

EPİSTAKSİSLİ HASTALARDA UYGULANAN BURUN TAMPONLARININ ARTERYEL KAN GAZLARINA ETKİSİ

Dr. Fuat YÖNDEMLİ*, Dr. Recai KADAKAL*, Dr. Halis ÜNLÜ**,
*S.Ü.T.F. KBB Anabilim Dalı, **Ankara Numune Hastanesi KBB Kliniği

ÖZET

Epistaksisi olan 50 vakaya, kanamayı durdurmak için anterior ve posterior nazal tampon konmuştur. Vakalardan 40'ında epistaksis anteriordan, 10'unda ise posteriordandır. Tamponlu vakalarda 2. gün ve tampon çıkarıldıktan 24 saat sonra femoral arterden kan nümunesi alınmıştır. Alınan kandaki pO_2 ve pCO_2 değerleri incelenmiştir. Burun tamponları çıkarıldıktan sonra arteriyel pO_2 de yükselme, pCO_2 değerinde ise düşme tesbit edilmiştir. İstatistik olarak pCO_2 değerinde düşme anlamlıdır. Kesin endikasyon olmadıkça tampondan kaçınılmasının daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Epistaksis, burun tamponu, kangazları.

SUMMARY

The Effects of Nasal Package on the Blood Gases in Epistaxis

Anterior and posterior nasal packings were applied to stop bleeding in 50 patients suffering epistaxis. 40 of the cases were anterior epistaxis and 10 posterior. Arterial blood samples were obtained from femoral artery on the 2nd day of the cases with packing and 24 hours following the removal of packing. pO_2 and pCO_2 values were determined in blood samples. It was observed that arterial pO_2 was increased and pCO_2 was decreased after the removal of packings. The decrease in pCO_2 was statistically significant. It was concluded that it was more suitable to avoid the packing if there wasn't certain indications.

Key Words: Epistaxis, nasal packing, blood gases.

GİRİŞ

Kan damarlarından zengin bir organ olan burun, A. karotis interna ve eksterna'dan dallar alır. Bu arterlerin terminal dalları septum üzerinde birbiriyle anastomoz yapar. Bu bölgede damarlar perikondriumun hemen üzerinde seyrettiğinden travmalara karşı kendisini koruyacak yumuşak destek dokusundan mahrumdur. Bundan dolayı Little bölgesi travmaya sık maruz kalır ve çocuklarda gençlerdeki anterior epistaksisler genellikle bu bölgede görülür (1).

Yaşlılarda nisbeten sık görülen posterior epistaksislerde ise Woodruff'un nazofaringeal pleksusu önemli bir rol oynamaktadır. Alt konkanın arka ucunun alt kısmında dilate venlerden meydana gelen Woodruff'un nazofaringeal pleksusu bulunur. Bu pleksusu esas olarak sfenopalatin arterin inferolateral dalı yapar (11,12). Flebosklerotik değişikliklere uğramış yaşlı ve hipertansiyonlu kimselerde bu bölgeden kaynak alan posterior epistaksisler sık görülmektedir.

Epistaksisi durdurmak için uygulanan çarelerden biri burna tampon yerleştirilmesidir. Anterior ve posterior olarak yerleştirilen tamponlardan sonra vakaların bir kısmında nazo-

pulmoner veya nazotorasik arefleksi geliştiği bilinmektedir. Daha ileri devrelerde ise solunum fonksiyonunun etkilenmesi sonucu akciğerlerin apikal bölgelerinde havalanma azalması, solunum amplitüdünde azalma, akciğerlerin rezistansında ve kompliansında azalma, fonksiyonel rezidüel kapasite ve interplevral basınçta artma eğilimi görülmektedir (1,4,5,6).

Bu klinik çalışmada değişik sebeplere bağlı burun kanamasıyla müracaat eden vakalarda arteriyel kan gazlarında (pO₂ ve pCO₂) gözlenen değişiklikler araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalına 1987-1989 yılları arasında burun kanaması şikayetiyle müracaat eden 50 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastalardan 40 (%80)'ına anterior epistaksis sebebiyle bilateral vazelinli anterior nazal tampon yerleştirilmiştir. Posterior epistaksisi olan 10 (%20) vakaya ise posterior ve anterior tampon birlikte uygulanmıştır. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Epistaksisli vakaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

YAŞ	CINSİYET		TOPLAM	
	E	K		
0-14	4	-	4 (%10)	ANTERİOR EPISTAKSİS GRUBU
15-29	10	4	14 (%35)	
30-44	4	2	6 (%15)	
45-59	5	6	11 (%27,5)	
60- +	3	2	5 (%12,5)	
Toplam	26 (%65)	14 (%35)	40 (%100)	
0-14	-	1	1 (%10)	POSTERİOR EPISTAKSİS GRUBU
15-29	1	1	2 (%20)	
30-44	1	-	1 (%10)	
45-59	1	1	2 (%20)	
60- +	3	1	4 (%40)	
Toplam	6 (%60)	4(%40)	10 (%100)	

Epistaksisli vakalardan evvela anamnez alınmış, koopere olmayan çocuklarda ise bilgiler ailelerinden öğrenilmiştir. Burun kanamasının süresi, sıklığı, önden veya arkadan olduğu sorulmuştur. Ayrıca kanama diyatezi öğrenildikten sonra sistemik muayeneye geçilmiştir. Kardiyovasküler ve kardiyopulmoner sistemler, hepatik, renal ve hemopoetik hastalıklar araştırılmıştır.

Her hastada rutin KBB muayenesi yapılmış, kanama bölgesi lokalize edilmiştir.

Ayrıca laboratuvar tetkikleri istenerek CBC, tam idrar, kanama ve pıhtılaşma zamanları çalışılmıştır. Hastaların Waters ve akciğer grafileri çektilerilerek değerlendirilmiştir.

Epistaksis şikayetiyle gelen hastalara rutin KBB muayenesinden sonra intranazal lokal anestezi sağlanmış, atropin (0.015 mg/Kg) ve diazepam (0.2 mg/kg) im yapılarak anterior ve/veya posterior tampon konmuştur. Her hastadan tampon yerinde iken (tamponun ikinci günü) ve tampon çıkarıldıktan 24 saat sonra arteriyel kan alınmıştır. Bu işlem steril şartlarda femoral arterden yapılmıştır. 2 cc'lik enjektörle ağrı ve refleks spazmı önlemek için ince uçlu iğne kullanılmıştır. Pıhtılaşmaya karşı enjektörlere 1 cc/5.000 İ.Ü. heparin

çekilip, enjektör içi ıslatıldıktan sonra dışarı atılmıştır. Kan örneğinin arterden alındığını kontrol için kanın enjektöre kendi basıncıyla dolmasına dikkat edilmiştir. Enjektör içinde hava kabarcığı olmamasına itina edilerek, ponksiyondan hemen sonra iğnenin ucu lastik tıpa ile kapatılmıştır. Kan alındıktan sonra hematoma gelişmemesi için femoral artere beş dakika tazyik yapılmıştır. Alınan kan bir saat içinde G.K.D. Cerrahisinde bulunan Nova Biomedikal firmasının STAT Profile 2 Analyzer cihazında incelenerek pO_2 ve pCO_2 değerleri tayin edilmiştir.

BULGULAR

Anterior epistaksisli hastalarda ağırlıklı yaş ortalaması 15-29 arasında (%35) değişirken, ikinci ağırlıklı küme %27.5 ile 45-59 yaşları arasındadır. Posterior epistaksisli hastalar ise çoğunlukla yaşlı olup, vakaların %40'ı 60 yaş ve daha yukarı gruptadır. İkinci sık görüldüğü grup ise (%20) 45-59 yaşları arasındadır.

Tampon burun içinde iken ikinci günde ve tampon çıkarıldıktan 24 saat sonra femoral arterden alınan kan numunelerinin pO_2 ve pCO_2 değerleri Tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Posterior epistaksisli hastaların arteriyel kan örneklerinin pO_2 ve pCO_2 değerleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Sonuçlar eşleştirme metodu kullanılarak t- testine göre değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme Amstrac (256-K) PC Bilgisayarında yapılmıştır. t-testi sonucuna göre $p<0.05$ anlamlı, $p>0.05$ anlamsız olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2'de değerleri verilen anterior epistaksisli hastaların pO_2 sonuçlarının istatistik analizi Tablo 4'te gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi 40 anterior epistaksisli hastanın nazal tamponlu iken ve tampon çıkarıldıktan sonraki pO_2 değerleri, tampon çıkarıldıktan sonraki ortalama pO_2 değerinde artış olmasına rağmen istatistik açıdan anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 2'de değerleri verilen anterior epistaksisli hastaların pCO_2 değerlerinin istatistik analizi Tablo 5'te gösterilmiştir.

40 anterior epistaksisli nazal tamponlu iken ve nazal tampon çıkarıldıktan sonraki ortalama pCO_2 değerlerinde, tampon çıkarıldıktan sonraki ortalama pCO_2 değerinde azalma olmasına rağmen istatistik olarak anlamlı değildir ($p>0.05$).

Tablo 3'te değerleri verilen 10 posterior epistaksisli hastanın arteriyel pO_2 değerlerinin istatistik analizi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi 10 posterior epistaksisli hastanın anterior ve posterior nazal tamponlu iken ve tamponlar çıkarıldıktan sonraki pO_2 değerlerinde, tamponlar yerinde iken pO_2 değeri ortalama 69,32 mmHg, tamponlar çıkarıldıktan sonraki pO_2 değeri ortalama 79,42 mmHg'dir. Tamponlar çıkarıldıktan sonraki pO_2 değerindeki bu artış istatistik bakımından anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo 3'te değerleri verilen 10 posterior epistaksisli hastanın arteriyel pCO_2 değerlerinin istatistik analizi Tablo 7'de gösterilmiştir.

Görüldüğü gibi 10 posterior epistaksisli hastanın anterior ve posterior nazal tamponlar yerinde iken ve tamponlar çıkarıldıktan sonraki pCO_2 değerlerinde, tamponlar çıkarıldıktan sonraki pCO_2 değerindeki bu azalma istatistik açıdan anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Tablo 2: Anterior epistaksisli hastaların arteriyel kan örneklerinin pO_2 ve pCO_2 değerleri

Vaka No	pO_2		pCO_2	
	Tamponlu	Tamponsuz	Tamponlu	Tamponsuz
1	65,2	67,3	45,7	30,4
2	89,1	90,2	33,2	31,6
3	72	80,8	38,9	33,8
4	72,4	79,2	37,8	36,9
5	73,7	76,3	33,8	40,1
6	81,9	79,0	34,2	35,1
7	96,3	98,8	31,3	27,2
8	88,3	82,2	35,4	34,4
9	77,6	66,1	29,5	34,7
10	97,5	85,0	36,2	35,9
11	73,8	74,4	28,8	28,4
12	64,2	68,5	36,4	32,7
13	88,9	80,3	39,4	38,8
14	68,9	71,0	38,1	31,9
15	73,6	75,7	35,1	38,6
16	81,5	76,6	34,5	30,2
17	88,8	85,5	29,6	34,5
18	69,6	79,5	34,7	38,1
19	62,4	66,8	39,5	44,1
20	83,7	84,0	30,7	29,1
21	88,0	85,6	37,0	38,1
22	92,7	98,8	30,2	27,2
23	77,3	69,3	38,4	37,1
24	63,9	77,1	34,1	32,3
25	72,0	84,5	34,5	30,9
26	84,9	91,0	35,5	33,7
27	81,6	86,2	35,7	33,3
28	69,0	66,9	35,7	39,8
29	78,9	77,1	34,0	35,3
30	75,9	80,8	49,7	33,8
31	103,6	107,4	32,3	26,1
32	90,4	75,7	45,7	42,9
33	96,3	107,3	31,3	36,5
34	90,3	110,4	19,4	33,8
35	79,5	57,6	37,5	35,2
36	74,7	58,5	39,1	46,9
37	70,2	91,4	35,7	50,9
38	75,9	84,2	49,7	31,9
39	71,9	63,3	40,3	39,7
40	64,6	75,6	18,4	18,0

Tablo 3: Posterior epistaksisli hastaların arteriyel kan örneklerinin pO_2 ve pCO_2 değerleri

Vaka No	pO_2		pCO_2	
	Tamponlu	Tamponsuz	Tamponlu	Tamponsuz
1	60,8	95,9	41,2	38,9
2	76,6	82,7	30,2	31,5
3	77,1	77,4	33,4	32,3
4	66,4	98,7	31,1	23,9
5	63,6	66,1	37,4	34,7
6	66,9	66,4	33,4	31,1
7	64,5	98,2	38,9	15,0
8	71,9	74,3	42,1	32,4
9	79,7	62,8	21,6	20,6
10	65,7	71,7	17,9	23,3

Tablo 4: Tablo 2'deki pO_2 değerlerinin eşleştirme metoduna göre t-testi sonucu

KONU: Anterior epistaksisli hastaların pO_2 değerleri.

I. GRUP: Anterior nazal tamponlu

II. GRUP: Tampon çıkarıldıktan sonra

	I. Grup	II. Grup
Ortalama	79,275	80,3975
Standart hata	1,667471	1,971525
$t = 0,7582979$		
Serbestlik derecesi = 39		
$p > 0,05$		

Tablo 5: Tablo 2'deki pCO_2 değerlerinin eşleştirme metoduna göre t-testi sonucu

KONU: Anterior epistaksisli hastaların pO_2 değerleri.

I. GRUP: Anterior nazal tamponlu

II. GRUP: Tampon çıkarıldıktan sonra

	I. Grup	II. Grup
Ortalama	35,4725	34,7475
Standart hata	0,9763274	0,9296762
$t = 0,7029416$		
Serbestlik derecesi = 39		
$p > 0,05$		

Tablo 6: Tablo 3'teki arteriyel PO_2 değerlerinin eşleştirme metoduna göre t-testi sonucu

KONU: Anterior epistaksisli hastaların pO_2 değerleri.

I. GRUP: Anterior ve posterior nazal tamponlu

II. GRUP: Tampon çıkarıldıktan sonra

	I. Grup	II. Grup
Ortalama	69,32	79,42
Standart hata	2,065465	3,177722
$t = 2,614051$		
Serbestlik derecesi = 9		
$p < 0,05$		

Anterior ve posterior tamponlu hastaların, tamponlu ve tamponsuzken arteriyel pO₂ değerleri istatistik açıdan incelendiğinde, tamponlar çıkarıldıktan sonra pO₂de artış olduğu halde, bu artışın istatistik açıdan önemli olmadığı tesbit edilmiştir (p>0.05).

pO₂ değerlerinin istatistik analizi Tablo 8'de gösterilmiştir.

Yine aynı şekilde, bu hastalardaki pCO₂ değerleri eşleştirme metoduna göre t-testine tabi tutulmuştur. Tamponlar çıkarıldıktan sonra pCO₂ değerindeki artış istatistik bakımdan anlamlı bulunmuştur (p<0.05).

pCO₂ değerleri açısından burna tampon konmuş hastaların istatistik analizi Tablo 9'da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Burun kanamaları sıklık bakımından, menstruasyondan sonra ikinci sırada bulunmaktadır. Toplumdaki kişilerden %60'ı hayatının herhangi bir anında burun kanaması geçirmektedir. Erkeklerin %15'inin, kadınlarınsa %9'unun her yıl bir veya birkaç kere hekime başvururken, bunlardan 1.6'sı epistaksisin şiddetli olması dolayısıyla hospitalize edilmektedir (7).

Epistaksislerin %90'ı septumun ön kısmındaki Little (Kisselbach) bölgesinden olup, ancak %10 kadarı posterior epistaksis grubuna girmektedir (1).

Genel fizik ve digital travmalar, yabancı cisim irritasyonu, nazal ve paranazal enfeksiyonlar, hipertansiyon ve arterioskleroz gibi vasküler rahatsızlıklar, kan diskrazisi, koagülasyon defektleri, pernisiyöz anemi ve lösemi gibi kan hastalıkları, kronik böbrek ve karaciğer hastalıkları, septum nazal deviasyon ve perforasyonu, nazal polip, anjiom ve tümörler, habituel ve postoperatif epistaksisler burun kanamalarının belli başlı sebeplerini teşkil etmektedir (8).

Epistaksis tedavisi için hasta ve yanındakilerin teskininden sonra şunlar yapılabilir:

- Burun kanatlarının 5-10 dakika septuma doğru sıkıştırılması
- Sümkürme veya aspiratörle burun içindeki pıhtıların temizlenmesi
- Buzlu su ile burun lavajı
- Enseye soğuk kompres uygulamak
- Sedasyon, narkotik analjezik verilmesi
- Vazokonstriktör madde içeren ve pamuktan hazırlanmış kılavuz tamponların burun boşluğuna yerleştirilmesi

- Kanamanın nedenine yönelik tedavi (1,6,9,10).

Bunlara rağmen kanama devam ederse, şu ileri müdahaleler yapılabilir (1,6,9,10):

- Koterizasyon (kimyasal veya elektrokoterizasyon)
- Pterigopalatin fossaya lidokain + gliserin enjeksiyonu
- Anterior veya posterior tampon
- Embolizasyon
- Krioterapi
- Radyoterapi

Tablo 7: Tablo 3'teki pCO₂ değerlerinin eşleştirme metoduna göre t-testi sonucu

KONU: Posterior epistaksisli hastaların pO₂ değerleri.

I. GRUP: Anterior nazal tamponlu

II. GRUP: Tampon çıkarıldıktan sonra

	I. Grup	II. Grup
Ortalama	32,72	28,01
Standart hata	2,523613	1,367191
$t = 2,420185$		
Serbestlik derecesi = 9		p<0,05

Tablo 8: Burna tampon uygulanmış vakaların arteriyel pO₂ değerlerinin eleştirme metoduna göre t-testi sonucu

KONU: Anterior ve Posterior hastanın arteriyel pO₂ değerleri.

I. GRUP: Anterior ve/veya posterior nazal tamponlu

II. GRUP: Tampon çıkarıldıktan sonra

	I. Grup	II. Grup
Ortalama	77,15801	79,17301
Standart hata	0,9923221	1,319679
$t = 1,526506$		
Serbestlik derecesi = 99		p>0,05

Tablo 9: Burna tampon uygulanmış vakaların arteriyel pCO₂ değerlerinin eşleştirme metoduna göre t- testi sonucu

KONU: Anterior ve Posterior hastanın arteriyel pCO₂ değerleri.

I. GRUP: Anterior ve/veya posterior nazal tamponlu

II. GRUP: Tamponlar çıkarıldıktan sonra

	I. Grup	II. Grup
Ortalama	35,55299	33,972
Standart hata	0,5468351	0,6521303
$t = 2,165354$		
Serbestlik derecesi = 99		p<0,05

- Damar ligasyonu
- Plastik operasyonlar

Anterior nazal tampon için vazelinli ekstrafor, gelfoam, sponjel, morecel, endotrakeal tüp, foley sondası ve pnömatik nazal balon kullanılmaktadır.

Epistaksise karşı burna yerleştirilen tamponların lokal ve sistemik çeşitli etkileri bulunmaktadır. Sinüzit, otitis media gelişmesi gibi sık rastlanan komplikasyonlar dışında hipoventilasyon, toksik şok sendromu, myokard enfarktüsü, serebral iskemi ve sebebi açıklanamayan ölümler rapor edilmiştir (2,3,8,13,14).

Cook ve Komorn (15), 20 hastaya uyguladıkları anterior ve posterior nazal tampon sonucunda, elde ettikleri kan gaz sonuçlarında arteriyel pCO₂'de artış ve arteriyel pO₂'de

azalma tespit etmişlerdir. Hipoventilasyonun bu hastalarda hipoksi gelişiminde anahtar rol oynadığını belirtmişlerdir.

Araştırma grubumuzdaki anterior epistaksisli hastalar tamponlu iken arteriyel pO_2 ortalama 79,27 mmHg olarak bulunmuştur. Tampon çıkarıldıktan sonra ise pO_2 80,39 mmHg olarak bulunmuştur. Tampon çıkarıldıktan sonra ise pO_2 80,39 mmHg, pCO_2 ise 34,74 mmHg'dir. Tampon çıkarıldıktan sonraki pO_2 değerindeki yükselme ve pCO_2 'de düşme istatistik açıdan önemli bulunmamıştır.

Posterior epistaksisli hastalarımız anterior ve/veya posterior nazal tamponlu iken pO_2 69,32 mmHg ve pCO_2 ise 32,72 mmHg olarak bulunmuştur. Tamponlar çıkarıldıktan sonra pO_2 79,42 mmHg, pCO_2 ise 28,01 mmHg'dir. Tamponlar çıkarıldıktan sonraki pO_2 değerinde yükselme ve pCO_2 değerinde düşme istatistik olarak anlamlıdır.

Çalışma grubumuzu teşkil eden 10 posterior epistaksisli hastanın arteriyel kan gazı değerlerinde nazal tampon yerinde iken pCO_2 'nin arttığını, pO_2 'nin ise azaldığını tespit ettik. Bu sonuçlarımız Cook ve Komorn'un bulguları ile uyumludur.

Cassisi ve arkadaşları (3), epistaksisli 20 hastada anterior ve posterior nazal tampon yerinde iken pO_2 'nin yükseldiğini rapor etmişlerdir. Cassisi ve arkadaşlarının elde ettiği bu sonuçlar bizim bulgularımızla uyumludur.

Cassisi ve arkadaşları (3)'nin anterior ve posterior nazal tampon uyguladıkları hastalarda arteriyel pCO_2 değerleri, tamponlar yerinde iken 35 mmHg, tamponlar çıkarıldıktan sonra 33 mmHg olarak belirtilmiştir.

Bizim vakalarımızdaki arteriyel pCO_2 değerleri Cassisi ve arkadaşlarının elde ettikleri değerlerle paraleldir. Vakalarımızda tamponlar yerinde iken pCO_2 35,55 mmHg, tamponlar çıkarıldıktan sonra ise 33,97 mmHg'dir.

Morris ve arkadaşları (16), epistaksis nedeniyle müracaat eden hastaların bir bölümüne anterior ve posterior nazal tampon, bir bölümüne de yalnız anterior nazal tampon uygulamış, iki grup arasında arteriyel oksijen basıncında önemli fark tespit etmemişlerdir. İki grup arasında anlamlı farklılık %100 O_2 verildiğinde meydana gelmiştir. Anterior tamponlu grubun tümünde pO_2 'de artış 450 mmHg'nin üzerine çıkmasına rağmen, anterior ve posterior nazal tamponlu gruptaki bazı hastalarda hipoksi gözlenmiştir. Posterior nazal tamponun inferior palatal yer değiştirmeye sebep olarak, üst solunum yollarında obstrüksiyon sonucu, pulmoner ventilasyonu azalttığı ve hipoksemiye sebep olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuçta doku hasarı ve hipoksemisinin gelişmesini önlemek için posterior nazal tamponlu hastalarda nemli oksijen verilmesini tavsiye etmişlerdir.

Şenvar (6)dan naklen Larsen ve Juul, pnömotik nazal tampon uyguladıkları 10 epistaksisli hastadaki değerlendirmelerine dayanarak, alveolar hipoventilasyonun gelişmediğini ve arteriyel oksijenasyonun bozulmadığını göstermişlerdir. Bütün bunların yanısıra özellikle obstrüktif akciğer hastalığı olanlarla yaşlı hastalarda ne tür nazal tampon uygulanırsa uygulansın kan gazı değişiklikleri, hipoksemi, hiperkapni ve ciddi kardiyopulmoner bozukluklar gelişebileceğini bildirmişlerdir.

Jacops ve arkadaşları (18), epistaksisin kontrolü için uygulanan posterior nazal tamponun etkisini araştırmak için, 10 genç sağlıklı kişiye posterior nazal tampon uygulamış ve arteriyel pO_2 ve pCO_2 ölçümlerinde, alveoler ventilasyon ve arteriyel oksijenasyonda

önemli değişiklik tespit etmemişlerdir.

Bizim posterior epistaksis nedeniyle anterior ve posterior nazal tampon uyguladığımız 10 hastada arteriyel pO_2 ve pCO_2 'de elde edilen sonuçlar anlamlıdır. Bu sonuçlarımız Jac-ops ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyum göstermektedir. Hastalarımızın çoğu (%40) 60 yaşın üzerinde olup, etyolojilerinde başka hastalıklar mevcuttu.

Jakson ve arkadaşları (19), nazal tampon yerleştirdikleri hastalarda arteriyel kan gazlarında değişiklikler tespit etmişlerdir. Bu değişikliğin nazopulmoner refleksle ilgili olabileceğini belirtmişlerdir.

Kunno ve arkadaşları (20), 10 bebek ve küçük çocuğun burun deliklerine vazelinli pamuk yerleştirdikten sonra total pulmoner rezistansın değişik derecede arttığını ve pO_2 'nin düştüğünü gözlemişlerdir.

Bizim çalışma grubumuzdaki en küçük hasta 8 yaşında olduğundan, benzer yaş gruplarını karşılaştırmamız mümkün olmamıştır. Ancak nazal tampon uyguladığımız hastalarda pO_2 'de düşme gözlenmiştir.

Hady ve arkadaşları (17), nazal tamponun mümkün olduğu kadar erken çıkarılmasını ve özellikle yaşlı, kardiyak ve pulmoner hastalığı olanlarda rutin oksijen verilmesini tavsiye etmektedirler.

Cassisi ve arkadaşları (3), ciddi epistaksisler için anterior ve posterior nazal tampon konan ciddi kardiyovasküler ve pulmoner hastalığı olanlarda pO_2 'deki azalmanın, kardiyovasküler komplikasyon ve serebral iskemiye hızlandırdığını gözlemişlerdir.

Cavo ve arkadaşları (4), nazal tampon uygulanan ve hipoksi gelişen hastaya oksijen verilmesindeki bazı sakıncaları belirtmişlerdir. Bu nedenle ciddi hiperkapniyi ekarte etmeden nazal tamponlu hastalarda rutin oksijen kullanılmamasını tavsiye etmişlerdir. Kan gazı incelemeleri sonunda nazal tamponlu bir hastada hipoksi sebebi olarak hipoventilasyon olduğu bulunursa tamponun mutlaka çıkarılmasını önermişlerdir.

Epistaksiste kullanılan klasik vazelinli burun tamponları yukarda özetlendiği gibi birçok ciddi komplikasyona yolaçmaktadır. Bundan dolayı içinde soluma tüpü bulunan özel nazal tampon ve posterior kanamalarda sfenopalatin artere basınçla kanamada etkili olan sfenopalatin fossa enjeksiyonu gibi diğer metodların kullanılması komplikasyon ve maliyeti azaltıcı, hospitalizasyon süresini kısaltıcı rol oynayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Yöndemli F. Posterior epistaksislerde pterigopalatin fossaya lidokain + gliserin enjeksiyonundan aldığımız sonuçlar. Türk Otolarengoloji Arşivi 1983; 21: 51-60.
2. Buchalter DJ, Yanagisawa E. Carbon dioxide narcosis (an unusual complication of postnasal packing). Arch Otolaryng 1968; 87: 69-70.
3. Cassisi JN, Biller FH, Ogura HJ. Changes arterial oxygen tension and pulmonary mechanics with the use of posterior packing in epistaxis: A preliminary report. Laryngoscope 1971; 81: 1261-1266.
4. Cavo JW, Kawamoto S, Berlin PB, Zollinger W, Ogura HJ. Arterial blood gas changes following nasal packing in dogs. Laryngoscope 1974; 84: 2055-2068.
5. Hyde RW. Clinical interpretation of arterial oxygen measurements. Med Clin North Am 1970; 54: 617-629.

