



*Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*  
*Çukurova University Institute of Health Science*

# SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal  
of  
Health Sciences

Cilt :  
Vol : 3

Sayı : 2-3  
No :

1988  
Adana

Prof.Dr. Ali MATUR  
Yrd.Doç.Dr. Ahmet H.YÜCEL  
Prof.Dr. Kadri ÖZCAN  
Doç.Dr. Refik BURGUT  
Doç.Dr. Pauline AKSUNGUR

(Başkan)  
(Başkan Yardımcısı)

Yılda 1-3 kez çıkar  
(1-3 bulletins per year)

Yayın Sekreteri :

Yrd.Doç.Dr. Ahmet H.YÜCEL  
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

(Correspondence):

Morfoloji Anabilim Dalı Balcalı-Adana-Turkey

Sahibi: Ç.Ü. Sağlık Bilimleri  
Enstitüsü adına  
Prof.Dr. Güneş YÜREGİR

Yazı İşleri Sorumlusu:  
Prof.Dr. Ali MATUR  
Yrd.Doç.Dr. Ahmet H.YÜCEL



*Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*  
*Çukurova University Institute of Health Science*

# **SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ**

Journal  
of  
Health Sciences

Cilt : 3  
Vol : 3

Sayı : 2-3  
No : 2-3

1988  
Adana

## İÇİNDEKİLER

### CONTENTS

GÜNAY I: Paralel Rezonans Devreli Akzotonik Çevireç An Axotonic Transducer With Parallel Resonant Circuit...	7
KOÇAK R, ERKEN E, PAYDAŞ S, EMİR İ, TUNCER İ: Takayasu Arteriti ile birlikte Amiloidozis (AA tip) Olgu raporu A case of Takayasu Arthritis with amyloidois (AA type)....	17
KOÇAK R, SARGIN Ö, KÖROĞLU A, BAŞLAMIŞLI F: Kardiak Aritmili Hastalarda Dijital Toksisitesinin Serum Düzeyleri ile İncelenmesi The Clinical and Serum Level Correlations of Digitalis Intoxication in Patients With Cardiac Arrhythmias.....	23
OĞUZ M, OZAN R, AKSUNGUR E, ATILLA E: Nail-Patella Sendromu Olgusunun Radyolojik Sunumu Radiological Findings of Nail-Patella Syndrome.....	31
DEMİRTAŞ M, AKOĞLU E, ERKEN E, BAŞLAMIŞLI F, USAL A: Behçet Sendromu ve Amiloidozis (Bir olgu nedeni ile) Behçet's Syndrome and Amyloidosis.....	35
POLAT S, KÖKER İ, KAYA M, ARIDOĞAN N: Plasmodium Vivax Malaryası Geçiren Gebelerde Plasentanın Ultrastrüktürel Değişikliklerinin İncelenmesi A Study of Ultrastructural Changes in the Placenta of Pregnant Women Infected With Plasmodium Vivax Malaria.....	39
ALPTEKİN D, KASAP H: Laboratuvar Koşullarında Ergin <u>Anopheles sacharovi</u> 'nin Horizontal Hayat Tabloları Horizontal Life Tables of Adult <u>Anopheles sacharovi</u> Underlaboratory Conditions.....	49
KISACIKOĞLU B, SALIH O K, TOKCAN A, ULUS T, DİKMENGLİ M, SUCU N: Toraks Travmaları (2450 Olgunun Analizi) Thorax Traumas (Analysis of 2450 Cases).....	61

ATAY Y, KÖKER İ, ARIDOĞAN N, AKMAN H: Kırk Yaşın Üzerindeki Gebelikler Pregnant Women Over Forty.....	69
BOZDEMİR N, SARGIN C: Adana İlinde İshalin Kontrolü Programı Değerlendirmesi The Evaluation of the Diarrhoeal Control Program in Adana.....	73
SALİH Ö K, KISACIKOĞLU B, TOKCAN A, BAŞTACI N, TANYELİ A: Bir Pulmoner Blastoma Olgusu A Case of Pulmonary Blastoma.....	79
YÜREGİR G, BAKIOĞLU İ, ÇÜRÜK A, KİLİNÇ Y, AKSOY M, HUISMAN T H J: Çukurova'da Orak Hücre Anemili Hastalarda Haplotipler Haplotypes in Sickle Cell Anemia in Çukurova, Turkey....	83
GÜNAY İ, BÜYÜKAKILLI B: Biyolojik Zarlardaki İyon Kanalları Ionic Channels in Biological Membranes.....	95

# PARALEL REZONANS DEVRELİ AKZOTONİK ÇEVİREÇ AN AXATONIC TRANSDUCER WITH PARALLEL RESONANT CIRCUIT

Dr. İsmail GÜNAY<sup>1</sup>

## ÖZET

Akzotonik koşullarda kas kasılmalarını gözlemek için bir çevireç geliştirildi. Çevireçte, yüksek Q lu iki paralel rezonans devresi bir wheaststone köprüsünün iki elemanı olarak kullanıldı. Rezonans devrelerinde bulunan akım makaralarından (çelik yaylardan) birinin öz indüksiyon katsayısı (L) sabit tutuldu, diğerininki ise yay boyu ile ters orantılı olarak değiştirildi.

Çevirecin duyarlığı 0,24 mV/g veya 7,2 mV/mm dir ve 0-200 gram aralığında girişle çıkış arasında Lineer bir ilişki bulunmaktadır.

## SUMMARY

A Transducer has been developed to detect the muscle contractions in the axatonic condition. In this transducer two high Q resonant circuits were used as a two elements of a wheatstone bridge. There was one current coil (=steel spring) in each parallel resonant circuit. The L value of one of these springs was held constant and the L value of other was changed with the spring length in reverse proportionation.

The sensitivity of transducer is 0,24 mV/g or 7,2 mV/mm and there is a linear correlation between input and output of transducer in the range of 0-200 gram.

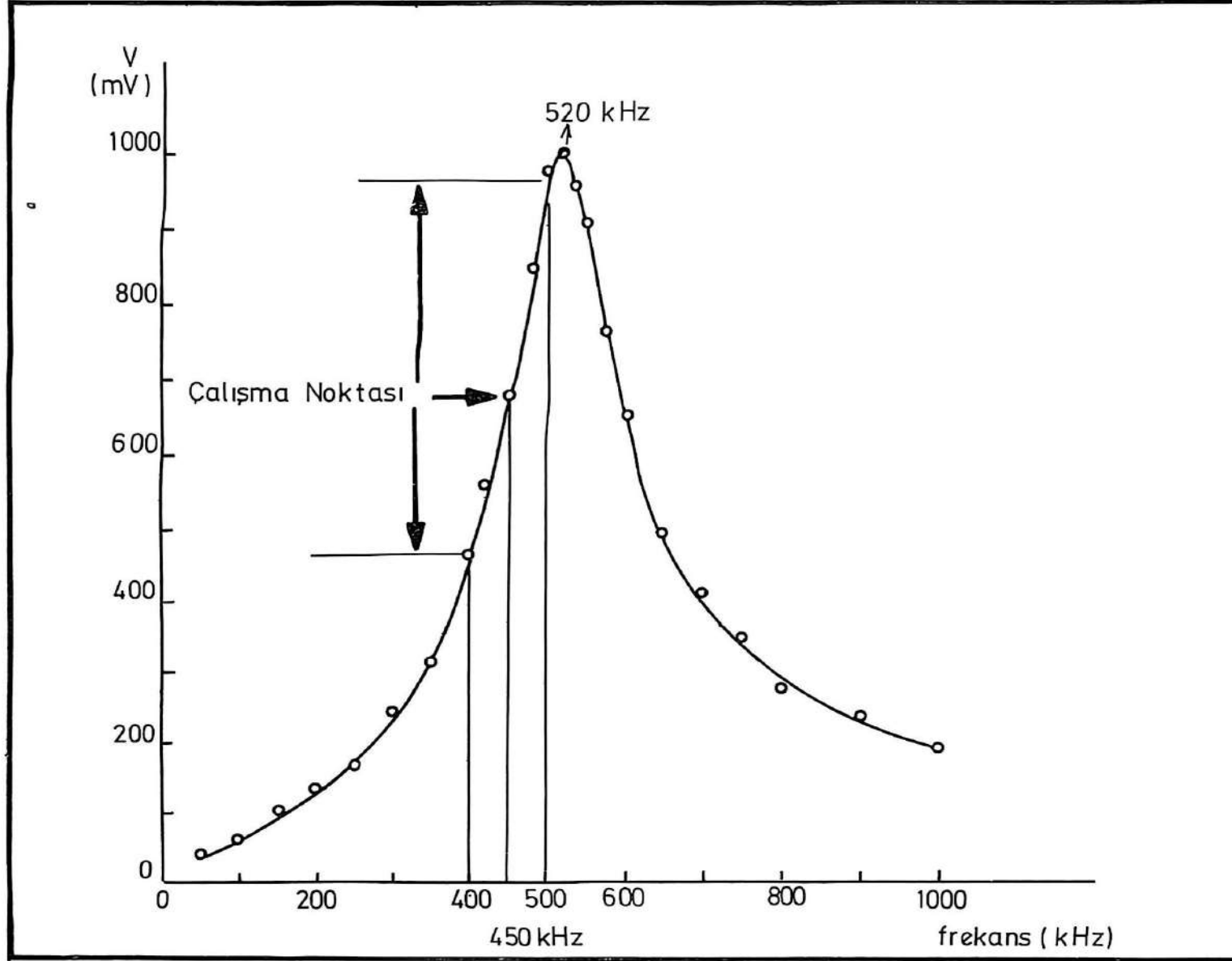
## Giriş

En genel anlamda çevireç enerjiyi bir fiziksel biçimden başka bir fiziksel biçime çeviren bir alettir (Grassie 1980; Busser 1976). Elektrofizyolojik araştırmalarda kuvvet, yerdeğiştirme, basınç, sıcaklık, vs.. gibi çok çeşitli çevireçler kullanılmaktadır. Kas kasılmalarının ölçülmesinde strain-gaugelerden yapılmış rezistif çevireçlerin geniş bir kullanım alanı vardır. Kuvvet, ivme, basınç ve ağırlık çevireçleri de birer rezistif çevireçtir. Bu çevireçlerde kullanılan çelik yaylar, çevirecin aktif birer elemanı olmayıp destek ve geri çağırıcı kuvvet görevini görmektedirler (Strong 1970).

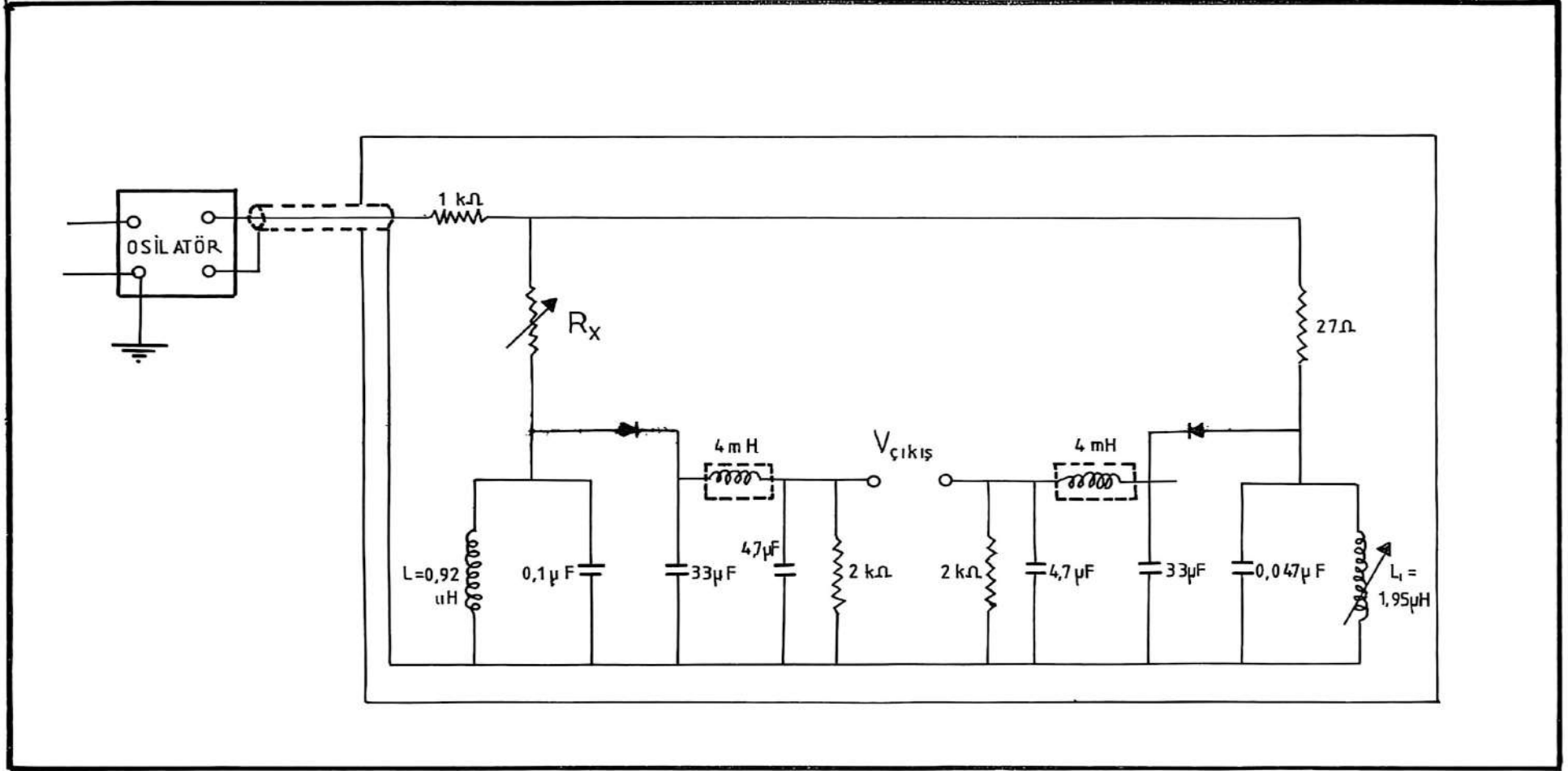
Bu çalışmada kas kasılmalarının ölçülmesinde, düşük maliyetli, kullanışlı ve duyarlı bir akzotonik çevireç geliştirildi. Çevirecin besleme gerilimi 450 kHz/5Vpp, duyarlılığı 0,24 mV/g ve frekans bandı 60 Hz dir.

---

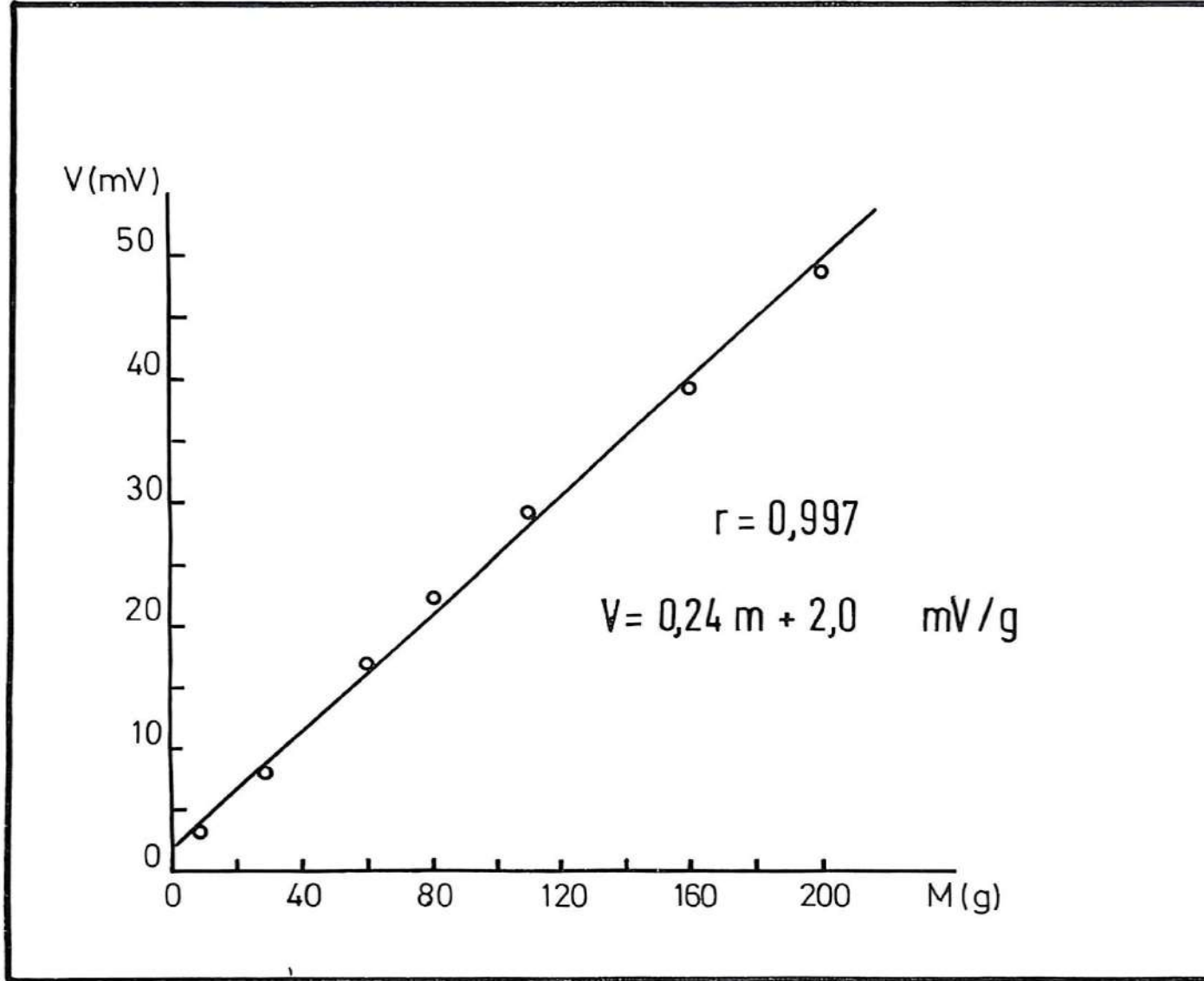
1. Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı.



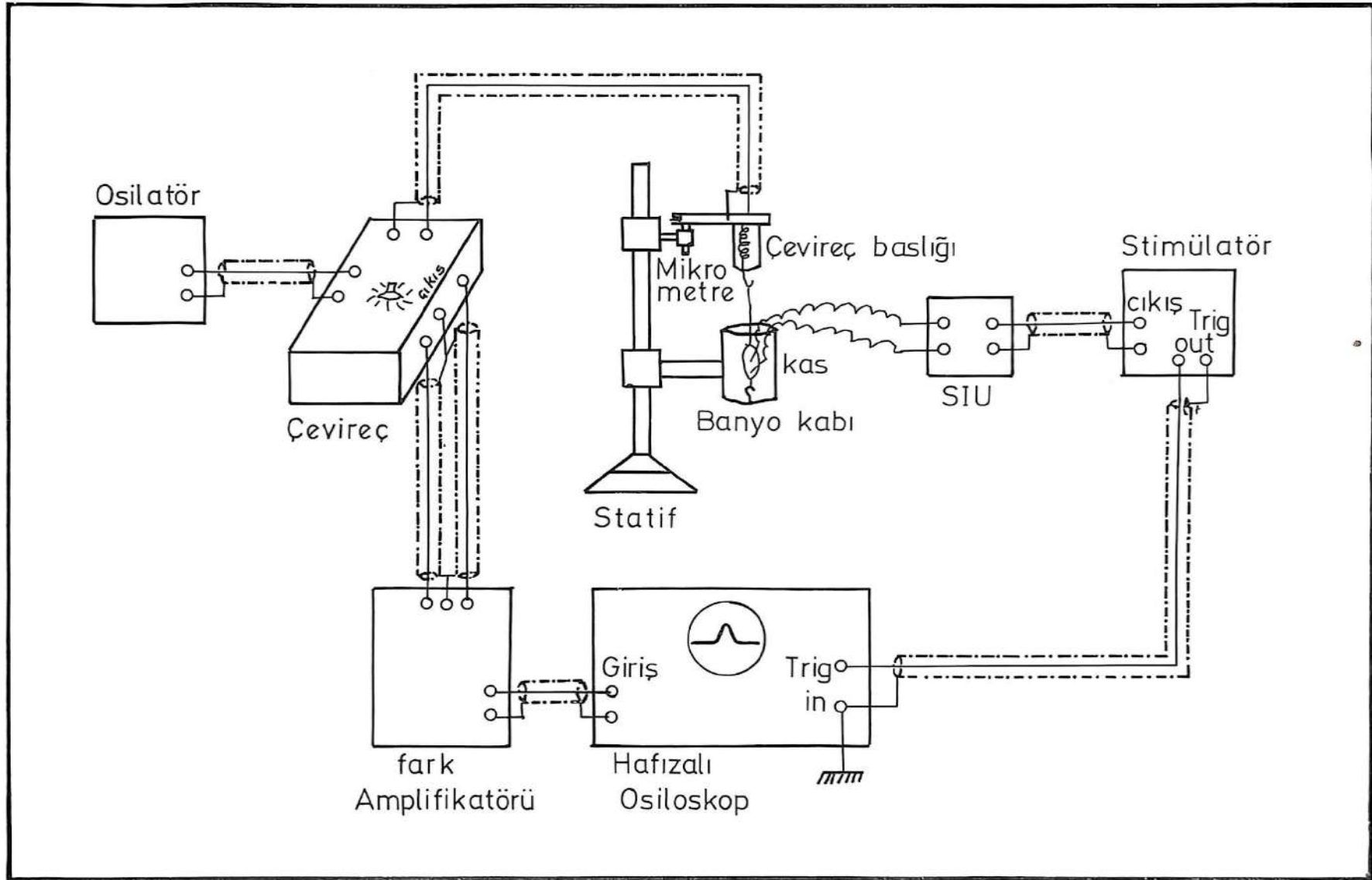
Şekil 1- Paralel LC devresinin frekansla empedansının değişmesi



Şekil 2- Çevirecin devre şeması.



Şekil 3- Çevirecin kalibrasyon doğrusu : Çevirecin çıkış voltajı, asılan ağırlıkla



Şekil 4- Kas kasılmasını gözlemekte kullanılan sistemin blok diyagramı.

## Çevirecin Devre Yapısı ve Özellikleri

L öz indüksiyon katsayılı bir akım makarası ve C sigalı bir kondansatörün paralel bağlanması ile oluşan bir paralel LC rezonans devresinin empedansı frekanla çok hızlı değişmektedir. Empedansın değişme hızı devrenin Q kalite faktörüne bağlıdır. Eğrinin artan ve eksilen kollarının belirli bölgelerinde frekans ile empedans arasında yaklaşık olarak doğrusal bir ilişki vardır. (Brophy 1980).

Çevreçte kullandığımız L1=1,95 µH ve C=0,047 µF ılı paralel LC devresinin empedansının (tranaksla) değişim grafiği Şek.1'de gösterilmiştir. Şekilde 400 ve 500 KHz ilk frekans aralığında empedansın frekansla yaklaşık doğrusal değiştiği görülmektedir. Bu nedenle bu sistemde çalışma frekansı (=osilatörün çıkış frekansı) olarak bu bölgenin orta noktası (450 KHz) seçilmiştir.

Uzunluğu d, sarım sayısı N ve kesit alanı S olan bir akım makarasının L öz indüksiyon katsayısı

$$L = \mu\mu_0 SN^2 kd/K/d$$

formülüyle verilmektedir. (Lorrain 1970). Burada  $\mu=1$ ,  $\mu_0=4\pi \times 10^{-7}$  H/m, k=selonoidin (yarıçapı/uzunluk) oranına eşit, bu yay için 0,82 değerinde olan bir parametre ve  $K=k\mu\mu_0 SN^2$  dir. Gözüldüğü gibi akım makarasının öz indüksiyon katsayısı (L), boy (d) ile ters orantılı ve devrenin rezonans frekansı ise d nin karekökü ile doğru orantılı olarak değişmektedir.

$$W_0 = 1/\sqrt{LC} = K^{1/2}/d$$

Bu sonuca göre, yay boyunun değişmesi ile paralel LC'nin empedansı da değişecek ve bu değişme çalışma noktası etrafında yaklaşık orantılı olacaktır (Güner 1975).

Bir esnek yayın boyu esneklik sınırları içinde, ucuna asılan ağırlık ile orantılı olarak uzamaktadır. Bu sistemde

kullanılan yayın orantı katsayısı  $\infty = \xi$  g/mm dir. Ucuna kuvvet uygulanacağı olan gelişik yayın (akım makarasını) özellikleri şunlardır :

Diş çapı : 15,4 mm

Yay telinin kalınlığı : 1,1 mm

Boyu , d : 23 mm

Sarım sayısı, N:15

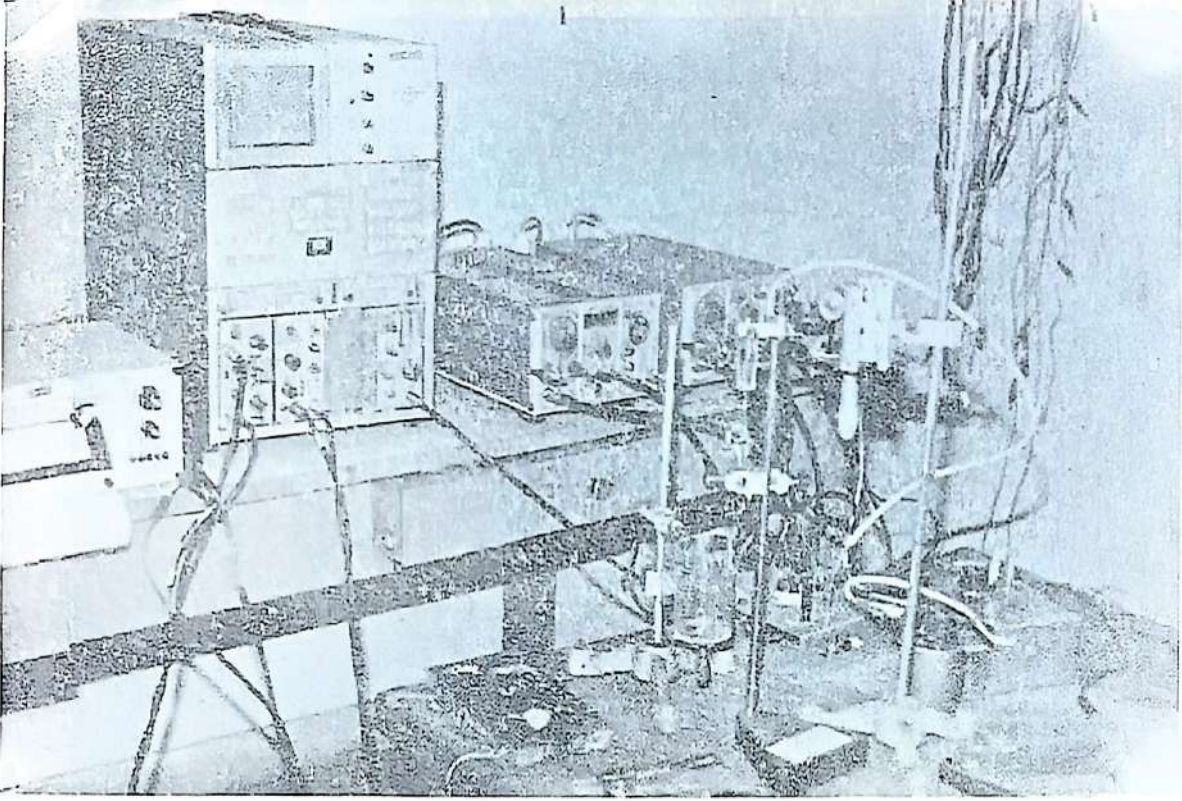
Özindüksiyon katsayısı, L1=1,95 µH  
C=0,047 µF ve L1=1,95 µH de

oluşan paralel LC devresinin rezonans frekansı fo=520 KHz ve kalite faktörü Q=64'tür.

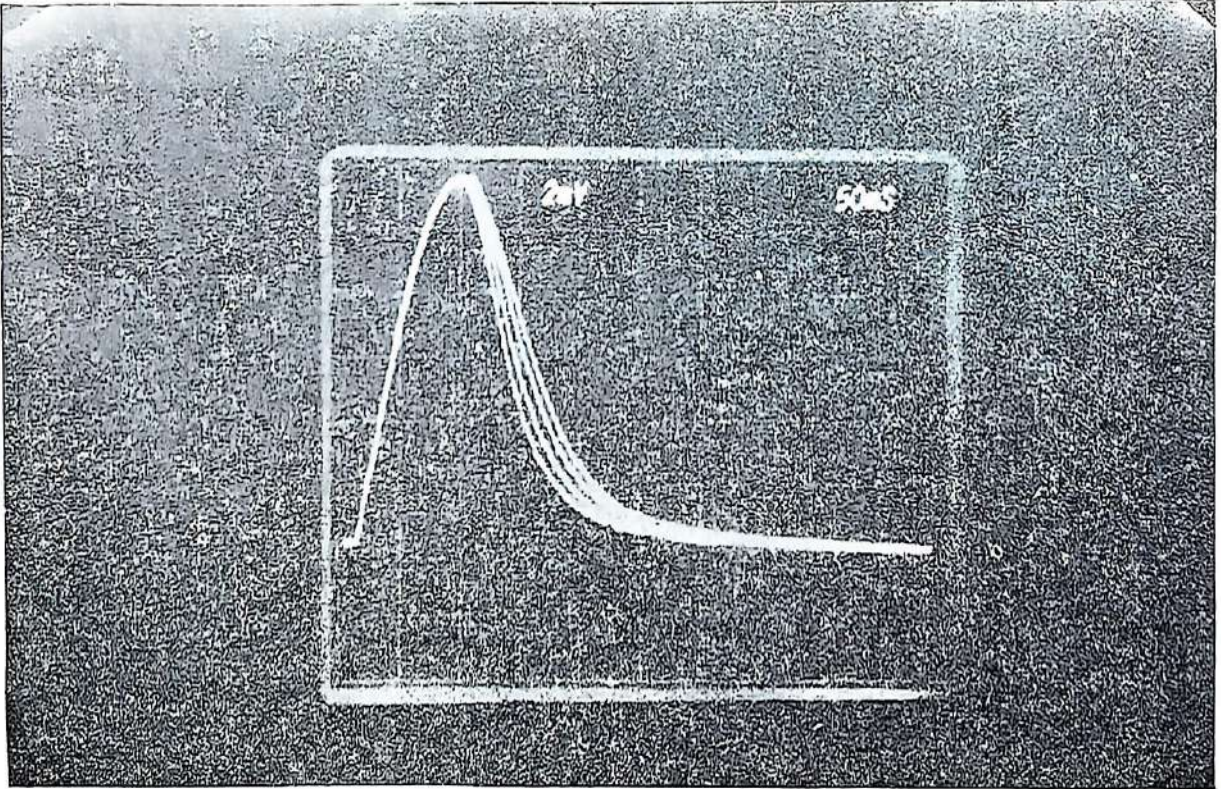
Uygulanan kuvvetle empedanstaki değişmeyi duyarlı olarak ölçülebilmek için Şek.2'de gösterilen Wheatstone köprü devresi kuruldu. Şekilden görüleceği gibi paralel LC ler köprünün birer elemanıdır. Rx ise, köprüyü dengeye getirmek için kullanılan bir değişken dirençtir. Devre 51 ve 450 KHz'lik bir sinüsoidal gerilimle beslendi ve çıkış fark amplifikatörü ile gözlemlendi. Kuvvet etkisinde uzunluğu değişebilecek akım makarası (gelişik yay) 20 mm çapında ve 50 mm uzunluğunda; bir silindirik kab (gevireç başlığı) içine yerleştirildi, bir ucu çengel şekline getirilerek elektriksel olarak izole edildi.

Yayın ucuna asılan ağırlığın artması ile (başka bir deyişle yayın boyunun değişmesi ile) paralel LC nin empedansının ve sonuçta da çevirecin cevap potansiyelindeki değişmes Şek.3'te gösterildi. 200 grama kadar (dolayısı ile 7 mm ilk bir uzamaya kadar ağırlık (kuvvet) ve çevirecin çıkış voltajı arasında yaklaşık olarak doğrusal bir ilişki vardır (0-100 gram arasında bu ilişki daha da doğrusaldır r=0,999).

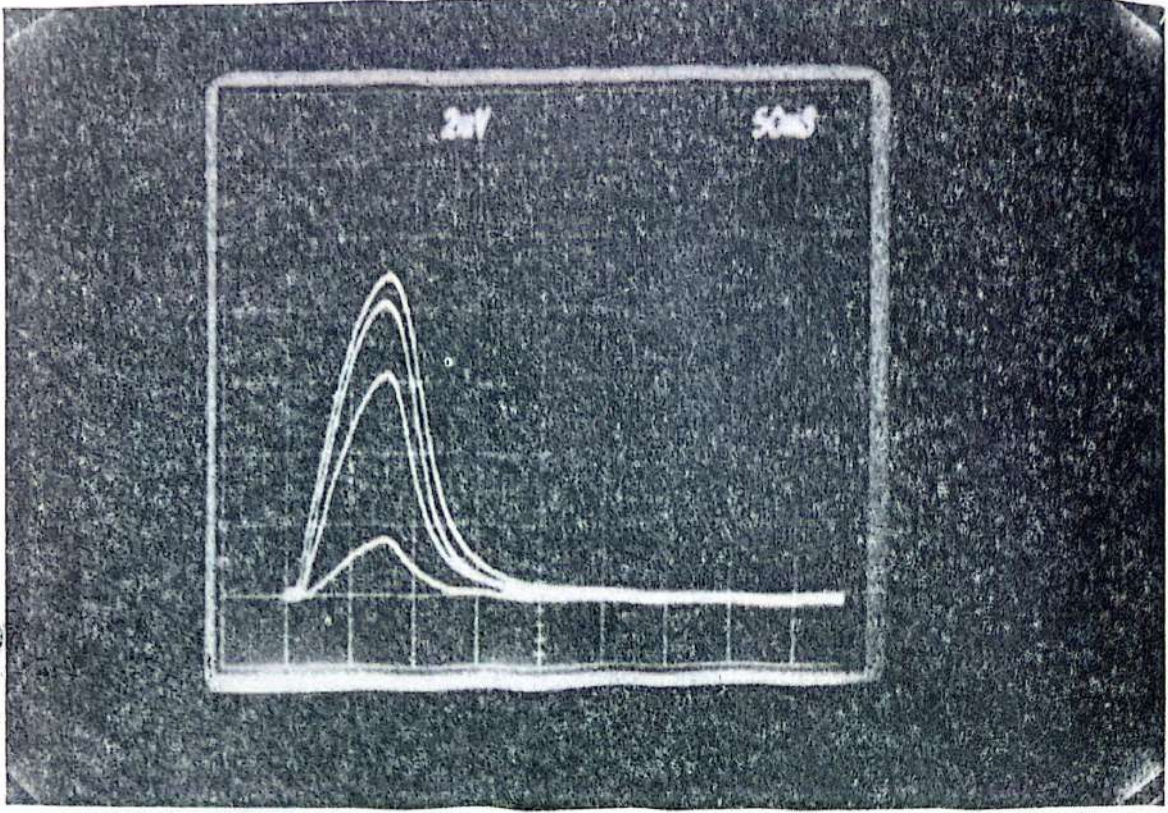
Kurbağa gastrokne mius kasındaki kasılma eğrilerinin kayıtlanmasında Şek.4 ve Res.5'teki devreler kullanıldı. Hafızal osiloskop stimülatör ile tetiklendi ve tel bir uyarıdan sonra kasılma eğrisi hafızaya alındı. Osiloskop ekranındaki eğrinin ya fotoğrafı çekildi ya da kayıtlayıcı ile kağıda aktarıldı.



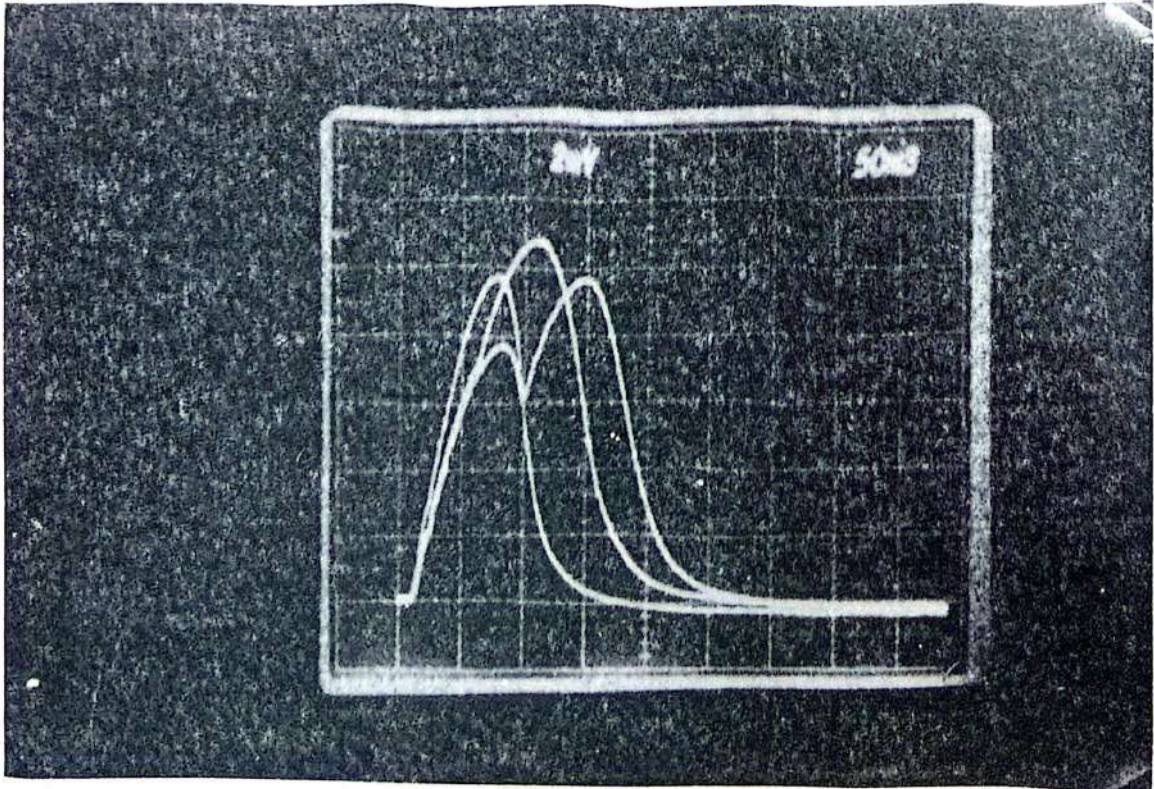
Resim 5- Kas kasılmasını gözlemekte kullanılan sistem.



