

## NEUROBLASTOMA'DA İMMÜNÖTERAPİ (Immunotherapy in Neuroblastoma)

Dr. Aytekin KAYMAKÇI, Dr. Burhan KÖSEOĞLU, Dr. Alaaddin DİLSİZ

S.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

### GİRİŞ

Neuroblastoma çocukluk çağında en sık görülen (1/7000 - 1/10000) nöral tüp orijinli embriyonal tümördür (1) . Sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinden kaynaklanabilir. Baş, boyun mediasten, paraaortik sempatik ganglionlar, adrenal medulla ve pelvise yerleşebilir. Nöral tüp ile ilişkili diğer hastalıklar da rastlanır (2) . Nöroblastoma hücreleri VIP, katekolaminler ve yıkım ürünleri (VMA, HVA, metanefrin, dopamin), ferritin salgılar. Erken dönemde kemik, kemik iliği, lenf düğümlerine metastaz yapar. Tamı konulduğunda % 50 metastaz vardır.

Neuroblastoma klinikte (3); tümör kitlesine, metastazlara, salgılanan katekolaminlerebağlı semptom ve bulgular : abdominal kitle, solunum sıkıntısı, Horner sendromu, parapleji, proptozis, orbital ekimoz, bacak ağrıları, hepatomegali, hipertansiyon, sulu diare, flushing ayrıca antijen - antikor komplekse bağlı obsoclonus, nistagmus olabilir. Bütün bunlara anemi, gelişme geriliği, kilo kaybı, malnütrisyon gibi bulgular da eşlik eder.

Neuroblastoma tanısı; radyolojik (CT, USG, MRI, IVP) ve biyokimyasal tetkiklerle (VMA, HVA tayini) konur. Metastazların tanısı için I 123- metaiyodobenzilguanidin ile sintigrafi ve kemik iliği incelemeleri yapılır(1) .

Tedavi protokolu tümörün evresine dayanır. Erken evrede (I,IVs) cerrahi rezeksiyon yeterli iken ileri evrelerde (II,III,IV) cerrahi tedavinin yanında yoğun radyoterapi ve yüksek doz kemoterapi standart tedavidir. Evre IV neuroblastoma'da total vücut irradyasyonu ve bunu takiben kemik iliği transplantasyonu tedavi etkinliğini artırmaktadır(4) .

Hastanın prognozu, hastanın yaşı ve tümör evresi ile orantılıdır (5). Prognozu etkileyen faktörler Tablo I'de gösterilmiştir.

Erken tanının prognozu iyileştirmesi nedeniyle tarama programları geliştirilmiştir. Bu program erken evrede tümörün yakalanması ve tedavisini sağladığı için prognozu iyi yönde etkilemektedir(6) .

Neuroblastoma tedavisinde yüksek doz kemoterapi ve yoğun radyoterapi uygulaması yaşam süresini anlamlı olarak artırmamıştır. Bu tedavi protokolünün toksik yan etkilerinin sıklığı yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasını bereberinde getirmiştir.

### NEUROBLASTOMA'NIN İMMÜN SİSTEMLE İLGİSİ

Yenidoğan nekropsilerinde adrenal medullada yerleşmiş insitu neuroblastoma 1/100 oranında rastlanmıştır. Bu oran insitu neuroblastomanın daha sonra regresyona uğradığını akla getirmektedir. Ayrıca karaciğer, kemik iliği ve deriye yayılmış neuroblastomalarda primer tümörün eksizyonundan sonra regresyon yayınlanmıştır (7). Koop tarafından sunulmuş bir raporda düşük doz radyasyonun doğuştan konakçı antitümör mekanizmasını artırdığı özellikle bunun neuroblastomda daha aşikar olduğu ileri sürülmüştür (8) . Bir çalışmada neuroblastomlu hastalardan invitro tümör inhibitör etkiye sahip lenfositler elde edilmiştir. Bu tümör inhibisyonu, hem otoktonik hemde allojenik neuroblastom hücrelerine spesifikti. Bir başka çalışmada yüksek lenfosit infiltrasyonlu tümöre sahip hastalarda yaşam süresi anlamlı olarak uzun bulunmuştur (9) . Bu gözlemler neuroblastomanın immün sistemle yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Tablo I. Neuroblastomada Prognozu Etkileyen Faktörler

	İyi Prognoz	Kötü Prognoz
Yaş	< 1	> 1
Stage	I, II, IVs	III, IV
Plazma NSE düzeyi	normal	artmış
Plazma ferritin düzeyi	normal	artmış
Histolojik görünüm	matür	primitif
DNA flow sitometri	anöplöid	diploid
Oncogen kopya sayısı	3'den az	10'dan fazla
Beslenme Durumu	iyi	malnütrisyonlu
Primer tutulum yeri	boyun, pelvis, mediasten	retroperitoneal
HVA, VMA düzeyi	normal	artmış
VIP	(+)	(-)
Myoclonus, nitagmus	(+)	(-)

Kanser immünobiyojisinde humoral ve sellüler immün sistem rol oynar (10). Tümör büyümesini ve metastazları önlemede Natural killer (NK, doğal öldürücü) hücreleri önemli bir yer teşkil ederler(11). İn vitro çalışmalarda neuroblastoma tümör hücrelerine karşı konakçı doğal sitotoksikite mekanizması yani NK aktivitesi olduğu ancak lenfositlerin öldürme etkisinin aktif olmadığı gösterilmiştir (12). Nonmetastatik evre III neuroblastomada doğal öldürücü aktivitelerinin lokalize evre I ve II'ye göre daha yüksek olduğu görülmüştür (13). Bunun nedeninin bilinen immün hücrelerinin artmasına bağlı değil, tahrip edilen tümör hücrelerinden açığa çıkan hücre ürünlerine bağlı, artan anti tümör aktivite olduğu sanılmaktadır. Metastatik evre IV hastalarda doğal öldürücü fonksiyonlarında konakçı monositlerinin supresyonuna bağlı bozukluk gösterilmiştir (13). Squire ve ark. en sık spontan regresyon gösteren IVs neuroblastomada Class I MHC (Major Histo compatibility Complex, doku uygunluk antijen kompleksi) belirginleşmesinin en fazla olduğunu kaydetmişlerdir. Class I MHC belirginleşmesi immünoterapide önemli köşe taşıdır. Çünkü tümör hücrelerinin lizis ve tanınması sitotoksik T hücrelerinin, tümör hücrelerindeki bu antijenleri tanınmasıyla olur. Gerek insan gerekse C1300 neuroblastoma tümör hücrelerinde Class I gen belirmesi düşüktür. Eğer immünoterapi ile bu Class I gen belirmesi düzeltilir veya artırılırsa an-

ti tümör sitolitik T hücre aktivitesi de artacaktır ve tümör regresyonu yükselecektir (14).

### İMMÜNÖTERAPİ

Koop ve ark. yaptığı çalışmada primer tümörün laser ya da elektrokoagulasyonla eksize edilmesi halinde konakçıdaki spesifik ya da nonspesifik antitümör aktivitesinin arttığı bildirilmiştir (15). Mikst bakteriyel aşılarda ya da Coley'in mikst toksini ile yapılan çalışmaların neuroblastomalı hastalarda etkili olduğu rapor edilmiştir. Bu aşının etkisi anti tümör aktivitesi olan sellüler ve serolojik faktörlerin (tümör nekrozis faktör) sekonder olarak stimüle edilmesine bağlı olabilir. Neuroblastomanın subtotal eksizyonu ve reziduel tümörlere BCG enjeksiyonu ile fare neuroblastomalarında regresyon olduğu gözlenmiştir (16).

Kolon Ca ve melanom'larda uygulanmakta olan kişinin kendi tümör hücrelerinin inaktive edilip aşılı olarak kendisine verilmesi şeklinde uygulanan aktif spesifik immünoterapi henüz neuroblastomada uygulanmamıştır. Seroterapi olarak, tümörü gerilemiş olan çocuklardan alınan serum, ilerlemiş neuroblastomlu-lara uygulanmış ancak faydası ispatlanmamıştır (17). Son yıllarda monoklonal teknoloji ile elde edilen neuroblastoma antikoru lokalize neuroblastomalı hastalarda tedavi amacıyla kullanılmış, neuroblastomalı hücrelerin spesifik reseptörleri olmadığından bu anti-



korlar sinir dokusu, normal adrenal doku ile cross reaksiyon gösterdiği için tedavide kısıtlama getirmiştir (18). Başka bir çalışmada iyot ile işaretli metaiyodobenzilguanidinin (adrenalin ve noradrenalin prekürsör analogu) metabolik olarak aktif katekolamin üreten dokuların büyümesini önlediği görülmüştür (19). Bütün bunların yanında neuroblastomalı hastaların malnutrisyonlarının düzeltilmesi antitümör cevabının artırılması açısından önemlidir. Özellikle immünoaktif "arginin" den zengin diyetler farelerde timus ağırlığını NK aktivitesini, dalak hücre mitogenezi, makrofajların sitotoksik etkisini artırdığı gösterilmiştir. C1300 neuroblastomalı farelerin % 1 arginin ile beslenmesiyle tümör gelişmesi azalmış, yaşam süresi ve Tcell fonkiyonları artmıştır (20). Fowler ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmada alışlagelen yüksek doz kemoterapiye zayıf cevap veren neuroblastoma gibi ilerlemiş immünojenik tümörler için bir alternatif tedavi olarak düşük doz Cyclophosphamide (CY) ile postop. immünoterapiyi araştırdılar düşük doz CY'nın Tsup hücre fonksiyonlarını azaltarak tümör terapisinde faydalı olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın akışı içinde biyolojik karakterleri insan neuroblastomu ile yakın benzerlik gösteren C1300 fare neuroblastomları için en iyi tedavi rejiminin cerrahi rezeksiyonu izleyen multidoz CY terapisi olduğu görülmüştür (21). Fowler ve ark. 1991 yılının başlarında yaptıkları ayrı bir çalışmada (14) C1300 neuroblastomlarda preop. Vit A (retinil

palmitat) , düşük doz CY ve interleukin- 2 (IL-2) kombinasyonu ile yapılan immünoterapinin yaşam süresini artırdığını, tümör gelişmesini engellediğini ve ayrıca tümör hücrelerinde Class I antijen belirginleşmesini de artırdığını göstermişlerdir.

Sigal ve ark. 1991 yılının ilk aylarında yayınladıkları çalışmada, düşük doz interferon'un (IFN) Class I MHC gen ürünü artmasını ve IL- 2 ye neuroblastoma hücrelerinin daha duyarlı hale geldiğini ortaya koymuşlardır (22).

## SONUÇ

Bütün bu bilgilerin ışığı altında neuroblastomanın yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi ile tedavisi tatmin edici değildir. Çünkü geçen iki dekatta hasta yaşam süresinde belirgin bir artış gözlenmemiştir, daha da önemlisi kısa bir süre kür sağlansa bile genellikle kemoterapiye bağlı toksik yan etkiler ortaya çıkmıştır (23). Neuroblastoma da ise dahe etkili ve daha az toksik bir tedavi formu gereklidir. Sporadik de olsa neuroblastomanın spontan regresyonu ve IVS evresinde primer tümörün ekzisyonundan sonra metastazın regresyonu diğer tedavi protokollerinin yanında tek yada kombine immünoterapiyi gündeme getirmiştir. Klinik ve labaratuvar çalışmalarının olumlu sonuçlar vermesi immünoterapinin neuroblastom da etkili bir tedavi yolu olacağı ümidini vermektedir.

## KAYNAKLAR

1. Grosfeld JL. Neuroblastoma : a 1990 Overview, Ped Surg Int 1991; 6:9-13.
2. Grosfeld JL. Neuroblastoma. In : Ravitch MM, Welch K, O Neill JA, eds. Pediatric surgery. Chicago: Year Book Medical Publishers. 1986: 283-293
3. Grosfeld JL. Neuroblastoma in infancy and childhood. In: Hays DM, ed. Pediatric surgical oncology. Philadelphia: Grune-Stratton, 1986:63-85.
4. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph JG. A proposed staging for children with neuroblastoma. Cancer 1971; 27:374-378.
5. Oppedal BR, Storm-Mathisen I, Lie SO, Brandzaeg P. Prognostic factors in neuroblastoma: Clinical, histopathologic and immünohistochemical features and DNA ploidy in relation to prognosis. Cancer 1988; 62:772-780.
6. Yokomori K, Hori T, Tsuchida Y, Kuroda M, Yoshioka M. A new urinary mass screening seystem for neuroblastoma in infancy by use of monoclonal antibodies against VMAand HVA. J Ped Surg 1989; 24:391-394.
7. Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of cancer. Philadelphia: WB Saunders, 1966: 88-163.
8. Koop CE. Abdominal tumors in infants and children. Arch Dis Childhood 1960; 35: 1-16.
9. Hellstrom I, Hellstrom KE- Bill AH, Pierce GE, Yang JPS. Studies on cellular immüny to human neuroblastoma cells. Int J Cancer 1970; 6: 172-188.
10. Terman DS, Stewart I, Tovel A, Kirch D. Localization of neuroblastoma in vivo with tumor specific antibodies. Cancer Res 1975; 35:1761-1766.
11. Gülmezoğlu E. Bağışıklığın temelleri. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları. 1983: 117-118.
12. Main EK, Lampson LA, Hart MK- Karnbluth J, Wilson DB. Human neuroblastoma cell lines are susceptible to lysis by natural killer cells but not by cytotoxic T lymphocytes. J Immunol 1985; 135: 242-246.

