



Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Çukurova University Institute of Health Science

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal
of
Health Sciences

Cilt :
Vol : 4

Sayı :
No : 1, 2, 3

1989
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 YÜREĞİR**

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



Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Çukurovaü University Institute of Health Science

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal
of
Health Sciences

Cilt :
Vol : 4

Sayı :
No : 1,2,3

1989
Adana

İÇİNDEKİLER CONTENTS

GÜLCAN H : Lenfosit Kültürlerinde Rutin Olarak Uygulanan Kromozom Bandlama Yöntemlerinden Trypsin - Leishmann ve Q-Bandlama Teknikleri. The Trypsin-Leishmann and Q-Banding Techniques Used Widely On Human Chromosomes In Lymphocytes Culture In The Clinical Routine.....	4
ÇÜRÜK M A, YÜREĞİR G: Serum Lipoproteinlerinin Selüloz Asetat Agaroz Jel ve Poliakrilamid Jel Elektroforezleri ile Ayrıştırılması. The Analysis of serum Lipoproteins With Cellulose Acetate Agarose Gel And Polyacrylamide Gel Electrophoresis.....	14
TUNALI C, BİLGE N, ALDEMİR O: Akciğer Kanseri Risk Faktörünün Hesaplanmasında Yeni Bir Yöntem. A Novel Method In Calculating Lung Cancer Risk Of Cigarette Smokers.....	22
ULUS T: Sigaranın Akciğer Kanseri Etki Mekanizması The Role Of Smoking In The Development Of Lung Cancer.....	31
KISACIKOĞLU B, TOKCAN A, ULUS T, DİKMENGİL M, SUCU M : Toraks Travmaları (2450 Olgunun Analizi) Thorax Traumas (Analysis Of 2450 Cases).....	34
ATAY Y, KÖKER İ, AKMAN H, KURDOĞLU N E, SIRIM M, ARAT O F : Uterus Şekil Bozukluklarının Düzeltilmesinde Cerrahi Tedavinin Rolünün Araştırılması. The Investigation On The Role Of Surgical Therapy On Uterine Malformation Performed.....	43
YÜCEL A H, DERE F, YÜCEL B, OĞUZ Ö : Tespit Edilmiş Organlardan Doğal Rengin Korunması. Preservation Of Natural Color On Fixed Organs	47

YÜCEL B, DERE F, YÜCEL A H, OĞUZ Ö: Gros Dokuların Hızlı Fiksasyonu İçin Formaldehit Solüsyonunda Merkaptöetanolün Kullanılması. The Use Of Mercaptoethanol In Formaldehyde Solution For Rapid Fixation Of Gross Tissues.....	54
KISACIKOĞLU B, SALİH O K, TOKCAN A, TUNCER İ: Romatizmal Mitral Darlığı Olgularının Klinik Histopatoloji ve İmmuno-Histokimyasal Değerlendirilmesi. The Evaluation Of Mitral Stenosis via Clinic Hystopatologic And İmmuno Hystochemical Studies	60
DEMİRTAŞ M, USAL A, ERKEN E : Ailevi Akdeniz Ateşi (İki Kardeş Olgu Nedeni İle Literatürün Gözden Geçirilmesi). Famillal Mediterranean Fever (The Report Of Two Brothers-cases And Review Of The Literature)	68
ÖZDEN A, ATAY Y, KÖKER İ, SIRIM M, ARAT O F : Toksoplazmanın Düşükler ve Patolojik Doğumlar Üzerindeki Rolünün Araştırılması. The Investigation Of The Role Of Toksoplasma on Abortion And Pathological Births.....	75
KÖKER İ, İSBİR T, ATAY Y, SIRIM M : The Evaluation Of The Effect Of Combined Oral Contraceptives On The Erytricyte Membrane Adonesine Triphos-phatase (ATPase) Enzyme System. Kombine Oral Kontraseptiflerin Eritrosit Membran (ATPaz) Enzim Sistemi Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi.....	82
ATAY Y, KÖKER İ, KURDOĞLU N, ARAT O : Erken Travay Olgularının Araştırılması The Investigation Of Preterm Labour Cases.....	87
ATAY Y, KÖKER İ, AKMAN H, SIRIM M, ARAT O F : İnfertilite Tubal Faktörün Cerrahi Tedavisi ve Sonuçlarının Araştırılması. The Investigation Of The Surgical Treatment Of Tubal Factor And İts Results İn Infertility.....	91

LENFOSİT KÜLTÜRLERİNDE RUTİN OLARAK UYGULLANAN KROMOZOM BANDLAMA YÖNTEMLERİNDEN TRYPSİN-LEISHMANN VE Q-BANDLAMA TEKNİKLERİ

The Trypsin-Leishhmann and Q-Banding
Teechniques Used Widely On Humanchromosomes
In Lymphocytes Culture In The Clinical Rostine

Hasan GÜLCAN*

ÖZET

İnsan kromozomlarının bandlanması modern tıpta büyük öneme sahiptir. Son 20-30 yılda insan sitogenetiğinde önemli gelişmeler kaydedilmiş; başlangıçta sadece sayı ve kaba yapısal analizler yapılabiliyordu (Örn: Giemsa boyama), günümüzde artık yüksek rezolüsyonlu bandlama teknikleri (HRBT) sayesinde kromozomlar üzerinde 850-1000 band düzeyinde farklı bölgeler saptanabilmektedir.

Bu makalede, insan kromozomlarının bandlanmasında rutin olarak kullanılan ve günümüzde bir çok ülkede modern laboratuvarlarda çok yaygın olan metotlardan Trypsin-Leishmann ve Q-bandlama yöntemlerine değinilmiştir.

ABSTRACT

The various chromosome banding techniques have a great practical importance in modern medicine. During

the last 20-30 years it has been done great advances in human cytogenetics. In the beginning, it was possible to do only the number and structural analyses of the human mitotic chromosomes (i.e. Giemsa staining) by the invariable presence of the centromere. But, recently it has been reached through use of HRBT (Higher Resolution Banding Techniques) to 850-1000 bands by the human metaphasic chromosomes.

We explain here in this review the two modern chromosome banding techniques (i.e. Trypsin-Leishmann and Q-banding) in detail that commonly used in many countries in human cytogenetic laboratories.

Giriş

İnsan genetiğinde çok önemli bir yeri olan karyotip analizlerinin 1960'daki Denver Klasifikasyonu ile bir sistem ve standartta kavuşturulmasından sonra 1963 Londra ve 1966 Chicago konferansları; kromo-

* Prof. Dr., Ç.Ü. Ziraat Fak.

zomların, ayrıldıkları 7 grup içinde birbirinden kesin bir şekilde ayırdedilebilmeleri için tam bir çözüm getirmemiştir (Başaran 1983, Şaylı 1986).

Babu ve Verma (1987), sözü edilen Denver konferansına gelinceye kadar insan sitogenetiğinde ilk önemli aşamaların yapıldığını; bu dönemlerde kromozomların primer boğum olarak adlandırdığımız sentromerin yerine göre sınıflandırıldığını; sonraki yıllarda ise çeşitli kimyasal maddeler ve DNA'ya bağlanan boyalar yardımıyla, kromozomlarda değişik bandlama tekniklerinin geliştirildiği, çığır açıcı bir dönemin başladığını bildirmektedirler.

Aynı yazarlar, bazı kimyasalların kromozomlar üzerinde yalnızca çok spesifik bir bölgeyi boyadığı halde, bir kısım boyaların kromozomlar üzerinde boyanmanın koyu ve açık oluşuna göre, linear dizilmiş, enine, koyu ve açık bandlar oluşturduğunu kaydetmektedirler (Babu ve Verma, 1987).

Bilindiği gibi modern tıpta fevkalade büyük öneme sahip olan kromozom bandlama teknikleri-bandların bir tür için hemen tamamen sabit olması nedeniyle-DNA yapısının ve kromozomlarda kromatinin özel düzenlenmesinin anlaşılması açısından da geniş araştırmalar yapılmasını büyük ölçüde teşvik etmiştir.

1980'li yıllara gelindiğinde ise insan mitotik metafaz kromozomlarının yüksek rezolüsyonlu bandla-

ma teknikleri (HRBT) sayesinde çok daha detaylı incelenmesi (850-1000 band düzeyi) gündeme gelmiş ve böylece insanoğlunun kendi kromozom sayısını ilk kez tam olarak saptayabildiği 1956'dan günümüze değin, yaklaşık son 30 yılda, gerçekten büyük gelişmeler olmuştur (Levine 1971, Babu ve Verma 1987, Bielenska ve Hameister, 1988).