Resim 6- Kasın dört supramaksimal stimulusa verdiği sarsıcı cevaplarının aynı zaman, aynı genlik sıkalasında aynı başlangıç anından itibaren çizdirilmesi.



Resim 7- Kasın artan şiddetteki elektriksel stimullara verdiği cevaplar.



Resim 8- Kasın farklı aralıklardaki çift stimullara verdiği cevaplar.

## Bulgular

Geliştirdiğimiz akzotonik çevireç ile kurbağa gastroknemius kasından kayıtlanan eğriler Res.6-7-8 'de gösterilmişlerdir. Kayıtlara dikkat edildiği zaman üst üste kayıtlanmış eğrilerde başlangıç ve bitişlerin aynı doğru çizgi üzerinde oldukları dolayısı ile sıfır çizgisinde (base line) kaymanın olmadığı görülmüştür. Aslında çevirecin DC kayması 5 mV/saat gibi çok küçük bir değer olup, uzun süreli çalışma sırasında oluşacak çok küçük bir kayma potansiyometre ile kolayca düzeltilenmektedir.

Sarsı eğrilerinde en çok 15 mV luk, örneğin Res.7'de 12 mV'luk bir büyüklük elde edildi. Çevirecin duyarlığı 0,24 mV/g olduğundan bu 63 gramlık bir kuvvete ve yay sabiti 30 g/mm olduğundan yayın boyunda yaklaşık 2 mm lik bir uzamaya karşılık gelmektedir. Yalnız yaya verilen ilk gerginlik de gözönüne alınırsa, bu kuvvet 100 grama kadar çıkmaktadır.

Kayıtlanan sarsı eğrilerinde kasa verilen ilk gerginlikle kasılma süresinin 10-75 ms ve gevşeme süresinde 100-200 ms arasında değiştiği görülmektedir. Buna göre bir sarsı eğrisini analiz edebilmek için çevirecin frekans bandı en az 15 Hz dolayında olmalıdır. Kullandığımız yayın öz titreşim frekansı 60 Hz olduğundan, gözlenen kasılma eğrilerinde herhangi bir bilgi kaybı olmamaktadır.

## Tartışma ve Sonuç

Geliştirilen çevirecin birçok üstün yanı vardır. Bunları şöyle sıralayabiliriz:

1- Duyarlılık : Osilatörün çıkış genliği ve frekansı değiştirilerek çevirecin duyarlılığı değiştirilebilir. Bununla beraber çevirecin lineerliğini değiştirmeden duyarlılığını değiştirebilmek için yalnız osilatörün çıkış genliğini değiştirmek yeterlidir. Örneğin besleme gerilimi 2,5 V'a

indirildiği zaman duyarlık yarıya, 10 V'a çıkarıldığı zaman duyarlık 2 katına çıkar. Bu duyarlık kullanılmakta olan birçok çevirecin duyarlığından daha büyüktür (Oster 1964; Cromwell 1980).

2- Kullanışlı : Sarsı eğrisi veya kasılma kuvveti ölçülecek kas doğrudan çevireç başlığının çengeline bağlanır. Osiloskobun sıfır çizgisi çevirecin potansiyometresi ve osiloskobun yatay saptırıcı düğmesi ile ayarlanabilir.

3- Kasa verilen ilk gerginlik kolayca ayarlanabilir: Kas asılmadan önceki sıfır çizgisi ile kas bağlandıktan sonraki sıfır çizgisi arasındaki farkın 0,24 mV a bölümü gram cinsinden kasa verilen gerginliğine eşittir.

4- DC kayması : Çevireç çıkışında zamanda 5 mV/saat gibi çok küçük bir sürüklenme vardır. Bu nedenle saniyeler hatta dakikalar mertebesindeki değişimlerin başlangıç ve bitiş değerleri doğru bir biçimde belirlenebilmektedir.

5- Lineerlik : Şekil 3'ten de görüleceği gibi 0-200 gramlık kuvvet veya 0-6 mm lik uzama aralığında çevirecin yanıtı girişle orantılı olarak değişmektedir.

6- Frekans bandı : Çelik yayın öz titreşim frekansı 60 Hz olduğundan en kısa 150 ms süreli pulsların bilgi kaybetmeden izlenebilmesi mümkündür. bu, rezistif çevireçlerin frekans band genişliği ile karşılaştırılabilir büyüklüktedir. Pratikte kullanılan izometrik ve izotonik çevireçlerin frekans band genişliği ile karşılaştırılabilir büyüklüktedir. Pratikte kullanılan izometrik ve izotonik çevireçlerin frekans band genişliği DC-200 Hz arasında değişmektedir (Oster 1964).

7- Üzerinde ölçüm yapılan denekle etkileşmesi : Çevireç başlığı ile kas arasında herhangi bir elektriksel bağlantı olmadığı için ve ayrıca çevirecin besleme geriliminin frekansı kasların hiç etkilenemeyeceği 450 kHz olduğundan denek ile çevireç arasında herhangi bir

etkileşimin olması söz konusu değildir.

8- Maliyeti düşük ve yapımı kolay :  
Osilatör olduğu zaman bütün masraf  
çelik yay, kondansatör ve dirençten  
ibarettir.

9- Gittikçe artan bir kuvvet etkisi  
kas kasılması dedekte edilebilmekte  
uygun bir kaldırma sistemiyle izometrik  
izotonik kasılmalarda gözlenebilmekte

## KAYNAKLAR

- BROPHY J.J. (çev: KÖKSAL F. ve ark.)  
(1980) Fenciler için temel  
elektronik, A.Ü. Fen Fak.  
yayımları No: 132.
- BUSSER J.H. FEINBERG B.N. (1976)  
Handbook of Engineering  
in Medicine and Biology  
(Editor : FLEMING D.G.,  
FEINBERG B.N.), CRC  
Press, Inc., 18901 Cran-  
wood Parkway-Cleveland,  
Ohio.
- CROMWELL L., WEIBELL F.J., PFEIF-  
FER E.A., (1980). Biomedical  
Instrumentation and Meas-  
urements, Prentice-Hall  
Inc., Englewood Cliffs, New  
Jersey
- GRASSIE T.G. (1980). Biomedical  
Engineering (Edited by  
R.M. Kenedi), Blackie-son  
Ltd., Glasgow.

- GÜNER Z., YALTKAYA K., PEHLİVA  
F., (1975). A.Ü. Tıp  
Mecmuası, Vol XXVIII,  
III-IV, 491-502.
- LORRAIN P., CORSON D.R., (1970).  
Electromagnetic fields  
Waves, W.H. Freeman  
Company, San Francisco
- OSTER et al. (1964) Physical  
Techniques in Biolog  
Research,  
V. Electrophysiological  
Methods, Pat A, Londre
- STRONG P., (1970). Biophysical  
Measurements, Tektr  
Inc. Beaverton, Oregon

**TAKAYASU ARTERİTİ  
ile birlikte Amiloidozis (AA tip)  
Olgu Raporu**

**A case of Takayasu Arthritis with amyloidois  
(AA type)**

**Rikkat KOÇAK<sup>1</sup>, Eren ERKEN<sup>2</sup>, Saime PAYDAŞ<sup>3</sup>,  
İdris EMİR<sup>4</sup>, İlhan TUNCER<sup>5</sup>**

**ÖZET**

Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğinde izlenen bir Takayasu Arterit hastasında böbrek biopsisi ile amiloidozis tespit edildi. Amiloidozis'in tipi immünohistokimyasal metod ile AA (Sekonder) olarak saptandı.

43 yaşındaki kadın hasta başdönmesi ve başını dik tutamama şikayeti ile başvurdu; her iki üst ekstremitede nabızların alınmaması, boyun, göğüs sırt ve karında duyulan üfürümleri ile takayasu arterit tanısı kondu. Hastada aynı zamanda var olan nefrotik sendrom nedeni için incelendiğinde böbrekte amiloidoz birikimi saptandı. Bu şekilde bir hasta daha önce sadece bir kere rapor edilmiş olduğundan takdim edildi.

**ABSTRACT**

A 43-year old woman presented with dizziness and difficulty in keeping her head straight. On examination she had no detectable pulses on both upper extremities. There were bruits on the both sides of the neck, on the chest wall and on the abdomen. She was

diagnosed as Takayasu Arteritis. During the investigation for the nephrotic syndrome she had, the renal biopsy revealed amyloid deposition. The type of amyloid was AA (secondary) determined by immunohistochemical method. This case has been presented as the second association of amyloidosis with TA in the literature.

**Giriş**

Takayasu Arteriti (TA) aorta ve ana dallarını tutan, sebebi belli olmayan kronik bir arter hastalığıdır (Shelhamer ve ark. 1985). Bu hastalığa Arkus Aorta Sendromu, Nabızsız (Pulseless) Hastalık, Ters Koarktasyon gibi adlar da verilmektedir. Hastalık dünyanın birçok yöresinden tarif edilmiş olmakla beraber daha çok Doğu Asya'da görülmektedir. Tipik hasta üst ekstremitede nabızları alınamayan genç bir kadındır. Böbrek arteri tutulmasına bağlı olarak oluşabilen hipertansiyon dışında TA'de böbrek lezyonu nadirdir. TA ile birlikte amiloidozis olgusu ise sadece bir kez bildirilmiştir (Graham ve arkadaşları 1985). Çukurova

- 1- Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- 2- Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- 3- Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- 4- Arş. Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.
- 5- Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde 1987 yılında yatırılarak izlenen bir hastaya TA ve amiloidozis tanısı konmuştur. Biriken amiloidin AA tip (sekonder) olduğu ise immuno-histokimyasal boyama ile kanıtlanmıştır. Bu olgu takdim edilmektedir.

## Olgu Raporu

43 yaşındaki kadın hasta başağrısı, başdönmesi ve başını dik tutamama şikayetleri nedeniyle hastahaneye yatırıldı.

Hikayesinden 28 yaşında iken eklemlerinde ve adalelerinde ağrıların başladığı, 38 yaşında iken 27 kg'lık kilo kaybı ve yüksek sedimentasyon hızı nedeniyle bir başka hastahaneye yatırılarak incelendiği öğrenildi. O zamanki fizik muayenesinde sağ 2. interkostal aralıkda II. dereceden sistolik üfürüm duyulmuş ve bacaklarında birkaç adet eritema nodozum lezyonu dışında fizik muayenesi doğalmış. Laboratuvar muayenesinde: hemoglobin düzeyi 11.0 gm/dl; beyaz küre: 13.000/mm<sup>3</sup> %80 nötrofil, %14 lenfosit, %6 monosit şeklinde ayrılmış; Sedimentasyon hızı 124 mm/saatte; kan üre azotu : 8 mg/dl; kreatinin: 1.2 mg/dl; total protein: 7.3 gm/dl, (Albumin 4.3 gm ve globulin 3.0 gm); ASO: 250 Todd ünitesi, CRP: +++; romatoid faktör ve antinükleer faktör (-) bulunmuş. Göğüs filmi, gastrointestinal serileri EKG'si ve ekokardiografisi normal bulunmuş. Kültürlerinde üreme olmamış. Kemik iliği aspirasyonu normal sınırlarda imiş. Hasta çok yüksek sedimentasyon hızı izah edilemeden demir eksikliği anemisi tanısı ile taburcu edilmiş. Son 5 yıldır aralıklı karın ağrıları ve eklem ağrıları nedeniyle aspirin ve diğer anti inflamatuvar ilaçlardan kullanmış. Bir kez mide filmi çekilmiş ve normal bulunmuş. Son bir yıl içinde iş yapınca özellikle sol

kolunda olmak üzere her iki kolunda ağrı ve güçsüzlük başlamış. Uzun süre yol yürüyünce sol bacağı da ağrıyormuş. Bize başvurmadan 3 hafta kadar önce hıçkırığı ve kusmaları başlamış. Gittiği özel doktor kan üresinin yüksek olduğunu söylemiş ve diüretik vermiş. Hasta son 4 gündür başdönmesi nedeniyle yardımsız yürüyemiyormuş, güçsüzlük nedeniyle başını dik tutamıyormuş. Sırtüstü yattığında bu yakınmaları kayboluyormuş. Fizik muayenesinde her iki tarafda radial, ulnar ve brakial nabızları alınamıyordu. Femoral nabızları mevcuttu. Boynun her iki yanında, göğüs duvarının ön ve arkasında ve umblikusun sol yanında yaygın üfürüm duyuluyordu. Kan basıncı 160/90 mm Hg olarak bacağından ölçüldü. Kalp muayenesinde sağda ikinci interkostal aralıkda II. dereceden sistolik ejeksion üfürümü duyuluyordu.

Her iki tibia üzerinde (+) gode burakan ödem vardı. Fizik muayene bunlar dışında normaldi.

Laboratuvar incelemesinde: İdrarda günde 6.5 gram proteinüri vardı. Hematokrit % 32, BK: 12000/mm<sup>3</sup>; formül % 76 nötrofil, % 16 lenfosit ve % 6 monosit şeklinde ayrılmıştı. Sedimentasyon hızı: 77 mm/saatte; Kan üre azotu : 66 mg/dl; kreatinin : 6.7 mg/dl; ürik asit: 4.1 mg/dl; kalsiyum: 8.4 mg/dl; fosfor : 5.7 mg/dl; protein: 5.7 gm/dl; (Albumin 1.5 gm, globulin 4.2 gm olmak üzere) ölçüldü. VDRL, antinükleer faktör, romatoid faktör, CRP normal bulundu. Çekilen göğüs grafisi yapılan ekokardiografi normal bulundu. Ultrasonografi ile sol subklavia çıkışında darlık görüldü. Teknik olanaksızlık nedeni ile hastaya anjiyografi yapılamadı.

Hasta hikayesi, fizik muayenesi ve laboratuvar muayeneleri ile TA ve nefrotik sendromu tanısı kondu. Nefrotik sendromunu açıklamak için rektum mukozasından ve böbrekten iğne ile biopsi materyali alındı. Her iki biopsi de



Resim 1A.



Resim 1B.



Resim 2.

Congo Red boyası ile amiloid depolanması izlendi (Resim 1,2). Preparatlar daha sonra sekonder amiloid proteini AA'ya karşı tavşanda hazırlanmış antikör ile immünperoksidaz yöntemi (6) ile boyandı ve biriken amiloidin kesin olarak AA tipte olduğu saptandı.

Hastaya IA için prednisolone tablet (1 mg/kg/g) ve amiloidozu için colchicine (1 mg/gün) başlandı.

## Tartışma

Hall ve ark.nın (1985), Lupi-Herrera ve ark.nın (1977) uzun süre ile izledikleri geniş serilere göre TA genç yaşlarda, daha çok kadınlarda, ateş, artralji, kilo kaybı gibi özgün olmayan belirtilerle başlar. Sedimentasyon yüksekliği dikkat çekicidir. Bu dönemde hastalar sebebi belli olmayan ateş, anemi ve artrit gibi değişik tanımlar alırlar. Bu ilk dönemden bazen yıllar sonra hastalarda arterlerde daralma ve tıkanmaya ait belirtiler başlar. Kollarda ve bazen bacaklarda klodikasyon, damarlar üzerinde üfürüm, nabızların zayıflamış olması veya hiç alınmaması ile hastalığın teşhisi kolaylaşabilir. Damarlardaki daralma ve tıkanmalar anjiyografi ile kesinleştirilir (Yamoto ve ark. 1986). Hastamızın hikayesi incelendiğinde, 15 yıldır eklem ve baş ağrılarının olduğu en az 5 yıldır göğsünde üfürümler duyulduğu anlaşılmaktadır. Bize başvurusundaki fizik muayenesinde ise her iki üst estremitesinde nabızların olmaması, boyunda, göğsde, sırtta ve karında duyulan üfürümler ile hastaya anjiyografi yapmamış olmamıza rağmen TA tanısı koydurdu.

Lupi-Herrera (1977) aortun tutulduğu bölgeye göre TA'nın dört tipe ayrılmasını önermiştir: arkus aortanın tek başına tutulduğu I. tip; sadece abdominal aortanın tutulduğu II. tip, hem aort kavsinin hem abdominal kısmının

tutulduğu III. tip ve pulmoner arterlerin tutulduğu IV. tip. Hastamızın bulguları III tip TA'ne uymaktadır. 107 hastalık seride bu tip % 65 oran ile en sık görülen şekli oluşturmaktadır (Lupi Herrera, 1977).

Takayasu arteritinde hipertansiyon renal arterlerin tutulmasına bağlı olarak hastaların hemen yarısında (% 59) bulunmaktadır (Hall 1985). Hastamızın bacakdan ölçülen kan basıncı 160/90 mm Hg idi. Bu değer baktan ölçülen kan basıncı değerlendirmesine göre hafif hipertansiyon düzeyindedir (Ishikawa, 1981). Hafif hipertansiyona ilaveten kan üre ve kreatinin yüksekliği ile hastada renal bozukluk vardı. IA'de böbrek glomerüllerinde tutulma olgu raporları şeklinde bildirilmiştir (Tagaki ve ark. 1984, Zilleruelo ve ark. 1978, Hellmann ve ark. 1987). Bir hastamızda günde 6.5 gram proteinuri, kan albuminin düşüklüğü ve ödem varlığında nefrotik sendrom düşündük. Nefrotik sendromunu açıklamak için yapılan böbrek biopsisi ile amiloid birikimi saptandı (Resim 1). daha sonra preparatlar amiloid AA proteinine karşı tavşanda hazırlanmış anti-AA antikoru kullanılarak immünperoksidaz yöntemi ile boyandı (HSU ve ark. 1981). Kontrollerle karşılaştırılarak biriken amiloidin AA yani sekonder tipte olduğu kesin olarak saptandı (Resim 2). Daha önce TA ile birlikte amiloidozis tek vaka olarak Yeni Zelanda'dan bildirilmiştir (Graham ve ark. 1985). Bildirilen hastada amiloid tipi tayin edilmemiş olmakla birlikte, hem böbrekde hem de damar duvarında bulunmuş olması sekonder tipte olduğunu kanıtlayabilir. Bizim hastamız amiloid tipi de tayin edilen IA ile birlikte bildirilen ilk amiloidozis olgusu olmaktadır. amiloid AA proteininin kronik iltihabi olaylarda veya kronik inflamatuvar hastalıklarda bir komplikasyon olarak birikebileceği bilinmektedir. Ayrıca TA ile histolojik benzerlik gösteren temporal arteritde de amiloidozis gelişebileceği

bilinmektedir. TA'de kronik bir inflamatuvar hastalık kabul edildiğinden amiloidozis'in beklenen bir komplikasyon olması gerekir. Şimdiye kadar çok sayıda vaka olmamasını izah etmek güçtür.

Sekonder amiloidoz kronik tüberkülozun sık rastlanabilecek bir komplikasyonudur; Takayasu arterinin etiolojisinin tüberküloz ile ilişkisi de ileri sürülmüştür (Lupi-Herrera 1977). Ancak diğer bazı yazarlar TA için verilen steroid tedavisi sırasında dahi PPD

ölçümlerinde artış veya aktif Tbc görmediklerini yazmaktadırlar (Hall ve ark. 1985). Bizim hastamız da 5 yıl ara ile iki kez hastanede yatırılarak incelendiği halde herhangi bir organın Tbc belirtisine rastlanmamıştır. Bu nedenle amiloidozisinin TA ne sekonder olduğunu söyleyebiliriz. İleride TA'li hastaların amiloidozis yönünden daha detaylı incelenebilmesi bu konuya açıklık getirebilir.

## KAYNAKLAR

GRAHAM AN., DELAHUNT B., RENOUF JJ., AUSTAD WI., (1985). Takayasu's disease associated with generalised amyloidosis. Aust NZ J Med. 15: 343-345.

HALL S., BARR W., LIE JT., STANSON AW., KAZMIER FS., HUNDER GG., (1985). Takayasu Arteritis. A Study of 32 North American patients. Medicine 64:89-99.

HELLMANN DB., KENNETH H., LINDENFELD S., RING E., (1987). Takayasu's arteritis associated with crescentic glomerulonephritis. Arthr. Rheum 30: 451-454.

HSU SM., RAINE L., FRANGER H., (1981). The use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques. A comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. J Histochem 29: 577.

ISHIKAWA K., (1981). Survival and morbidity after diagnosis of occlusive thromboaropathy (Takayasu's Disease). Am. J Cardiol 47: 1026-1032.

LUPI-HERREA E., SANCHEZ-TORRES G., MARCCUSHAMER J., MISPIRETA J., HORWITZ S., VELA J.E. (1977). Takayasu arteritis.

Clinical study at 107 cases. Am Heart J 93: 94-103.

SHELHAMER J H., VOLKMAN J., PARRILO JE.-LAWLEY TJ., JOHNSTON MR., FAUCI AS. (1985). Takayasu Arteritis and its therapy. Ann Intern Med 103: 121-126.

TAKAGI M., IKEBA T., KIMURA K., SAITO Y., ISHII M., TAKEDA T., MURAO S., (1984). Renal histological studies in patients with Takayasu's arteritis Nephron 36: 68-73.

YAMATO M., LECKY JM., HIRAMATSU K., KOHDA E., (1986). Takayasu Arteritis; Radiographic and angiographic findings in 59 patients. Radiology 161:329-334.

ZILLERUELO G., FERRER P., GARCIO O., MOORE M., PARDO V., STRAUSS J., (1978). Takayasu's arteritis associated with glomerulonephritis. Am. J Dis Child 132: 1009-1013.

## KARDİAK ARİTMİLİ HASTALARDA DİJİTAL TOKSİSİTESİNİN SERUM DÜZEYLERİ İLE İNCELENMESİ

### THE CLINICAL AND SERUM LEVEL CORRELATIONS OF DIGITALIS INTOXICATION IN PATIENTS WITH CARDIAC ARRHYTHMIAS

Rikkat KOÇAK<sup>1</sup>, Özoğul SARGIN<sup>2</sup>, Aynur KÖROĞLU<sup>3</sup>,  
Fikri BAŞLAMIŞLI<sup>4</sup>

#### ÖZET

Aritmisi olan, rastgele seçilmiş 45 hastada serum digoksin ve digitoksin düzeyleri ölçülerek klinik bulguları ile karşılaştırıldı.

Serum digoksin saptanan 36 hastanın 10 tanesi (% 20) dijital içeren ilaç aldığını belirtmedi.

Klinik ve EKG bulguları ile 9 hasta dijital entoksikasyonu olarak tanımlandı. Tüm aritmili grup için prevalans % 20 olarak saptandı. Tüm grubun digoksin düzeyi ortalaması ( $1.3 \pm 0.3$  ng/ml) ile toksik kabul edilenlerin digoksin ortalaması ( $1.11 \pm 0.4$  ng/ml) farkı önemli bulunmadı ( $P > 0.05$ ).

Sonuçta serum dijital düzeyi ölçümünün toksisiteyi tanımlamada değeri olmadığı söylenebilir. Ancak kardiyak glikozid almadığı halde serumunda immünoreaktif dijital bulunabilen kişilerin varlığı, konunun bu yönden daha ileri araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

#### ABSTRACT

Serum digoxin and digitoxin concentrations were determined in 45 randomly selected patients with cardiac

arrhythmias and clinical correlations were evaluated.

Twenty-eight percent of all patients could not name the drug that they had been taking although their serum digitalis measurements were positive.

The digitalis intoxication prevalence were found to be 20 % in this group of patients by their ECG tracings and clinical findings.

The mean serum Value of digoxin for the total group ( $1.34 \pm 0.3$  ng/ml) and for the toxic patients ( $1.11 \pm 0.4$  ng/ml) were not significantly different ( $p > 0.05$ ).

In conclusion while the serum digitalis measurements seem to be not necessary for the diagnosis of digitalis toxicity, the potential "endogen digitalis like activity" needs to be investigated further.

#### Giriş

Kardiyak glikozidler 200 yıldan daha uzun zamandır konjestif kalp yetmezliği ve bazı kardiyak aritmiler için kullanılmaktadır. digoksin ve digitoksin içeren preparatlar halinde

Ç.Ü. Araştırma fon desteklenmiş

Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı.

Arş.Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

Uz. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı.

kullanılan glikoidlerin terapötik ve toksik dozları arasındaki fark azdır ve klinik de dijital toksisitesine sıklıkla rastlanır. Dijital toksisitesinin tanımı ve prevalansı üzerine pek çok çalışmalar yapılmıştır (Beller ve ark. 1971 Curruthers ve ark. 1974) özellikle digoksin ve digitoksin düzeylerinin radioimmünoassey ile saptama yöntemleri geliştirildikten sonra, serum düzeyleri ile klinik toksisitenin karşılaştırılması değerlendirilmeleri yapılmıştır (Park ve ark. 1973, Park ve ark. 1987, Ordog ve ark. 1987). Bugün henüz serum digoksin düzeyi ölçümünün yararlılığı konusu açıklığa kavuşmuş değildir (Ingelfinger ve ark. 1976, Fogelman ve ark.1971).

Hastanemizde dijital entoksikasyonu, hastaların klinik ve elektrokardiogram (EKG) bulguları ile konmaktadır. Ayrıca dijital entoksikasyonu düşünülen bazı hastalarımızın glikozid içeren preparatlar alıp almadıklarını ifade edemedikleri gözlenmiş olduğundan, kardiyak aritmi varlığı saptanan bir grup hastada serum digoksin ve digitoksin düzeylerinin ölçümünün önemini araştırmak istedik. Bu şekilde bize başvuran ve kardiyak aritmisi olan hastalarda dijital entoksikasyonun prevalansını da bulabilmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metod

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine değişik yakınmalarla başvuran ve kardiyak aritmi saptanan hastalardan, serum digoksin ve digitoksin düzeyleri ölçülmek üzere kan alındı; serumu ayrılarak -30°C'da saklandı. Aynı hastaların yaşları, cinsiyetleri, kullandıkları ilaçlar, EKG'leri kaydedildi; kan üre azotları (BUN) ve kan elektrolitleri ölçülüp kaydedildi. Digoksin ve digitoksin içeren bir preparatın ismini veremeyen veya reçetesini gösteremeyen hastalara herhangi bir

kalp ilacı alıp almadıkları soruldu. İlaç öyküsü veren hastalar çalışmaya alındı. Çalışmanın sonunda dondurularak saklanan hasta serumlarında, I 125 ile işaretli ticari kitler (Coat - A - Count Diagnostic Products Corporation, U.S.A) kullanılarak hem digoksin hem de digitoksin düzeyleri ayrı ayrı ölçüldü.

Hastalardan gerekenler ilgili servislere yatırıldı veya gerekli ilacı inceleme ve tedavi uygulanıp evlerine gönderildi.

İstatistik hesaplarında Student'in testi kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmanın sonunda gerekli bilgileri toplandığı ve dijital düzeyi bakılabilecek serumu mevcut bulunan 45 hasta vardı ve değerlendirmeye alındı.

45 hastanın 21'i erkek, 24'ü kadındı. Yaşları 37-86 arasında olup, ortalaması 61 idi.

45 hastanın 26'sı digoksin içeren bir preparat aldıklarını ifade etmişlerdi. Bir hasta gün aşırı bir tablet, bir diğeri 10 gündür günde 2 tablet aldığı hikayesini verdi, diğerlerinin hepsi günde bir tablet digoksin preparat (0,25 mg/gün) aldıklarını söylediler. Hastalardan hiçbir digitoksin içeren ilaç alma öyküsü veremedi.

45 hastanın 36'sının serumunda değişen düzeylerde digoksin ölçüldü. Oysa hastalardan sadece 26'sı ilaç alma öyküsü verebilmiş idi; bu durumda serumda dijital bulunan hastaların % 28'i dijital preparatı kullandığını belirtememişti.

Ölçülen digoksin düzeyleri : 0.1 - 7.0 ng/ml arasında idi. 2 ng/ml terapötik düzey için üst sınır kabul edilerek değerlendirildiğinde 2 ng/ml'nin üstünde kan düzeyi saptanan 7 hasta vardı. Bu yedi hastanın hiçbirisi, serum düzeyi 7.0

ng/ml ölçülen 2 hasta dahil, günde 1 tablettten fazla ilaç alma öyküsü vermediler. Kan düzeyi yüksek bulunan

bu hastaların sadece birisinde klinik ve EKG bulguları ile dijital entoksikasyonu düşünüldü (Tablo:1).

**Tablo 1-** Serum digoksin düzeyi 2.0 ng/ml olan hastaların özelliklerini gösteren tablo

Sıra No	Hasta	Yaş	Cins	Aldığı İlaç		BUN mg	K + m Eq/l	Digoksin ng/ml	Digitoksin ng/ml	EKG	Tanı
				Digoksin tab/gün	Diğer						
1	H	55	E	1	Trinitrin	44	4.4	7.0	16.0	AF	Kardiomyopati
2	ZA	55	K	1	-	38	4.0	4.0	7.0	Yüksek VC AF	ASKH
3	RA	52	E	1	İsordil	16	4.2	3.0	1.2	AF	Akciğerde kitle
4	HG	52	K	1	Diüretik	21	3.6	3.2	1.5	AF	Mitral Yetmezlik
5	NÇ	50	K	1	İsordil	25	4.1	4.5	2.0	AF+VEA	Dijital Entoksikasyonu
6	O.K	43	E	1	-	-	-	2.2	0	AF+VEA	ASKH
7	MÖ	77	E	1	Diffin	-	-	3.2	0	AF	KOAH

AF : Atrial fibrilasyon

VC AF : Yüksek ventrikül cevaplı atrial fibrilasyon

ASKH : Aterosklerotik kalp hastalığı

KOAH : Kronik obstruktif akciğer hastalığı

**Tablo 2-** Klinik olarak dijital entoksikasyonu tanısı alan hastaların özelliklerini gösteren tablo

Sıra No	Hasta	Yaş	Cins	Aldığı İlaç		BUN mg	K + m Eq/1	Serumda Digoksin ng/ml	Serumda Digitoksin ng/ml	EKG	Tanı
				Digoksin tab/gün	Diğer						
1	AÖ	65	K	1	-	34	4.1	0.55	0	VEA	Dijital Ent.
2	FG	56	K	1	-	25	4.0	0.1	2.5	AF+VEA	" "
3	HT	45	K	1	Diüretik	9	4.0	0.6	3.0		" "
4	AÖ	77	E	1	-	16	3.3	1.1	0	AF+Sol hemiblok	" "
5	NÇ	50	K	1	İsordil	25	4.1	4.5	2.0	AF+VEA	" "
6	NÇ	54	E	1	Diüretik	19	3.8	0.8	2.0	Sol Dal BI + I° Blok	" "
7	NK	85	K	1	-	56	6.8	1.4	6.7	A-V tam blok	" "
8	EK	57	K	1	-	73	4.1	0.5	0	I° Blok + Bradi- kardi	" " + KBY
9	AY	45	E	1	Diüretik Difilin	34	4.9	0.4	0	Ventriküler Taşikardi	Dijital Ent. + KOAH

VEA : Ventriküler ektopik atımlar

AF : Atrial fibrilasyon

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Klinik olarak dijital entoksikasyonu tanısı 45 aritmili hastanın 9'una kondu (%20). Bu tanı hastaların EKG belirtileri yanında ilacı kesmekle düzelen bulantı, kusma gibi sistemik bulguları nedeniyle verildi. EKG'de 1 hastada ventriküler taşikardi, 3 hastada değişen oranlarda blok, 3 hastada ventriküler ektopik atımlar ve 2 hastada da atrial fibrilasyon saptandı. Hastaların serum düzeyleri ve diğer özellikleri Tablo 2'de görülmektedir. Görüleceği gibi hastaların biri hariç serum digoksin düzeyleri 2.0 ng/ml.nin üstünde değildi.

Serum digoksin düzeyi ortalaması tüm grup için :  $1.34 \pm 0.3$  ng/ml olarak hesaplandı. Bu değer klinik olarak dijital entoksikasyonu düşünülen 9 hastanın serum değeri ortalamasından ( $1.11 \pm 0.4$  ng/ml) farklı değildi ( $P > 0.05$ ).

Radioimmünoassey ile serum digitoksin düzeyleri ölçülen 45 hastanın 22'sinde digitoksin saptandı. Bu hastaların hiçbirisi digitoksin içeren ilaç alma öyküsü verememişlerdi. Ölçülen digitoksin düzeyleri 0.5 - 16.0 ng/ml arasında değişti; genel ortalama 3.33 ng/ml idi. Digitoksin değeri hiçbir hastada ortalama terapötik düzey kabul edilen 20 ng/ml veya üstünde değildi.

Hastaların 37'sinde BUN ve elektrolitlerden serum potasyum ( $K^+$ ) değeri ölçüldü. Tüm grup için BUN ortalaması :  $26.6 \pm 2.7$  mg. idi. Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilen toksik kabul edilen hastalarda ise BUN ortalamaları  $28.8 \pm 5.2$  ve  $32.3 \pm 6.8$  idi. Tüm grup ortalaması ile dijital entoksikasyonu kabul edilenler ve digoksin düzeyi toksik seviyede bulunanlarda ölçüm ortalamaları farklı bulunmadı ( $P > 0.05$ ).

Serum  $K^+$  değerleri : 3.3 - 6.8

m/Eq/lt arasında olup, ortalaması  $4.2 \pm 0.2$  Eq/lt idi.  $K^+$  için üst sınır olan 5.0 m/Eq/lt'nin üstünde 2 değer vardı ve bu hastalarda dijital entoksikasyonuna ilave olarak birinde kronik böbrek hastalığı, diğerinde ise kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanıları kondu.

## Tartışma

Günümüzde halen kullanılan ilaçlar arasında en eskilerinden biri kuşkusuz dijital preparatlardır; Bununla birlikte klinik kullanım yeri ve şekli hâlâ tartışılmaktadır. Bunun bir nedeni de tedavi aralığının digoksin için 1.0 - 2.0 ng/ml gibi çok dar olması ve toksisitesinin kolayca çıkabilmesidir. Dijital toksisitesi ise potansiyel olarak her tür kardiyak aritmiye neden olabilmektedir; bu nedenle ki dijital düzeyi (digoksin ve digitoksin) ölçüm metodları geliştirilmiştir. Özellikle radioimmünoassey yöntemleri ile duyarlı bir şekilde serum tayinleri yapılmaya başlandıktan sonra klinik olarak dijital toksisitesi düşünülen ve düşünülmeyen hasta gruplarında serum düzeyi normları konmaya çalışılmıştır. Birçok çalışmacının kabul ettiği terapötik aralık 1.0 - 2.0 ng/ml arası digoksin seviyesidir; 0.4 ng'ın altı terapötik düzey altı, 2.0 ng'ın üstü toksik doz olarak belirtilmektedir (Beller ve ark. 1971, Park ve ark. 1973); Ancak toksisite gösteren ve göstermeyen hastalarda, kan dijital düzeylerinin çakışabileceği de gerek bu yazarlar, gerekse başkaları tarafından belirtilmiştir (Smith ve ark. 1984). Hatta serum dijital düzeyi tayininin hastaların toksisitesini saptamakta bir etkinliği olmadığını ileri süren çalışmacılar da olmuştur (Fogelman ve ark. 1971, Ingelfinger ve ark. 1976). Bizim çalışmamızdaki bulgular da benzeri sonuçlar vermiştir. Şöyle ki klinik olarak dijital entoksikasyonu düşünülen 9 hastanın, sadece birinde serum digoksin düzeyi 2.0 ng'ın üstünde bulunurken

serum dijital düzeyi 2.2. ng'ın üzerinde bulunan 7 hastanın hiçbirisinde klinik toksisite düşünülmemiştir. Toksikite saptamak açısından bu derece uyumsuz sonuçlar çıkması, şimdiye kadarki uygulamamızda olduğu gibi dijital düzeyini rutin tayin etmenin pek de gerekli olmadığını ortaya koymaktadır. Ancak dijital toksisitesi olduğu bilinenlerde veya ağızdan terapötik dozun çok üstünde ilaç almış olanların izleme açısından serum düzey tayinleri uygun olabilir. Bizim 45 hastamızın hiçbirisi bilerek veya kaza ile yüksek dozda ilaç almış değildir.

Batı literatüründe dile getirilmeyen, ancak bizim ülkemiz koşullarında sık rastladığımız bir durum, hastaların aldıkları ilaç veya dozları hakkında yeterli hikaye verememeleridir. Bu çalışmayı planlarken bir amacımız da bu konuda sayısal fikir sahibi olmaktı. Nitekim serumda digoksin saptanan hastaların ancak % 72'si dijital preparatı aldıklarını ifade edebilmişlerdir. Dijital kullandığını ifade etmediği halde serum digoksin düzeyi 0.1 - 1.0 ng/lt arasında değişen 9 hasta; digitoksin düzeyi 1.5 - 4.0 ng/ml arasında değişen 6 hasta vardır. Bu bulgu hastaların güvenilir hikaye veremedikleri şeklinde yorumlanabilir. Ancak son yıllarda değişik hasta gruplarında, dijital preparatı kullanmayan hastalarda radioimmünoasseye saptanan "Endojen dijital benzeri aktivite" gösterilmiş olması konunun boyutunu genişletmektedir (Graves ve ark. 1983, Nanji ve ark., 1985, Shilo ve ark. 1987). 45 hastalık grubumuzdaki bu 12 hasta gerçekten dijital içeren ilaç kullanmamışlar ise, serumlarında saptanan digoksin ve digitoksin'in endojen olarak salgılanmış olma olasılığı vardır. Bu hastalara konulmuş olan tanılar: dört hastada kalp yetmezliği, 6'sında aterasklerotik kalp hastalığı, birinde akut enfarktüs, birinde ise serebral embolidir. Konjestif kalp

yetmezliğinde endojen dijital benzeri madde bulunabildiği yayınlanmıştır (Shilo ve ark. 1987) diğer tanılar için ise konu daha ileri çalışmalara açıktır.

Çalışma grubumuzda hiçbir hasta digitoksin içeren ilaç aldığını söylemediği halde 22 hastanın serumunda digitoksin bulunmuş olması yukarıda sözü edilen endojen salınımla veya kullanılan radioimmünoasseye yönteminin serum digoksini ile çapraz reaksiyon vermiş olması ile açıklanabilir. Esasen digitoksin değerlerinin hiçbirisi terapötik düzey kabul edilen 20.0 ng/ml'ye ulaşmamıştır.

Böbrekler yolu ile değişmeden atılan digoksinin, böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda daha kolay birikebildiği ve toksisiteye yol açabildiği bilinmektedir (Beller ve ark., 1971). Bu nedenle hastaların kan üre azotu değerleri de ölçülmüştür. BUN değeri saptadığımız en yüksek digoksin değeri olan 7.0 ng/ml serum düzeyi olan 2 hastada da 44 ve 38 mg gibi normalden yüksek bulunmuş olmakla birlikte tüm grup ortalaması ( $26.6 \pm 2.7$  mg) ile toksik kabul edilen hastalar ortalaması ( $32.3 \pm 6.8$  mg) ve 2.0 ng üstünde digoksin ölçülen hastaların ortalaması ( $28.8 \pm 5.3$  mg) arası önemli fark bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ). Bu bulgumuz bazı çalışmacıların bulguları ile uyumlu (Ordog ve ark. 1987, Park ve ark. 1973); bazılarınıniki ile uyumsuzdur (Beller ve ark. 1971).