13. Alvarado CS, Findley HW, Chan WC, et al. Natural killer cells in children with malignant solid tumors : effect of recombinant interferon-2 and IL-2 on natural killer cell function against tumor cell lines. *Cancer* 1989; 63: 83-89.
14. Fowler CL, Brooks Sp, Squire R, et al. Enhanced resection and improved survival in murine neuroblastoma after preoperative immunotherapy. *J Ped Surg* 1991; 26 (4) : 381-388.
15. Ziegler MM, Vega A, Koop CE. Electrocoagulation induced immunity an explanation for regression of neuroblastoma. *J Ped Surg* 1980; 15: 34-37.
16. Ziegler MM, Natio H, Topolial SL, et al. C1300 murine neuroblastoma: a suitable animal model of human disease. In: Brooks BF, ed. *Malignant tumors of childhood*. Texas: University of Texas Press, 1991: 114-126.
17. Ziegler MM. Immunobiology of neuroblastoma. *Ped Surg Int* 1991; 6: 2-8.
18. Seeger RC, Siegel SE, Siedell N. Neuroblastoma: Clinical perspectives, monoclonal antibodies, and retionic acid. *Ann Int Med* 1982; 97: 873-84.
19. Treuner J, Feine U, Niethammen D, et al. Scintigraphic imaging of neuroblastoma with I 131 iodobenzilguanidine. *Lancet* 1984; I:333.
20. Reynolds JV, Daly JM, Zhang S, Evantash E, Shou J, Sigal R, Ziegler MM. Immunomodulatory mechanisms of arginine. *Surgery* 1988; 104: 142-151.
21. Fowler CL, Brouks SP, Rossman JE, Cooney DR. Postoperative immunotherapy of murine C1300 neuroblastoma. *J Ped Surg* 1990; 25:229-237.
22. Sigal RK, Liebermann Md, Reynolds JV, Shou J, Ziegler MM- Daly JM. Low Dose interferon gamma renders neuroblastoma more susceptible to inerleukin - 2 immunotherapy. *J Ped Surg* 1991; 24 (4) : 389- 396.
23. Brodeur GM, Seeger RC, Barret A, et al. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1874-1881.



## KAFA KAİDESİ VE KRANIYOFASİYAL LEZYONLARDA ANESTEZİ UYGULAMASI (Anaesthesia for Skull Base and Craniofacial Lesions)

Dr. Selmin ÖKESLİ\*, Dr. Yavuz UYAR\*\*

\* S.Ü.T.F. Anesteziyoloji - Reanimasyon, \*\* S.Ü.T.F. KBB Anabilim Dalı

### GİRİŞ

Kafa kaidesi ve kraniyofasiyal girişimlerde anestezi uygulamasının en önemli amacı cerrahi işlem esnasında hemodinamik stabiliteyi devam ettirmek, intrakraniyal basınç artışını önlemek, hatta düşmesini sağlayarak cerrahın çalışmasını kolaylaştırmaktır. Bu tür girişimler sıklıkla dura mater'in açılmasına ve intrakraniyal lezyonun çıkarılmasına yöneliktir. Bu nedenle anesteziist nörocerrahi tekniklerden ve komplikasyonlarından haberdar olmalıdır. Amacımız konuyla ilgili nörofizyolojik bilgiler vermek, anestetik ajanların beyin metabolizması ve vasküler yapıları etkilerini gözden geçirmek, alınabilecek önlemleri belirtmektir.

### TEMEL BİLGİLER

#### SEREBRAL KAN AKIMI

Serebral kan akımı serebral perfüzyon basıncına bağlıdır. Serebral perfüzyon basıncı, ortalama arteriyel kan basıncı ile serebral venöz basınç farkına eşittir (80-90 mm Hg). Serebral damarlar düşük kan basıncında dilatasyon, yüksek kan basıncında ise kontraksiyon yaparak serebral kan akımını normal değerler içerisinde sürdürme yeteneğindedirler. Oto-regülasyon mekanizmasının çalışmadığı durumlarda (sistemik kan basıncının 60 mm Hg dan düşük ve 150 mm Hg dan yüksek olduğu haller) serebral kan akımı perfüzyon basıncı ile pasif olarak sürdürülür (1).

Kronik hipertansif hastalarda oto-regülasyon eğrisi sağa kayar. Uzun süreli antihipertansif tedavi yer değiştirmeyi tersine döndürebilir (2).

Oto-regülasyon hiperkapni, hipoksi, yüksek konsantrasyonda volatil anestetikler, travma ve fokal iskemide ortadan kalkar (3).

Normal serebral damarlar PaCO<sub>2</sub> artınca dilate olurlar, düşünce kontrakte olurlar. Serebral kan akımı PaCO<sub>2</sub> 20-80 mm Hg iken doğru orantılı olarak değişir (4).

Serebral kan akımını değiştiren diğer faktörler: serebral metabolizma hızı, hematokrit, vücut ısısı değişiklikleri, PaO<sub>2</sub> nin 50 mm Hg nin altına düşmesi ve nöbetlerdir. Nöbetler serebral kan akımını artırır. Vücut ısısı düşmeleri serebral metabolizma hızını, dolayısıyla kan akımını azaltır. %50 hematokrit, viskoziteyi artırdığı için serebral kan akımını düşürür. %30'un altındaki hematokrit değerleri viskoziteyi azalttığı için serebral kan akımının artmasına neden olur (4).

### İNTRAKRANİYAL BASINÇ

Kraniyum içerisinde 3 farklı oluşum vardır. Beyin dokusu, kan ve serebropinal sıvı. Bu oluşumlarından herhangi birisindeki hacim artışı diğerlerinin hacim kaybı ile kompanse edilmelidir. Aksi halde intrakraniyal basınç yükselir. Beyin dokusunun hacim küçültmesi söz konusu değildir. Kan ve likörün kraniyumdan uzaklaştırıldığı ölçüde intrakraniyal basınç yükselmeden beyin hacmi artabilir. Bundan sonra kompensasyon birdenbire bozulur. Yavaş büyüyen tümörlerde olduğu gibi, önceleri intrakraniyal basınçta çok az değişiklik meydana gelirken, kompensasyon mekanizmasının iflasıyla intrakraniyal hacimdeki küçük bir artış, basınçta çok büyük artışlara neden olur. Bu nedenle intrakraniyal kitlesi olan bir hastanın, basınç-volüm eğrisindeki yerini söylemek oldukça güçtür. Böyle hastalarda intrakraniyal kompliansın azaldığı kabul edilmelidir (5).

Intrakraniyal basınç artışının kompensasyon sınırlarını aşması halinde 3 önemli sonuç meydana gelir (6).



- 1- Vazomotor paralizi
- 2- Serebral perfüzyon basıncında düşme
- 3- Beyin herniasyonu

## ANESTETİK AJANLARIN ETKİLERİ

### A- İNHALASYON ANESTETİKLERİ

Bugün halen kullanılmakta olan inhalasyon anestetikleri, Azot Protoksit ( $N_2O$ ) dahil değişik derecelerde vasodilatatördürler. Bu etkileri konsantrasyonları küçültülerek ve hiperventilasyon uygulanarak en aza indirilebilir(5).

**HALOTHANE** : Günümüzde halen kullanılan en eski volatil anestetik olan Halothane, serebrovasküler rezistansı azaltarak serebral kan akımını doza bağlı olarak artırır (7,8,9,) MAC 0.5 konsantrasyonda serebrovasodilatasyon etkisi çok azdır. Normal dozlarında serebral kan volümünü % 11-12 oranında, 3 saat süre ile artırılabilir (10). Halothane verilmeden 10 dakika önce % 100  $O_2$  ile hiperventilasyon uygulanarak bu etki ortadan kaldırılabılır. Ancak, yüksek konsantrasyonlarında (MAC 2) otonöregülasyon bozulur (9,11)

Halothane, serebral metabolizma hızını %17-33 oranında azaltır (7,8). Serebrospinal sıvı formasyonunu köpeklerde %30 oranında azaltmış, fakat reabsorpsiyon rezistansını artırmıştır (12-13).

Serebral kitlesi olan olgularda 10 dakika önce %100  $O_2$  solutularak  $PaCO_2$  düşürülmezse aşırı beyin şişmesine neden olabilir (9,10,14).

**ENFLURANE** : Serebral kan akımını Halothane kadar artırmaz. Ancak yüksek konsantrasyonlarda serebral kan akımını %12-37 oranında artırdığı gösterilmiştir (11,15). Serebral kan volümünü Halothane gibi artırır (10) ve otonöregülasyona engel olur. Fakat, serebral damarların  $PaCO_2$  konsantrasyonuna cevabını değiştirmez (11).

Nöroanesteziye kullanımında arzu edilmeyen iki yan etkisi vardır. Birincisi serebrospinal sıvıda artışa neden olması, ikincisi ise beyin aktivitesini artırmasıdır. Diğer anestetiklerden farklı olarak Enflurane'nin köpeklerde likör üretim hızında %50 oranında artışa neden olduğu gösterilmiştir(16). Bu yüzden uzun süren operasyonlarda, geç meydana gelen, büyük intrakraniyal basınç artışına neden olur (10). MAC 2 gibi yüksek konsantrasyonlarda ise nöbete benzer (burst suppresyonla birlikte yüksek voltajlı

dikensi dalgalar) EEG değişikliklerine neden olduğu gösterilmiştir (17). Düşük dozlarda Enflurane EEG anormalliklerine neden olmaz.

**ISOFLURANE** : Nöroanesteziye sık kullanılan bir ajan haline gelmiştir. Çünkü, Serebrovasodilatasyon etkisi Halothane'den azdır ve Enflurane'nin istenmeyen yan etkilerini göstermez. Düşük konsantrasyonlarda (MAC 0.5-1) serebral kan akımına etkisi çok azdır (9,18).

Isoflurane, serebral metabolizma hızını %30 azaltır ve 2 MAC konsantrasyonda bile izoelektrik EEG'ye neden olduğu gösterilmiştir (19). Volatil anestetikler arasında normal serebral aktiviteyi koruyan, Halothane, Enflurane, Trimetaphane ve  $N_2O$ 'dan farklı olarak çok düşük kan basıncında bile (40 mm Hg) aerobik metabolizmayı devam ettiren yegâne ajandır (19,20).

Isoflurane anesteziinde serebral otonöregülasyon Halothane'e göre daha az etkilendir(9). İntrakraniyal basıncı, serebral kan volümünü artırmasına bağlı olarak, artırır (9,21). Halothane'dan farklı olarak intrakraniyal basınç artışı hem anlamlı derecede azdır hem de hiperventilasyonun başlamasıyla ortadan kaldırılabilir (21).

Azot protoksit ( $N_2O$ ) : Zayıf serebrovasodilatatördür. Tek başına kullanılmaz. Diğer inhalasyon anestetikleri veya IV anestetiklerle birlikte kullanılır. Kuvvetli analjezik etkisinden faydalanılır.  $N_2O$ 'in serebral etkileri özellikle anesteziye kurtulumda önemlidir.

İntrakraniyal kitlesi bulunan hastalarda kafa içi basınç artırılabilir ve intrakraniyal kompliansı azalır (22).  $N_2O$  ile meydana gelen bu artış diazepam, barbitürat anestezi ve simültane başlatılan hiperventilasyonla tamamen geri döndürülebilir(23). Nöroanesteziye yaygın olarak kullanılmaktadır. Çünkü emniyetlidir ve hızla elimine olur.

### B- IV ANESTETİKLER

**THIOPENTAL** : Nöroanesteziye en çok kullanılan indüksiyon ajanıdır. Çünkü, EEG izoelektriktir. Serebral kan akımını, serebral kan volümünü ve metabolizma hızını %50 oranında azaltır (7,24). Serebral otonöregülasyonu ve damarların  $PaCO_2$  te cevabını değiştirmez (25). İntrakraniyal basıncı akut bir şekilde düşürür (26). Kısa etkili olması nedeniyle devamlı infüzyon şeklinde de kullanılabilir.

**ETOMİDATE** : Kardiyo- vasküler sistem hasta-



lığı olanlarda kıymetli bir indüksiyon ajanıdır. Kan basıncı, kalp atım hızı, kardiyak out-put ve sistemik vasküler rezistansta stabilite sağlar.

Serebral kan akımını %34, serebral metabolizma hızını %45 oranında azaltır. İntrakraniyal basıncı düşürür (27). İnfüzyon şeklinde uzun kullanımından sonra myoklonus rapor edilmiştir (28).

Narkotik analjeziklerden Fentanyl ve Sufentanyl kısa etkilerinden dolayı uzun etkili narkotiklerden (morfin, meperidine) daha sık nöroanesteziye kullanılırlar. Morfin, aşırı derecede sedasyona; Meperidine, hipertansiyon ve teşikardiye neden olur(5). N<sub>2</sub>O ile Fentanyl'in kombine kullanımı serebral kan akımını %47, serebral metabolizma hızını %18 oranında azalttığı bildirilmiştir (29). Fentanyl likör yapımını değiştirmez, %50 oranında reabsorpsiyon rezistansını azaltır (12,13). Serebral damarların otoregülasyonu ve PaCO<sub>2</sub>'te cevabını değiştirmez (29).

### C-NORO- MUSKÜLER BLOKERLER

Çoğunun intrakraniyal basınç üzerine çok az etkisi vardır. Fazla dozda kürar histamin salınımına neden olarak serebrovazodilatasyona neden olabilir (30). Succinylcholine'le fasiölasyon meydana gelmesi intrakraniyal basıncı artırır (31). Atracurium ve Vecuronium'un intrakraniyal basınç üzerine etkileri hiç yoktur (32,33). Kardiyo- vasküler etkileri çok azdır. Orta-uzun etkili oldukları için fasiyal ve ekstraoküler kaslarda EMG monitorizasyonu planlananlarda kullanımını faydalıdır (5).