Halen günümüzde insan kromozomlarının bandlanmasında bir çok farklı teknikler yürülükte olmasına rağmen (10-12 değişik metot), çeşitli ülkelerde araştırmacılar; küçük ayrıntılar ile birbirinden ayrılabilen ve kendi laboratuvar koşullarına uygun, bağımsız metodlar uygulayabilmekte ve başarılı sonuçlar da alabilmektedirler.

Yöntemler

1. Trypsin-Leishmann Tekniği

Bu yöntem, 1988 yılında Fed. Almanya'da Göttingen Üniversitesi Humangenetik Enstitüsünde lenfosit kültürlerinde kromozom bandlama amacıyla kullanılan rutin tekniktir.

1.1. Lenfosit kültürü : Lenfosit kültürü hazırlanmasında insandan alınan preferik kan kullanılmıştır. Kanın kesinlikle derin dondurulması önerilmektedir.

a) Kültür Hazırlama : Kültür hazırlamak için

ISCOVES-Medium (100 ml), Gibco'dan,

10 ml. FKS (Fötal dana serumu)

1 ml Glutamin çözeltisi (seromed),

Ç.1

1 ml. Penicillin (10.000 Iu/ml)/ Streptomycin (10.000 ug/ml çöz.), karıştırıldı. Bu ortam yaklaşık 10 gün kadar bozulmadan kalabilir. Hazırlanan ortamdan 10 ml alındı ve buna :

1 ml heparinize tam kan, (periferik kan)

0.15 ml phytohaemagglutinin HA (Welcome). Mitotik uyarıcı olarak kullanıldı. Mitotik uyarıcı 5 ml çift destile suda çözüldü. Böylece tam kan, 10 ml ortam içinde mitotik uyarıcı ilavesi ile hazırlanan kültüre dikkatlice karıştırıldı ve 37°C de 72 saat süreyle inkübe edildi.

b) Mitozu Durdurma:

Kültür süresinin bitiminden yaklaşık 1.5 saat önce 0.5 ml Colchicine kullanma çözeltisi kültüre eklendi. Colchicine çözeltisi (ana çöz.):

5 ml Colcemid-toz (demacolcine)

50 ml steril Hank's (BBS çözeltisi)'de çözüldü. Çözeltinin konsantrasyonu 100/ug/ml'dir.

Kullanma Çözeltisi :

1 ml ana çözelti,

9 ml steril Hanks'e karıştırıldı. Çözelti konsantrasyonu 10 ug/ml'dir.

Colchicine-kullanma çözeltisi karışımının (0,5 ml) kültüre katılmasından 2 saat sonra kan kültürü 2 ayrı tüpe bölündü ve 10 dakika süre ile 900 devir/ dakika da santrifüj edildi (1. Santrifüj).

c) Hypotone uygulanması:

Hypotonik çözelti uygulaması

için önce, 1:1 tri-sodyumcitrat-dihidrat ($C_6H_5 Na_3O_7 \cdot 2H_2O$) ve potasyum klorür (KCl) sağlandı. Bunlardan sodyum citrat 1000 ml'de 4 g. ve KCl ise 5.920 g. 1000 ml'de olmak üzere hazırlandı.

Hypotonik çözelti önceden 37°C'ye kadar ısıtıldı. Kültür tüpüne 10 ml kadar hypotonik çözelti kondu ve çok dikkatlice karıştırıldı. Daha sonra, 12 dakika süre ile ve arada 1 kez karıştırılmak koşulu ile çözelti dinlendirildi. Daha sonra 10 dakika 900 devir/dakika da santrifüj edildi ve supernatant atıldı. (2. Santrifüj).

d) Fiksasyon:

Fiksasyonda kullanılacak methanol'ün çok temiz olmasına özellikle dikkat edilmelidir. Klasik olarak;

3 kısım methanol

1 kısım asetik asit karıştırılıp, buzdolabında önceden soğutuldu. Fiksasyon için tüpler soğuk fiksatifle dolduruldu ve doldurma sırasında aynı zamanda çok dikkatlice karıştırıldı. Daha sonra kuvvetlice karıştırıldı ve fiksatifle tamamlanan tüpler 20 dakika bırakıldı. Bu arada yine bir kez karıştırıldı. Daha sonra 900 devir/dakika da santrifüj edildi ve supernatant atıldı (3. Santrifüj)

Tüplere tekrar fiksatif konuldu, karıştırıldı, 10 dakika dinlendirildi ve tekrar santrifüj edilip supernatant atıldı. Daha sonra tekrar fiksatif kondu, karıştırıldı ve bu defa beklemeden derhal santrifüj edildi ve tüplerde 0.5 ml kadar dipte bira-

kılarak süpernatant atıldı (4. ve 5. Santrifüj).

Fiksasyondan sonra her hasta için 8 preparat hazırlandı. Kurutma kağıdı üzerine temiz lâmlar konuldu, her lâma en az 3 ana damla düşecek şekilde, damlalıkla damlatıldı. Daha fazla sayıda damlatma veya daha daha yakından damlatma önerilmemektedir.

Bundan sonra preparatlar olgunlaşma için havada kurutuldu ve en az 2-3 gün süre ile, kapalı preparat taşıyıcı kutularda ve tercihan serin bir dolapta bekletildi (buzdolabının normal kısmı, derin dondurucu kısmı önerilmemektedir).

1.2 Boyama:

Kromozom bandlamada kullanılacak Trypsin çözeltisi ve Leishmann boyası hazır olarak firmalardan sağlanabileceği gibi laboratuvar da hazırlanabilir.

a) Trypsin çözeltisi:

Usulüne göre steril olarak hazırlanmış ve derin dondurucuya Eppendorf kapları ile konulmuş Trypsin çözeltisi 3-5 yıl bozulmadan kalabilmektedir. Trypsin çözeltisi için: (Mg ve Ca bulunmamasına dikkat edilerek!).

- 8 g NaCl
- 0.4 g KCl,
- 0.06 g Na₂ HPO₄ X2H₂O,
- 0,06 g KH₂PO₄,
- 1 g Glucose,
- 0,01 g Phenol kırmızısı ve
- 0,35 g NaHCO₃,

800 ml çift destile suda çözülür ve 1000 ml'ye tamamlanır. Daha sonra 1 vial Difco-Trypsin (8-0488, Art. No:0152-60-2) buna eklenir ve Seitz-filtresi ile filtre edilerek sterilize edilir. Eppendorf kaplarını bölünüp, derin dondurucuya konur.

b) Ana çözelti:

Leishmann boyama tekniğinde kullanılan ana çözelti 4-6 hafta kadar kullanılabilir. 0,12 g Leishmann-Eosin-Methylen mavisi (Art. No. :1350, Merck) tozu 100 ml methanolde çözüldü, Çözelti 40 C de su banyosunda ve koyu renk şışede 24 saat inkübe edildi. Çözelti kullanılmadan en az 1 hafta önce hazırlanmalıdır.

c) Kullanma Çözeltileri

A- Çözeltisi:

18 ml ana Çözelti,
57 ml fosfat-buffer, pH 6.88 (oda temp.)

0.1 ml tryppsin çözültisii karıştırıldı ve kapaklı bir coplin jara konuldu.

B- Çözeltisi :

18 ml ana çözelti,
57 ml fosfat- buffer, pH 6.88 (oda temp.),

0.1 ml trypsin çözeltisi karıştırılıp filtre edildi. Bu durumda genellikle B- Çözeltisi üzerinde bir oksidasyon tabakası oluşacaktır, bu tabaka filtre kağıdı ile uzaklaştırılmalıdır.

d) Boyama

Boyamada kullanılan coplin Jarlar alüminyum folie ile kaplanıp

ışık alması önlenmiştir. Boyama için, daha önce havada kurutulan, en az 2-3 gün yaşlandırılmış preparatlar 7 ila 9 dakika hatta 10 dakika A-çözeltisine; daha sonra derhal 5-20 dakika B-Çözeltisine alındılar. Bu süreler ihtiyaca göre, yani boyanma durumuna ve bandların oluşup oluşmadığına bakılarak 20'şer dakikaya kadar uzatılabilmektedir (çok önemli olan bu husus araştırmacıya bırakılmaktadır).

B-çözeltisinden çıkarılan preparatlar bir kontrol mikroskobu ile derhal incelenebilirler. Normalde kromozomlar pas kırmızısı bir renk almaktadırlar. Daha sonra vantilatör önünde kurutulan preparatlar değerlendirilip Eukitt ile kapatılmışlardır. Bu arada lamel kapatılmadan önce preparatlar ksilol'de çalkalanabilirler (isteymeyen yağların uzaklaştırılması bakımından), kuruyunca kapatılıp, devamlı preparat yapılırlar.