Tüm çalışma grubu için bulduğumuz intoksikasyon prevalansı 9/45: % 20'dir. Bu değer prospektif çalışmalar için verilen değerlere tam uyum göstermektedir (Ordog ve ark. 1987). Bizim hasta grubumuzun kardiyak aritmi ile başvurmuş ve bir kalp hapi alan hastalar arasından rastgele seçilmiş olduğu göz önüne alınarak, böyle bir hasta grubu için % 20'lik prevalansın geçerli olduğunu söyleyebiliriz.

Sonuç olarak bu çalışma ile serum digoksin ve digitoksin düzeyleri

ölçümünün dijital kullanan hastaların izlenmesinde gerekli olmadığı, ancak dijital benzer endojen aktivite

konusunun daha ileri incelemeye değer olduğu söylenebilir.

## KAYNAKLAR

- BELLER GA., SMITH TW., ABELMANN WH., HABER E., HOOD WB., (1971). Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations N Eng J Med 284 : 989 - 997.
- CURRUTHERS SG., KELLY JG., MC DEVITT DG., (1974). Plasma digoxin concentration in patients on admission to hospital. Br Heart J 3: 429-432
- FOGELMAN AM., FINKELSTEIN S., LA MONT JT., RADO E., (1971). Fallibility of plasma digoxin in differentiating toxic from non-toxic patients. Lancet 2 : 727 - 729.
- GRAVES SW., BROWN B., VALDES R., (1983). An endogenous digoxin-like substance in patients with renal impairment. Ann Intern Med 99:604-608
- INGELFINGER JA., GOLDMAN P., (1976). The serum digitalis concentration-Does it diagnose digitalis toxicity ? N Engl. J Med 294: 867 - 870.
- NANJI AA., GREENCOAY DC (1985). Falsely raised plasma digoxin concentration in liver disease. Br Med J. 290 : 432-433.
- ORDOG GJ., BENARON S., BHASIN V., WASSERBERGER J., BALASUBRAMANIAM S., (1987). Serum digoxin levels and mortality in 5100 patients. Ann Emerg Med 16: 32-39
- PARK GD., SPECTOR R., GOLDBERG MJ., FELDMAN RD., (1987). Digoxin toxicity in patients with high serum digoxin concentrations. Am J Med Sci 294:423-428.
- PARK HM., CHEN I-W, MANITASAS GT., LOWEY A., SAENGER L., (1973), Clinical evaluation of radioimmunoassay of digoxin. Am J Nucl Med 14:531-533.
- SHILO L., ADAWI A., SOLOMON G., SHENKMAN L., (1987). Endogenous digoxin-like immunoreactivity in Congestive heart failure. Br Med j 295: 415-416.
- SMITH TW., BRAUNWALD E., (1984). Digitalis glycosides. Radioimmunoassay. In Braunwald E.ed Heart Disease, Wb. Saunders Company, Philadelphia 522-523.

# NAİL-PATELLA SENDROMU OLGUSUNUN RADYOLOJİK SUNUMU (Herediter Osteo-Onycho Displazi)

## RADIOLOGICAL FINDINGS OF NAİL-PATELLA SYNDROME

Mahmut OĞUZ<sup>1</sup>, Rana OZAN<sup>2</sup>, Erol AKSUNGUR<sup>3</sup>, Erol ATILLA<sup>4</sup>

### ÖZET

Bu olgu sunumunda tanısı Radyoloji Anabilim Dalımızca konulmuş olan Nail-patella sendromunun radyolojik bulguları gözden geçirilmiştir. Nail-Patella sendromu; Bilateral iliak hornlar, patellanın yokluğu, hipoplazisi veya dislokasyonu ile radius ve humerusun dirsek civarındaki hipoplazisiyle karakterizedir.

### ABSTRACT

In this case report we discussed the radiological findings of a patient, who was diagnosed as Nail-Patella syndrome by our radiological clinic. Nail-Patella syndrome is characterized with bilateral iliac horns, the absence of the patella hypoplasia or dislocation of the patella, and hypoplasia of the radius or humerus near the elbow.

### Giriş

Nail-Patella sendromu otozomal dominant geçiş gösteren ve nadir görülen hereditör bir sendrom olup, karakteristik tetradı ile tanınır. Bunlar;

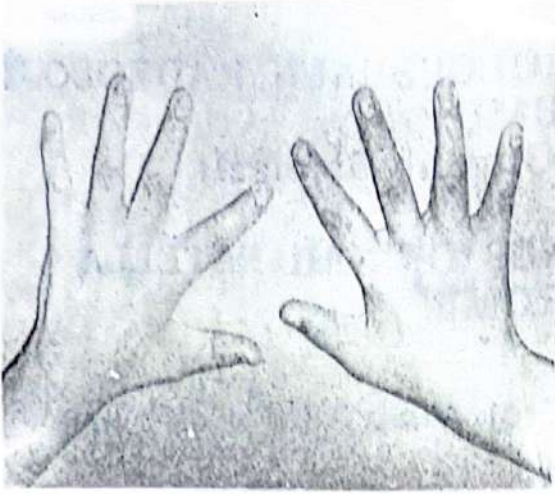
tırnak anomalileri, radius ve humerusun dirsek civarındaki hipoplazisi, bilateral iliak hornlar ve patellanın yokluğu, hipoplazisi veya dislokasyonudur. Bu sonuncu bulguya lateral femoral kondilin hipoplazisi eşlik edebilir (Beals 1969). Bu bulgular nedeni ile bu sendromu (tırnak-dirsek-diz-iliüm sendromu) olarak adlandıranlar da vardır (Caffey, 1978).

Radyoloji Anabilim Dalımıza direkt üriner sistem grafisi çekimi için başvuran 12 yaşındaki kız çocuğunun grafide iliak hornları dikkati çekerek diğer radyolojik incelemeleri yapılmış ve Nail-Patella sendromu tanısı konulmuştur. Bu olgu sunumunda hastaya ait pozitif radyolojik bulgular takdim edilmektedir.

### Materyal ve Metod

Disüri nedeniyle direkt üriner sistem grafisi çekilen ve iliak hornları tespit edilen hastanın bu sendroma ait diğer bulgularının ortaya konması için aşağıdaki inceleme ve tetkikler yapılmıştır. Hasta öncelikle tırnak anomalileri yönünden gözden geçirilmiş ve fizik muayenesi yapılmıştır. Daha sonra iki

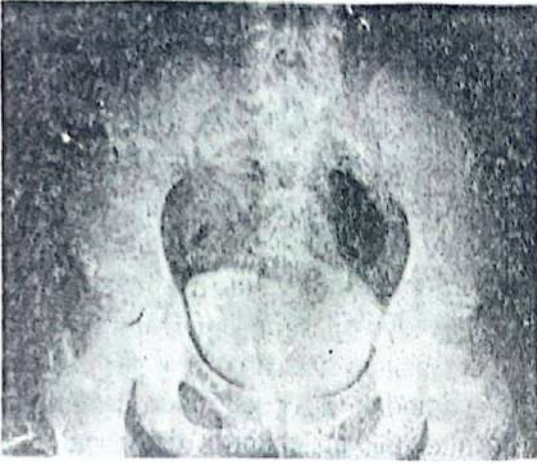
1. Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı.  
2. Arş. Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı.  
3. Arş. Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı.  
4. Yrd. Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı.



Resim 1- Her iki elin tırnakları hipoplazik ve displazik görünümündedir.



Resim 2- Her iki dirsekte fleksiyon ve ekstensiyon kısıtlılığı ile kanatlaşma görülmektedir.



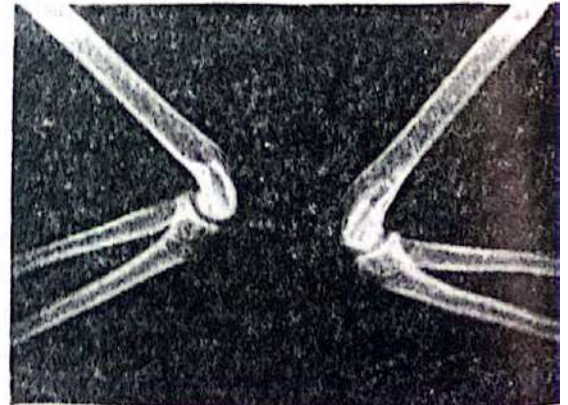
Resim 3- Direkt üriner sistem grafisinde, bilateral ve simetrik iliak hornlar ile iliak kanatlarda yayvanlaşma görülmektedir.



Resim 4- Mukayeseli iki yönlü diz grafilerinde, her iki patella ve lateral femora kondiller hipoplazik görünümündedir.



Resim 5- Mukayeseli iki yönlü diz grafilerinde, her iki patella ve lateral femoral kondiller hipoplazik görünümündedir.



Resim 6- Mukayeseli her iki dirsek grafilerinde, bilateral olekranonlar ve radius başları hipoplazik, ayrıca radius başları arkaya doğru sublukse görünümündedir.



Resim 7- Mukayeseli her iki ayak grafilerin, metatarsus varus deformitesi görülmektedir.

yönlü mukayeseli el, dirsek, diz, ayak, P-A akciğer, direkt üriner sistem ve intravenöz pyelografi çekilerek incelenmiştir.

### Bulgular

Fizik muayenede; Hastanın her iki elinin tırnakları hipoplazik ve displazikti (Resim 1). Dirseklerde fleksiyon ve ekstensiyon kısıtlılığı ile kanatlaşma mevcuttu (Resim 2). Sağ ayakta varus deformitesi gözlemlendi.

Radyogramların incelenmesinde;

Direkt üriner sistem grafisinde; Bilateral ve simetrik iliak hornlar mevcuttu ve iliak kanatlar yayvanlaşmıştı (Flaring) (Resim 3).

Mukayeseli iki yönlü diz grafilerinde; Patellalar ve lateral femoral kondiler



Resim 8- Intravenöz pyelografik tetkikte, bilateral kaliksiel küntleşme ve sol böbrek alt pol kalikslerinde ektazi görülmektedir.

hipoplazik görünümde idi (Resim 4-5).

Mukayeseli her iki dirsek grafilerinde; Bilateral olekranonlar ve radius başları hipoplazik ve radius başları arkaya doğru sublukse idi (Resim 6).

Mukayeseli her iki ayak grafilerinde; Ayaklarda metatarsus varus deformitesi mevcuttu (Resim 7).

P-A akciğer grafisinde; Bilateral skapulalar hipoplazik idi.

Intravenöz pyelografisinde; Bilateral kaliksiel küntleşme ile sol böbrek alt pol kalikslerinde ektazi görülmekte idi (Resim 8).

### Tartışma ve Sonuç

Nail-Patella sendromu ilk kez 1897'de Little tarafından iskelet anomalileri şeklinde tanımlanmıştır. Renwick ve Izaat ise 1965'de görülme sıklığını 50000'de 1 olarak belirtmişlerdir.

## KAYNAKLAR

AKOĞLU E. ve arkadaşları (1978).  
Nail-Patella sendromu.  
Ç.Ü.T.F. Dergisi, Sayı 1,  
Sayfa 46-54.

BEALS R K. and ECKHARDT, A.L.  
(1969). Hereditary onycho-  
osteodysplasia (Nail-Patella  
syndrome) J.Bone Jt. Surg.  
51 A;505.

CAFFEY J. (1978). Pediatric X-Ray Diag-  
nosis. Bone changes asso-  
ciated with cutaneous dis-  
ease. Page: 1554-1555

LITTLE E M (1897). Congenital absence  
or delayed development of  
the patella. Lancet ii 781.

RENVICK J H and IZAAT M M (1965).  
Some genetical parameters  
of the Nail-Patella locus.  
Annals of Human Genetics  
28, 369.

RONALD O M, HAROLD G J (1977). The  
Radiology of Skletal Disor-  
ders. Nail-Patella Syn-  
drome. Vol 1. Great Britain,  
Edinburgh.

## BEHÇET SENDROMU VE AMİLOİDOZİS (Bir olgu nedeni ile)

### BEHÇET'S SYNDROME AND AMYLOIDOSIS

Mustafa DEMİRTAŞ<sup>1</sup>, Emel AKOĞLU<sup>2</sup>, Eren ERKEN<sup>3</sup>,  
Fikri BAŞLAMIŞLI<sup>4</sup>, Ayhan USAL<sup>5</sup>

#### ÖZET

Oro-genital aftlar ve iridoksiklit atakları gibi major kriterleri yanında, cilt bulguları, artrit, nörolojik anormallikler, karditis, vasküler komplikasyonlar gibi minor kriterleri de olan bir kompleks hastalıktır. Böbrek anormallikleri seyrek görülmektedir. Bu nedenle Behçet Sendromu ile birlikte nefrotik sendrom tablosu olan ve amiloidozis de saptanan bir olgu takdim edilmiştir.

#### ABSTRACT

Behçet's syndrome is a complex disease characterized by major criteria, such as orogenital ulceration and iridosyclitis, and minor criteria such as skin abnormalities, arthritis, neurological complications, carditis and vascular complications. Renal abnormalities in Behçet's syndrome are rare. Here we present a case complicated by renal amyloidosis.

#### Giriş

1937 yılında Dr. Hulusi BEHÇET'in tanımladığı, aftöz stomatit, genital

ülserasyon ve iridoksiklit atakları ile karakterize triad Behçet Sendromu adı ile anılmakta ve bu sendromun major tanı kriterleri olarak kabul edilmektedir (Berlin C. 1960, Wolf SM, et al. 1965). Bu klasik triada birçok bulgular daha ilave edilmiştir: Nodul, püstül, cellulit, eritema nodosum, eritema multiforma gibi cilt lezyonları (Berlin C. 1960, Enoch BA, et al. 1968, Enoch BA, 1968, Kansu E, et al. 1972, Rosenthal T, et al. 1975, Sherf L, et al. 1964), relapsing hidroartroz, artrit, artralji gibi eklem lezyonları (Berlin C. 1960, Kalibian VV, Challis MT. 1970, Kansu E, et al. 1972, Rosenthal T, et al. 1975, Strachan RW, et al. 1963, Oveno S, et al. 1973) yüksek fatalite gösterebilen meningoensefalit, periferik nöropati gibi nörolojik bulgular (Berlin C. 1960, Fowler TJ. et al. 1968, Kansu E, et al. 1972, Wolf SM, et al. 1965), karditis (Kansu E, et al. 1972, Berlin C. 1960, Enoch BA, et al. 1968, Fowler TJ. et al. 1968), gastrointestinal ve genitoüriner sistem tutulumu (Berlin C. 1960, Kansu E, et al. 1972), % 12 -27 oranında görülen yüzeysel ven trombozları, % 10 oranında görülebilen

1. Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı.
2. Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı.
3. Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı.
4. Arş.Gör.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı.
5. Arş.Gör.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dahiliye Anabilim Dalı.

vena cava trombozları gibi derin ven trombozları, arteritis ve anevrizma formasyonu gibi vasküler anomaliler (Berlin C. 1960, Enoch BA, et al. 1968, Enoch BA, 1968, Kansu E, et al. 1972, Rosenthal T, et al. 1975) minor tanı kriterleri olarak değerlendirilmektedir. Behçet Sendromunda böbrek tutulumuna dair yayınlar seyrek. Nefritis benzeri hastalık yanında, Behçet'e sekonder sistemik amilodozsis olabileceği yazılmıştır (Nestor G, et al. 1969, Ota T, Takayama T. 1969, Rosenthal T, et al. 1975).

Seyrek görülmesi nedeni ile, nefrotik sendromla karakterize amilodazis saptadığımız Behçet sendromlu bir erkek olgu takdim edilmiştir.

### Olgu Takdimi

20 yaşında, Afyon-Bolvadin doğumlu erkek hasta (F.H.) 3 yıldır süregelen ve giderek artan halsizlik, yaygın şişlikler, eklem ağrıları ile Ocak 1987'de başvurdu. Anemnezinden 7 yıldır aralıklı, gelip geçici ağız ve genital bölgede aftlar, eklem ağrıları ve bulanık görmesi olduğu ve bu şikayetleri ile başvurduğu doktorların Behçet Hastalığı tanısı ile birçok ilaçlar verdikleri öğrenildi. 1 yıl önce şişlikleri nedeni ile başvurduğu bir tıp merkezinde tedavi edildi. Fizik muayenesinde ateşi 36,9°C, nabız 98/dk, kan basıncı 140/80 mmHg, ağız ve genital bölgede aftlar, üveit, solukluk, anazarka tarzında yumuşak ödem, kot kenarında 4 - 5 cm balote edilen hepatomegali, asit saptandı. Boyunda venöz dolgunluk, kardiomegali, artrit, cilt lezyonları yoktu. Enjeksiyon yerlerinde püstül yoktu. Pathergi testi (-) idi.

Laboratuvar bulguları Hb: 9,8 gr., Lökosit: 7800, Sedimantasyon: 110/1/2 st., 139 mm /1st., Fibrinojen : 395 mg %, BUN: 144 mg%, Kreatinin 10, 4 mg%, Ürik Asit: 8,2 mg%, Kolesterol 350 mg%,

total protein: 4,4 gr %, Albumin 2,5 gr globulin 1,9 gr %, İdrarda Bence-Jones proteini (-) idi. İdrar tetkikinde 5 gr/lt/gün proteini ve 7 - 8 lokosit, seyrek epitel hücre ve her türlü silendiriler mevcuttu. Kreatinin klerensi 6,8 ml/dk idi. Kemik iliği aspirasyonu normal idi. Protein elektroforezinde Albumin: 19.2, α<sub>1</sub>: 1,4, α<sub>2</sub>: 18.7, β: 24,1, γ: 1,3 olarak rapor edildi.

Yapılan böbrek ve rektal biyopsilerinde amiloid saptandı. Muayenesinde dekubitus ülserleri ve başka bir enfeksiyon odağı saptanmadı. Hasta kolşisin alıyordu. Tıbbi tedavide yarar görmeyen hasta ekonomisi nedeniyle dializi kabul etmedi. Kendi isteği ile taburcu edildi. Sonra hastanın evinde exitus olduğu öğrenildi.

### Tartışma

Takdim edilen olgu, anemnezinde tanımlanan ve muayenede saptanan ağız ve genital aftlar, artralji atakları ile Behçet sendromu ile uyumlu görülmektedir. Behçet sendromunda zaten major bulgular sıklıkta geçicidir ve her zaman eş zamanlı görülmezler. Genellikle ya göz bulguları veya minör kriterlerinden sayılan anormalliklerden biri veya birkaçı nedeni ile hekime başvurma nedenidir. Tanı için 2 major 1 minör belirti olduğu zaman yeterli sayılmaktadır. (Berlin C. 1960, Wolf SM, et al. 1965). Kesin tanı için bir laboratuvar bulgusu yoktur. Teşhis tamamen anemnez ve fizik muayeneye dayanmaktadır. (Berlin C. 1960, Wolf SM, et al. 1965) Fakat kanda fibrinojen yüksekliği ve iğne ile kan alınan yerlerde steril püstül olması tanıyı destekleyen bulgular olup, bunlarda minör kriterler arasında sayılmaktadır (Rosenthal T., 1975, Strachan RW., et al. 1963).

Olgumuzda ağız ve genital ülserasyonlar üveit gibi 3 major belirti,

artalji, fibrinojen yüksekliği gibi 2 minör belirtisinin olması Behçet sendromu tanısı için yeterli görülmektedir. Öte yandan idrarda aşırı proteinüri, hipoalbüminemi, anazarka ödem, asit, hiperkolesterolemi ile nefrotik sendrom tablosu da mevcuttur. Böbrek ve rektal biyopsilerinde amiloidozis de mevcuttur.

Behçet sendromunda böbrek tutulumu ile ilgili yayınlar oldukça kısıtlıdır. (Nestor G, et al. 1969, Ota T, Takayama T, 1969, Rosenthal T, et al. 1975) 1969'da nefrotik sendromlu 3 Behçet olgusu yazılmış, bunların 2'sinde histolojik olarak amiloidozis saptanmıştır. Bir grup Japon araştırmacı Behçet hastalığında ödem ile karakterize böbrek hastalığı benzeri tablolar tanımlamışlarsa da histolojik olarak incelememişler. 1974'de Rosenthal ve arkadaşları Behçet Sendromlu 3 olgunun 2'sinde amiloidozis göstermişler, 1 olguda da renal konjesyonla izah etmeye çalıştıkları aralıklı gelen eser proteinüri gözlemişler, ancak son olgunun otopsisinde böbreğinde amiloidozis göstermemişlerdir. Bu sonuçlar, Behçet hastalığında böbrek patolojisinin oluşumundan sistemik amiloidozisin sorumlu olabileceğini veya en büyük rol oynadığını vurgular görünmektedir. Behçet sendromu ile amiloidozisi arasındaki ilişkiyi izah etmek oldukça zor görünmektedir. Bilindiği üzere, sekonder amiloidozisin en büyük nedeni olan kronik enflamasyonla izah edilebilir mi? Behçet sendromunda kronik ve tekrarlayan oral ve genital ülserler, artritler "amiloidozis" in nedeni midir? Ancak bu aftların ve göz bulgularının sorumlu olabilmesi için kronik süpürasyon olması gerektiği vurgulanmaktadır. (Rosenthal T, et al. 1975) Behçet sendromunda artrit amiloidozisin

oluşundan etken olabileceği üzerinde görüşler vardır (Rosenthal T, et al. 1975). Literatürde yapılan çalışmalarda (Rosenthal ve Nestor gruplarının yaptıkları otopsielerde) Behçetli olgularda kronik süpüratif fokus bulamamışlardır. Rosenthal ve arkadaşları sadece 3 yıl sonra amiloidozis gelişen ve otopsisinde predispozan süpürasyon veya süpüratif inflamasyon göstermeyen bir Behçet sendromlu olguya özellikle değinmişlerdir (Rosenthal T, et al. 1975). Bizim olgumuzda oral ve genital ülserleri enfekte değildi ve eklemlerinde sadece artralji şeklinde semptomları vardı, artrit yoktu, üveite ait belirtiler mevcuttu. Dekübitus ülserleri veya başka bir kronik inflamasyon odağı (her ne kadar otopsi yapılamadı ise de) görünürde yoktu. Öte yandan olgumuzda semptomların çıkışından 4 yıl sonra böbrek bulguları ortaya çıkmıştır. Kronik bir inflamasyon olsa bile bu zaman sekonder amiloidozis çıkması için yeterli de görülmemektedir.

Bütün bu gözlemler, amiloidozis acaba Behçet sendromun bir belirtisi midir? diye bir soruyu akla getirmektedir. Yoksa aralıklı gelen orooculogenital inflamasyon, eklemlerdeki inflamasyon, süratle oluşabilen sekonder amiloidozise neden mi olmaktadır? yoksa primer amiloidozisi olanlarda tetik çekici bir rol mu oynamaktadır? Bütün bunlar henüz aydınlığa kavuşmamıştır.

Bunun için amiloid dokuda immünolojik çalışmalara gereksinim vardır. Amiloidoziste olduğu gibi Behçet sendromunda da herediteden söz edilmemektedir. (Kansu E, et al. 1972, Rosenthal T, et al. 1975) Belli doku gruplarında acaba bu hastalık bir arada mı bulunabilmektedir? Bunun için genetik araştırmalar da şarttır kanısındayız.

## KAYNAKLAR

- Berlin C: Behçet's disease as a multiple symptom complex. Report of ten cases. *AMA. Arch Dermatol.* 82:73 - 79, 1960.
- Enoch BA, Castillo - Olivares II, Knoot CL, et all: Major vascular complications in Behçet's syndrome. *Postgrad. Med. J.* 44:453 - 459, 1968.
- Enoch BA: Gangrene in Behçet's syndrome, (letter). *Br. Med.* 1.3:54, 1969.
- Fowler TJ, Hampston DJ, Nussy AM et all: Behçet's syndrome with neurological manifestations in two sisters. *Br. Med. J* 2: 473 - 474, 1968.
- Kalibian VV, Challis MT: Behçet's disease. Report of twelve cases with three manifesting as papilledema, *Am. J. Med.* 49: 823 - 829, 1970.
- Kansu B, Özer FL, Akalin B, et all: Behçet syndrom with obstruction of the vena cava-report of seven cases, *Q J. Med* 41:151-168, 1972.
- Nestor G, Beroniade V, Carnaru S. et all, Behçet's disease with renal involvment. *Med. Interna* 21:27 -32, 1969.
- Ota T, Takayama T: To the chronic nephritis - like disease specially to Behçet's syndrome. *Iryo* 23:912 - 916, 1969.
- Rosenthal T, Benk It, A adjem M et all: Systemic Amiloidozis in Behçet's Disease, 83:220 - 223, 1975.
- Sherf L, Griffel B, Gafni J: Amyloidosis in Behçet's syndrome. *Proc. Tel - Hashomer, Hosp.* 3:115 - 116, 1964.
- Strachan RW, Wigzell FW: Polyarthritis in Behçet's multiple symptom complex. *Am. Rheum, Dis.* 22 : 26 - 35, 1963.
- Oveno S, Aoki K, Sugiura S, et all: HLA-5 and Behçet's disease (letter), *Lancet* 2: 1383 1384, 1973.
- Wolf SM, Schotland DL, Phillips LL. Involvement of nervous system in Behçet's syndrome. *Arch Neural.* 12:315-325, 1965.

## PLASMODİUM VIVAX MALARYASI GEÇİREN GEBELERDE PLASENTANIN ULTRASTRÜKTÜREL DEĞİŞİKLİKLERİNİN İNCELENMESİ

### A STUDY OF ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN THE PLACENTA OF PREGNANT WOMEN INFECTED WITH PLASMODIUM VIVAX MALARIA

Sait POLAT<sup>1</sup>, İsmet KÖKER<sup>2</sup>, Mehmet KAYA<sup>3</sup>, Nihat ARIDOĞAN<sup>4</sup>

#### ÖZET

Gebelikleri sırasında Plasmodium vivax malarya tanısı konan 12 insan plasentası elektron mikroskopik düzeyde incelendi. Plasmodium vivax'ın farklı gelişme evrelerine intervillöz boşluklarda ve fetal kapillerler içerisinde sıklıkla rastlanıldı. Ayrıca malaryal pigmentlerin varlığı maternal eritrosit monosit ve plasental trofoblastlarda oldukça belirgindi. Sinsityotrofoblastlarda özellikle degenere olanlarda mikrovillusların tamamen kayboldukları, trofoblastik bazal laminanın aşırı olarak kalınlaştığı, sinsityotrofoblastların bazal laminaya doğru parmak şeklinde uzantılar gönderdikleri, sinsityal çekirdeklerin çoğunlukla biraraya toplandıkları ve bazı çekirdeklerin oldukça piknotik hale geldikleri saptandı. Bu bulguların yanında sitoplazmada agranüler endoplazmik retikülümün düzensiz genişlemeler gösterdiği, mitokondriyonların yer yer parçalandığı, intrasitoplazmik fibrinoid nekroz alanları ve myelin figürlerin varlığı, ayrıca sitotrofoblastlarda proliferasyon, fetal kapiller endotel hücrelerinde fibril ve filamentöz yapılarda artış ve villus stromasında kollajen liflerin aşırı miktarda

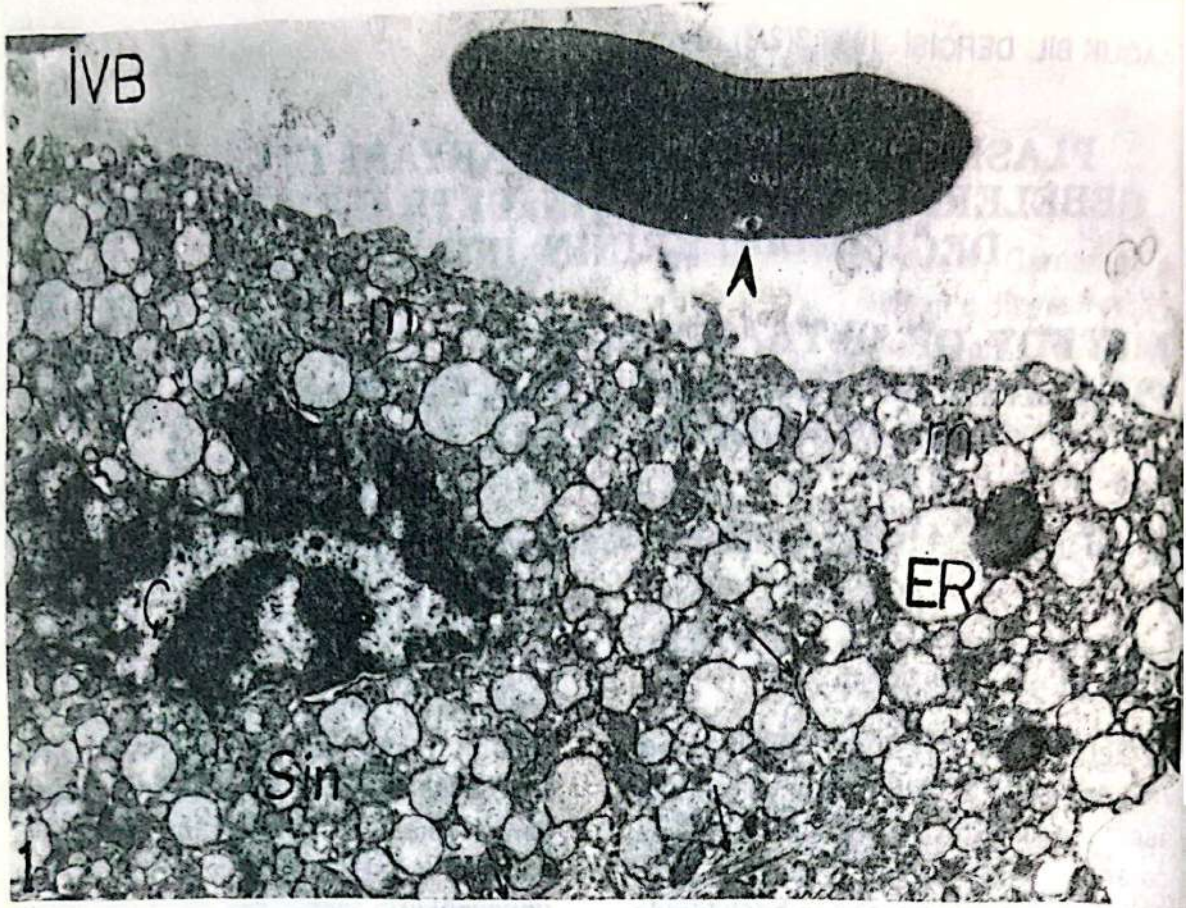
arttığı saptandı. Plasmodium vivax malaryasında oluşan hipoksik koşullar ve immunolojik olayların bu bulguların oluşmasında etken olabileceği düşünüldü.

#### ABSTRACT

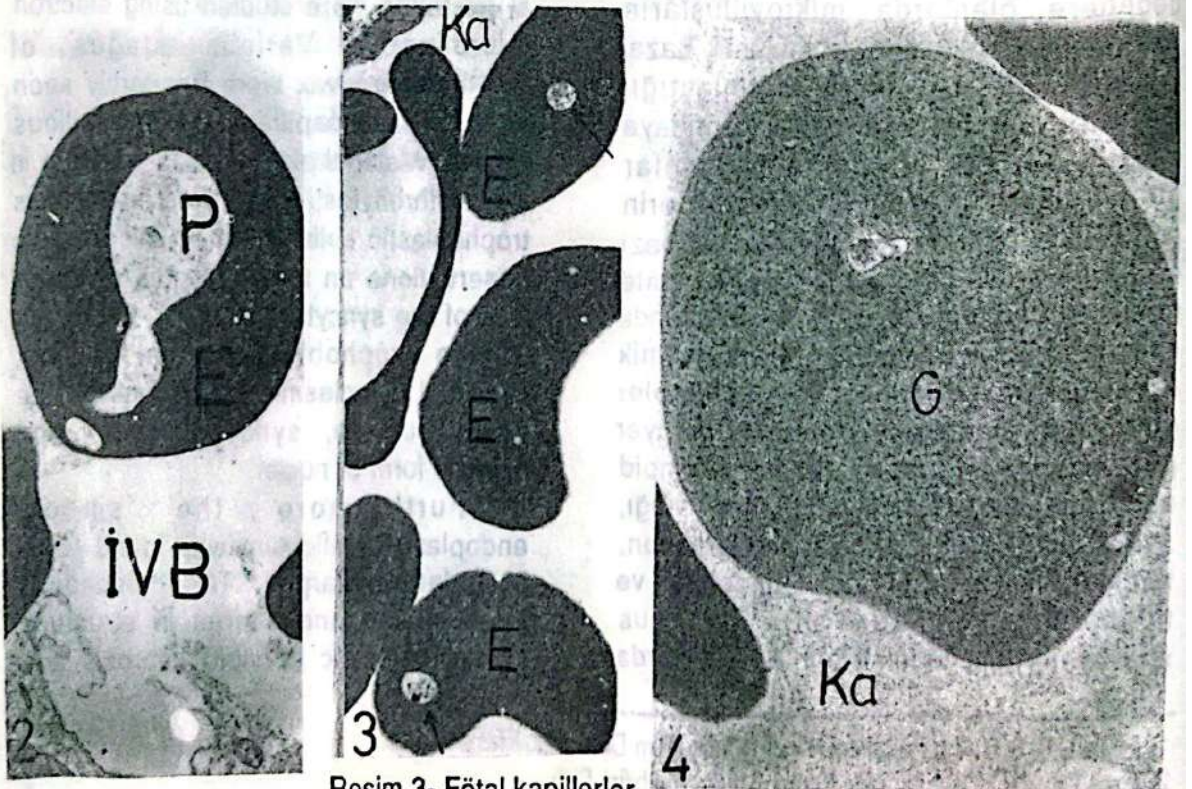
Placental tissue samples obtained from twelve patients with P. Vivax malaria at gestation were studied using electron microscopy. Various stages of Plasmodium vivax were frequently seen in the foetal capillary and intervillous spaces. Malarial pigment was common in the erythrocytes, monocytes and villous trophoblastic cells. Electron microscopic observations on the placentas revealed loss of the syncytial microvilli, thickening of the trophoblastic basal lamina, syncytial cytoplasmic projections on the basal surface, syncytial knots and picnotic form of nuclei.

Furthermore the smooth endoplasmic reticulum was found to be irregularly enlarged. The mitochondria were dilated and altered in structure. Intracytoplasmic fibrinoid necrosis and

1. Bilim Uz., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji-Emb.Bilim Dalı.
2. Prof.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Kadın-Doğum Anabilim Dalı.
3. Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji-Emb. Bilim Dalı.
4. Prof.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Kadın-Doğum Anabilim Dalı.



Resim 1- Intervillöz boşlukta (IVB) merozoitle infekte (ok başı) eritrosit (E) izlenmektedir. Sinsityum (Sin) yüzeyinde mikrovillusların tamamen kayboldukları, hücrede endoplazmik retikülümün (ER) vakuolleşmesi ve mitokondriyonların (m) şişerek, kristallarının parçalandığı görülmektedir. Ayrıca sitoplazmada fibril ve filamentöz yapılar da artış dikkat çekmektedir (oklar). Çekirdek (Ç). X 12.400.



Resim 2- Intervillöz boşlukta (IVB) trofozoit (P) ile infekte eritrosit (E) görülmektedir. X 8.100.

Resim 3- Föetal kapillerler (Ka) içerisinde trofozoitlerle (oklar) infekte eritrosit (E)'ler izlenmektedir. X 6.300.

Resim 4- Föetal kapiller içerisinde (Ka) gametosit (G) formu görülmektedir. X 12.400.

membranous whorl-like structures were observed. Cytotrophoblastic proliferation, excess of the fibrile and filamentous material in the endothelial cells of the foetal capillary and kollagen fibers in the villous stroma were also noted. These placental changes in *P.vivax* malaria may be related to hypoxia and immunologic processes.

## Giriş

Malarya, tropikal ve subtropikal bölgelerde sık rastlanılan infeksiyon hastalığı durumunu halen korumaktadır. Malaryanın gebelikte oluşturduğu komplikasyonlar ve fütusa olan muhtemel etkileri araştırmacıların dikkatini çekmiş ve değişik yönleriyle araştırmalar yapılmıştır. Gebelikte malaryanın dismatür (Brabin 1983), prematür doğumlar (Menon 1972) ile in utero fütal ölümlere ve düşüklere (McGregor 1984) sebep olduğu bildirilmiştir. Hastalığın dalak, karaciğer, böbrek ve merkezi sinir sistemi gibi organ komplikasyonlarının iyi bilinmesine karşın (Aikawa et al 1980), plasentadaki yapı değişiklikleri çok az araştırmacı tarafından incelenmiştir (Galbraith et al 1980, Walter et al 1982). Malaryanın plasentaya etkisini içeren çalışmaların çoğunluğu *Plasmodium falciparum* infeksiyonlarına ait olup, *P.vivax*'ın plasentaya etkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle ülkemizde sık olarak rastlanan malarya etkeni olan bu türün plasentada oluşturduğu morfolojik değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

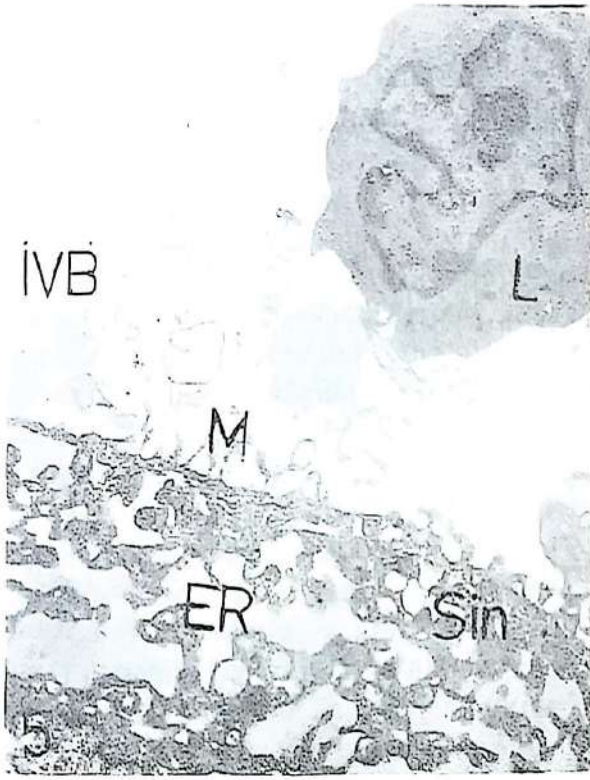
## Materyal ve Metod

Bu çalışma gebelikleri sırasında *plasmodium vivax* malarya tanısı konmuş 12 gebenin plasentası incelenerek yürütüldü. Bu gebelerden 4'ü birinci trimestrede, 8'i ise miadında doğum

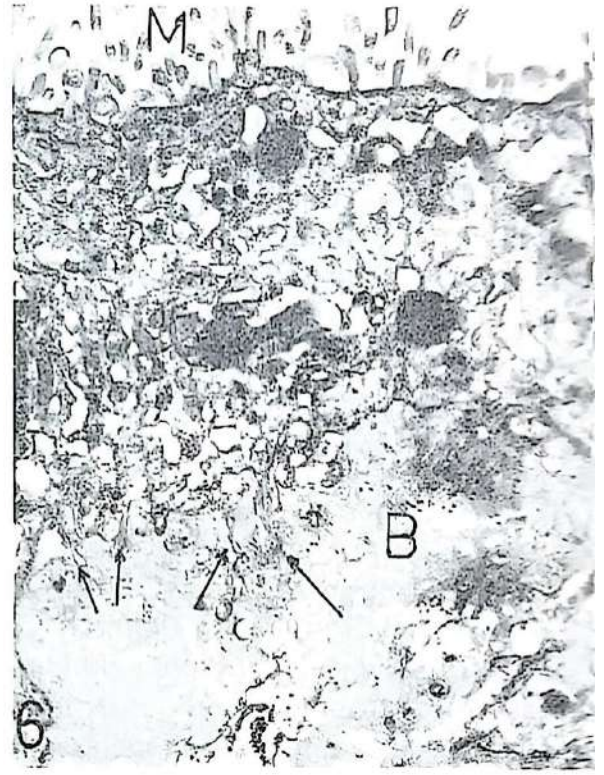
yapmışlardı. Gebeliğinde malarya dışında hastalık geçiren olgulardan alınan plasentalar çalışma kapsamına alınmadılar. Ayrıca gebeliği normal olan 5 olgudan alınan plasentalar ise kontrol grubu olarak incelendi. Bütün olgularda plasentalar spontan doğumdan sonra veya küretaj yoluyla alındılar. Doğum veya küretajdan önce ilk olarak gebelerden periferik kan yaymaları yapılarak malarya parazitleri araştırıldı. Plasental materyalin ise özellikle merkezi kotiledon bölgesinden alınmasına özen gösterildi. Alınan plasental materyal hemen Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış % 5 glutaraldehit (pH 7,4) ve % 1'lik osmium tetroksit ile +4°C'de tespit edildi. Etil alkol basamaklarından geçirilerek sudan kurtarıldıktan sonra araldit içerisine gömüldü ve 60°C'lik etüvde 48 saat polimerize edildi. Elde edilen bloklardan Reichart OMU 3 ultramikrotomu ile alınan 500 A°luk kesitler uranil asetat ve kurşun sitrat ile boyandı, Zeiss E.M. 10 B elektron mikroskobu ile incelendi.