6. Şenvar A, Değer K, Çelikoyar M, Aktan E. Epistaksis tedavi yöntemlerimiz. Türk Otolarengoloji Arşivi 1988; 26: 49-57.
7. Doyle DE Anterior epistaxis: A new nasal tampon for fast, effective control. Laryngoscope 1986; 96: 279-281.
8. Tibbels EWJr. Evaluation of a new method of epistaxis management. Laryngoscope 1963; 73: 306-314.
9. Yöndemli F. Kulak burun boğaz el kitabı "Muayene ve pratik müdahaleler". Ankara: Ayyıldız Matbaası, 1987.
10. Yöndemli F. Entegre sisteme göre kulak burun boğaz baş ve boyun cerrahisi ders kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1989.
11. Fairbanks DNF. Complications of nasal packing. Otol Head Neck Surg 1986; 94: 412-415.
12. Hara HJ Severe epistaxis. Arch Otol 1962; 75: 258-269.
13. Kuhn AJ, Helberg OE. Complications of postnasal packing for epistaxis. Arch Otol 1955; 62: 62-65.
14. Unno T, Nelson JR, Ogura JH. The effect of nasal obstruction on pulmonary, airway and tissue resistance. Laryngoscope 1968; 78: 1119-1131.
15. Cook A, Komom MR. Statistical analysis of the alterations of blood gases produced by nasal packing. Laryngoscope 1973; 83: 1802-1809.
16. Morris HD, Doyle PJ, Riding KH, Morbon JW. The effect of posterior packing on pulmonary function in posterior epistaxis. Trans Am Acad Ophthal Otol 1976; 82: 504-508.
17. Hady MRA, Koderia KZ, Nasef HA. The effect of nasal packing on arterial blood gases and acid-base balance and its clinical importance. J Laryng Otol 1983; 97: 599-604.
18. Jacobs JR, Levine LA, Davis H, Lefrak SS, Druck NS, Ogura JH. Posterior packs and the nasolaryngeal reflex. Laryngoscope 1981; 91: 279-283.
19. Jackson RT. Nasal-cardiopulmonary reflexes, a role of the larynx. Ann Otol 1976; 85: 65-70.
20. Kunno A, Togawa, K, Hoshino T. The effect of nasal obstruction in infancy and early childhood upon ventilation. Laryngoscope 1980; 90: 669-707.

AÇIK KALP AMELİYATLARINDA ANTİKOAGÜLASYON VE NÖTRALİZASYON

Dr. Cevat ÖZPINAR, Dr. Mehmet YENİTERZİ, Dr. Tahir YÜKSEK,
Dr. Sami CERAN, Dr. Hasan SOLAK, Dr. Güven Sadi SUNAM
S.Ü.T.F. Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.

ÖZET

Açık kalp ameliyatlarında ekstrakorporeal dolaşım (EKD) gerekli olduğu için, hasta kanı oksijenatör ve tubing setlerindeki yabancı yüzeylerle temas etmektedir. Bu durum kanın pıhtılaşmasına yol açmaktadır. Bu nedenle EKD öncesi hasta heparinize edilmektedir. Kontrolsüz yapılan heparinizasyonda gereğinden fazla heparin ve nötralizasyonda gereğinden fazla protamin kullanılmaktadır. EKD'daki heparinizasyonda optimal heparin dozunu ve daha sonra nötralizasyonu kontrol için değişik testler kullanılmaktadır. Bunlar arasında en çok kullanılanı Activated Clotting Time (ACT)'dir (1). Bizde bu çalışmamızda ACT'nin hem ilaç dozlarını azaltmada hemde EKD'da antikoagülasyon güvenirliliğini sağlamada önemli bir test olduğunu vurgulamaya çalıştık.

Anahtar Kelimeler: EKD: Ekstrakorporeal Dolaşım.

SUMMARY

Anticoagulation and Neutralization in Open Heart Operations

Because of the necessity of extracorporeal circulation in open heart operations, the patients blood is contacted with the foreign surfaces of oxygenator and tubing sets. This causes coagulation of blood. For this reason, before extracorporeal circulation the patients is heparinized. In heparinization without checking, more heparine and to neutralized it, more protamine is used. In extra corporeal circulation to ascertain optimal heparine dose and protamine different tests are used. ACT is the most used test between them (1). In this study, we try to stress that ACT is on. Important test to decrease the doses and to obtain security in anticoagulation.

Key Words: ECC: Extra Corporeal Circulation.

MATERYAL VE METOD

1987 - 1990 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp fakültesi Göğüs-Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde açık kalp ameliyatı yapılan 100 vakadan 42'si heparinizasyon ve onun nötralizasyonu yönünden araştırılmıştır. Kliniğimizde yapılan açık kalp ameliyatlarında uygulanan antikoagülasyonda, protokol olarak ekstrococ. Dolaşım öncesi hastaya ACT çalışılmakta, takiben hastaya kg. a 3 mg dozunda i.v bolus tarzında heparin uygulanmakta, 3 dakika sonra ACT çalışılmaktadır.

ACT ölçümü için kliniğimizde "Hemochron 400" cihazı kullanılmaktadır. Bu cihaz için özel ACT tüpleri mevcuttur. Ağzı kapaklı olan bu tüplerin içinde 12 mg. hemochron toprağı (Celite) vardır. 2 cc kan hastadan alındıktan sonra bu tüpe konmakta ve tüpün ağzı kendi kapağı ile kapatılıp, sonra çalkalanmaktadır. ACT tüpünün mutlaka oda ısısında olması gerekmektedir. ACT tüpünün içindeki kan çalkalanıp hemokron toprağı ile

karıştıktan sonra "Hemochron 400" cihazının ilgili tüp yerine yerleştirilmekte ve aletin başlama düğmesine basılmaktadır. Çalışma prensibi, kanı 37°C'a ısıtmakta ve ACT tüpünü döndürürken 40 wattlık bir enerji harcamaktadır. Ne zaman ki kan pıhtılaşmış ve pıhtılaşan kanın tüpün cam yüzeyinde kayma şansı kalmadı, işte o zaman 40 wattlık güç tüpü çevirmeye yetmeyeceğinden aletin zaman sayıcısı durmakta ve ekranda okunan saniye, bizim ACT sonucumuz olmaktadır (2,5).

Heparin sonu ACT değeri 400 saniyenin üstünde ise EKD'a girilebilmekte eğer ACT 400 saniyenin altında ise 50 mg. (1ml) heparin ilave edilip, tekrar ACT çalışılmakta ve 400 saniyenin üzerine çıkılmadan kesinlikle EKD'a girilmemektedir. Bu arada hemodilüsyon sıvısında 1 ml heparin karıştırılmakta ve EKD'a girilir girilmez hemen ACT çalışılmakta ve mulaka bu sonucun 400 saniyenin üzerinde olması gerekmekte, aksi takdirde heparin ilave edilmektedir. EKD süresince her yarım saat de bir ACT çalışılmakta ve ACT 400 sn'nin altında çıkar ise tekrar 1 ml heparin ilave edilmektedir.

EKD'den çıkıldıktan sonra hastaya protamin infüzyonu başlanmakta ve yaklaşık 150 mg. protamin yavaş olarak kan basıncı kontrolünde verildikten sonra ACT çalışılmakta ve preoperatif ACT değerine ve daha altına ulaşıldı ise protamin kesilmekte, aksi taktirde ACT sonucuna göre protamine devam edilmektedir. Protamin infüzyonu için 200 ml serum fizyolojik içine 200 mg. protamin karıştırılmakta ve bu karışımın 3/4'ü yaklaşık 10 dakikada hastaya infüze edilmektedir.

BÜLGULAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp-Damar Cerrahisi kliniğinde açık kalp ameliyatı yapılan 42 hastanın EKD öncesi ACT değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Tablodanda anlaşılacağı üzere ACT değerleri 80 sn ile 170 sn arasında dağılmıştır. Yoğunluk 100 sn ile 140 sn arasındadır. Toplam 32 hastanın ACT değeri 80-100 sn arasında, diğer 5 hastanın ACT değeri de 140 sn ile 170 sn arasında seyretmiştir.

Hastalarımıza kg'a 3 mg dozunda heparin i.v. bolus tarzında yapıldıktan sonra ölçülen ACT değerleri Tablo 2'dedir. Toplam 22 hastanın ACT değerleri ideal sınırlar olarak kabul edilen 400 sn ile 600 sene arasında ölçülmüştür. 5 hastanın ACT değerleri 300 sn ile 400 sn arasında ölçülmesi nedeniyle, bu hastalara tekrar 50 mg. (1 ml) heparin i.v. yapılmış ve 4 tanesinin ilave doz sonrası bakılan ACT değeri 400 sn'nin üzerine çıkmıştır. Bir hastada ilk iki kez yapılan ilave 50 mg'lık heparin dozlarına cevap alınmaması üzerine 3. kez 1 ml heparin ilave edilip, ACT değeri 400 sn'nin üzerine yükseltilmiştir.

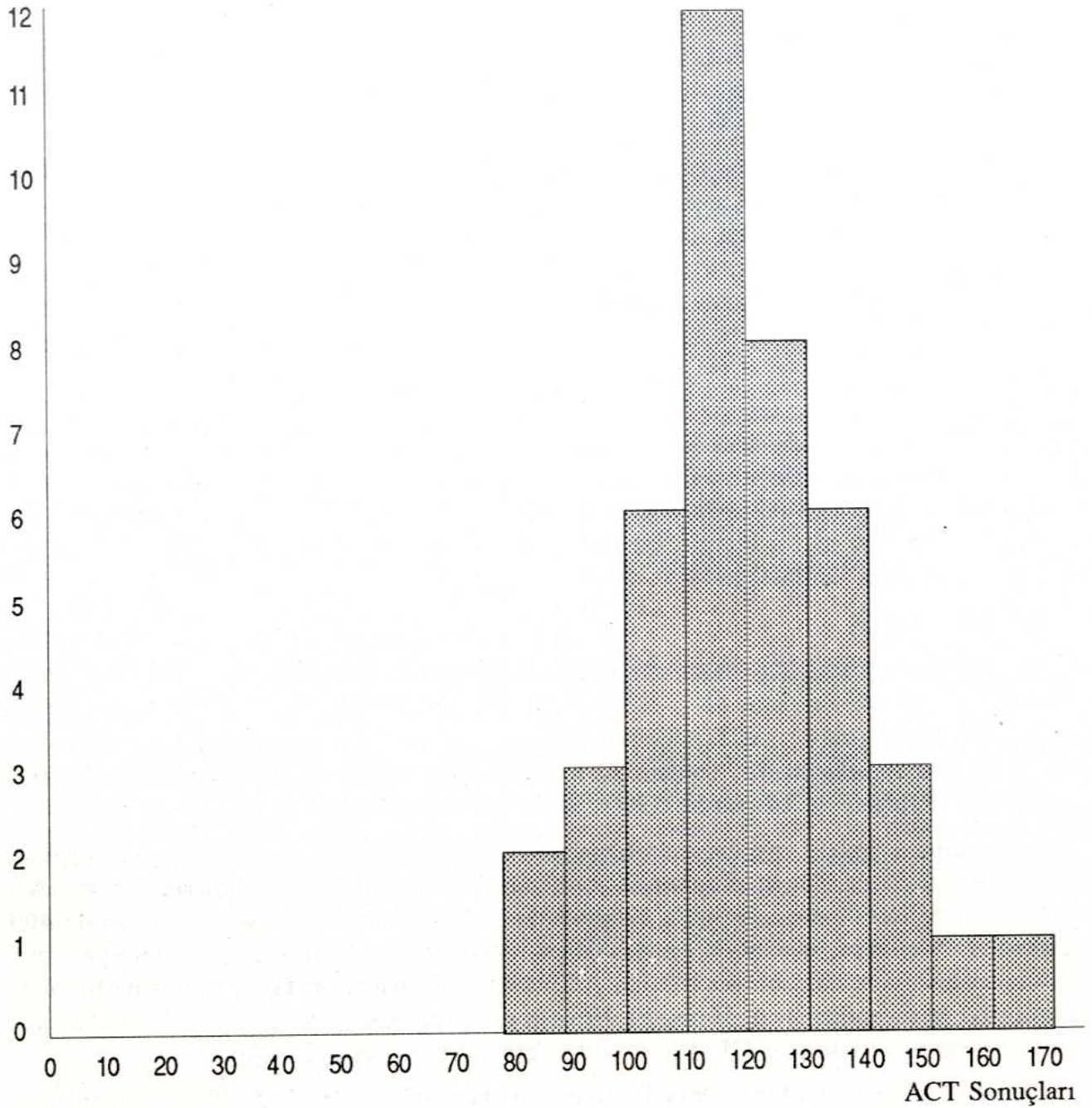
Yeterli ACT sağlandıktan sonra EKD esnasında yalnızca 7 vakaya ilave heparin dozu yapılmıştır (Tablo 3). Diğer 35 vakada, EKD süresince hiç ilave heparine gerek kalmamıştır. EKD esnasında ACT değeri 400 sn'nin altında çıkması nedeni ile ilave heparin yapılan hastaların EKD süreleri 7 vakada da 105 dakikanın üzerindedir (Tablo 4). EKD süresi 105 dakikanın altında olan 11 hastanın hiçbirisine ilave heparine gerek duyulmamıştır.

TARTIŞMA

Açık kalp ameliyatlarında antikoagülasyon yapılmasının nedeni oksijenatör ve tubing sette hasta kanının yabancı yüzeylerle temas etmesi sonucu kanın koagülasyonunu engellemek amacını güder.

Antikoagülasyon için günümüzde en yaygın kullanılan ajan heparindir (4,5,6,7). Heparin'in EKD öncesi hastaya yapılan en yaygın dozu i.v. bolus tarzında 3 mg/kg dir. Ancak kg hesabına göre sabit dozda yapılan heparine tüm hastaların cevabı farklıdır. Buradan da

Tablo 1: Hastalarımızın preoperatif ACT değerleri

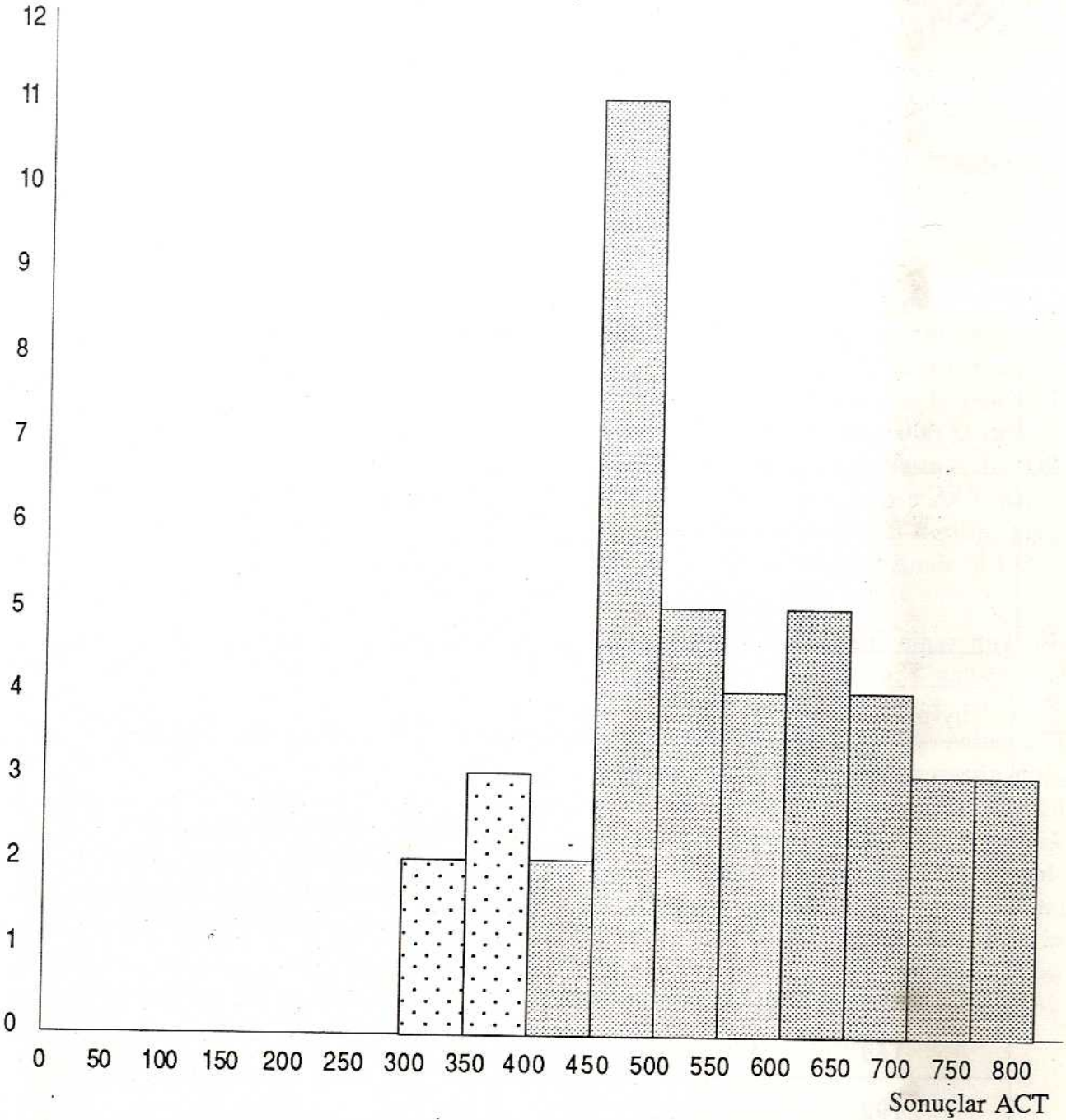


heparine verilen organizma cevabının hastadan hastaya farklı olduğunu söyleyebiliriz.

Heparinle yapılan antikoagülasyonun yeterliliğini belirlemede 2 önemli test vardır (1,2,3). Bunlardan biri pıhtılaşma zamanı, diğeri ise activated clotting time (ACT) dir. Pıhtılaşma zamanının ölçümü için önce hastadan yaklaşık 1 ml kan alınmakta, takiben bu kan bir lam üzerine damlatılmakta ve her 15 sn'de bir karıştırılmak üzere pıhtılaşması takip edilmektedir. Normalde pıhtılaşma zamanı 5-10 dakikadır ve antikoagülasyon sonucu pıhtılaşma zamanının 1,5-2,5 katı olması gerekmektedir. Pıhtılaşma zamanı takibi ACT'ye oranla hem pratik değil, hem de okunması kişisel insiyatife bağlıdır. Pratik olmama nedeni, hem süresi uzundur, hem de bir kişiyi tümüyle bağlı kılmaktadır. Buna karşın ACT ölçümü hem daha kısa sürede olmakta, hem de bir görevliyi tümüyle bağlamamakta, kişisel insiyatife göre sonuç değişmemektedir.

Bizim 42 vakamızın antikoagülasyon yapılmadan önceki ACT sonuçları tablo 1'dedir.


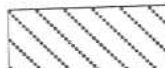
Tablo 2: Hastalarımıza kg'a 3 mgr dozunda bolus tarzında heparin yapıldıktan sonraki ACT değerleri.



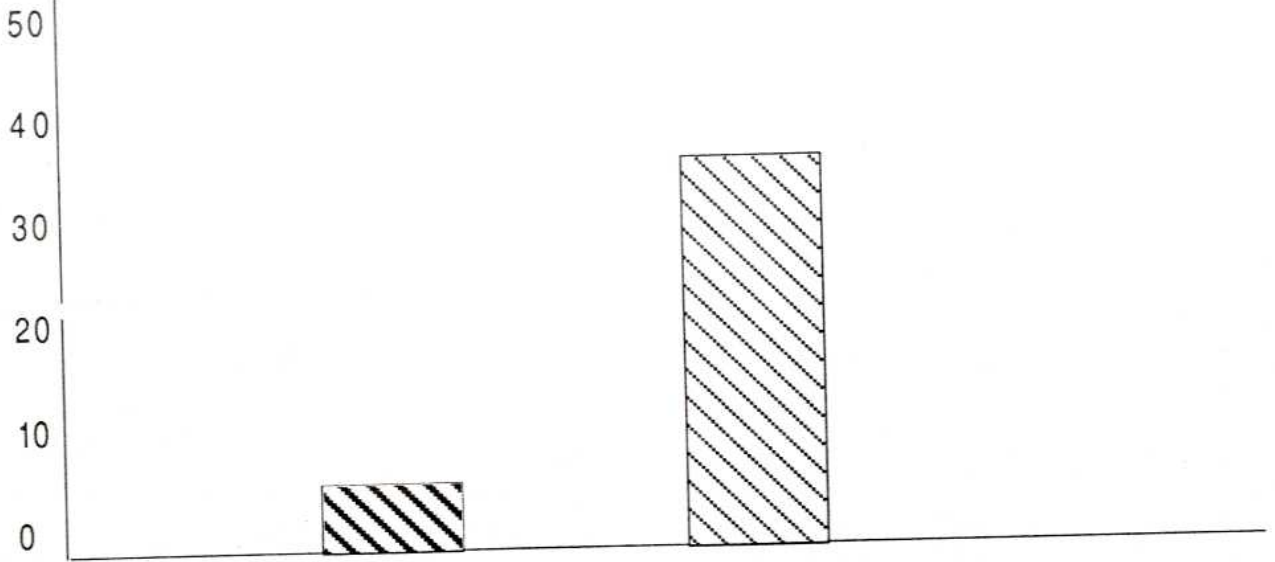
ACT'nin literatür taramamızda normal sınırları 90-110 sn'dir (1,2,3). Bizim çalışmamızda yoğunluk (32 hastada) 100 sn ile 140 sn arasında çıkmıştır. Bunun nedeni biz ACT ölçümünü hastaya radial arter kanülasyonu ve pülmonar artere Swan-Ganz kateteri uygulaması sonrası yapmaktaydık. Bu iki girişimde de yolların tıkanmaması için heparinli sıvı (1000 ml NaCl içine 0.5 ml heparin) ile bu yolların yıkanması yapıldıktan sonra ACT çalışmaktaydık. Bu nedenle ACT değerlerimiz normal sınırların üzerine çıkmıştır (20 sn kadar). Bu çalışma sonrası rutin ilk ACT çalışmamızı hastaya radial arter kanülasyonu ve Swan-Ganz kateteri uygulamasından önceye almış bulunuyoruz.

EKD öncesi hastalarımıza 3 mg/kg. dozunda heparin i.v. Bolus tarzında yapıldıktan sonra ölçülen ACT değerleri tablo 2'dedir. Literatür taramamızda EKD süresince anti-koagülasyon için yeterli ve emin sınırlar olarak kabul edilen ACT değerleri 400 sn ile 600 sn arasındadır (2,3). Bizim 42 vakamızın 37 tanesinde ACT değeri 400 sn'nin üzerine

Tablo 3:

	Yeterli pompa ACT'si sağlandıktan sonra by-pass sırasında heparin ilave edilen vaka sayısı
	Yeterli pompa ACT'si sağlandıktan sonra by-pass sırasında heparin ilavesi gerektirmeyen vaka sayısı

Vaka Sayıları



by-pass süresi	Hasta Sayısı
105	1
116	1
133	1
161	1
142	1
169	1
192	1
Toplam	7

Tablo 4:
Yeterli pompa ACT'si sağlandıktan sonra by-pass sırasında heparin ilave edilen vakaların by-pass sürelerine göre dağılımı

çıkış ve EKD için yeterli ACT değeri sağlanmıştır. Ancak 5 vakamızda ACT değerinin 300-400 sn arasında çıkması üzerine bu vakalara hemen 1 ml heparin ilave edilip, tekrar ACT çalışılıp, bu 5 vakadan 4'ünde ACT değeri 400 sn'nin üzerine çıkarılmıştır. Bir vakamızda 2. heparin ilavesine rağmen sonuç tekrar 400 sn'nin altında çıkması üzerine hemen heparin preparatı değiştirilerek, 3. kez 1 ml heparin ilave edilip ACT sonucu 400 sn'nin üzerine çıkarılmıştır. Her ne kadar heparine verilen organizma cevapları farkı olsa da kullanılan heparinin uygun şartlarda (+4° C) korunması gerektiği de dikkatten kaçmamalıdır.

Çalışmamızda hastaların ilk ACT değeri ile heparinizasyon sonucu ölçülen ACT değerleri arasında belirli bir ilişki kurulamamıştır.

ACT değeri 400 sn üzerinde iken EKD başladıktan sonra hemodilüsyon sıvısındaki 1 ml heparinde ACT sonucunu müspet olarak etkilemekte ve 42 vakanın 35 tanesinde ACT değerinde EKD öncesine göre yükselme, 7 tanesinde ise düşme gözlenmiştir. Ancak hiçbir düşmede ACT değeri 400 sn'nin altına inmemiştir.

Literatür taramalarımızda, heparinin yarılanma ömrünün hastadan hastaya çok değişken olduğu ve 40 dak ile 3 saat arasında olduğu belirlenmiştir (1,5,6). Bizim vakalarımızda 42 vakadan 35 tanesinde değişken EKD sürelerine rağmen hiç ilave heparin yapılmadan ACT 400 sn'nin üzerinde tutulabilmiş, ancak 7 tanesinde ACT değeri 400 sn'nin altına düştüğü için ilave 1'er ml heparin yapılmıştır. Ancak 105 dakika altında EKD süresi olan hiçbir vakamız heparin ilavesi gerektirmemiştir.

By-Pass sırasında heparin ve protamin için çoğu protokoller standart heparin yarılanma ömrü 1,5 saat ve 100 ünite heparine karşılık 0,79-1,5 mg. protamin gerektirir. ACT bakılmadan yapılan heparin antikoagülasyonları hem gereksiz hem de güvensizdir (gereksiz yere fazla doza neden olabilir). Bu konuda yapılan bir araştırmada 1. grup hastaya ACT bakılmaksızın 400 U/kg ünite heparini takiben her 90 dakikada 5000 U eklenip, en sonunda, her 100 U heparine karşılık 1 mg protamin verilmiş. 2. grup hastaya ise kg'a 300 U heparin verilmiş, her 15 dakikada bir ACT bakılmış. EKD sonrası ise ACT değeri 500'ün altında ise 100 mg protamin. 500'ün üzerinde ise 150 mg protamin verilir, gerekirse ACT'ye göre ilave yapılmış ve sonuçta 2. grup hastalarda heparin dozunda %39'luk, protamin dozunda ise %76'lık azalma gözlenmiştir (1,8,9).

Heparin sonrası nötralizasyon için ilk 10 vakamızda hemohron cihazımız olmadığından 100 ünite heparine 1.3 mg protamin vermekte idik. Ancak ACT çalışmamız başladıktan sonra önce 150 mg protamini yavaş dozda infüze etmekte ve ACT çalışmaktayız. Eğer pre-operatif ACT değerine ulaşamadıysak protamin infüzyonuna ACT kontrolü ile devam etmekteyiz ki ilk ACT çalışmadığımız 10 vakaya göre protamin dozlarımızda belirgin düşme olmuştur. Postoperatif 4. saatte tekrar ACT çalışmaktayız. 10 vakadan 9 tanesinde ACT değeri protamin nötralizasyonu sonrası değere göre yüksek çıkmıştır. Özellikle 1 tanesinde 190 saniye bulunmuştur. Bu hasta da belirgin drenajda olduğundan hemen protamin ilavesi yapılmıştır. Postoperatif 4-6 saatteki ACT çalışmasını rutine koymak gerekir. Böylece heparin rebound fenomeni gözden kaçmamış olur. Heparin rebound fenomeni, açık kalp ameliyatlarından 5-9 saat sonra ortaya çıkan, yetersiz protamin nötralizasyonu ile ilişkili olan ve ciddi kanamalara neden olabilen bir tablodur (1). Postoperatif erken saatlerde olan aşırı drenajlarda mutlaka ACT çalışılmalıdır.

