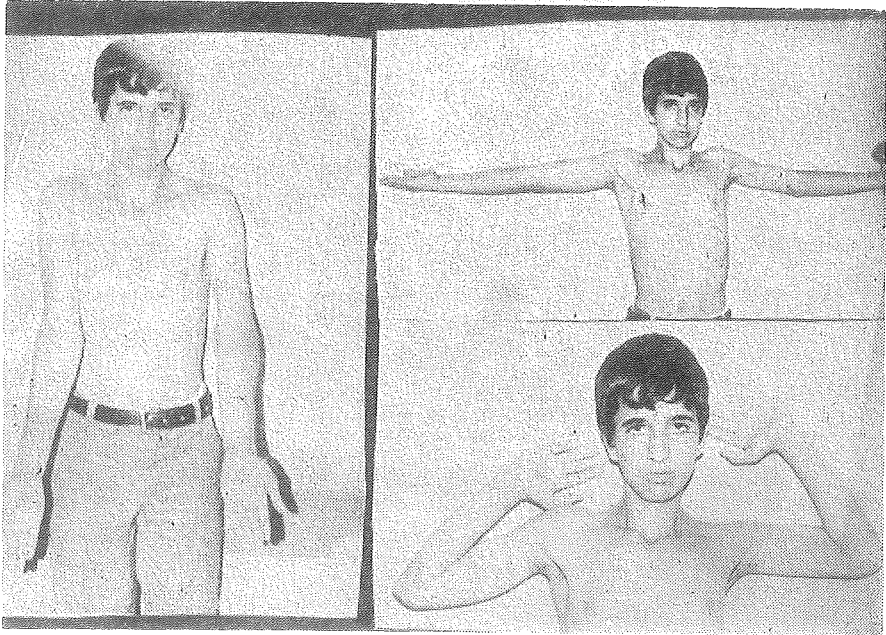
Şekil 1



Şekil 2



Şekil 3



Şekil 4

İnkomplet kırıklarda tedavinin konservatif yöntemle olacağı normaldir. Ancak az ayrılma gösteren komplet kırıklarda ise, fleksor adalelerin dinamik etkisiyle zamanla ayrılma olabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle bu şekil hastaların yakın kontrolu gereklidir.

Kırık yapı, instabilite ve prognoz yönlerinden bakıldığında lateral kondil kırığını andırmaktadır.<sup>1, 2, 4, 9, 10</sup> Bu sebeple ayrılmış kırıklarda erken açık redüksiyon ve internal fiksasyon seçilen tedavi yöntemi olmalıdır. Ulnar sinirin öne translokasyonu iyi bir redüksiyon yapılmış ise önerilmemektedir.<sup>3</sup> Geç açık redüksiyon neticelerinin ise yüz güldürücü olmadığı görülmektedir.<sup>9</sup>

Medial kondil kırığı, genellikle 8 yaşın üstünde görülmektedir. 8 yaşın altındaki çocuklarda olduğu zaman medial epikondil kırığı olarak yorumlanabilir.<sup>3, 5</sup> Çünkü trokleanın ossifikasyon merkezleri radyolojik olarak bu yaşlarda belirmemişlerdir. Ancak küçük metafiz parçasının görülmesi tanıda yardımcı olabilir.

Kırığın teşhisinde önemli bir nokta ise az ayrılmış olduğu zaman iki yönlü radyogramlarda gözden kaçabileceğidir.<sup>9</sup> Klinik olarak kırık şüphesi varsa iki taraflı oblik dirsek radyogramlarına da gerek vardır.

### Özet

Nadir bir çocuk dirsek kırığı tipi olan medial kondil kırığı 5 vaka nedeni ile ele alındı. Birçok yönü ile sık görülen lateral kondil kırığına benzemesinden dolayı, ayrılmış kırıklarda erken açık redüksiyon ve telle iyi bir fiksasyon yapmanın önemi üzerinde duruldu. Ayrıca 8 yaşın altındaki çocuklarda olduğu zaman medial epikondil kırığı ile karıştırılabileceği belirtildi.

### KAYNAKLAR

1. Bayındır, Ş., Tutak, Ü.: Türkiye'de çocuk dirsek kırık ve çıkıkları problemi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 13: 70, 1970.
2. Blount, W. P.: Fractures in children. The Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1955, 56, 63.
3. Chacha, P. B.: Fracture of the medial condyle of the humerus with rotational displacement. Journal of Bone and Joint Surgery, 52A: 1453, 1970.
4. El Ghawabi, M. H.: Fracture of the medial condyle of the humerus, Journal of Bone and Joint Surgery, 57A: 677, 1975.
5. Fahey, J. J., ve O'Brien, E. T.: Fracture-separation of the medial condyle in a child confused with fracture of the medial epicondyle. Journal of Bone and Joint Surgery, 53A: 1102, 1971.

6. Keon-Cohen, B. T.: Fractures at the elbow. An instructional course lecture. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 48A: 1623, 1966.
7. Maylahn, D. J., ve Fahey, J. J.: Fractures of the elbow in children. a review of 300 cases. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 40A: 233, 1958.
8. Pollen, A. G.: Fractures and dislocations in children. Churchill Livingstone, Edinburgh and London, 1973.
9. Rang, M.: Children's fractures. J. B. Lippincott co., Philadelphia, Toronto, 1974, 19, 112.
10. Smith, H.: Fractures of the humeral condyles in children. In Campbell's Operative Orthopaedics, fourth ed., C. V., Mosby co., 1963, 527.