### PREOPERATİF VİZİT VE PREMEDİKASYON

Kafa kaidesi ve kraniofasial lezyonu bulunan olguların preoperatif değerlendirilmesinde kan basıncı, hemoglobin, EKG, vital fonksiyonları zorlayacak bütün değerleri göz önünde tutmalıdır. Bu olgularda intrakraniyal kompliansta azalma, kafa sinirlerinde bozukluk veya endokrinolojik anormallikler olabilir. Birçokları steroid, antikonvülzan, antihipertansif alabilirler(5).

Cerrahiden önceki gece, hasta sakince uyumalıdır. Hangi tedavinin verildiği pek önemli değildir. Daha önemlisi hastanın bu tedaviye güvenmesidir. Uyku hâli kullanmak tavsiye edilir.

Premedikasyon için bir gece önce hastaya 5 mg

nitrazepam veya, rahatsızsa, 2 mg flunitrazepam verilir. Hasta anesteziden 6 saat öncesinden itibaren aç bırakılmalıdır. Anesteziden 30 dakika önce IM analjezik ve vagolitik ajan (petidin ve atropin) verilmelidir.

### ANESTEZİ UYGULANIŞINDA TEMEL İLKELER

A- İndüksiyon : Olaysız bir indüksiyon için gerekli olan şey öncelikle entübe olmamış hastanın hava yolunda bir obstrüksiyona meydan vermemektir. Laringoskopiden önce, yeterli anestezi derinliğinin ve kas gevşemesinin sağlanması da son derece önemlidir. Yeterli oksijenasyon sağlanmalıdır.

Ameliyat masasına yatırılan hastaya IV serum bağlandıktan sonra 10 mg Diazepam veya 2-5 mg Midazolam'ı takiben küçük dozda (100-200 mg) Thiopental IV olarak verilir. Bu medikasyon sedasyon, anksiyete giderici ve retrograt amneziye neden olur. Şuur kaybı olduktan sonra Succinylcholine'le kas gevşemesi meydana getirilir. Saf oksijenle hafif hiperventilasyon yapıldıktan sonra yumuşak laringoskopi ile hasta entübe edilir. Entübasyonda tercihan spiralli tüp veya plastik tüp kullanılır. Her iki tüpte de yüksek volüm-alçak basınçlı kaf vardır. Uzun süren operasyonlarda yumuşak dokuda hasar meydana getirmezler.

Entübasyon tüpünün tesbit işlemi dikkatle yapılmalıdır. Tüpün daha sonra düzeltilmesi operatörün düzenini bozar ve steril sahayı kontamine edebilir.

B- Monitorizasyon : Anestezi indüksiyonundan sonra devamlı kan basıncı ölçümü için radial arter kanüle edilir. Özellikle riskli vakalarda bu yöntem kullanılmalıdır.

Anestezinin doğru monitorizasyonu devamlı EKG takibi ile sağlanır.

İnspirasyon O<sub>2</sub> konsantrasyonu, ventilasyon basıncı, respirasyon dakika volümü takibi ve ekspiriyum havası CO<sub>2</sub> ölçümleri de son derecede faydalıdır.

Olguya, özellikle diüretik verilecekse ve anestezi 4.5 saatten fazla sürecekse üriner katater gereklidir. Üriner katater kontrole hipotansiyon sırasında böbrek fonksiyonunun takibi için de uygulanır.

Hava embolisini teşhis için özefageal stetoskop, sağ atrial kateter veya doppler kullanılmalıdır.



C- Anestezi İdamesi : Anestezi idamesinde gaye intrakraniyal basıncı yükseltmeyecek dengeli bir anestezi uygulamaktır. En potent olan inhalasyon anestetikleri(Halothane, Enflurane ) doza bağlı olarak intrakraniyal basıncı artırır. Eğer bu ajanlar kullanılıyorsa, konsantrasyonları sınırlı olmalıdır ve kullanımlarından önce hasta hipokapnik hale getirilmelidir. Bu tedbirler intrakranial basınç artışını önemli derecede engeller (5) .

Hafif arteriel hipokapni (PaCO<sub>2</sub> 30-35 mm Hg iken) intrakraniyal basıncı en düşük tutabilecek sınırlardır. Hiperventilasyonla meydana getirilebilir ve oluşan respiratuar alkalozisin düzeltilmesine ihtiyaç yoktur (5) .

D- Cerrahi girişim sırasında alınacak önlemler :

1- Beyin ödemi engellemek ve intrakraniyal basıncı düşürmek: Bunun için önce hastanın başının pozisyonunu yükseltmek ve santral venöz basıncı düşürmek gerekir. Hastanın kan basıncı serebral damarların otoregülasyon yapabilecekleri sınırdadır.

Anestezi sırasında hipoksiye meydan vermemelidir.

Dehidratasyon ve forse diürezle intrakraniyal basınç düşürülür. Bunun için %20 Mannitol (0.25-0.5 mg/kg) ve / veya furosemid (5-10 mg) IV kullanılabilir. Sonra meydana gelen rebound fenomeni, intrakraniyal hematoma yoksa, tehlikeli değildir.

Steroidlerin kullanımı ve serebrospinal sıvı drenajı da beyni küçültmek için kullanılır. Steroid sonrası rebound fenomeni yoktur. Etkisinin yavaş başlaması bir dezavantajdır (5) .

2- Vagal bradikardi önlemek :

IX, X ve XI. kafa çiftleri kraniumu foramen jugulare'den terkederler. Foramen jugulare'yi işgal eden tümörlerin çıkarılması esnasında kan basıncında ciddi düşmeler ve aşırı bradikardi gözlenir. IV atropin ile (0.1-0.25 mg) kalbin bu kolinerjik reaksiyonu düzeltilebilir, gerekirse doz tekrarlanabilir.

3- Musküler paralizi önlemek :

Operatör sık sık periferik sinir stimülatörüyle motor sinirleri teşhis etmek isteyebilir. Bu da nöromusküler blokerlerin etkisi kalktığı zaman mümkün olur. Yine fasiyal sinir diseksiyonu yapılacak zaman uzun etkili kürar kullanılmamalıdır.

4- Kan transfüzyonu :

Kafa kaidesi cerrahisinde özellikle vasküler tü-

mörlerde ve geniş kraniyum defektlerinde kan kaybı fazla olabilir. Hastanın kan volümü plazma genişleticiler, plazma, veya kan transfüzyonuyla sürdürülmelidir. Hematokrit intraoperatif olarak %30 ve postoperatif olarak %35 in altına düşmemelidir. Massif kan transfüzyonlarında her 5 ünite kanın bir ünitesi taze kan olarak verilmelidir.

5-Hipotansif anestezi :

Sistolik kan basıncının 100 mm Hg altına düşürülmesinin iki büyük avantajı vardır. Kan kaybı azaltılabilir ve operatörün kansız sahada daha kolay çalışması sağlanabilir. Bugün kafa kaidesi ve kraniyofasiyal girişimlerin birçoğu mikroskop altında yapılmaktadır. Bu açıdan çalışma sahasında kanamanın az olması istenir.

E- Extübasyon ve postoperatif bakım :

Kafa kaidesi lezyonlarının çıkarılmasıyla birlikte post operatif bazı sinir fonksiyonlarında kayıplar meydana gelebilir. Anestezistler için IX,X ve XII. kafa çiftlerinin yaralanmaları özellikle önemlidir. IX ve XII. kafa çiftlerinin hasarıyla faringeal duyu zayıflar, yutma refleksi bozulur ve aspirasyon meydana gelebilir. X . kafa çiftinin yaralanması unilateral vokal kord paralizisine neden olur. Hastada bu tür komplikasyonlar düşünülüyorsa erken extübasyon yapılmamalıdır (34) .

Anesteziden kurtulmada ve bilhassa extübasyondan sonra ıkmama veya laringospazm meydana gelebilir. İntratorasik basıncın 50 cm H<sub>2</sub>O üzerine çıkması intrakraniyal basıncın yükselmesine neden olur. IV lidocaine verilmesi laringeal refleksi azaltmada faydalı olabilir.

Çoğu cerrah postoperatif analjezik olarak noramidopyrin (2-5 mg IV) ile birlikte chlorpromazine (25 mgx3) / gün suppozituar olarak kullanmayı tercih etmektedir. Chlorpromazin'in antiemetik etkisi aynı zamanda kusmayı engellemesi açısından son derece yararlıdır.

Yoğun bakım odasında hastanın vital fonsiyonları kısa aralıklarla kontrol edilmelidir.

Son zamanlar da büyük gelişme gösteren kafa kaidesi ve kraniyofasiyal cerrahide başarı, diğer cerrahi bilimlerde olduğu gibi preoperatif., operatif ve postoperatif dönemlerde gösterilen titiz ve bilinçli yaklaşıma bağlıdır. Bu girişimler cerrah ve anestezistin sıkı işbirliğini gerektirir.



## KAYNAKLAR

1. Lassen NA, Christensen MS. Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth* 1976;48:719-734.
2. Hoffman WE, Miletich DJ, Albrecht RF. Cerebrovascular response to hypotension in hypertensive rats: Effect of antihypertensive therapy. *Anesthesiology* 1983;58:326-332.
3. Akyön G. Anestezi Uygulaması. 2. cilt. Ankara: Türkiye Organ Nakli ve Yanık Tedavi Vakfı Yayınları, 1984:1332-1333.
4. Michenfelder JD. The cerebral circulation. In: Prys RC. The circulation in anesthesia : Applied physiology and pharmacology. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1980:209-225.
5. Domino KB. Anesthesia for cranial base tumor operations. In: Sekhar IN, Schramm VI, eds. Tumors of cranial base. Diagnosis and treatment. New York: Futura Publishing Co. Inc, 1987:107-121.
6. Shapiro H. Intracranial hypertension: Therapeutic and anesthetic considerations. *Anesthesiology* 1975; 43 (4) :445-468.
7. Albrecht RF, Miletich DJ, Resenberg R, et al. Cerebral blood flow and metabolic changes from induction to onset anesthesia with halothane or pentobarbital. *Anesthesiology* 1977; 47:252-256.
8. McDowall DG. The effects of clinical concentrations of halothane on the blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex. *Br J Anaesth* 1967;39:186-196.
9. Tedd MM, Drummond JC. A comparison of the cerebrovascular and metabolic effects of halothane and isoflurane in the cat. *Anesthesiology* 1984;60:276-282.
10. Artur AA. Relationship between cerebral blood volume and CSF pressure during anesthesia with halothane or enflurane in dogs. *Anesthesiology* 1983;58:533-539.
11. Miletich DJ, Ivankevich AD, Albrecht RF, et al. Absence of autoregulation of cerebral blood flow during halothane and enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1976;55:100-109.
12. Artur AA. Effects of halothane and fentanyl on the rate of CSF production in dogs. *Anesth Analg* 1983;62:581-585.
13. Artur AA. Effects of halothane and fentanyl anesthesia on resistance to reabsorption of CSF. *J Neurosurg* 1984;60:252-256.
14. Adams RW, Gronert GA, Sundt TM, et al. Halothane, hypocapnia and cerebrospinal fluid pressure in neurosurgery. *Anesthesiology* 1972; 37:510-517.
15. Sakabe T, Maekawa T, Fujii S, et al. Cerebral circulation and metabolism during enflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1983;59:532-536.
16. Artur AA, Nugent M, Michenfelder JD. Enflurane causes a prolonged and reversible increase in the rate of CSF production in the dog. *Anesthesiology* 1982;57:255-260.
17. Lebowitz MH, Bilitt CD, Dillon JB. Enflurane-induced central nervous system excitation and its relation to carbon dioxide tension. *Anesth Analg* 1972;51:555-565.
18. Maekawa T, Tommasine C, Shapiro HM, et al. Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane anesthesia in the rat. *Anesthesiology* 1986; 65: 144-151.
19. Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD. The cerebral metabolic effects of isoflurane at and above concentrations that suppress cortical electrical activity. *Anesthesiology* 1983; 59:23-28.
20. Newberg LA, Milde JH, Michenfelder JD. Systemic and cerebral effects of isoflurane-induced hypotension in dogs. *Anesthesiology* 1984;60:541-546.
21. Adams RW, Cucchiara RF, Gronert GA, et al. Isoflurane and cerebrospinal fluid pressures in neurosurgical patients. *Anesthesiology* 1981;54:97-99.
22. Henriksen HT, Jergensen PB. The effects of nitrous oxide on intracranial pressure in patients with intracranial disorders. *Br J Anaesth* 1973;45:486-492.
23. Phirman JR, Shapiro RM. Modification of nitrous oxide induced intracranial hypertension by prior induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1977;46:150-151.
24. Michenfelder JD. The interdependency of cerebral functional and metabolic effects following massive doses of thiopental in dog. *Anesthesiology* 1974;41:231-236.
25. Smith AL, Wollman H. Cerebral blood flow and metabolism: Effects of anesthetic drugs and techniques. *Anesthesiology* 1972;36:378-400.
26. Shapiro HM, Galinde A, Wyte SR, et al. Rapid intraoperative reduction of intracranial pressure with thiopentone. *Br J Anaesth* 1973; 45: 1057-1062.
27. Moss E, Powell D, Gibson RM, et al. Effect of etomidate on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Br J Anaesth* 1979; 51: 347-352.
28. Laughlin TP, Newberg LA. Prolonged myoclonus after etomidate anesthesia. *Anesth Analg* 1985; 64: 80-82.
29. McPherson RW, Traystman RJ. Fentanyl and cerebral vascular responsiveness in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 180-186.
30. Tarkkanen L, Laitinen I, Johansson G. Effects of d-tubocurarine on intracranial pressure and thalamic electrical impedance. *Anesthesiology* 1974; 40: 247-251.
31. Marsh ML, Danlop BJ, Shapiro HM, et al. Succinylcholine: Intracranial pressure effects in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1980; 59: 550-551.
32. Minton MD, Stirt JA, Bedford RF, et al. Intracranial pressure after atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1985; 64: 1113-1116.
33. Minton MD, Stirt JA, Bedford RF. Vecuronium and intracranial pressure in man (Abstract). *Anesth Analg* 1986; 65: 5101.
34. Gorski DW, Rao TLK, Scarff TB. Airway obstruction following surgical manipulation of the posterior cranial fossa and unusual complication. *Anesthesiology* 1981; 54: 80-81.