SONUÇLAR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp-Damar Cerrahi kliniğinde açık kalp ameliyatı yapılan 42 hastanın heparin ile yapılan antikoagülasyonları ve protamin sülfat ile yapılan nötralizasyonlarından aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1- Vakalara herhangi bir heparinli yıkama solüsyonu uygulamadan önce ilk ACT bakılması gerekir.

2- Çalışmamızda protokol olarak belirlediğimiz ilk i.v. bolus doz olan kg'a 3 mg heparin takiben ACT çalışılarak 400 sn'nin üzerinde değer elde edilip EKD'a başlanması hem literatür ile uyumlu çıkmış, hem de güvenilir olduğu gözlenmiştir.

3- Gereksiz yüksek heparin ve protamin dozlarının önlenbilmesi için vakalarda EKD süresince ve EKD sonrası protamin infüzyonu esnasında maximum yarım saat, minimum 15 dakikada bir ACT çalışması gerekmektedir.

4- 500 sn'nin altında bir ACT değeri ile EKD'a girilmemeli ve EKD esnasında 400 sn'nin altına düşülürse, hemen heparin ilavesi yapılmalıdır.

5- Heparinin antikoagülasyon etkinliğinin kişiden kişiye değiştiğini hiç unutmamak, ayrıca kullanılan heparinin + 4°C derecede korunduğunun denetlenmesi gerekir. Anlamsız ACT sonuçlarında hemen kullanılan heparinin gözden geçirilmesi gerekir.

6- Hastanın drenlerinden postoperatif erken saatlerde gözlenen fazla drenajlarda hemen yeterli nötralizasyonun yapılmadığı veya heparin rebound fenomeni akla gelmelidir. Postoperatif 4. ve 6. saatlerde hastalara ACT çalışılmasını rutine almak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Lefemine A, Levis M. Activated clotting time for control of anticoagulation during surgery. *The American Surgeon* 1985; 51: 275-9.
2. Gravlee G, Case D. Variability of the activated coagulation time *Anesth Analg*; 67: 469-72.
3. Hattersley PG. Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966; 196: 150-4.
4. Kayaalp O. Antitrombotik ilaçlar. *Tıbbi Farmakoloji* 1988: 1323-1365.
5. Bull BS, Braunner FS. Heparine therapy during extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 685-9.
6. Hill JD, Leval M. A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 1974; 17: 129-34.
7. House AK, Potter J. Heparinization in aortic surgery. *J Cardiovasc Surg* 1988; 29: 707-11.
8. Wakefield T, Linodbab B. Attenuation of hemodynamic and hematologic effects of heparine-Protamine sulfate interaction after aortic reconstruction in a canine model. *Surgery* 1986; 100: 45-50.
9. Horrow JC. Protamine: A review of its toxicity. *Anesth Analg* 1985; 64: 348-61.

İLK DOĞUMLARINI YAPAN ANNE VE BEBEKLERİNDE KIZAMIKÇIK IgM ve IgG ANTİKORLARININ ARAŞTIRILMASI VE AŞI SORUNU

Dr. Bülent BAYSAL, Dr. İnci TUNCER,
Dr. İ. Halil ÖZEROL, Dr. Ahmet SANIÇ
S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

ÖZET

Özellikle kırsal kesimdeki hamile kadınların kızamıkçiğe duyarlılıklarını saptamak ve doğum yapan anne ve bebekte akut bir rubella infeksiyonunu tesbit etmek amacıyla ilk doğumunu yapan 106 anne ve 106 bebeğin doğumu takiben hemen alınan kanlarında kızamıkçık IgM ve IgG antikorları araştırıldı.

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan kızamıkçık ve aşuları son bilgiler ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Kızamıkçık, rubella, rubella aşuları, ELISA rubella IgG ve IgM antikorları.

SUMMARY

Search of Rubella Antibodies of IgM and IgG Type in Primipars and Their Babies and Vaccination Problem

In order to detect the sensitivity of pregnant women to Rubella especially in rural areas, and to determine rubella infection in these mother and their babies we searched Rubella antibodies of IgM and IgG type in sera of 106 primipars and their newborne soon after delivery.

In view of current knowledge, we discussed Rubella infection that is a problem of public health.

Key Words: Rubella, rubella vaccins, ELISA rubella IgM ve IgG antibodies.

GİRİŞ

Konjenital enfeksiyonlar doğum öncesi embriyonal ve fetal gelişmenin herhangi bir döneminde oluşan enfeksiyonlardır (1).

İnsan fetüsünün viral enfeksiyonlara çok duyarlı oluşu; gebelik periyodunun ilk trimestrinde fetüsün immünolojik cevabının yetersizliğine, embriyonik dokunun virüsün üremesine daha uygun oluşuna, plasentanın ilk trimester sonuna kadar fetal enfeksiyona bariyer olma fonksiyonunu başlatamamasına bağlıdır (1).

Bugün intrauterin enfeksiyona ve fetüsün hasarına sebep olan 10'a yakın virüs bilinmektedir. Bunlardan birisi ve üzerinde en çok çalışılan kızamıkçık virüsüdür (2).

Togavirus sınıfından Rubavirus grubuna giren kızamıkçık virüsünün yalnız bir serotipi bulunmaktadır (3). Virüsün yayılmasında başlıca kaynak nazofarinkstir. Hastalığa yakalananların %40'ını 5-10 yaşındaki çocuklar oluşturur. Intrauterin virüs ile infekte olmuş çocuklar doğumdan sonra idrar, dışkı, bosa, kan ve orta kulak sıvısı ile virüsü etrafa yayabilirler (1). Enfeksiyonu geçirenlerde ömür boyu devam edebilen IgG tipi antikorlar teşekkül eder (3).

Hamilelik esnasında ortaya çıkan bir kızamıkçık enfeksiyonu annenin plasentası ile birlikte fetüsün de infekte olmasına yol açabilir. Belirli sayıda fetüs hücresinin virüsler tarafından infekte edilmesine karşın, bu hücreler herhangi bir zarara uğramazlar, fakat fetal dokulardaki enfeksiyon mitozu durdurucu ve hücre çoğalmasını inhibe edici etki yaparak organ gelişmesini geciktirir, ayrıca plasental ve fetal arter duvarlarında fibromusküler proliferasyon şeklinde bir vaskülopati oluşması sonucu organların beslenme ve gelişmesi engellenir. Bu arada yüksek sıklıkta kromozomal zedelenmeler de görülür. Bütün bu durumlar malformasyonların temelini oluştururlar (3).

Malformasyonların görülme olasılığı, annenin geçirdiği kızamıkçık hastalığının görüldüğü gebelik dönemiyle çok yakından ilgilidir. Enfeksiyon gebeliğin erken dönemlerinde olduğunda daha çok oranda fetüs hücreleri infekte olur. Bu da malformasyon şansını fazlalaştırmaktadır (3,4).

Konjenital malformasyonlar genellikle katarakt, mikroftalmi, kalp defektleri, mikrosefali ve mental geriliktir.

Intrauterin kızamıkçık enfeksiyonları aynı zamanda fetüsde kronik persistan bir enfeksiyona da yol açar, doğumdan sonra 3-12 ay müddetle çocukta virüs saptanabilir (5). Bu çocuklar duyarlı kişilere enfeksiyonu bulaştırmakla kalmaz, seneler sonra kendilerinde sağırılık, psikomotor gerilik, anlama ve motor bozukluklar hatta diabetes mellitus görülebilir. Bunların doğumlarında kızamıkçık IgM antikorları pozitifdir (6,7).

Günümüzde kızamıkçık antikorlarının tesbitinde; hemagglütinasyon inhibisyon, lateks agglütinasyon, kompleman fiksasyon, nötralizasyon, pasif hemagglütinasyon, single radial hemolizis, immün floresans, radioimmunoassay, M-antibody capture radioimmunoassay ve Enzym Linked Immunoassay (ELISA) gibi değişik testler kullanılmaktadır. ELISA testi yüksek duyarlılık göstermesi, kullanışlı olması, hem IgM hem de IgG cinsi antikorları göstermesi bakımından tavsiye edilen bir testtir. Ayrıca ELISA'da nonspesifik inhibitörlerin rol oynamaması, deney öncesi örneklerin absorblama işlemini ortadan kaldırmaktadır (8).

Hamile kadınların kızamıkçığa duyarlılıklarını saptamak doğum yapan anne ve bebeğinde akut bir rubella enfeksiyonunu tespit etmek ve aşılamanın önemini vurgulamak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

MATERYAL VE METOD

Konya Doğumevi'ne ilk doğumlarını yapmak için başvuran genellikle kırsal kesime mensup hamile kadınlardan doğumdan hemen sonra intravenöz yoldan ve yeni doğan bebeklerinden göbek kordonundan olmak üzere 10'ar ml kan örnekleri alındı. S.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı immünoloji laboratuvarına getirilen kanlar santrüj edilerek serumları ayrıldı. Anne ve bebeğine ait numaralandırılan serumlar birlikte sarılı tüpler içinde -23°C de deep-freez de saklandı. Her iki serum örneklerinde kızamıkçık IgM antikorlarının saptanmasında "CLARK Rubella IgM ELISA kiti" IgG antikorlarının saptanmasında ise "VIRGO Rubella IgG ELISA kiti" kullanıldı. Sonuçlar "Mikroplate reader model EL-308, Bio-Tek Instruments Inc, Wiooski, Vermont" adlı mikro ELISA okuyucusu ile 490 nm de okundu.

BULGULAR

Doğumdan hemen sonra anne-bebek ikilisinden alınan toplam 212 (106 çift) serum örneğinde saptanan kızamıkçık IgM ve IgG antikor sonuçları tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo 1: Anne ve bebeklerinin serumlarında tesbit edilen kızamıkçık IgM ve IgG antikor sonuçları.

SONUÇLAR	ANNE		BEBEK	
	IgM	IgG	IgM	IgG
POZİTİF	-	90	-	90
NEGATİF	106	16	106	16
TOPLAM	106	106	106	106

TARTIŞMA

Genelde çocukluk çağı hastalığı olarak kabul edilen kızamıkçık, bazen hamilelik esnasında önceden geçirilmediği için, nadir olarak aşılınmış fakat gebelik esnasında bir kızamıkçık vakası ile yeniden temas etmiş anne adayının reenfeksiyonu nedeni ile de geçirilebilmektedir (6,7).

ABD'de 1964 kızamıkçık epidemisinden önce genç kadınların yaklaşık %15'inde kızamıkçık antikorları negatif bulunmuş ve bunların hamile olanlarının %4'ünde konjenital kızamıkçık sendromu tesbit edilmiştir, 6250 ölü doğum, 5000 terapötik düşük, 2100 neonatal ölüm ve 20.000 konjenital kızamıkçık sendromlu çocuk dünyaya gelmiştir (3,4,6).

Serter ve ark.nın İzmir'de yaptıkları bir araştırmada 18-30 yaş grubundaki hamile kadınlarda kızamıkçık antikorları %27 oranında negatif bulunmuş, bu kadınların konjenital kızamıkçık yönünden risk taşıdıkları belirtilmiştir (5). Yine aynı araştırma grubundaki kız çocuklarında kızamıkçık antikorları hemagglütinasyon inhibisyon yöntemi ile araştırılmış, 10 yaş grubu içindeki çocuklarda pozitiflik %78.8, 16-24 yaş grubunda ise %100 bulunmuştur.

Başka bir çalışmada seronegatiflik 18-24 yaş grubunda %7.3, 16-35 yaşında doğum yapanlarda %0 olarak saptanmıştır (10).

Güngör ve ark. 1986 da 14-15 yaşındaki kız öğrencilerde hemagglütinasyon inhibisyon yöntemi ile yaptıkları taramada seronegatifliği %11.6 olarak bildirmişlerdir (11).

609 tıp öğrencisinde Murray ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise serogatiflik %11.5 olarak bulunmuştur (12).

17-20 yaş grubunda seronegatiflik, Kocabeyoğlu ve ark. tarafından ELİSA yöntemi ile %13.8 nisbetinde saptanmıştır (13).

Rota ve ark. ise aynı yöntem ile hamile kadınlarda seronegatifliği %14.93 bulmuşlardır (14).

Özbal ve ark. ölü doğum ve düşük yapan kadınlarda kızamıkçığa duyarlılığı %75, bebeklerde ise %82 olarak saptamışlardır (15).

Bizim çalışmamızda anne ve bebeklerde IgG seronegatifliği %15, IgM seronegatifliği %100 bulunmuştur. Bu da bizi anne ve bebeklerde akut bir infeksiyon oluşmadığını ve her iki grubun kızamıkçığa %15 duyarlı bulunduğunu göstermiştir.

Dünyada kızamıkçıktan korunmada 1969-1979'dan beri canlı attenüe aşı olarak sırasıyla HPV - 77 DE - 5 (Ördek embriyo hücre kültürü aşısı), HPV - 77 DK - 12 (köpek böbrek hücre kültürü aşısı), Cendehill (Tavşan böbrek kültürü aşısı) ve RA - 27/3 aşıları

kullanılmaktadır. Bunlardan RA - 27/3'ün:

- Nazofarinjeal antikor meydana getirdiği,
- Diğerlerinden daha fazla serum antikor konsantrasyonu oluşturduğu, böylece uzun süreli koruyuculuğunun bulunduğu,
- Ayrıca bu aşından sonra reinfeksiyon görülme sıklığının %14-18 olduğu (diğerlerinin %40-100) bildirilmiştir (3,4).

1969 dan beri 1984'e kadar 123 milyon çocuğun kızamıkçık aşısı ile aşılandığı, aşından sonra en önemli komplikasyonun artralji ve artrit olduğu bu iki yan etkinin çocuklarda %1-5, büyük kız ve kadınlarda %10-30 nisbetinde görüldüğü rapor edilmiştir (4,16,17).

Aşının kızamıkçığa duyarlı bir anne adayına gebe kalmadan üç ay önce yapıldığı takdirde hamilelikte fetüse bir zarar vermediği ve bebeği kızamıkçıktan koruduğu, aksi takdirde (gebelikte yapıldığı takdirde) kızamıkçık embriyopatilerine sebep olabileceği bildirilmektedir (4,9).

Ülkemizde kızamıkçık aşısı uygulanmadığından aşı bağışıklığı söz konusu değildir. Sözü edilen bağışıklık, infeksiyon bağışıklığıdır. Doğal olarak geçirilmiş bir infeksiyonu takiben oluşan antikorların düşük düzeyde bile koruyucu oldukları, buna karşılık aşılama ile elde edilen düşük düzeydeki antikor titresinin bazı kişilerde yeterli korumayı sağlayamadığı gösterilmiştir (8).

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan kızamıkçığa duyarlılığın çalışmamız ve kaynak bilgilerinden yurdumuzda %11-27 arasında değiştiği görülmektedir. Bunun manası %11-27 anne adayının konjenital kızamıkçığa aday olduğudur. Bu bakımdan;

1- Evlenecek her anne adayının kızamıkçık yönünden en hassas serolojik testler ile incelenmesi, duyarlı olanlara evlilikten en az üç ay önce aşı yapılmasının umumi hıfzıssıhha kanununa ilave edilecek bir maddede zorunlu hale getirilmesi,

2- Hamile olan her annenin kızamıkçığa karşı dikkatli olması, döküntülü hasta ziyaretlerinden kaçınmaları, böylece olası reinfeksiyonlara karşı tedbirli olmaları kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Akan E. Genel ve özeldiroloji. 2'nci baskı. Türkiye Klinikleri Yayınevi 1989; 86-87; 260-268.
2. Christie BA. infections diseases. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1987; 581-619.
3. Hoeprich DP. Infectious diseases. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Company, 1989; 886-896.
4. Stiehm RE. Immunologic disorders in infants and children. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989; 703-705.
5. Serter F, Serter D. Klinik viroloji. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları 1986; 122: 332-339.
6. Behrman ER, Vaughan CV III. Nelson textbook of pediatrics. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1983; 633.
7. Behrman ER, Vaughan CV III. Nelson textbook of pediatrics. 12th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1987; 658-661.
8. Badur S, Bener S, Akış N, Öztoprak A, Yılmaz CG, Bozkaya E. Kızamıkçık virüsü infeksiyonlarının serolojik tanısında kullanılan yöntemlerin özellikleri ve sonuçlarının değerlendirilmesi. Klinik Dergisi 1989; 2(2): 134-137.

9. Enders G, Calm A, Schaup J. Rubella Embriopaty after previous maternal rubella vaccination. *Infection* 1984; 2-12.
10. Gemicioğlu N, Gökoğlu M, Alp H, Çetin ET, Neyzi O. Çeşitli yaş gruplarında kızamıkçık antikor bulguları. *Türk Viroloji Dergisi* 1989; 1: 57.
11. Güngör S, Kocabeyoğlu Ö, Sağlam M. 14-15 yaş grubundaki kız öğrencilerde kızamıkçık virüsüne karşı oluşan antikorların hemagglütinasyon inhibisyon yöntemi ile saptanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Hijyen Derneği Biyoloji Dergisi* 1986; 43: 25.
12. Murray DL, Weatherly MR, Sperling JL, Farguhar LJ. Identification and immunization of medical students susceptible to measles and rubella. A nationwide survey. *Am J Public Health* 1985; 75(5): 556.
13. Kocabeyoğlu Ö, Gün H, Yılmaz E, Güngör S, Emektaş G, Yücel N. 17-20 yaş grubundaki kız öğrencilerde rubella virüs IgG ve IgM antikor düzeylerinin ELISA ve fluoresan antikor titrasyon testleri ile araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1988; 22: 36.
14. Rota S, Yıldız A, Güner H, Toksöz D, Erdem A. Hamilclerde ELISA yöntemi ile Rubella risk grubunun tesbiti. *Türk Mikrobiyoloji Dergisi* 1988; 18 (3-4): 145.
15. Özbal Y, Dönmez M, Kurdoğlu S, Kılıç H. Genç anne ve bebeklerinde kızamıkçık ve sitomegalovirus antikor bulguları. *Türk Mikrobiyoloji Dergisi* 1987; 17(3-4): 200-204.
16. Bellaati JA. Pediatric vaccination update *The Pediatric Clinic of America* 1990; 37; 3.
17. Isaacs D, Menser M. Modern vaccines (Measles, Rubella and Varicella). *The Lancet* 1990; 335: 1384-1387.

BÖLGEMİZDE YAŞAYAN SAĞLIKLI ŞAHISLARDA PLAZMA BAKIR, ÇİNKO VE MAGNEZYUM DEĞERLERİ İLE ERİTROSİT İÇİ BAKIR VE ÇİNKO SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. İdris AKKUŞ, Dr. Mehmet AKÖZ,
Dr. Bünyamin KAPTANOĞLU, Dr. Ahmet ÇİĞLI
S.Ü.T.F. Biokimya Anabilim Dalı.

ÖZET

Bu çalışmada bölgemizde yaşayan 30-79 yaşları arasında toplam 143 (57 kadın, 86 erkek) sağlıklı şahısta plazma bakır, çinko ve magnezyum değerleri ile eritrosit içi bakır ve çinko değerleri tayin edildi. Sağlıklı kadınlara ait plazma bakır, çinko ve magnezyum değerleri sırası ile $128,6 \pm 27,6$ ug/dl, $106,5 \pm 21,5$ ug/dl ve $2,31 \pm 0,16$ mg/dl, sağlıklı erkeklere ait değerler ise $110,6 \pm 29,7$ ug/dl, $94,6 \pm 19,7$ ug/dl ve $2,31 \pm 0,21$ mg/dl olarak tesbit edilmiştir. Kadınlarda eritrosit içi bakır $129,7 \pm 32,5$ ug/dl, çinko $1237 \pm 214,2$ ug/dl, erkeklerde ise bakır $114,0 \pm 26$ ug/dl, çinko 1366 ± 175 ug/dl olarak tesbit edildi.

Bulgularımız literatür bulguları ile tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Bakır, çinko, magnezyum, eritrosit içi bakır, eritrosit içi çinko.

SUMMARY

Determination of Plasma Copper, Zinc and Magnesium Levels and Intraerythrocytic Copper and Zinc Levels of Healthy Subjects

In this study, we have determined plasma copper, zinc and magnesium levels and intraerythrocytic copper and zinc levels of 143 (57 women, 86 men) healthy subjects aged between 30-79 years.

Plasma copper, zinc and magnesium levels of women were found as $128,6 \pm 27,6$ ug/dl, $106,5 \pm 21,5$ ug/dl and $2,31 \pm 0,16$ mg/dl, while those of men were found as $110,6 \pm 29,7$ ug/dl, $94,6 \pm 19,7$ ug/dl and $2,35 \pm 0,2$ mg/dl respectively. Intraerythrocytic copper and zinc levels of women were $129,7 \pm 32,5$ and $1237 \pm 214,2$ ug/dl, those of men were $114,0 \pm 2$ and 1366 ± 175 ug/dl respectively

Our results are discussed with those of literature.

Key Words: Copper, zinc, magnesium, intraerythrocytic copper, intraerythrocytic zinc.

GİRİŞ

Eser elementler çeşitli enzimlerin yapılarında yer aldıkları için metabolik olaylarda büyük öneme sahiptirler.

Bakır; sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, ürikaz, dopamin beta hidroksilaz, lizil oksidaz, seruloplazmin ve tirozinaz gibi birçok metalloenzimin yapısında yer alır (1).

Çinko; insulinden başka karbonik anhidraz, karboksipeptidaz, ürikaz ve bazı dehidrojenazlar gibi enzimlerin yapısına girer (1).

Mağnezyum ise fosfataz, fosforilaz, enolaz, fosfoglukomutaz gibi önemli bazı enzimlerin aktivatörüdür. ATP'azı inhibe eder, sinir sisteminin aşırı duyarlılığını azaltır (1).

Yukarıdaki fonksiyonlarından dolayı eser elementlerin çeşitli hastalıkların patogenezindeki rolleri ile beslenmedeki rolleri hakkında çok çeşitli çalışmalar yapılagelmektedir (2-8).

Bizim bu çalışmadaki amacımız da bölgemizdeki sağlıklı şahıslarda plazma bakır, çinko ve mağnezyum değerleri ile eritrosit içi bakır ve çinko değerlerini tayin ederek hem bölgemize ait normal değerleri tayin etmek hem de bundan sonraki çalışmalara metod açısından yardımcı olmaktır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda klinik hiçbir şikayeti ve bulgusu olmayan 30-79 yaşları arasında (ortalama 52) toplam 143 sağlıklı şahıstan (57 kadın, 87 erkek) sabah saat 8.00-11.00 saatleri arasında 10 ml venöz açlık kanı alınarak bu kanın 6 ml'si plazmada bakır, çinko ve mağnezyum tayini için kullanıldı. Bakır, çinko ve mağnezyum değerleri Perkin-Elmer Model 400 atomik abzorbsiyon spektrofotometresi ile tayin edildi. Çalışmamızda kan alımı için tek kullanımlık plastik enjektörler kullanıldı. Eser element tayininde kullanılan diğer bütün cam malzeme önce sabunlu su ile iyice yıkandı ve bir gece boyunca seyreltik (%15) nitrik asitte bekletildi. Sonra redistile su ile en az beş defa yıkandı. Malzemeler kurduktan sonra kullanıldı. Plazma eldesi için heparin kullanıldı (3,9-12).

Bakır tayini için $\text{CuSO}_4 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ (Merck) kullanılarak 50, 100, 200, 300 ve 400 mg/dl'lik çalışma standartları hazırlandı. Bu maksatla 3.9492 gr. bakır sülfat tartılarak bir miktar HNO_3 (1 + 1) içinde çözüldü. Hacim redistile su ile 1 litreye tamamlandı.

Yukarıda hazırlanan stok solüsyondan %10'luk gliserin kullanılarak 50, 100, 200, 300 ve 400 mikrogram/dl'lik çalışma standartları hazırlandıktan sonra 324.8 nm dalga boyunda okumalar yapıldı. Sonuçlar standart eğrisinden değerlendirildi. Bakır tayini için plazma 1 + 1 oranında redistile su ile seyreltildi.

Çinko tayini için 2.1933 gr. $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (Riedel) tartılarak bir miktar HCL (1 + 1) içinde çözüldü. Son hacmi redistile su ile 1 litreye tamamlandı. Bu stok standarttan 10, 20, 30, 40 ve 50 mikrogram/dl'lik çalışma standartları hazırlandı.

Çalışma standartlarının hazırlanmasında %5'lik gliserin kullanıldı. Numuneler 1/4 oranında redistile su ile sulandırılarak çalışıldı.

Magnezyum tayini için $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ (Merck)'den 10.1407 gr tartılarak bir miktar HCL (1 + 1)* içinde çözüldü. Son hacim %1'lik HCL ile 1 litreye tamamlandı. Bundan 10, 20, 30, 40 ve 50 mikrogram/dl'lik standartlar hazırlandı. Serum numuneleri redistile su ile 1/60 oranında dilue edildi. Sonuçlar dilüsyon faktörleri ile çarpıldı. Ayrıca magnezyum tayininde standart ve numunelere %1'lik lantanyum solüsyonundan %5 oranında ilave edildi. Gliserin ve lantanyum solüsyonları cihaz kataloğundaki talimata göre hazırlandı.

Eritrosit içi eser element tayini eritrosit hemolizatlarında yapıldı. Bu maksatla ayrılan 4 ml kanın plazması ayrıldıktan sonra altta kalan eritrosit fraksiyonundan 1 ml alındı ve redistile su kullanılarak hazırlanmış serum fizyolojik ile üç defa yıkandı. Yıkamış eritrositlerden 0,5 ml alınarak üzerine 2,5 ml serum fizyolojik ilave edildi. Bu şekilde hazırlanan süspansiyondan eritrosit sayımı yapıldıktan sonra 1 ml alınarak üzerine 3 ml soğuk redistile su ilave edildi. Kuvvetle çalkalanarak eritrositlerin parçalanması sağlandı (13-15). 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek zar artıkları atıldı. Böylece elde edilen

hemolizattan bakır ve çinko tayini yapıldı. Bakır ve çinko tayini için hemolizatlar cihaza doğrudan emdirildi. Bakır tayini için 0,25 mikrogram/ml'lik standart kullanıldı. Çıkan sonuçlar toplam dilüsyon faktörü olan 24 ile çarpıldı. Dilüsyon faktörü ile çarpılarak bulunan sonuçlar ml eritrosit başına bulunan sonuçlardır. Eritrosit süspansiyonunda sayım yapıldığı için ml başına bulunan sonuçlar orantı kurularak 1×10^6 eritrosit başına düşen değerler de bulunabilir.