2. Q-Bandlama Tekniği

Diğer bandlama yöntemlerine göre daha çabuk basit ve kendisinden sonra öteki boyamalara ve ön hazırlık istemeyen (yaşlandırma gibi) preparatlarla çalışmaya olanak veren bir yöntemdir. Burada Q-bandlama için daha önce anlatılan havada kurutulan preparatları kullandığımızdan preparat hazırlama tekniği yeniden tekrarlanmayacaktır. Q-bandlamada uygulanan prosedür aşağıda verilmiştir:

a) Sörensen-Buffer:

Buffer-A : 113.4 g KH_2PO_4 2500

ml H_2O (Ampuwa)'da çözülür, (0,33M).

Buffer-B : 148.3 g Na_2HPO_4 2500 ml H_2O (Ampuwa)'da çözülür, (0,33M).

Bilindiği gibi Sörensen - çözelti-leri uzun süre bozulmazlar.

b)Boya Çözeltisi :

5 mg Atebrin (Quinacrine; Quinacrin dihidroklorür).

5 ml Buffer-A,

5 ml Buffer-B,

110 ml H_2O (çift destile) karıştırılır.

Preparatlar boyada 10 dakika süre ile boyandı. Boyamada kullanılan küvetler kapalı ve karanlık olmalıdır.

c)Yıkama Çözeltisi :

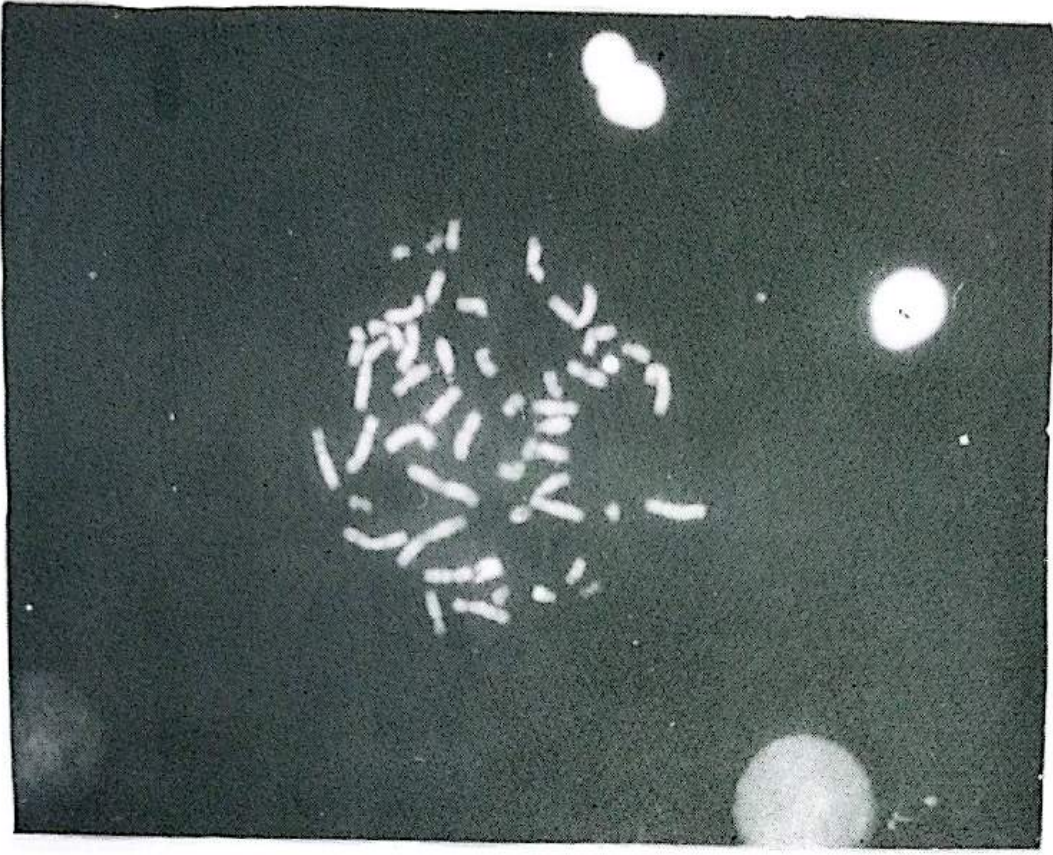
10 ml Buffer-A,

13 ml Buffer-B,

77 ml H_2O (çift destile).

Preparatlar 1 dakika süre ile bu çözeltide yıkandı.

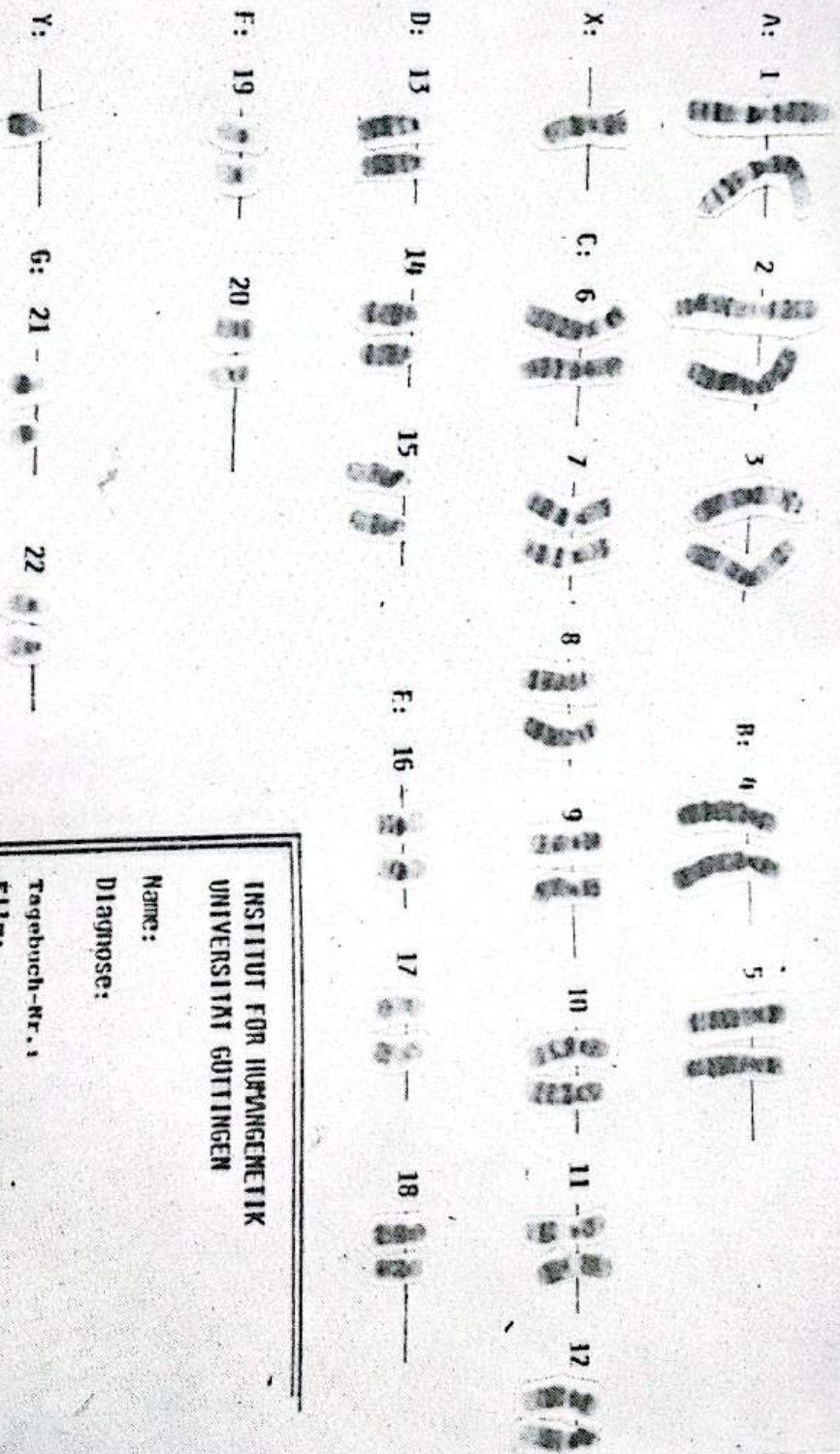
Daha sonra preparatlar kurumadan (nemli iken) lamel kapatıldı. Serin ve karanlık bir yerde korundu. Q-bandlarının izlenmesinde floresans mikroskop kullanılmıştır. Q-bandlamada, sıralanmaları her kromozom çifti için spesifik olan açık ve koyu bandlar oluşur, bandlar bir süre sonra kaybolacağından mümkün olduğu kadar çabuk ve yeterli sayıda fotoğraf çekilmelidir.