## ÇOCUKLAR İÇİN SPOR (Sports for Children)

Uzm. Abdülkerim Kasım BALTACI, Dr. Neyhan ERGENE, Dr. Hüseyin UYSAL

S.Ü.T.F. Fizyoloji Anabilim Dalı

İnsan organizmasında fonksiyonların en başında hareket gelir. Çağımız teknolojisindeki hızlı gelişim insan vücudunun gücüne ve hareket yeteneğine duyulan ihtiyacı geniş çapta azaltmıştır. İnsanların yaptığı bir çok iş makinalarla yapılmaya başlanmış, gelişen ulaşım vasıtaları yürümeyi engellemiş, insanlar her geçen gün biraz daha hareketsizliğe yönelmiştir. Bu durum ise kendisini hareketsizliğe bağlı bir takım hastalıklar şeklinde göstermiştir. Yirminci yüzyılın bitiminde, gelişmiş ülkelerde kişilerin bu şekilde seyreden hareketsiz yaşam biçimlerinin daha da ciddi problemleri beraberinde getireceği beklenmektedir. Bu sebeple çağdaş toplumlarda spora giderek daha fazla önem verilmesi zaruret haline almıştır. Spor ve egzersizin, insana, doğal hareket biçimine uygun, sağlıklı ve uzun bir yaşam sağlayarak, tıbbı da yardımcı olduğu öne sürülmektedir. Bu nedenle bazı araştırmacılar sporu, insanın sağlık durumunu iyileştiren ve bu iyi durumun devamına yardım eden hareketler bütünü şeklinde tarif etmektedirler (1,2,3).

Belli bir yaştan önce kazanılmayan spor alışkanlığının sonradan edinilmesinin zor hatta imkansız olduğu yapılan gözlemler sonucu belirlenmiştir. Yetişkinler ve çocuklar için ciddi bir uğraş olan spor, artık bir eğlenceden çok ihtiyaç olarak kabul edilmektedir (3,4). Bu gün genellikle sporun çocukların her yönden gelişiminde büyük bir rol oynadığına inanılmakta, bu sebeple de günümüzde çocukları spor için erken yaşta yönlendirmeye gidilmektedir (2,3).

Fiziksel performans ile fizyolojik olayların büyüme ve gelişim faktörlerinden etkilenmesinin ortaya çıkmasıyla pediatrik fizyoloji önem kazanmaya başlamıştır. Bununla birlikte yoğun antrenmanların çocuklarda dolaşım ve solunum parametreleri üzerine olan etkileriyle ilgili çalışmalar sınırlı sayıda olup

farklı görüşleri yansıtmaktadır (5,6).

Sporda başarı üstün performansı gerektirmektedir. Üstün performans kapasitesini sağlamada yardımcı olabilecek yöntemler, uzun zamandan beri tıp bilimlerinin ilgisini çekmektedir. Bu ilgi sporların ülkeler arası yaygınlığı ile büyümüş, egzersiz fizyolojisi gibi yeni araştırma ve spor hekimliği gibi yeni tıp dalları oluşmuştur. Spor yarışmaları uluslararası bir üstünlük çekişmesi haline dönüşerek geniş bir yaygınlık kazanmış, bilimsel çalışmaların da etkisiyle rekorlar inanılmaz düzeylere ulaşmıştır. Bugün olimpiyatlar ve Dünya şampiyonalarında ülkeleri çocuk yaşta sporcular da temsil edebilmektedir. Bu sporcuların eriştikleri yüksek performans düzeyi araştırmacıların dikkatlerini daha küçük yaş gruplarına çekmektedir. Ancak literatürlerde bu yaşlara ait bilimsel çalışmaların sayısı oldukça azdır. Spordaki uluslararası büyük çekişme nedeniyle, performansı artırmaya yönelik bir çok araştırmanın yayınlanmadığı ihtimali ağırlık kazanmaktadır (1,2,3,4).

Çocuk doğduktan sonra büyüme ve gelişmesi, olgunlaşma dönemine kadar zaman zaman yavaşlama ve hızlanma dönemleri göstermekle beraber kesintisiz devam eder. Olgunlaşma ülkeden ülkeye hatta bölgeden bölgeye farklılıklar gösterir. Çocuk için hangi düzeydeki fizik aktivitenin yararlı olduğu, günümüzde halen araştırma konusudur. Çocuk büyürken çevresindeki zenginliklerden yararlanarak ve kazandığı günlük deneyimlerle kişiliğini tamamlar. Fizik aktivite bu esnada iyi değerlendirilir ve belirli bir amaca yönlendirilirse bireye çok olumlu etki yapar (4,5).

Çocukların fizyolojik sistemleri ağır antrenmanlara uyum sağlayacak kadar gelişmemiştir. An-



çak puberte periyodunda bu gelişmeye ulaşılmaktadır. Küçük çocuklarda bilhassa puberteden önce kız ve erkek arasında vücut ölçüm farkları pek az olduğu gibi, performansları da farklılık göstermemektedir. Özellikle yüzme sporunda 10 yaş grubunda erkek - kız performans farkı olmamakta, hatta 16 yaşa kadar kızların dereceleri % 5-10 oranında daha iyi olabilmektedir. Çocuklarda akciğer volümlerindeki artış 10-11 yaş civarında hız kazanmakta, daha sonra yavaşlamaktadır. Büyüme çağında boyun da uzamasıyla birlikte bu volümlerin artışı paralellik göstermektedir (1,5,7,8).

Çocuklarda spirometrik çalışmalar yapılmakla birlikte yeterli standartlar henüz oluşturulamamıştır (8,9,10). Yeterli standartların oluşturulamaması da bu tip çalışmaların yapılmasını zorlaştırmaktadır (11, 12,13,14).

Son zamanlarda özellikle yüzücülerin erken yaşlarda (2 aylık - 4 yaş) spora başlamaları ve haftada 5 - 6 gün ve günde 3 - 5 saat veya 10 - 20 km hatta daha fazla yüzme gibi ağır antrenmanlar yapmaları, bu antrenmanların gelişim çağındaki çocuklarda sağlığa ve gelişime kötü etkilerinin olup olmayacağı sorusunu beraberinde getirmiştir. Bu günkü gözlemlere göre, gelişim çağındaki çocuklarda ağır fakat kontrollü yüzme egzersizinin gelişimi bozmadığının belirtilmesi yanında, bu tip egzersizlerin gevşeme ve rahatlık sağlaması sebebiyle yararlı psikolojik etkilerinde de bahsedilmektedir (3,15,16,17,18).

Yüzme, diğer spor dallarına göre normal olmayan bir ortamda "su içinde" yine normal olmayan bir pozisyonda "horizontal pozisyonda" yapılan bir spor branşı olma özelliğine sahiptir. Yüzmede kontrollü nefes tutuş, uzun ve yoğun aerobik tipte antrenmanlar daha önemli bir yer tutmaktayken, futbol ve benzeri antrenmanlarda genellikle motorsal performans ve beceriyi geliştirmeye yönelik çalışmalar önceliklidir (1,5,7,19,20).

Literatürlerde büyüme çağındaki çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda egzersiz yapanlarla yapmayanlar arasında boy ve ağırlıkta bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. Boy bir çok araştırmacıya göre tartışmasız olarak, bağımsız değişken parametre kabul edilmektedir. Nitekim egzersiz yapmayan 9 yaş grubundaki 48 çocuk üzerinde gerçekleştirilen çalışmada ağırlık ortalaması 24 kg boy ortalaması 132 cm olarak belirlenirken, egzersiz yapan 42 çocukta ağırlık ortalaması 32.8 kg, boy ortalaması da 132.8 cm olarak bu-

lunmuştur (5).

Sarı ve arkadaşları (21) tarafından yapılan bir araştırmada egzersizin vital kapasiteyi artırmamakla beraber solunum şeklini verimli ve ekonomik duruma getirdiği sonucuna varılmıştır. Egzersiz yapan çocuklarda akciğer volüm değişikliklerinin araştırıldığı bir başka çalışmada (5), akciğer volümlerinde meydana gelen artışın egzersizden çok fizyolojik gelişimle ilgili olduğu bildirilmiştir. Buna karşın Gözü ve arkadaşları (22) tarafından yapılan çalışmada egzersizin vital kapasite üzerine artırıcı etki yaptığı ileri sürülmüştür. Egzersizin çocuklarda solunum parametreleri üzerine olan etkileriyle ilgili çalışmalarda bu gün için ağır basan görüş yüzme dışındaki egzersizlerin vital kapasiteyi artırmadığı şeklindedir (1,2,5,20,23).

Akgün'ün (19) bildirdiğine göre, bir çok araştırmacı vital kapasite değerini yüzme egzersizi yapanlarda, yapmayanlara göre % 6-13 oranında daha yüksek bulmuştur. Akgün (1,19) tarafından yapılan çalışmada, yüzme egzersizi yapan çocuklardaki vital kapasite değerlerinin, aynı yaş ve vücut ölçümlerine uyan, spor yapmayan çocuklarınkinden yüksek olduğu gözlenmiştir. Gürses (3) tarafından 11-13 yaş grubu kız ve erkek yüzücü çocuklar üzerinde yapılan çalışmada yüzme egzersizinin vital kapasiteyi artırdığı bildirilmiş, FEV1 / VC (Zamanlı Zorlu Ekspiratuar Volüm) parametresinde bulunan % 90 dolaylarındaki değerlerin yetişkinlerden daha yüksek olduğu ileri sürülmüştür. Akgün'ün (2) bildirdiğine göre, Eriksson ve Thoren 11 yıl süreyle kız yüzücüleri takip etmişler ve bunlarda vital kapasitenin normal gelişimde beklenenden daha fazla arttığını belirlemişlerdir. Bir başka çalışmada, yüzücülerden oluşan deney grubunun vital kapasiteleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve yüzücülerdeki vital kapasite değerlerinin oldukça yüksek bulunduğu bildirilmiştir (20). Genel olarak (yapılan çalışmalardan bildirildiğine göre), yüzme sporunun FVC (Zorlu Vital Kapasite) yi ve buna bağlı olarak FEV1 / VC, MVV (Maksimal İstemli Solunum Volümü) değerlerini artırdığı kabul edilmektedir (1,3,5,20,23).

Fitch ve arkadaşları (24), mutedil ve ağır astımlı 46 çocuk ve adolesana yaptırılan düzenli yüzme antrenmanları sonucu, yüzme egzersizinin astımlılara tavsiye edilebilecek en iyi reçete olduğunu belirtmektedirler. Yüzme esnasında inspirasyon havasının yüksek derecede rutubetlenmesinin, egzersizin provoke edebileceği astım krizlerinin önlenmesinde önemli faktör olduğu ileri sürülmüştür. Özellikle



gelişme dönemindeki çocuklarda yapılan bir çok çalışmada yüzme sporunun solunum ve dolaşım sistemleri üzerine yararlı etkilerden bahsedilmekte, bu spor dalı her geçen gün daha ilgi çekici hale gelmektedir. Böylece çocukların erken yaşlarda sporu sevmeleri sağlanmakta, vücut gelişimlerinin daha sağlıklı olması temin edilmekte, uzun zaman dilimi içinde ise ülkelere büyük bir sporcu rezervi oluşturulmaktadır.