BULGULAR

Bulgularımız Tablo 1'de toplu halde gösterilmiştir. Tablo 1'den görüldüğü gibi sağlıklı kadınlarda plazma bakır, çinko ve magnezyum değerleri sırası ile $128,6 \pm 27,6$ ug/dl, $106,5 \pm 21,5$ ug/dl, $2,31 \pm 0,16$ ug/dl, erkeklerde ise $110,6 \pm 29,7$ ug/dl, $94,6 \pm 19,7$ ug/dl, $2,35 \pm 0,21$ ug/dl olarak bulunmuştur. Eritrosit içi bakır ve çinko değerleri kadınlar için sıra ile $129,7 \pm 32,5$ ug/dl, $1237 \pm 214,2$ ug/dl, erkekler için $114,0 \pm 26$ ug/dl, 1366 ± 175 ug/dl olarak bulunmuştur. Sağlam erkek ve kadın gruplarına ait değerler arasında istatistiki açıdan önemli bir fark bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, normal şahıslara ait bulgularımız Tablo 2'de diğer araştırmacıların bulguları ile karşılaştırılmıştır. Tablo 2'den de görüldüğü gibi bulgularımız diğer araştırmacıların (9, 10, 16-19) bulguları ile genelde uygunluk halindedir. Dolayısı ile bölgemiz sağlıklı şahıslara ait plazma bakır, çinko ve magnezyum seviyeleri ile eritrosit içi bakır ve çinko seviyelerinin önemli bir bölgesel farklılık göstermediği söylenebilir. Ayrıca sağlıklı kadın ve erkeklere ait bakır, çinko ve magnezyum değerleri arasında istatistiki bakımdan önemli bir fark bulunamamıştır. Ancak kadınlara ait plazma ve eritrosit içi bakır seviyeleri erkeklere ait değerlerden biraz yüksek bulunmuştur ki bu bulgularımız da literatür değerlerine uymaktadır.

Yine Tablo 1'de görüldüğü gibi plazma ve eritrosit içi bakır seviyeleri hemen hemen aynı olduğu halde eritrosit içi çinko seviyeleri plazma değerlerine göre oldukça yüksektir ki bu bulgularımız da literatür değerlerine uymaktadır.

Son yıllarda plazma ve eritrosit içi eser element tayininde nötron aktivasyonu (14) gibi çok gelişmiş metodlar kullanılmaktadır. Ancak bu metodların hemen hepsinde en önemli hata kaynağı kullanılan malzemenin temizliğidir. Çalışmamız esnasında edindiğimiz tecrübelerden, eser element tayininde mutlaka redistile suyun kullanılması gerektiği, distile veya deiyonize suyun önemli hata kaynağı olduğu anlaşıldı.

(*): (1 + 1), konsantre asidin distile su ile 1/2 oranında sulandırıldığını ifade eder.

Tablo 1: Sağlıklı kadın ve erkek gruplarında plazma bakır, çinko ve magnezyum değerleri ile eritrosit içi bakır ve çinko değerleri

Parametre	Grup	Vaka Sayısı	X	± SD	Alt ve üst sınırlar	t	Önemlilik Derecesi
Plazma Cu (ug/dl)	Kadın	57	128,6	27,6	75,7 - 172	0,44	p>0,5
	Erkek	86	110,6	29,7	70,3 - 164,6		
	Genel	143	119,3	30,1	70,3 - 172		
Plazma Zn (ug/dl)	Kadın	57	106,5	21,5	52 - 136,5	0,6	p<0,5
	Erkek	86	94,6	19,7	63,7 - 130		
	Genel	143	101,8	22,2	52 - 136,5		
Plazma Mg (mg/dl)	Kadın	57	2,31	0,16	1,7 - 2,5	1,67	p<0,1
	Erkek	86	2,35	0,21	1,8 - 2,6		
	Genel	143	2,36	0,20	1,7 - 2,6		
Eritrosit içi Cu (ug/dl)	Kadın	57	129,7	32,5	73 - 176	1,35	p<0,2
	Erkek	86	114,0	26,0	69 - 171		
	Genel	143	118,8	30,1	69 - 176		
Eritrosit içi Zn (ug/dl)	Kadın	57	1237,0	214,2	1008 - 1884	1,23	p<0,2
	Erkek	86	1366,0	175,0	1080 - 1644		
	Genel	143	1304,9	189,0	1008 - 1884		

Tablo 2: Sağlıklı şahıslara ait bulgularımızın literatür değerleri ile karşılaştırılması

	Grup	Plazma Cu (ug/dl)	Plazma Zn (ug/dl)	Plazma Mg (mg/dl)	Eritrosit içi Cu (ug/dl)	Eritrosit içi Zn (ug/dl)
Versieck ve ark. (16)	Kadın	77 - 199	72 - 121	-	-	-
	Erkek	73 - 151	69 - 115	-	-	-
	Genel	73 - 199	69 - 121	-	-	-
Easthanu(17)	Genel	68 - 143	100 ± 18	1,8 - 2,4	-	-
Prasad ve ark. (10)	Genel	116 ± 19	113 ± 13,6	2,0 ± 0,2	120 ± 20	-
Bodgen ve ark. (18)	Genel	110 ± 19	87 ± 12	-	125 ± 12	1394±646
Bunker (19)	Genel	78,7 ± 171	-	-	-	-
Hinks ve ark. (9)	Genel	112 ± 27	83,7±12,4	-	-	-
Bizim Bulgularımız	Kadın	128,6 ± 27,6	106,5 ± 21,5	2,31±0,16	129,7±32,5	1237±214,2
	Erkek	110,6 ± 29,7	94,6±19,7	2,35±0,21	114,0±26	1366±175
	Genel	119,3 ± 30,1	101,8 ± 22,2	2,36±0,2	118,8 ± 30,1	1304±189

KAYNAKLAR

1. Jacob RA. Trace elements, In: Tietz NW. Textbook of clinical chemistry. Philadelphia: W B Saunders Company, 1986; 965-996.
2. Guigui B, Mavier P, Lescs MC, Pinaudeau Y, Dhumeaux D, Zafrani ES. Copper and copper binding in liver tumörs. Cancer 1988; 61: 1155-1158.
3. Henkin RI, Smith FR. Zinc and copper metabolism in acute viral hepatitis. Am J Med Sciences 1972; 264 (5): 401-409.
4. Horwitt MK, Harvey CC, Dahm CH. Relationship between levels of blood lipids, vitamins C, and E, serum copper compounds and urinary excretions of tryptophan metabolites in women taking oral contraceptive therapy. Am J Clin Nutr 1975; 28: 403-412.
5. Klevay LM, Inman L, Jhonsan LAK, et al. Increased cholesterol in plasma in young man during experimental copper depletion. Metabolism 1984; 33 (12): 1112-1118.
6. Lei KY. Alterations in plasma lipid, lipoproteins and apolipoprotein concentrations in copper deficient rats. J Nutr 1983; 113: 2178-2183.
7. Solomons NW. On the assessment of zinc and copper nutriture in man. Am J Clin Nutr 1979; 32: 856-871.
8. Klevay LM. Hair as a biopsy material II assessment of copper nutriture. Am J Clin Nutr 1970; 23 (9): 1194-1202.
9. Hinks LJ, Clayton BE, Lloyd RS. Zinc and copper concentrations in leucocytes and erythrocytes in healty adults and the effect of oral contraceptives. J Clin Pathol 1983; 36: 1016-1021.
10. Prasad AS, Ortega J, Brewer GJ, Oberleas D, Schoomaker EB. Trace elements in sickle cell disease. JAMA 1976; 235 (22): 2396-2398.
11. Speich M, Chappuis P, Robinet N, et al. Se, Zn, Mg, Ca, K, Cholesterol and creatin kinase concentrations in men during the 12 days after acute MI. Clin Chem 1987; 33 (1): 21-23.
12. Stekelenburg GJV, Laar AJBVD, Laag JVD. Copper analysis of nail clippings. An attempt to differentiate between normal and patients suffering from cystic fibrosis. Clin Chem Acta 1975; 59: 233-240.
13. An Z. Erzurum ve çevresinde yaşayan sağlam şahıslarda kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda eritrosit glutatyon redüktaz aktivite seviyeleri. Uzmanlık tezi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fak, Erzurum, 1982.
14. Dennes E, Tupper R, Wormall A. The zinc content of erythrocytes and leucocytes of blood from normal and leukaemic subjects. Biochem J 1961; 78: 578-587.
15. Vallee BL, Gibson JG. The zinc content of normal human whole blood, plasma, leucocytes and erythrocytes. J Biol Chem 1948; 176: 445-457.
16. Versieck Y, Arblrier F, Specke A, Hoste J. Mn, Cu and Zn concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and posthepatic cirrhosis. Clin Chem 1974; 20 (9): 1141-1145.
17. Eastham RD. Biochemical values in clinical medicine. Bristol: John Wright and Sons Ltd, 1978.
18. Bodgen JD, Lintz DI, Joselow MM, Charles JS. Effect of pulmonary tuberculosis on blood concentrations of copper and zinc Am J Clin Path 1976; 67 (1): 251-255.
19. Bunker VW, Hinks LJ, Lawson MS, Clayton BE. Assessment of zinc and copper status of healty elderly people using metabolic balance studies and measurement of leucocyte concentrations. Am J Clin Nutr 1984; 40: 1096-1102.

VAKA TAKDİMLERİ:

**BİR VAKA NEDENİYLE UTERUS
BICORNUS UNICOLLIS ET RUDIMENTARUS**

Dr.Cemalettin AKYÜREK, Dr. Sema SOYSAL, Dr. Metin ÇAPAR,
Dr. Hikmet KARABACAK
S.Ü.T.F. Kadın Doğum A.B.D.

ÖZET

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın-Doğum kliniğinde 16.8.1989 tarihinde teşhis ve tedavi edilen bir uterus bicornus unicollis et rudimentarus vakası takdim edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital uterin anomali, amenore.

SUMMARY

Uterus Bicornus Unicollis et Rudimentarus: A Case Report

In this paper, a case of uterus bicornus unicollis et rudimentarus was diagnosed and reported at the Department of Gynecology and Obstetric at Selçuk University Medical Faculty in Konya. The operative procedur is discussed.

Key Words: Congenital uterin anomaly, amenore.

GİRİŞ

Uterus bicornus unicollis et rudimentarus tarzında konjenital anomali çok seyrek görülmektedir. Genel olarak konjenital uterin anomali görülme oranı %0.13-%0.4 arasında yer almaktadır (1,2). Etiyolojide çevre faktörleri veya genetik faktörler rol oynayabilirler. Bu iki faktörü ayırmak oldukça zordur. Organogenesis 13-60 gün arasında teşekkül eder. Teratojen ajanlar bu dönemde çok etkilidirler. Çevre faktörleri arasında ionizan ışınlar, viral enfeksiyonlar, kimyasal ajanlar, hormonlar, beslenme bozukluğu, immünolojik arızalar sayılabilir. Meydana gelen utero-vaginal anomaliler 3 grupta incelenir.

- 1- Müllerien agensis.
- 2- Vertikal füzyon bozuklukları (Obstrüktif ve nonobstrüktif)
- 3- Lateral füzyon bozuklukları. (Obstrüktif ve nonobstrüktif)

Bu anomaliler ile birlikte üriner sistemde de anomaliler görülebilir. Üriner sistemde en büyük defekt tek taraflı böbrek yokluğu veya pelvik böbrek varlığı ile beraberdir. üriner sistem anomalisi vakaların %15 de, iskelet sistemi anomalileri %20-50 arasında görülmektedir (2,3,4).

Uterus uncollis bicornis et rudimentarus vakaları her iki müller kanalının lateral füzyon kusurundan kaynaklanır. Bir taraflı olarak dışarıyla bağlantısız lümen bulunmaktadır (1,2,5). Bu vakalarda hematometra meydana gelecektir. Regl esnasında tek taraflı ağrı olur ve regl sonrasında yavaşça azalır. Ayrıca tek taraflı kitle bulgusu alınacaktır. Overler ve tubalar genellikle normaldir. Karyotipleri 46,XX şeklindedir. Kaynaklarda 240 rudimenter kornu gebeliği bildirilmiş, bunların %89'u rüptüre olmuştur. Fetal ölüm oranı %98 dir ve nadir sayıda canlı fetus sectio ile doğurtulmuştur (2,5,6).

VAKA TAKDİMİ

B.T., 15 yaşında öğrenci.

Şikayeti: karın ağrısı ve karında ağrılı sertlik.

Hikayesi: Şiddetli karın ağrısı şikayetiyle bir tedavi kurumuna başvuran hastaya 21.6.1989 da subakut apandisit tanısıyla klasik apendektomi yapılmış ve uterusun 16 haftalık gebelik cesametinde ve deforme olduğu söylenmiştir. Şikayetlerinin geçmemesi üzerine tekrar başvuran hastaya göbek altı median kesiyle laparotomi yapılmış ve kapatılmıştır. Şikayeti geçmeyen hasta 10.8.1989 tarihinde Tıp Fakültesi Kadın-Doğum kliniğine müracaat etti.

Klinik Seyir: 10.8.1989 tarihinde hasta kliniğe yatırıldı. Vital bulguları normal bulundu. Batında sağ roux insizyonu ve median kesi skatrisi vardı.

Jinekolojik muayene: Hymen anuler intakt. Tuşe rektalde uterus normal cesamette, sağ adnexial bölgede tam sınırlandırılmayan yaklaşık 10x15 cm çapında solid kıvamda kitle tesbit edildi.

Rutin labaratuvar:rutin kan ve idrar tahlilleri normal, IVP normal, Bar Body (+) bulundu.

Ultrason: Uterus normal ve sol yukarıda yer almaktadır. Vagen sağ duvarı ile komşu sınırları net izlenen 8-10 cm çapında, içinde çizgisel eko bulunan solid lezyon vardır. Sağ over normal, appendix bölgesinde solid lezyonla bağlantılı, ortası kistik ayrı bir kitle vardır. Hasta 16.8.1989 tarihinde pelvik kitle tanısıyla laparotomiye alındı.

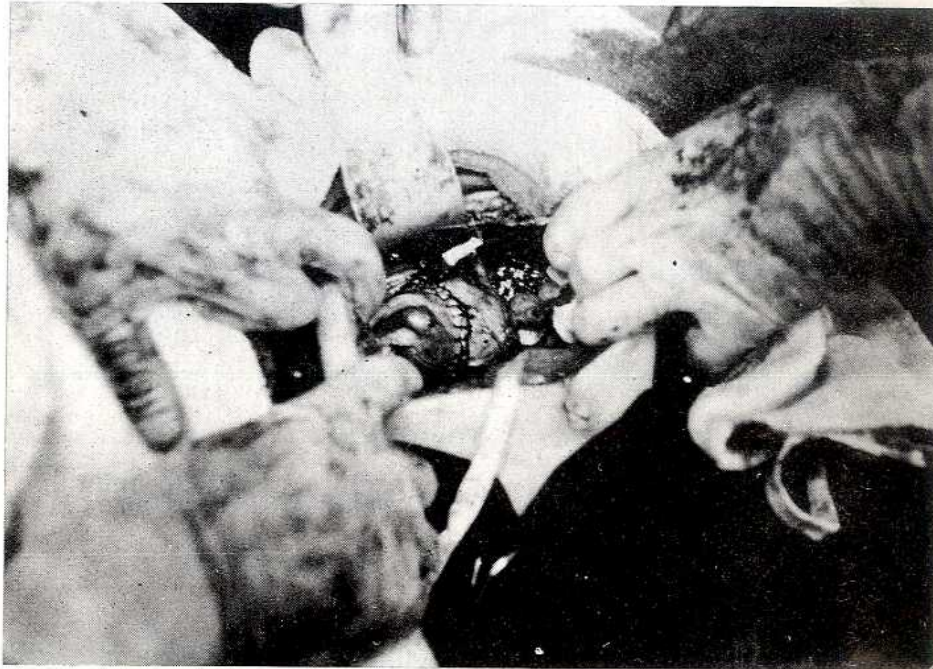
Operasyon: Batın göbek altı median eski kesi yerinden açıldı. Batına girildiğinde mesane arka-alt kısmında 12x15 cm genişlikte solid bir kitle, bu kitlenin solunda hipoplazik bir kornu görüldü. Sol over ve sol tuba normal bulundu. Kitlenin sağ üstünde normale yakın bir kornu, over yüzeyinde yer yer fibrin artıkları, tubada kalınlaşma ve yer yer morumtırak renkte odaklar görülmekteydi (Resim 1).



RESİM 1

Batının açıldığı zaman kitlenin görünümü

Mesane arkasındaki kitleye ponksiyon yapıldı ve çukolata renkli bir sıvı alındı. Önde mesane peritonu dekole edilerek mesane aşağı itildi. Bistüri ile kitleye girilince 250 cc kanlı sıvı aspire edildi. Bu poşun sağdaki kornu ile bağlantılı olduğu ve regl kanının burada biriktiği anlaşıldı. Ortada kesiye devam edilerek kornular ortaya çıkarıldı. Her iki tuba ağzına 2 cm kalana dek kesiye devam edildi ve endometrium ortaya çıkarıldı. Poche çeperi mümkün olduğu kadar kesilerek çıkarıldı ve iyice küçültüldü. Aileden izin alınıp vaginal spekulum konuldu. Serviksten histerometri ile girilip tesbit edildi. Sağ kornu sola yaklaştırılarak önce endometrium 2-0 vicryl ile sütüre edildi. Kaviteye bir adet multiload spiral konuldu. Myometrium 2 kat separe 0 vicryl ile sütüre edildi. Mesane peritonu altına 1 adet penroz diren kondu. Batın temizlendi. Kanama kontrolü yapıldı ve batın klasik usulde kapatıldı (Resim 2).

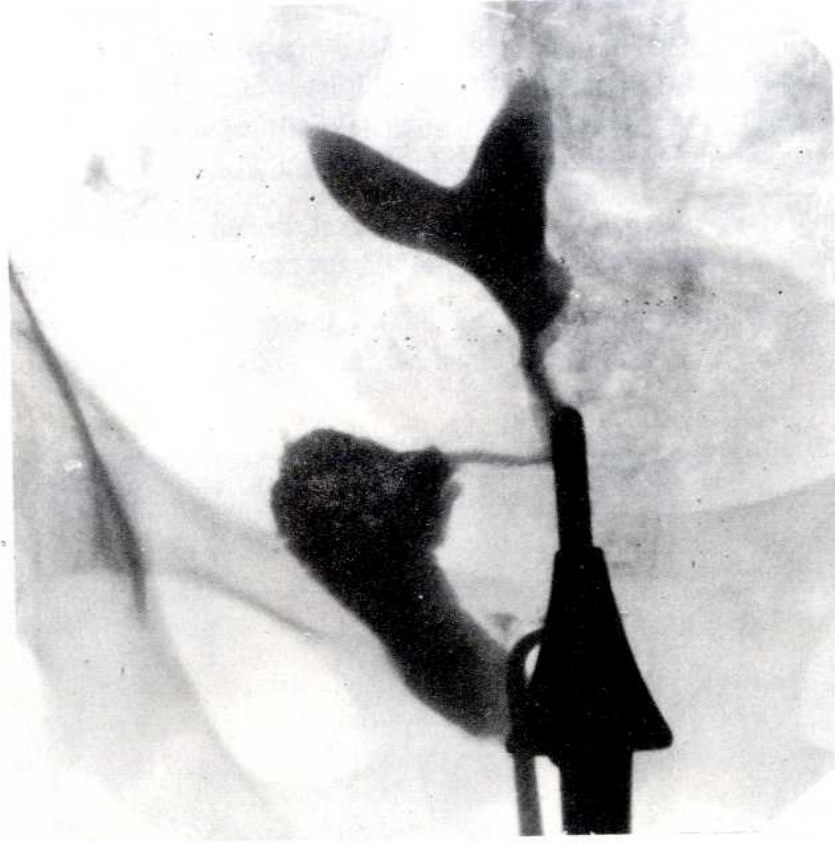


RESİM 2

Operasyon bittiğinde uterusun görünümü.

Patoloji raporu: Myometriuma ait düz kas dokusu. (3065/1989)

Post operatif 3. gün hastaya oral yoldan 1.25 mg/gün konjuge östrojen başlandı. Beşinci gün hidrotubasyon yapıldı. İşlem sırasında dirençle karşılaşılmadı. Hasta işlemden 1 saat sonra kasık ağrısından şikayet etti. Hasta 9. gün şifa ile taburcu edildi ve durumunu belirtir rapor tanzim edilerek verildi. Hastanın 1 ay sonra kontrole gelmesi istendi. Kontrol muayenesinde normal cesamette uterus tuşede tesbit edildi. 2 ay sonra spiral alındı. Dört ay sonra çekilen histerosalpingografi (Resim 3) de uterus normale yakın bicornuate görünümde bulundu. Sağ tuba mesiri görülüyor, sol kornuda spazm nedeniyle tuba görülemiyor ve servikal kanalın sağ gerisinde ilacın kaçak yaptığı poche görülüyordu. Hasta film çekimini takiben 24 saat kontrolde tutuldu, şikayeti olmadı ve taburcu edildi.



RESİM 3

Dört ay sonra çekilen histerosalpingografi görünümü.

TARTIŞMA

Konjenital uterin anomaliler seyrek olmakla beraber kadın için evlenmeden ya da evlendikten sonra sağlığı ve fertilité kabiliyeti açısından önemli problemler doğurabilmektedir. Bu vakada meydana gelen, şekilde olduğu gibi hematometra oluşumu sonrasında biriken menstruel artığın zaman zaman tubadan peritona geçişiyle endometriosis oluşma riski artmaktadır. Endometriosis belirgin olarak infertilite sebebi olabildiği gibi, izah edilemeyen infertil vakaların %50-55 kadarında da laparoskopi ve laparotomi ile saptanan etyolojik faktörünü meydana getirmektedir (7,8).

Bu tür vakalarda, bizim vakamızda olduğu üzere cerrahi müdahale yapılabildiği gibi, Rock serviksle bağlantılı olmayan poşun vagene cerrahi olarak açılmasıyla hem direnaj hemde regl kanının normal akabileceğini ileri sürmektedir (6). Hunt, uterin anomalili vakalarda en kolay çözüm için uygun şekilde rekonstruksiyon yapılmasını tavsiye etmektedir (9). Bu vakalarda rudimenter kornuda dış gebelik oluşma riski de gözden uzak tutulmamalıdır (2).

Takdim edilen vakada serviksin sağ yanında Histerosalpingografide görülen cerrahi olarak tam yok edilemeyen poştan dolayı şu anda bir şikayet söz konusu değildir. Bu

normaldir. Serolojik testlerden özellikle immün elektroforez (IEP), indirekt hemaglutinasyon (İHA) önemlidir. Kireçlenme durumunda radyolojiden yararlanır. Ultrason ve sintigrafi ise gerek tanıda ve gerekse tedavinin değerlendirilmesinde önemli yer tutarlar. Kesin tanı: iğne biyopsisi, laparoskopi ve nihayet laparotomi iledir.

Kesin tedavisi cerrahidir. Lobektomi ve parsiyel hepatektomi yapılabilir. Ayrıca medikal olarak benzimidazol türevleri (mebendazol, albendazol, flubendazol gibi) kullanılır.

Sık rastlanılan E.granulosus lezyonlarına karşılık daha seyrek görülen ve bölgemizdeki sıklığı hakkında bilgi sahibi olmadığımız E.alveolaris'li olgularımızın özelliklerini sunarak, konuya katkıda bulunmayı amaçladık.

VAKALARIN TAKDİMİ

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ile S.S.K. Konya Hastanelerinde tesbit edilerek, mebendazol ile tedavi edilen 3 karaciğer alveokokkozlu hasta sunuldu. Üçü de Konya çevresindeki kırsal alandan gelmişlerdi. İki erkek, biri kadın olan hastalarımızın yaş ortalaması 36 idi. Hastaların hepsinde sağ hipokondriumda ağrı ve hepatomegali, ikisinde lökositoz vardı. Karaciğer fonksiyon testleri hepsinde normaldi. Bir hastada serumda alkalin fosfataz değeri yüksek bulundu, ancak bilirübin değerleri normaldi. Hiçbir hastada direkt radyografide kalsifikasyon gözlenmedi ve rie grafileri de normal bulundu. Hiçbirinde bağıyumlu pasaj tetkiki anlamlı bir anormallik göstermedi. Bütün hastalardaki lezyonlar ve lokalizasyonları sonografik ve sintigrafik olarak saptandı. Kesin tanıları laparotomi ve biyopsi ile konulan hastaların kist evolusyonlarının takibi de keza sonografik ve sintigrafik olarak yapıldı (2-5 yıl süre ile).

Hastaların ameliyat öncesi bulguları Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların preoperatif değerlendirmesi.

Hasta	Cins	Yaş	Hepatomegali	Ağrı	Lökositoz
I.Ö. (1519)	E.	36	+	+	+
H.U. (7816)	K.	47	+	+	-
M.Ç. 6701016	E.	25	+	+	+

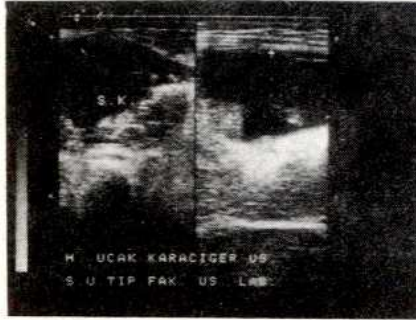
Ameliyatta, hepsinde hepatomegali doğrulandı. İki hastada hem sağ ve hem sol loblarda kist varken, birinde yalnız sağ lobda ve tek idi. Hepsinde de kist içinde nekroz alanları mevcuttu. Bunlardan birisinde bol pürülan materyal bulunması üzerine basit drenaj uygulandı. Vakaların hepsinde diagnostik biyopsi yapıldı. Diğer karın organları normal bulundu.

Lezyonların ameliyat bulguları Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2: Lezyonların ameliyat bulguları

Hasta	Ameliyat tarihi	Lezyonların ameliyat bulguları			
		K.C.	Sağ lob	Sol lob	Nekroz al.
I.Ö.	3.3.1987	+	+	+	+
H.U.	9.1.1987	+	+	-	+
M.Ç.	11.10.1985	+	+	+	+

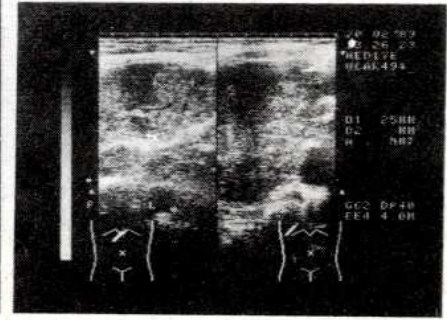
Her üç hastamıza da günlük kg. başına 40 mg. olarak, iki yıldan fazla bir süre ile mebendazol verildi. Hiçbir toksisite belirtisi veya karşıt reaksiyon gözlenmedi. Hastalarımızın belirli aralıklarla yapılan sonografik ve sintigrafik evlasyon takibi Resim 1, 2 ve 3'de görülmektedir.



Resim 1 a



Resim 1 b



Resim 1 c

Resim 1 a,b,c: Hastamız H.U.'nun bir ve iki yıllık aralarla alınan sonografik polaroid resimlerdeki bariz iyileşme.

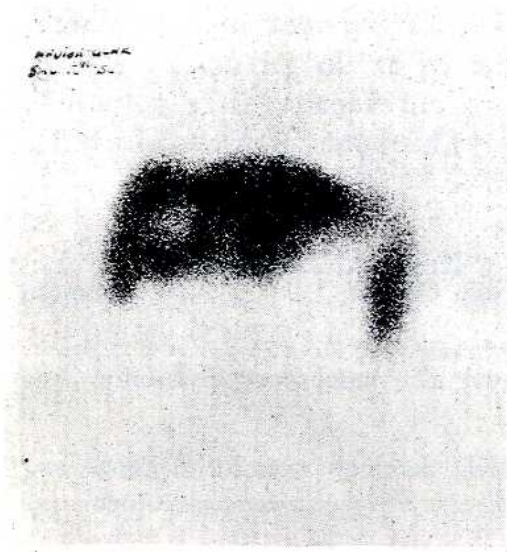


Resim 2 a



Resim 2 b

Resim 2 a,b: Hastamız I.Ö.'de iki yıl ara ile alınan sonografik polaroidlerde lezyonun gerilemesi.



Resim 3 a



Resim 3 b

Resim 3 a,b: Hastamız H.U'da iki yıl ara ile yapılan CT-Scan'deki bariz iyileşme.