Şekil 1. Atebrin (Quinacrine) uygulanması ile boyanmış bir hücrede insan mitotik metafaz kromozomlarında Q-bandları görülüyor (46,XY, Orig.).



Şekil 2. Trypsin-Leishmann tekniği ile bandlanmış kromozomlar (Orig.).



INSTITUT FOR HUMANGENETIK
 UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

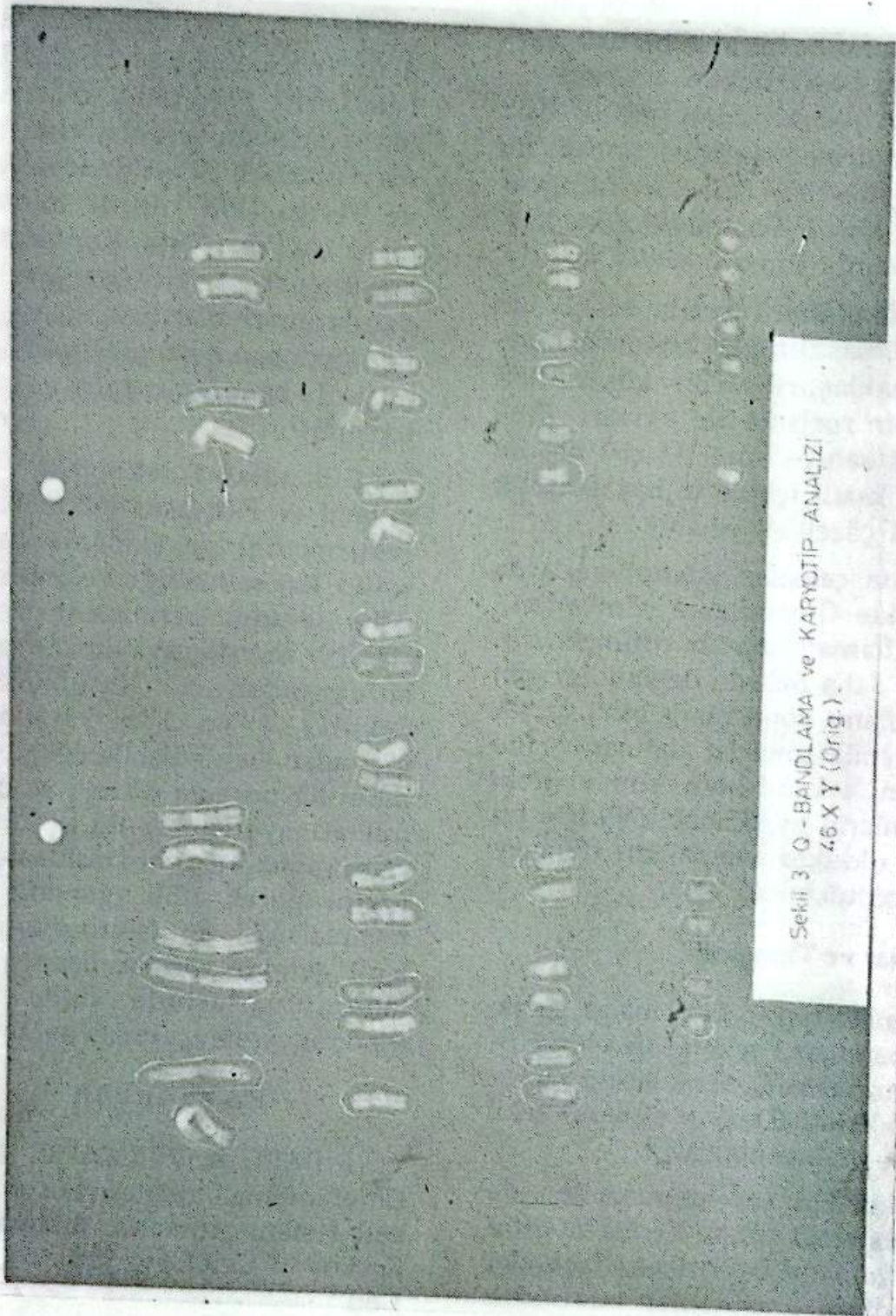
Name:

Diagnose:

Tagebuch-Nr.:

Film:

Sekil 4: G-BANDLAMA VE KARYOTIP ANALIZI
 46 X Y (Orig).



Sekil 3 G-BANDLAMA ve KARYOTIP ANALIZI
45 X Y (Orig.)

d) Q-Bandlarının Yıkanması :

Bilindiği gibi Q- bandları, boyası uzaklaştırıldığından kromozomların başka bir boya ile boyanıp, çalışmalara devamına olanak vermektedir. Mikroskop altında Q-bandları yönünden kesin bir değerlendirme yapılması zordur. Bu açıdan mutlak surette fotoğraf çekilip, klasik sistemlere göre karyotip yapılmalıdır.

Q-bandlarının yıkanması için bir skalpel yardımıyla lamel dikkatlice uzaklaştırılır (Bir köşesinden hafif bir zorlama ile ayrılır). Preparat 4 saniye süre ile çift destile suda, fiksatif içinde (Ethanol-Asetik asit=3:1 çözeltisi) yıkanır.

Rutin çalışılan laboratuvarlarda genellikle G-bandlama yöntemleri Q-bandlamaya tercih edilmektedir. Ancak daha öncede değinildiği gibi Q-bandlama yönteminde basit, çabuk ve güvenilir sonuçlar alınması ve öte yandan yıkandıktan sonra öteki yöntemlerin uygulanabildiği için bu teknik oldukça avantajlıdır (Rooney and Czepulkowski 1986).

Bulgular ve Tartışma

Gerek Trypsin-Leishmann, gerekse Q-bandlama tekniği ile elde edilen sonuçlar ve bunlara ilişkin karyotip analizleri (Denver sistemi) şekil 1,2,3, ve 4'de sunulmuştur.

Şekillerin incelenmesinden de görülebileceği gibi ve Verma ve Babu (1987)'nin da belirttikleri biçimde; G-bandları, araştırmacılar tarafından kromozomlar tek tek karşılaştırılıp

incelendiğinde, Q-bandlarına göre gerek detay verme ve gerekse karar aşamasında çok daha büyük kolaylıklar sağlamaktadır.

Şekil 1,2,3 ve 4'ün incelenmesinden de görüleceği üzere G-bandları Q-bandlarına göre daha kalıcı ve net olduklarından avantajlıdır. Tartışmayı uzatmamak yönünden ve Babu ve Verma (1987)'de de bildirildiği gibi; 1971'de Paris Konferansında araştırmacılar, Q ve G-bandları açısından kromozomları tek tek ele almış ve band band karşılaştırmışlar sonuçta G-bandlama daha çok revaç toplamıştır.

G-bandlama tekniği UV-optik sistemi ve Floresans mikroskop gerektirmediği ve zamanla bandlar solup kaybolmadığı ve bu suretle daha devamlı (permanent preparat) slaytlar hazırlamaya imkan vermesi açısından çok tutulmaktadır. Şekiller 2 ve 1'in karşılaştırılmasından da görülebileceği gibi optimum bir boyama düzeyi ve trypsin miktarı ayarlaması ile açıklamaya çalıştığımız Trypsin-Leishmann tekniğini gerek tıbbi genetik araştırmalarında da (sintogenetikçiler için) gerekse rutin çalışan genetik laboratuvarlarında daha kesin sonuçlar verme açısından öneriyoruz.

KAYNAKLAR

1. BABU A, VERMA RS (1987) : Chromosome Structure: Euchromatin and Heterochromatin. International Review of Cytology. Vol. 108. Sayfa 1-60.

2. BAŞARAN N. (1983). Tıbbi Genetik. Anadolu Üniversitesi Eğitim, Sağlık ve Bilimsel Araştırma Çalışmaları Vakfı Yayınları. No: 2, Eskişehir.

3. BIELANSKA AL, MAMEISTER L (1988). Higher Resolution Banding Techniques in the Clinical Routine. Clinical Genetics, 33:325-330.