Avrupa Konseyi tarafından düzenlenen bir seminerde, egzersizin çocuk eğitiminde önemli bir et-

ken olduğu bildirilerek fizik ve sportif eğitimin küçük yaşlardan itibaren başlatılması önerilmiştir (25). Ekonomik ve kültürel düzeyi yetersiz olan toplumumuzda, gençliğimizin ileri yaşlarda spora başlatılması verimsiz olduğu kadar pahalı yöntemleri de gerektirmektedir. Kalkınmakta olan ülkemizde sporda elde edilen başarılar moral ve heyecan kaynağı olacaktır. Bu da ancak çocuklara yönelik bir spor politikası uygulamakla gerçekleştirilecek, fikir çalışması ile ahenkli bir şekilde yürütülen beden eğitimi sayesinde sağlıklı bir kuşak yetişebilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Akgün N. Egzersiz Fizyolojisi Cilt 1. Ankara: Gökçe Ofset-Matbaacılık, 1989 : 67-81.
2. Akgün N. Çocuk ve spor. Spor Hek Derg 1979; 14 : 1-6.
3. Gürses Ç. 11-13 yaş grubundaki çocuklarda antrenmanın aerobik performans kapasitesine etkisi. İst Tıp Fak. Tıp Bilimleri doktora tezi. 1980 : 27.
4. Ertat A, Özgür S. Çocuk genç ve spor. Spor Hek Derg 1985; 20 : 157-165.
5. Ergen E. Egzersiz yapan çocuklarda akciğer volüm değişiklikleri. Spor Hek Derg 1983; 18 : 131-141.
6. Ilmarinen J, Valimaki I. Children and sport. *Pediatr Work Physiol* 1984; 157-161.
7. Durusoy F. Genç kadın ve spor. Spor Hek Derg 1985; 20 : 151-156.
8. Lyons HA, Tanner RW, Picca T. Pulmonary function studies in children. *Am J Dis Child* 1960; 100 : 196-207.
9. Needham CD, Royan MC, Mc Donald I. Normal standards for lung volumes intrapulmonary gas - mixing and maximum breathing capacity. *Thorax* 1954; 9 : 313-325.
10. Turner JA, Mc Lean RL. Spirometric measurements of lung function in healthy children. *Pediatrics* 1951; 7 : 360-371.
11. Florio JT, Morrison JB, But WS. Breathing pattern and ventilatory response carbon dioxide in divers. *J Appl Physiol* 1979; 46 (6) : 1076-1080.
12. Jeyaranran R, Goode R, Duffin J. Changes in respiration in the transition from heavy exercise to rest. *Eur J Appl Physiol* 1988; 57 : 606-610.
13. Akgün N, Özgönül H. Spirometric studies on normal Turkish subjects aged 8 to 20 years. *Thorax* 1969; 24: 714-721.
14. Appel M, Childs A, Healey E, Markowitz S, Wong S, Mead J. Effect of posture on vital capacity. *J Appl Physiol* 1986; 61 (5) : 1882-1884.
15. Martinsen EW, Medhus A, Sanvik L. Effects of aerobic exercise on depression: a controlled study. *Br Med J* 1985; 291 : 109.
16. Ceretelli P, Pendergast D, Marconi C, Piiper J. Blood flow in exercising muscles. *Int J Sports Med* 1986; 7 : 29-33.
17. Sprynarova S, Parizkova J, Bune V. Relationships between body dimensions and resting and working oxygen consumption in boys aged 11 to 18 years. *Eur J Appl Physiol* 1977; 56 : 725-736.
18. Terjung RL, Mathien MG, Erney TP, Oyilvie RW. Peripheral adaptations to low blood flow in muscle during exercise. *Am J Cardiol* 1988; 62 : 15-19.
19. Akgün N. Egzersiz Fizyolojisi Cilt 2. Ankara : Gökçe Ofset Matbaacılık, 1989 : 219-222.
20. Bjurström RI, Schoene RB. Control of ventilation in elite synchronized swimmers. *J Appl Physiol* 1987; 63 (3) : 1019-1024.
21. Sarı H, Terzioğlu M, Erdoğan F. Farklı spor branşlarındaki sporcular ile sedanter kişilerin istirahat egzersiz ve dinlenmede solunum dolaşım parametrelerinin karşılaştırılması. *Spor Hek Derg* 1981; 16 (4) : 121-133.
22. Gözü RD, Liman E, Kan I. Torax ölçümleri ve solunum fonksiyonlarının antrenmanlarla değişimi. *Spor Hek Derg* 1988; 23(1) : 1-8.
23. Hagberg JM, Yerg JE, Seals DR. Pulmonary function in young and older athletes and untrained men. *J Appl Physiol* 1988; 65 (1) : 52-57.
24. Fitch KD, Morton AR, Blanksby BA. Effects of swimming training on children with asthma. *Arch Dis Childh* 1976; 51 : 190-194.
25. Avrupa Konseyi. İlkokulda fizik ve spor eğitimi konusunda Avrupa semineri. *Spor Hek Derg* 1985; 20(3) : 115-119.



## TÜBERKÜLOZ TEŞHİSİNDE YENİ LABORATUVAR METODLARI VE ELISA TESTİNİN DEĞERİ (The Value of New Laboratory Methods and ELISA in the Diagnosis of Tuberculosis)

Dr. Ahmet SANIÇ, Dr. Bülent BAYSAL, Dr. A.Zeki ŞENGİL

S.Ü.T.F.Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İnsanlık tarihi kadar eski bir geçmişe sahip olan tüberküloz, teşhis ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen 30 milyonluk prevalansı, 10 milyon yeni olgusu ve 3 milyon ölüm insidansı ile bütün dünyada, özellikle gelişmekte olan ülkelerin insanlarında önemli bir enfeksiyon hastalığı olarak karşımıza çıkmaktadır. 1960'lı yıllara göre büyük ölçüde azalmasına rağmen ülkemizde de başta gelen sağlık sorunlarından biri tüberkülozdur (1,2,3,4).

Tüberküloz hastalığının teşhisi klinik, radyolojik, bakteriyolojik, histolojik bulgular ve tüberkülin testi ile konulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü kesin tanımlamanın etkenin izolasyonu ile mümkün olduğunu bildirmektedir (5,6,7,8,9). Ancak klasik kültür metodlarının çok zaman alması, direk mikroskopi ile teşhis için numunede 10.000'den fazla basil gerekmesi, tüberkülin testinin hastalık durumuyla geçirilmiş enfeksiyonu ayırt edememesi, klinik ve radyolojik bulguların her zaman tipik olmaması teşhiste yeni yöntemlere ihtiyaç göstermiştir (2, 3, 8, 10, 11,12,13,14,15).

Son yıllarda muayene maddesinden doğrudan doğruya tüberküloz basilini, nükleik asidini, basile ait ürünlerin yanında serum ve vücut sıvılarında basile karşı gelişen antikorlar araştırılarak tüberküloz teşhisine gidilebilmektedir.

### TÜBERKÜLOZDA KULLANILAN YENİ TEŞHİS METODLARI:

A) Nükleik asit problemleri tüberküloz teşhisinde kullanılmakta olup, %90'ın üzerinde başarı sağlanmaktadır. Güvenilir bir ayırım için muayene maddesinde  $10^6$  basilin gerekmesi bildirilmiştir (14,16,17,18,19).

Son yıllarda prob tekniklerinden faydalanılarak

DNA segmentlerinin in vitro büyütülmesi esasına dayanan çok duyarlı ve özgül bir yöntem olan "DNA polimeraz zincir reaksiyonu" geliştirilmiş olup, tüberküloz şüpheli numunede bir mikroorganizmanın dahi bulunması teşhis için yeterlidir (17,20,21).

B) Kromatografi yöntemleri: beyin omurilik sıvısı ve balgamda gaz kromatografisi ve kütle spektrofotometresiyle tüberküloz asit aranmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (13,17).

C) Radyometrik kültür yöntemleri: Son zamanlarda geliştirilmiş olan radyometrik kültür yöntemiyle kültür sonuçları 1-2 haftada, antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları bir haftada araştırılabilmektedir. Karbon (C) işaretli palmitik asit içeren besiyerinde (Bactec Middlebrook 7H12) tüberküloz basillerini bu maddeyi metabolize etmesiyle şişede sıvı üzerinde serbest radyoaktif CO in tesbit edilmesi üremeyi işaret eder (8,17).

Bactec TB 460 sistemini tüberküloz etkenlerini diğer saprofit mikobakterilerden ayırmaya yarayan radyometrik yöntem olup, numunelerdeki mikroorganizma sayısına bağlı olarak 2-6 günde sonuç verir. P-nitroasetil-aminohidroksi-propiofenol (NAP) adı verilen kimyasal madde M. tuberculosis ve muhtemelen M. bovisin üremelerini inhibe ederken saprofit mikobakterilerin üzerine etkisi yoktur (8,17,22).

D) Tüberkülozda Seroloji Yöntemleri ve ELISA

Tüberküloz enfeksiyonu sunucunda türe özgü antijenlere ve ayrıca mikobakterilerde bulunan ortak grup antijenlerine karşı antikor meydana gelir. Uzun yıllardan beri bu antikorları tesbit edilebilecek seroloji metodları araştırılmıştır. Bununla beraber henüz güvenilir, günlük kullanıma girebilen seroloji me-



odları bulunamamıştır (2,8,14,23).

Tüberkülozun serolojik tanımına ait ilk çalışma R. Koch'un tüberküloz basilini keşfinden 16 yıl sonra 1898'de yayınlanan Arloing'a ait bir çalışma olduğu belirtilmektedir (2,8,14). Arloing aglutunasyon testini kullanmış olup, akciğer tüberkülozlu hastaların % 57'sinde pozitif sonuç almış, sağlıklı kontrol ve tüberküloz dışı hastalıklı şahıslardan elde edilen serumların % 11'inde yalancı pozitif reaksiyon göstermiştir (2). 1903'de Bordet ve Gengou tüberküloz basil ekstresini, 1906'da Wasserman ile Bruck old tüberkülini antijen olarak kullanarak deneyi tekrarlamışlardır. 1948'de Middlebrook ve Dubos indirekt hemaglutinasyon testinin spesifikliğini, yine aynı araştırmacılar aktif tüberküloz hastalarında hemaglutinasyon testinin değerini araştırmışlardır (2,24).

Daha sonraki yıllarda çeşitli araştırmacılar kaolin aglutunasyon testi jelde presipitasyon immünfloresan pasif fostatid hemaglutinasyon testlerini kullanmışlardır. 1975'li yıllardan sonra çalışmalar RIA ve ELISA yöntemleri üzerinde yoğunlaştırılmış

olup, 1975 yılında Nassau ve Parsons solid faz radioimmusassay (RIA), 1976 yılında yine Nassau ve arkadaşları ilk kez tüberküloz hastalarında ELISA yöntemiyle spesifik antikor araştırmışlardır (2, 14, 25, 26, 27).

Araştırmalarda genellikle üç ayrı tip antijen kullanılmaktadır. Bunlar ham basil, PPD ve saflaştırılmış antijendir.

1- Ham basil antijeni: 1976 yılında tüberkülozun ELISA ile tanımında ilk çalışmayı Nassau ham bir antijen olan M. tuberculosis H 37 Rv kültür filtratını kullanmıştır (2,14,26,28). Daha sonra BCG (Bacillus Calmette Guarin) ve tüberküloz basilinin soniklenmesiyle elde edilen antijenler uygulamaya sokulmuştur. Levy ve ark (29) ve Lin ve ark (30) ayrıca bu antijenlerle bronş yıkama sıvısında özgül IgG antikorlarını araştırmıştır. Tablo 1'de ham basil antijeni ile yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

2- PPD: PPD daha önce belirtildiği gibi nisbeten ham bir antijendir. Saflaştırılmasına rağmen önemli miktarda nonspesifik reaksiyon verebilen mikobakteri

Tablo 1. Ham Basil Antijenleri Kullanılan Tüberküloz ELISA Sonuçlarının Karşılaştırılması

Araştırmacı	Kullanılan Antijen	Tüberkülozlu		Kontrol Grubu		ELISA TESTİNDE		Diğer Özellikler
		Pozitif Vaka Sayısı	Negatif Vaka Sayısı	Pozitif Vaka Sayısı	Negatif Vaka Sayısı	Duyarlılık	Özgüllük	
Nassau (26)	TB filtratı	26	20	1	47	0.556	0.979	1/500 serum dilüs.
	TB filtratı	87	9	4	44	0.804	0.917	1/100 serum dilüs.
Benjamin (31)	TB filtratı	15	12	7	38	0.556	0.844	
Thongkajai (32)	TB filtratı	49	5	8	86	0.910	0.907	
Kiran (33)	TB ekstresi	47	3	1	29	0.940	0.967	
Jagannath (34)	TB soniklenmiş	35	36	12	75	0.493	0.867	
Saçılık (28)	TB soniklenmiş	35	5	2	22	0.880	0.920	
Grange (35)	BCG soniklenmiş	73	27	1	29	0.730	0.967	
Kardito (36)	BCG soniklenmiş	82	25	4	139	0.766	0.972	
Garcia (37)	BCG soniklenmiş	39	11	0	50	0.780	1.000	
Samual (38)	BCG soniklenmiş	37	3	0	20	0.925	1.000	
Grange (39)	BCG soniklenmiş	136	64	1	49	0.680	0.980	



polisakkaridlerini içerirse de diğer saflaştırılmış antijenlere göre daha kolay elde edildiğinden ELISA'da antijen olarak sık kullanılmaktadır (2,14,28). PPD ile yapılan çalışmaların özeti Tablo 2'de verilmiştir.