TARTIŞMA

E.multilocularis'in meydana getirdiği infeksiyonlar, E. granulosus'a göre oldukça seyrek ve coğrafi özellikler gösterir. Irak ve Orta Doğu'da daha çok E.granulosus bildirilmekte ve E.multilocularis bildirilen yerlerin başında ise Türkiye gelmektedir. Ülkemizi sıra ile İran, Hindistan, Rusya, Alaska, Batı Almanya ve Kuzey Amerika izlemektedir.

Alveokokkozis (=Alveolar hydatidosis), tümöre benzer davranışlar gösterir. Yayılarak ilerler ve hastayı kaşeksiye sokar. Bu yüzden ayırıcı tanı ve tedavisi oldukça güç olabilmektedir. Kesin tedavisi, West ve ark. tarafından tarif edilen parsiyel hepatektomidir (4). Ama teknik olarak bu her zaman mümkün olamamaktadır. O zaman kemoterapi öne geçmektedir. Kemoterapide de E.granulosus'da olduğu gibi benzimidazol türevleri başarı ile kullanılmaktadır.

Mebendazole ile tedavi ilk defa 1978 yılında Wilson ve ark. tarafından akciğer metastazlı 4 E.multilocularis vakasına uygulanmıştır. Sonuçlar, metastatik lezyonlarda stabilizasyon ve bunların ikisinde regresyon yaparak cesaret vermiştir (5).

Mebendazole, gastrointestinal sistemden oldukça az emilen yüksek etkili bir antihelmintiktir. Albendazol ve flubendazol gibi diğer benzimidazol türevleri de yaklaşık aynı etkiye sahip olup, E. granulosus'un medikal tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (5,6,7).

Farelerdeki LD₅₀=1280 mg/kg/gün olan mebendazolu hastalarımıza 40 mg/kg/gün olarak ve en az iki yıl kullanmak üzere verdik. Altı aylık aralarla yapmış olduğumuz sonografik ve sintigrafik değerlendirmelerde, evolusyonun durduğunu ve kist kitlelerinin küçüldüğünü tesbit ettik (Resim-1,2,3).

Alveolar kist evolusyonunun değerlendirilmesinde bir diğer metod olan serolojik testler de yapılabilmektedir. Bizim yapmış olduğumuz 2-5 yıllık sonografik ve sintigrafik değerlendirmeler tatmin edici bulunmuştur. Burada kist çaplarında belirgin küçülmeler ve en azından büyümenin durması gözlenmiştir. Keza metastaz da gelişmeyerek hastaların

yakınmaları geçmiştir.

Sonuç olarak denilebilir ki, E.alveolaris'in tedavisinde: parsiyel hepatektominin teknik imkânsızlıklarında, 40 mg/kg/gün mebendazole ile en az iki yıl tatbik ve takip edilerek başarı sağlanabilir. Ayrıca, merkezi yerleşim ve intrahepatik safra yollarında basıya bağlı kolestaz varsa bilio-digestiv by-pass ve/veya perkütan transhepatik bilier drenaj yapılmalıdır (8,9).

KAYNAKLAR

1. Merdivenci A. Hidatidoz (Hidatik Kist Hastalığı). İstanbul: Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 1982: 280.
2. Pétavy AF et Deblock S. Connaissance du foyer Auvergnat d'échinococcose alvéolaire. Ann Parasitol Hum Comp 1983; 58:439-453.
3. Schantz PM, Wilson JF, Wahlquist SP, Boss LP and Rausch RL. Serologic tests for diagnosis and post-treatment evaluation of patients with alveolar hydatid disease (Echinococcus multilocularis). Am J Trop Med Hyg 1983; 32: 1381-1386.
4. Saidi F. Alveolar echinococcosis. In surgery of hydatid disease. London: WB Saunders, 1976: 377-387.
5. Al-Attar HK, Al-Irhayim B and Al-Habbal MJ. Alveolar hydatid disease of the liver: first care report from man in Iraq. Ann Trop Med Parasitol 1983; 77: 595-597.
6. Wilson JF, Davidson M and Rausch RL. A clinical trial of mebendazole in the treatment of alveolar hydatid disease. American Review of Respiratory Disease 1978; 118: 747-757.
7. Ünal AE, Tatkan Y, Kartal A. Kist hidatik tedavisinde mebendazol'un yeri. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1988; 4: 214-220.
8. Lassaque A, estavoyer JM, Minazzi H et al. Traitement de l'échinococcose alvéolaire humaine par le flubendazole. Etude clinique, morphologique et immunologique. Gastroenterol Clin Biol 1984; 8: 314-320.
9. Bret PM, Pallard P, Partensky C, Bretagnolle M et Blanchut P. Le traitement de la cholestase par sténose des voies biliaires intrahépatiques au cours de l'échinococcose alvéolaire. Gastroenterol Clin Biol 1984; 8:308-313.

DERLEMELER

AIDS'de AŞI SORUNU (Vaccination Problem in AIDS)

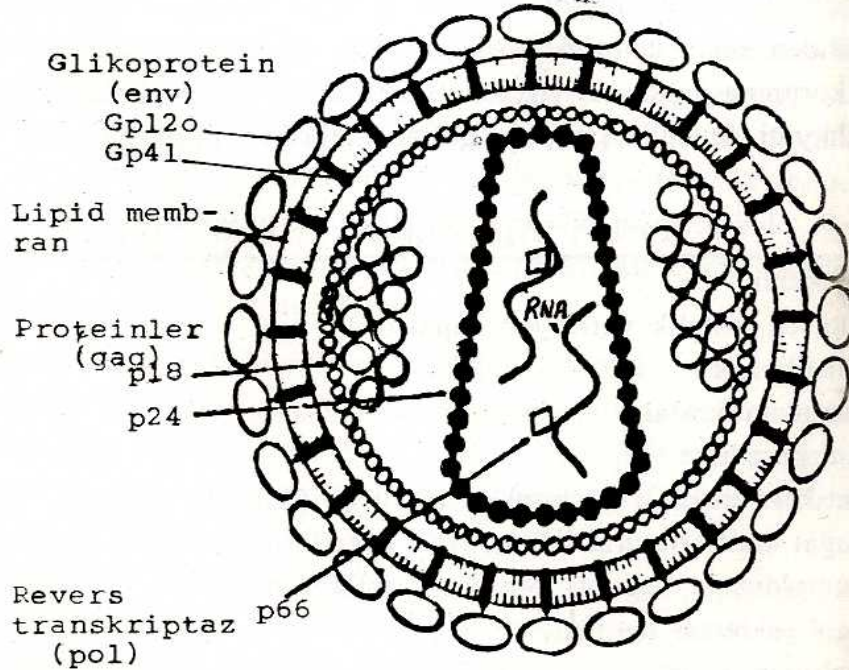
Dr. Murat GÜNAYDIN , Dr. Bülent BAYSAL, Dr. İbrahim Halil ÖZEROL
Dr. Mahmut BAYKAN

S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyolojisi A.B.D.

AIDS, bir retrovirüs olan HIV-1 ve HIV-2 adlı virüslerle oluşan infeksiyondan aylar ya da yıllar sonra irreversibl T helper hücre hasarına bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli fırsatçı infeksiyonlar ve malign hastalıklarla seyreden bir sendromdur (1, 2, 3).

HIV'in özellikleri:

AIDS'in etyolojik ajanı olan HIV, büyük bir virüs ailesi olan Retrovirüslerin lentivirüs alt familyasına ait çeşitli özelliklere ve patojenik potansiyele sahip bir virüsdür. 110-140 nm büyüklüğünde sferik yapıda, zarflı, tek sarmallı diploid RNA genomuna sahiptir. RNA'da saklı genetik bilgiyi, DNA'ya aktarmak için özel bir revers transcriptase enzimleri vardır. Bu enzim DNA transkripsiyonu sırasında kalıp olarak, virüs RNA'sını kullanır. İnfekte konak genomuna virüsün oluşturduğu DNA'nın integrasyon potansiyeli, HIV'in replikasyonu için şifre görevi yapar. HIV-1'in genomik yapısında 4 gen bulunmaktadır; env, gag, pol ve onc genleri (Şekil-1) (4,5,6,7,8,9).



Şekil 1. HIV-1'in major proteinleri (5)

İlberleşme Adresi: Dr. İ. Halil ÖZEROL S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyolojisi A.B.D.

KONYA

Zarf (envelope) proteini, iki tabakadan oluşan ve her virüste yaklaşık 100 civarında - çiviye benzer- çıkıntılar oluşturan glikoprotein (gp) yapıda bir tabakadır. Bu tabakaya gp160'ın dış kısmını yani çivi başına benzeyen kısmını oluştururken gp41 virüse ait lipit membranı deler. Bu yüzden gp41, transmembran glikoproteini olarak ad alır. Env proteini, birleştirme proteini olarak etki eder ve virüsün CD4 reseptörü taşıyan hücrelere bağlanmasını sağlar (4,5,8,9,10).

HIV-1'e ait gag geni, çekirdek proteinleri olan p18, p24 ve p15'i oluşturan p55'i kodlar. Protein 18 (p18), -protein matriks tabakasını oluştururken p24 proteini virüsün koni şeklindeki nükleokapsidini oluşturmaktadır.

Pol geni temel olarak üç ürünü kodlar; 1) DNA transkripsiyonu sırasında viral RNA'nın kalıp olarak kullanılmasını sağlayan 'revers transcriptase' enzimi, 2) Gen ürünlerinin proteolitik olarak işlenmesini sağlayan 'protease' enzimi ve 3) Konak DNA'sı içine viral DNA'nın integrasyonunu sağlayan 'endonuclease' ya da 'integrase' enzimidir (8,9).

Aşılama

Hücre içine giren HIV-1'in insan genomu ile birleşebildiği ve bilinmeyen bir süre sessiz kaldıktan sonra aktivite kazandığı bilinmektedir. Bu nedenle infekte bir kişide virüsü eradike etmek amacıyla antiviral tedaviden fayda beklenemez. Bu yüzden HIV-1 geçisi ve infeksiyonundan korunmak için risk altındaki kişilerin aşılanmaları gerekir (4, 10, 11).

HIV-1'e karşı güvenle kullanılacak etkili bir aşının geliştirilmesi etyolojik ajanın virolojik ve immünolojik özellikleri nedeniyle bir kompleks oluşturur (5). Moleküler biyoloji, immünoloji ve biyokimyadaki son gelişmeler, HIV-1 infeksiyonuna karşı immünizasyon sağlayacak yeni bir aşı geliştirilmesi açısından umut vericidir. Özellikle hayvan deneylerinde, maymunlara enjekte edilerek sağlanan immünizasyon, koruyucu immünite yönünden kesin kanıtlar vermiştir (10). Bugünkü şartlarda virüs infeksiyonuna karşı tam bir korunma sağlayan, yüksek etkili, ekonomik ve kolay uygulanan bir aşının geliştirilmesi hayati önem taşır. Aşı geliştirilmesiyle ilgili hususlar tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1: Aşı geliştirme ile ilgili hususlar

HIV-1 geçiş şekli
HIV-1'in yüksek genetik varyasyon kapasitesi
immünite özellikleri
-Nötralizan antikorlar
-Hücresele immünite
. Antikora bağımlı hücresele sitotoksikite (ADCC)
. Doğal katil (Natural Killer, NK) hücrelerinin sitolitik aktivitesi
. Komplemana bağımlı sitotoksik antikorlar
- Mukozal sekretuar immünite
immün patoloji riskleri
immünite artışı
Preklinik testler
-In vitro deneyler
-Hayvan deneyleri
-İnsanlardaki denemeler

HIV enfeksiyonu, serbest virüs partikülleri ya da infekte hücreler aracılığı ile nakledilir. Infekte bir hücre, infekte olmıyan ve yüzeyinde CD4 reseptörü taşıyan bir hücreye yanaşır. Sağlam hücrenin CD4 reseptörüne viral env'un bağlanması halinde, virüs -kan plazmasına temas etmeksizin- bir hücreden diğerine hücre membranları aracılığı ile geçer (4, 10, 12, 13, 14). Bu yüzden lenfosit ya da makrofajlarda gizlenen HIV-1'in cansız ya da proviral formlarına karşı hümoral antikorlar ve diğer immün reaksiyonlar etkisizdir. Ayrıca az sayıda virüs immün cevaptan kaçır ve herhangi bir viral replikasyon meydana gelirse konak hücreleri genomuna viral DNA'nın katılabilmesi için bir güç oluşur. Konak hücre sitokinlerini stimüle eden çeşitli faktörler, viral replikasyonu başlatır. T lenfositlerinde çoğalan ve belli bir birikime ulaşan HIV, hücrenin dış membranından tomurcuklanma yolu ile dışarı çıkar. Makrofajlar içinde çoğalan virüs partikülleri ise, endoplasmik retikulum içine tomurcuklanarak intrasellüler olarak toplanır (5).

HIV'in immün cevaptan kaçması dışında çok çeşitli antijenik varyasyon göstermesi, aşı geliştirilmesini etkileyen diğer bir faktördür (9). HIV-1'in yüksek oranda mutasyona uğraması sonucu birçok farklı yapıda virüs türleri meydana çıkmakta ve hazırlanan aşılardan bunların hepsine karşı etki gösterememektedir (15). Aşı hazırlanmasında en önemli antijen kaynağı zarf proteinleridir. Zarf yapısında bulunan gp120 üzerinde, sabit ve değişken bölümler bulunur. Bu bölgeler HIV-1'e karşı gelişen nötralizan antikorlar için antijenik yerlere sahiptir. HIV-1 isolatlarında en fazla değişme gösteren yer, hipervariabl olarak isimlendirilen amino terminal kısımda lokalizedir. Env genindeki buna benzer sıra değişimleri virüsün konak immün tarama mekanizmalarından kaçmasını sağlar (4,5). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, aynı hastadan izole edilen virüsler arasında bile önemli antijenik varyasyonlar tesbit edilmiştir. Farklı coğrafik bölgelerde antijenik varyasyon daha da belirginleşir. Bu genetik ve antijenik çeşitliliğe, enfeksiyon süresince izole edilen her virüste rastlanır. Daha kötüsü farklı dokulardan izole edilerek bir konağa nakledilen virüs, biyolojik ve moleküler özellikleri bakımından değişme gösterir. Virüs ayrıca doku tropizmi de gösterdiğinden immün sistemden kaçarak CD4 reseptörü taşıyan hücrelere ve santral sinir sistemine yayılabilmektedir. HIV, immün yetmezlik sonucu çeşitli fırsatçı enfeksiyon tablolarına yol açarken özellikle T helper (Th) hücrelerinde aşırı immün cevap oluşması için gerekli olan antijen sunan hücreleri de infekte eder. Antijen sunan (dendritik) hücreler ve makrofajlar major hedeflerdir.

HIV-1'e karşı immün cevabı etkileyen diğer faktörler, etyolojik ajan/ajanlara ait özellikler ve kişiye ait özellikler olarak sınıflandırılabilir. Etiyolojik ajan(lar)a ait özellikler; virüsün giriş yolu, vücuda giren virüs sayısı, enfeksiyona sebep olan virüs ve bu virüsün ileri nesillerinin virülansı yanında sonradan enfeksiyona katılan patojenlere bağlıdır. Kişiye ait özellikler; kişinin yaş, cins, genetik özellikleri, nütrisyonel durumu ve altta yatan immünolojik bozukluklardır. Bu faktörler, virüs çoğalmasını ve enfeksiyonun ortaya çıkma süresini etkiler. Bu sürede gelişen çeşitli hücresel ve humoral bağışıklık cevapları virüs çoğalmasını yavaşlatır. Virüsün çoğalmayı kontrol eden yardımcı genleri de çoğalmayı, uygun aktivatör sinyaller gelinceye kadar erteliyebilir (12). Latent dönemdeki virüsten enfeksiyöz virüs meydana gelmesi için birkaç ön şart gerekir. Bunlardan biri zarf prekürsörü gp160'ın gp120 ve gp41'e ayrılması ve ikincisi gag protein prekürsörü olan p55'in matür enfeksiyöz virüslerde bulunan p17, p24 ve p15'e proteolitik olarak bölünmesidir (5).

Nötralizan antikorlar, virüs replikasyonunu bloke ederek ya da kısıtlayarak viral hastalıklara karşı koruyucu rol oynarlar. AIDS'li hastalarda nötralizan antikor titreleri yükselir (16). HIV-1'e karşı gelişen nötralizan antikorlar, direkt olarak viral zarfın gp120'sine karşıdır. Bazen çekirdekdeki gag proteinlerine karşı da oluşur (4). Nötralizan antikorlar, yalnız bir HIV türüne spesifiktir (17). Kişiyi HIV infeksiyonuna karşı koruyamaz (18).

Hücrel immünitinin HIV-1 infeksiyonlarındaki rolüne dair bilgiler çok azdır. anti HIV-1 immün cevapların, HIV-1'le infekte hücreleri yoketme ve viral replikasyonu önlemede gerekli olduğu düşünülmektedir.

1- Antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC); Burada efektör T lenfositleri rol oynar. Effektör lenfositler Fc reseptörleri taşır. Lenfokin salgılar. Ayrıca sitotoksiste olarak bilinen, infekte hücreleri öldürebilme yetenekleri vardır (19). Fc reseptörleri, immünglobulin (Ig) sınıfı antikorları bağlar. Böylece viral gen ürünleri taşıyan Ig kaplı hedef hücreler tahrip edilebilir. ADCC aktivitesine sahip antikorların serumda görülebilme sıklığı AIDS'lilerde (%70), normal kişilere (%30) göre daha fazladır (20).

2-NK hücrelerinin sitolitik aktivitesi; Sağlıklı HIV-1'le infekte kişilerde AIDS'lilere göre daha yüksektir (21).

3-T hücrelerinin sitotoksik aktivitesi; Yüzey fenotipi CD8+ olan sitotoksik T(Tc) hücreleri, yüzeyinde sınıf I MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülü taşıyan hedef hücreleri yokeder. Buna sitotoksiste denir (22). Tc hücreleri, virüsle infekte hücreleri tanıma ve yoketme kabiliyetindedir (23,24). Böylece virüsün hücreden hücreye yayılması kısıtlanır. HIV-1 seropozitif kişilerde, HIV-1 gag ve env proteinlerine spesifik Tc hücreleri tesbit edilir. Hücrel sitotoksiste, HIV'le infekte sağlıklı kişilerde, AIDS'lilere göre daha yüksektir. CD8+ lenfositler hem sayıca hem de Th hücrelerine oranla artmıştır (21, 25).

4- Komplemanın aracılık ettiği sitotoksik antikorlar; Hücreyle birleşen antikor, komplemanın etkisiyle hücrenin erimesine (Sitoliz) neden olur. Sitotoksik antikorlar IgM ve IgG yapısındadır. Virüs çıkarmaya başlayan bir hücreyi öldüren bu antikorlar, hem hastalıktan korunmada hemde hastalığın iyileşmesinde önemli rol oynarlar.

Mukozal sekretuar immünite; Mukozal sekreyonlarda bulunan antikorlar (sIgA), HIV-1'le infekte kişilerin tükürük, semen ve genital sekresyonlarında tesbit edilmiştir (4, 26,27). Bir çalışmada parotis sekresyonlarında, HIV-1 gp160, gp120 ve viral env ürünlerine karşı oluşan IgA sınıfı antikorlar tesbit edilmiştir (28).

HIV-1 infeksiyonundan koruyan ideal bir AIDS aşısı, virüsün tüm antijenlerine ve mümkün olan bütün antijenik variantlarına karşı koruyucu özellikte olmalı, ancak doğal infeksiyonla meydana gelen ağır immünolojik etkileri ortaya çıkarmamalıdır. Ayrıca aşı kolay verilebilmeli, ucuz olmalı, stabl kalmalı ve kolayca hazırlanabilmelidir. Bazı aşı şekilleri tablo-2 de gösterilmiştir.

AIDS'e karşı aşı hazırlamada en sık olarak genetik mühendisliği ya da rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen virüsün subünitik proteinleri kullanılır (9). Bu şekilde aşı hazırlamanın bazı avantajları vardır; 1) Rekombinant proteinlerden hazırlanan aşı ile aşılama, genetik materyal kullanılmadığından güvenlidir. 2) Saflaştırılan rekombinant proteinler, virüsle infekte hücrelerden elde edilen saflaştırılmış nativ proteinlere

göre daha etkili olarak üretilir, ve 3) Bir zarf sırasına ait nötralizan epitoplara sahip sentetik peptidler hazırlanabilir.

HIV-1 subünit aşuları ile ilgili birkaç özellik daha vardır. Bunlardan birincisi; Zarf gibi bir tek viral protein (antijen)'in konak immün sistemi tarafından yapısal olarak tanımlanamaması ya da antijenin tesbit edilememesi halinde, yeterli immünojen olmayabilir. İkincisi; subünit aşuları, HIV-1'in multibl variantlarından ziyade sadece bir türüne karşı koruyucu etkidir. Bu yüzden koruyucu immüniteyi stimüle etmede, tek bir peptid ya da protein yerine bir çok antijen kombinasyonunun kullanılması gerekir (10, 29, 30).

Tablo-2: AIDS aşı şekilleri (5, 9).

HIV-1 seronegatif kişilerin immünizasyonu
Subünit preparasyonları;
Rekombinant zarf glikoproteinleri (gp120, gp160)
Nativ zarf glikoproteinleri
Sentetik zarf peptidleri
Sentetik 'core' proteinleri
Canlı non-HIV rekombinantlar (Vaccinia veya adenovirüs)
inaktif (ölü) HIV-1 aşısı
Canlı attenüe (nonpatojenik) HIV-1 türleri
Anti-idiotipe'ler
Pasif immünizasyon
HIV-1 seropozitif kişilerin immünizasyonu
inaktif HIV-1 virüs aşısı
Non HIV-1 aşularla hiperimmünizasyon

REKOMBİNANT ZARF (ENV) PROTEİNLERİNDEN HAZIRLANAN SUBÜNİT AŞILAR

İnsanlarda ilk denenen aşı preparasyonu, bir rekombinant env gen ürünüdür. HIV-1 gp160 geni, baculovirüs genomuna sokulmuş ve rekombinant baculovirus gp160'ı saf-laştırıldıktan sonra insekt hücre hattında kültürü yapılmıştır. Bu aşı nötralizan antikörleri stimüle etmiş, toksik etki görülmemiştir (31, 32).

NATİV ZARF (ENV) PROTEİNLERİNDEN HAZIRLANAN SUBÜNİT AŞILAR

Gp120, nötralizan antikör oluşmasını sağlayan ve gruba spesifik sellüler cevap oluşturan immünojenik bir T hücre epitopuna sahiptir (33) Toksik etkileri yok ancak nativ HIV-1 ürünlerinin oluşturulması laboratuarda çalışanlar için tehlikelidir (34).

SENTETİK ZARF (ENV) PEPTİDLERİNDEN HAZIRLANAN SUBÜNİT AŞILAR

HIV-1 proteinlerine ait peptid segmentlerin kimyasal yollardan sentezi ve diğer materyallerle kontamine etmeden peptid antijenlerinin elde edilmesi mümkündür. İmmünojenik peptidler arasında C21E ve PB1 sayılabilir. Gp120'nin santral küçük bir bölümüne karşı oluşan antikörler, C21E için bildirildiği gibi virüs replikasyonunu bloke ettiği ve ADCC'ye aracılık ettiği gösterilmiştir. PB1, ise E.coli'den çıkarılan gp120 nin 180 amino asitlik bir peptid kısmıdır. Keçilerde yüksek titrelere kros-nötralizan antikörler oluşturur.

SENTETİK 'CORE' PROTEİNLERİNDEN HAZIRLANAN SUBÜNİT AŞILAR

HIV-1'in çekirdek proteini p17, sentetik olarak hazırlanabilir. HIV-1'le infekte ancak asemptomatik kişilerde, AIDS ya da ARC lilere göre daha yüksek titrelerde anti-p24 antikorları bulunur. Sentetik p17 proteini ile tavşanlarda, nötralizan antikorların geliştiği tesbit edilmiştir.

CANLI NON-HIV VIRÜS REKOMBİNANTLARI (Vaccinia ve adenovirus)

HIV-1 env proteinine ait bir gen kodu, HIV-1 proteininin üretilmesine yardım eden taşıyıcı bir non-HIV virüsüne aktarılabilir. Bu amaçla kullanılan taşıyıcı virüsler; Smalpox aşısı için kullanılan vaccinia virüs ve adenovirüslerle meydana gelen respiratuar hastalıklara karşı immünizasyonda kullanılan attenüe adenovirüslerdir (35, 36).

Vaccinia virüs DNA'sı içine HIV-1'den elde edilen gp160/120 yi kodlayan genler yerleştirilmiştir. Bu şekilde gp160 taşıyan rekombinant vaccinia virüs aşısı, AIDS'le ilgili hastalardan elde edilen serumlarla immünpresipitasyon reaksiyonu vermiş ve saflaştırılmış rekombinant HIV-1 vaccinia aşısının tek bir doz inoküle edilmesi sonucu farede gp120'ye karşı antikorlar elde edilmiştir. Komple HIV gp160 env geni taşıyan rekombinant bir vaccinia virüsü ile immünize edilen primatlarda, HIV-1 env proteinlerine karşı hücrel immün cevaplar elde edilir. Meydana gelen nötralizan antikorlar immünizasyonu göstermekte ancak enfeksiyona karşı konağı koruyamamaktadır.

Vaccinia virüs genomu, içine IL-2 gibi bir lenfokin geni yerleştirilirse virüs daha attenüe hale gelir. IL-2, antijenik stimülasyon sırasında CD4 lenfositlerince salgılanır. HIV-1 virüsünün immünsüpressif ve belkide sitopatik etkisi, env proteinine ait 6 birimlik bir sıradan ileri gelir. Bu sıra IL-2 yapısına benzer (37). Bu yüzden antijenle birlikte IL-2'nin verilmesi, humoral immüniteyi artırabilir (38). IL-2 taşıyan canlı viral aşılarla bağlı olarak gelişen komplikasyonlar yok denecek kadar azdır (36).