4. HANSMANN I (Prof. Dr.) (1988) Şahsi Görüşmeler. Inst. tür. Humangenetik. Üniversitesi Kliniği Göttingen, Zent. Hyg. and Humangenetik, B.R. Deutschland.

5. LEVINE H (1971). Clinical Cytogenetics. Little, Brown and Company (Inc.) First Edi., Publ. in Great Britain by J. and Ab Churachill, London.

6. ROONEY DE and BH CZYPULKOWSKI (1986). Human mCytogenetics-a Practical approach IRL Press, Oxford. Washington DC., Printed by Information Printing Ltd. Oxford. England.

7. ŞAYLI BS (1986). Medikal Sitogenetik. Yargıçoğlu Matbaası, Ankara.

SERUM LİPOPROTEİNLERİNİN SELÜLOZ ASETAT AGAROS JEL VE POLİAKRİLAMİD JEL ELEKTROFOREZLERİ İLE AYRIŞTIRILMASI ☆

The analysis of serum lipoproteins
with cellulose acetate agarose gel and polyacrylamide
gel electrophoresis

M. AKİF ÇÜRÜK¹

Güneş YÜREGİR²

ÖZET

İnsan serumunda bulunan lipoproteinlerin ayrıştırılması, yüzde değerlerinin hesaplanması ve tiplendirilmesi başta arteroskleroz olmak üzere birçok hastalıkların tanısında ve seyrinde büyük önem taşımaktadır.

Lipoproteinlerin farklı ortamlarda ayrıştırılması, en iyi ayrımı veren, kolay ve tekrarlanabilir bir metodun seçilmesi ve standardize edilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada toplanan örnekler; selüloz asetat, agaroz jel ve poliakrilamid jel elektroforez yöntemleri ile ayrıştırılarak karşılaştırılmıştır. Selüloz asetat ve agaroz jel elektroforez yöntemiyle ayrıştırılan bantlar dansitometrede değerlendirilerek yüzde oranları hesaplanmıştır.

Selüloz asetat ile bantların yüzde oranı sırası ile beta %40±6, prebeta %22±8 alfa % 38±6 iken, agaroz jel ile beta %44±6 prebeta,

%22±8 ve alfa % 34±7 olarak bulunmuştur. İki yöntemle saptanan beta, prebeta ve alfa değerleri arasındaki korelasyon katsayıları ise sırayla 0.789, 0.849, 0.661 olarak hesaplanmıştır. Poliakrilamid jel elektroforez bantları ancak kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Her iki yöntemle saptanan değerler birbirleriyle uyumlu olmasına rağmen kolay ve ekonomik olması nedeniyle selüloz asetat elektroforezi bu çalışmada klinik rutin laboratuvar için en uygun metod olarak önerilmiştir.

ABSTRACT

The analysis, calculation of values in percentage and classification of serum lipoproteins are important in the diagnosis and prognosis of great many diseases, in particular, arteriosclerosis.

The aim of this study in the analysis of lipoproteins in various media was to select and standardize a simple method giving good separa-

☆ Bilim Uzmanlığı Tezi
Bilim Uz., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı
Prof. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

tion and that could be repeated. Cellulose acetate, agarose gel and polyacrylamide gel electrophoresis were used to analyse samples collected for this study and the results were compared. Values were determined by densitometer analysis of the bands obtained in the cellulose acetate and agarose gel electrophoresis and the percentages of the lipoproteins were determined. Polyacrylamide electrophoresis appeared to be a useful method, however, the bands obtained with this method could not be analysed by the densitometer and it was not possible to determine the percentages of the lipoproteins.

While beta was found to be 40 ± 6 %, prebeta 22 ± 8 and alpha 38 ± 6 % with cellulose acetate; beta was found to be 44 ± 6 %, prebeta 22 ± 8 % and alpha 34 ± 7 % with agarose gel in twenty normal subjects. The correlation coefficients between the beta, prebeta and alpha values obtained with both methods were determined

to be 0.789, 0.849 and 0.661 respectively.

Even though the values determined with both methods were similar, since cellulose acetate electrophoresis is easier to perform and more economic, it is proposed to be the most suitable method for use in the routine clinical laboratory.

Giriş

Plazma lipitleri kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve yağ asitlerinden meydana gelmektedir. Bunlar, plazma proteinlerine bağlanarak lipoproteinler şeklinde taşınmaktadır (Tamir et al., 1979). Başlıca dört gruptan meydana gelen lipoproteinler, farklı oranlarda kolesterol, trigliserid, fosfolipid ve protein içermektedir. Normal kişilerden ayrıştırılan lipoproteinlerin bileşim oranları tablo 1' de görülmektedir. (Ernst ve ark., 1985).

Şilomikronlar besinle alınan trigliseridleri içermekte olup elektrofo-

Tablo 1. NORMAL KİŞİLERDEN ELDE EDİLEN LİPOPROTEİN İÇERİĞİ

LİPOPROTEİN SINIF	DANSİTE (g/ml)	ELEKTROFORETİK MOBİLİTE	PROTEİN	İÇERİK (% Ağırlık)			
				TRİGLİSERİD	KOLESTEROL serbest-ester		FOSFOLİPİD
Şilomikronlar	>0.94	Başlangıç	1-2	85-95	1-3	2-4	3-6
VLDL	0.94-1.006	preb	6-10	50-65	4-8	16-22	15-20
LDL	1.006-1.063	β	18-22	4-8	6-8	45-50	18-24
HDL	1.063-1.21	α	45-55	2-7	3-5	15-20	26-32

rezde başlangıç bölgesinde bulunmaktadır. Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) karaciğerde sentez-

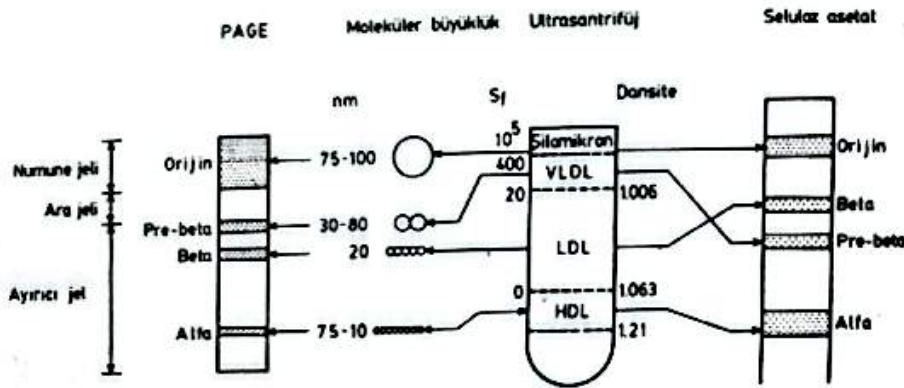
lenen endojen kaynaklı trigliseridleri taşımakta ve elektroforetik ayırımı prebeta olarak adlandırılmaktadır. Düşük dansiteli lipop-

roteinler (LDL) daha çok kolesterol taşımakta olup miktarının artması ateroskleroz riskini artırırken; çoğunluğu protein, fosfolipid ve kolesterolden meydana gelen yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ise bu riski önleyici etki göstermektedir (Ernst ve ark, 1985).

Lipid analizleri yapılarak teşhis edilen hiperlipoproteine-mi, lipoprotein analizleri yapılarak tiplendirilmekte, tedavi ve takibi

ise elektroforezle izlenmektedir. Son yıllarda lipoprotein analizinde çeşitli yöntemler geliştirilmiş olup laboratuvarlarda genellikle selüloz asetat, agaroz jel ve poliakrilamid jel (PAGE) elektroforezleri uygulanmaktadır. Şekil 1'de görüldüğü gibi bu yöntemlerin ayırma kabiliyetleri ve yüzde değerleri arasında bazı farklılıklar bulunmaktadır (Muniz, 1977).

Bu çalışmada, aynı serum ör-



Şekil 1: Lipoproteinlerin elektroforez ve ultrasantrifüj yöntemiyle ayrımı

nekleri yukarıda belirtilen üç yöntemle analiz edilerek, hangi yöntemin daha iyi ayırım verdiği ve bulgular arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Adana'nın Orhan Gazi İlkokulu öğrencilerinden yaşları 9 civarında olan 20 tane öğrencinin 14 saat açlıktan sonra kanları alınarak serumları ayrılmış, aynı gün elektroforezleri çalışılmıştır.