3- Saflaştırılmış antijenler: Saprofit mikobakteriler normal şahıslarda düşük de olsa antikor cevabı uyardır. ELISA testinde saf olmayan antijenler kullanıldığında yalancı pozitif reaksiyonla karşılaşmaktadır. Bu olayın çevredeki saprofit mikobakterilerde mevcut olmayan antijenlerin kullanılmasıyla önlenileceği bildirilmiştir (2,14,28).

a) Antijen 5: Bu grupta en çok denenen antijen olup, M. tuberculosis H37Rv suşunun kültür süzüntüsünden immunabsorbent affinite kromatografisi yöntemiyle elde edilen iyi karakterize edilmiş bir protein antijendir. Antijen 5'in başlangıçta inanıldığı gibi sadece tüberküloz basiline spesifik olmadığı, azda olsa özgül olmayan epizotlarının bulunduğu gösterilmiştir (2,13, 28,31,47,48,49,50).

b) Antijen 6: M. tuberculosis H37Rv suşu kültür filtratından immunabsorbent affinite kromatografisiyle elde edilen homojen sitoplasmik bir proteindir. Avantajlı yönü liyofilize hale getirilip, depolanabilmesidir. Muayene maddesinin elde edilmesindeki zorluktan dolayı bakteriyolojinin pek başarılı olamadığı akciğer dışı tüberküloz vakalarının teşhisinde kullanılabileceği bildirilmektedir (2,28,51,52).

c) Antijen 60(A 60) : 1973'de Gueur ve arkadaşları tarafından termostabil özellikteki A 60 keşfedilmiş olup. 1981'de Harbo tüberküloz teşhisinde kullanılabileceğini göstermiştir. A 60 tüberküloz deri testinde kullanılan old tüberkülin ve PPD'de bulunan  $10^6 - 10^7$  dalton ağırlığında hem hücresel hem de sıvısal cevap oluşturulabilen bir imünojenidir. Tüm mikobakterilerde saptanmış olup bunun yanında Nocardia ve Corynebacterium'ların bazı türlerinde bulunduğu gösterilmiştir. Bu antijenin büyük bir kısmı stoplazma içinde, az olan diğer kısmı hücre duvarında bulunmaktadır (11, 44,53,54,55,56,57,58,59). A 60 M. bovis BCG stoplazmasından hazırlanmaktadır. Anti- BCG antijenleri kullanarak yapılan iki yönlü immünelektroforezle tanımlanmakta, jel kromatografisi ve lectin affiniteli kromatografisi ile saflaştırılmaktadır. A 60'ın kompozisyon ve miktarı mikobakterilerin hayat siklusuyla değişmektedir (11,55,56,57).

d- SAG A.1SAG B.SAG C: Reggiardo ve ark (61) kromatografik yöntemlerle serolojik yönden aktif üç farklı glikolipid elde ettiler. En iyi cevabı serolojik yönünden aktif glikolipid A1'in (SAG A1) verdiğini bildirmişlerdir (60,61).

e-Turneer ve ark. (62) M. bovis BCG P32 saflaştırılmış antijeni kullanarak aktif tüberkülozlularda spesifik IgG, IgM ve IgA seviyelerini araştırmışlardır.

f- Monoklonal antikorlarla yapılan çalışmada spesiflik daha yüksek değıldir (Tablo 3).

Tablo 2. PPD Kullanılan Tüberküloz ELISA Sonuçlarının Karşılaştırılması

Araştırmacı	Kullanılan PPD, konsantrasyonu	Tüberkülozlu		Kontrol Grubu		ELISA TESTİNDE	
		Pozitif Vaka Sayısı	Negatif Vaka Sayısı	Pozitif Vaka Sayısı	Negatif Vaka Sayısı	Duyarlılık	Özgüllük
Kalish (40)	Parke Davis, 200µg/ml	11	7	4	115	0.631	0.966
Zeis (14)	Parke Davis, 200µg/ml	14	7	27	99	0.667	0.786
Tandon (42)	RT-23 1000µg/ml	45	21	1	24	0.682	0.960
Gupta (43)	RT-23, 1000µg/ml	49	17	1	24	0.742	0.960
Jagannath (44)	Connauht, 10µg/ml	31	4	10	77	0.437	0.885
Pan (45)	PPD, 10µg/ml	105	17	2	90	0.861	0.978
Kiran (33)	Weybridge, 10µg/ml	40	10	3	27	0.800	0.900
Koshino (46)	PPD, 100µg/ml	13	2	0	7	0.867	1.000
Balestrino (47)	PPD, 10µg/ml	24	38	15	76	0.721	0.835
Daniel (31)	PPD, 10 µ/ml	13	28	4	25	0.317	0.932
Saçılık (28)	PPD, 10µ/ml	35	5	2	22	0.880	0.920



Tablo3. Safılaştırılmış Antijenlerle Yapılan ELISA Sonuçlarının Karşılaştırılması

Araştırımcı	Kullanılan PPD, konsantrasyonu	Tüberkülozlu		Kontrol Grubu		ELISA TESTİNDE		Diğer Özellikler
		Pozitif Vaka Sayısı	Negatif Vaka Sayısı	Pozitif Vaka Sayısı	Negatif Vaka Sayısı	Duyarlılık	Özgüllük	
Benjamin (63)	Antijen 5	42	8			0.840		
	Antijen 5	17	8	7	78	0.680	0.918	
Balestrino (47)	Antijen 5	55	31	0	91	0.680	1.000	
Ma (50)	Antijen 5	73	11	0	30	0.890	1.000	
Daniel (13)	Antijen 5	20	21	1	58	0.480	0.983	(1/80 dilüsyon)
	Antijen 5	26	15	5	54	0.634	0.915	(1/40 dilüsyon)
Alde (10)	Antijen 5	18	3	0	19	0.857	1.000	(Çocuk hastalar)
Stroebele (52)	Antijen 6	15	1	0	21	0.938	1.000	
Reggiardo (60)	Sag A1	42	4	1	89	0.913	0.989	
	Sag B1	34	12	0	90	0.739	1.000	
	Sag C	26	20	2	88	0.565	0.978	
Reggiardo (61)	Sag A1	63	11	3	141	0.0851	0.979	
	Sag B1	39	35	0	144	0.578	1.000	
	Sag C	35	39	3	141	0.897	0.979	
Krambovitis(64)	Plazma Membran ant.	94	6	6	180	0.940	0.968	
Aksu (65)	Hücre Duvarı ant.	66	5	2	28	0.929	0.933	
Turner (62)	P 32	61	54	49	237	0.530	0.830	
Turneer (66)	P 32	15	18	11	210	0.460	0.950	
Daniel (67)	monoklon (TB-C1)	191	86	142	1039	0.690	0.880	
Wilkins (68)	monoklon (TB 72)	28	5	2	88	0.849	0.976	(Basil(+))vakalar)
		19	8			0.704		(Basil(-))Vakalar)
		3	1			0.750		(Tüberk. menenjit)
Mattar (69)	A 60	49	8	3	47	0.860	0.720	
Turner (66)	A 60	53	62	4	212	0.460	0.983	
Baelden (11)	A 60	67	14	0	22	0.827	1.000	
				2	28		0.931	(KOAİ)
Maes (70)	A 60			0	51		1.000	(Huzur evi)
				2	65		0.970	(Kadınlarda)

Safılaştırılmış antijenlerle yapılan çalışmaların özeti Tablo 3'de verilmiştir.

Antijen olarak bütün BCG hücreleri de kullanılmıştır (71).

ELISA ile tüberküloza spesifik antikor arayarak

akciğer tüberkülozunun teşhisi yanında, Chawla ve ark (72) barsak tüberkülozunda ELISA ile % 92 vaka pozitif sonuç almışlardır. Strobel ve ark (13) A 6'yı kullanarak kemik- eklem tüberkülozunda % 94 pozitif sonuç elde ederken, Wilkins ve Ivanyi (68) TB 72 olarak kodlanmış monoklonal antikorlarla kemik



ve eklem tüberkülozunda % 70, tüberküloz menenjitte serumda % 75 oranında tüberküloza spesifik antikorla karşılaşmışlardır.

E) ELISA ile tüberküloza spesifik antikor arama dışında;

Kardinal ve ark. (14) RIA, Yanez ve ark. (73) ELISA ile balgamda tüberküloz antijeni tayin etmişlerdir. Ayrıca beyin-omirilik sıvısında çeşitli araştırmacılar ELISA, RIA yanında hemaglutinasyon ve lateks aglutinasyon yöntemleriyle tüberküloz antijeni aramışlar ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (3,74). Antijen arama teknikleri antikor aramaya göre daha zor ve pahalıdır (2,17,73,74).

F) Tüberküloz menenjitlilerde BOS'ta mikobakteri antijeni ve ona karşı gelişen antikordan başka (2,36,75,76) Zhen Lu ve ark (77) tüberküloz menenjitlilerde nitrosellüloz immunospot metoduyla anti BCG antikorları salgılayan hücrelerin sayımının ilk haftada teşhiste kullanılabileceğini göstermişlerdir. Antikorlar ise özellikle 2. haftadan sonra yükselmektedir. Bu yüzden bu yöntemin tüberküloz menenjitin erken teşhisinde önemli olduğu vurgulanmıştır.

Bu bilgilerin ışığı altında, ELISA ile tüberküloza spesifik antikor arama nispeten ucuz olması ve pahalı araç gereç ve donanım ihtiyacı göstermemesi nedeniyle ülkemiz şartlarında rutin uygulanabilecek bir yöntemdir.

## KAYNAKLAR

1. Bilgehan H. Klinik mikrobiyoloji, özel bakteriyoloji ve bakteri enfeksiyonları. İzmir : Barış Yayınları, 1990 : 355-359.
2. Daniel T M. Debanne S M. The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1137-1151.
3. Daniel T M. Mycobacterial diseases. Tuberculosis, In: Wilson et al (eds) Harrisons principles of internal medicine. New York: Mc Graw-Hill, 1991 : 637-648.
4. Öger O. Tüberküloz epidemiyolojisi ve Türkiye'de tüberküloz durumu. Klinik Dergisi 1989; 2: 42-44.
5. Akkaynak S. Tüberküloz. Ankara: Ayyıldız Matbaası A.Ş., 1986.
6. Erk M. Dünyada ve ülkemizde tüberkülozun tanı ve tedavisinde geçirilen evrimler. Klinik Gelişim 1989; 2 : 558-564.
7. Prez R M D , Heim C R. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandel G L , Douglas R G, Bennet J E eds. Principles and practice of infectious diseases. London: Churchill Livingstone, 1990 : 1877-1906.
8. Samastı M B. Tüberkülozda mikrobiyolojik tanı yöntemleri. Klinik Dergisi 1989; 2 : 6-9.
9. Unat E K. Tıp bakteriyolojisi ve virolojisi. İstanbul : Tıp Yayınları, 1986 : 312-361.
10. Alde S L, Pinasco H M, Pelosi F R, Budani H F, Palma-Beltran O H, Gonzalez-Montaner L J. Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using an IgG antibody to mycobacterium tuberculosis Antigen 5 in the diagnosis of active tuberculosis in children. Am Rev Respir Dis 1989; 39: 748-751.
11. Baelden M C, Vanderelst B, Dieng M, Prignon J, Cocito C. Serological analysis of human tuberculosis by an ELISA with mycobacterial Antigen 60. Scand J Infect Dis 1989; 21 : 1-11.
12. Baysal B, Şengil A Z, Saniç A. 1985-88 yılları arasındaki tüberküloz şüpheli balgamların bakteriyolojik incelenmesi ve sonuçların değerlendirilmesi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1990; 5 : 45-49.
13. Daniel T M: Debanne S M, Vander Kuyp F. Enzyme-linked immunosorbent assay using Mycobacterium tuberculosis Antigen 5 and PPD for the serodiagnosis of tuberculosis. Chest 1985; 88 : 388-392.
14. Daniel T M. Rapid diagnosis of tuberculosis : Laboratory techniques applicable in developing countries. Rev Infect Dis 1989; 11 (Supp 2) : 471-478.
15. Samuel A M, Ashtekar M D, Gonatsa R D. Significance of circulating immune complexes in pulmonary tuberculosis Clin Exp Immunol 1984; 58 : 317-320.
16. Musiel C E, Tice L S, Stockman L, Roberts G D. Identification of mycobacteria from culture by using the gen probe rapid diagnosis system for Mycobacterium avium complex and Mycobacterium tuberculosis complex. Clin Microbiol 1988; 26 : 2120-2123.
17. Robert G D, Koneman E W, Kim Y K. Mycobacterium In: Ballows A ed. Manual of clinical microbiology. Washington: American Society for Microbiology, 1991 : 304-339.
18. Starke J R. Modern approach to the diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Pediatrics Clinics of North America 1988; 35 : 441-445.
19. Töreci K, Berkiten R. Mikobakteri genetiğindeki yenilikler. Klinik Dergisi 1989; 2 : 10-14.
20. Brisson-Noel A, Lecossier D, Nassif X, Giequel B, Levy-Frebault V, Hance A J. Rapid diagnosis of tuberculosis by amplification of mycobacterial DNA in clinical samples. Lancet 1989; 8671 : 1069-1071.