ÖLDÜRÜLMÜŞ (İNAKTİVE) VIRÜS AŞILARI

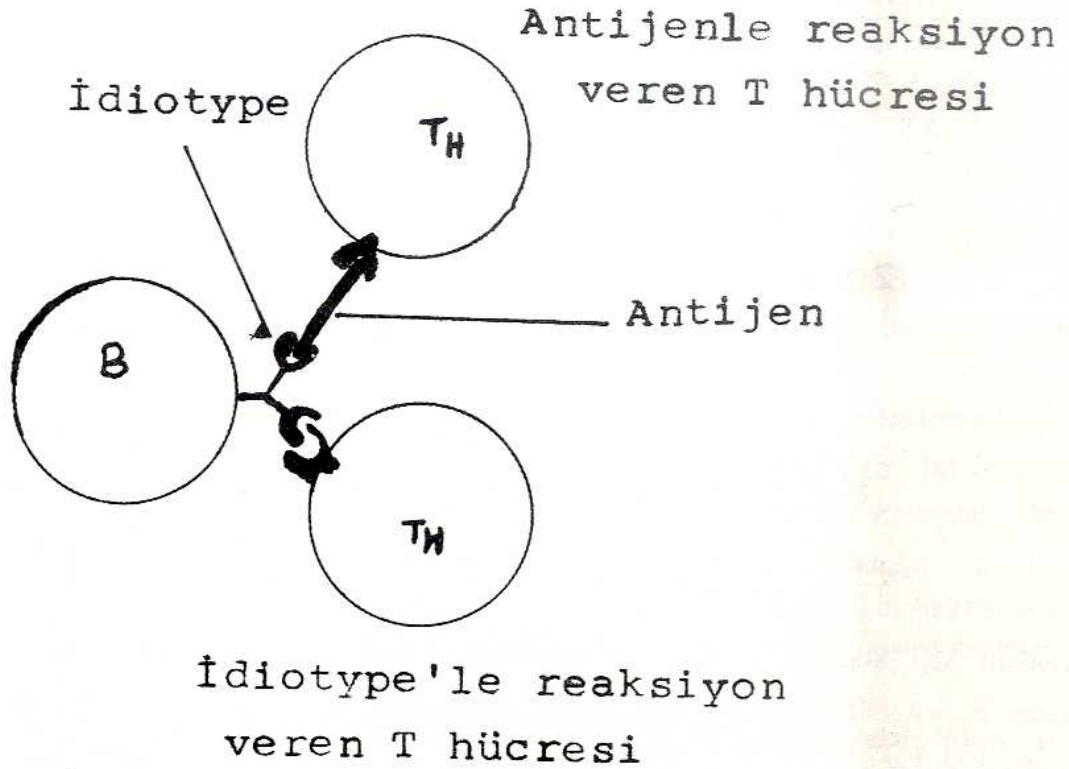
HIV-1'e karşı güvenli bir aşı hazırlanmasında, virüsün infektivitesini azaltmak (inaktive etmek) için viral nükleik asidin parçalanması gerektiği gibi koruyucu immünite gelişmesi için de antijenlerinin korunması gereklidir. Virüsün inaktivasyonu; Formalin, psoralen, β propionolactone, irradiasyon ya da ısı kullanılarak sağlanır. Bu şekilde hazırlanan ve rhesus maymunlarını Simian AIDS (SAIDS)'e karşı koruyan, inaktif (öldürülmüş) bir aşı geliştirilmiştir (30).

NONPATOJENİK VARIANTLAR

Genetik mühendisliği sayesinde replikasyon kapasitesi azaltılan fakat diğer antijenleri korunan nonpatojenik variantlar geliştirilmiştir. Bu şekilde X10-1 diye adlandırılan bir HIV-1 mutanı elde edilir. X10-1, infekte hücrelerde replike olur fakat normal şartlarda T lenfositlerini öldüremez. Buna benzer nonpatojenik bir mutant, inaktif virüs aşısı hazırlanmasında kullanılabilir. Böylece patojenik virüsle hazırlanan aşıya göre, hastalık oluşumu daha azdır.

HIV-1 isolatları CD4'ü reseptör gibi kullanır. Bu özellikten yararlanarak antikor bazlı aşılar hazırlanabilir. Bu esasa göre hazırlanan anti-CD4 idio-type'teki bir aşı, CD4 antijeni taklit eder ve HIV-1 env proteinine bağlanır. İdiotipik reaksiyonlarda, bir B hücresi

iki Th hücrelerine bağlanır. Bazı regülatör T hücreleri, B hücresi yüzey antijenine bağlanarak hedef hücre gibi reaksiyon verirken diğerleri antiidiotip reseptör gibi davranır. (bkz. Şekil 2).



Şekil - 2: Idiotype reaksiyon (30).

PASIF İMMÜNÖTERAPİ

HIV-1'le infekte annelerden doğan infantlarda HIV-1 infeksiyonundan korunmak, HIV-1'le infekte kişilerde AIDS ya da ARC gelişmesini önlemek amacıyla pasif immünoterapi düşünülebilir (9). Bu amaçla, HIV-1'le infekte bireylerden, anti HIV-1 globulin ekstraktları elde edilir. Ancak yapılan hayvan deneylerinde virüs alımı ile viremi bulguları ya da sero-konversiyon arasında geçen inkübasyon periyodunu etkilemediği görülmüştür.

HIV-1 SEROPOZİTİF KİŞİLERİN İMMÜNİZASYONU

HIV-1'le infekte kişilerin ve gelişmekte olan ülkelerdeki HIV-1'le infekte annelerden doğan bebeklerin korunmasıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. HIV-1 infeksiyonu ile hastalığın gelişmesi arasındaki uzun süre gözönüne alınırsa bu çalışmaların önemi daha iyi anlaşılır. Hepatit B virüs gibi araya giren bir postinfeksiyon, sağlıklı HIV-1 taşıyıcılarında immünolojik bozukluğun ilerlemesini önleyebilir. Bu etki HIV-1 ve HIV-1 üreten hücreleri tahrip eden sitotoksik mekanizmalardan ileri gelebilir. Başarılı olunursa HIV-1, infekte hücrelerde proviral formda kalır ve latent infeksiyon meydana getirir.

Bir çalışmada AIDS'li hastaların %11'inde ARC'lilerin %50'sinde ve HIV seropozitif asemptomatik kişilerin %63'ünde rekombinant (gp120, gp41) env ve 'core' (p24) peptidlerine karşı lenfoproliferatif tipte spesifik hücresel cevaplar geliştiği gözlenmiştir (20).

NON HIV-1 AŞILARLA HİPERİMMÜNİZASYON

Kronik nonspesifik hiperimmünizasyonla, HIV-1 semptomları düzelebilir. Yapılan bir çalışmada, HIV-1'le infekte 4 hastaya 3-12 ay süre ile haftada 3 defa sc olarak inaktif polio aşısı verilmiş ve yorgunluk, lanfadenopati ya da pamukçuk'ta gerileme olduğu tesbit edilmiştir. Buradaka potansiyel risk, CD4+ lenfositlerde virüs ekspresyonunu hızlandırabilen, non HIV-1 immünojenlerle antijenik stimülasyon ve sonuçta bunların yok edilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. Cecil essentials of Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 620-626.
2. Bilir N. AIDS epidemiyolojisi. Akalın HE, Kansu E, eds. 'Human immunodeficiency virus' infeksiyonu. Ankara: Güneş Kitabevi, 1989:1-7.
3. Douglas RG. Acquired immunodeficiency syndrome. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1029.
4. Clements ML. Aids vaccines. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1112-1121.
5. Schild GC, Minor PD. Human immunodeficiency virus and AIDS: challenges and progress. Lancet 1990; 335: 1081-1084.
6. Timbury MC. Notes on Medical virology. New York: Churchill Livingstone, 1986: 127-133.
7. Serter F, Serter D. Klinik viroloji. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1986: 443-451.
8. Blaese RM, Lane EC. AIDS and other immunodeficiency diseases in: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 1373-1380.
9. Koff WC, Hoth DF. Development and testing of AIDS vaccines. Science 1988, 241: 426-432.
10. Alsan S. AIDS virüsünün hücre içi serüvenleri. Bilim ve Teknik 1989; 22:265.
11. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Omston LN, eds. Medical microbiology. California: Middle East Edition, 1989: 529-539.
12. Bologsle DP. AIDS etkenine karşı korunma ve erken girişim. (JAMA 1989; 261: 3007-3013 ten çeviri). Gelişim JAMA 1990; 3:3.
13. Takeda A, Tuazon CU, Ennis FA. Antibody-enhanced infection by HIV-1 Via Fc receptor-Mediated entry. Science 1988; 242:580-583.
14. Kansu E. Akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS)'nun immünoopatogenezi. Akalın HE, Kansu E, eds. 'Human immunodeficiency virus' infeksiyonu. Ankara: Güneş kitabevi, 1989: 20-32.
15. Barnes DM. Broad issues debated at AIDS vaccine workshop. Science 1987; 236:255-257.
16. Vujcic LK, Shepp; DH, Klutch M, et al. Use of a sensitive neutralization assay to measure the prevalence of antibodies to the human immunodeficiency virus. J Inf Dis 1988; 157: 1047-1050.
17. Zagury D, Leonard R, Fouchard M, et al. Immunization against AIDS in humans. Nature 1987; 326: 249,250.
18. Ijunggren K, Moschese V, Broliden PA, et al. Antibodies mediating cellular stage in children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. J Inf Dis 1990; 161:198-202.
19. Söylemez Y. T lenfositlerin fonksiyonları. Klinik Gelişim 1990; 3:638-641.

20. Readdy MM, Griego MH. Cell-mediated immunity to recombinant human immunodeficiency virus (HIV) antigens in HIV- infected populations. *J Inf Dis* 1989; 159:120-122.
21. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmoner consequences of congenital and acquired primer immunodeficiency states. *Clinics in chest medicine*. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1989; 10: 507-509.
22. Ruacan Ş. Akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS) ve kanser. Akalın HE, Kansu E, eds. 'Human immunodeficiency virus' infeksiyonu. Güneş Kitabevi, 1989:68-74.
23. Walker BD, Chakrabarti S, Moss B, et al. HIV- spesifik cytotoxic T lymphocytes in seropozitive individuals. *Nature* 1987; 328: 325-328.
24. Plata F, Autran B, Martins LP, et al. AIDS virus-spesific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. *Nature* 1987;328: 328-330.
25. Alsan S. Bütün yönleriyle AIDS. *Bilim ve Teknik* 1989; 262:12-15.
26. Belec L, Georges AJ, Steenman G, Martin PMV. Antibodies to human immunodeficiency virus in the semen of heterosexual men. *J Inf Dis* 1989; 159: 324 - 327.
27. Belec L, Georges AJ, Steenman G, Martin PMV. Antibodies to human immunodeficiency virus in vaginal secretions of heterosexual women. *J Inf Dis* 1989; 160: 385-391.
28. Archibald DW, Barr CE, Torosian JP, McLane MF, Essex M. Secretory IgA antibodies to human immunodeficiency virus in the parotid saliva of patients with AIDS and AIDS-related complex. *J Inf Dis* 1987; 155;4:793-796.
29. Kansu E. Akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS): immünolojik tedavi yaklaşımları. Akalın HE, Kansu E, eds. 'Human immunodeficiency virus' infeksiyonu. Ankara: Güneş kitabevi, 1989: 75-82.
30. Newmark P. Problems with AIDS vaccines. *Nature* 1986; 324:304-305.
31. Blaese RM, Lane EC. AIDS and other immunodeficiency diseases. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 1373-1380.
32. Barnes DM. Obstacles to an AIDS vaccine. *Science* 1988; 240:719-721.
33. Arthur LO, Pyle SW, Nara PL, et al. Serological responses in chimpanzees inoculated with human immunodeficiency virus glycoprotein (gp120) subunit vaccine. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 8583-8587.
34. Wright K. AIDS protein made. *Nature* 1986; 319:525.
35. Redfield RR, Wright DC, James WD, Jones TS, Brown C, Burke DS. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *New Eng J Med* 1987; 316:673-676.
36. Ramshaw LA, Andrew ME, Phillips SM, Boyle DB, Coupar BEH. Virus/IL-2 recombinant infection. *Nature* 1987; 329:545-546.
37. Reiher WE, Blalock JE, Brunek TK. Sequence homology between required immunodeficiency syndrome virus envelope protein and interleukin 2. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:9188-9192.
38. Flexner C, Hugin A, Moss B. Prevention of vaccinia virus infection in immunodeficient mice by vector-directed IL-2 expression. *Nature* 1987;330:259-262.
39. Jandl JH. *Blood Textbook of heamatology*. 2nd ed. Boston/Toronto. Little Brown Company. 1987:530.

SİGARA ve ÇOCUK (Smoking and Child)

Dr. Halûk YAVUZ

S.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.

Son yıllarda sigaranın kanser ve diğer bazı hastalıklara sebep olarak, insan sağlığını tehdit etmesinin kesinleşmesinden sonra, birçok ülkede sigaraya karşı kampanyalar yoğunlaştırılmış ve bu ülkelerde sigara içme oranı önemli derecede azalma göstermiştir. Yurdumuzda ise maalesef tüketilen ve ithal edilen sigara miktarı giderek artmaktadır. Bu sigaranın zararına uğrayacak insanların çoğalması demektir. Bu zarara uğrayacaklar sadece aktif olarak sigara içen erişkinler değil, aynı zamanda anne karnındaki fetus, bebekler ve çocuklardır. Bu yazıda sigaranın çocuk sağlığı ile ilgili bazı etkilerinden bahsedilecektir. Sigaranın diğer etkilerinin de yer alacağı bir kitapçığın parçası olarak bu yazı hazırlanmıştır.

Sigara ve Konjenital Malformasyonlar

Bebeklerin %2'si major bir malformasyonla doğar. Bu major malformasyonlar tıbbi, cerrahi veya estetik açıdan önemli olan malformasyonlardır. Konjenital malformasyonların bilinen sebepleri olarak tek gen hastalıkları, kromozomal anormallikler, multifaktöryel geçiş gösteren bozukluklar, teratojenler, çevre ile ilgili faktörler (amniotik bant gibi) sayılabilir. Bu malformasyonların yaklaşık %40'ının sebebi belli değildir. Teratojenlerin bilinen sebepleri; bazı ilaçlar (talidomit, fenitoin vs.), annede diabetes mellitus olması, Hg ve Pb gibi bazı metaller, intrauterin enfeksiyonlardır (1). Annenin gebeliğinde sigara içmesi doğum ağırlığını azaltan bir teratojen olarak bilinmektedir. Acaba sigaranın teratojenik tesiri bu kadarla mı kalmaktadır, yoksa dikkatlerden kaçan başka tesirleri de var mıdır?

1971 de yayınlanan bir yazıda sigara içen annelerin çocuklarında konjenital kalp hastalığı sıklığının içmeyenlere göre daha fazla olduğu belirtildi (2). Daha sonra aynı metodlar kullanılarak yapılan bir başka araştırma bunu doğrulamadı (3). 1978 de yayınlanan bir başka çalışmanın sonucuna göre, hamileliğinde günde 20'den fazla sigara içen annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon oranı, içmeyenlere göre 1,6 misli fazladır (4). Yine aynı yıl yayınlanan bir başka raporda bu sıklığın daha yüksek (2,3 misli) olduğu belirtilmiştir (5). Bu konuda yapılmış yaklaşık 87000 bebeğin incelendiği, geniş prospektif bir araştırmanın sonucu "sigara içme konjenital malformasyonlarda önemli bir artışa yol açmamaktadır" şeklindedir (6). Bir başka araştırmacı ise yaptığı 2 ayrı araştırmada sigara içenlerin bebeklerinde doza bağlı olarak yarı damak ve dudak anomalisinde ortalama 2 misli artış bulmuştur (7, 8).

Bütün bu araştırmaların sonuçlarına bakarak sigaranın konjenital malformasyon yapıcı

yapmadığına dair kesin hüküm vermek mümkün gözükmemektedir. Fakat malformasyon yapabileceğine dair yayınlara güvenerek, malformasyonlar yapan bir teratojen olduğunu söylemek bu konuda iyimser olmaktan daha iyidir.

Sigara ve Fetal Ağırlık

Sigaranın fetusun ağırlığını azalttığı, birbirini destekleyen araştırmalarla kesineleşmiştir. 1959 da hamileliğinde düzenli olarak sigara içen annelerin bebeklerinin 170 gr daha düşük ağırlıkla doğduğu bildirildi (9). 2 sene sonra yayınlanan prospektif bir çalışmada multigravidaların 2500 gramdan düşük ağırlıklı çocuk doğurma ihtimalinin sigara içenlerde %18,4, içmeyenlerde %11,2 olarak bulunduğu, primigravidalarda ise bu farkın istatistiki açıdan önemsiz olmakla beraber mevcut olduğu tesbit edildi. Yine aynı araştırmanın bir sonucu da sigara içen multigravidaların bebeklerinin doğum ağırlığının 194 gram daha az olmasıdır. Primigravidalarda ise bu farklılık 2 gram olarak bulunmuştur (10). İçilen sigara başına fetusun ağırlık kaybı; anne içerse 9,2 gr, baba içerse 6,1 gr olarak hesaplanmıştır. Bu kayıplar birbirinden bağımsızdır (11).

Sigara içen hamilelerin, hamilelikte sigarayı bırakmaları fetusun ağırlığını 92 gr ve boyunu 0,6 cm artırmaktadır (12). Fakat bu artış anne yaşı ilerlemişse, annenin önceki bebekleri düşük doğum ağırlığı ile doğmuşsa daha az olmaktadır (13).

Sigara ve Gebelik Süresi

Bu konudaki araştırmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. 2 ayrı yazıda sigaranın gebelik süresini önemli sayılabilecek derecede etkilemediği ifade edilmiştir (10,12). Fakat bu araştırmacıların araştırdıkları gruplardaki vakaların sayısı azdır (yaklaşık 900 ve 3000 civarında). Vaka sayılarının çok büyük olduğu (30000 ve 50000 civarında) araştırmalarda ise gebelikte içilen sigara sayısının gebelik süresini etkilediği belirtilmiştir (14,15). Bu araştırmalara göre annenin sigarayı günde 1 paketten az veya çok içmesine bağlı olarak bebeğin 37-38 haftadan daha az intrauterin süre sonucu doğma ihtimali %20-50 arasında artmaktadır. Prematür doğum oranı, 33 haftalıktan küçük fetuslar için daha da yükselmekte, %60'a kadar çıkmaktadır.

Sigara ve Spontan Düşükler

Annenin hamileliğinde sigara içmesinin spontan düşük yapma oranını artırdığı bildirilmiştir (5). Bu artış annenin yaşı ve sigara içme oranına göre değişmektedir. Günde 20'den fazla sigara içen bir kadının spontan düşük yapma oranı, içmeyenlere göre 1,7 defa daha yüksektir (5).

Sigara ve Fetus, İnfant Mortalitesi

Sigaranın fetus ve infant mortalitesini artırdığı birçok yayında belirtilmiştir (10,14). 360.000 doğum ve 6300 fetus+infant ölümünün incelendiği büyük bir araştırmanın sonuçları bu konuda bize bilgi verebilir (16). Buna göre primiparlarda günde 1 paketten az sigara içilmesi mortaliteyi %25, fazla içilmesi %56 artırmaktadır. Multiparlarda ise içilen sigara sayısı ile ilgili olmaksızın, fetus+infant mortalitesi %30 daha fazladır. Yine aynı araştırmada sigara içen gebe kadınların sigarayı bırakmaları halinde fetus+infant mortalitesinin %10 azalacağı tahmin edilmiştir.

Sigara içen annelerden doğan çocukların 14 yıl boyunca yapılan takibinde de, çeşitli

sebeplere bağlı mortalite oranı 1,5 misli fazla bulunmuştur (17). Hamileliğinde sigara içen annelerin bebeklerinde "ani bebek ölümü sendromu" sıklığının, normalden 4 misli daha fazla olabileceği belirtilmiştir (18).

Sigara ve Plasentayla İlgili Komplikasyonlar

Plasenta previa, abrupsiyo plasenta gibi komplikasyonlar fetusun hayatını tehlikeye atan önemli hastalıklardır. Meyer ve arkadaşlarının (14) yaptığı araştırmada, gebelikte 1 paketten az veya çok sigara içilmesine bağlı olarak plasenta previa tehlikesinin %25 ile %92, abrupsiyo plasentanın %23 ile %86 oranında artış gösterdiği tesbit edilmiştir.

Sigaranın Fetusu Etkileme Mekanizmaları

Sigaranın fetusu etkileme mekanizmaları olarak çeşitli fikirler ileri sürülmüştür. Bu mekanizmaların bazıları veya hepsi fetusu etkiliyor olabilir. Ayrıca henüz tesbit edilememiş yollarla da tesir edebilir.

1) Erişkin insanlardan sigara içenlerde ortalama vücut ağırlığı, içmeyenlerden 2,7 Kg daha düşüktür (19). Sigaranın vücut ağırlığını azaltıcı tesiri hamilelikte de görülür. Hamileliğin 8. ayındaki kadınlardan sigara içenlerde, gebelikte kazanılan ağırlık 1 Kg daha azdır (12). Bu durum bebeğin ağırlığında azalmaya yol açabilir.

2) Sigara içen annede karboksihemoglobin miktarı içmeyenlerden 3 misli fazladır. Aynı artış fetusta da olmaktadır. Artan karboksihemoglobin miktarı fetusun oksijeninde azalma yapacaktır (hipoksi). Fetal dokuların oksijene ihtiyaçlarının fazla olduğu bilinmektedir. Hipoksinin doğum ağırlığını azaltıcı tesiri, yüksek rakımlı yerlerde yaşayanların bebeklerinin doğum ağırlığının düşük olması sebebiyle bilinen bir husustur (20).

3) Fetusun dış tesirlerden en çok etkilendiği dönem gebeliğin ilk aylarıdır. Bu dönemde embriyonun vücut pH'sının hafif alkali olduğu ve annenin alacağı toksik maddeler, eğer asit özelliğinde ise bebek vücudunda nisbeten birikip uzun süre kalabileceği, bu şekilde organogenesisin kötü yönde etkilenebileceği bildirilmiştir (21). Sigara içindeki asidik maddeler bu şekilde tesir edebilir.

4) Kimyasal maddeler ve ilaçların detoksifikasyonunda sitokrom P-450 enzim sistemi önemli rol oynar. Sigara içen gebelerin plasentalarında P-450 monooksijenaz aktivitesi artmaktadır. Halbuki sigara içen ve bebekleri anomalili doğan bazı annelerin plasentalarında monooksijenaz aktivitesi düşük bulunmuştur. Bu annelerde toksik maddelerin detoksifiye edilmesinde yetersizlik olduğu ve bunların malformasyonlu bebek doğurma ihtimalinin arttığı düşünülebilir (22). Detoksifikasyon yetersizliği genetik yapıya bağlı olabileceği için, malformasyon ihtimalinin çok fazla olmamasını açıklayabilir.

5) Sigara plasental kan akımını azaltmakta, plasental villus ve umbilikal damarlarda yapısal değişikliklere sebep olmakta, umbilikal damarlarda vasokonstriksiyon yaparak fetus beslenmesini bozmaktadır (23).

Sigaranın Postnatal Dönemde Çocuk Sağlığına Olan Bazı Etkileri

Gebelikte sigara içilmesinin çocuk sağlığına olan olumsuz etkileri her zaman kendisini gösterebilir. Bulunulan çevrede sigara içilmemesi bu olumsuz tesirlerin hepsini önleyemez.

-Intrauterin dönemden itibaren sigaraya maruz kalan çocuklar 14 yaşına kadar takip

edilmiş ve her yaşta kontrollere göre daha kısa boylu bulunmuştur (24). Anne gebeliğinde sigara içmese bile sigara içilen ortamda bulunan çocukların boyları daha kısa kalmaktadır (25).

-Fetusun intrauterin dönemde günde 10'dan fazla sigaraya maruz kalması çocukta sonradan kanser gelişme ihtimalini %50 artırmaktadır. Wilms tümörü, non-Hodgkin lenfoma ve akut lenfoblastik lösemide bu tehlike 2 misline çıkmaktadır (26).

-Annenin hamileliğinde sigara içmesi çocuğun davranışlarını mental ve motor durumunu etkileyebilir. Bu çocuklarda perinatal dönemde nörolojik sekele yol açan olaylar (hipotermi, kafa içinde kanama, prematürite, plasental komplikasyonlar) daha fazla görülür. Bunun sonucunda mental retardasyon, epilepsi, serebral palsi gibi hastalıklar daha fazladır, okul başarıları daha düşüktür (17, 24). Annenin sigara içtiği ve içmediği gebeliklerinden doğan kardeşler incelendiğinde hiperaktivite, dikkatsizlik, heceleme ve okuma testlerinde azalma, gebelikte sigaraya maruz kalanlarda daha fazla görülmektedir (27). Bu çocuklarda EEG anormallikleri de daha siktir. Anne hamileliğinde sigarayı bırakırsa çocuğunun kavrama kabiliyeti (cognitive) yükselmektedir (28). Evinde sigara içilen çocuk pasif içici durumuna gelir. Bu çocuklar daha sinirli, ürkektirler (29).

KAYNAKLAR

1. Holmes LB. Congenital malformations, teratogens. In: Behrman RE, Vaughan VC, Nelson WE, eds. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia: WB Saunders, 1987: 268-273.
2. Fedrick J, Alberman ED, Goldstein H. Possible teratogenic effect of cigarette smoking. Nature 1971; 231: 529-530.
3. Yerushalmy J. Congenital heart disease and maternal smoking habits. Nature 1973; 242: 262.
4. Kelsey JL, Dwyer T, Holford TR, Bracken MB. Maternal smoking and congenital malformations: an epidemiological study. J Epidemiol Community Health 1978; 32: 102-107.
5. Himmelberger DU, Brown WB, Cohen EN. Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. Am J Epidemiol 1978; 108: 470-479.
6. Shiano PH, Klebanoff MA, Berendes HW. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. Teratology 1986; 34: 65-71.
7. Khoury MJ, Weinstein A, Panny S, et al. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a population-based study. Am J Public Health 1987; 77: 623-625.
8. Khoury MJ, Farias MG, Mulinare J. Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring. Am J Dis Child 1989; 143:333-337.
9. Lowe GR. Effect of mothers smoking habits on birth weight of their children. Br Med J 1959; 2:673-676.
10. Frazier TM, Davis GH, Goldstein H, Goldberg ID. Cigarette smoking and prematurity: a prospective study. Am J Obstet Gynecol 1961; 81: 988-996.
11. Rubin DH, Krasilnikoff PA, Leventhal JM, et al. Effect of passive smoking on birth weight. Lancet 1986 (Aug 23); 2:415-417.
12. Sexton M, Hebel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth

- weight. JAMA 1984; 251:911-915.
13. Hebel JH, Nowicki P, Sexton M. The effect of antismoking intervention during pregnancy: an assessment of interactions with maternal characteristics. Am J Epidemiol 1985; 122:135-148.
 14. Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. Am J Epidemiol 1976; 103:464-476.
 15. Shiano PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. JAMA 1986; 255:82-84.
 16. Kleinman JC, Pierre MB, Madans J, et al. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. Am J Epidemiol 1988; 127: 274-282.
 17. Rantakallio P, Koiranen M. Neurological handicaps among children whose mothers smoked during pregnancy. Preventive Medicine 1987; 16: 597-606.
 18. Bulter MG, Greenland S, Kraus JF. Chronic fetal hypoxia and sudden infant death syndrome: Interaction between maternal smoking and low hematocrit during pregnancy. Pediatrics 1990; 86:535-540.
 19. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: Analysis of NHANES II. Am J Public Health 1987; 77: 439-444.
 20. Anonymous. Smoking hazard to the fetus. Br Med J 1973; 5850:369-370.
 21. Nau H, Scott WJ. Weak acids may act as teratogens by accumulating in the basic milieu of the early mammalian embryo. Nature 1986; 323:276-278.
 22. Manchester DK, Jacoby EH. Decreased placental monooxygenase activity associated with birth defects. Teratology 1984; 30: 31-37.
 23. Karaaslan S. Sigaranın fetal kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri. S.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 1989; 5:308-311.
 24. Rantakallio P. A follow-up study to the age of 14 of children whose mothers smoked during pregnancy. Acta Paediatr Scand 1983; 72:747-753.
 25. Rona RJ, Chinn S, Florey CDV. Exposure to cigarette smoking and children's growth. Int J Epidemiol 1985; 14: 402-409.
 26. Stjernfeldt M, Berglund K, Lindsten J, Ludvigsson J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. Lancet 1986; 1: 1350-1352.
 27. Naeye RL, Peters EC. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. J Amer Coll Obstet Gynecol 1984; 64: 601-607.
 28. Oski FA. 1987 year book of pediatrics. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987: 276
 29. Moorhead R. Passive smoking and young children's health. Aust Fam Phys 1988; 17:158-162

ÇINKONUN İNSAN SAĞLIĞINDAKİ ROLÜ (The Role of Zinc in Human Health)

Uzm. Abdülkerim K. BALTACI, Dr. Neyhan ERGENE, Dr. Hüseyin UYSAL
S.Ü.T.F. Fizyoloji A.B.D.