Bu çalışmada lipoproteinler selüloz asetat (Fletcher and Stylian 1969), agaroz jel (Noble 1968), (Papadopoulos and Kintzios 1969) ve poliakrilamid jel (Masket and Levy 1973) elektroforez yöntemleri ile ayrıştırılmıştır. Bu yöntemler sırayla;

A: Selüloz asetat elektroforezi:

Proteinler izolektrik noktalarına bağlı olarak değişik pH'da taşıdıkları yüke göre elektriksel alanda anot veya katoda göç ederek

ayrıştırılır. Bilindiği gibi, lipid-protein kompleksi olan lipoproteinler de aynı esasa göre ayrıştırılıp lipid boyaları ile boyanarak belirlenirler.

Ayırıcılar :

Tampon pH 8.8 : 3,79g barbital (Merck), 15 g sodyum barbital (Merck) ve 8.89 g tris (Merck) bir miktar ılık suda çözülerek litreye tamalanır.

Oil Red O : 0.3 g Oil Red O (Sigma) %70 lik 500 ml metanolde ısıtılarak çözülür ve 34 C de saklanır. Kullanma anında 30 ml boyaya 7 ml 1 N NaOH ilave edilir.

İşlem : Elektroforez tankına (Gelman Instrument Company-USA)350 ml tampon konularak iki kompartmandaki miktar dengelenir. 150x78 mm ebadında (Shandon Southern, England) selüloz asetat kağıtları 5 dakika tampon içerisinde ıslatılır. Whatman 1 kağıdı üzerinde alınan selüloz asetat kağıdına 3 ul lik aplikatörle (ab Instrumenta, Lund Swedan) serum örnekleri tatbik edilir. Selüloz asetat kağıtlar 4cm aralığındaki köprü üzerine alınarak tank içerisine katodik olarak yerleştirilir. Bir saat süreyle 170 Volt akım geçirildikten sonra, hazırlanan taze boya içerisinde bir gece bekletilir. Boya artıkları su ile yıkanarak asetat kağıtları dansitometrede (Gellman Quick Scan, USA) 525 nm dalga boyunda grafiği çizilerek değerlendirilir.

B. Agaroz Jel elektroforezi :

Bu yöntemde de prensip aynı olup selüloz asetat kağıtları yerine agaroz jel plaklar kullanılmakta ve elektroforez işlemi barbital-sodyum barbital (pH 8.6) tamponu kullanılarak yapılmaktadır.

Tampon pH 8.6 : 2.79 g barbital, 15.4 g sodyum barbital bir miktar ılık suda çözülerek 1500 ml'ye tamamlanır.

Fiksasyon çözeltisi : 5 ml konsantrite asetik asit ile 95 ml % 70'lik etil alkol karıştırılarak hazırlanır.

Oil Red O : 0.3 g Oil Red O % 60'lık etanolde magnetik karıştırıcı yardımıyla çözülerek hazırlanıp 37 C saklanır.

İşlem : 100 ml tampon içerisinde 0.8 g agaroz ısıtılarak çözülür. 8x8 cm ebadındaki cam plaklar önce %0.8 lik agaroz ile astarlanır, kurutulduktan sonra 2 mm kalınlığında agaroz ile kaplanarak 15 dakika oda ısısında bekletilir. 15 ul serum alacak şekilde açılan oluklara örnekler otomatik pipetle (Gilson p-20) tatbik edilir. Selüloz asetat elektroforezindeki gibi hazırlanan tanka katodik olarak yerleştirilen plaklardan 3 saat süreyle 200 Volt akım geçirilir. Elektroforez bitiminde plaklar fiksasyon çözeltisi ile 30 dakika fiks edilir. 80 C edüvde 20 dakika inkübe edilerek Oil Red O boyasında 6 saat bekletildikten sonra 60 C etüvde şeffaflştırılır. Dansitometrede 520 nm dalga boyunda grafiği çizilerek değerlendirilir.

C. Poliakrilamid Jel elektroforezi (PAGE)

Elektroforez ve jel filtrasyonunun bileşiminden oluşan bu yöntemle lipoproteinler elektriksel yüklerine ve molekül büyüklüklerine göre ayrıştırılmaktadır. Davis ve Ornstein'in metodu modifiye edilerek kullanılmıştır (Masket and Levy 1973).

Poliakrilamid jelin stok çözeltilerinin hazırlanışı :

Solüsyon A : 48 ml 1 N HCl içerisinde 36.3 g Tris (Hidroksimetil aminometan) eritilerek üzerine 0.23 ml TEMED (N,N,N',N'Tetrametiletilediamin) ilave edilir.

Solüsyon B : 48 ml 1 N HCl içerisinde 5.89 g tris eritilir üzerine 0.46 ml TEMED ilave edilir.

Solüsyon C: 12 g akrilamid ve 2,5 bis akrilamid bir miktar saf suda eritilerek hacmi 100 ml tamamlanır.

Solüsyon D: 10 g akrilamid ve 2,5 g bis akrilamid bir miktar saf suda eritilerek hacmi 100 ml tamamlanır.

Solüsyon E : 4 mg riboflavin 100 ml saf suda eritilerek hazırlanır.

Solüsyon F : 0.14 amonyum persulfat 100 ml saf suda eritilerek hazırlanır.

Solüsyon G : 1 ml etilen glikol üzerine 19 ml saf su ilave edilir. Bu karışım Sudan black ile doyurulur, üzerine 0,2 ml tween 20 ilave edilir.

Tampon pH 9,1 : 144 g glisin bir miktar saf suda çözülerek hacmi bir litreye tamamlanır.

Poliakrilamid Jel'in hazırlanışı

Ayırma jeli %3 : 1 hacim A., 2 hacim D, 1 hacim E, 4 hacim F bir hacim saf su karıştırılarak hazırlanır ve aynı gün kullanılır.

Ara jeli %2,5 : 1 hacim E, 2 hacim D, 1 hacim E, 4 hacim saf su karıştırılarak hazırlanır. + 4 C saklanarak 15 gün süreyle kullanılabilir.

Numune jeli %2,5 : 1 hacim B, 2 hacim D, 1 hacim G, 3 hacim saf su karıştırılarak hazırlanır. + 4 C de 15 gün süreyle kullanılabilir.

İşlem : 0. 5x7 cm çapındaki cam boruların bir ucu parafilmle kapatılarak spora dizilir. Her tüpe 0.7 ml ayırma jeli , üzerine hava ile teması önleyecek kadar saf su konur. Floresan lamba önünde 45 dakika polimerleşmesi beklenir. Su tabakası alınarak yerine 0.1 ml ara jjel ilave edilip üzerine saf su konularak 25 dakika floresan lamba önünde bekletilir. Küçük bir tüp içerisinde 0.2 ml numune jeli ile 25 ul örnek serum karıştırılır. Polimerleşen tüpün üzerindeki su alınarak yerine küçük tüpteki numune jeli konur. Tüpün üzerine su ile kapatılarak aynı şekilde 25 dakika polimerleşmesi beklenir. Numune tüpleri tanka yerleştirilerek tankın alt ve üst bölümleri tampon ile doldurulur. Oda ısısında 30 dakika süreyle tüp başına 5 mA akım verilerek elektroforez işlemi tamamlanır.

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olup Sigma (USA) ve Merck (GERMANY) firmalarından sağlanmıştır. Deney sonuçları aritmetik ortalama \pm stan-

dart sapma olarak sunulmuştur ($X \pm SD$) Bulgular arasındaki regresyon doğruları ve korelasyon katsayıları Ç.Ü. Bilgi İşlem Merkezi Minitab paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular

Çalıştığımız örneklerin hiçbirinde silomikron bantı görülmemiştir. Diğer lipoprotein bantları mevcut olup kalitatif karşılaştırmada renk yoğunluğu yönünden uygunluk göstermektedir.

PAG elektroforezinde jel dansitometresi olmadığı için yüzde değerleri hesaplanamamıştır. Selüloz asetat ve agaroz jel elektroforezleri Helena Quic Scan dansitometrede değerlendirilip yüzde miktarları hesaplanarak ortalama (x) ve standart sapmaları (S.D.) Tablo II'de verilmiştir.