## Bulgular

*Plasmodium vivax*'ın özellikle genç formlarına hem intervillöz boşluklarda hem de fütal kapillerler içerisinde sıklıkla rastlanmaktaydı (Resim 1,2,3,4). Eritrosit içerisinde küçük bir alanı kaplayan merozitler oldukça elektron yoğun, küçük bir çekirdek ve bunun etrafında elektron lulent boyanan bir sitoplazmaya sahipti (Resim 1). Eritrosit içerisinde daha geniş bir alanı kaplayan trofozoit sitoplazmaları açık boyanan ince granüler maddeler ve az sayıda mitokondriyonlara sahipti (Resim 2,3). Bazı alanlarda fütal kapillerler içerisinde gametosit formlarına rastlanıldı (Resim 4). Gametosit sitoplazması çok miktarda ince granüler maddeyle doluydu. Granüler maddelerin arasında az sayıda mitokondriyon ve vakuollere rastlanmaktaydı.



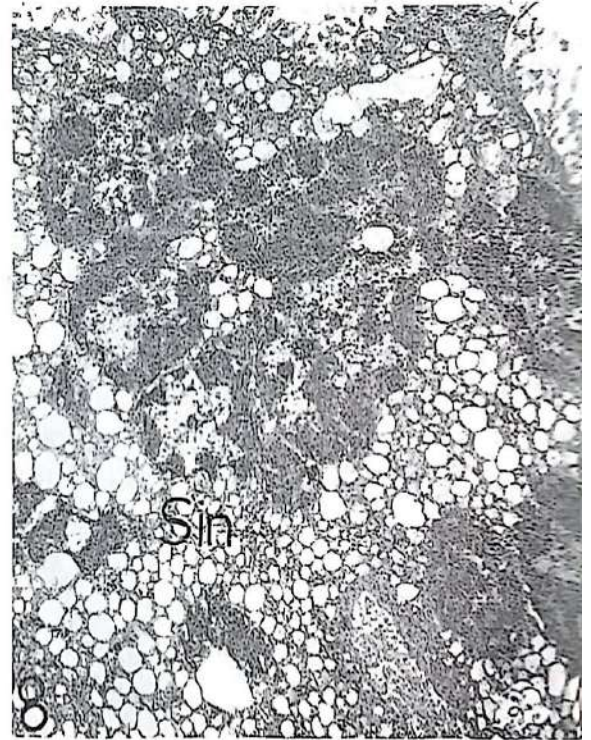
Resim 5- Sinsityum yüzeyinde mikrovillusların (M) parçalandığı ve hücre sitoplazmasında endoplazmik retikülümün (ER) vakuoller oluşturduğu izlenmektedir. Maternal lökosit (L) intervillöz boşluk (IVB). X 6.300.



Resim 6- Termde plasentada mikrovillusların (M) yeniden artış gösterdikleri, bazal laminanın (B) düzensiz kalınlaştığı ve sinsityum'un alt kısmında bazal lamina içerisine doğru çıkıntılar (oklar) yaptığı dikkat çekmektedir. X 12.400.



Resim 7- Degenere sinsityal hücrelerde (Sin) çekirdek (Ç) piknotik değişiklikler göstermektedir. Sinsityumun hemen alt kısmında sitotrofoblast (Sit) izlenmektedir. X 5.000.



Resim 8- Sinsityotrofoblast (Sin) çekirdeklerinin bir araya toplanarak sinsitya nodları oluşturduğu görülmektedir. X 5.000.

Alanların çoğunda, sinsitiyotrofoblastlarda yüzeysel mikrovilluslar yer yer parçalanmış, sayıları azalmış ve hatta bazı alanlarda ise tamamen kaybolmuşlardı (Resim 1,5). Diğer alanlarda ise terminde plasentalarda mikrovillusların sayılarında yeniden bir artma dikkati çekiyordu (Resim 6). Bu tip plasentalarda sinsitiyal hücreler alt kısımlarında bazal laminaya doğru parmak şeklinde çıkıntılar yapmışlardı (Resim 6). İleri derecede degenerasyon gösteren sinsitiyal hücrelerde çekirdek heterokromatin yönünden zenginleşmiş, bazı alanlarda oldukça piktonik hale gelmişti (Resim 7). Bu tip hücrelerde çekirdekler sıklıkla bir araya toplanmış ve sinsitiyal nodları oluşturmuşlardı (Resim 8). Çoğu alanlarda, degeneren olan hücrelerde endoplazmik retikülüm düzensiz genişlemeler göstermekteydi ve içlerinde orta derecede elektron yoğun irili ufaklı vakuoller oluşmuştu (Resim 1,5,7). Mitokondriyonlar yer yer şişmiş ve kristalleri parçalanmıştı (Resim 1,9). Degenerasyon belirtilerinin hakim olduğu hücrelerde salgı granülleri ve pinositotik veziküller son derece azalmıştı. Bazı alanlarda sitoplazmada iç içe geçmiş membranöz yapıların varlığı oldukça dikkat çekiciydi (Resim 10). Sinsitiyotrofoblastların altında gebeliğin ikinci yarısından sonra sayıları azalan sitotrofoblastlar yer almaktaydı. Bu hücrelerin şekilleri oval olup, sinsitiyumdan daha açık renkte görülmekteydi (Resim 7). İleri derecede degeneren plasentalarda bu hücreler de organel yönünden fakirleşmiş ve içlerinde filamentöz ve amorf maddeler artmıştı (Resim 11). Degeneren olan ve içleri filamentöz madde ile dolan sitotrofoblastlar yer yer sinsitiyumun içerisine doğru çıkıntı yapmışlardı. Bazı alanlarda sinsitiyumun bütün kalınlığı boyunca hücre içine ilerlediği oldukça ilgi çekiciydi (Resim12). Bu hücrelerin sayıları ağır derecede infekte olmuş olan termindeki plasentalarda be-

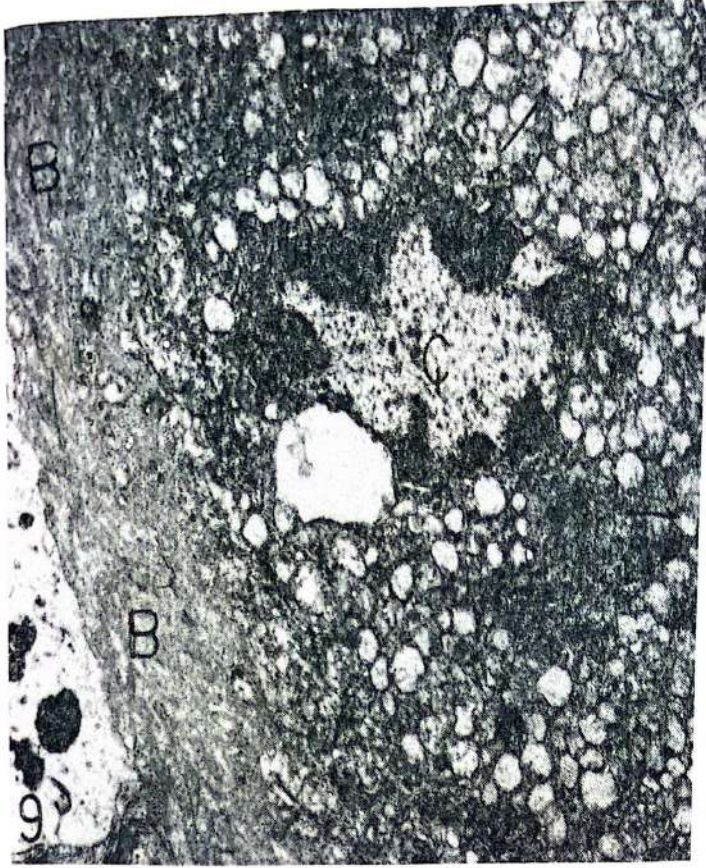
lirgin olarak artmıştı.

Trofoblastik bazal lamina degeneren alanlarda belirgin olarak kalınlaşmış ve bazı alanlarda bazal laminanın zigzag şeklinde seyri dikkat çekiciydi (Resim 6,9). İleri derecede degeneren olan plasentalarda, fetal endotel hücreleri lümeneye doğru ampul şeklinde çıkıntı yapmış, sitoplazması organel yönünden fakirleşmiş ve filamentöz maddelerce zenginleşmişti (Resim 13). Stromada yer alan Hofbauer hücreleri oldukça belirgindi. Plasentalardan ikisinde malaryal pigmentlerin villöz stromaya geçtikleri ve Hofbauer hücreleri tarafından fagosite edildikleri dikkati çekmekteydi (Resim 14). Stromada kollagen liflerin aşırı miktarda artıkları ve yer yer demetler oluşturarak bazal laminaya paralel uzandıkları izlenmekteydi (Resim15).

## Tartışma

Malarya infeksiyonuna bağlı plasental yapı değişikliklerinin patogenezi halen tartışma konusu olup, bu konuda özellikle immünopatolojik olaylar üzerinde durulmaktadır (Galbraith et al. 1980, Walter et al. 1982). Bu çalışmada fetal arterlerde obliteratif değişiklikler (Resim 13), trofoblastik bazal lamina kalınlaşması (Resim 9) ve villöz fibrinoid nekrozun (Resim 11) oldukça belirgin olduğu dikkat çekmekte olup, bu olguların plasentada muhtemelen immünolojik reaksiyonlar sonucu olduğu rapor edilmiştir (Fox 1969).

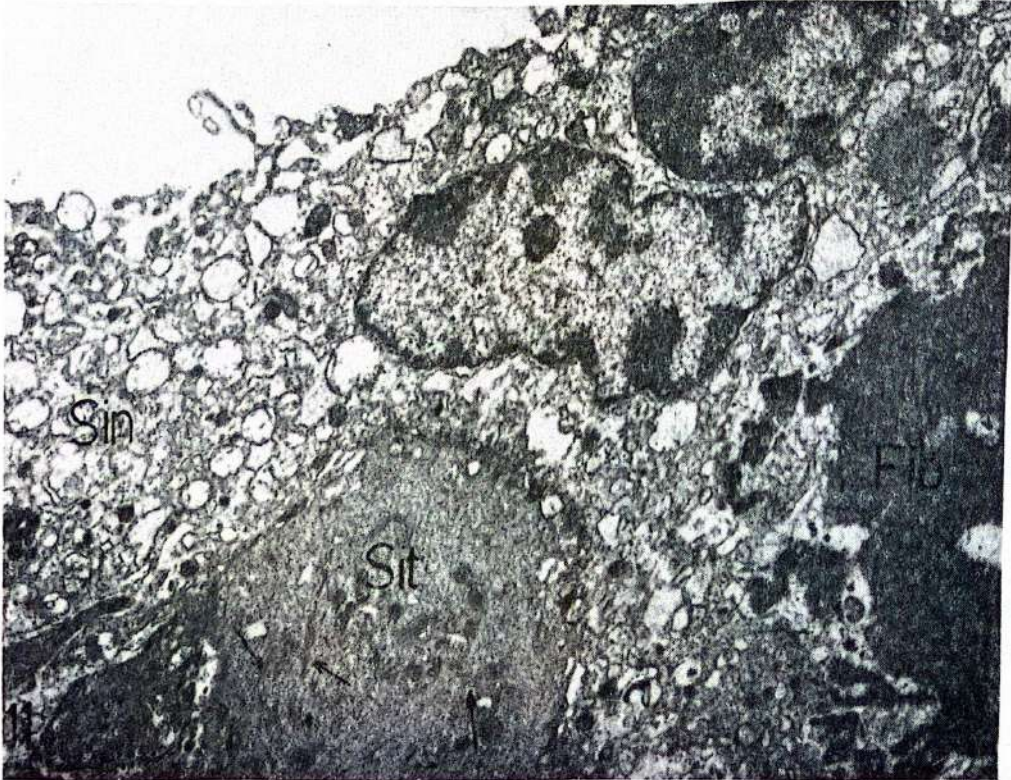
Fibrinoid nekrozun ilk olarak villöz sitotrofoblastik hücrelerde oluşan degeneratif değişiklikler sonucu oluşmaya başladığı ve bu olgunun villöz trofoblastik dokuda meydana gelen immünolojik bir reaksiyonun göstergesi olabileceği bildirilmiştir (Fox 1968). Bu çalışmada, ileri derecede degeneren olan plasentalarda sitotrofoblastlar içerisinde



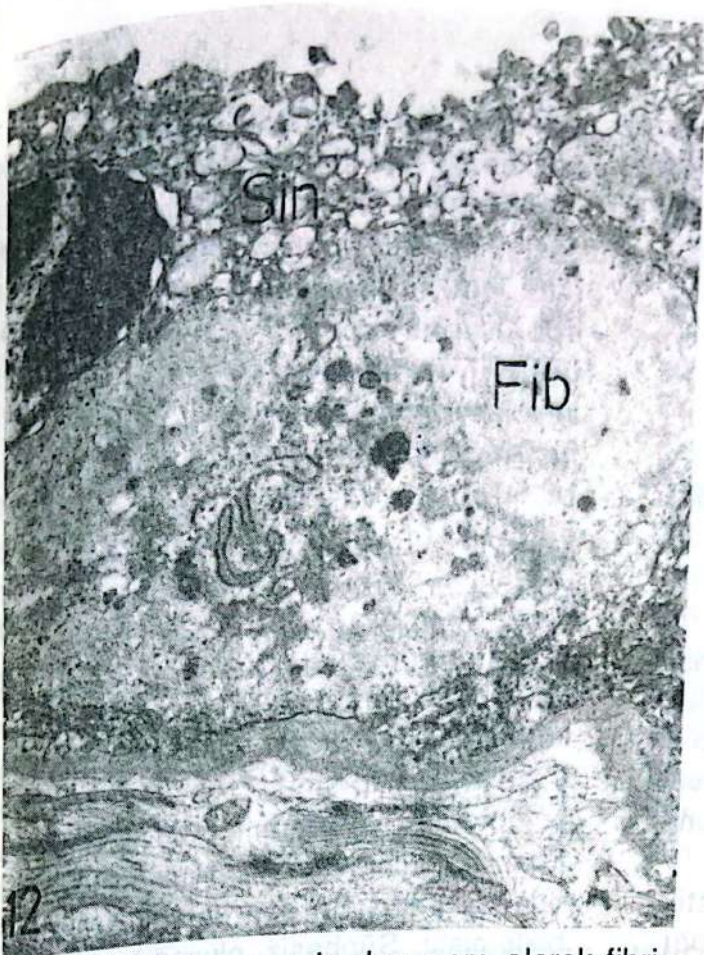
Resim 9- Trofoblastik bazal laminanın (B) son der-  
ece kalınlaştığı izlenmektedir. Sinsityotrofoblastlarda  
(Sin) mitokondriyonların parçalandıkları dikkat  
çekmektedir (oklar). X 10.000.



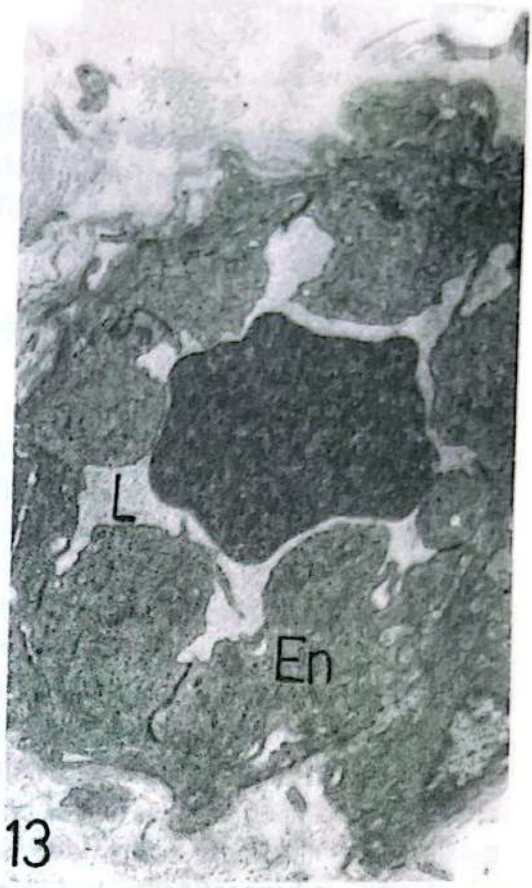
Resim 10- Degenere sinsityo-  
trofoblast (Sin) sitoplazmasın-  
da iç içe geçmiş membranöz  
yapılar (oklar) izlenmektedir. X  
20.000.



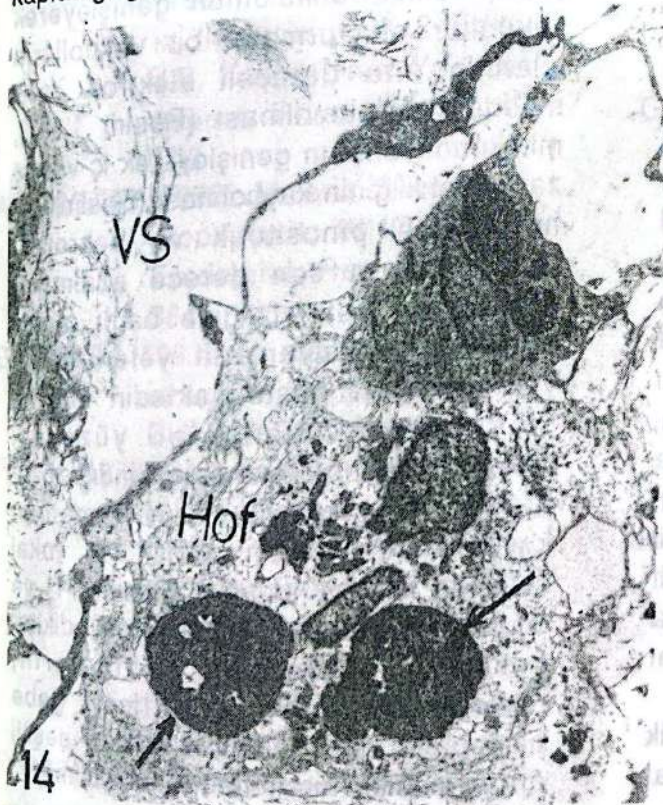
Resim 11- Sinsityotrofoblast (Sin) sitoplazmasında fibrinoid nekroz (Fib) alanları  
görölmektedir. Alt kısımda yer alan sitotrofoblastik (Sit) hücrede fibril ve filamentöz yapılar  
izlenmektedir. X 10.000.



Resim 12- İleri derecede degenere olarak fibrinoid maddeye (Fib) dönüşen sitotrofoblastların sinsityum sitoplazmasını (Sin) kalınlığı boyunca kapladığı görülmektedir. X 12.400.



Resim 13- Föetal kapiller endotel (En) hücrelerinde fibril ve filamentöz yapıların arttığı ve endotel hücrelerinin damar lümenine (L) doğru çıkıntı yaptıkları dikkat çekmektedir. X 12.400.



Resim 14- Villöz stromada (VS) yer alan Hofbauer hüresinin (Hof) malarial pigmentleri (oklar) fagosite ettiği izlenmektedir. X 5.000.



Resim 15- Villus stromasında kollagen (Kol) liflerin aşırı miktarda arttıkları izlenmektedir. Trofoblastik bazal lamina (B). X 12.400.

filamentöz ve amorf yapıların oldukça arttığı, bu alanlara komşu bölgelerde fibrinoid maddenin yaygın olduğu görülmektedir (Resim 11). Fibriller ve filamentöz yapılarla dolan ve organellerce fakirleşen bu hücrelerin degenere olan sinsityum içerisine doğru ilerlediği ve bazı alanlarda tamamen sinsityotrofoblast sitoplazmasını kalınlığı boyunca kapladığı dikkati çekmektedir (Resim 12). Fibrinoid maddenin muhtemelen degenere olan sityum yüzeylerini kaplayarak anne için yabancı bir doku olan fetal plasentanın korunması amacıyla yönelik olarak meydana gelebileceği ileri sürülebilir. Nitekim fibrinoid maddenin fetal plasenta ile desidua arasında bu amaca yönelik olarak buldukları klasik kitaplarda bildirilmektedir.

Çoğu mikrograflarda trofoblastik bazal laminanın son derece kalınlaştığı dikkat çekmektedir (Resim 6,9). Fox (1975), bazal lamina kalınlaşmasının uteroplasental kan akımında meydana gelecek bir azalmada belirgin olarak görüldüğünü bildirmektedir. Malarya infeksiyonunda oksijen taşıyan eritrositlerin hemolizi sonucu plasental oksijenasyonda bir azalma olacağı ve bu durumun uteroplasental kan akımı bozukluklarına benzer duruma yol açabileceği düşünülebilir. Bazal lamina kalınlaşmasının özellikle plasenta bariyerinin hasar gördüğü kısımlarda oldukça belirgin olması, bariyerin bir parçası olan bu yapının muhtemelen, plasenta bariyerinin korunması amacıyla yönelik olarak kalınlaşabileceği ileri sürülebilir. Gerçekten de degenere alanlarda trofoblastik bazal laminanın alt kısmında kollagen liflerin de oldukça yoğunlaşması bu görüşü destekler niteliktedir.

Malaryada oluşan immünopatolojik olaylar sonucu meydana gelen plasental değişiklikler yanında, infeksiyon sonucu oluşan sekonder hipoksik koşulların da

plasenta yapısına etkili olabileceği ileri sürülebilir. Nitekim Weatherall ve Abdalla (1982) akut malarya sonucu gelişen aneminin major ölüm nedenlerinden biri olduğunu, malaryanın eritropoesisin depresyonu sonucu defektif eritrosit üretimine, retikülosit salınımının inhibisyonu veya ineffectif eritropoezis'e neden olduğunu rapor etmişlerdir. McGregor (1972) ise maternal eritrositlerin infekte olması, malaryal antijenlerin infekte olmayan eritrositlere de geçmesi, bunların da retiküloendotelial sistemde fagosite edilmesi, çözünebilir antijen-antikor kompleksinin infekte olmayan eritrosit yüzeyine yapışması ve bunların da kompleman sisteminin aktivasyonu ile lizise uğratılması sonucu malaryada aktif eritrosit sayısının son derece azaldığını bildirmiştir. Şüphesiz, oluşan bu hipoksik koşulların gebelikte aktif bir organ olan plasentayı da etkileyeceği açıktır. Gerçekten de çoğu hücrelerde, endoplazmik retikülümün genişleyerek vakuoller oluşturması, bu vakuollerin içlerinin orta dereceli elektron dens madde ile dolu olması (Resim 1,5,7), mitokondriyonların genişleyerek iç ve dış zar düzenliliğinin kaybolması (Resim1,9), hücrelerde pinositotik ve sekretuar fonksiyonların son derece azalması, oksidasyon yetersizliğine bağlı olarak hücre fonksiyonlarının yeteri kadar yapılmadığını göstermektedir. Bu tip sinsityotrofoblastlarda yüzeysel mikrovillusların yer yer parçalandığı, bazı alanlarda mikrovillusların tamamen kayboldukları (Resim 5,7,11,12), fokal sinsityal nekroz, alanları (Resim 11) ve sitotrofoblastlarda proliferasyon dikkat çekiciydi. Benzer bulguların, hipertansiyon ve sigara içen gebe plasentalarında belirgin oldukları çeşitli araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (Van Der ve Fox 1982).

Herhangi bir sistemik bozukluk

sonucu sinsityotroblastlarda meydana gelen degenarasyon, sitotroblastların proliferasyonu ve sinsityotroblastlara transformasyonu sonucu hızla tamir edilmektedir (Van Der ve Fox 1982). Bu nedenle sitotroblastlarda oluşan proliferasyon malaryaya özgü bir bulgu değildir. İleri derecede degenere olan termide plasentalarda sinsityotroblast yüzeylerinde bazı alanlarda mikrovillusların yeniden artış gösterdikleri (Resim 6), sinsityotroblast alt kısımlarında bazal lamina içerisine doğru parmak şeklinde sitoplazmik çıkıntılar yaptıkları (Resim 6), sinsityal ve kapiller endotel hücrelerinde fibril ve filamentöz yapıların son derece arttığı görülmektedir (Resim 1,8,13). Fibril ve filamentöz

yapıların hücrede kasılma yanında, metabolitlerin hücre içi dağıtım ve iletiminden sorumlu oldukları klasik kitaplarda bildirilmektedir. Mikrovillusların da plasentada gaz değişim alanları oldukları rapor edilmiştir (İbrahim et al 1982). Bu oluşumların malaryada gaz ve metabolitlerin fötusa yeterince geçebilmeleri için ortaya çıkan plasental adaptasyonlar olduklarını söylemek yanlış olmayacaktır.

Sonuç olarak Plasmodium vivax malaryasının gebelik sırasında plasentada oldukça ciddi yapısal değişikliklere neden olduğu ve dolayısıyla endemik bölgedeki gebelere Dünya Sağlık Örgütü'nün (ANONYMUS 1982) kemoprofilaksi tavsiyesinin dikkate alınması gerektiği kanaatine varıldı.

#### KAYNAKLAR

- AIKAWA M, SUZIKI M, GUTIERREZ Y (1980). Pathology of malaria, Malaria. Vol. 2 Editör: J.P. Kreiner New York, Academic Press, Sayfa: 47-102
- ANONYMUS (1982). Malaria chemoprophylaxis, WHO Weekly Epidemial Rec 57: 381-384.
- BRABIN BJ (1983). An analysis of malaria in pregnancy in Africa. Bull WHO 61: 1000-1016
- FOX H (1975). Morphological pathology of the placenta, The placenta and its maternal supply line. Effects of insufficiency on the fetus. Editör: Dr. P. Gruenwald. University park press, Baltimore, sayfa: 197-220
- FOX H (1968). Fibrinoid necrosis of the placental villi. J Obst Gyn Brit Cwlt 75: 448-461
- FOX H (1969). Pathology of the placenta in maternal Diabetes Mellitus. Obst Gyn 34: 792-798.
- GALBRAITH RM, FOX H, HSI B, GALBRAITH GMP, BRAY RS, FAULK WP (1980). The human materno-foetal relationship in malaria. II. Histological, ultrastructural and immunopathological studies of the placenta. Trans R Soc Trop Med Hyg 74: 61-72.
- İBRAHİM MEA, AL-ZUHAİR AGH, MUGHAL S, HATHOUT H (1982). Surface ultrastructure of the human placental villi and sites of contact with maternal red blood cells. Arch Gyneec 233:65-72.

MCGREGOR IA (1972). Immunology of malarial infection and its possible consequences. Brit Med Bull 28:22-27

MCGREGOR IA (1984). Epidemiology, malaria and pregnancy. Am J Trop Med Hyg 33: 517-525

MENON R (1972). Pregnancy and malaria. Med J Malaysia 27: 115-119

VAN DER V, FOX H (1982). The effects of cigarette smoking on the human placenta. A light and electron microscopic study. Placenta 3: 243-256.

WALTER PR, GARIN Y, BLOT P (1982). Placental pathologic changes in malaria. A histologic and ultrastructural study. Am. J Pathol 109: 330-342.

WEATHERALL DJ, ABDALLA S (1982). The anemia of the Plasmodium falciparum malaria. Brit Med Bull 38: 147-151.

# LABORATUVAR KOŞULLARINDA ERGİN (Anopheles sacharovi)'NİN HORIZONTAL HAYAT TABLOLARI

## HORIZONTAL LIFE TABLES OF ADULT (Anopheles sacharovi) UNDER LABORATORY CONDITIONS

Davut ALPTEKİN<sup>1</sup>, Halil KASAP<sup>2</sup>

### ÖZET

Anopheles sacharovi Favre erginlerinin horizontal hayat tablosu, sıcaklığı  $24,26,28 \pm 2^\circ\text{C}$ , nisbi nemi %  $80 \pm 10$  ve fotoperiyodu 12 saat aydınlık: 12 saat karanlık olan bir insektaryumda yetiştirilen sivrisineklerle incelenmiştir.

Her üç sıcaklık derecesinde dişilere ait maksimum ömür uzunluğu (1x) nun erkeklerden daha fazla olduğu gözlemlendi ( $24,26, 28^\circ\text{C}$ 'de sırasıyla dişilerde 53,43,41 gün iken, erkeklerde 33,27, 23 gündür). Ayrıca  $24^\circ\text{C}$ 'de yetiştirilen tüm bireylerin ortalama yaşam süresinin diğer sıcaklık derecelerinde yetiştirilenlerden daha uzun olduğu görüldü. Beklenen ömür uzunluğu  $ex(24,26,28^\circ\text{C}$  de 4.42, 3.33, 3.26 gün) ve net üreme oranının ( $R_0$ )( $24,26,28^\circ\text{C}$  de sırasıyla 514.88, 426.05, 268.96)  $24^\circ\text{C}$  de yetiştirilen grupta diğer gruplarınkinden daha fazla olduğu bulundu. Ortalama üreme yaşı ( $T_0$ )  $24, 26, 28^\circ\text{C}$  de sırasıyla 17.3, 15.98, 14.08 gün olup üremenin en erken  $28^\circ\text{C}$  de başladığı görülmektedir. Popülasyonun maksimum doğal artış kapasitesi ( $r_m$ ) nin ( $24, 26, 28^\circ\text{C}$  de sırasıyla 0.466, 0.444, 0.482) ise sıcaklık derecesine göre fazla değişmediği ve

ortalama generasyon süresinin (G)  $28^\circ\text{C}$  de en kısa olduğu ( $24,26,28^\circ\text{C}$  de sırasıyla 13.40, 13.64, 11.61 gün) görüldü.

### ABSTRACT

Horizontal life tables of adult Anopheles sacharovi Favre were made by studying the laboratory colonies maintained in an insectarium at  $24,26,28^\circ\text{C}$ ,  $80 \pm 10$  R.H. and 12h light and 12 h dark photoperiod.

The maximum life-span (1x) of females were found to be longer than males at  $24,26, 28^\circ\text{C}$ , 53,43,41 days for females and 33,27,23 for males respectively. However, The average life span of all adults reared at  $24^\circ\text{C}$  was longer than that of others. Expected life span ( $ex= 4.42, 3.33, 3.26$  at  $24,26$  and  $28^\circ\text{C}$  respectively) and net reproductive rate ( $R_0=514.88, 426.05, 268.96$ , at  $24.26$  and  $28^\circ\text{C}$  respectively) were found to be highest at  $24^\circ\text{C}$ . Age of mean reproduction at  $24,26$  and  $28^\circ\text{C}$  were 17.3, 15.98 and 14.08 days respectively, thus reproduction starts earlier at  $28^\circ\text{C}$

1. Arş. Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

2. Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı.

than it starts at 24 and 26°C. Population growth rate (rm) did not change with the temperature (rm= 0.466, 0.444, 0.482 at 24,26 and 28°C respectively) and the mean generation time was shortest at 28°C (G= 13.4, 13.64, 11.61 days at 24,26 and 28°C respectively).

## Giriş

Hayat tablosu, bir türün populasyon dinamiğini anlamada en önemli ölçümlerden birisidir. Deevey (1947)'e göre hayat tabloları bir populasyondaki doğal mortalite faktörlerinin sistematik bir analizidir. Service (1976) ise hayat tablosunun hazırlanmasında benzer habitatlar için yalnız bir populasyonun izlenmesini esas alır. Hayat tablosu doğal koşullarda bir böceğin tüm hayat dönemlerindeki kantitatif değişimleri içerdiğinden, zararlı böceklerin populasyon dinamiğini incelemeye önemli bir yöntemdir.

Southwood (1978) hayat tablolarını horizontal ve vertikal olmak üzere ikiye ayırmaktadır. Horizontal (yaşa bağlı) hayat tabloları aynı yaştaki bireylerin incelenmesi esasına dayanır. Populasyon durağan veya değişken olabilir. Yumurtadan erginlerin ölümüne kadar bir neslin çeşitli biyolojik dönemlerinde meydana gelen ölüm faktörlerini en yaygın olarak kullanan tablo tipidir. Vertikal (zamana bağlı) hayat tabloları ise belirli bir zamanda belirli yaş gruplarında bulunan bireylerin oluşturduğu hayali bir hayvan topluluğunun geçirdiği biyolojik evrelerin incelenmesidir. Bu topluluğun generasyonları üst üste gelen (multivoltine) ve durağan, natalite veya içe göçü ile mortalite veya dışa göçü eşit olan bir populasyondan örneklenmiş olması gerekir. Sivrisineklerde, generasyonlar üst üste gelmesine karşılık populasyonları durağan olmadığından

horizontal hayat tabloları daha çok kullanılır (Southwood, 1978).

Hayat tabloları ile, incelenen türün hayatta kalma eğrileri, belli evrelerde beklenen ömür uzunluğu, fertilitate ve net üreme oranları, populasyon büyüme oranları, ve mortalite hakkında önemli bilgiler elde edilir.

Son yıllarda çeşitli insan hastalığı etmenlerinin vektörü olan (Cx. fatigans, Aedes aegypti, Cx. quinquefasciatus, An. culicifacies ve An. stephensi gibi sivrisinek türlerinin doğal yaşam ortamlarının benzeri olan laboratuvar koşullarında ergin hayat tabloları incelenmiş (Wattal et. al., 1961; Crovella and Hacker 1972; Suleman and Reisen, 1979; Reisen and Mahmood, 1980) ve bu vektör türlerinin kontrolünde yararlanılabilecek önemli bilgiler elde edilmiştir. Aynı amaca yönelik olarak, çalışmamızda yumurdumuzda sıtma paraziti Plasmodium vivax'ın birinci derecede önemli vektörü olan Anopheles sacharovi'nin horizontal hayat tablosu incelenmiştir.

## Materyal ve Metot

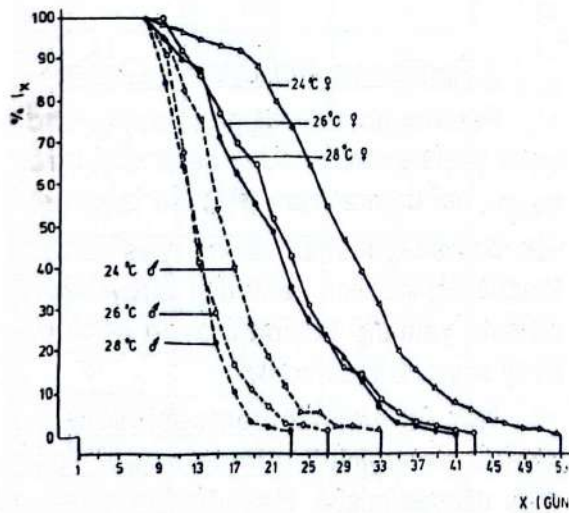
### A-Biyolojik Metot

Denemeler, sıcaklığı  $24 \pm 2$ ,  $26 \pm 2$  ve  $28 \pm 2^\circ\text{C}$  nisbi nemi %  $80 \pm 10$  ve fotoperiyodu 12 saat aydınlık: 12 saat karanlık olacak şekilde ayarlanmış otomatik kontrollü insektaryum odalarında üç grup halinde yapıldı. Aydınlatmayı sağlayan floresan lambanın ikisi akşam yarım saat erken yakılıp sabah yarım saat erken söndürülerek akşam ve sabahın alacakaranlık periyodu taklik edilmeye çalışıldı. Insektaryum şartlarındaki değişiklikler Termo-hyrogroph ile de kaydedildi.

Çalışma laboratuvarımızda Kasap ve Kasap (1983) yöntemi ile kolonize edilmiş olan An. sacharovi populasyonundan

alınan erginler ile sürdürülmüş her üç deneme 5'er kez tekrarlanmıştır. Bir pupa kabından aynı anda çıkan 50 erkek ile 50 dişi An. sacharovi, 50x50x50 cm boyutlarındaki bir tül kafeste kopulasyon için 7 gün süre ile şekerli su ile beslendi. Daha sonra her dişiye en az bir olmak üzere 3-4 kez insan kolundan veya tavşandan kan emdirildi.

Yedinci günün sonunda denemeye alınan 50 çift sivrisinekten sağ kalanlar bir erkek bir dişi eşleştirilerek her çift 15x20x25 cm boyutlarındaki tül kafeslere yerleştirildi. Ancak erkeklerdeki mortalite oranı yüksek olduğundan dişilerin bir kısmı, kafese tek olarak alındı. Sinekler hergün kafeslerin üzerine bırakılan şekerli su emdirilmiş pamuk yastıkçıklarla beslendi. Dişiler tabanında bir tabaka nemli pamuk ve üzerinde filtre kağıdı bulunan ve daima ıslak tutulan petri kaplarına yumurtlatıldı. Hergün kafeslerde ölen ve yumurtlayan dişilerin yumurta kapları değiştirildi, yumurtlayan her dişiye tekrar kan emdirilip ölüncüye kadar takip edildi.