Canlıların yapısında yer alan elementlerin sayısı bugün için 90'ın üzerindedir. Esansiyel elementler, eser elementler ile major veya makro elementler olarak ayrılmaktadır. Esansiyel eser elementler dokularda çok küçük miktarlarda bulunan, dokunun yaş ağırlığının 1 gramına ancak pikogram veya mikrogram gibi çok küçük oranda isabet etmelerine karşın, hayat için gerekli ve önemli elementlerdir. Eser veya iz (trace) elementlerden bugün 14-15'i esansiyel olarak kabul edilmektedir (1). Bugüne kadar en çok incelenen elementler bakır (Cu), demir (Fe), iyod (I) iken, son zamanlarda, özellikle tıpta güncel araştırma konusu olanlardan biri de çinko (Zn) dur (1). Çinko ilk kez yüzyılı aşkın bir süre önce Raulin tarafından siyah ekmek mantarının (*Aspergillus Niger*) büyümesindeki etkisinin belirlenmesiyle önem kazanmasına rağmen, insan beslenmesindeki ve tıptaki rolü yakın geçmişte ortaya konmuştur (2). Çinkonun büyüme, gelişme ve enzim aktiviteleri için gerekli olduğu, ilk defa 1934'de yapılan çalışmalarla açıklanmış, Keilin ve Mann'ın 1940 yılında çinko ihtiva eden karbonik anhidraz enzimini bulmalarıyla bu alana olan ilgi artmıştır (3). Ancak insanlarda çinko noksanlığı 1960'lara kadar tarif edilememiştir. Konuyla ilgili ilk çalışmalar, büyüme dönemindekilerde beslenmeye bağlı cücelik sendromunun Mısır ve İran'da çocuklarda da görülmesiyle başlar (4).

Yapılan araştırmalarla, birçok enzim sisteminde çinkonun anahtar rol oynadığı belirlenmiştir. Çinkonun 200 kadar enzimin aktivitesinde veya yapısında rol oynadığı bilinmektedir. İlk bulunan karbonik anhidraz enziminde %0.33 oranında mevcut olan çinko, bundan başka karboksipeptidaz, alkalen fosfataz, DNA polimeraz, timidin kinaz, alkol dehidrogenaz, triptofan, desmolaz gibi önemli enzimlerde de bulunmaktadır (4). Çinkonun ayrıca çeşitli enzimlerde kofaktör olarak rol oynadığı da bilinmektedir (1). Vücuttaki çok sayıda enzimin çinkoya bağımlı olmasından dolayı, nukleik asit sentezi, protein, karbonhidrat ve lipid metabolizması ile ilgili pek çok reaksiyon için esansiyel olarak bulunması gerekmektedir. Nukleik asit ve protein entezi ile ilgili fonksiyonlarından dolayı, hücre gelişmesi, büyümesi, mitotik bölünmesiyle yakından ilişkilidir (3). Çinkonun metabolik rolü enzimlerle sınırlı olmayıp, hücre membranlarının yapı bütünlüğünün korunmasında da önemlidir. Yapılan çalışmalar, çinkonun bazı hormonların esansiyel bir komponenti olduğunu göstermiştir (1). Bir çok biyolojik aktiviteye karışan ve insan çevresinde sık rastlanan bir element olan çinkonun toksisitesi düşük olup, vücutta depo yeri yoktur. Bu sebeple de diyetten günlük olarak alınması gerekir (5,6). Çinkoya olan ihtiyaç kiloya, yaşa ve büyüme hızına bağlı olarak değişir (4).

Dünya Sağlık Teşkilatının günlük çinko ihtiyacı hakkındaki yayınladığı değerlere göre, günlük ihtiyacın bebeklerde 3-5 mg, çocuklarda 10 mg, yetişkinlerde 15 mg, gebe-

Haberleşme Adresi: Uzm. Abdülkerim K. Baltacı, S.Ü. Tıp Fak. Fizyoloji A.B.D. KONYA

lerde 20 mg ve emziren kadınlarda 25 mg kadar olduğu bildirilmiştir (7). Organizmaya diyetle alınan çinkonun yaklaşık %30'u ince barsaktan absorbe olur, %70 kadarı feçesle dışarı atılır (8). Vücuttaki toplam çinko miktarı 2.5 gram kadardır ve bu miktar ince barsakta çinkonun absorpsiyonu ile sabit tutulmaya çalışılır. Bu hassas dengedeki bozukluk günler geçtikçe çinko eksikliği şeklinde sonuçlanır (8). Çinkonun absorpsiyonu özellikle duodenum ve proksimal jejunumdan olmakta, pankreas orijinli olduğu tahmin edilen, çinkonun mukozadan karşıya transportunu kolaylaştıran bir ligand ile bu absorpsiyon işlemi kolaylaşmaktadır. Bu ligandın kimyasal yapısı tam olarak anlaşılmamakla beraber, büyük bir ihtimalle prostoglandine benzer bir madde ve pikolinik asit olma ihtimali yüksektir. Emilim muhtemelen aktif taşınma yoluyla olmaktadır (3). Yapılan araştırmalarda ince barsağı kaplayan mukozada sistin'den zengin metallothionein olarak bilinen, bakır, çinko ve kadmiyumu nonspesifik olarak bağlayarak dolaylı şekilde aşırı çinko emilimini engelleyen bir protein bulunmuştur. Bu da çinko homeostazisi için önemli bir mekanizmadır (9).

Vücuttaki toplam çinko miktarının %0.05'den azı plazmada bulunur. Plazma çinkosunun %50'si gevşek ve kolayca ayrılabilir biçimde albumine, %7'si aminoasitlere, %43'ü alfa globulinlere sıkı olarak bağlıdır (10). Vücuttaki geriye kalan çinko ise hemen hemen bütün dokulara yayılmıştır. En yüksek doku çinko düzeyi retinada ve spermatozoalardadır. Vücut çinkosunun %20'si deridedir (4,5,11,12). En hassas ölçüm yöntemi olan Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresi ile yapılan ölçümlerde çinkonun plazmadaki miktarı 70-150 mg/dl olarak bildirilmiştir (13,14).

Organizmadaki çinko eksikliği çeşitli hastalıklarla ortaya çıkabildiği gibi, diyetteki çinko kaynağına bağlı olarak da değişir. Genellikle et ve balık bilinen en iyi çinko kaynağı olup, hayvansal proteinlerdeki çinko, bitkisel olanlara göre daha iyi absorbe edilmektedir. Tahılların işlenmesi sırasında çinko kaybolmaktadır. Yeterli hayvani ürünlerin yokluğunda, rafine besinler, ekmek, hububat ve baklagil içeriği fazla olan besinlerin tüketilmesi, bu tohumlarda bulunan fitik asitin çinko ile bir bağ teşkil ederek, emilim bakımından çinkoyu elverişsiz hale getirmesi çinko yetersizliğine yol açmaktadır. Bu nedenle başlıca tahıl proteinleriyle beslenen toplumlarda çinko eksikliği belirtileri de yaygın olarak görülmektedir (2,4,15). Çinkonun canlı organizmalarda protein-enerji metabolizmasında rol oynayan enzim sistemlerine girdiğinin anlaşılması gerek beslenme yetersizliği, gerekse bazı hastalıklara bağlı olarak absorpsiyon bozuklukları nedeniyle organizmaya girişinin kısıtlanmış bulunması ve bu durumların yarattığı immün yetmezlik belirtileri araştırmacıların ilgisini, beslenme-çinko-timus-immün yetmezlik ilişkilerini daha derinliğine araştırmaya itmiştir (1).

Çinkonun Tablo 1'de sunulan hayat için önemli olan fonksiyonlarından biri de, immünite üzerine olan etkisidir. Çalışmalar, çinkonun immün sistemde önemli ve spesifik bir regülatör rolü oynadığını hem *invivo* hem de *invitro* olarak göstermiştir (16-23). Çinko malabsorpsiyonu ile karakterize Fresian cinsi sığırlarda timus atrofiye uğramakta, T-lenfosit fonksiyonları bozulmakta ve hayvanlar enfeksiyondan kaybedilmektedir (22, 24). Bunun insanlardaki benzeri olan ve otozomal resesif geçiş gösteren saf çinko eksikliği hastalığı olarak klasikleşen akrodermatitis enteropatika da da ağır immün yetmezlik gözlenmekte, bu durum ancak çinko takviyesiyle giderilebilmektedir (25, 26, 27).

Tablo 1: Çinkonun hayat için önemli fonksiyonları

Metallo-Enzimlerin yapısına girer (200'den fazla enzim için gerekli)
Protein metabolizmasına etkisi (DNA, RNA, AA sentezi)
İmmün sisteme etkisi (hücrel immünite ve timus ağırlıklı)
Endokrin sistem ile ilişkisi
 Hipofiz
 Pankreas
 Gonadlar
 Tiroid
Embriyogenezle ve fütal gelişme ile ilgili
Kemik kollegeni ve kalsifikasyonu
Bio-membranları stabilize eder
Normal keratogenezis için gerekli

Deneysel çinko eksikliği birçok hayvan modelinde araştırılmış (fare, sıçan, kobay, sığır, maymun vs) ve çeşitli immün bozukluklar bulunmuştur. Ayrıca insan deneyleri de bunu desteklemiştir. İlginç olarak bu değişiklikler, gıdaya çinko eklenmesiyle geriye dönmekte yani düzeltilebilmektedir. Çinkonun invitro sistemlerde insan ve hayvan lenfositlerini aktive ettiği birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Bu gün çinko doğal bir T-lenfosit mitojeni olarak kabul edilmektedir (28).

Çinko eksikliğinin immün sistem üzerindeki etkisi özellikle timusta olmak üzere lenfoid organların atrofisi, T-lenfosit sayısında ve mitojen cevabında azalma, geç tip aşırı duyarlık reaksiyonlarında baskılanma ile karakterizedir. Ayrıca Di George sendromu, baş, boyun, meme, bronş kanserleri, lösemi, Hodgkin hastalığı, kronik hepatit, alkolik siroz, enfeksiyon hastalıkları, Diabetes Mellitus, Down sendromu, eritema multiforme, allerjik hastalıklar, Anoreksia Nervosa, Wilson hastalığı, Crohn hastalığı (ileitis terminalis) gibi durumlarda değişik oranlarda çinko eksikliği görülmektedir (5, 12, 27, 29, 30, 31, 32, 33). Yaş ilerlemesine bağlı olarak plazmadaki çinko seviyesinin de önemli ölçüde azaldığı gözlenirken, yaşlılara çinko takviyesi yapıldığı zaman immün fonksiyonların düzeldiği, geç tip aşırı duyarlık reaksiyonlarının belirginleştiği tesbit edilmiştir (34, 35, 36).

Çinko eksikliğinin teşhis edildiği durumlarda (Tablo 2), tedavinin temel esası eksik çinkonun yerine konulmasıdır. Tedavide tavsiye edilen günlük doz, oral olarak kg başına

Tablo 2: Çinkonun eksikliğinde görülen klinik bulgular

Büyümede gerilik
Seksüel gelişmede gecikme
Anoreksia
Koku ve tad duyusunda azalma
Libido kaybı, hipogonadizm
Diare
Dermatozlar
Anemi
Saç büyümesinde zayıflık veya alopesi

1 mg çinko verilmesi şeklindedir. Asetat tuzlarının tedavide sülfat tuzlarından daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Anemilerle birlikte görülen çinko eksikliklerinde elementler arası olumsuz ilişkilerden sakınmak için ağız yoluyla verilecek çinkoya 2/1 oranında demir eklenmesi tavsiye edilmektedir (7, 37).

İmmünitede dikkat edilecek önemli bir husus, çinko eksikliğinin immün yetmezliğe yol açmasına karşın, fazlalığının da immün sistemi olumsuz etkilemesidir.(19).

İnsan sağlığı ve çinko üzerine ilave edilebilecek son bir husus, çinkonun immün bozuklukların düzeltilmesindeki olumlu etkilerinin yanısıra, kanser ve yaşlanma olaylarında da potansiyel değeri olabilecek bir tedavi yöntemi gibi görülmeye başlanmış olmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Çavdar AO. Çinko ve immünite. Türk Hematoloji Derneği XIX. kongresi. Bursa: 23-25 Şubat 1987: 32-47.
2. Taçoş A. Deneysel çinko eksikliğinde timustaki histopatolojik ve elektronmikroskopik değişiklikler. GATA Bülteni 1982; 24: 201-217.
3. Kutlu R. Tip I diabetes mellitusta serum çinko ve bakır metabolizması. S.Ü.Tıp Fak.Uzmanlık Tezi, 1988.
4. Şeyhani C, Adem N. Pediatriye beslenme. Kültür Yayınları İstanbul: Zafer Matbaası, 1983: 106-108.
5. Fraker PJ, Jardieu P, Cook J. Zinc deficiency and immune function. Arch Dermatol 1987; 123: 1699-1701.
6. Dreno B, Vandermeeren MA, Boiteau HL, Stalder JF, Barriere H. Plasma zinc is decreased only in generalized pustular psoriasis. Dermatologica 1986; 173: 209-212.
7. Ercan M, Ceylan A, Köylü H. Sağlıkta ve hastalıkta çinkonun rolü ve önemi. Fizyoloji Bülteni 1989; 5:256-260.
8. Schneider CL, Nordlund DJ. Prevalence of vitamin and mineral supplement use in the elderly. J Family Pract 1983; 17:243-247.
9. Jackson MS. Zinc homeostasis in man. Br J Nutr 1984; 199-208.
10. Foote JW. Albumin bound and zinc concentrations in the sera of healthy adults. J Clin Pathol 1984; 37: 1050-1054.
11. Leonard A, Gerber GB, Leonard E. Mutagenicity carcinogenicity and teratogenicity of zinc. Bio-medical Division 1986; 168:343-353.
12. Fraker PJ, Haas SM, Luecke RV. Effect of zinc deficiency on the immune response of the young adult A/J mouse. J Nutr 1977;107:1889-1895.
13. Mayo Clinic Diet Manual. Philadelphia: WB Saunders Company, 1971.
14. Tietz NW. Clinical guide to laboratory tests. Tokyo: WB Saunders Company, 1983: 516.
15. Prasad A. Discovery and importance of zinc in human nutrition. Fed Proc 1984; 43: 2829-2834.
16. Allan JI, Korchik W, Kay NE, MacClain CJ. Zinc and T-lymphocyte function on in hemodialysis patients. Am J Clin Nutr 1982; 36: 410-414.

17. Bach JF. The multifacted zinc dependency of the immune system immunology today. Elsevier North Holland Biomedical Press 1981;2:225.
18. Beisel WB. Single nutrients and immunity. Am J Clin Nutr Supp 1982; 35: 449-451.
19. Chandra RK. Excessive intake of zinc impairs immune responses. JAMA 1984; 252: 1443-1446.
20. Chandra S, Vyas D, Chandra RK. Trace elements immunity and susceptibility to infection. Nutr Res Suppl 1985; 1: 693-699.
21. Golden MHN, Golden BE. Zinc and delayed hypersensitivity reactions. Nutr Res Supp 1985; 1:700-709.
22. Good RA. Nutrition and immunity. J Clin Immunol 1981; 1: 3-11.
23. McClain CJ, Kasarskis JR, Allen JJ. Functional consequences of zinc deficiency. Progress Nutr Sci 1985; 9: 195-226.
24. Moynahan EJ. Zinc deficiency and cellular immune deficiency in acrodermatitis enteropathica in man and zinc deficiency with thymic hypoplasia in fresian calves: a possible genetic link. Lancet 1975; 2: 710.
25. Fernandes G, Nair M, Onoe K, Floyd R, Good RA. Impairment of cell mediated immunity functions by dietary zinc deficiency in mice. Proc Natl Acad Sci 1979; 76: 457-461.
26. Oleske JM, Westphal ML, Shore S, Gorden D, Bogden JD, Nahmias A. Zinc therapy of depressed cellular immunity in acrodermatitis enteropathica. Am J Dis Child 1979; 133: 915-918.
27. Wouve JP, Gelderen HH, Bos JH. Subacute zinc deficiency in children with recurrent upper respiratory tract infection. Eur J Pediatr 1987; 146:293-295.
28. Chvapil M. Effect of zinc on cells and biomembranes. Med Clin North Am 1976; 60: 799-812.
29. Çavdar AO, Babacan E, Gözdaşoğlu S, Erten J, Cin Ş, Arcasoy A. Zinc and energy in pediatric Hodgkin's disease in Turkey. Cancer 1987; 59:305-309.
30. Good RA, West A, Fernandes G. Nutritional modulation of immune responses. Federation Proc 1980; 39:3098-3104.
31. Kruis W, Rindfleisch GE, Weinzierl M. Zinc deficiency as a problem in patients with Crohn's disease and fistula formation. Hepato-gastroenterol 1985; 32:133-134.
32. Luecke RW, Simonel CE, Fraker PJ. The effect of restricted dietary intake on the antibody mediated response of the zinc deficient A/J mouse. J Nutr 1978; 108:881-887.
33. Neldner KH, Hambidge KM. Zinc therapy in acrodermatitis enteropathica. New Eng J Med 1975; 229: 879-882.
34. Duchateau J, Delepese G, Vrijens R, Collet H. Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune response of old people. Am J Med 1981; 70: 1001-1004.
35. Lindeman RD, Clark ML, Colmore JP. Influence of age and sex on plasma and red-cell zinc concentrations. J Gerontol 1971; 26: 358-363.
36. Baltacı AK. Yaşlılarda hücresel bağışıklığın çinko sülfatla artırılması. S.Ü. Tıp Fak. Uzmanlık Tezi, 1988.
37. Mitchell K. Oral iron and the bioavailability of zinc. Br Med J 1983; 287: 1629-1632.

6. CİLT YAZAR İNDEKSİ (VOLUME 6. AUTHOR INDEX)

- Acar A, Erkul İ, Demirel S, Acar H, Çora T, Gönen M S. 45,X/46,X,i(Xq) ve 46,X,i(Xq) Karyotipine Sahip İki Olgunun Değerlendirilmesi (Evaluation of Two Cases With 45,X / 46,X,i (Xq) and 46,X,i(Xq) Karyotypes), 315
- Acar A bk (see) Çalışkan Ü ve ark. (et al).
Sert Ü ve ark. (et al).
- Acar A bk (see) Akyürek C ve ark. (et al).
- Acar H bk (see) Acar A ve ark. (et al).
Çalışkan Ü ve ark. (et al).
- Açıkgözoğlu S bk (see) Karaaslan S ve ark. (et al).
Öğmegül A ve ark. (et al).
- Akhan G bk (see) İlhan N ve ark. (et al).
Öğmegül A ve ark. (et al).
Yeniterzi M ve ark. (et al).
- Akkuş İ, Aköz M, Kaptanoğlu B, Çiğli A. Bölgemizde Yaşayan Sağlıklı Şahıslarda Plazma Bakır, Çinko ve Magnezyum Değerleri ile Eritrosit İçi Bakır ve Çinko Seviyelerinin Araştırılması (Determination of Plasma Copper Zinc and Magnesium Levels and Intraerythrocytic Copper and Zinc Levels of Healthy Subjects), 409
- Aköz M bk (see) Akkuş İ ve ark. (et al).
- Akyürek C, Çapar M, Soysal S, Acar A. İyi Huyulu Serviks Uteri Lezyonlarında Krioterapi ve Koterizasyonun Tedavi Değeri Açısından Karşılaştırılmaları (Comparison of Electrocautery and Cryosurgery for the Treatment of Benign Disease of the Cervix Uteri), 369
- Soysal S, Çapar M, Ödev K. Fetal Biparietal Çap ve Femur Boyu Ölçümüyle Fetal Ağırlık ve Cinsiyet İlişkisi (The Relation Between Fetal Weight and Sex with the Measurement of the Fetal Biparietal Diameter and the Femur Length), 376
- Soysal S, Çapar M, Karabacak H. Bir Vaka Nedeniyle Uterus Bicornus Unicollis Et Rudimentarius (Uterus Bicornus Unicollis et Rudimentarius: A Case Report), 414
- Akyürek C bk (see) Baykan M ve ark. (et al).
- Argon A bk (see) Arslan A ve ark. (et al).
- Arıkan Y bk (see) Kartal A ve ark. (et al).
- Arslan A, Paydak F, Turhan A B, Yorulmazoğlu E İ, Argon A, Özkal E. Orta Anadolu Bölgesinde 7868 Vakada Konjenital Major Malformasyonların Sıklığı Üzerinde Bir Çalışma (The Incidence of Congenital Major Malformations in Central Anatolia: A Study of 7868 Newborns), 211
- Arslan M bk (see) Bozoklu H ve ark. (et al).
Semerciöz A ve ark. (et al).
Yılmaz K ve ark. (et al).
- Atalık A bk (see) Endoğru H ve ark. (et al).
- Avşar F bk (see) Yavuz H ve ark. (et al).
- Balevi Ş bk (see) Endoğru H ve ark. (et al).
- Baltacı A K, Ergene N, Divanlı Y, Uysal H, Gedikoğlu G. Çocuklarda Yüzme Egzersizinin Bazı Solunum Parametrelerine Etkisi (The Effects of Swimming Exercise on Some Respiratory Parameters on Children), 184
- Ergene N, Özkal Z E, Divanlı Y, Şengil A Z, Gedikoğlu G. Yaşlılarda Hücresel Bağışıklığın Çinko Sülfatla Artırılması (Increase of Cell Immunity in the Elderly by Zinc Sulphate Supplementation), 307
- Ergene N, Uysal H. Çinkonun İnsan Sağlığındaki Rolü (The Role of Zinc in Human Health), 444
- Baltacı A K bk (see) Uysal H ve ark. (et al).
- Başöz A bk (see) Özer B ve ark. (et al).
- Baykan M, Baysal B, Akyürek C, Çapar M. Konya ve Çevresinde Primer İnfertil Kadınlarda Antichlamydia İlgili Antikoru Prevalansının Elisa Yöntemi İle Tesbiti (Detection of Antichlamydia Antibody Prevalence by Elisa in Primary Infertile Women Around Konya), 287
- Baysal B, Tuncer İ. 1989-1990 Yıllarında S.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesine Müracaat Eden 5576 Hasta Gaitasında Parazit Araştırması (Parasitological Examination of Feces Samples from 5576 Patients Admitted to the Hospital of Selçuk University School of Medicine Between the Years of 1989-1990), 337
- Baykan M bk (see) Baysal B ve ark. (et al).
Günaydın M ve ark. (et al).
- Baysal B, Özerol İ H, Baykan M, Saniç A. İnfertil Çiftlerde Antisperm antikörlerinin Enzime Bağlı Immunosorbent Tekniği (ELISA) İle Saptanması (The Detection of Antisperm Antibodies in Infertile Couples, with the Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA)), 49
- Günaydın M, Tuncer İ, Saniç A. Farklı Klinik Örneklerden İzole Edilen Staphylococcus Aureus Suşlarının Çeşitli Antimikrobiklere Duyarlılıkları (The Susceptibility of Staphylococcus Aureus Strains from Different Clinical Materials to Several Antimicrobics), 341

- Tuncer İ, Özerol İ H, Saniç A. İlk Doğumlarını Yapan Anne ve Bebeklerinde Kızamıkçık IgM ve IgG antikorlarının Araştırılması ve Aşı Sorunu (Search of Rubella Antibodies of IgM and IgG Type in Primipars and Their Babies and Vaccination Problem), 404
- Baysal B bk (see) Baykan M ve ark. (et al).
Günaydın M ve ark. (et al).
- Bilgili T bk (see) Gedikoğlu G ve ark. (et al).
- Bozkır A bk (see) Karaaslan S ve ark. (et al).
Yavuz H ve ark. (et al).
- Bozoklu H, Yılmaz K, Yazıcıoğlu T, Semerciöz A, Öztürk A, Aslan M. Benign Prostat Hiperplazisi Etyolojisinde Serbest Testosteron, Total Testosteron, Östradiol, FSH, LH ve Yaşın Rolü (Aging Related Levels of Free Testosteron, Total Testosteron, Estradiol, Follicle Stimulating Hormones, Luteinizing Hormones and The Effect of Their Levels on the Ethiology of Benign Prostatic Hyperplasia (BPH), 347
- Bozoklu H bk (see) Semerciöz A ve ark. (et al).
Yılmaz K ve ark. (et al).
- Büyükbaş S, Öztok İ, Yeksan M, Ünalı D, Türk S, Gürbilek M, Yöntem M. Kronik Böbrek Yetmezliği Olgularında HDL E Vitamini Düzeyi (HDL Bound Vitamin E Levels in Patients with Chronic Renal Failure), 93
- Büyükbeci O bk (see) Kutlu A ve ark. (et al).
- Büyükmumcu M bk (see) Salbacak A ve ark. (et al).
- Cenik Z, Soley L. Total Larenjektomiden Sonra Nazal Mukoza Değişiklikleri (Nasal Mucosa Alterations Following Total Laryngectomy), 153
- Uyar Y, Özer B, Soley L. Dudak Kanserleri ve Klinikimizde Uygulanan Tedavi Metodları (Lip Cancers and Treatment Methods in Our Clinic), 328
- Cenik Z bk (see) Özer B ve ark. (et al).
- Ceran S bk (see) Özpınar C ve ark. (et al).
- Çakır B, Ödev K, Esen O. Tiroid Kistlerinin Ultrasonografi ve Bilgisayarlı Tomografi Özellikleri (Ultrasonographic and Computed Tomographic Characteristics of the Thyroid Cysts), 62
- Öğmegül A. Medüloblastomalarda Bilgisayarlı Tomografinin Tanı Kriterleri (Diagnostical Criteria of Computed Tomography in the Medulloblastomas), 110
- Çakır B bk (see) Karaaslan S ve ark. (et al).
- Çalışkan Ü, Koç H, Odabaş D, Toksöz F, Erkul İ. Feto-Maternal Transfüzyon ve Feto-Maternal Transfüzyonu Etkileyen Faktörler (Feto-Maternal Transfusion and Factors Influencing the Feto-maternal Transfusion), 102
- Acar A, Öner A F, Acar H, Koç H, Erkul İ. Fototerapinin Kromozomlarda İn Vivo Kardeş Kromatid Değişim Oranına Etkisi (The Effect of Phototherapy on The Sister Chromatid Exchange Rate of Chromosomes), 281
- Çalışkan Ü bk (see) Yavuz H ve ark. (et al).
- Çapar M bk (see) Akyürek C ve ark. (et al).
Baykan M ve ark. (et al).
- Çelik O bk (see) Yavuz H ve ark. (et al).
- Çiğli A bk (see) Akkuş İ ve ark. (et al).
- Çiçek E bk (see) Nurullahoğlu K E ve ark. (et al).
- Çivi S bk (see) Mete M ve ark. (et al).
- Çora T bk (see) Acar A ve ark. (et al).
- Çorakçı A bk (see) Akyürek C ve ark. (et al).
- Demir O bk (see) İlhan N ve ark. (et al).
- Demirel S bk (see) Acar A ve ark. (et al).
- Demireli O bk (see) Mete M ve ark. (et al).
- Divanlı Y bk (see) Baltacı A K ve ark. (et al).
- Doğan N bk (see) Nurullahoğlu K E ve ark. (et al).
- Duman S bk (see) Kartal A ve ark. (et al).
- Ecirli Ş, Telli H H, Yeksan M, Gök M, Sezer N A, Erdoğan Y. Akut Miyokard İnfarktüsü Hastalarda Görülen Komplikasyonların Lokalizasyonlarla İlişkisi (The Relations Between the Location and Complications in Patient with Acute Myocardial Infarction), 22
- Yılmaz O, Telli H H, Vural Ö, Gönen S. Bir Mikoziş Fungoides Vakası (A Case of Mycoziş Fungoides), 129
- Endoğru H, Tol H, Balevi Ş, Atalık A, Özkardeş A. Bir Vaka Nedeniyle Dermatomyozitis (A Case of Dermatomyositis), 419
- Erdoğan Y bk (see) Ecirli Ş ve ark. (et al).
- Ergene N bk (see) Baltacı A K ve ark. (et al).
Gedikoğlu G ve ark. (et al).
Uysal H ve ark. (et al).
- Erkul İ bk (see) Acar A ve ark. (et al).
Çalışkan Ü ve ark. (et al).
Karaaslan S ve ark. (et al).
Yavuz H ve ark. (et al).