21. Sjöbring U, Mecklenburg M, Anderson A B, Miorne H. Polymerase chain reaction for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 1990; 28 : 2200.
22. Howard B J, Domato J J. *Mycobacteria*. In: Howard B J, ed. *Clinical and pathogenic microbiology*. St Louis: The C.V. Mosby Company, 1987 : 479-502.
23. Good R C. Serological methods for diagnosing tuberculosis. *Ann Inter Med* 1989; 110 : 97-99.
24. Lefford M J. Immune response to mycobacteria. In: Rose N R, Friedman H, Fahey J L, eds. *Manual of clinical laboratory immunology*. Washington: American Society for Microbiology. 1986: 415-421.
25. Nassau E, Parsons E R. Detection of antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* by solid phase radioimmunoassay. *J Immunol Method* 1975; 6 : 261-271.
26. Nassau E, Parsons E R, Johnson G D. Detection of antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* by microplate enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Tubercle*, 1976; 57 : 67-70.
27. Winters W D, Cox R A. Serodiagnosis of tuberculosis by radioimmunoassay. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124 : 582-585.
28. Saçılık S. Tüberküloz serolojisinde ELISA ve farklı mikobakteri antijenlerinin önemi. *Mikrobiyol Bül* 1990; 24 : 198-204.
29. Levy H, Wade A A, Feldman C, Rabson A R. Enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of antibodies against *Mycobacterium tuberculosis* in bronchial washings and serum. *Chest* 1988; 93 : 762-766.
30. Lin C C, Lin F J, Wu J L, Kua H T, Huang W C, Ling C Y. A preliminary study for cellular, albumin and immunoglobulin components of bronchoalveolar lavage fluid in normal control pulmonary tuberculosis and malignant lung diseases. *Chung Hua Min Kua Wei Sheng Wu chi Mien I Hsueh Tsa Chih* 1988; 21 : 110-116.
31. Benjamin RB, Debanne SM, Ma Y, Daniel TM: Evaluation of mycobacterial antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of tuberculosis. *J Med Microbiol* 1984; 18: 309-318.
32. Thongkrajai P, Lulitanon V, Chamman VC. Improved ELISA with immunoabsorbent purified mycobacterial antigen for serodiagnosis of tuberculosis. *J Med Microbiol* 1989; 30:101-104.
33. Kiran U, Shriniwas KR, Sharma A. Efficacy of three mycobacterial antigens in the serodiagnosis of tuberculosis. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 187-195.
34. Jagannath C, Sengupta DN, Bahadur P. Serology of tuberculosis. II. Measurement of antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* by a passive hemagglutination test in human tuberculosis. *Tubercle* 1983; 64: 201-210.
35. Grange J M- Gibson J, Batty A, Kardjito T. The specificity of the humoral immune response to soluble mycobacterial antigens in tuberculosis. *Tubercle* 1980; 61: 153.
36. Kardjito T, Handoyo I, Grange JM. Diagnosis of active tuberculosis by immunological methods. 1. The effect of tuberculin reactivity and previous BCG vaccination on the antibody levels determined by ELISA. *Tubercle* 1982; 63: 269-274.
37. Garcia- Ortigoza E, Gutierrez- Valazquez A. Diagnostico de la tuberculosis pulmonar cronica por el metodo de immunoensayo enzimatico (ELISA). *Rev Latinoam Microbiol* 1984;24: 193-204.
38. Samuel NM, Adiga RB. Detection of antibodies in sera of leprosy patients and contacts by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). *Jpn J Leprosy*; 53:32-37.
39. Grange JM, Kardjito T. Serological test for tuberculosis: Can the problem low specificity be overcome? *Indian J Chest Dis* 1982;24: 108-117.
40. Kalish SB, Radin RC, Phair JP, Levitz D, Zeiss CR, Metzger E. Use of an enzyme-linked immunosorbent assay technique in the differential diagnosis of active pulmonary tuberculosis in humans. *J Infect Dis* 1983; 147: 523-530.
41. Zeiss CR, Kalish SB, Erlich KS, Levitz D, Metzger E, Radin R, Phair JP. IgG antibody to purified protein derivative by enzyme-linked immunosorbent assay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 845-848.
42. Tandon A, Saxena RP, Saxena KC. Diagnostic potentialities of enzyme-linked immunosorbent assay in tuberculosis using purified tuberculin antigen. *Tubercle* 1980; 61:87-89.
43. Gupta AK, Jamil Z, Srivastava VK, Tandon A, Saxena KC. Antibodies to purified tuberculin (PPD) in pulmonary tuberculosis and their correlation with PPD skin sensitivity. *Ind J Med Res* 1983; 78: 484-488.
44. Cocito C, Vanlindan F. Preparation and properties of antigen 60 from *Mycobacterium bovis* BCG. *Clin Exp. Immunol* 1986; 66: 262-272.
45. Pan X, Yang P, Weng X. Determination of anti - PPD antibody ELISA. *Chin J Tuber Respir Dis* 1983; 6: 68-70.
46. Koshino T, Nishioka S, Fujimura M. ELISA for IgG antibody purified protein derivative (PPD) of patients with pulmonary tuberculosis. *Kekkaku* 1984; 59: 621-624.
47. Balestrino EA, Daniel TM, De Latini O A, Ma Y, Scocozza JB. Serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Argentina by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of IgG antibody to *Mycobacterium tuberculosis* Antigen 5 and tuberculin purified protein derivative. *Bull WHO* 1984; 62: 755-761.
48. Daniel TM, Good RC, Janicki BW. Immunoelectrophoresis of *Mycobacterium tuberculosis* Antigens. *Am Rev Respir Dis*; 1975; 112: 639-644.



# YAYIN KURALLARI

1. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin yayın organıdır. Tıp alanındaki deneysel ve klinik çalışmaları, vaka takdimleri, derlemeleri, iç ve dış kongre özetleri ile ilgili haberleri yayınlar.
2. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi üç ayda bir çıkar ve dört sayıda bir cilt tamamlanır.
3. Yayınlanmak için gönderilen yazılar önceden yayınlanmamış olmalıdır. (Kongrelerde tebliğ edilen çalışmalar belirtilmek şartı ile yayınlanabilir).
4. Gönderilen yazının yayınlanabilmesi için yürütme kurulunca ve yürütme kurulunun tayin edeceği inceleyci tarafından uygun bulunması şarttır. Yayınlanması uygun bulunmayan yazılar iade edilir.
5. Yazıların ilmi mesuliyeti yazarlara aittir.
6. Yazılarda konuşulan Türkçe kullanılmalı, Türkçede karşılığı olan yabancı kelimelerden mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Ancak bütün tıp mensuplarının bildiği yabancı kelimeler (femur, osteoporoz gibi) kullanılabilir.
7. Yazılar ve ekleri iki nüsha olarak S.Ü. Tıp Fakültesi, Yayın Kurulu Sekreterliği 42080 Konya adresine gönderilmelidir.
8. Yazılar aşağıdaki ifadenin bulunduğu ve bütün yazarların imzaladığı bir takdim yazısı ile birlikte gönderilmelidir. "(.....) başlıklı yazının derginizde yayınlanmak üzere gönderilmesi bilgim dahilindedir. Gönderilen bu yazının ilmi muhtevasına ve sorumluluğuna katılıyorum. Bu yazı daha önceden herhangi bir yerde yayınlanmamıştır (eğer bir kongrede tebliğ edilmiş ise belirtilecek) ve yayın hakları halen başka bir kuruluşun tasarrufunda değildir. Yazının gözden geçirilmesi ve gerekli düzeltmeler için izin veriyorum. Yazar olarak yazı yayımlandığı takdirde her türlü yayın haklarını size devretmiş olduğumu kabul ediyorum. Bu araştırmanın yapılmasında ..... kurum (vakfı vs.) bizi maddi olarak desteklemiştir (veya bu araştırmanın yapılmasını herhangi bir kişi ve kuruluş maddi olarak desteklememiştir)".
9. Yazılar kağıdın sadece bir yüzüne daktilo ile çift aralıklı olarak yazılmalı ve her sayfanın kenarından en az 2.5 cm boşluk bırakılmalıdır.
10. Gönderilen yazılar aşağıdaki sıraya göre ve her bir bölüm ayrı sayfalarda olacak şekilde düzenlenmelidir.
  - a) Başlık Sayfası: Yazının Türkçe ve İngilizce başlığını, gönderildiği kuruluşu, yazarların isimleri ve görevlerini, haberleşecek yazarın isim ve adresini ihtiva etmelidir. Yazarların hepsi de araştırmaya ve yazının hazırlanmasına katılmış, gerektiğinde konuyu savunabilecek kişiler olmalıdır.
  - b) Türkçe ve İngilizce Özet, Anahtar Kelimeler Sayfası: Özet 150 kelimeyi geçmemeli, çalışmanın gayesini, çalışma şeklini, önemli bulguları, kısa bir yorumu buldurmamalıdır. Derleme yazılar için özet gerekmez. Aynı sayfada özetlerin altında Anahtar Kelimeler (İngilizce özetin altında Key Words) başlığı yanında, en fazla on adet konuyla ilgili anahtar kelime yazılmalıdır. Anahtar Kelimeler için mümkün olduğu kadar Index Medicus'daki "tıbbi konu başlıkları" kullanılmalıdır.
  - c) Metin Sayfaları: Araştırmalarda giriş, materyal ve metod, bulgular, tartışma bölümleri; vaka takdimlerinde giriş, vaka takdimi, tartışma bölümleri olmalıdır. Bu bölümler veya diğer türdeki yazılar kendi içinde alt bölümlere ayrılabilir.

Metin içinde kullanılacak kısaltmalar ilk geçtikleri yerde belirtilmelidir. Yazarlar metnin sonunda "Açıklama" başlığı altında araştırmaya maddi, manevi destek sağlayanları, katkıda bulunanları açıklayabilirler.

- d) Kaynaklar Sayfası: Kaynaklar metinde bahsediliş sırasına göre numaralandırılmalıdır. "Yayınlanmamış müşahade", "şahsi haberleşme" gibi ifadeler kaynaklar listesinde olmamalıdır. Bu ifadeler gerekiyorsa parantez içine alınarak metinde yer alabilir. Kabul edilmiş ancak yayınlanmamış yazılar, yayının adı belirtilerek "basıkıda" ifadesi ile kaynaklarda yer alabilir. Atıfta bulunulan bilginin esas kaynağı elde edilememişse, sadece görüldüğü kaynak yazılmalıdır. Dergilerin adları Index Medicus usulünce kısaltılmalıdır. Kaynaklardaki yazar sayısı 6 veya daha az ise hepsi yazılmalı, 7 veya daha çok ise 6. isimden sonrası "ve ark.", "et al" olarak kısaltılmalıdır. Kaynak örnekleri:

## (1) Dergiler,

Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farral M, James LA, Lai LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. Lancet 1989; 1: 352-5.

## (2) Kitaplar,

Roitt IM. Essential immunology. Oxford: Blackwell Scientifics, 1988: 63.

## (3) Kitaplardaki Bölümler,

Ingbar SH, Woebler KA. Regulation of thyroid function. In: Williams WA, Sodeman FB, eds. Textbook of endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 115-8.

## (4) Yayınlanmış Kongre Tebliğleri,

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immuno-deficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974: 44-6.

- e) Tablolar: Her tablo numaralanmış olarak ayrı bir kağıtta olmalı, çift aralıkla yazılmalıdır. Tablonun üzerindeki numaranın yanında, açıklayıcı kısa bir yazı olmalıdır. Tablo önceden yayınlanmış ise dipnot ile açıklanmalıdır.
- f) Şekil ve Resim Alt Yazıları Sayfası: Çift aralıkla yazılmalı, şekiller metinde geçtiği sıraya göre numaralanmalı, her numaranın yanında açıklayıcı yazı olmalıdır.

## 11. Diğer Hususlar

- Şekiller çini mürekkeple beyaz kağıda veya aydınlatılmış kağıda çizilmelidir. Resimler net, siyah-beyaz ve parlak kağıda basılmış olmalıdır. Resim ve şekillerin arkasına hafifçe, kurşun kalemle birinci yazarın adı ve soyadı, metindeki sıra numarası yazılmalı, üstte gelecek kısım belirtilmelidir.
- Yayınlanacak resim hastanın tanınmasına sebep olacaksa hasta reşit ise kendisinden, değilse ebeveyninden veya velisinden yazılı izin alınmalıdır.
- İnsan ile ilgili araştırmalarda hastanın veya hasta ebeveyninin veyahut velisinin yazılı izni gerekir.
- Başka kaynaklardan alınan tablo ve şekiller için, izin alındığına dair belge yazıya eklenmelidir.
- Burada açıklanmayan diğer hususlar için "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (BMJ 1991; 302: 338-41) isimli yazıya bakılmalıdır.



# INSTRUCTIONS TO AUTHORS

SELÇUK UNIVERSITESI TIP FAKULTESI DERGISI (S.Ü. Tip Fak. Derg.) is issued quarterly and publishes articles on original research, clinical observations, and reviews of medical subjects and related fields in Turkish or English. It is expected that all manuscripts will be reviewed and approved for the submission by the department head or the editorial committee. Manuscripts that are not accepted will be returned back to senior author. Statements and opinions expressed in the articles and communications therein are those of the author(s) and not necessarily of the S.Ü. Tip Fak. Derg. and the S.Ü. Tip Fak. Derg. disclaim any responsibility or liability for such material. Also, S.Ü. Tip Fak. Derg. does not guarantee, warrant, or endorse any product or service advertised in this publication, and does not guarantee any claim made by the manufacturer of such product or service.

The manuscripts should be forwarded in duplicate copies, including tables and glossy prints to: Yayın Kurulu Sekreterliği, Tıp Fakültesi, 42080 Konya/Turkey.

All manuscripts must be accompanied by the following written statement, signed by all authors: "The undersigned authors transfer all copyright ownership of the manuscript entitled (title of article) to Selçuk University Faculty of Medicine. The undersigned authors warrant that the article is original, is not under consideration by another journal, and has not been previously published. I sign for and accept responsibility for releasing this material on behalf of any and all coauthor." Authors will be consulted when possible regarding republication of their material.

## PREPARATION OF MANUSCRIPTS

**Format:** All material should be typed on white bond paper 22x28 cm (8x11 in). If word processing is used, letter quality printing, rather than dot-matrix, is preferred. Double-spacing should be used throughout, including title page, abstract, text, acknowledgement, references, tables and legends for illustrations.

**Title page:** Titles should be concise and relevant to content. On title page, give author's full names and professional degrees, corresponding author's address which galley proofs will be sent to, reprint request author's name and address, and name of institution(s) where work was done; omit departmental appointments. Listed authors should be limited to six, all of whom have contributed to the study and manuscript preparation, are familiar with its substance, and are able to defend its conclusions, a list including more than six authors should be justified to the editors.