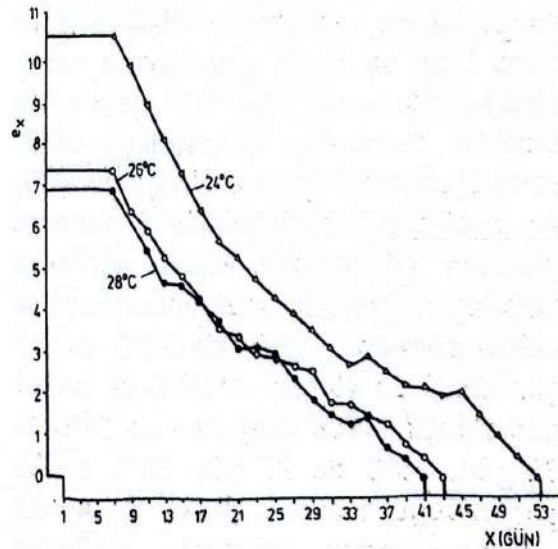


Şekil 1- Kontrollü koşullarda yetiştirilen An. sacharovi erkek ve dişilerin hayatta kalma eğrileri

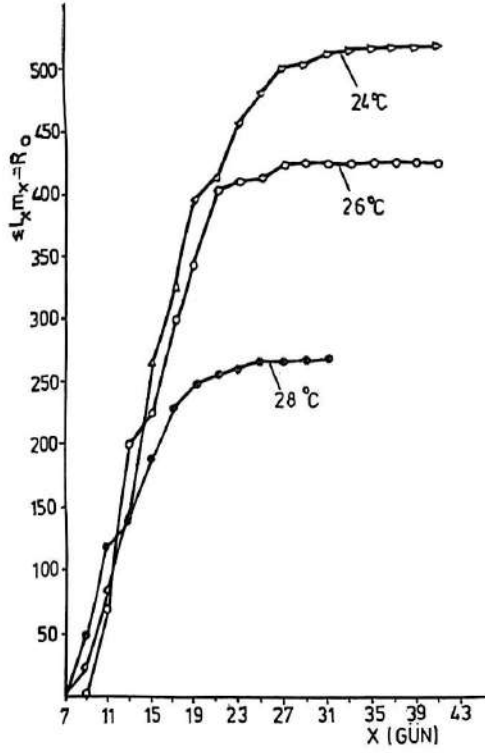
Stereo-mikroskop altında sayılan yumurtalar ve çıkan larvalar içerisinde 500 ml dinlendirilmiş musluk suyu bulunan 19 cm çapındaki plastik kaplara alındı. Larvalar ticari ismi "Tetra Cuppy Food" ve "Dekamin" olan balık yemleri ile beslendi. Balık yemi, havanda iyice öğütülerek ince gözenekli bir tülde elendi ve az miktarda günde en az bir kez olmak üzere larva kaplarına bırakıldı. Kaplarda biriken artık maddeler hergün temizlendi. Larvalar ergin oluncaya kadar aynı kaplarda bırakıldı. Pupa haline gelince kapların üzeri bir tülle kapatılarak çıkan erginler aspiratörle toplandı ve sayıları kaydedildi.

## B- İstatistiksel Metod

Hayat tablosunun hazırlanmasında, Price (1975), Southwood (1978), Suleman and Reisen (1979), Önder ve Zümreoğlu (1981) tarafından önerilen istatistiksel yöntemler kullanıldı.



Şekil 2- Kontrollü koşullarda yetiştirilen An. Sacharovi dişilerinin belirli yaşlarda beklenen ömür uzunluğu ( $e_x$ ) eğrisi.



**Şekil 3-** Kontrollü koşullarda yetiştirilen An. sacharovi'nin belirli yaşlarda popülasyona katılan dişi bireylerin yığılımlı oranı.

## Bulgular

### 1. Hayatta Kalma Süresi

An. sacharovi erginlerinin hayatta kalma süreleri için her üç grupta (24,26,28 ± 2°C de) yapılan denemelerde, erkeklerin dişilere göre daha kısa bir ömür uzunluğuna sahip olduğu gözlemlendi. Her iki eşeyde de sıcaklık dereceleri yükseldikçe ömür uzunluğunda bir azalma olduğu görüldü. An. sacharovi erginlerinde 3 deneme grubuna ait hayatta kalma eğrilerini karşılaştırdığımızda maksimum hayatta kalma süresinin, dişilerde 24°C de 53 gün, 26°C de 43 gün ve 28°C de ise 41 gün olduğu; erkek bireylerde ise 24°C de 33 gün, 26°C de 27 gün, 28°C de 23 gün olduğu bulundu (Şekil 1). Ayrıca ortalama ömür uzunluğu dişilerde 24,26,28°C de sırasıyla 18.9, 15.7 ve 15.5 gün olup erkeklerde ise 12.4, 10.8 ve 10.1 gün olarak hesaplandı.

Her üç sıcaklık derecesinde de

mortalite oranı başlangıçta yüksek iken daha sonra azalmıştır. Mortalitenin en yüksek olduğu noktaya 24°C de 33. günde, 26°C de 19-23. günler arasında, 28°C de ise 13-21. günler arasında ulaşılmıştır (Tablo 1,2,3).

### 2. Belirli Koşullarda Beklenen Ömür Uzunluğu

Her deneme koşulu için düzenlenen hayat tablolarında her yaş dönemine ait 1x ve dx değerlerinden Px,qx,Lx,Tx ve ex değerleri hesaplandı.

Her grup için, tablolardaki belli yaş dönemlerinde beklenen ömür uzunluğu (ex) eğrileri incelendiğinde 26°C ve 28°C de birbirine çok yakın iken 24°C de beklenen ömür uzunluğunun iki grubunkinden daha yüksek olduğu görülecektir (Şekil 2, Tablo 1,2,3). 24,26,28°C deki sıcaklık derecelerinde ortalama ex değerleri sırasıyla 4.42, 3.33, 3.26 gündür. Buna göre 24°C deki deneme grubunun beklenen ömür uzunluğu diğerlerine göre daha yüksek olmakla birlikte bu değerler tek yönlü varyans (ANOVA) analizi ile karşılaştırıldığında aralarındaki farkın önemli olmadığı ortaya çıkmaktadır, (F1: 39 = 1.86 (P> 0.05)).

### 3. Fertilite ve Net Üreme Oranı

Fertilite laboratuvar popülasyonunda belirli yaşlarda elde edilen canlı dişi birey sayısı, net üreme oranı (R<sub>0</sub>) ise laboratuvar popülasyonunda belirli yaş aralıklarında elde edilen canlı dişi birey oranını, yani dişi başına üreyen canlı dişi birey sayısını ifade eder.

Her üç sıcaklık derecesindeki denemelerde erginleşen birey sayısı Tablo 4'de gösterilmiştir. Hesaplanan cinsiyet oranı ("a" değeri) 1'e yakın olduğundan teorik olarak To, Ro ve r<sub>m</sub>'nin hesaplanmasında a=1 olarak alınmıştır (Tablo 4).

Kontrollü koşullarda yetiştirilen An. sacharovi'nin fertilité ve net üreme oranı, her yaş aralığındaki  $1x.m_x =$  değerleri (belli yaşlardaki dişilerden meydana gelen dişi bireylerin oranı) Tablo 5,6 ve 7'de gösterildi. Buna göre 24°C'de denenen grupta 41.güne kadar, 26°C'de denenen grupta (33,37,39. günlerde üreme olmadı) 41.güne kadar 28°C'de denenen grupta ise (27.günde üreme olmadı) 35.güne kadar üreme devam etti (Tablo 5,6,7).

Her grupta populasyonun net üreme oranı hesaplandı. Buna göre net üreme oranı kapasitesi 24°C de en fazla (514.88) olduğu, bunu 26°C deki grubun izlediği (426.65), 28°C de ise bu oranın en düşük olduğu (268.96) görüldü (Şekil

3). Dolayısıyla sıcaklık derecesi yükseldikçe net üreme oranında bir azalma olmaktadır.

Her grubun ortalama üreme yaşı ( $T_o$ ) 24,26,28°C lerde sırasıyla 17.13, 15.98 14.08 gün olarak bulundu.

#### 4. Populasyonun Büyüme Oranı

Kontrollü koşullarda yetiştirilen An. sacharovi'nin doğal artış kapasitesinin ( $r_m$ ) nin 24,26,28°C de sırasıyla 0.466, 0.444, 0.482 olduğu bulundu.

Ortalama generasyon zamanı (G) her grup için  $R_o$  ve  $r_m$  değerlerinden hesaplanarak 24°C de 13.40, 26°C de 13.64 ve 28°C de 11.61 gün olarak saptandı.

**Tablo 1-** 24 + 2°C de ve 80 + 10 nisbi nemde yetiştirilen An. Sacharovi dişilerinin hayat tablosu

YAŞ (X) GÜN	$1_x$	$d_x$	$p_x$	$q_x$	$L_x$	$T_x$	$e_x$
7	201	4	0.98	0.02	199.0	2142.5	10.66
9	197	2	0.99	0.01	196.0	1943.5	9.87
11	195	4	0.98	0.02	193.0	1747.5	8.96
13	191	4	0.98	0.02	189.0	1554.5	8.14
15	187	3	0.98	0.02	185.0	1365.5	7.30
17	184	8	0.96	0.04	180.0	1180.0	6.41
19	176	17	0.90	0.10	167.5	1000.0	5.68
21	159	13	0.92	0.08	152.0	832.5	5.24
23	146	18	0.88	0.12	137.0	680.0	4.66
25	128	19	0.85	0.15	118.5	543.0	4.24
27	109	16	0.85	0.15	101.0	424.5	3.90
29	93	15	0.84	0.16	85.5	323.5	3.48
31	78	16	0.79	0.21	70.0	238.0	3.05
33	62	22	0.65	0.35	51.0	168.0	2.71
35	40	8	0.80	0.20	36.0	117.0	2.93
37	32	9	0.72	0.28	27.5	81.0	2.53
39	23	8	0.65	0.35	19.0	53.5	2.33
41	15	4	0.73	0.27	13.0	34.5	2.30
43	11	5	0.55	0.45	8.5	21.5	1.96
45	6	1	0.84	0.16	5.5	13.0	2.17
47	5	2	0.60	0.40	4.0	7.5	1.50
49	3	1	0.67	0.33	2.5	3.5	1.17
51	2	2			1.0	1.0	0.50

$$e_x = 4.42 \text{ gün}$$

Tablo 2- 26 + 2 °C de 80 + 10 nisbi nemde yetiştirilen An. sacharovi dişilerinin hayat tablosu

YAŞ (X) GÜN	$l_x$	$d_x$	$p_x$	$q_x$	$L_x$	$T_x$	$e_x$
7	163	1	0.99	0.01	162.5	1200.5	7.37
9	162	12	0.93	0.07	156.0	1038.0	6.41
11	150	11	0.93	0.07	144.5	882.0	5.88
13	139	14	0.90	0.10	132.0	737.0	5.31
15	125	12	0.90	0.10	119.0	605.5	4.84
17	113	8	0.93	0.07	109.0	486.5	4.31
19	105	21	0.80	0.20	94.5	377.5	3.60
21	84	14	0.83	0.17	77.0	283.0	3.37
23	70	20	0.71	0.29	60.0	206.0	2.94
25	38	12	0.76	0.24	44.0	146.0	2.92
27	27	11	0.71	0.29	32.5	102.0	2.68
29	24	3	0.89	0.11	25.5	69.5	2.57
31	14	10	0.58	0.42	19.0	44.0	1.83
33	14	5	0.64	0.36	11.5	25.0	1.79
35	9	4	0.56	0.44	7.0	13.5	1.50
37	5	2	0.60	0.40	4.0	6.5	1.30
39	3	2	0.33	0.67	2.0	2.5	0.83
41	1	1			0.5	0.5	0.50

$e_x = 3.33$  gün

Tablo 3- 28 + 2 °C de ve 80 + 10 nisbi nemde yetiştirilen An. sacharovi dişilerinin hayat tablosu

YAŞ (X) GÜN	$l_x$	$d_x$	$p_x$	$q_x$	$L_x$	$T_x$	$e_x$
7	167	8	0.95	0.05	163.0	1153.5	6.91
9	159	8	0.95	0.05	155.0	990.5	6.23
11	151	6	0.96	0.04	148.0	835.5	5.53
13	145	26	0.82	0.18	132.0	687.5	4.74
15	119	15	0.87	0.13	111.5	555.5	4.67
17	104	12	0.89	0.11	98.0	444.0	4.27
19	92	11	0.88	0.12	86.5	346.0	3.76
21	81	22	0.73	0.27	70.0	259.5	2.20
23	59	13	0.78	0.22	52.5	189.5	3.21
25	46	7	0.85	0.15	42.5	137.0	2.98
27	39	8	0.79	0.21	35.0	94.5	2.42
29	31	9	0.71	0.29	26.5	59.5	1.92
31	22	10	0.55	0.45	17.0	33.0	1.50
33	12	7	0.42	0.58	8.5	16.0	1.33
35	5	1	0.80	0.20	4.5	7.5	1.50
37	4	3	0.25	0.75	2.5	3.0	0.75
39	1	1			0.5	0.5	0.50

$e_x = 3.26$  gün

Tablo 4- Belirli koşullar altında yetiştirilen An. sacharovi'nin erginleşen birey sayısı ve oranları

Gruplar	Erginleşen toplam sinek sayısı	Erginleşen sinek sayısı ♂	Erginleşen sinek sayısı ♀	♂ / ♀ <sup>(a)</sup>
24°C	1282	646	636	1.015
26°C	1351	692	659	1.050
28°C	795	404	391	1.033

Tablo 5- 24 °C de yetiştirilen dişi An. sacharovi'nin fertilité ve net üreme oranı

GÜN (X)	$1_X$	% $1_X$	$m_X$	$1_X m_X = V_X$	$1_X m_X X$
1					
3	Kopulasyon süresi				
5					
7	201	1.00	-	-	-
9	197	0.98	24	23.52	211.68
11	195	0.97	63	61.11	672.21
13	191	0.95	61	57.95	753.35
15	187	0.93	130	120.90	1813.50
17	184	0.92	68	62.55	1063.52
19	176	0.88	79	69.52	1320.88
21	159	0.79	24	17.38	364.98
23	146	0.73	63	45.99	1057.77
25	128	0.64	32	20.48	512.00
27	109	0.54	28	15.12	408.24
29	93	0.46	12	5.52	160.08
31	78	0.39	25	9.75	302.25
33	62	0.31	8	2.48	81.84
35	40	0.20	5	1.00	35.00
37	32	0.16	3	0.48	17.76
39	23	0.11	8	0.88	34.32
41	15	0.08	3	0.24	9.84
43	11	0.06	-	-	-
45	6	0.03	-	-	-
47	5	0.03	-	-	-
49	3	0.005	-	-	-
51	2	0.001	-	-	-
53	-	-	-	-	-
Total		-	636	514.88	8819.22

$$T_o = 17.13 \text{ gün} \quad R_o = 514.88 \quad r_m = 0.466$$

Tablo 6- 26 °C de yetiştirilen dişi An. sacharovi'nin fertilitite ve net üreme oranı

GÜN (X)	$1_X$	% $1_X$	$m_X$	$1_X m_X = V_X$	$1_X m_X X$
1					
3	Kopulasyon süresi				
5					
7	163	1.00	-	-	-
9	162	0.00	-	-	-
11	150	0.92	73	67.16	738.76
13	139	0.85	153	130.05	1690.65
15	125	0.77	35	26.95	404.25
17	113	0.69	109	72.21	1278.57
19	105	0.64	69	44.16	839.04
21	84	0.52	113	58.76	1233.13
23	70	0.43	17	7.31	168.13
25	50	0.31	10	3.10	77.50
27	38	0.23	40	9.20	284.40
29	27	0.17	10	1.70	49.30
31	24	0.15	9	1.35	41.85
33	14	0.09	-	-	-
35	9	0.06	18	18	37.80
37	5	0.03	-	-	-
39	3	0.02	-	-	-
41	1	0.006	3	3	0.738
Total	-	-	659	659	6808.948

$$T_0 = 15.98 \text{ gün} \quad R_0 = 426.05 \quad r_m = 0.444$$

Tablo 7- 26 °C de yetiştirilen dişi An. sacharovi'nin fertilitite ve net üreme oranı

GÜN (X)	$1_X$	% $1_X$	$m_X$	$1_X m_X = V_X$	$1_X m_X X$
1					
3	Kopulasyon süresi				
5					
7	164	1.00	-	-	-
9	159	0.95	43	40.85	367.65
11	151	0.90	84	75.60	831.60
13	145	0.87	25	21.75	282.75
15	119	0.71	68	48.28	724.20
17	104	0.62	68	42.16	716.72
19	92	0.55	35	19.25	365.75
21	81	0.49	16	7.84	164.64
23	59	0.35	14	4.90	112.70
25	46	0.28	21	5.88	147.00
27	39	0.23	-	-	-
29	31	0.19	4	0.76	22.04
31	22	0.13	13	1.69	52.39
33	12	0.07	-	-	-
35	5	0.03	-	-	-
37	4	0.02	-	-	-
39	1	0.006	-	-	-
41	-	-	-	-	-
Total	-	-	391	268.96	3787.44

$T_0 = 14.08$  gün  $R_0 = 268.96$   $r_m = 0.482$

## Tartışma

Hayat tablosu bir popülasyondaki hayatta kalma ve mortalite hızlarını belirlediğinden o türün biyolojisi hakkında önemli bilgi vermektedir. Sivrisinekler için hayat tabloları o türün tercih ettiği doğal şartlar uygun laboratuvar koşullarında yapıldığından, sonuçlar parazit ve predatörlerin etkilerini anlamakta yararlı olmaktadır. Türkiye'de sivrisinek türlerinin hayat tablosu ile ilgili olarak sadece An. sacharovi'nin ergin öncesine ait hayat tablosunu çıkarmak için laboratuvar şartlarında yapılmış bir çalışma bulunmaktadır (Çalık, 1982). Çalışmamızda özellikle Çukurova bölgesinde büyük bir sorun olan sitmanın esas vektörü An. sacharovi hakkında belirli laboratuvar koşullarında saptanan hayat tablosu ile önemli bilgiler elde edilmiştir.

Deneme koşullarına göre An. sacharovi'de hem erkek hem dişide maksimum ömür uzunluğunun düşük sıcaklıklarda daha fazla ( $24^{\circ}\text{C}$  de erkeklerde 33, dişilerde 53 gün;  $26^{\circ}\text{C}$  de erkeklerde 27, dişilerde 43 gün ve  $28^{\circ}\text{C}$  de erkeklerde 23, dişilerde 41 gün) olduğu bulundu. Aynı şekilde An. culicifacies'te 80 nisbi nemdeki laboratuvar denemelerinde  $18.5^{\circ}\text{C}$  de dişilerde maksimum ömür uzunluğu 33 gün,  $25^{\circ}\text{C}$  de 24 gün,  $35^{\circ}\text{C}$  de ise 10 gün olarak bulunmuştur (Pal, 1942). Yine An. culicifacies ve An. stephensi ile  $28^{\circ}\text{C}$  de ve 70 nisbi nemde yapılan çalışmada maksimum ömür uzunluğu An. culicifacies erkekleri için 23, dişileri için 25 gün ve An. stephensi erkekleri için 15, dişileri için ise 22 gün olarak bulunmuştur (Reisen and Mahmood, 1980). Bizim ve sözü edilen araştırmacıların bulgularından dişilerin maksimum ömür uzunluğunun erkeklerden daha yüksek olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır.

Farklı sıcaklık derecelerinde An. sacharovi'de mortalitenin hem erkek hem

dişi bireylerde erken yaşlarda fazla olduğu, düşük sıcaklıkta yetişenlerde ise örneğin  $24^{\circ}\text{C}$  de 26 ve  $28^{\circ}\text{C}$  ye göre,  $26^{\circ}\text{C}$  de ise  $28^{\circ}\text{C}$  ye göre daha düşük olduğu gözlemlendi. Aynı şekilde An. culicifacies de sıcaklık derecesi yükseldikçe mortalitenin arttığı gözlenmiş ve bu tür için en uygun iklim şartlarının  $25-30^{\circ}\text{C}$  ve 60-80 nisbi nem olduğu belirtilmiştir (Pal, 1942).

Her üç deney grubunda, dişi bireylerin beklenen ömür uzunluğundaki farklılığın anlamsız olduğu ( $P > 0.05$ ) bulunmuştur.

Düşük sıcaklık derecelerinde genel olarak ömür uzunluğunun daha fazla, yüksek sıcaklık derecelerinde daha kısa olmasının genel metabolizma faaliyetlerinin düşük sıcaklıklarda daha yavaş oluşu ile açıklanabilir (Wigglesworth, 1972).

An. sacharovi'de cinsiyet oranına bakıldığında sıcaklık dereceleri arasında önemli derecede farklılık bulunmamıştır. Buna göre kontrollü koşullarda yetiştirilen An. sacharovi deney gruplarında sıcaklık derecesi yükseldikçe popülasyonun net üreme oranında da bir azalma olduğu gözlemlendi.

An. sacharovi'nin her grupta belirli yaşlarda yumurtlayan dişilerin ortalama yaşı ( $T_0$ ) nın bundan önceki parametrelerde olduğu gibi sıcaklık derecesi ile ters orantılı olduğu, yani sıcaklık derecesi yükseldikçe  $T_0$  değerinde bir azalma olduğu fakat popülasyonun doğal artış kapasitesi ( $r_m$ ) nin sıcaklığa bağlı bir değişim göstermediği gözlemlendi.

Ortalama generasyon zamanı ( $G$ ) karşılaştırıldığında  $26^{\circ}\text{C}$  de,  $24^{\circ}\text{C}$  den çok az farklılık olmasına rağmen  $28^{\circ}\text{C}$  den daha uzun olduğu söylenebilir. An. culicifacies ve An. stephensi için ortalama generasyon zamanı 25.573 ve 19.899 gün olarak bulunmuştur (Reisen and Mahmood, 1980).

Hayat tablosu analizleri genel olarak incelendiğinde 24, 26, 28°C deki gruplar arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılığın olmadığı görüldü. Bu durum

türün değişik sıcaklıklara uyum sağlayabileceğini ve Çukurova gibi bir bölgede uzun bir süre üreyebileceğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR

- CROVELLO T J and HACKER C S (1972). Evolutionary strategies in life table characteristics among feral and urban strains of Aedes aegypti (L.), *Evolution*, 26, 185-196
- ÇALIK E (1982). Laboratuvar koşullarında Anopheles sacharovi Favre'nin ergin öncesi gelişme biyolojisi Ç.Ü. Tıp Fak. Medikal Biyoloji Anabilim Dalı, Adana (Doktora Tezi) (Yayınlanmamış)
- DEEVEY E S (1947). Life for natural populations of animals. *Quart. Rev. Biol.*, 22, 283-314
- KASAP M and KASAP H (1983). Laboratory colonization of Anopheles sacharovi, the principal vector of human malaria in Turkey, *Mosq. News.*, 43, 4, 498-499.
- ÖNDER F ve ZÜMREOĞLU A. (1981). Hayat tablolarının entomolojik araştırmalarda kullanılması. *Türk. Bit. Kor. Derg.* 5, 3, 185-194.
- PAL RAJINDAN M. (1942). On the bionomics of Anopheles culicifacies Giles. Part. I. Longevity under controlled conditions of temperature and humidity. *J. Malar. Inst. India*, 5, 77-85.
- PRICE P W (1975). *Insect Ecology*, J. Wiley and Sons, New York, 514 p.
- REISEN W K and MAHMOOD F (1980). Horizontal life table characteristics of the malaria vectors Anopheles culicifacies and Anopheles stephensi (Diptera : Culicidae). *J. Med. Entomol.*, Vol., 17,3,211-217
- SERVICE M W (1976). *Mosquito Ecology, Field Sampling Methods*, App. Sci. Pub. Ltd., London 583 p
- SOUTHWOOD T R E (1978). *Ecological Methods. With particular reference to the study of insect population* London. Chapman and Hall. A Halsted Prees Book John Wiley and Sons, New York. 524 p
- SULEMAN M and REISEN W K (1979). Culex quinquefasciatus Say: Life table characteristics of adults reared from wild caught pupae from north west frontier Province, Pakistan, *Mosq. News* 39,4, 756-762
- WATTAL B L, KALRA N L and BEDI K M S (1961). Studies on Culicine mosquitoes. 2. laboratory studies on the longevity of adult Culex fatigans Wiedmann, 1928. *Indian Journal of Malariology* 15: 321-337
- WIGGLESWORTH W B (1972). *The principles of Insects Physiology* Seventh Edition, London, Chapman and Hall, 827 p

## TORAKS TRAVMALARI (2450 Olgunun Analizi)

### THORAX TRAUMAS (Analysis of 2450 Cases)

Bülent KISACIKOĞLU<sup>1</sup>, Orhan Kemal SALİH<sup>2</sup>, Acar TOKCAN<sup>3</sup>,  
Tümer ULUS<sup>4</sup>, Murat DİKMENGİL<sup>5</sup>, Nehir SUCU<sup>6</sup>

#### ÖZET

Fakültemiz Acil Servisine 1978-1988 yılları arasındaki on yıllık süre içinde başvuran toraks travması yönünden değerlendirilen 2450 olgu incelendiğinde; bunların 2212 si erkek, 238 i kadın, yaşlarının 3-90 yaş arasında olduğu saptanmıştır. 1309 olgu künt travma 716 olgu delici-kesici alet yaralanması sonucu hastanemize başvurmuştur. Bu olguların 819 unda toraks yaralanması dışında diğer sistemleri ilgilendiren ek patolojiler mevcuttu. Olgulardan 1303 üne sualtı drenajı veya torakotomi gibi cerrahi girişim uygulandı. 1147 si ise tıbbi gözleme alındı. 92'sinde multipl sistem yaralanması olan 161 olgumuz kaybedilmiştir.

#### ABSTRACT

During ten-year period ending in December 1987, 2450 patients with thoracic trauma were treated. 2212 patients were male and 238 patients were, female. The youngest patient was 3 years old and the oldest was 90 years old.

Of all The cases, 1309 cases were

due to blunt trauma, 716 cases were due to stab wounds and 425 cases were due to gunshot wounds.

Eight hundred and forty seven patients had rib fractures, 397 cases had pneumothorax, 295 cases had hemothorax, 118 cases had flail chest. 1147 of patients were treated medically; 1099 cases with water seal tube drainage and 204 cases with thoracotomy.

#### Giriş

Genelde cerrahinin başlıca uğraşlarından biri olan travma ile önceleri daha çok savaş alanlarında karşılaşırken günümüzde hızlı ulaşım ve artan toplumsal saldırı olaylarından dolayı daha sık karşı karşıya gelmekteyiz. (Rosenblatt et al 1985, Trunkey 1982).

Her gün dünyada oluşan kazaların % 36 sını trafik kazaları oluşturmakta ve bu kazalarda 6 milyon insan yaralanmaktadır (Newman et al 1984). Amerika'da 1984 yılında travmaya bağlı olarak 38 yaşın üstünde 164000 insan ölmüştür (Trunkey 1982).

1. Yrd.Doç.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
2. Yrd.Doç.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
3. Doç.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
4. Doç.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
5. Arş.Gör.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
6. Arş.Gör.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.

Travmaya bağılı ölümlerin % 25'i toraks travmalarından olmaktadır. Toraks travmalarında 1. sırayı trafik kazaları almakta bunu delici, kesici ve ateşli silah yaralanmaları izlemektedir. Bu olguların ancak % 15'inde acil torakotomi gerekmektedir (Trunkey 1982, Lewis 1982, Pons et al 1985).

Toraks travmalarından sonra bozulan kardiyopulmoner sistem dengesinin çok basit medikal ve cerrahi girişimlerle düzeltilebilmesi toraks travmalarına yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. Günümüzde gelişen teknik olanaklar ve deneyimlere bağılı olarak travmalı hastanın değerlendirilmesindeki olumlu gelişme sonucu mortalitede anlamlı ölçüde düşme gözlenmiştir (Trunkey 1982, Lewis 1982, Rosenblatt et al 1985, Webb 1974).

Bu yazıda Fakültemiz Acil servisine 1978-1988 yılları arasındaki on yıllık süre içinde başvuran toraks travması yönünden değerlendirilen 2450 olgu

patoloji, uygulanan tedavi, mortalite ve morbidite yönünden retrospektif olarak tartışılmıştır.

## Bulgular

İzlediğimiz 2450 toraks travmalı olgunun 2212'si erkek (90.28), 238'i kadındı (% 9.72).

Tablo 1

Cinsiyet	Olgu	%
Erkek	2212	90.28
Kadın	238	9.72
<b>Toplam</b>	<b>2450</b>	<b>100</b>

Serimizdeki hastaların en genci 3 yaşında olup en yaşlısı 90 yaşındadır. 1309 olgumuzda künt (% 53,43), 716 olgumuzda delici-kesici (29.22) 425

Tablo 2  
YAŞ GRUPLARI

Yıllar	0-10	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-s
1978	2	62	139	54	43	20	23
1979	3	54	108	57	38	22	24
1980	1	40	127	62	33	15	19
1981	-	38	65	57	39	22	19
1982	3	23	86	52	44	29	19
1983	-	36	56	42	38	32	13
1984	4	30	70	45	37	40	12
1985	2	29	53	48	28	24	16
1986	1	19	74	45	41	23	11
1987	-	23	22	35	24	19	16
<b>Toplam</b>	<b>16</b>	<b>354</b>	<b>800</b>	<b>497</b>	<b>365</b>	<b>246</b>	<b>172</b>

(% 0,65) (% 14,44) (% 32,65) (% 20,28) (%14,89) (% 10,04) (% 7,02)

Olgularımızın yıllara göre dağılımı ve yaş grupları Tablo 2'de gösterilmiştir. Olguda (% 17,35) Ateşli silah yaralanması vardı (Tablo : 3).

**Tablo 3**

Travmanın cinsi	Olgu sayısı	%
Künt	1309	53.43
Delici-Kesici	716	29.22
Ateşli	425	17.35
<b>Toplam</b>	<b>2450</b>	<b>100</b>

**Tablo 4**

Yıllar	Travmanın Cinsi		
	Künt	Delici-Kesici	Ateşli
1978	116	91	99
1979	100	125	118
1980	134	60	103
1981	143	78	19
1982	167	68	22
1983	138	66	12
1984	162	66	10
1985	127	58	15
1986	123	74	17
1987	99	30	10
<b>Toplam</b>	<b>1309</b>	<b>716</b>	<b>425</b>

(% 53.43) (% 29.22) (% 17.35)

Travma sonucu olguların 847'sinde kot fraktürünü (% 34.57), 118'inde flail

chesti (% 4.81), 90'ında Klavikula kırığını (% 3.67), 25'inde skapula kırığını (% 1.02) ve 6'sında sternum kırığını (% 0.24) toraksın kemik yapısında oluşan lezyonlar olarak saptadık (Tablo : 5-A).

**Tablo 5-A**

Toraksın Kemik yapısında oluşan lezyon	Sayı	%
Kot kırığı (Basit veya Multipl)	847	34.57
Flail Chest	118	4.81
Klavikula Kırığı	90	3.67
Skapula Kırığı	25	1.02
Sternum Kırığı	6	0.24

Tüm seri içinde travmaya bağlı olarak kemik yapı dışında oluşan lezyonlardan hemopnömotoraks'a 667 olguda (% 27.22), hemotoraks'ı 295 olguda (% 12.04), Pnömotoraks'a ise 397 olguda (% 16.20) saptadık (Tablo : 5-B).

**Tablo 5-B**

Kemik yapı dışında oluşan lezyon	Sayı	%
Hemopnömotoraks	667	27.22
Hemotoraks	295	12.04
Pnömotoraks	397	16.20

**Tablo 6**

Travmanın Cinsi	Hemopnömotoraks/	Hemotoraks/	Pnömotoraks/	Kalp/	Akciğer/	BüyükDamar
Künt	332	124	271	4	36	3
Delici	175	94	105	43	36	9
Ateşli	160	77	21	10	75	7
<b>Toplam</b>	<b>667</b>	<b>295</b>	<b>397</b>	<b>57</b>	<b>147</b>	<b>19</b>

Travma sonucu kemik yapı dışında toraksta oluşan lezyonla travmanın cinsi arasındaki ilişkiyi tablo 6'da gösterdik.

Toraks travması nedeniyle değerlendirildiğimiz olguların 819'unda bir veya daha çok sistemi ilgilendiren yandaş patolojiler mevcuttu. (% 33.42)  
Bütün travması 395 olguda (% 16.12), ektremite travması 239 olguda (%9.75), kafa travması 225 olguda (% 9.18) tespit edildi.

Olguların 1147'sinde tıbbi gözlem (% 46,82), 1099'unda (%44,85) su altı drenajı, 204 olguda ise (%8.33) cerrahi girişim uygulandı.

**Tablo 7**

**UYGULANAN TEDAVİ**

Kapalı Sualtı	Gözlem	Drenajı	Cerrahi
Travmanın cinsi			
Künt	608	660	41
Delici-Kesici	342	280	94
Ateşli silah	197	159	69
<b>Toplam</b>	<b>1147</b>	<b>1099</b>	<b>204</b>
	(%46.82)	(%44.85)	(%8.33)

Acil Torakotomi uyguladığımız olguların 41'inde (%20.10) künt travma, 94'ünde (%46,08) delici, kesici alet yaralanması, 69'unda (%33.82) ateşli silah yaralanması mevcuttu (Tablo: 8).

**Tablo 8**

Travmanın Cinsi	Olgu sayısı	%
Delici Kesici	94	46.08
Ateşli silah	69	33.82
Künt	41	20.10
<b>Toplam</b>	<b>204</b>	<b>100</b>

Acil torakotomi uyguladığımız 204 olguda saptadığımız patolojiler tablo 9'da gösterilmiştir.

**Tablo 9**

Yaralanan Organ	Sayı	%
Akciğer	143	54.78
Kalp	57	21.83
Diafraqma	24	9.19
Büyük Damar	19	7.27
Bronş	13	4.98
Trakea	3	1.14
Özefagus	1	0.38
Duktus Torasikus	1	0.38

2450 olgunun 161'i kaybedildiğinde serinin mortalitesi % 6.57 dir. 467 olgu ise diğer sistem problemleri ağırlıklı olduğu için başka kliniklere yatırılmıştır.

**Tablo 10**

Yaş Grubu	Olgu Sayısı	%
10-19	17	10.56
20-29	51	31.68
30-39	34	21.12
40-49	27	16.77
50-59	13	8.07
60-Sonrası	19	11.80
<b>Toplam</b>	<b>161</b>	<b>100</b>

Mortalite 102 olguda künt travma, 15 olguda delici, kesici alet yaralanması, 44 olguda ateşli silah yaralanması sonucu olup mevcut olan patolojiler tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11**

Var olan Patoloji	Sayısı
Hemopnötoraks	72
Hemotoraks	22
Pnömotoraks	33
Flail Chest	36
Kot kırığı	32
Akciğer	12
Kalp	10
Büyük Damar	9
Bronş	2
Diyaфраğma	1

92 olguda yandaş patolojilerde mevcuttu (% 57.14) Kafa travması 45 olguda (% 27.95) batin travması 39 olguda (% 24.22) ve ekstremitte travması 22 olguda (% 13.66) mevcuttu.

Bu 161 olgunun 15'ine medikal tedavi, 60'ına su altı drenajı 41'ine acil torakotomi 14'üne önce su altı drenajı daha sonra acil torakotomi uygulanmış olup, 31 olgu ex duhul olarak görülmüş, bunlara resusitasyon girişiminde bulunulmuştur. Medikal tedavi ve tıbbi gözlem altında bulunurken kaybettiğimiz 15 olguda diğer sistem yaralanmaları sonucu kaybedilmiştir.

## Tartışma

Travmanın cinsine bağlı olmaksızın toraks travmalarında respiratuar ve kardiyovasküler sistemin hemodinamiği bozulmaktadır. Kardiyovasküler sistemin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için açık bir solunum yolu, norelastisitesi olan akciğer, aynı zamanda inspiyum ve expiryum için gerekli basınç değişimini yerine getirecek intakt bir toraks gereklidir. Bu üç komponentin birinde bir patoloji geliştiğinde hümöral ve müral faktörlere bağlı olarak akciğer ödemi gelişmekte

ödemle birlikte solunum yolları direnci artmakta akciğer kompliansı bozulmaktadır. Bütün bunlar ventilasyon perfüzyon oranını bozmakta, hastada hipoksi ve respiratuar asidoz gelişmekte, miyokard yeterince, oksijenlenemediği için düşük kardiyak out put oluşmaktadır. Bu oluşan kısır döndüğünden çıkartılamayan hastaların ise yaşama şansı azalmaktadır.

Göğüsün iskelet ve kemik bölümünü ilgilendiren travmalarda en sık olarak kot kırıkları ile karşılaşmaktayız (Tablo : 5). Kot kırıkları genellikle travma yönünde ve arka açıda olmaktadır (Trunkey 1982, Webb 1974). Kot kırıkları ağrıdan dolayı ventilasyon ve espektorasyonu bozmaktadır. bu yaşlılarda, şişman, sigara içen şahıslarda solunum ve kardiyak sistem bozukluğu olan hastalarda hayatı tehdit etmektedir. Ayrıca koroner iskemisi olan hastalarda ağrının iskemiye stimüle ettiği bilinmektedir (Lewis 1982).

Basit kot fraktürleri ile gelen hastaları en az 48 saat gözlem altında tutuyoruz, ve antibiyotik, analjezik espektoran veriyoruz. Şayet hastaların ağrısı analjezik ile geçmiyorsa paravertebral interkostal blokajı tercih ediyoruz (Trunkey 1982, Webb 1974), Paravertebral bölgede travmaya bağlı erozyon, ödem mevcut ise blokajı orta axiller veya arka axiller hat üzerinde yapmaktayız.

Multipl kot fraktürü olan veya basit kot fraktürünü tolere edemeyen hastalarda staz pnömonisi ve atelektazi gelişimini önlemek amacıyla nazotrakeal aspirasyon yapmaktayız. Atelektazi gelişen hastalarda ise bronkoskopiden faydalanıyoruz.

Fail Chesti mevcut olan hastalarda etkilenen segmentin ve hastanın durumuna göre hareket etmekteyiz. Fail chest küçük bir segmenti etkiliyorsa ve hasta tolere edebiliyorsa hastaya

interkostal blokaj ve medikal tedavi uygulamaktayız. Hastanın ventilasyonu bozuk ise ilk esnada trakeostomi yapıyoruz ve mekanik ventilasyon ile solunumu destekliyoruz. Acil koşullarda ilk aşamada endotrakeal entübasyon zaman kazandırması yönünden tercih ediyoruz (Lewis 1982, Webb 1974).