Esen O bk (see) Çakır B ve ark. (et al).

Fındık D bk (see) Özkan İ ve ark. (et al).

Gedikoğlu G, Ergene N, Bilgili T. Obezite ve Egzersiz (Obesity and Exercise), 149

Gedikoğlu G bk (see) Baltacı A K ve ark. (et al).

Güney A Z bk (see) Özkan İ ve ark. (et al).

Gök M bk (see) Ecirli Ş ve ark. (et al).

Gönen M S bk (see) Acar A ve ark. (et al).
Ecirli Ş ve ark. (et al).

Günaydın M, Baysal B, Özerol İ H, Baykan M. AIDS'de Aşı Sorunu (Vaccination Problem in AIDS), 430

Günaydın M bk (see) Baysal B ve ark. (et al).

Gürbilek M bk (see) Büyükbaş S ve ark. (et al).

İlhan N, Demir O, Akhan G, İlhan S. İşitme Engellilerde Okuma - Preliminer Çalışma (A Preliminary Study of Reading Process in the Deaf-Mutes), 43

İlhan S bk (see) İlhan N ve ark. (et al).

Kadalkal R bk (see) Yöndemli F ve ark. (et al).

Kapıcıoğlu S bk (see) Kutlu A ve ark. (et al).

Kaptanoğlu B bk (see) Akkuş İ ve ark. (et al).

Karaaslan S, Erkul İ, Bozkır A, Açıkgözoğlu S, Şen K. Bir Vaka Nedeniyle Prune Belly Sendromu (Prune Belly Syndrome: A Case Report), 115

Erkul İ, Bozkır A, Çakır B. Bir Vaka Nedeniyle Morquio Sendromu (Morquio Syndrome: A Case Report), 301

Karaaslan S bk (see) Sert Ü ve ark. (et al).

Karabacak H bk (see) Akyürek C ve ark. (et al).

Karahan Ö, Tatkan Y, Yol S. Beslenmenin Kanser Üzerine Etkisi (The Nutrition and Cancer), 138

Karahan Ö bk (see) Kartal A ve ark. (et al).
Tavlı Ş ve ark. (et al).
Ünal A E ve ark. (et al).
Yılmaz O ve ark. (et al).

Kartal A, Yeniterzi M, Duman S, Tatkan Y, Yüksek T, Şeker M, Şahin M, Arıkan Y, Karahan Ö. Sistemik Dolaşıma Katılan Hepatotrofik Faktörün Karaciğer Atrofisi Üzerindeki Etkisi (The Effect of the Hepatotrophic Factor in Systemic Circulation on the Liver Atrophy), 75

Kartal A bk (see) Ünal A E ve ark. (et al).
Yılmaz O ve ark. (et al).

Kaynak A bk (see) Ökesli A N ve ark. (et al).

Kılınc M bk (see) Semerciöz A ve ark. (et al).

Kırca K N bk (see) Özkan İ ve ark. (et al).

Koç H bk (see) Çalışkan Ü ve ark. (et al).
Yavuz H ve ark. (et al).

Kutlu A, Memik R, Reis N. Ayakta Kavus Deformitesi ve Tedavi Yaklaşımları (The Cavus Deformity of the Foot and its Therapy), 28

Memik R, Reis N, Mutlu M. Femur Boyun Kırıklarının Thompson Protezi Uygulaması ile Tedavisi (Treatment of Fractures of the Femoral Neck by Replacement With the Thompson Prothesis), 36

Memik R, Mutlu M, Büyükbeci O, Kutlu R. Süt Çocukluğu Döneminde DKÇ'nin Tarama Programı ve İlgili Faktörler (Screening Program for CDH and Related Factors in the Infantile Period), 163

Memik R, Kapıcıoğlu S, Mutlu M. Femur Başı Epifiz Kayması (Slipped Capital Femoral Epiphysis), 170

Memik R, Kapıcıoğlu S, Mutlu M. Kalkaneusta Osteoid Osteoma (Osteoid Osteoma of Os Calcis), 226

Mutlu M, Memik R, Büyükbeci O. Aynı Taraflı Femur ve Tibia Kırıkları ve Tedavi Yaklaşımları (The Management of Ipsilateral Femur and Tibia Fractures), 291

Kutlu R bk (see) Kutlu A ve ark. (et al).

Küçükdağ Y. Konya Alâeddin Dârü's-Şifâsı ve Dâr'üş-Şifâ Medresesine Dair Bazı Belgeler (Konya Alâeddin's Dârü's-Şifâ and Some Information About The Medrese of Dârü's-Şifâ), 320

Memik R bk (see) Kutlu A ve ark. (et al).

Mete M, Demireli O, Çivi S, Şahin T K. Konya'nın İçme-Kullanma Sularının Nitrit, Nitrat ve Amonyak Yönünden Araştırılması (Determination of Nitrite, Nitrate and Ammonia in Konya's Waters), 190

Demireli O, Çivi S, Şahin T K. Konya İçme ve Kullanma Sularının Fiziksel Özellikleri (Physical Quality of Well-Waters in Konya), 197

Demireli O, Çivi S, Şahin T K. Konya'nın İçme-Kullanma Sularının Demir, Fluorür ve Klorür Yönünden Araştırılması (Determination of Iron, Fluorine, Chlorine and Iodine in Konya's Water's), 258

Mutlu M bk (see) Kutlu ve ark. (et al).

Nurullah K E, Çiçek E, Doğan N. Tavşan Aortunda Endotele Bağlı Gevşemede Kalsiyum (Ca⁺⁺) ve Magnezyum (Mg⁺⁺) İyonlarının Rolü. (The Role of Calcium (Ca⁺⁺) and Magnesium (Mg⁺⁺) Ions on The Endothelium Dependent Relaxation of Rabbit Aorta), 179

Odabaş D bk (see) Çalışkan Ü ve ark. (et al).
Yavuz H ve ark. (et al).

Otelcioğlu Ş bk (see) Özyurt ve ark. (et al).

Ödev K bk (see) Akyürek C ve ark. (et al).
Çakır B ve ark. (et al).

Öğmegül A, Akhan G, Açıkgozoğlu S. Multipl Skleroz'da Bilgisayarlı Beyin Tomografisi Bulguları (Computerized Tomographic Findings in Multiple Sclerosis), 16

Öğmegül A bk (see) Çakır B ve ark. (et al).
Yeniterzi M ve ark. (et al).

Ökesli A N, Tatkan Y, Tavlı Ş. Travmatik Diyafagma Rüptürleri (Traumatic Ruptures of The Diaphragm), 221

Tatkan Y, Kaynak A, Şahin M, Arkan Y. Cyclosporin A'nın Nefrotoksik Etkisi (The Nephrotoxic Effect of Cyclosporin A), 252

Tavlı Ş, Ünal A E, Tatkan Y. Apendiks Mukoseli (Mucocoele of the Appendix), 311

Ökesli A N bk (see) Ünal A E ve ark. (et al).

Ökesli S bk (see) Özyurt Y ve ark. (et al).

Öner A F bk (see) Çalışkan Ü ve ark. (et al).

Özel A bk (see) Yavuz H ve ark. (et al).

Özer B, Cenik Z, Tüz M, Şahiner T, Başöz A. Maksilla'da Ameloblastik Fibrosarkom (Ameloblastic Fibrosarcoma in the Maxilla A Case Report), 297

Özer B bk (see) Cenik Z ve ark. (et al).

Özer Ş bk. (see) Salbacak A ve ark. (et al).

Özerol İ H bk (see) Baysal B ve ark. (et al).
Günaydın M ve ark. (et al).

Özkal E bk (see) Arslan A ve ark. (et al).
Baltacı A K ve ark. (et al).

Özkan İ, Tuncer İ, Kırca K N, Güney A Z, Fındık D. Akut Stres ve Depresyonda İmmün Cevaplar (Immune Responses in Acute Stress and Depression Cases), 9

Özkardeş A bk (see) Endoğru H ve ark. (et al).

Özpinar C, Yeniterzi M, Yüksek T, Ceran S, Solak H, Sunam G S. Açık Kalp Ameliyatlarında

Antikoagülasyon ve Nötralizasyon (Anticoagulation and Neutralization in Open Heart Operations), 397

Özpinar C bk (see) Yeniterzi M ve ark. (et al).

Öztok İ bk (see) Büyükbaş S ve ark. (et al).

Öztürk A bk (see) Bozoklu H ve ark. (et al).
Semerciöz A ve ark. (et al).
Sert Ü ve ark. (et al).
Yılmaz K ve ark. (et al).

Özyurt Y, Otelcioğlu Ş, Ökesli S, Ünal F. Midazolam İnfüzyonu ve Halotan Anestezisinin Karaciğer Fonksiyonları Üzerine Etkilerinin Karşılıklı Değerlendirilmesi (The Evaluation of the Effects of Midazolam Infusion and Halothane Anesthesia to Liver Functions), 246

Paydak F bk (see) Arslan A ve ark. (et al).

Reis N bk (see) Kutlu ve ark. (et al).

Salbacak A, Ziylan T, Özer Ş, Şeker M, Büyükmumcu M. İnsanlarda Arteria Hepatica Propria'nın İntrahepatik Dalları Arasında Anastomozlar (Anastomoses Among the Intrahepatic Branches of Proper Hepatic Artery in Men), 55

Saniç A bk (see) Baysal B ve ark. (et al).

Semerciöz A, Yılmaz K, Bozoklu H, Öztürk A, Kılıç M, Arslan M. Böbrekte Kitle Teşhii Eden Lezyonların Renal Anjiyografi, Ultrasonografi ve Komputere Tomografi İle Değerlendirilmesi (Evaluation of Kidney Masses with Renal Angiography, Ultrasonography and Computerized Tomography), 354

Semerciöz A bk (see) Bozoklu H ve ark. (et al).

Sert Ü, Karaaslan S, Tavlı L, Acar A, Öztürk A. Bir Vaka Dolayısı İle Prune Belly Sendromunda Ürolojik Tedavi (Urological Management of Prune Belly Syndrome), 122

Sezer N A bk (see) Ecirli Ş ve ark. (et al).

Solak H bk (see) Özpinar C ve ark. (et al).
Yeniterzi M ve ark. (et al).

Soley L bk (see) Cenik Z ve ark. (et al).

Soysal S bk (see) Akyürek C ve ark. (et al).

Sunam G S bk (see) Özpinar C ve ark. (et al).

Şahin M bk (see) Kartal A ve ark. (et al).
Ökesli A N ve ark. (et al).
Tavlı Ş ve ark. (et al).
Yılmaz O ve ark. (et al).

- Şahin T K bk (see) Mete M ve ark. (et al).
- Şahiner T bk (see) Özer B ve ark. (et al).
- Şeker M bk (see) Kartal A ve ark. (et al).
Salbacak A ve ark. (et al).
- Şen K bk (see) Karaaslan S ve ark. (et al).
- Şengil A Z bk (see) Baltacı A K ve ark. (et al).
- Tatkan Y bk (see) Karahan Ö ve ark. (et al).
Kartal A ve ark. (et al).
Ökesli A N ve ark. (et al).
Tavlı Ş ve ark. (et al).
Ünal A E ve ark. (et al).
- Tavlı L bk (see) Sert Ü ve ark. (et al).
Tavlı Ş ve ark. (et al).
- Tavlı Ş, Karahan Ö, Tatkan Y, Tavlı L, Şahin M, Tunç İ. Karın İçi Yapışıklık Oluşmasında Değişik Sütür Materyallerinin Etkileri (The Effects of Different Suture Materials In Intraabdominal Adhesions), 83
- Tavlı Ş bk (see) Ökesli A N ve ark. (et al).
Ünal A E ve ark. (et al).
- Telli H H bk (see) Ecirli Ş ve ark. (et al).
- Toksöz F bk (see) Çalışkan Ü ve ark. (et al).
- Tol H bk (see) Endoğru H ve ark. (et al).
- Tuncer İ bk (see) Baykan M ve ark. (et al).
Baysal B ve ark. (et al).
Özkan İ ve ark. (et al).
- Tunç İ bk (see) Tavlı Ş ve ark. (et al).
- Turhan A B bk (see) Arslan A ve ark. (et al).
- Türk S bk (see) Büyükbaş S ve ark. (et al).
- Tüz M bk (see) Özer B ve ark. (et al).
- Uyar Y bk (see) Cenik Z ve ark. (et al).
- Uysal H, Ergene N, Baltacı A K. Alüminyum ve İnsan Sağlığı (Aluminium and Human Health), 230
- Uysal H bk (see) Baltacı A K ve ark. (et al).
- Ülgenalp İ bk (see) Akyürek C ve ark. (et al).
- Ünal A E, Karahan Ö, Kartal A, Tatkan Y. Bezoarlara Bağlı Barsak Tıkanmaları (Intestinal Obstructions Due to Bezoars), 133
- Ökesli N, Tavlı Ş, Kartal A, Tatkan Y. Alveolar Hidatidozis Tedavisinde Mebendazol (Mebendazole in the Treatment of Alveolar Hydatid Disease), 425
- Ünal A E bk (see) Ökesli A N ve ark. (et al).
- Ünal F bk (see) Özyurt Y ve ark. (et al).
- Ünalı M bk (see) Büyükbaş S ve ark. (et al).
- Ünlü H bk (see) Yöndemli F ve ark. (et al).
- Vural Ö bk (see) Ecirli Ş ve ark. (et al).
Yılmaz O ve ark. (et al).
- Yavuz H, Koç H, Çalışkan Ü, Erkul İ, Bozkır A. Konya'da Görülen Çocuk Zehirlenmelerinin İncelenmesi (The Investigation of Child Poisoning in Konya), 96
- Odabaş D, Çalışkan Ü, Avşar F. Çocuklarda Portal Hipertansiyon (Portal Hypertension in Children), 238
- Çelik O, Koç H, Özer A, Çalışkan Ü, Odabaş D, Erkul İ. Anafloktoid Purpuralı 106 Çocuğun İncelenmesi (A Report of 106 Children with Anaphylactoid Purpura), 267
- Sigara ve Çocuk (Smoking and Child), 439
- Yazıcıoğlu T bk (see) Bozoklu H ve ark. (et al).
Yılmaz K ve ark. (et al).
- Yeksan M bk (see) Büyükbaş S ve ark. (et al).
Ecirli Ş ve ark. (et al).
- Yeniterzi M, Solak H, Yüksek T, Özpınar C, Akhan G, Ögmegül A. Mediastinal Kitleler (Mediastinal Tumors and Cysts), 69
- Yeniterzi M bk (see) Kartal A ve ark. (et al).
Özpınar C ve ark. (et al).
- Yergök Y Z bk (see) Akyürek C ve ark. (et al).
- Yılmaz K, Bozoklu H, Öztürk A, Yazıcıoğlu T, Arslan M. Ürogenital Sistem Travmaları (Injuries to the Genitourinary Tract), 362
- Yılmaz K bk (see) Bozoklu H ve ark. (et al).
Semerciöz A ve ark. (et al).
- Yılmaz O, Kartal A, Vural Ö, Karahan Ö, Şahin M. Meme Karsinomunun Fibrokistik Hastalık İle İlişkisi (The Relation of Fibrocystic Disease and Carcinoma of the Breast), 89
- Yılmaz O bk (see) Ecirli Ş ve ark. (et al).
- Yol S bk (see) Karahan Ö ve ark. (et al).
- Yorulmazoğlu E İ bk (see) Arslan A ve ark. (et al).
- Yöndemli F, Kadakal R, Ünlü H. Epistaksisli Hastalarda Uygulanan Burun Tamponlarının Arteriyel Kan Gazlarına Etkisi (The Effects of Nasal Package on the Blood Gases in Epistaxis), 387
- Yöntem M bk (see) Büyükbaş S ve ark. (et al).
- Yüksek T bk (see) Kartal A ve ark. (et al).
Özpınar C ve ark. (et al).
Yeniterzi M ve ark. (et al).
- Ziylan T bk (see) Salbacak A ve ark. (et al).

6. CİLT KONU İNDEKSİ

- Akut Miyokard İnfarktüsü, 22
Akut Stres, 9
AIDS, 430
Alüminyum, 230
Alveolar Ekinokokkoz, 425
Ameloblastik Fibrosarkom, 297
Amenore, 414
Amonyak, 190
Anaflaktoid Purpura, 267
Anestetikler, 246
Antichlamydial IgG,
Antimikrobik Duyarlılığı, 341
Antisperm Antikorlar, 49
Arteria Hepatika Propria, 55
Aşı Sorunu, 430
Avasküler Nekroz, 170
- Bakır, 409
Barsak Tıkanması, 133
Benign Prostatik Hiperplazi, 347
Beslenme, 138
Bezoar, 133
Bilgisayarlı Tomografi, 16, 62, 110, 226, 354
Biparietal Çap, 376
Böbrekte Kitle, 354
Burun Tamponu, 387
- Cerrahi Tedavi Metodları, 328
Cyclosporin A, 252
- Çinko, 409, 444
Çinko Sülfat, 331
Çocuk, 184, 238, 439
Çocuk Zehirlenmeleri, 96
- Dârü's-Şifâ, 320
Demir, 258
Dermatomyozitis, 419
Diyafragma Rüptürü, 221
- Doğuştan Kalça Çıkığı, 163
Dudak Kanseri, 328
- E Vitamini, 93
Egzersiz, 149
Ekstrakorporeal Dolaşım, 397
Elektrokoter, 369
ELISA, 49, 287
ELISA Rubella IgG ve IgM Antikorları, 404
Endometrial Kanseri, 381
Endotele Bağlı Gevşeme, 179
Epistaksis, 387
Eritrosit İçi Bakır, 409
Eritrosit İçi Çinko, 409
- Femur, 291
Femur Başı Epifiz Kayması, 170
Femur Boyu, 376
Femur Boyun Kırığı, 36
Fetal Olgunluk, 376
Fetomaternal Transfüzyon, 102
Fibrokistik Hastalık, 89
Florür, 258
Fototerapi, 281
FSH, 347
- Halotan, 246
HDL, 93
Hepatotrofik Faktör, 75
Hücrel Bağışıklık, 331
- İmmün Cevap, 9
İmmün Supressif Maddeler, 252
İnfertilite, 287
İnfüzyon, 246
İnhalasyon, 246
İnsan Sağlığı, 230, 444
İnsidans, 163
İşitme Engelliler, 43
İyodür, 258

Kalsiyum İyonu, 179
Kan Gazları, 387
Kanser, 138
Karaciğer Atrofisi, 75
Karaciğer Fonksiyon Testleri, 246
Kardeş Kromatid Değişimi, 281
Karın İçi Yapışıklık, 83
Kavus Deformitesi, 28
Kırıklar, 291
Kızamıkçık, 404
Klorür, 258
Komplikasyon, 22
Kondroliz, 170
Konjenital Uterin Anomali, 414
Krioterapi, 369
Kronik Böbrek Yetmezliği, 93

LH, 347

Magnezyum, 409
Magnezyum İyonu, 179
Majör Malformasyonlar, 211
Mebendazol, 425
Mediastinal Kitle, 69
Medulloblastom, 110
Meme Kanseri, 89
Midazolam, 246
Mikozis Fungoides, 129
Morquio Sendromu, 301
Mukopolisakkaridoz, 301
Mukosel, 301
Multipl Skleroz, 16

Nazal Mukoza, 153
Nitrat, 190
Nitrit, 190

• Obezite, 149
• Odontojenik Tümörler, 297
Okuma, 43
Osteoid Osteoma, 226

Östradiol, 347

Parazitler, 337
Parazitik İnfeksiyonlar, 337
pH, 197
Portal Hipertansiyon, 238
Purine Belly Sendromu, 115, 122

Renal Anjiyografi, 354
Risk Faktörleri, 163
Rubella Aşıları, 404

Serbest ve Total Testosteron, 347
Sertlik Derecesi, 197
Servikal Erezyon, 369
Servikal Kanser, 381
Sigara, 439
Solunum Parametreleri, 184
Staphylococcus Aureus, 341
Sularda Kalsiyum, 197
Sütür Materyelleri, 83

Tc 99 Kemik Sintigrafisi, 226
Thompson Protezi, 36
Tibia, 291
Tiroid Kistleri, 62
Total Larenjektomi, 153
Travmalar, 362
Turbidite, 197
Turner Sendromu, 315
Ultrasonografi, 62, 354

Ürogenital Sistem, 362
Ürolojik Tedavi, 122

Yaşlılık, 331
Yüzme Egzersizi, 184

VOLUME 6. SUBJECT INDEX

- Acute Myocardial Infarction, 22
Acute Stress, 9
Aging, 331
AIDS, 430
Aluminium, 230
Alveolar Echinococcosis, 425
Ameloblastic Fibrosarcoma, 297
Amenore, 414
Ammonia, 190
Anaesthetics, 246
Anaphylactoid Purpura, 267
Antichlamydial IgG, 287
Antimicrobial Susceptibility, 341
Antisperm Antibodies, 49
Arteria Hepatica Propria, 55
Avascular Necrosis, 170
- Benign Prostatic Hyperplasia, 347
Bezoar, 133
Biparietal Diameter, 376
Blood Gases, 387
Breast Carcinoma, 89
- Calcium Ion, 179
Calcium of Water, 197
Cancer, 138
Cavus Deformity, 28
Cervical Cancer, 381
Cervical Erosion, 369
Children, 184, 238, 439
Chlorine, 258
Chronic Renal Failure, 93
Complications, 22
Computed Tomography, 16, 62, 110, 226, 354
Condrolysis, 170
Congenital Dislocation of Hip, 163
Copper, 409
Cryotherapy, 369
Cyclosporins, 252
- Dârü's-Şifâ, 320
Deaf-Mutes, 43
Dependent Relaxation, 179
Dermatomyositis, 419
Diaphragma Injuries, 221
- Electrocautery, 369
ELISA, 49, 387
ELISA, Rubella IgM ve IgG Antibodies, 404
Endometrial Cancer, 381
Epistaxis, 387
Estradiol, 347
Exercise, 149
Extra Corporeal Circulation, 397
- Femur, 291
Femur Length, 376
Femoral Neck Fracture, 36
Fetal Maturity, 376
Fetomaternal Transfusion, 102
Fibrocystic Disease, 89
Fluorine, 258
Fractures, 291
Free and Total Testosteron, 347
FSH, 347
- Genitourinary Traumas, 362
- Halotan, 246
Hardness of Water, 197
HDL, 93
Hepatotropic Factor, 76
Human Health, 230, 444
- Intraabdominal adhesions, 83
Iodine, 258
Iron, 258
Immune Responses, 9, 331
Immunosuppressive Agents, 252

Incidence, 163
Infertility, 287
Infusion, 246
Inhalation, 246
Intestinal Obstruction, 133
Intraerythrocytic Copper, 409
Intraerythrocytic Zinc, 409

Kidney Masses, 354

Lip Cancers, 328
Liver Atrophy, 76
Liver Function Tests, 256
LH, 347

Magnesium, 409
Magnesium Ion, 179
Magnesium of Water, 197
Major Malformations, 212
Mebendazole, 425
Mediastinal Mass, 69
Medulloblastoma, 110
Midazolam, 246
Morquio Syndrome, 301
Mucocele, 311
Mucopolysaccharidosis, 301
Multiple Sclerosis, 16
Mycosis Fungoides, 129

Nasal Mucosa, 153
Nasal Packing, 387
Nitrate, 190
Nitrite, 190
Nutrition, 138

Obesity, 149
Odontogenic Tumors, 297
Osteoid Osteoma, 226

Parasites, 337
Parasitic Infections, 337
pH, 197

Phototherapy, 281
Poisoning, 96
Portal Hypertension, 238
Purine Belly Syndrome, 115, 122

Reading Process, 43
Renal Angiography, 354
Respiratory Parameters, 184
Risk Factors, 163
Rubella, 404
Rubella Vaccines, 404

Sister Chromatid Exchange, 281
Slipped Capital Femoral Epiphysis, 170
Smoking, 439
Staphylococcus Aureus, 341
Surgical Therapy Methods, 328
Suture Materials, 83
Swimming Exercise, 184

Tc-99 Bone Scanning, 226
Thompson Prosthesis, 36
Tibia, 291
Thyroid Cysts, 62
Total Laryngectomy, 153
Turbidity, 197
Turner Syndrome, 315

Ultrasonography, 62, 354
Urological Management, 122

Vaccination Problem, 430
Vitamin E, 93

Zinc, 409, 444
Zinc Sulphate, 331

CONTENTS

Lip Cancers and Treatment Methods in Our Clinic -Z.CENİK, et al.	328
Increase of Cell Immunity in the Elderly by Zinc Sulphate Sup- plementation - A.K. BALTAÇI, et al.	331
Parasitological Examination of Feces Samples from 5576 Pa- tients Admitted to the Hospital of Selçuk University School of Medicine Between Years of 1989 - 1990 - M. BAYKAN, et al.	337
The Susceptibility of Staphylococcus Aureus Strains from Dif- ferent Clinical Materials to Several Antimicrobics-B.BAYSAL,et al.	341
Aging Related Levels of Free Testosterone Total Testosterone, Estradiol, Follicle Stimulating Hormones, Luteinizing Hor- mones and the Effect of their Levels on the Ethiology of Be- nign Prostatic Hyperplasia (BPH) - H. BOZOKLU, et al.	347
Evaluation of Kidney Masses with Renal Angiography, Ultraso- nography and Computerized Tomography - A. SEMERCIÖZ, et al.	354
Injuries to the Genitourinary Tract - K. YILMAZ, et al.	362
Comparison of Electrocautery and Criosurgery for the Treat- ment of Benign Disease of the Cervix Uteri - C. AKYÜREK, et al.	369
The Relation Between Fetal Weight and Sex with the Measure- ment of the Fetal Biparietal Diameter and the Femur Length - C. AKYÜREK, et al.	376
Advanced Stage (III-IV) in Uterus Carcinoma - C. AKYÜREK, et al.	381
The effects of Nasal Package on the Blood Cases in Epistaxis - F. YÖNDEMLİ, et al.	387
Anticoagulation and Neuteralization in Open Heart Operations - C. ÖZPINAR, et al.	397
Search of Rubella Antibodies of IgM and IgG Type in Primipars and Their Babies and Vaccination Problem - B. BAYSAL, et al.	404
Determiation of Plasma Copper Zinc and Magnesium Levels and Intraerythrocytic Copper and Zinc Levels of Healthy Sub- jects - İ. AKKUŞ, et al.	409
Uterus Bicornus Unicollis et Rudimentarus: A Case Report - C. AKYÜREK, et al.	414
A Case of Dermatomyositis - H. ENDOĞRU, et al.	419
Mebendazole in the Treatment of Alveolar Hydatid Disease - A. E. ÜNAL, et al.	425
Vaccination Problem in AIDS - M. GÜNAYDIN, et al.	430
Smoking and Child - H. YAVUZ	439
The Role of Zinc in Human Health - A. K. BALTAÇI, et al.	444