Yüzde değerleri hesaplanan beta, prebeta ve alfa değerleri arasında re-

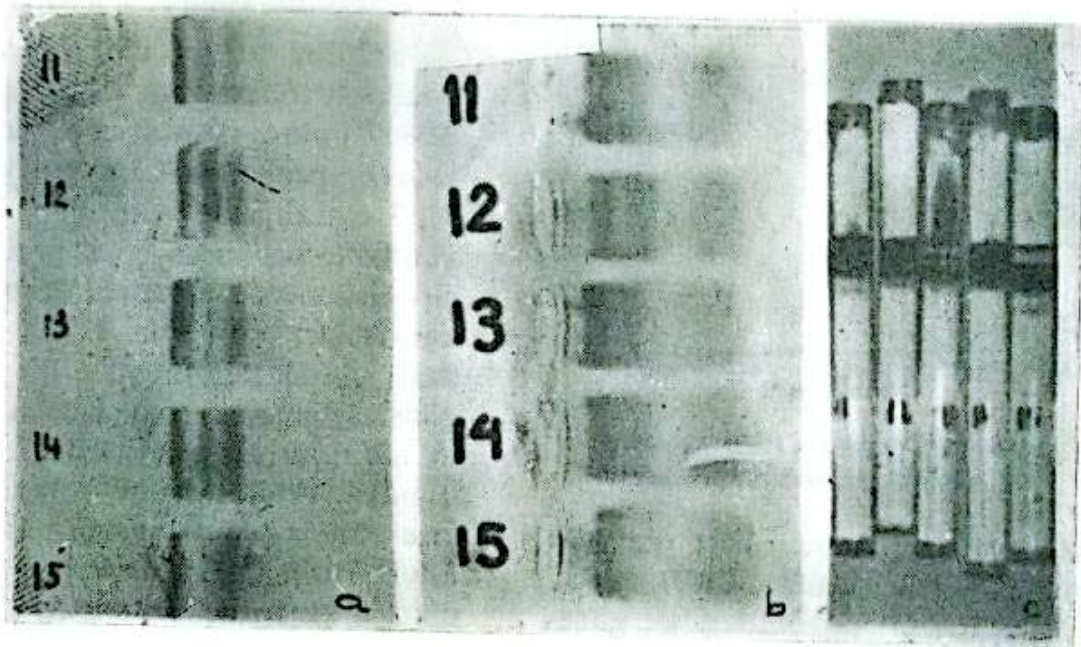
Tablo 2: Örneklerin metodlara göre $x \pm S.D.$ değerleri.

Lipoprotein Fraksiyonları	Selüloz Asetat Elektroforezi	Agaroz Jel Elektroforezi
	% $x \pm SD$	% $x \pm SD$
Beta	40 \pm 6	44 \pm 6
Prebeta	22 \pm 8	22 \pm 8
Alfa	38 \pm 6	34 \pm 7

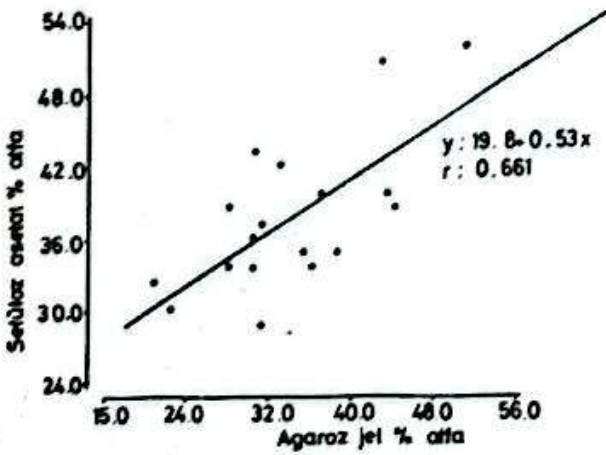
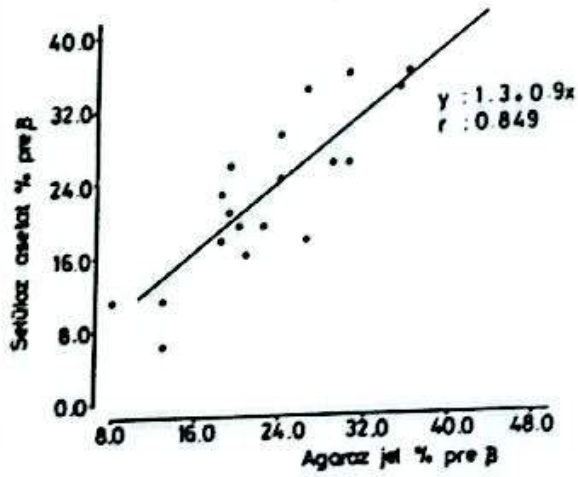
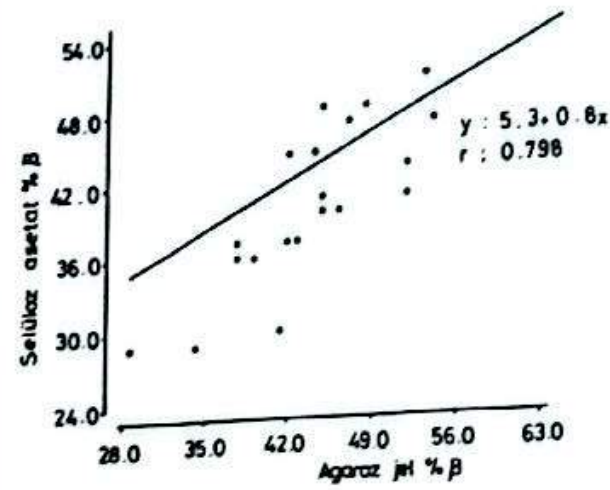
gresyon doğruları çizilmiş ve korelasyon katsayıları hesaplanmıştır (şekil 3).

Tartışma

Bu çalışmada lipoproteinler üç ayrı elektroforetik yöntemle ayrıştırılmıştır. Selüloz asetat ve agaroz jelde lipoprotein fraksiyonları anoda doğru beta, prebeta ve alfa sırasıyla yürürken



Şekil 2: Aynı örneklerin, a) selüloz asetat, b) agaroz jel ve c) PAG elektroforezleri.



Şekil 3: Beta, prebeta ve alfa'nın regresyon doğrulan ve korelasyon katsayıları

PAGE de prebeta, beta ve alfa sırasıyla ayrılır (Muniz, 1977), PAGE de lipoprotein molekülleri jel gözenekleri arasından geçerek ilerle-

diğinden molekülün büyüklüğü mobiliteyi etkilemektedir.

Lipoproteinler PAGE ile ayrıştırılmadan önce Sudan Black ile boyandığı için elektroforez esnasında fraksiyonların ayrıldığı görülmektedir. PAGE ile lipoprotein molekülleri daha net bir şekilde ayırmak mümkün olmaktadır. Selüloz asetat ve agaroz jel plaklar elektroforez bittikten sonra Oil Red O ile boyanmakta ve dansitometrede yüzde değerleri tayin edilebilmektedir.

Çalışmamızda 20 örnek bu üç yöntemle ayrıştırmış olup selüloz asetat ve agaroz jel elektroforezleri Quick Scan dansitometrede değerlendirilerek fraksiyonların yüzde değerleri bulunmuştur. PAGE ise Quick Scan dansitometrede değerlendirilmediği için elektroforezdeki bantların rengi ve ayırım yeteneği dikkate alınarak karşılaştırılmıştır. Sonuçların birbiri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Selüloz asetat elektroforezi ile beta 40 ± 6 , prebeta 22 ± 8 ve alfa 38 ± 7 bulunurken agaroz jelde beta 44 ± 6 , prebeta 22 ± 8 ve alfa 34 ± 7 olarak elde edilmiştir. Bu iki yöntemle saptanan beta, prebeta ve alfa değerleri arasındaki korelasyon katsayıları sırasıyla 0,789 0,849, 0,661 olarak bulunmuştur. Bu sonuca göre iki yöntemin sonuçlarının uyumlu olduğu görülmektedir. Selüloz asetat elektroforezinin kolaylığı ve kısa sürede yapılabilmesi nedeniyle klinik rutin laboratuvar için uygun olduğu kararına varılmıştır.