**Abstract:** On a separate sheet include a brief summation of 150 words or less, to appear immediately after the title page. For manuscripts submitted in Turkish, English version of the title and abstract should be accompanied immediately after the Turkish written abstract. English abstract should be concise and comprehensible to the reader. Key word, limited to ten words should be relevant to the content of the manuscript, and should be given in English after the abstract.

**Text:** Text should be consisted of introduction, material and methods, results and discussion (which can be combined if so desired), case reports should include introduction, presentation of case(s) and discussion. Metric system will be used throughout. Conversion tables are available (see JAMA 1986; 255: 2329-39 or Ann Intern Med 1987; 106: 114-29). Names of chemical compounds-not formulas should be given. Proprietary names may be given when unavoidable.

**Acknowledgement:** Can be added to the end of the text. Acknowledgement can include contributions that need acknowledging but do not justify authorship, acknowledgement of technical help, acknowledgements of financial and material support, specifying the nature of support.

**References:** They must be numbered consecutively according to their citation in the text. Do not repeat references; cite the number of reference previously cited. Abbreviations for journals should be those listed in Index

Medicus. List all authors unless more than six, in which case list first six (6) and then "et al". Unpublished observations, written personal communications, not oral, can be inserted in the text within parenthesis. The following are the examples of the basic style.

### Journal

1. Goate AM, Haynes AR, Owen MJ, Farral M, James LA, Lai LY, et al. Predisposing locus for Alzheimer's disease on chromosome 21. *Lancet* 1989; 1: 352-5.

### Book

1. Roitt IM. *Essential immunology*. Oxford: Blackwell Scientifics, 1988: 63.
2. Ingbar SH, Woeber KA. Regulation of thyroid function. In: Williams WA, Sodeman FB, eds. *Textbook of endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 115-8.

### Published Proceedings Paper

1. DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. *Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology*. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974: 44-6.

**Tables:** Each table should be typed identified by arabic numerals, with a title, on a separate sheet of paper, with each line, including headings, concise description, and double spaced. Continuations should be on a second sheet with all headings, repeated. Each should have short or abbreviated heading, explanatory matter should be placed in footnotes. All non-standard abbreviations that are used in each table should be explained in the footnotes. If a table or any data therein have been previously published a footnote must give full credit and the written permission of the original source must be sent.

**Figures and illustrations, and legends for illustrations:** Figures and illustrations should be numbered sequentially according to the order in which they have been first cited in the text. If a figure has been published previously, original source and the written permission from the copyright holder should be submitted.

Legends for figures and illustrations should be typed and double spaced on a separate sheet, with arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations each one should be clearly explained in the legend.

Each figures and illustrations must be identified on its back with a pencil lightly indicating the figure or illustration number. Author's last name should be indicated on top. The prints and illustrations should not be stapled, clipped together, mounted, or trimmed.

Illustrations should be drawn on a glossy paper with india-ink or typographic (press-apply) lettering. Typewritten or freehand lettering is unacceptable. All lettering must be done professionally and should be in proportion to the drawing, graph, or photograph. X-ray films, ECG strips etc. should not be sent. Colored illustrations or prints cannot be accepted. Black and white prints should be on a glossy paper.

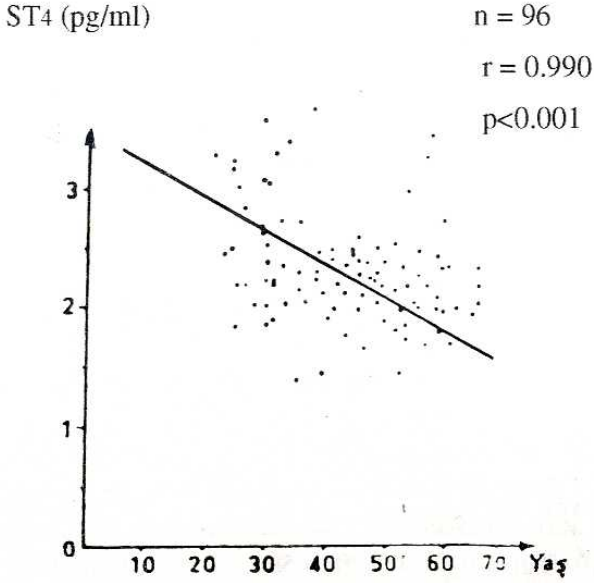
Investigations involving human subjects require a specific statement in the "Methods" section that an appropriate institutional or regional regulations are followed. Patients names, initials or hospital numbers, especially in any illustrative material should not be used. Permission from the patient, or parent or care taker of a child, is required for publication of recognizable likenesses, when reporting experiments on animals institution's or the National Research Council's guide for, or an national law on the care and use of laboratory animals should be followed.

For further informations, explanations and details please refer to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" (Vancouver style) (BMJ 1991; 302: 338-41).



49. Daniel TM, Anderson PA. The isolation by immunosorbent affinity chromatography and physicochemical characterization of Mycobacterium tuberculosis Antigen 5. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 533-539.
50. Ma Y, Wang YM, Daniel TM. Enzyme-linked immunosorbent assay using Mycobacterium tuberculosis Antigen 5 for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in China. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1273-1275.
51. Poxton IR, Blackwell CC. Isolation and identification of bacterial antigens. In: Weir DM ed. *Handbook of experimental immunology*. Blackwell Scientific Publications. 1986; 411-412.
52. Stroebel AB, Daniel T, Lau JHK, Leong JCY, Richardson H. Serologic diagnosis of bone and joint tuberculosis by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Infect Dis* 1982; 146: 280-283.
53. Casal MJ, Linares MJ. Preliminary investigation of a new test for serological diagnosis of tuberculosis. *European Society of Mycobacteriologists. 9th Annual Meeting. Lisbon, Abstract* 1988: 53.
54. Cocito C, Baelden MC, Benoit CH. Immunological properties of Antigen 60 of BCG. *Scand J Immunol* 1987; 25: 579-585.
55. Cocito C, Valinden F. Subcellular localisation of sedimentation behaviour of antigen 60 from *M. bovis* BCG. *Med Microbiol Immunol* 1988; 17: 15-25.
56. Fabre I, Bruneateum LO, Michel G, Cocito C. Chemical composition of Antigen 60 Mycobacterium bovis BCG. *Scand J Immunol* 1986; 24: 591-602.
57. Maes R, Homasson JP, Kubin M. Development of an enzyme immunoassay for the serodiagnosis of tuberculosis and mycobacteriosis. *Med Microbiol Immunol* 1988; 178: 323-335.
58. Maes R. *Serodiagnosis of mycobacterial infections*. And Biologicals, 1990.
59. Raheman SF, Wagner S, Mauch H, Vasudeva ND, Ingole DL. Evaluation of a dual-antigen test for the diagnosis of tuberculosis. *Bull WHO* 1988; 66: 203-209.
60. Reggiardo Z, Vazquez E, Schnaper L. ELISA test for antibodies against mycobacterial glycolipids. *J Immunol Methods* 1980; 34: 55-60.
61. Reggiardo Z, Vazquez E. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and hemagglutination test using mycobacterial glycolipids. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 1007-1009.
62. Turneer M, Van Vooren JP, Bruyn J, Serruys E, Dierckx P, Yernault JC. Humoral immune response in human tuberculosis immunoglobulins G. A and M directed against the purified P 32 protein antigen of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1714-1719.
63. Benjamin RG, Daniel TM. Serodiagnosis of tuberculosis using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of antibody to Mycobacterium tuberculosis Antigen 5. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 1013-1016.
64. Krambovitis E. Detection of antibodies to Mycobacterium tuberculosis plasma membrane antigen by enzyme-linked immunosorbent assay. *J. Med Microbiol* 1986; 21: 257-264.
65. Aksu HSZ, Doğan ÜB, Akoğlu T, Aksaray N, Gürçay A. Mikobakteriyel hücre duvarı antijenine karşı spesifik IgG antikorlarının ELISA ile gösterilmesi. I. Enfeksiyon Hastalıkları Kongre kitabı, İzmir, 1987; 238-239.
66. Turneer M, Van Nerom E, Dewilde W, Van Vooren JP, De Bruyn J, Nyabenda J, Yernault JC. Immunoglobulins against purified 32 and 64 kDa proteins and Antigen 60 from Mycobacterium bovis. BCG, and against purified protein derivative in active tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 4 (part 2 of 2 parts): A806.
67. Daniel TM, De Murillo GL, Sawyer JA. Field evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 662-665.
68. Wilkins EGL, Ivanyi J. Potential value of serology for diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Lancet* 1990; 336: 641.
69. Mattar S, Broquetas JM, Aran X, Sauleda J, Torres JM. Comparison of single and dual antigens (PPD, A 60, ELISA) on serodiagnosis of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis (Part 2 of 2 Parts)* 1990; 141: A804.
70. Maes R. Incidence of inapparent active mycobacterial infections in France detected by an IgG serological test antigen 60. *Med Microbiol* 1989; 178: 315-321.
71. Garcia-Carreño FL, Carvajal RE, Hernandez R. Enzyme immunoassay using BCG in serodiagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Hyg* 1986; 97: 483-487.
72. Chawla TC, Anjana S, Kiran V, Bhargava DK, Tandon BN. Serodiagnosis of intestinal tuberculosis by enzyme-immunoassay and soluble antigen fluorescent antibody test using a saline extracted antigen. *Tubercle* 1986; 67: 55-60.
73. Yanez MA, Coppola MP, Russo DA, Delaha E, Charapas SD, Yeager H. Determination of mycobacterial antigens in sputum by enzyme immunoassay. *J. Clin Microbiol* 1986; 23: 822-825.
74. Wu CH, Fann MC, Lau YJ. Detection of mycobacterial antigens in cerebrospinal fluid by enzyme-linked immunosorbent assay. *Tubercle* 1989; 70: 37-43.
75. Chandramuki A, Bothamley GH, Brennan PJ, Ivanyi J. Levels of antibody to defined antigens of Mycobacterium tuberculosis in tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 821-825.
76. Kalish SB, Radin RC, Levitz D, Zeiss CR, Phair JP. The enzyme-linked immunosorbent assay method for IgG antibody to purified protein derivative in cerebrospinal fluid of patients with tuberculous meningitis. *Ann Int Med* 1983; 99: 630-633.
77. Zhen Lu C, Qiao J, Shen T, Link H. Early diagnosis of tuberculous meningitis by detection of anti-BCG secreting cells in cerebrospinal fluid. *The Lancet* 1990; 336: 10-12.





Şekil 2. ST4'ün Yaş İle İlişkisi

Çalışmamıza ait TSH, TT3, TT4, ST3 ve ST4 değerlerinin çeşitli yazarların verdiği değerlerle karşılaştırılması Tablo III'te gösterilmiştir.

Tablo III'de görüldüğü gibi bulgularımızla çeşitli yazarların bazılarının verdikleri değerler arasında önemli farklar vardır. Bu, metod, yaş ve özellikle bölgesel farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Yeğ'in ve arkadaşları (18) aynı metod ve ticari kitlerle yaptığı çalışmada TSH ve ST3 düzeyleri oldukça farklı bulunmuştur. Tablo III'te yazarların verdiği değerlerin farklılığı, bölgesel çalışmalarının önemini ortaya koymaktadır.

Bulgularımızın kendi laboratuvarımız ve Konya Bölgesindeki laboratuvarlar için referans değerler olabileceği kanaatine varılmıştır.

Tablo III. Çalışmamıza Ait TSH, TT3, TT4, ST3 ve ST4 Bulgularının Literatürle Karşılaştırılması

Yazar İsmi	TSH (µIU/ml)	TT3 (ng/dl)	TT4 (µg/dl)	ST3 (pg/dl)	ST4 (ng/dl)
Tietz (8,9)	<10	120-195	5-12	230-660	0.8-2.4
Greenspan (10)	0.4-4.8	95-190	5-12	200-520	0.9-1.7
Schrock (11)	< 10	80-220	4-11	-	0.8-2.4
Hashimoto (12)	-	95-200	4.6-11	225-536	0.62-1.71
Felig (13)	1-6	75-200	5-11	-	1-3
Görpe (14)	0.5-5	52-160	4.5-12.5	240-620	0.6-1.7
Grauner (15)	-	150	8	400	2.24
Whitley (16)	1.2-5.8	100-200	5.12	402±97	0.8-2.3
Koloğlu (17)	1.92 ±0.3	176±0.7	6.31±0.28	-	-
Yeğ'in (18)	2.2±1.4	133.8±34.7	7.9±2.2	-	2.0±0.8
Bizim Çalışmamız	1.52±0.54	136.60±23.5	7.38±1.09	228±1.09	1.33±0.16

## KAYNAKLAR

1. Ancioğlu A ve Özyurt Ş. Diyetle bulunan yağ cinsinin HDL-kolesterol düzeylerine etkisi. Biyokimya Dergisi 1985; X (1):52-64.
2. Çağlayan A, Ünaldı M, Çıgılı A, Gürbilek M, Öz OY. Konya Bölgesinde yaşayan sağlıklı kişilerde AKŞ, total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid değerlerinin incelenmesi. S. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1989; 5 (2): 123-131.
3. Oto Ö ve Oto A. Klinikte temel pratik işlemler. Ankara: Mdi-kal Kitapçılık, 1984: 22.
4. Yenson M. Klinik biyokimya laboratuvar çalışmaları. İstanbul: İ. Ü. Tıp Fakültesi Yayınları, 1982: 258.
5. Aras K ve Erşen G. Klinik biyokimya. Ankara: A. Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Yayınları, 1975: 43.