Toraks travmalarında kemik yapı laserasyonu açısından daha az olarak klavikula, skapula, sternum kırıklarılada karşılaşmaktayız. Klavikula kırıklarına eşlik eden 1. ve 2. kot fraktürleri; bir yandan travmanın şiddeti hakkında bilgi vermesinde diğer yanda bu bölgedeki damar sinir paketinden dolayı önem kazanmaktadır (Trunkey 1982).

Toraks travmalarında intratorasik-basıncı etkileyen fizyopatolojiler hemopnömotoraks, Pnömotoraks, hemotoraksdır. Plevral boşluğun bütünlüğünü bozan travmalar hem ventilasyon hemde kalbe gelen kan miktarını direkt olarak etkilemektedir. Biz bozulan dengeyi minimal hemotoraks ve pnömotoraks dışında kapalı su altı drenaj sistemi ile sağlamaktayız. bu sistemde çok delikli rijit toraks tüpünü tercih etmekteyiz. Çünkü bu tüpler plevra boşluğundaki kanı ve havayı daha efektif olarak derene etmektedir.

Toraks içi organ yaralanmalarında penetran yaralanmalar ön plandadır. Künt travmalarda oluşan patoloji akciğer kontüzyonu, parankimal hematoma, miyokard kontüzyonu şeklinde karşımıza çıkmakta iken penetran yaralanmalarda interkostal arter, kalp, büyük damar yaralanmalar, ön plandadır (Tablo : 6).

Toraks travmalı hastaların büyük bölümünde tanı için fizik muayene, ponksiyon ve akciğer grafisi yeterli olmaktadır. Zaman zaman endoskopi, bronkografi, baryumlu ÖMD, anjiyografi ve daha nadir olarak bilgi sayarlı vücut tomografisinden faydalanmaktayız.

Hastanın aciliyetinin ön planda olduğu durumlarda ise FM ve ponksiyon bulgularıyla ilk müdahaleyi yapmaktayız.

Toraks travmalı vakaların büyük bölümünde medikal gözlem kapalı interkostal drenaj yeterli olmaktadır. Torakotomiye ise vak'aların küçük bir bölümünde gereksinim duymaktayız (Tablo 7.).

Acil torakotomi endikasyonlarımız şunlar olmuştur.

A) Kapalı su altı drenajını takiben ilk anda 1500 cc hemorajik drenajı olursa veya ilk 3 saatte 250 cc/saat drenajı olan olgularda,

b) Kapalı su altı drenajında hava kaçağı devam eden solunum sıkıntısı olan ve akciğeri ekspanse olmayan olgularda,

c) Kalp yaralanmaları, şüphesinde

d) Özefagus yaralanmalarında,

Akciğer parankimal hematoma medikal tedaviyi tercih ediyoruz. Bu prensiple tedavi ettiğimiz olgular tamamen düzelmiş olup, kayıplar diğer sistem yaralanmaları sonucu olmuştur.

Toraks travmalarında mortalite seriden seriye göre değişmektedir.

Müdahale için geçen süre, yapılan ilk yardım, travmanın cinsi, travmanın izole veya kombina olması mortalitede rol oynamaktadır.

Toraksın iştirak ettiği genel vücut künt travmalarında olaya diğer sistem yaralanmaları katılması ve toraks lezyonlarını çoğunlukla bilateral olması mortaliteyi arttırmaktadır.

Toraksa nazif penetran yaralanmalarda ise extratorasik lezyonlar az görülmesi ve acil torakotomi endikasyonunun sık konmasıyla mortalite düşüktür (Pons et al 1985). Serimizde mortalitede 102 vak'ada künt travma sorumlu iken, 59 vak'ada penetran yaralanma sorumlu idi. 92 vak'ada diğer sistem patolojileri vardı.

## KAYNAKLAR

**LEWIS FR**, (1982). Thoracitrauma.  
Surgical Clinics of North  
America 62.

**NEWMAN RJ, JONES IS** (1984). A  
Prospective study of 413  
consecutive car occupants  
with chest injuries. J  
Trauma 24: 129-135.

**PONS PT, HONIGMAN B et all** (1985).  
Prehospital advanced  
trauma life support for  
critical penetrating wounds  
to the thorax and  
Abdomen. J. Trauma 25:  
825-832

**ROSENBLATT M, LEMER J** (1985).  
Thoracic wounds in israeli  
battle casualties during the  
1982 evacuation of  
wounded-from Lebanon. J.  
Trauma 25 : 350-354

**TRUNKEY DD** (1982). Overview of  
trauma, Surgical Clinic of  
North America 62.

**WEBB WR** (1974). Thoracic trauma.  
Surgical Clinic of North  
America 54 : 5

## KIRK YAŞIN ÜZERİNDEKİ GEBELİKLER PREGNANT WOMEN OVER FORTY

Yılmaz Atay<sup>1</sup>, İsmet Köker<sup>2</sup>, Nihat Arıdoğan<sup>3</sup>, Hasan Akman<sup>4</sup>

### ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Ocak 1983-Nisan 1987 tarihleri arasında başvuran 2350 gebeden 116'sı kırk yaş ve üzerindeydi, ve gebelerin yaş ortalaması 47 idi. Gebelerin büyük kısmı vaginal yolla doğurtuldu. Yine bu gebelerin çoğunluğu canlı çocuk doğurdu. Olguların travay süreleri doğum sonu komplikasyonları araştırıldığında farklılık tesbit edilmedi. Yeni doğanların apgarı hiç bir zaman 3'ün altında değildi.

### ABSTRACT

Out of 2350 pregnant women who presented at the obstetric Clinic of the Çukurova University Medical School, 116 were 40 years of age or above. The average age of the pregnant women was 47. Most of the women gave birth to living infants normally. There was no relationship between the length of labor and the development of complications. None of the newborns had a apgar value below 3.

### Giriş

Kırk ve üzerindeki yaşlarda bulunanlarda gebelik riskinin yüksek olduğu bildirilir (Adams et al 1982). Bu yaşlarda gebe kalma annenin hayatını tehlikeye soktuğu gibi malformasyon taşıyan bebeklerin oluşmasına da zemin hazırlar (Turner, Mac Donald, 1984). Bu yaşlarda ilk çocuğuna gebe kadınların çoğunluğunu geç evlilik yapanlar oluşturur. Daha önceden doğum yapıp da tekrar gebe kalanlar ise ya kırsal kesimdeki çok çocuk yapma zihniyetinden veya kontraseptif yöntem uygulamalarını bilmemesi sonucu oluşmaktadır. Kırk yaşın üzerindeki gebelikler yüksek rizikolu olarak kabul edilmekte takip ve tedavisi de bu değerlendirmelere göre yapılmaktadır (Horger, Smythe 1977).

Bu yaşdaki kadınlarda fazla kilo, hipertansiyon ve diabet gibi metabolizma bozukluklarının sık görüldüğü bildirilir (Kajanoja, Widholm 1978). Buna rağmen normal kilolu, az çocuklu yaşlı kadınların gebeliklerinin modern doğum metodları sayesinde iyi sonuçlar vermesi sağlanmaktadır (Kajanoja, Widholm 1978). Bu yaşlarda sezeryan

1. Uz.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı.
2. Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı.
3. Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı.
4. Yar.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı.

Anahtar Kelimeler: (Key Words): Gebelik, Plasenta previa, sectio.

operasyonlarının sıklığı yanında bebek macrosomiası, dismaturite, çeşitli organ anomalileri gibi bebeğe ait olanlar ile plesanta previa, hipertansiyon ve postpartum kanamalarında sık görüldüğü bildirilir (Naeye 1983). Araştırmamızda kliniğimize müracaat edip de kırk ve daha yukarı yaşlarda gebeliği bulunan kadınlarda diabet, hipertansiyon gibi risk faktörleriyle birlikte gebeliklerinin seyri, uygulanan doğum yöntemi, doğumdan sonra çocukların ağırlık, apgar skoru ile plesanta değişiklikleri ve muhtemel komplikasyonlar yönünden araştırılması amaçlanmıştır.

## Materyal ve Metod

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalına Ocak 1983-Nisan 1987 yılları arasında müracaat eden 2350 gebeden kırk ve daha yukarı yaşlarda bulunan 116 olgu araştırma kapsamına alınmıştır. Olgularda USG, Listeria, Toksoplazma, VDRL, Brucella, Hct, BK, TIT, Kan gurubu ve gerektiğinde Indirect Coombs testleri yapıldı.

## Bulgular

116 olgunun 111'i (%95) 40-45, 5'i ise 45-54 yaşları arasındaydı. Yaş ortalaması 47 idi. Olguların gebelik sayıları 1-16 arasında değişiyordu. 116 olgunun 8'inde (%6,8) primer infertilite vardı.

Gebeliğe eşlik eden patolojilerin dağılımı yapıldığında 116 olgunun 12'sinde (%10,3) plesanta previa, 7'sinde (%6) hipertansiyon, 6'sında (%5) preeklamsi, 4'ünde (%3,4) diabet, 4'ünde (%3,4) Rh uyumsuzluğu, 3'ünde (%2,5) kardiopati, 2'sinde (%1,7) hydroamnios olup diğerlerinde ise retina decolmanı ve hipertroidi vardı. Kalan olgularda ise herhangi bir patolojiye rastlanmadı. 116

olgunun 20'sinde (%10,7) alt segment transvers sectio sezeryan ile birlikte tubal sterilizasyon işlemi yapıldı. Sezeryan endikasyonu primipar age ve plesanta previa idi. 14 olguda in utero ölü fetus tespit edildi. Diğerlerinde ise vaginal yoldan normal doğum yapıldı.

Yeni doğanların değerlendirilmesi yapıldığında ilk 1-5 dakika içerisindeki apgar skorları 3-10 arasında değişiyordu. 116 olgunun 98'i (%80,4) canlı çocuk doğurdu. Bunların 71'inin ağırlığı 3000 gr üzerindedeydi. Diabetik annelerden doğan 4 çocuğun ağırlığı ise 4200-4900 gr arasındaydı.

Olguların travay süreleri, doğum sonu komplikasyonları incelendiğinde farklılık tespit edilmedi. Annenin ağırlığını ve sigara tutkusunun komplikasyonlara etkisini araştırma kapsamına alamadık. Çünkü olgular gebelikleri boyunca tarafımızdan devamlı takip edilmediklerinden, kendileri de düzenli olarak tartılmadığından sağlıklı ağırlık tespiti mümkün olmadı. Üç olgumuz gebeliği sırasında günde 5 ile 10 arasında sigara içmekteydiler. Doğurdukları çocukların apgar skorlarında ve ağırlıklarında kayda değer bir farklılık tespit edilmedi. Ölü olarak doğan çocuklarda dış görünüş olarak herhangi bir anormallik bulunamadı.

## Tartışma

Kırk ve daha yukarı yaşlarda gebe kalan kadınlarda yaş önemli bir risk faktörü olarak ele alınmaktadır (Naeye 1983). Özellikle ileri yaşlarda ilk defa gebe kalma insidansı zamanımızda daha fazladır. Bu kararın üretici performans üzerinde etkisi gitikçe daha büyük önem kazanmaktadır. Literatürde kırk ve üstündeki yaşlardaki gebeliklerin 20-30 yaş grubuna göre oranı % 1-2 arasında değişmektedir (Kajonoja, Widholm 1978). Bizim bulduğumuz oran ise yaklaşık %

0,5'dir. Bu farklılık bizim toplumumuzda erken evliliğin daha fazla olmasıyla beraber, ilerliyen yaşlarda çocuk yapmanın ayıp sayılmasından ileri gelmektedir. 116 olgunun 40'ında (%29) değişik komplikasyonlar görüldü.

Gebeliğe eşlik eden patolojilerin yaşla ilişkisini incelediğimizde, 40 ila 54 yaş arasındaki olgularımızda ilerliyen yaşla ilgili bir değer bulunamamıştır. Komplikasyonların değişik yaşlara dağıldığı gözlenmiştir (Tablo 1). Yaşlı kadınların daha çok çocuk sahibi oldukları ve bunlarda yüksek oranda plesanta previa'ya rastlandığı bildirilmektedir (Biggs 1973). Bizim olgularımızdan 12'sinde plesanta previa vardı. Yaşlı kadınların fazla kilolu olmaları, bununla birlikte veya ayrıca hipertansiyonlarının bulunması da anne ve fötüs yönünden riski artırmaktadır Turner, Mac Donald 1984). Düşük gravidalı yaşlı kadınlarda plesanta previa yönünden bir artış gözlenmediği ileri sürülmektedir. Multiparite ile plesanta previa arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. Tablo 2'de görüldüğü üzere komplikasyonların gebelik sayısına göre dağılımı yapıldığında, plesanta previa'da 4 ile 9, hipertansiyon 9-12 preeklampside ise 6-15 arasında gebelik sayısı olanlarda görülmüştür. Kaynak taramalarında bu hususta herhangi bir farklılık bulunmadığı tespit edilememiştir. Olgulardan 102'si canlı, 14'ü ise ölü doğum yaptılar. Ölü doğum yapan olguların 3'ünde plesanta previa, 2'sinde preeklampsi toksemi 2'sinde hidroamnios bulunup 5'inde ise hiç bir ek patoloji tespit edilemedi (Tablo 3).

Tablo 1

GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLERİN YAŞ GRUBUNA GÖRE DAĞILIMI

YAŞ	OLGU SAYISI	PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER
40	1	RH Uyuşmazlığı
40	3	Diabet
40	1	Kalp Hastalığı
41	2	Plesanta Previa
41	3	Preeklampsi
41	2	Hidroamnios
42	1	Rh uyuşmazlığı
42	7	Plesanta Previa
43	3	Hipertansiyon
44	2	Rh Uyuşmazlığı
44	1	Diabet
45	2	Preeklampsi
45	2	Hipertansiyon
45	3	Plesanta previa
45	2	Kardiopati
46	2	Hipertansiyon
48	1	Retina Decolmanı
50	1	Hipertroidi
54	1	Preeklampsi

Tablo 2

GEBELİĞE EŞLİK EDEN PATOLOJİK DURUMLARA GÖRE FETÜS ÖLÜMLERİNİN DAĞILIMI

PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	ÖLÜ FETÜS SAYISI
Plesanta Previa	3
Hipertansiyon	2
Preeklampsi	2
Hydroamnios	2
Sebebi olmayan	5

Tablo 3

GEBELİK SIRASINDA GÖRÜLEN PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER		
PATOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER	GRAVIDA	ADET
Plesanta previa	6	4
Plesanta previa	9	3
Plesanta previa	4	5
Hipertansiyon	12	3
Hipertansiyon	9	4
Preeklampsi	12	2
Preeklampsi	15	3
Preeklampsi	6	1
Diabet	8	3
Diabet	6	1
Rh Uyuşmazlığı	4	3
Rh Uyuşmazlığı	3	1
Kalp Hast.	5	2
Kalp Hast.	6	1
Hidroamnios	7	2
Retina Decolmanı	11	1
Hipertroidi	7	1

Kaynak taramalarında annenin ilerleyen yaşıyla orantılı olarak gebelik süresinin kısaldığı ve düşük doğum ağırlıklı bebek doğma şansının arttığı bildirilir (Kajanoja, Widholm 1987). Bizim çalışmamızda olgulardan ikisi gebeliklerinin 6'ncı ve 7'nci ayında doğum yaptı. Bebekler ise 1500 ve 2100 gr ağırlığındaydı.

İleri yaşta doğum yapan annenin

çocuklarında erkek oranının daha çok olduğu bildirilirse (Naeye, 1983), biz araştırmamızda cinsiyet yönünden herhangi bir farklılık gözlemedik. Yaşlı kadınların gebelikleri sırasında anne ölümlerinin yüksek olduğu bildirilmesine rağmen (Kajanoja, Widholm 1978), çalışmalarımızda anne ölümüne rastlamadık.

## Sonuç

Kırk ve üzerindeki yaşlarda oluşan gebelikler fetüs ve anne yönünden riskli kabul edilmektedir. Bunlar çeşitli tehlikelerle karşı karşıya bulunmaktadır. Kaynak taramaları ve bizim araştırmamızda, gebelikleri sırasında çeşitli patolojik değişiklikler tespit edilmiştir.

Fakat bunların belirli yaş gruplarıyla, parite ile ilişkisi kesin olarak ortaya konamamıştır. Patolojik bulguların değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Toplumumuzda sosyo ekonomik düzey yükseldikçe ileri yaşlardaki doğum oranı da düşmektedir. Fakat bu yaşlarda oluşacak gebelikler mutlaka yüksek riskli gebelik olarak kabul edilip, gebeliği süresince kontrol altında tutulup doğumunda doktor gözetiminde yapılması sağlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

ADAMS MM, OAKLEY GP JR MARKS JS (1982). Maternal age and births in the 1980 Jama 247, 493

BIGGS JSG (1973). Pregnancy at 40 years and over Med J Aust 1,542

HORGER EO, SMYTHE AR (1977). Pregnancy in women over forty, Obstet Gynecol, 49,257

KAJANOJA P, WIDHOLM (1978). Pregnancy and delivery in women aged 40 and over, Obstet Gynecol 51, 47

NAEYE RL (1983). Maternal age, obstetric complications, and the outcome of pregnancy Obstet Gynecol 61,210

TURNER MJ-MAC DONALD (1984). Pregnancy after the age of 40 years are the risks increased, J obstet Gynecol 5,1

## ADANA İLİNDE İŞHALİN KONTROLÜ PROGRAMI DEĞERLENDİRMESİ

### THE EVALUATION OF THE DIARRHOEAL CONTROL PROGRAM IN ADANA

Dr.Nafiz BOZDEMİR<sup>1</sup>, Dr.Canan SARGIN<sup>2</sup>

#### ÖZET

Bu çalışma Adana ilinde 1986 ve 1987 yılı Temmuz ayında yapılmıştır. Küme örnekleme yöntemi ile tüm ili temsil edebilecek 30 küme seçilmiştir. Her kümede 200, beş yaşından küçük çocuk vardı. Bu yöntemle 1986 yılında 6771, 1987 yılında 9343 beş yaş altı çocuğa anket uygulanmıştır.

1986 yılında; son 15 günlük ishal görülme sıklığı % 20.3, beş yaşından küçük çocuklarda ishalin tedavisi amacıyla ağızdan şeker tuz eriyiği (AŞTE) kullanım oranı % 30.6, denetçiye göre ishal ile bağlantılı beş yaşından küçük çocuk ölüm hızı % 0.2 olarak tespit edilmiştir. 1987 yılında ise; son 15 günlük ishal görülme sıklığı % 19.2, tedavi amacıyla AŞTE kullanım oranı % 43.8, denetçiye göre ishalle bağlantılı beş yaşından küçük çocuk ölüm hızı % 0.29 olarak bulunmuştur. AŞTE kullanım oranı artmasına karşın ishal mortalitesini etkilememiştir.

#### ABSTRACT

This work was carried out in Adana on July in the years 1986 and 1987.

Thirty groups representing all the city were chosen by The sample survey method. In each group there were 200 children less than 5 years old. With this method, 6771 children in 1986, 9343 children in 1987 were examined.

It was found that in 1986 the proportion of children under five with diarrhea occurring during the previous two weeks was % 20.3, the underfive diarrhea oral rehydration usage rate was % 30.6, the under five diarrhea associated mortality rate according to the interviewer was 0.2 %. In 1987 these measurements were 19.2 %, 43.8 % and 0.29 % respectively. Although the rate of using ORS in diarrhea increased, there was no difference in mortality.

#### Giriş

Ishale bağlı su ve tuz kaybı, dünyada her hafta görülen 250.000'i aşkın çocuk ölümünün tam dörtte birinin nedenini teşkil ediyor (Grant, 1988). Ülkemizde ise her yıl, beş yaştan küçük otuz bin çocuk ishalden ölmektedir.

1. Halk sağlığı uzmanı. Adana sağlık ve sosyal yardım müdür yardımcısı.

2. Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı. Adana sağlık ve sosyal yardım müdür yardımcısı.

(Egemen, 1985. Eren 1982). Bebek ölümlerinin mediko sosyal nedenleri araştırıldığında; ölümlerin % 10-20'sinin ishalden olduğu görülmektedir. Bir sağlık olayının halk sağlığı yönünden önemli olması için gerekli olan çok görülme ve çok öldürme şartı ishale mevcuttur.

Çok görülen ishalden korunmak için çevre koşullarının düzeltilmesi, sağlıklı suyun sağlanması, besin sanitasyonunun yapılması, anne sütünün verilmesi, kişisel hijyen kurallarının eksiksiz uygulanması gerekebilir. Bu gün için bu sayılan koşulların bir anda sağlanmasının mümkün olmayacağı yadsınmaz bir gerçektir. Bu koşulların kısmen sağlayan ileri ülkelerde ishal hastalığının yaygınlığı azalmıştır.

Ishal nedeni ile meydana gelen ölümleri azaltmak için; ishalin meydana getirdiği su ve tuz kaybını önlemek gerekir. Bunun için ishali çocuğa, ağızdan şeker tuz eriyiği (AŞTE) paketi ve diğer sıvıların verilmesi, beslenmenin devamı sağlanmalıdır. AŞTE paketi ülkemizde ücretsiz olarak sağlık kurumlarında dağıtılmaktadır.

O halde ishalin görülme sıklığını çok kısa sürede düşüremezsek de ishale bağlı ölümleri çok ucuz yöntemlerle çok kısa sürede azaltabilme hatta yok edebilme şansına sahibiz diyebiliriz. Ishalde erken tedavinin ölümleri en kötü koşullarda bile % 95-97 oranında önlediği gösterilmiştir (Pierce 1977). Ülkemizde AŞTE paketi kullanımı ilk olarak 1978 yılında Ankara Etimesgut Eğitim Bölgesinde, daha sonra pilot uygulama olarak 1984 yılında Adıyaman ilinde başlamıştır. 1986 yılında ise tüm uygulama tüm ülkeye yaygınlaştırılmıştır.

Adana ilinde "ishali hastalıkların kontrolü programı" doğrultusunda 1986 yılından itibaren yapılan çalışmaları: 1-Sağlık personelinin hizmet içi eğitimi, 2-AŞTE paketlerinin kurumlara dağıtımı, 3-Serbest tabiblere ve eczacılara AŞTE

ve ishali hastalıkların kontrolü programı konusunda bilgilendirme, 4-Ishal tedavisi köşesi veya merkezinin sağlık kurumlarında çalışmaya başlaması, 5-Öğretmen ve imamların bilgilendirilmesi, 6-Sağlık personeline yapılan ferdi ve grup eğitimi, 7-TRT ve basın yoluyla halkın bilgilendirilmesi, 8-İçme sularının klorlanması, başlıklarında toplayabiliriz.

Bu çalışmada, Adana ilinde yukarıda ana başlıkları sayılan çalışmaların; AŞTE uygulamasının yaygınlaşması, ishale bağlı ölümlerin azalması gibi göstergeleri etkileyip etkilemediğini araştırmayı amaçladık.

## Materyal ve Metod

Bu araştırma 1986 ve 1987 yılları Temmuz aylarında Adana ilinde yapılmıştır.

Dünya sağlık örgütünün "manual for the planning and evaluation of national diarrhoeal diseases control program" isimli yayınındaki örnek genişliği hesabı esas alınarak örnek büyüklüğü saptanmıştır (WHO 1984). Buna göre örnek büyüklüğümüzün en az 6.000 olması gerektiği belirlendi.

Küme örnekleme tekniği kullanılarak Adana ilini temsil edecek 30 küme belirlendi. Küme birimi olarak sağlık ocağı alındı. Örneğe çıkan sağlık ocaklarında her küme için beş yaşından küçük 200 çocuk bulunması planlandı. Sağlık ocağına veya sağlık evine beş kilometreden daha az uzaklıkta bulunan köy ve mahalleler kağıt para yöntemi ile tespit edildi. Tespit edilen köy veya mahallede beş yaşından küçük 220 çocuk buluncaya kadar ev ev dolaşıldı. Bir köyde beş yaşından küçük 220 çocuk bulunamazsa aynı özellikleri taşıyan diğer köyde araştırmaya devam edildi.

Araştırmada Dünya Sağlık Örgütüncü benimsenmiş ve birçok ülkede uygulanmış olan morbidite ve mortalite

anket formları kullanılmıştır (WHO, 1984).

Anket formu ile annelere; beş yaşından küçük çocukların son iki hafta içerisinde ishal olan çocuklarına özel sıvı verip vermedikleri, vermişlerse özel sıvının cinsi (AŞTE paketi, evde hazırlanan şeker tuz sol., intra venöz sıvı), son bir yılda beş yaştan küçük çocukların ölüp ölmedikleri, ölen çocukların da hastalığı sırasında görülen belirtiler, ev halkına ve denetçiye göre ölümün ishale bağlantılı olup olmadığı soruları soruldu ve yanıtları alındı.

Anketör olarak, örneğe çıkan sağlık ocağı personeli görev aldı. Anketörler araştırma başlamadan önce anket formlarının doldurulması, köy veya mahallede çocukların bulunması, köy veya mahallenin kağıt para yöntemi ile nasıl tespit edileceği konularında uygulamalı eğitime alındılar. Sağlık Ocağı hekimleri anketör denetçileri olarak görev aldı. Saha uygulaması 1986 ve 1987 yılları Temmuz ayı ikinci yarısı yapıldı. Anketlerdeki bilgiler çeteleme usulü ile tablolara geçirildi.

## Sonuçlar

Tablo 1'de 1986 ve 1987 yılında yapılan araştırmaların sayısal sonuçları görülmektedir. Araştırma 1986 yılında 6771, 1987 yılında 9343 beş yaşından küçük çocuk ailesi ile görüşülerek yapılmıştır. Özel sıvı verilen ishallerli çocuk 1986 yılında 674 iken 1987 yılında 1466 idi. 1986 yılında 421, 1987 yılında 785 çocuk ishal olunca AŞTE içmişlerdir.

Tablo 2'de ishale bağlı göstergelerin 1986 ve 1987 yılları arasındaki değişimi görülmektedir. İshal görülme sıklığında bir değişiklik yokken ishallerin tedavisi amacı ile özel sıvı alma oranı 1986'da % 49 iken 1987'de % 81.8'e yükselmiştir. Yine aynı şekilde ishallerin tedavisi amacı ile AŞTE kullanım oranı 1986'da % 30.6 iken 1987'de 43.8 yükselmiştir. Evde hazırlanan şeker tuz solüsyonları kullanım oranı 1986'da % 19.3 iken 1987'de % 49.8'e yükselmiştir.

**Tablo 1- Adana ilinde yapılan "ishallerin görülme sıklığı-tedavisi-ishale bağlı ölümleri saptama araştırması" sonuçları.**

	1986	1987
1-5 yaşından küçük çocuk sayısı .....	6771	9343
2-Son iki hafta içinde ishal olan çocuk sayısı.....	1376	1791
3-Özel sıvı verilen ishallerli çocuk sayısı.....	674	1466
-AŞTE(a).....	383	521
-E.H.Ş.T.Sol(b).....	235	608
-I.V.Sıvı (C).....	17	30
-AŞTE+E.H.Ş.T.Sol.....	27	236
-AŞTE I.V.Sıvı.....	8	11
-E.H.Ş.T. Sol+I.V. Sıvı.....	1	31
-AŞTE+E.H.Ş.T.Sol+I.V.Sıvı.....	3	17
4-Son bir yılda ölen beş yaşından küçük çocuk sayısı.....	55	108
5-Denetçiye göre ishal ile bağlantılı görülen ölüm sayısı.....	14	27

a-AŞTE: Ağızdan şeker tuz eriyiği

b-E.H.Ş.T.Sol.: Evde hazırlanan şeker tuz solüsyonu

c-I.V.Sıvı: Intra venöz sıvı tedavisi

**Tablo 2-** Adana ilinde ishal'e bağlı göstergelerin 1986 yılı ile 1987 yılı arasında fark

GÖSTERGELER	1986 TEMMUZ	1987 TEMMUZ
1-Son iki hafta içinde 5 yaşından küçük çocuklarda ishal görülme sıklığı (%)	20.3	19.2
2-Ishalli 5 yaşından küçük çocuklarda ishalin tedavisi amacı ile özel sıvı alma oranı (%)	49.0	81.8
3-Ishalli 5 yaşından küçük çocukların özel sıvı alanlarında; AŞTE paketini tek başına veya diğer sıvılarla birlikte kullanım oranı (%)	62.5	53.5
4-Ishalli 5 yaşından küçük çocuklarda ishalin tedavisi amacı ile AŞTE kullanım oranı(%)	30.6	43.8
5-Ishalli 5 yaşından küçük çocuklarda ishalin tedavisi amacı ile E.H.Ş.T.Sol. Kullanım oranı (%)	19.3	49.8
6-Ishalli 5 yaşından küçük çocuklarda ishalin tedavisi amacı ile I.V.sıvı kullanım oranı (%)	2.1	5.0
7-Denetçiye göre ishal ile bağlantılı 5 yaşından küçük çocuk ölüm hızı (%)	2.0	2.9
8-Denetçiye göre ishal ile bağlantılı 5 yaşından küçük çocuk ölüm oranı (%)	25.4	25.0

## Tartışma

Bundan yirmi yıl önce Kalküta ve Dhako'daki bilim adamları, kolera hastalarının glikoz, tuz ve sudan oluşan bir eriyiğın ağızdan verilmesi yoluyla başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini kanıtladılar. Bu tedavi yönteminin, ishale bağlı akut su kayıplarına karşıda aynı derecede etkili olduğu kısa zamanda anlaşıldı. Bütün bu gelişmelere rağmen 1970'lerin sonlarında, gelişmekte olan ülkelerin çocuklarının ancak % 1'i günde 10.000 kadar hayatı kurtarabilecek kapasitedeki bu tedavi yönteminden yararlanabiliyordu.

Son on yılda bu durum değişmiştir. halen toplam 90 ülkede ağızdan sıvı tedavisini yaygınlaştırmayı amaçlayan ulusal programlar yürütölmektedir. AŞTE'nin global üretimi yılda 270 milyon

litreye ulaşmıştır. 1985 rakamlarına göre, ishalleri çocukların % 20'si, AŞTE ile veya EHŞT eriyikleriyle tedavi edilmektedir. Dünya sağlık teşkilatı 1989 yılına kadar AŞTE kullanım oranını % 50'ye çıkarmayı hedeflemiştir.

Dünyada bu gelişmeler devam ederken ülkemizde de AŞTE uygulaması yaygınlık kazanmaya başlamıştır. Ülke genelinde uygulama başlamadan önce Adıyaman ilinde 1984 yılında pilot uygulama yapılmıştır. Adıyaman ilinde 1985 yılında yapılan bir çalışmada beş yaş altı ishalleri çocukların % 58.3'ünün AŞTE kullandığı anlaşılmıştır (EKER, 1987)

Adana ilinde ise; beş yaşından küçük ishalleri çocuklarda ishalin tedavisi amacıyla AŞTE kullanım oranı 1986 yılında % 30.6 iken 1987 de % 43.8'e yükselmiştir. Bu olumlu gelişmenin

nedeni bir yılda yapılan faaliyetlerdir. Özel sıvı alma oranı 1986 yılında % 49.0 iken 1987 yılında % 81.8'e yükselmiştir. Bunun yanında özel sıvı alanların içinde AŞTE paketi kullanım oranı 1986 da % 62.5 iken 1987 de % 53.5'e düşmüştür. Bunun nedeni ishalde özel sıvı verilmesi düşüncesi hızla artarken AŞTE verilmesi aynı hızda artmamıştır. Bunun sonucu olarak özel sıvı verilmesinin içindeki AŞTE payı relatif olarak azalmıştır. Evde hazırlanan şeker, tuz solüsyonunun kullanım oranı 1986 yılında % 19.3 iken, 1987 de % 49.8'e yükselmiştir. Bu

kullanım oranı 1986 yılında % 19.3 iken, 1987 de % 49.8'e yükselmiştir. Bu yükselişte eğitimin rolü büyüktür. Bir yıllık çalışmanın henüz ishale bağlı ölümlerde belirgin bir değişikliğe yol açmadığını görüyoruz.

Sonuç olarak Adana ilinde ishal morbiditesi ve mortalitesinde belirgin değişiklik olmamasına karşın ishal tedavisinde modern yöntemler (ağızdan sıvı tedavisi) uygulanmaya başlamıştır. AŞTE kullanım oranı Dünya Sağlık Teşkilatı 1989 yılı hedefine çok yaklaşmıştır.

## KAYNAKLAR

EKER L ve EGEMEN A (1987).

"Adıyaman ilinde ishal sorunu ve ağızdan sıvı tedavisi" Çocuk hastalıkları dergisi, Cilt 11, Sayı 2, Ankara.

EGEMEN A (1985) "Oral rehidratasyon uygulaması ve sonuçları", TÜBİTAK yayın no : 614, TAG seri no: 34, Ankara.

EREN N (1982). Gastro enteritlerin ülke düzeyinde önemleri ve tedavi edilmelerinde yeni bir yaklaşım. Ankara tabib odası yayın no: 6, Ankara.

GRANT JP (1988). Dünya çocuklarının durumu 1988. ÜNİCEF, Newyork.

PIERCE N F and HIRSCHORN N (1977). "Oral fluid a simple weapon against dehydration in diarrhoea," WHO Chronicle, 31-87-93, Geneva.

ANONYMUS (1984). Manual for the planning and evaluation of national diarrhoeal diseases control program. CDD/SER/81.5 RE.1, Geneva.

## BİR PULMONER BLASTOMA OLGUSU A CASE OF PULMONARY BLASTOMA

Orhan Kemal SALIH<sup>1</sup>, Bülent KISACIKOĞLU<sup>2</sup>,  
Acar TOKCAN<sup>3</sup>, Neşat BASTACI<sup>4</sup>, Atilla TANYELİ<sup>5</sup>

### ÖZET

Pulmoner blastoma; embriyolojik kökenli oldukça ender rastlanan primer akciğer malignansisidir. Histopatolojik olarak mezodermal ve epitelyal komponentleri içerir. Prognozu değişkendir. Dokuz yaşında sağ akciğerde kitle nedeni ile rezeksiyon uyguladığımız ve Pulmoner Blastoma tanısı konularak kemoterapide uyguladığımız bir olguyu sunmaktayız.

### ABSTRACT

Pulmonary blastoma is a very rare, primary lung malignancy which is embryological in origin. Histopathologically, it consists of mesodermal and epithelial components.

In this paper, a case of pulmonary blastoma in the right lung of a 9 years old boy is reported. A right lower lobectomy was performed and postoperative chemotherapy was administered.

Akciğerlerin primer tümörleri arasında pulmoner blastoma oldukça enderdir. Histolojik olarak fötal akciğerin yapısını andırır. Karakteristik olarak

akciğerin periferinde yerleşir (Fung 1977).

Burada çocukluk çağına ait yeni bir pulmoner blastomalı olgu sunuldu ve konu ile ilgili literatür gözden geçirildi.

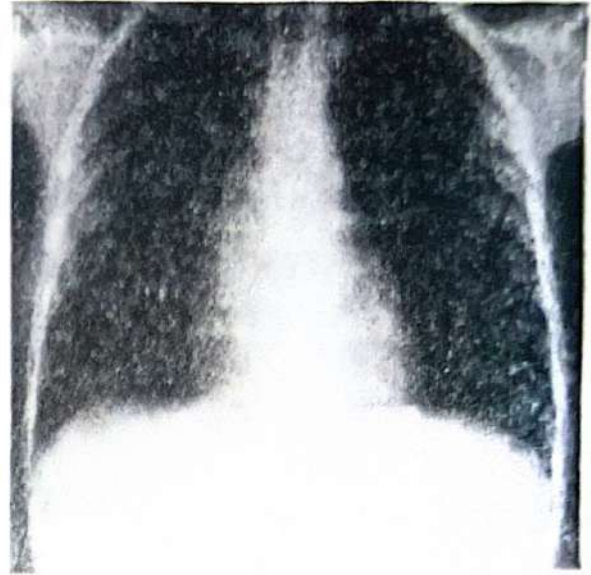
### Olgu

1,5 ay öncesinden başlayan öksürük, ateş yakınmaları olan 9 yaşında erkek hastasına pediatri kliniği tarafından pnomoni tanısı konularak medikal tedavisi uygulanmış. Ancak yakınmalarının devamı üzerine polikliniğimize gönderilen hastanın PA akciğer grafisinde sağda kitle saptanması nedeni ile kliniğimize yatırıldı. Fizik muayenede genel durum iyi TA: 100/70 mm. Hg.Nb: 90/dk ritmik, A: 36,5°C idi. Her iki hemitoraks solunuma eşit olarak katılıyordu. Dinlemekle arkada sağda orta ve alt zonda ronkus duyuluyordu. Diğer sistem muayenelerinde herhangi bir patoloji tespit edilemedi. Tekrar edilen PA akciğer grafisinde sağ akciğer orta ve kısmen alt zonda kenarları irregüler, nonhomojen içinde yer yer kalsifikasyon gösteren yaklaşık 6x8 cm. çapında kitle görünümü mevcuttu (Resim 1). Çekilen

1. Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
2. Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
3. Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
4. Arş.Gör.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
5. Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı.



Resim 1- Pulmoner Blastoma.



Resim 2- Pulmoner Blastoma.



Resim 3- Pulmoner Blastoma.

sağ yan akciğer grafisinde ise aynı kitlenin arka zonda olduğu ve başka özellik göstermediği saptadı (Resim 2). Rutin laboratuvar testleri: Hct: %30, BK:3800, Sedimantasyon:3 mm/h idi.

Hasta sağ akciğerde kitle ön tanısı ile operasyona alındı. Sağ posterolateral torakotomi yapıldı. Eksplorasyonda sağ alt lobda yaklaşık 5x6x8 cm. büyüklüğünde posteriorda toraks duvarına yapışık peynirimsi kıvamda, multipl polypoid, multilobule, ankapsule kirlı gri sarı renkte kitle saptandı. Sağ alt

lobektomi yapıldı. Postoperatif erken ve geç devrede komplikasyon olmadı. Histopatolojik tanı "Papiller karsinom olabileceği" şeklinde geldi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı ile yapılan konsültasyon sonucu olgunun papiller tiroid karsinom metastazı veya hemanjioendotelial sarkom olabileceği şeklinde idi. Patolog Dr. Daniel Philippa (New York) ile Prof.Dr.Şevket Ruacan'ın (H.Ü.Tıp Fak.) müşterek konsültasyonları sonucu olgu "Pulmoner blastoma" olarak tanımlandı. Bunun üzerine hastaya hastanemiz Pediatric Onkoloji Birimince kemoterapi uygulandı (Vincristine 1,5 mg/m<sup>2</sup> i.v haftada bir 8 hafta süre ile, Actinomycin-D 0.015 mg/kg/gün x 5-6 hafta ara ile ve Cyclophosphomide 8-10 mg/kg/gün i.v x5 doz 6 hafta ara ile uygulandı) (Çangır ve ark. 1984, Nissen ve ark. 1984).

Hasta halen düzenli olarak kontrole gelmekte olup herhangi bir patoloji ve nüks saptanmadı. (Resim 3)'de hastanın operasyondan 18 ay sonraki grafileri görülmektedir.

## Tartışma

Pulmoner blastoma oldukça ender rastlanan ileri derecede differansiyasyon ve değişim gösteren immatür embryonal benzeri epitelyal ve mezenkimal komponentleri içeren primer akciğer tümörüdür (Jimenez 1987). Çocukluk çağında oldukça ender rastlanılır (Hartman et al 1983, Jimenez 1987, Medbery et al 1976). Tischer ve arkadaşları 1987'de yayınladıkları bir makalede literatürde 1977'e kadar 38 olgu saptamış olduklarını bildirmişlerdir (Tischer ve ark. 1987). Korbi ve arkadaşları tarafından yine 1987'de yayınlanan bir makalede ise 81'i erişkin, 38'i çocukluk çağına ait olmak üzere toplam 119 olgu bildirilmiştir (Karbi et al 1987). Marsden ve Schaltz 1976'da yayınlamış oldukları bir makalede, 20 yıllık bir periyod içinde çocukluk çağına ait 2207 malignensi içinde primer akciğer ve bronş malignensinin 4 adet olduğunu bildirmektedirler (Marsden ve ark. 1976). Diğer taraftan pulmoner blastomaların sıklığı tüm primer akciğer tümörleri içinde yaklaşık % 0.25 ile % 0.50 arasında olduğu söylenmektedir (Francis ve ark. 1983, Spencer 1977). Takdim ettiğimiz olgu, kliniğimizde 1978-1987 yılları arasında tanı koyduğumuz primer akciğer tümörü 312 hasta arasında tek Pulmoner blastoma olgusudur.

Pulmoner blastoma ilk kez Barret ve Barnard tarafından rapor edilmiş (Barret ve ar. 1945) daha sonra Barnard 1952'de fötal akciğer histolojisini andırıldığından bu tümörleri "fötal embriyoma" olarak tanımlamıştır (Barnard 1952).

Spencer akciğerlerin stromal ve epitelyal komponentlerinin orijininin, mezodermal olduğu saviyla tümörü "blastoma" olarak değerlendirmiş ve tümörün mezenkimal orijinli Wilm's tümörüne analog olarak çok potansiyelli blastomadan oluştuğunu ileri sürmüştür (Medbery ve ark. 1976). Daha sonra yapılmış olan elektron mikroskopik çalışmalarda endodermal çıkıntılarının hem hava yollarına hem de alveoler epitelyuma dönüştüğü saptanmıştır (Campiche ve ark. 1963). Bu durumda pulmoner blastoma epitelyal-mezenkimal neoplazm veya karsinosarkom olarak kabul edilebilir (Medbery ve ark. 1976). Tümörün diğer embryolojik tümörlere göre rölatif olarak geç çıkışı akciğer dokusunun diğer dokulardan 10 yıl daha geç matüre olmasındandır (Mc Cann ve ark. 1976; Spencer 1961). Bizim olgumuzda da tümörün semptomatik olarak çıkışı 9 yaşlarında olmuştur.

Pulmoner blastomun biyolojik tavrı çok değişkendir (Barret et al 1945). Tümör çapı 5 cm. den büyük olanların rekürrens ve metastaz eğilimi vardır (Fung 1977). Karzioęlu ve Someran 22 olguda değişik sonuçlar elde etmişlerdir (Kartzioęlu et al 1974). Prognoz için histolojik dayanak bulunamamıştır (Tischer et al 1987).

Pulmoner blastomun tedavisi cerrahidir. Ancak kemoterapi ve hatta radyoterapi, cerrahiden sonra eklenebilir (Jimenez 1987, Medbery et al 1976). Bizim olgumuzda da rezeksiyon ve postoperatif kemoterapi uygulanmış, iyi sonuç alınmış ve yaklaşık 1,5 yıllık bir periyod içinde rekürrens ve metastaza rastlanılmamıştır.

## KAYNAKLAR

- BARNARD WG, (1952). Embryoma of lung Thorax 7: 299-301.  
BARRET NR, BARNARD WG, (1945). Some unusual thoracic tumors Br.J.Surg. 32: 447-457.

- CAMPICHE N, GAUTIER A, HERNANDEZ EL, (1963). An EM Study of the fetal development of the human lung. Pediatrics 32: 976-997.

- ÇANGIR A AND HAGGARD ME, (1984).  
Miscellaneous childhood tumors  
in: Sutow WW (ed) Clinical  
pediatric Oncology. CV Mosby  
Co. st. louis toronto pp 791.
- FRANCIS D JACOBSAN M, (1983).  
Pulmonary Blastoma. Curr. Top  
Pathol. 73: 265-294.
- FUNG CH, IO JW, YONAN TN, MILLOJ  
FJ, HAKAMI MM, CHANGER  
GW: (1977) pulmonary  
blastoma; An ultrastructural  
study with a brief review of liter-  
ature and discussion of patho-  
genesis. Cancer 39: 153-163.
- HARMAN GARY E, AND SHOCHAT  
STEPHENJ, (1983). The  
Annals Thoracic Surgery  
36:1-108-119.
- JIMENEZ F, (1987). Pulmonary blastoma  
in childhood. Journal of Surgery  
Oncology. 34 (2) 87-93.
- KARZIOĞLU ZA, SOMERAN AO, (1974).  
Pulmonary blastoma-a case  
report and review of the  
literature. Am. J. Chir. Pathol.  
61: 287-295
- KARBI S., BOYO AM., DUSMET M.,  
SPILIOPOULOS A, (1987).  
Pulmonary Blastoma.  
Immunohistochemical and  
ultrastructural studies of a case.  
Histopathogy 11, 753-760.
- MARSDEN HB, SCHOLTZ CL, (1976)  
Pulmonary Blastoma Virchows  
Arch (A) 372:161-165.
- MC, CANN MP, YOO SHI FU, KAYS,  
(1976). Pulmonary Blastoma, a  
light and electron microscopic  
study. Cancer 38:789-797.
- MEDBERY M, CLINTON A ET ALL  
(1976). Pulmonary blastoma.  
Case report and literature  
review of chemotherapy  
experience. Cancer 53:  
2413-2416.
- NISSEN MH. ET ALL, (1984). Pulmonary  
blastoma: Remission with  
chemotherapy. Eur. J. Respir.  
Dis. 65: 5 377-379.
- SPENCER H. (1961). Pulmonary  
blastoma. J.Pathol. Bacteriol  
82: 161-165.
- SPENCER H, (1977). Hamortomous,  
blastomas and teratomas of the  
lung. In Spencer H. ed.  
Pathology of the lung 3 rd ed.  
Oxford: Pergamon Press.  
977-997.
- TISCHER W ET ALL, (1987). Experience  
in surgical. Treatment of  
pulmonary and bronchial.  
Tumours in childhood. Prog.  
Pediater. Surg. 21:118-135.

# ÇUKUROVA'DA ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA HAPLOTİPLER\* HAPLOTYPES IN SICKLE CELL ANEMIA IN ÇUKUROVA, TURKEY

G.YÜREGİR<sup>1</sup>, I. BAKIOĞLU<sup>2</sup>, Akif ÇÜRÜK<sup>3</sup>, Yurdanur KILIÇ<sup>4</sup>  
Muzaffer AKSOY<sup>5</sup>, T.H.J. HUISMAN<sup>6</sup>

## ÖZET

Çukurova bölgesinde HbS geninin % 8.2 oranında olduğu, bu genin Eti Türklerine özgü olduğu, sıklığının ve klinik seyrinin yöresel olarak değiştiği çeşitli yayınlarla belirtilmiştir. Bu çalışmada amaç bölgede rastlanan HbS geninin mutasyon odaklarını saptamak, bölgeye özgü haplotipleri belirlemektir.

Çalışma Ç.Ü. Tıp fakültesi ile A.B.D. Georgia Tıp fakültesinde yapıldı. Çukurova'da ve Amerikan zencilerinde saptanan HbSS'li kişilerin kan örneklerinde hematolojik tetkikler, HbA<sub>2</sub>, HbF, ve G<sub>γ</sub> ve A<sub>γ</sub> analizleri yapıldı. Lökositlerden ayrıştırılan DNA'lar restriksiyon enzimleri ile kesilerek haplotipler belirlendi.

Çukurovada rastlanan HbSS'lilerin Benin-Cezayir tipi olduğu, Amerikan zencilerinde ise Benin-Cezayir ile birlikte merkezi Afrika tipi olduğu görüldü.

## ABSTRACT

It is well documented that the high prevalence (8.2%) of hemoglobin S (HbS) gene found in the Çukurova

region is attributed to Eti-Turks and that the clinical severity as well as the frequency varies in different regions. In this study, the aim was to determine the mutation sites of the hemoglobin S gene and find out the characteristic haplotypes for the region.

The work was done in Çukurova University Medical School and Medical College of Georgia, U.S.A. Routine hematological analysis and determinations of HbA<sub>2</sub>, HbF and G<sub>γ</sub> and A<sub>γ</sub> were performed on blood samples taken from American negroes and Çukurova people with HbSS. DNA isolated from leucocytes were analyzed with restriction endonucleases and the haplotypes were determined.

It was found that the Benin Algerian haplotype was the prevalent haplotype in Çukurova people with HbSS whereas the American negroes had also the Central African haplotype.

## Giriş

Restriksiyon enzimlerinin keşfi ve saflaştırılması ile rekombine DNA teknolojisi

\* Bu çalışma NATO 84/441 nolu proje ile desteklenmiştir.

1. Prof., Ç.Ü. Tıp Fak. Balcalı Adana.

2. Uz. Dr., İst. Univ. Tıp. Fak. ÇAPA İstanbul.

3. Bilim Uz. Ç.Ü.S.B.E.

4. Y.Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fak. Balcalı, Adana.

5. Prof. Dr., İst. Univ. Tıp Fak. ÇAPA İstanbul.

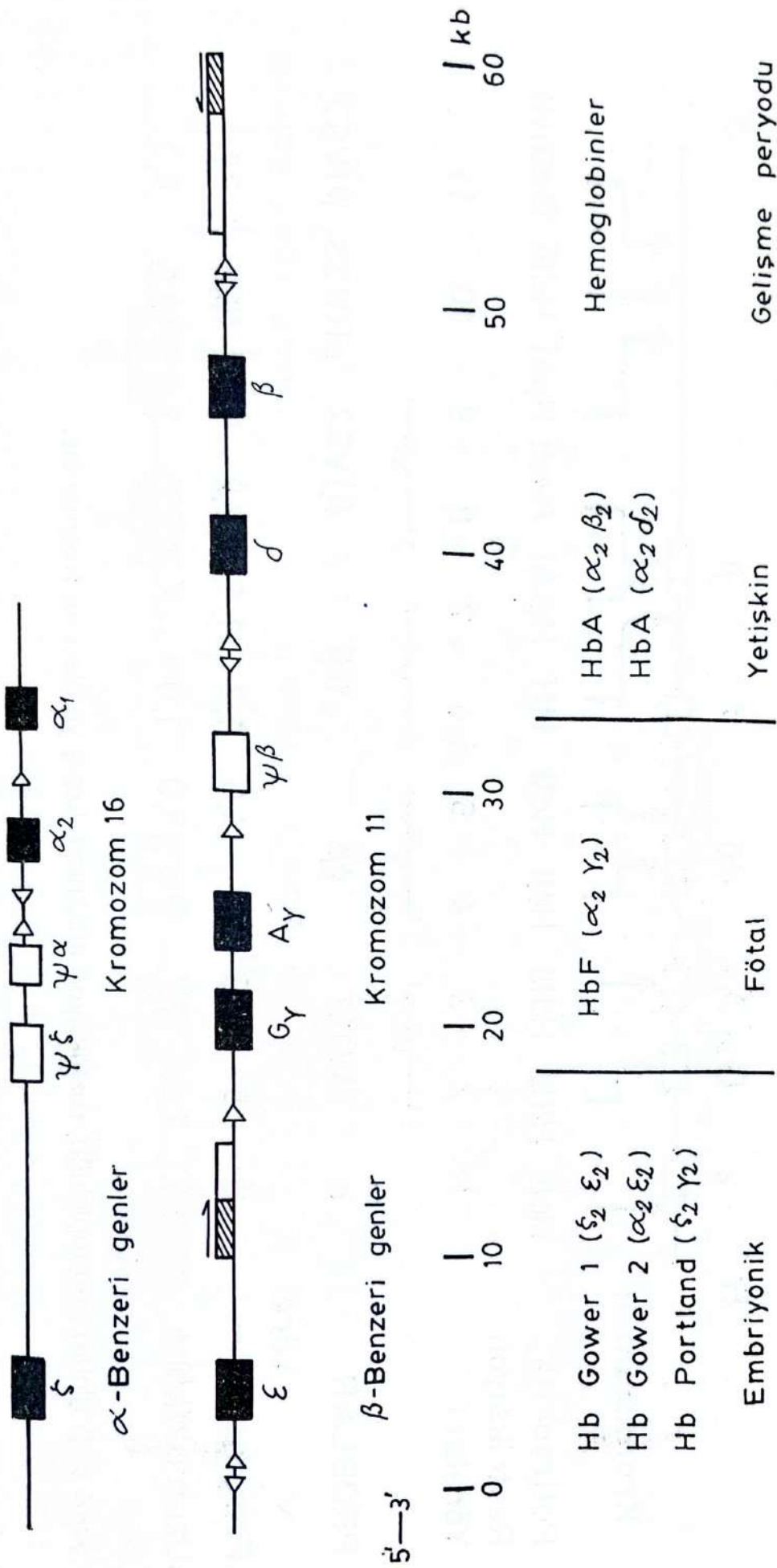
6. Prof. Dr., Medical Collage of Georogia, Cell and Molecular Biology USA.

gelişmiş ve insan globin genlerinin embriyonik hayattan yetkin hayata kadar geçirdiği evrelerin moleküler seviyede izahı mümkün olmuştur. Hemoglobinin molekülünün alfa benzer gen topluluğu 16 nolu kromozomun kısa kolunda yer aldığı ve yaklaşık 40 kilobazlık (kb) bir DNA parçası olduğu gözlenmiştir. DNA zinciri 5' ucundan başlayarak zeta ( $\zeta$ ), psödozeta ( $\psi\zeta$ ), psödoalfa ( $\psi\alpha$ ), alfa 2 ( $\alpha_2$ ) alfa 1 ( $\alpha_1$ ) ve 3' uç olarak ifade edilmiştir. Beta benzer gen topluluğu ise 11 nolu kromozomun kısa kolunda 65 kb'lık bir yer işgal etmekte ve 5' ucundan eta ( $\epsilon$ ), G gama ( $G\gamma$ ), A gama ( $A\gamma$ ), psödobeta ( $\psi\beta$ ), delta ( $\delta$ ), beta ( $\beta$ ) ve 3' uç olarak belirlenmektedir (Lawn et. al., 1980; Orkin and Kazazian, 1984; Weatherall and Clegg, 1981). Şekil 1'de hemoglobin genleri ve evreleri belirtilmiştir.

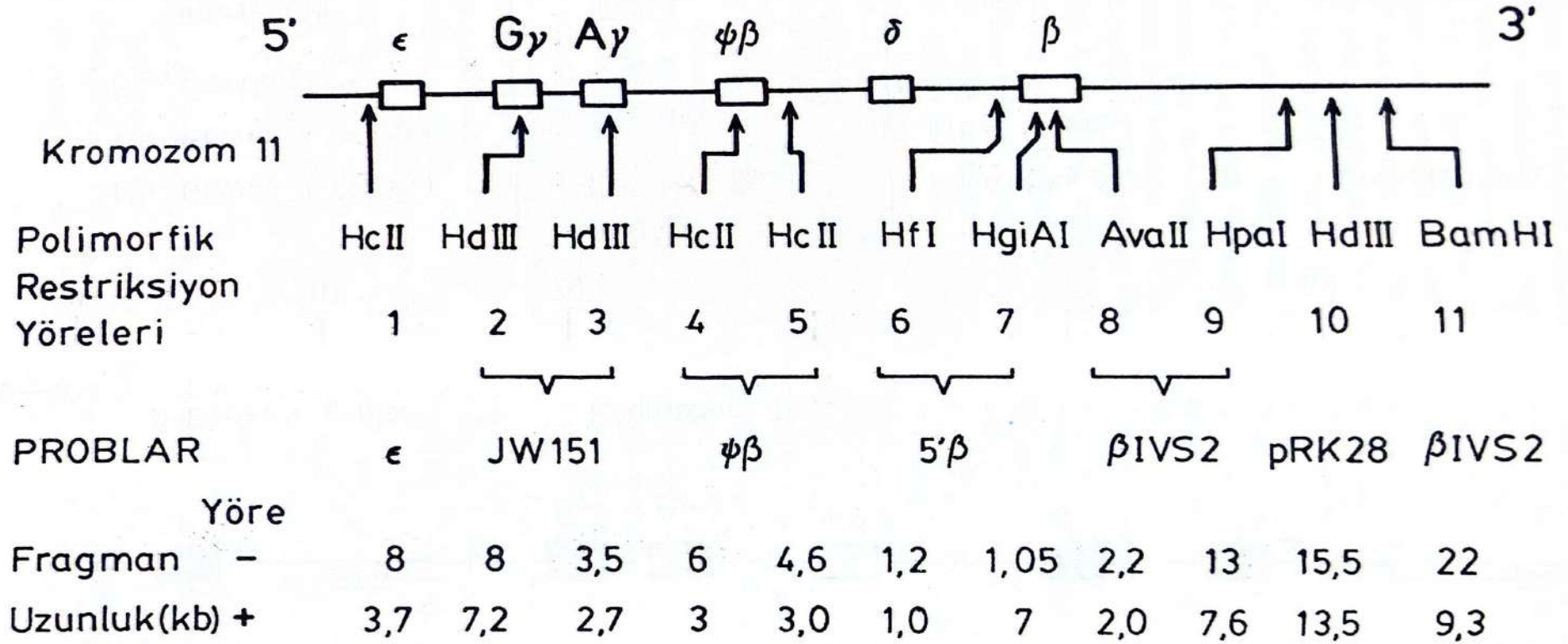
İnsan globin genlerinin taşıdığı bilgi binlerce defa katlanmış, protein ile kaplanmış, çift sarmal DNA'nın açılması ve DNA'nın şablon olarak kullanılması ile heterojen nükleer RNA'ya (hnRNA) aktarılmaktadır. İnsan globin genlerinde protein sentezini kod eden kısma ekson, deşifre olmayan ve genin ekspresyonuna kontrol etkisi olan kısma intron (IV) adı verilmektedir. Böylece DNA üzerindeki baz sırasına göre sentezlenen hnRNA bir dizi enzimatik reaksiyon sonucu intronlardan arıtılır, eksonlar birleştirilir, oluşan haberci RNA başlıklar ve 3' ucuna poliadenin kuyruğu geçirilerek işlevsel haberci RNA (mRNA) sentez edilir. mRNA sitoplazmada ribozomlarda deşifre edilerek protein sentezi gerçekleşir (Orkin and Kazazian, 1984; Weatherall and Clegg, 1981).

Hemoglobinin S (HbS) geni otozomal resessif olup,  $\beta$  globin zincirinde 6. amino asit glutamik asitle valin ( $\beta^6$  Glu-VaL) yer değiştirmiştir. Bu amino asit değişimi  $\beta$

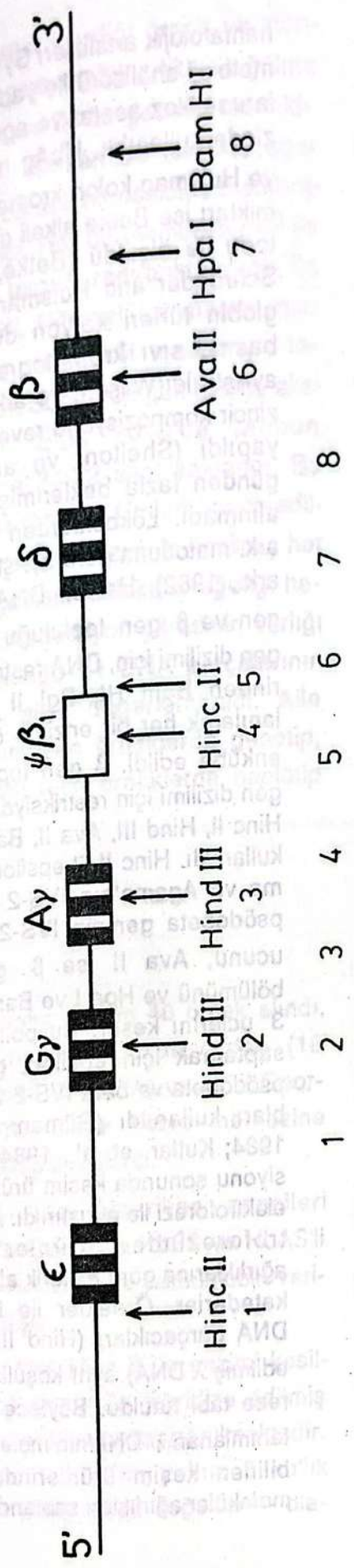
globin geninde GAG kodonun GTG'ye değişmesiyle oluşmuştur (Weatherall and Clegg, 1981). 1980 yılında Kan ve Dozy restriksiyon enzimlerinden Hpa I ile yaptıkları çalışmada HbS geni üzerinde  $\beta$  globin geninden 5 kb mesafede 3' uçta oluşan mutasyondan dolayı bir polimorfik bölge tanımladılar (Kan and Dozy, 1980). Böylece HbS geni iki tür kromozomal yapı değişikliği ile ilişkili idi ve bir DNA diziliminde Hpa I restriksiyon yoresi var iken (+), diğerinde yoktu (-). Dolayısıyla iki kromozom olduğuna göre polimorfik bölge +/+, +/- veya -/- olarak gösterildi. Bu polimorfizm belirli coğrafi sınırları tanımlamaktaydı: (+) kromozomal yapı merkezi Afrika iken (-) kromozomal yapı Batı Afrika ile ilişkili idi. Bu bulgu antropolojik önem taşıdığı gibi HbS geni taşıyanların prenatal teşhisinde yararlı idi. Amerikan zencilerinin % 87'sinde (-) olan Hpa I restriksiyon bölgesinden yararlanılarak prenatal teşhis gerçekleştirildi (Kan and Dozy, 1978). Değişik restriksiyon enzimleri ile  $\beta$  globin geni üzerinde yapılan çalışmalarda her bir enzime özgü polimorfik yöreler kaydedildi. Şekil 2'de  $\beta$  globin genleri, enzimler, kesim yöreleri ve fragmanlar görülmektedir. Daha sonra Antonarakis ve ark, Pagnier ve ark. Cezayir, Merkezi Afrika, Senegal, batı Afrika, A.B.D., Jamaika ve Akdeniz ülkelerinde değişik restriksiyon enzimleri ile yaptıkları çalışmada her bir enzimin kesim yöresinde polimorfizm kaydettiler. Böylece değişik enzimlerle muamele edilen DNA'nın kesim ürünleri belirlenmesi ile  $\beta$  gen topluluğunun genotipleri ve aile çalışmaları ile her bir kromozomun haplotip'i tanımlandı. Yapılan çalışmalarda Antonarakis  $\beta$  için 16 haplotip tanımlarken bunlardan üçünün polimorfik frekansta bulunduğu ve bu haplotiplerin Pagnier'in tanımladığı üç haplotip ile aynı olduğu görüldü. Polimorfik frekansta Akdeniz ülkelerinde ve Suudi Arabistan'da bulunan haplotip ise



Şekil 1- Globin genlerinin 11 ve 16 kromozomda yerleşimi.



Şekil 2-  $\beta$  globin gen topluluğu, restriksiyon enzimleri, kesiş yöreleri ve fragmanlar.



	1	2	3	4	5	6	7	8
Cezayir (Benin)	-	-	-	-	+	+	-	+
Senegal	3	+	-	+	+	+	+	+
CAR Orta Afrika	-	+	-	-	-	+	+	+
Suudi Arabistan	31	+	-	+	+	+	+	-

Şekil 3- Restriksiyon enzimlerinin keşiş yöreleri ve haplotipler.

Antonarakis'in tanımladığı 31 nolu haplotip idi (Antonarakis, ve ark. 1980; Pagnier, ve ark. 1984) Şekil 3.

Çukurova bölgesinde HbS geninin ortalama % 8.2 oranında olduğu, bu genin Eti Türklerine özgü olduğu, sıklığının yöresel olarak % 3'ten % 44'e kadar değiştiği, gen sıklığının Antakya'da düşük Adana, Mersin ve Tarsus havalisinde yüksek; klinik seyrin Antakya'da hafif diğer bölgelerde ağır olduğu çeşitli yayınlarla belirtilmiştir (Aksoy, 1961; 1985; Weatherall and Clegg, 1981; Yüregir, 1984). Ayrıca HbS geninin yüksek sıklıkta bulunduğu Afrika toplumunda orak hücre anemisinin seyrinin hayli ağır, Suudi Arabistan'da homozigot vakalarının hafif olduğu gözlenmiştir (Aksoy, 1961, 1985; Gelpi and Perrine, 1973; Weatherall and Clegg, 1981). Haplotip çalışmaları ile klinik seyir arasında ilişki aranmıştır (Antonarakis, ve ark. 1984; Hattori ve ark., 1986). Biz de bu çalışmamızda Çukurova'da rastladığımız bu genin mutasyon odaklarını saptamaya, bölgemize özgü haplotipleri belirlemeyi ve HbS geninin kaynağını araştırmayı amaçladık.

### Materyal ve Metod

Örnekler 3 ayrı gruptan elde edildi. Bunlardan birinci grup; saha taramasında saptanan HbSS'li 11 kişi ve 7 Hb AS'li anne veya babaları ile rastgele alınan HbAA'lı 3 kişi idi. Bu grubun DNA'sı Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında hazırlandı. İkinci grubu Ç.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi bölümünde tedavi gören 7 HbSS'li hasta ve bunların anne, baba veya kardeşleri teşkil etmekteydi (7 kişi). Bu grubun kanları EDTA üzerine alınmış ve Prof. THJ Laboratuvarına gönderilmişti. Üçüncü grup Georgia Orak hücre merkezine başvuran Amerikan zencileri idi (12 HbSS'li).

EDTA üzerine alınan kanların rutin

hematolojik analizleri Sysmex CC-720 hematoloji analizörü ile yapıldı. Eritrosit lizatları selüloz asetat ve agar jel elektroforezinde kullanıldı. HbA<sub>2</sub> miktarı Schroeder ve Huisman kolon kromatografisi ile, HbF miktarı ise Betke alkali denatürasyon metodu ile ölçüldü (Betke, ve ark., 1959; Schroeder and Huisman, 1980). Hemo-globin türleri katyon değiştirici yüksek basınç sıvı kromatografisi (HPLC) ile ayrıştırıldı (Wilson, ve ark., 1983). HbF'nin zincir kompozisyonu reverse faz HPLC ile yapıldı (Shelton, ve ark., 1984). Altı günden fazla beklenmiş kanlar analize alınmadı. Lökositlerden DNA Poncz ve ark. metoduna göre ayrıştırıldı (Poncz, ve ark., 1982). Her bir DNA örneğinde alfa gen ve beta gen topluluğu incelendi. Alfa gen dizilimi için, DNA restriksiyon enzimlerinden Bam HI, Bgl II ve Xba I kullanılarak her bir enzime özgü koşullarda enkübe edildi. beta gen topluluğunda, epsilon-beta gen dizilimi için restriksiyon enzimlerinden Hinc II, Hind III, Ava II, Bam H I ve Hpa I kullanıldı. Hinc II 5' epsilon, Hind III Gama ve Agama'nın IVS-2 yöresi, Hinc II psödobeta geninin IVS-2 bölümü ile 3' ucunu, Ava II ise beta geninin IVS-2 bölümünü ve Hpa I ve Bam H I beta geni 3' uclarını keser. Bu polimorfik yöreleri saptamak için epsilon, gamma IVS-2, psödobeta ve beta IVS-2 ve pRK 28 problemleri kullanıldı (Gilman and Huisman, 1984; Kutlar, et. al., 1984). Enzim reaksiyonu sonunda kesim ürünleri agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırıldı. Agaroz jel elektroforezinde ürünler moleküler ağırlıklarına göre elektrik alanında mesafe katederler. Örnekler ile birlikte bilinen DNA parçacıkları (Hind III ile muamele edilmiş lambda DNA) aynı koşullarda elektroforeze tabi tutuldu. Böylece standart diye tanımlanan lambda DNA'nın moleküler ağırlıkları bilinen kesim ürünlerinden örneklerin moleküler ağırlıkları saptandı.

Agaroz jelin içerdığı örnek ve standart  $\lambda$  DNA'lar nitroselüloz filtre kağıdına uygun bir tampon ile bir gecede aktarıldı. Southern blot denilen bu teknikte agar jelin DNA görüntüsü nitroselüloz membrana kopye edildi. Her bir membran P32 ile işaretlenmiş uygun radyoaktif prob ile hibridize edildi. Nitroselüloz membranlar bağlanmamış radyoaktif maddeden tamamen arındı. Sonra röntgen filmine ekspozite edildi. Eski 70°C'de probun şiddetine göre 24-72 saat saklandı. Bu süre sonunda röntgen filmleri banyo edildi. Otoradyograftan enzim ile kesilmiş her bir DNA parçasının moleküler ağırlığı hesaplandı ve restriksiyon yöresinin varlığı (+) veya yokluğu (-) DNA parçalarının ağırlıklarına göre değerlendirildi. Aile çalışması olmayan örneklerde genotip, aile çalışması olan örneklerde haplotip elde edildi.

## Bulgular

İncelemeye toplam 40 örnek alındı. Bu örneklerin 28'i Çukurova'dan (18 HbSS, 7 HbAS, 3 HbAA) ve 12'si Georgia (A.B.D)'da Orak hücre merkezine başvuran HbSS'li kişilerdi.

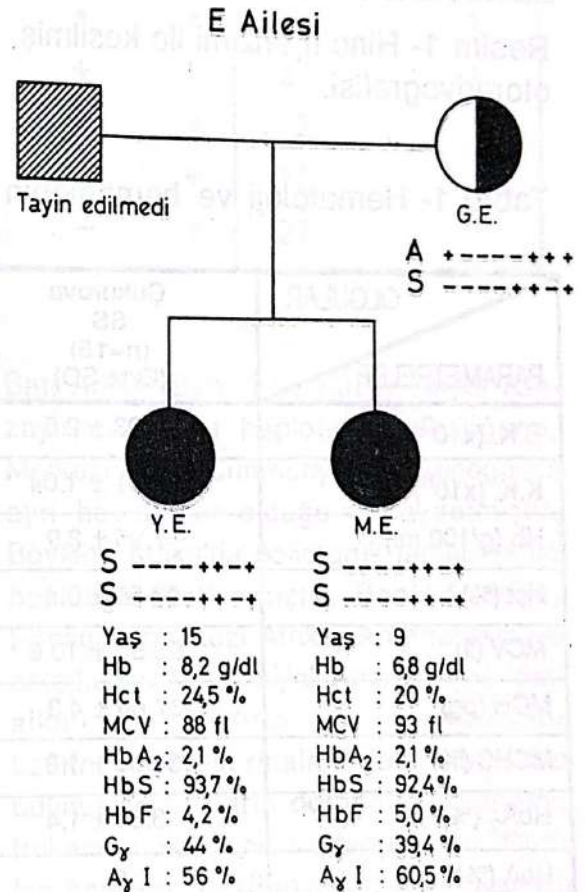
Tablo 1'de Amerikan zencileri HbSS'liler ile Çukurova HbSS ve HbAS'li olguların hematolojik ve hemoglobin verileri gösterilmiştir.

Resim 1'de Hinc II ile enzimi kesilmiş, epsilon probu ile hibridize edilmiş örneklerin otoradyografisi görülmektedir. Örneklerden 1,2,3,4'de yalnız 8 kb'lık fragman görüldüğünden değerler -/- ola-

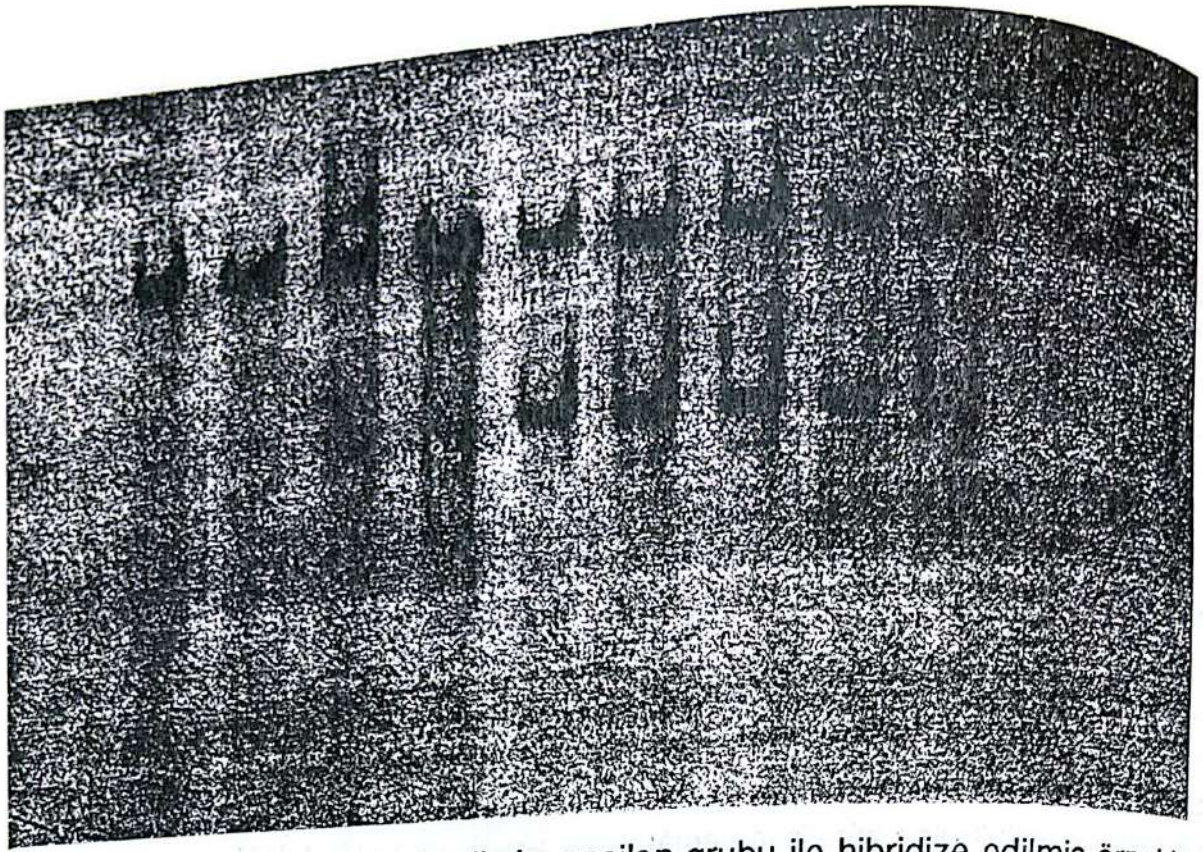
rak ifade edilirken 5,6,7,8,9 nolu örneklerde 8 kb'lık fragman ile birlikte 3.7 kb'lık bir parça da elde edilmiştir. Dolayısıyla haplotip -/+ olarak ifade edilecektir.

Şekil 4'de. E ailesinin haplotipleri ve propositi'nin bulguları verilmiştir. Haplotipin ----+++ olduğu görülmektedir.

Tablo 2'de Çukurova  $\beta A$  ve  $\beta S$  ile Amerikan  $\beta S$  zencilerinin haplotipleri gösterilmiştir.



**Şekil 4-** E ailesinin haplotipleri ve propositi'nin bulguları verilmiştir. Haplotipin (- - - + - +) olduğu görülmektedir.



Resim 1- Hinc II enzimi ile kesilmiş, epsilon grubu ile hibridize edilmiş örneklerin otoradyografisi.

Tablo 1- Hematoloji ve hemoglobin bulguları.

OLGULAR PARAMETRELER	Çukurova SS (n=15) (Ort± SD)	Çukurova AS (n=15) (Ort± SD)	Amerika-Zenci SS (n=12) (Ort± SD)
B.K. ( $\times 10^3$ )	9.03 ± 2.5	6.59 ± 1.8	—
K.K. ( $\times 10^6$ )	2.51 ± 1.04	4.50 ± 0.5	2.61 ± 0.3
Hb (g/100 ml)	7.95 ± 2.9	12.80 ± 1.8	8.40 ± 1.3
Hct (%)	23.50 ± 9.4	38.60 ± 5.3	0.22 ± 0.02
MCV (fl)	95.50 ± 10.6	85.60 ± 6.5	84.50 ± 7.3
MCH (pg)	32.60 ± 4.3	28.40 ± 2.4	31.80 ± 3.2
MCHC (%)	34.00 ± 1.3	33.20 ± 0.96	36.10 ± 1.4
HbA <sub>2</sub> (%)	3.60 ± 1.4	2.70 ± 0.5	2.90 ± 0.6
HbA (%)	0	58.20 ± 2.3	0
HbF (%)	9.20 ± 3.7	—	0.83 ; 17.0 aralık
HbS (%)	86.80 ± 4.9	38.20 ± 2.1	—
G $\gamma$ (%)	40.10 ± 4.9	—	47.60 ± 14.1
A $\gamma$ I (%)	60.80 ± 7.2	—	48.60 ± 14.3
A $\gamma$ T (%)	0	0	0

**Tablo 2-** Çukurova'da ve Amerikan zencilerinde saptanan haplotipler.

Gen Kaynağı	HAPLOTİPLER							Tür	n
	G	G <sub>γ</sub>	A <sub>γ</sub>	ψβ	β	β	β		
Çukurova β <sup>S</sup>	-	-	-	-+	+	-	+	19/19	14
	-	-	-	-+	+	-	-	19a/19	1
	+	-	-	-+	+	-	+	19b/19	1
	+	-	-	--	+	+	+	12/19	1
	-	-	-	-+	-	-	+	Yeni/19	1
Amerikan Zenciler β <sup>S</sup>	-	-	-	-+	+	-	+	19/19	3
	-	+	-	--	+	+	+	20/19	8
	-	-	-	++	+	+	+	?/19	1
Çukurova β <sup>A</sup>	+	-	-	--	+	+	+	12	5
	+	-	-	--	-	+	+	25	1
	-	+	+	-+	+	+	+	2	1
	+	-	-	--	+	+	+	17	1
	-	-	-	++	+	-	+	27	1

### Tartışma:

Rekombine DNA teknolojisi restriksiyon enzimlerinin keşfi, Southern blot tekniği, plasmid ve virüslerin tanımlanması ile gelişmiş ve dolayısıyla insan globin genleri klonlanarak yapısı aydınlatılmıştır. Hemoglobin S geni sıtmanın endemik olduğu kıtalarda % 40'a varan sıklıkta görülmekte ve bir sağlık problemi arzemektedir (Weatherall and Clegg, 1981). Dolayısıyla, Afrika, Amerika, Orta Doğu, Güney Asya'da sıklıkla görülen HbS geninin de kaynağı araştırılmış ve dört önemli mutasyon odağı saptanmıştır. Pagnier ve arkadaşları Afrika'da dört ayrı bölgede HbS geninin mutasyon odaklarını araştırmış ve

Batı Afrika (Benin) ve Kuzey Afrika (Cezayir)'de aynı haplotip bulunduğunu, Merkezi Afrika Cumhuriyeti ile Senegal'de ayrı haplotipler olduğunu kaydetmiştir. Böylece Afrika'da polimorfik farklılıkta üç haplotipe rastlanmıştır, Benin-Cezayir, Senegal, Merkezi Afrika. Antonarakis ve arkadaşları Afrika orijinli Amerikalı ve Jamaikalı HbSS'lilerin β<sup>S</sup> kromozomu üzerindeki araştırmalarında 16 haplotip bulmuşlar, bunların dördünün polimorfik frekansta olduğunu saptamışlardır. Bunlar; haplotip 19 (Benin-Cezayir), haplotip 20 (Merkezi Afrika), haplotip 3 (Senegal) ile Suudi Araplarda görülen haplotip 31'dir (Aluoch, ve ark., 1986, Antonarakis, ve ark., 1984, Bakioğlu ve ark., 1985, Hattori, ve ark., 1986).

Çukurova bölgesinde rastlanan HbSS'li olguların incelenmesinde Amerikan zenci HbSS'li olgular ile benzerlik gösterdiği görülmüştür. Tablo 1'de görüldüğü gibi hematolojik bulgular farksız iken hemoglobin verilerinde HbF değerlerinde farklılık göze çarpmaktadır. Çukurova HbSS'lilerde HbF değerleri düşük iken Amerikan zencilerde HbF değerleri iki grupta toplanmıştır: çok düşük değerler ve orta yüksek değerler. HbF miktarı çok yüksek olgular bilindiği gibi Suudi Arabistan tipinde gözlenir (Bakioğlu, et.al., 1985; Gelpi and Perrine, 1973; Wainscoat ve ark., 1985; Weatherall and Clegg, 1981). HbF'nin yapısının incelenmesinde Çukurova HbSS'lilerde Ayl %60'larda seyrederken Amerikan zencilerde Ayl ve Gy ortalama % 50'lilerde ve S.D. % 15'e yakın bulunmuştur. Olgular tek tek incelendiğinde iki olguda Ayl ve Gy % 62 ve % 72 kaydedilmiştir. Amerikan zencilerinde görülen yüksek Gy nin beta benzer gen topluluğunun Gy 'nin promotor yöresinde -158'da mutasyondan kaynaklandığı bilinmektedir (Hattori, ve ark., 1986). İlginç noktalardan bir

diğeri ise Tablo 1'de AYT'e rastlanmamıştır. AYT 'nin Asyaya özgü olduğu bilinmektedir.

Çukurova HbSS'lilerde iki alfa talasemi olgusu ( $-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$ ) kaydedilmiştir; Amerikan zenci HbSS'lilerde ise üç olguda ayndelasyon ( $-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$ ) bulunmuştur.

Çukurova HbSS'liler ile Amerikan zenci HbSS'lilerin haplotipleri karşılaştırıldığı zaman Çukurova'nın incelenen olgularının % 77.7'sinde Benin-Cezayir tipi olduğu görülmektedir. Dolayısıyla prenatal teşhis için Mst I enzimi ile yararlı sonuçlar elde edilecektir. (Chang and Kan, 1982; Orkin ve ark., 1982). Rastlanan diğer haplotipler ise Antonarakis'in tanımladığı 19 nolu kromozomun tek noktada farklı mutasyonu olup 19a ve 19b dir. Ayrıca bir yeni haplotip görülmüştür. İlginç bir nokta da  $\beta^A$  mediterranean haplotipinin  $\beta^S$  de görülmesidir. Amerikan zencilerinde daha önce yayımlandığı gibi haplotip No 19 ile No 20 (Merkezi Afrika) tipi bulunmuştur. Çukurova HbSS'lilerde daha önceleri Suudi Arap tipi bulunmuş ise de bu olgulara rastlanmamıştır. (Aluoch, ve ark., 1986).

## KAYNAKLAR

- AKSOY M (1961). Hemoglobin S in Eti Turks and Allewits of Lebanon. Blood 17: 657-659.
- AKSOY M (1985) Hemoglobinopathies in Turkey. Hemoglobin 9: 209-216.
- ALUOCH JR, KILINÇ Y, AKSOY M, YÜREGİR GT, BAKIOĞLU I, KUTLAR A, KUTLAR F, and HUISMAN THJ (1986). Sick cell anemia among Eti-Turks: haematological, clinical and genetic observations. Br J Haematol 64: 45-55.

- ANTONARAKIS SE, BOEHM CD, SERGEORD GR, THEISEN CE, DOVER GJ and KAZAZIAN HHJr (1984). Origin of the  $\beta^S$  globin gene in blacks. The contribution of recurrent mutation or gene conversion or both. Proc Natl Acad Sci USA 8: 853-856.

- BAKIOĞLU I, HATTORI Y, KUTLAR A, MATHEW C and HUISMAN THJ (1985). Five adults with mild sickle cell anemia

- share a  $\beta^S$  Chromosome with the same haplotype. *Am J Hematol* 20: 297-300.
- BETKE K, MARTI HR and SCHLICHT I (1959). Estimation of small percentages of fetal hemoglobin. *Nature* 187: 1877-1878.
- CHANG JC and KAN YW (1982). A sensitive new prenatal test for sickle cell anemia. *N eng J Med* 307: 30-32.
- GELPI GP and PERRINE RP (1973). Sickle cell disease and trait in white populations. *JAMA* 224: 605-608.
- GILMAN JG and HUISMAN THJ (1984). Two independent genetic factors in the  $\beta$ -globin gene cluster are associated with high levels in the HbF of SS patients. *Blood* 64: 452-457.
- HATTORI Y, KUTLAR F, KUTLAR A, McKIE VC and HUISMAN THJ (1986). Haplotypes of  $\beta^S$  chromosomes among patients with sickle cell anemia from Georgia. *Hemoglobin* 10/6: 623-642.
- KAN YW and DOZY AM (1978). Antenatal diagnosis of sickle-cell anemia by DNA analysis of amniotic fluid. *Lancet*: 910-911.
- KAN YW and DOZY AM (1980). Evolution of the hemoglobin S and C genes in world populations. *Science* 209: 388-391.
- KUTLAR A, GARDINER MB, HEADLEE MG, REESE AL, CLEGG MP, MAGLE S, SUKUMARAN PK and HUISMAN THJ (1984). Heterogeneity in the molecular basis of three types of hereditary persistence of fetal hemoglobin and the relative synthesis of the G $\gamma$  and A $\gamma$  types of Chain. *Biochem Genet* 22: 21-35.
- LAWN RM, EFSTRATIADIS A, O'CONNELL C and MANIATIS M (1980). The nucleotide sequence of the human globin gene. *Cell* 21: 647-661.
- ORKIN SH, KAZAZIAN HHJr, ANTANO RAKIS SE, GOFF SC, BOEHM CD, SEYTON JP, WABER PG, GIARDINA PJV (1982). Linkage of  $\beta$ , thalassaemia mutations and  $\beta$ -globin gene polymorphism with DNA polymorphism in human  $\beta$ -globin gene cluster. *Nature*: 627-631.
- ORKIN SH, and KAZAZIAN HHJr (1984). The mutation and polymorphism of the human globin gene and its surrounding DNA. *Ann Rev Genet* 18: 131-171.
- ORKIN SH, LITTLE PFR, KAZAZIAN HH and BOEHM CD (1984). Improved detection of the sickle mutation by DNA analysis *N Eng J Med* 307: 32-36.
- PAGNIER J, MEAR JG, DUNDEBELKODJE O, SCHAEFER-REGO KE, BELFORD C et.al., (1984). Evidence for the multicentric origin of the  $\beta$ -globin gene in Africa. *Proc Natl Acad Sci USA* 81: 1771-1773.
- PONCZ M, SOLOWIEJZYK D, HARDEL B, MORY Y, SCHWARTZ E and SARREY S (1982).

Construction of human gene libraries from small amounts of peripheral blood: Analysis of  $\beta$ -like globin genes. Hemoglobin 6: 27-36.

SCHROEDER WA and HUISMAN THJ (1980). The Chromatography of Hemoglobin, Marcel Dekker, New York.

SHELTON JB, SHELTON JR and SCHROEDER WA (1984). High performance liquid chromatographic separation of globin chains on a large pore  $C_4$  column. Liquid Chromatogr 7: 1969-1977.

WAINSCOAT JS, THEIN SL, HIGGS DR, BELL JI, WEATHERALL DJ, AWAMY BH and SERJEANT GR (1985). A ge

netic marker for elevated levels of hemoglobin F in homozygous sickle cell disease. Br J Haematol 60: 251-268.

WEATHERALL DJ and CLEGG JB (1981). The Thalassemia Syndromes. Boston. Blackwell.

WILSON JB, HEADLEE ME and HUISMAN THJ (1983). A new high performance liquid chromatographic procedure for the separation and quantitation for hemoglobin variants in adult and newborn babies. J Lab Clin Med 102: 174-186.

YÜREGİR GT, İSBİR T, (1984). Çukurova'da HbS ve G6PD Enzim Eksikliği ve Aralarındaki İlişki. DOĞA TU Tıp ve Ecz D 8: 232-244.

# BİYOLOJİK ZARLARDAKİ İYON KANALLARI

## IONIC CHANNELS IN BIOLOGICAL MEMBRANES

İsmail GÜNAY<sup>1</sup>, Belgin BÜYÜKAKILLI<sup>2</sup>

### ÖZET

Bütün uyarılabilir hücreler seçici geçirgen zarlarla örtülüdür. Zar yapısında yer alan protein yapısındaki iyon kanallarından bazı belli iyonlar kolaylıkla geçebilirler. İyonların iletilmesi ve kanal kapısının açılması ve kapanması voltaj veya nörotransmitterlerle kontrol edilmektedir. Bu kanallar sıradan statik yarıklar olmayıp, dinamik bir yapıya sahiptirler.

Bu yazıda, uyarılabilir hücre zarlarındaki iyon kanallarının yapı, seçicilik ve kapılama özelliklerine ait son gelişmeler sunulmuştur.

### ABSTRACT

All excitable cells are covered with selective permeable membranes. Ion channels, which are made up of protein, are found in the membrane structure. Certain ions can be easily transported through them. Transportation of ions as well as the opening and closing of the channel gate are controlled by electrical voltage or neurotransmitters. These channels are not ordinary static pores, but have a dynamic structure.

In this review recent developments concerning the structure, selectivity and gating properties of the ion channels in the excitable cell membranes are presented.

### Giriş

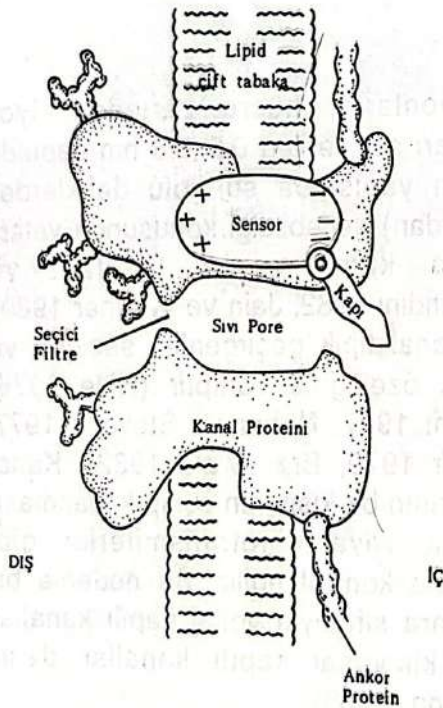
İyonların, hücre zarından, iyon kanalları adı verilen 0,3x0,8 nm çapında protein yapısında su dolu deliklerden (porlardan) geçebildiği konusunda yeterli sayıda kanıt vardır (Stefani ve Chiarandini 1982, Jain ve Wagner 1980). Her kanal tipik geçirgenlik, seçicilik ve kinetik özelliğine sahiptir (Hille 1976, Ulbricht 1977, Neher ve Stevens 1977, Spitzer 1979, Braunwald 1982). Kanal kapılarının bir kısmının açılıp kapanması, voltajla veya nörotransmitterler gibi ajanlarla kontrol edilir. Bu nedenle bu kanallara sırasıyla voltaj kapılı kanallar veya kimyasal kapılı kanallar denir (Ganong, 1985).

Hücre zarındaki porlar sıradan statik delikler olmayıp dinamik birimlerdir (Jensen 1980). Özellikle kas ve sinir hücreleri gibi bazı hücrelerin zarlarındaki

1. Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı.

2. Arş.Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı.

porlar pH'daki intra-ve extrasellüler değişikliklere,  $\text{Na}^+$  -  $\text{K}^+$  pompasının aktivitesine ve porları kaplayan proteinlerin konformasyonlarındaki değişikliklere yanıt olarak çaplarını değiştirebilirler (Jensen 1980). Gene bu konuda çok güçlü bir olasılıkla bizzat yüklü moleküller ve iyonlar, porları kaplayan örtülerdeki sabit yüklerde değişiklikler yaratabilmektedir.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  kanalları üzerinde yapılan deneylere dayanılarak kurulan kanal hipotezi Şek.1'de gösterilmiştir. Bu hipotezde kanalı oluşturan ve içinde sıvı bulunan por, zarı enlemesine geçmekte ve Kanal proteini denen zarı enlemesine geçen bir makro molekülün içinde bulunmaktadır. Kanal proteini iç tarafta iskeletin ankor proteinlerine bağlanmakta ve dış tarafta ise glikolize olmaktadır.

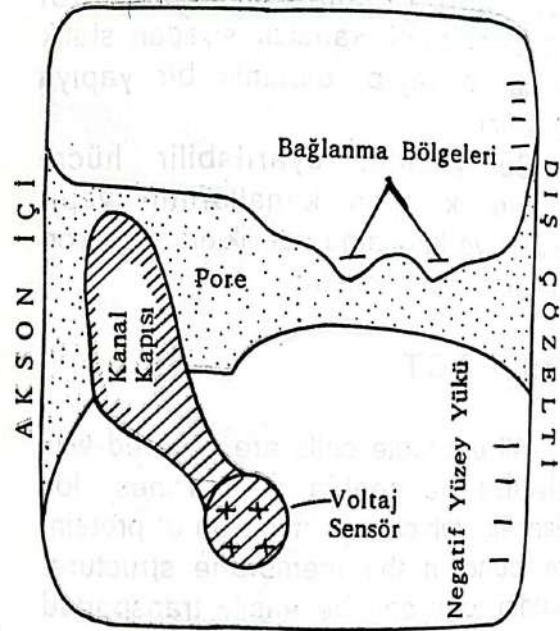


Şekil 1- Bir iyonik kanal hipotezi: Bir iyonik kanal, zarı enlemesine geçen bir makromolekül ve bu makromolekülün içinde bulunan ve zarı enlemesine geçen bir pore'dan oluşmaktadır. (Stanfield P.R.: Voltage-dependent calcium channels of excitable membranes, British medical bulletin, 42: 359-367, 1986.)

Kanal kapısı zarın iç tarafında, seçici filtre ise dış tarafında (Stanfield, 1986) bulunmaktadır.

Yapılan birçok araştırma, seçicilik ve kapı özelliklerinin kanalı tanımladığını ve onu diğer kanallardan ayırdığını göstermiştir. Hücreden hücreye, dokudan dokuya veya türden türe kıyaslamalar yapılırken kanalların yapısında, tipinde ve sayısında farklılıklar olabileceği, unutulmamalıdır. (Spitzer 1977, Rogart 1981, Bezanilla 1980).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, birçok uyarılabilir zarda en azından 3 farklı tipteki protein kanalının, iyon geçişinde önemli roller oynadığını ortaya çıkarmıştır. bu kanal tipleri  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$  kanallardır.



Şekil 2- Bir potasyum kanalı modelinin enine kesiti. Kapı kapalı durumda gösteriliyor; potasyum iyonları zardan geçemezler. (Ehrenstein G.: Ionic channels in nerve membranes, Physics Today, 1976.)

## Sodyum Kanalları :

Bu kanal tipi depolarizasyonla derhal açılır, fakat inaktivasyonla yavaşça kapanır. Bu kanallar normalde genellikle  $\text{Na}^+$  iyonlarının geçişine izin verdiği için  $\text{Na}^+$  kanalları diye isimlendirilir (Ulbricht, 1977).

Sodyum kanallarındaki geçirgenliğin sistematik bir biçimde ilk incelemesi, Chandler ve Meves tarafından 1965'te dev mürekkap balığı aksomunda yapılmıştır. Bu araştırmacılar  $\text{Na}^+$  kanalları için  $\text{Li}^+ > \text{Na}^+ > \text{K}^+ > \text{Rb}^+ > \text{Cs}$  şeklinde bir geçirgenlik sırası elde etmişlerdir (Keynes 1972). İskelet kasındaki  $\text{Na}^+$  kanallarının geçirgenlik sırası ise;  $\text{Na}^+ \sim \text{Li}^+ \sim \text{hidroksilamonyum} > \text{hidrozinyum} > \text{amonyum} > \text{guanidinyum} > \text{KT} > \text{aminoguanidinyum}$ 'dir (Stefani ve Chiarandini 1982). Yapılan çalışmalarda tek bir sodyum kanalının iletkenliğinin  $4 \times 10^{-2}$  mho olduğu ve sn.de  $10^7 =$  on milyon iyon geçirdiği bulunmuştur (Volkenshtein 1983).

Hille, ranvier düğümündeki  $\text{Na}^+$  -kanallarında bazı organik katyonların geçirgenlik durumlarını incelemiştir. Bu araştırmannın sonunda, organik katyonların bir kısmının  $\text{Na}^+$  -kanallarını geçileceği ve bunların hepsinin en fazla  $3,1 \times 5,1 \text{ A}^\circ$ luk bir etkin çapa sahip oldukları bulunmuştur (Bezanilla 1980). Hille'in araştırma sonucu elde ettiği  $\text{Na}^+$  kanallarının özellikleri şöyle sıralanabilir:

1-  $\text{Na}^+$ -kanalları dar porlardır (Bezanilla 1980).

2- Kanalın en dar kısmı negatif yüklü oksijen atomları ile çevrelenmiştir. (Ehrenstein 1976, Bezanilla 1980, Stefani ve Chiarandini 1982, Volkenshtein 1983 1983) ve bu atomlar, iyonları stabilize eder. İyonlar bu porlardan geçerken bir miktar hidratasyon suyunu kaybeder.

3-  $\text{Na}^+$  kanalları yaklaşık  $3,1 \times 5,1 \text{ A}^\circ$ luk bir dikdörtgen gibi kabul edilen seçici bir filtreye sahiptir (Ulbricht 1977, Ritche 1979, Bezanilla 1980, Stefani ve Chiarandini 1982).

$\text{Na}^+$  -kanallarındaki karboksil gruplarının varlığının iyon seçiciliğinden ve özgün kanal blokerlerinin bağlama bölgelerinden sorumlu olduğu bildirilmiştir (Stefani ve Chiarandini 1982).

Sodyum kanallarının çeşitli iyonlara olan geçirgenliği Tablo-1'de verilmiştir (Ulbricht 1977).

$\text{Na}^+$  -kanalı iki ayrı kapiya sahiptir. Bunlardan birisi dış tarafa yakın olan aktivasyon kapisı (m kapisı), diğeri ise iç tarafa yakın olan inaktivasyon kapisıdır (h kapisı) (Guyton 1986). Membran potansiyeli -90 mV olduğu zaman yani normal dinlenim halindeki durumda, aktivasyon kapisı kapalıdır ve  $\text{Na}^+$  iyonlarının bu kanallardan lifin içine girmesi önlenir. Eğer voltaj yükselse, aktivasyon kapisısında ani bir konformasyon değişikliği olur ve kapi açılır. Aktif durum denen bu durumda  $\text{Na}^+$  -iyonları kanaldan içeriye akmaya başlar. Aktivasyon kapisını açan voltaj yükselmesi, inaktivasyon kapisını da kapatır. Ancak bu olay oldukça yavaş meydana gelir (Guyton 1986). Aktivasyon ve inaktivasyon hızları voltaja bağlıdır.

Çeşitli türlerin nöronlarında bulunan  $\text{Na}^+$  -kanallarının gelişilmesi sonucu, iki tane  $\text{Na}^+$  -akımı saptanmıştır. TTX'e duyarlı ve sinir liflerindeki aksiyon potansiyelinin yükselme fazından sorumlu hızlı  $\text{Na}^+$  akımı ve TTX'e dirençli, ancak daha yavaş inaktivasyon-aktivasyon kinetiği gösteren ve  $\text{Ca}^{+2}$  -kanal blokerleri ile bloke edilen yavaş  $\text{Na}^+$  akımı (Carbone ve Lux 1986, Rogart 1981).

Bilindiği gibi, devam eden bir depolarizasyon olayı sırasında sodyum



geçışı için daha düşük bir enerji bariyeri oluşturacaklardır. Genellikle  $2.6 \text{ \AA}$  dan daha küçük iyonlar ise, poru kaplayan oksijen moleküllerine daha az etkin olarak bağlanacak ve oluşan iyon-por kompleksi enerji yönünden daha elverişsiz olacaktır (Bezanilla 1980, Ehrenstein 1976).

Dev mürekkep balığı aksonundaki  $K^+$  -kanallarının seçicilik sırası,  $K^+ > Rb^+ > (Na^+ \sim Li^+)$  şeklindedir (Bezanilla 1980, Keynes 1972). Görüldüğü gibi,  $K^+$  -Kanalındaki bağlanma bölgesi,  $Na^+$  -kanalındakinden daha düşük bir etki alanına sahiptir.

### **Voltaj Kapılı $K^+$ Kanalları ve Aktivasyonları**

$K^+$  kanallarının kapıları, genellikle voltajla açılıp kapanır. Dinlenme durumunda  $K^+$  -kanalının kapısı kapalıdır.  $K^+$  iyonlarının dışarıya çıkması engellenir. Zar potansiyelinin  $-90 \text{ mV}$ 'tan sıfıra doğru yükselmesi, kapının yavaşça açılmasını sağlayacak bir konformasyon değişikliği yaratır ve bu  $K^+$ 'nın zardan dışarıya doğru diffüzyonunu artırır (Guyton 1986).  $K^+$  -kanalları bir kere açıldıktan sonra pozitif olan zar potansiyeli tekrar  $-90 \text{ mV}$ 'a düşünceye kadar kapanmaz.

Memeli duyu nöronlarında yapılan çalışmalar sonucu, memeli nöronal zarlarının 4 tip  $K^+$  akımı içerdiği gözlenmiştir (Ksai ve ark., 1986). Bunlar: a- İlk kez dev mürekkep balığı aksonunda tanımlanan gecikmiş  $K^+$  akımı. b- Geçici dışa doğru bir akım (A akımı). c-  $Ca^{+2}$  tarafından aktive edilen  $K^+$  akımı (Ksai ve ark., 1986, Quandt ve Macvicar 1986, Macvicar 1984, Meech 1978). d- M akımı.

En sondaki üç tip  $K^+$  akımının, sinaptik potansiyelleri modüle etmede, nöronal  $Ca^{+2}$  içe akışını suprese etmede ve sıpayk oluşturmada önemli oldukları düşünülmektedir. Her bir akımın voltaj-klamp tekniği ile ayrımı oldukça güçtür. Çünkü bu akımların hepsi zar depolarizasyonu ile aktive edilir; aynı iyon tarafından ( $K^+$  -iyonu) taşınır ve  $K^+$  -kanallarının yukardaki herhangi bir tipi için özgün bir bloker yoktur.

İskelet kaslarında da çeşitli  $K^+$  -kanallarının yukardaki herhangi bir tipi için özgün bir bloker yoktur.

İskelet kaslarında da çeşitli  $K^+$  -kanal tipleri olduğu gösterilmiştir (Stefani ve Chiarandini 1982).

### **Potasyum Kanal Blokerleri**

Mürekkep balığının dev aksonunda yapılan çalışmalarda  $K^+$  -kanalları için,  $Na^+$  -kanallarını bloke eden TTX veya STX gibi bir etkiye sahip ajan bulunamamıştır (Ulbricht 1977). Buna benzer en yakın etki tetraetilamonyum (TEA) ile görülür (Ulbricht 1977, Harrison ve Lunt, 1980). TEA iyonu,  $K^+$  akımının bileşenleri üzerine farklı etkilere sahiptir. Ayrıca TEA'nın etkisi ve etki konsantrasyonu, onun eksternal ve internal olarak uygulanıp uygulanmadığına bağlı olarak farklılık gösterir (Adams ve ark., 1980). TEA, mürekkep balığı aksonunun dış tarafına uygulandığında bir etki gözlenmemiştir, fakat aksonun iç tarafına uygulandığı zaman, açık bir  $K^+$  kanalını tıkayarak, kinetiklerini etkilemek suretiyle  $K^+$  akımını bloke ettiği görülmüştür (Bezanilla 1980, Ulbricht 1977). TTX gibi TEA'unda, kanalları tersinir olarak bire bir reaksiyonla bloke ettiği görülmektedir. Benzer mekanizma kanal blokajı

oluşturan ve  $K^+$  akımı üzerine inaktivasyona benzer bir etki yapan bazı TEA türevlerinin etkisiyle de gözlenmiştir.

TEA, sinirde olduğu gibi kasta da gecikmiş  $K^+$  -kanalını bloke eder, fakat kas bağlantı bölgelerinin afinitesi daha düşüktür (Stefani ve Chiarandini 1982).

$K^+$  kanal blokleri olarak ayrıca tetracaine (2 mM), Zn (0,1 mM), Rb, Cs, Li, Ba, dietiloikarbonat ve Sr'de kullanılmaktadır (Stefani ve Chiarandini 1982).

### Kalsiyum Kanalları :

$Ca^{+2}$  -kanalları, ekstrasellüler sıvıdan hücre içine kontrollü  $Ca^{+2}$  girişine izin veren ve zarda bir baştan bir başa uzanan büyük glikoprotein molekülleridir (Stanfield 1986).

$Ca^{+2}$  -kanalları, ilk kez kabukluların iskelet kas liflerinde ve daha sonraki yıllarda diğer birçok hücre tipinde gösterilmiştir (Bezanilla 1980, Reuter 1983, Hagiwara ve Byerly 1981).

Gerçekten bütün hayvanlar aleminin elektriksel olarak uyarılabilir tüm hücreleri

$Ca^{+2}$  -kanallarına sahiptir. Ayrıca protozoa ve bazı bitki hücrelerinde de kalsiyum kanalları bulunmaktadır (Stanfield 1986). Evrimsel olarak kalsiyum kanallarının diğer iyon kanallarından daha yaşlı olduğuna inanılmaktadır (Bezanilla 1980, Stanfield 1986, Spitzer 1979). Bu nedenle belirli bir türün hücre zarlarında bile, kalsiyum kanallarının kinetik davranışlarında önemli başkalaşmalar meydana gelmiştir. gerçekte, bazı özel hücre tipleri sıklıkla birden fazla kalsiyum kanal tipine sahiptir (Mitra ve Morad 1986).

Bütün hücrelerde, kalsiyum kanalları diğer kanal tipleriyle birlikte bulunur. Sinir, kalp, iskelet kası ve salgı hücrelerinde sinir impulsları oluşturan voltaja bağımlı sodyum kanalları, kalsiyum kanal açılmasını stimüle eden depolarizasyonu meydana getirir. Uyarılabilir zarlardaki kalsiyum kanal yoğunluğu genellikle 1 ile  $100 \mu m^{-2}$  dir. Ancak kanallar her yerde aynı yoğunlukta dağılmamışlardır. Kalsiyum kanallarının dağılımı, fonksiyonlarına uygun biçimdedir, örneğin sinir terminallerinde organize olmuşlardır.

**Tablo 1-** Geçirgenlik oranı  $P_X/P_{Na}$  olarak verilmiş sodyum kanallarının seçiciliği

X:	Kurbağa	Kurbağa	Mürekkep	Istakoz
	Siniri	Kası	Balığı Aksonu	Aksonu
Sodyum	1.0	1.0	1.0	1.0
Hidroksilamanyum	0.94	0.94	-	1.11
Lityum	0.93	0.94	1.1	-
Hidraziniyum	0.59	0.31	-	0.52
Amonyum	0.16	0.11	0.27	-
Guanidinyum	0.12	0.093	0.25	0.41
Potasyum	0.096	0.048	0.083	-
Aminoguanidinyum	0.06	0.031	-	-
Sezyum	0.013	-	0.016	-
Rubidyum	0.012	-	0.025	-
Kolin	0.007	-	0.014	0.09

## Voltaj Kapılı Kalsiyum Kanalları

İlerleyen bir depolarizasyon dalgası, kalsiyum kanalı içeren bir zar bölgesine yaklaştığında azalan zar potansiyeli, aktivasyon sonucu kapıyı açacak ve  $Ca^{+2}$  iyonunun zarı aşip hücre içine girmesine izin verecektir. Hücre içinin tekrar negatif olmasıyla kapı tekrar kapanacaktır.  $Ca^{+2}$  iyonunun bu kanallar üzerindeki hareketi elektriksel potansiyeller aracılığı ile denetleneceğinden buna "voltaja bağımlı" kanallar adı verilmektedir (Stanfield 1986, Guyton 1986, Braunwald 1982).

Bu kanallar  $Ca^{+2}$  iyonlarına olduğu gibi, sodyum iyonlarına da hafifçe geçirengendir. Açıldıkları zaman hem  $Ca^{+2}$ , hem de sodyum iyonları lifin içine akar. Bu nedenle bu kanallara  $Ca^{+2}$  - $Na^{+}$  kanalları denir (Guyton 1986).  $Ca^{+2}$  - $Na^{+}$  kanalları, çok yavaş aktive olduklarından, aktivasyonları normal sodyum kanallarından 10-20 kat daha uzun sürer. Bunun için çoğu kez normal sodyum kanallarına hızlı kanallar denirken, bunlara yavaş kanallar denir. Bu kanallar hızlı kanallara göre daha pozitif bir potansiyelle açılır ve çalıştırmak için devamlı metabolik enerji gerekir.

Bir kısım  $Ca^{+2}$  iyonu girişi, TTX'e duyarlı hızlı sodyum kanalları içinden olur, bununla beraber  $Ca^{+2}$  iyonunun özgün kalsiyum kanallarından girebildiği konusunda protozoa'dan memeli türlerine kadar birçok delil vardır (Stanfield, 1986, Triggle, 1980).

$Ca^{+2}$  - $Na^{+}$  kanalları kalp kası ve düz kaslarda çok sayıda bulunur. Gerçekten bazı düz kas çeşitlerinde hızlı sodyum kanalları hemen hiç yoktur ve yalnız  $Ca^{+2}$  - $Na^{+}$  kanallarının aktivasyonu, aksiyon potansiyellerini yaratır (Guyton 1986).

Kalsiyum kanallarının aktivasyon

süreci voltaja bağımlıdır ve daha büyük depolarizasyonlarda bu süreç daha hızlı ve daha tam oluşur. Fakat inaktivasyon sürecinin kısmen voltaj ve kısmen hücre içinde  $Ca^{+2}$  birikmesine bağımlı olduğu görülmektedir. Bu değişikliğin zaman sabiti, hücreden hücreye ve belirli bir hücre içindeki kanal tipinden kanal tipine değişmektedir. Vertebralı iskelet kas liflerinde, kalsiyum kanalının açılması çok yavaş bir süreçtir. Bununla beraber çoğu hücre tiplerinde açılma bundan 10-100 kez daha hızlıdır.

Kalsiyum kanallarının açık olma olasılığı, serbest internal kalsiyumdaki değişikliklerle değiştirilir. Hücre içindeki kalsiyum iyon konsantrasyonunun azalması, kalsiyum kanal açılma olasılığını artırır, artırılması ise azaltır. Bu özellik ilk kez barnacle kasında yapılan deneylerle gösterilmiştir (Stanfield 1986).

Düz kas hücrelerinde yapılan çalışmalarda (Öjmari ve ark. 1986) voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının elektrofizyolojik özellikleri, yukarıda tanımlanmış olanlara benzemektedir. Bu hücrelerde  $Ca^{+2}$  akımı, ekstrasellüler  $Ca^{+2}$  konsantrasyonuna bağımlıdır ve eksternal  $Na^{+}$  iyonu hareketine ve TTX uygulanmasına duyarlıdır. Kalsiyum kanallarının açılmasının, hormonal kontrol altında da olduğu görülmektedir. Bu kontrol kalp kasında ve nöronlarda ayrıntılı olarak çalışılmıştır (Stanfield, 1986).

Uyarılabilir hücrelerin yüzey zarlarının birkaç tip kalsiyum kanalı içerdiği ve bunların tek kanaldaki akımın kaydı (patch-klamp yöntemi) ile gösterilmiş, kinetik formlarıyla, voltaja bağımlılıklarıyla, seçicilikleriyle, birimsel iletkenliğiyle ve farmakolojisiyle ayırtedilebildiği gösterilmiştir (Mitra ve Morad, 1986).

## Kalsiyum Kanal Blokerleri

Mangan, kobalt ve lantan gibi birçok inorganik katyon, genel  $Ca^{2+}$  antagonistleri olarak işlev görebilir (Braunwald, 1982). Ayrıca verapamil, gallopamil, diltiazem, nefedipin ve nimodipin gibi organik  $Ca$  antagonistleri de  $Ca$  kanallarını oldukça özgül olarak bloke ederler (Stanfield 1986, Adams ve ark. 1980).

## KAYNAKLAR

- ADAMS D J, SMITH S J and THOMPSON S.H (1980). Ionic Current in Molluscan soma Ann. Rev. Neurosci. 3: 141-167.
- BEZANILLA F and VERGARA J (1980). Properties of excitable membranes. In: Membrane structure and function, Ed. by E. Edward Bittar. Vol. Two. John Wiley and Sons. New York, 53-112.
- BRAUNWALD E (1982). Mechanism of action of calcium-channel blocking agents. New Eng. J. Med. 307: 1618.
- CARBONE E and LUX H D (1986). Sodium channels in cultured chick dorsal root ganglion neurons. Eur. Biophys. J., 13: 259-271.
- EHRENSTEIN G. (1976). Ionic channels in nerve membranes. Physics Today.
- GANONG W.F., (1985). Review of Medical physiology. Twelfth Edition. Middle East Edition, Lange.
- GUYTON A.C. (1986). Tıbbi Fizyoloji. Nev. Nuran Gökhan, Hayrunisa Gavuşoğlu, Z.Baskı, I.Cilt. Merk Yayıncılık. İstanbul. 159-163.
- HAGIWARA S. and BYERLY L. (1981). Calcium Channel. Ann. Rev. Neurosci. 4: 69-125.
- HARRISON R. and LUNT G.G. (1980). Biological Membranes. Second Edition. Blackie, Glasgow and London.
- HILLE B., (1976). Gating in Sodium Channels of Nerve. Ann. Rev. of Physiol. 38: 139-152.
- JAIN M.K. and WAGNER R.C., (1980). Introduction to biological membranes. A Wiley-Interscience Publication. John Wiley and Sons. New York.
- JENSEN D., (1980). The Principles of Physiology. Second Edition. Appletoncentury Crofts. New York.
- JMARIK., MIRONNEAU C. AND MIRONNEAU J., (1986). Calcium channels in smooth muscle cells. J.Physiol., Paris, 81: 168-176.
- KEYNES R.D., (1972). Excitable membranes. Nature. 239: 29-32.

Kalsiyum kanallarındaki seçici filtre, negatif bir yük taşıyan polar gruplarla döşenmiştir ve iyonların gapı, filtrenin gapına uygun gelse, iyonlar geçebilmektedir.  $Ca^{2+}$ -kanalları,  $Na^{+}$  ve  $K^{+}$  kanallarına göre daha az seçicidir. Çünkü ancak birkaç tane toprak alkali metal iyonları kalsiyum kanallarını geçer. Geçirgenlik sırası, genel olarak  $Ba^{2+} > Sr^{2+} > Ca^{2+}$  olarak bulunmuştur (Nowycky ve ark., 1985).

- KSAI H., KAMEYAMA M., YAMAGUCHI K., FUKUDA J., (1986). Single Transient K., channels in mammalian sensory neurons. *Biophys J.* 49: 1243-1247.
- MACVICAR B.A. (1984). Voltage Dependent Ca-channels in glial cells. *Science.* 226: 1345-1347.
- MEECH R.W. (1978). Calcium dependent potassium activation in nervous tissue. *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 7: 1-18.
- MITRA R. and MORAD M. (1986). Two types of calcium channels in guinea pig ventricular myocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 83: 5340-5344.
- NEHER E. and STAVENS C.F. (1977). Conductance fluctuations and ionic pores in membranes. *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 6: 345-381.
- NOWYCKY MC. FOX AP, TSIEN RW., (1985). Three Types of neuronal calcium channel with different calcium agonist sensitivity. *Nature.* 316: 440-443.
- QUANDT F.N. and MACVICAR B.A., (1986). Calcium activated potassium channels in cultured astrocytes. *Neuroscience.* 19: 29-41
- REUTER H. (1983). Calcium channel modulation by neurotransmitters, enzymes and drugs. *Nature.* 301: 569-574.
- RITCHIE J.M. (1979). A Pharmacological approach to the structure of sodium channels in myelinated axons. *Ann. Rev. Neurosci.* 2: 341-362.
- ROGART R. (1981). Sodium channels in nerve and muscle membranes. *Ann. Rev. Physiol.* 43: 711-725.
- SPITZER N.C. (1979). Ion channels in development. *Ann. Rev. Neurosci.* 2: 363-397.
- dependent calcium channels of excitable membranes. *British medical bulletin.* 42: 359-367.
- STEFANI E. AND CHIARANDINI D.J. (1982). Ionic Channels, in skeletal muscle. *Ann. Rev. Physiol.* 44: 357-372.
- TRIGGLE D.J. (1980). Receptor-hormone interrelationships. in *Membrane structure and function.* Ed. by Edward Bittar. Vol. Three. John Wiley and sons, New York. 1-58.
- ULBRICHT W., (1977). Ionic channels and gating currents in excitable membranes *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.* 6: 7-31.
- VOLKENSHTEIN M.V., (1983). *Biophysics* Mr. Publishers. Moscow, 399-400.