KAYNAKLAR

ERNST J, SCHROEDER MD, ROBERT, LEVY MD (1985). Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. N Engl J Med 312:1300

FLETCHER MJ STYLION MH (1970). Simple method for separating serum lipoproteins by electrophoresis on cellulose acetate. Clin Chem 16: 362

MASKET MH LEVY RI (1973). The use of polyacrylamide gel electrophoresis in differentiating type I hyperlipoproteinemia. J Lab Clin Med 80:794

MUNIZ N (1977) Measurement of

plasma lipoproteins by electrophoresis on polyacrylamide gel. Clin Chem 23:1826

NOBLE RP (1968) Electrophoretic separation of plasma in agarose gel. J Lipid Res 9:693

PAPADOPOULOS NM, KINTZIOS JA (1969) Determination of human serum lipoproteins patterns by agarose gel electrophoresis. Anal Biochem 30:421

TAMİR I, RIFKIND BM, LEVY RI (1979) Measurement of lipids and evaluation of lipid disorders. In Todd-Sanford-Davidson; Clinical Diagnosis and Management. 16th ed. London W B Saunders Company 189-227

AKCİĞER KANSERİNDE SİGARA RİSK FAKTÖRÜNÜN
HESAPLANMASINDA YENİ BİR YÖNTEM

A Novel method in calculating lung cancer risk of cigarette smokers

Candaş TUNALI¹ Nijad BİLGE² Osman Aldemir³

ÖZET

1984-86 yıllarında İstanbul Çapa onkoloji Enstitüsünde akciğer kanseri tanısı almış 732 olgu retrospektif olarak incelendi. Sigara kullanımı ile değişik tip primer akciğer kanserleri arasındaki ilişki araştırıldı. Elde olunan sonuçlar aşağıdadır: 1- Squamoz ve küçük hücreli akciğer kanseri insidansının indifferansiye (küçük hücreli dışı) ve adenokarsinom olgularına göre; fazla miktarda sigara kullananlarda belirgin olarak yüksekliği saptanmıştır. 2- Adenokarsinom olguları oransal olarak kadınlarda erkeklerden daha sıktır. 3- Akciğer kanseri oluşumunda sigara kullanım süresinin uzumluğu, günde kullanılan sigara sayısına göre daha büyük risktir.

ABSTRACT

732 lung cancer patients retrospectively studied at the Istanbul Çapa Oncology Institute in 1984-86. The relationship between cigarette smoking

and different type of primary lung cancers were examined. The results obtained were as follows: (1) it was significantly higher among heavy cigarette smokers than undifferentiated (non small cell) and adenocarcinoma more common lung cancer in women than in men. (2) As a risk factor, the number of smoking is much more related to cancer than the number of cigarettes smoked per day.

Giriş

Tütün kullanımının burunda polipoid lezyona neden olabileceği XVIII. yüzyılda düşünülmüş olup, sigara kullanımı ile primer akciğer kanseri oluşumu arasındaki ilişki ise 1939 yılında ortaya çıkmıştır (Redmond 1970)

Son 50 yıldır sigaranın, akciğer karsinomu dışında; oral kavite, larenks, özefagus, mesane, böbrek, pankreas, serviks uteri karsinomlarının oluşmasında da etkisi ince-

1. Yard. Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Adana
2. Prof. Dr., i.ü. Çapa Onkoloji Enstitüsü Müdürü, İstanbul
3. Prof. Dr., i.ü. Çapa Onkoloji Enstitüsü, İstanbul

lenmiş ve çoğunda anlamlı bulunmuştur. Bugün kabul edilebilir bilimsel organizasyonların tümünde, tütünün insan kanserlerinin oluşmasında majör etyolojik etken olduğu vurgulanmaktadır (Sandler ve ark. 1985)

Sigara ile akciğer kanseri ve türleri arasındaki ilişkide; başlama yaşı, kullanılan süre, miktar, kullanım şekli ve tütünün cinsi araştırılmıştır. Ayrıca immunité, nutrisyonel faktörler, diğer karsinojenler ve pasif etkilenim konusunda yoğun çalışmalar yapılmaktadır (Steinfeld 1985).

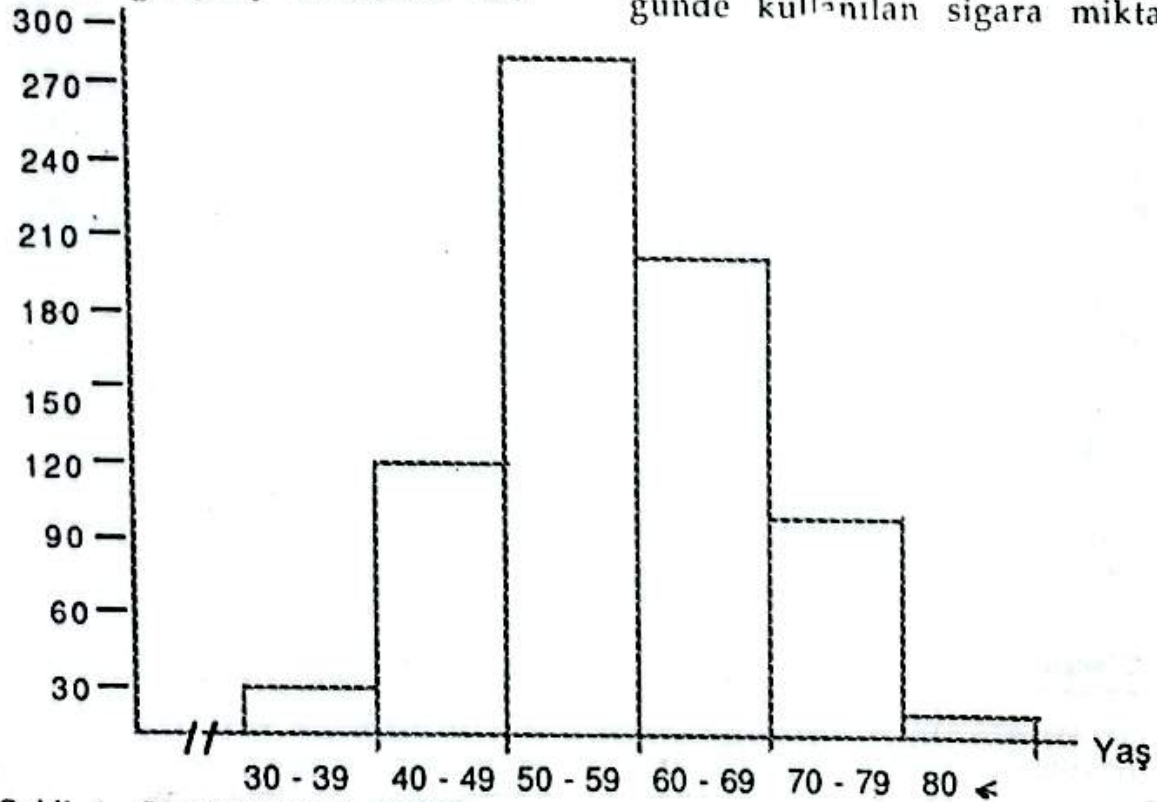
Akciğer karsinomunun etyolojisi günümüzde hala bilinmemesine karşın, multifaktöryel karsinojenlerden en önemlisi olan ve son yıllarda gelişmiş ülkelerde kul-

lanılmaması yönünde büyük kampanyaların sürdürüldüğü tütünün akciğer karsinomu oluşundaki etkisi Türkiye bazında, özellikle başlama yaşı, kullanılan miktar ve süre açısından detaylı olarak incelenip; elde olunan sonuçların farklılıkları istatistiksel olarak irdelenip (Mantel 1963); metamatiksel formülizasyona gidilmeye çalışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

1984-86 yıllarında İstanbul Üniversitesi Çapa Onkoloji Enstitüsünde sitolojik veya histopatolojik olarak primer akciğer karsinomu tanısı almış 732 olgu retrospektif olarak incelenmiştir.

Olgular yaş, cins, sigaraya başlama yaşı, sigara kullanım süresi, günde kullanılan sigara miktarı



Şekil 1. Olguların yaş grafiği.

yönünden ele alınmıştır. Bu bulguların birbiri ve karsinomun cinsi (squamos, adeno, indiferansiye ve küçük hücreli) ile olan ilişkisi karşılaştırılmıştır.

Olguların yaş dağılımı şekil 1'de açıklanmıştır. En genç olgu 30, en yaşlı olgu 84 yaşındadır. Yaş ortalaması 57, median yaş 58'dir. 732 olgunun 37'si kadın olup, kadın/erkek oranı 0,053 dür.

Hiç sigara kullanmamış 42 olgunun (%5,7)yarısı kadın,yarısı erkektir.Son bir seneden önce sigarayı bırakmış olgular ile pipo veya puro kullanmış olgular inceleme dışında bırakılmışlardır.Tüm olguların sigara kullanımı devamlılık göstermektedir.

Sigaraya başlama yaşı dört grup altında ele alınmış olup, I. grup < 17, II. grup 18-22, III. grup 23-27, IV. grup > 28'dir. 13-34 yaş arasında dağılım göstermektedir. Ortalama başlama yaşı 21'dir.

Sigara kullanım süresi dört ayrı histopatolojide; 7 grup altında ele alınmıştır (17>-43<yıl).

Günde kullanılan sigara adedi yine dört ayrı histopatolojide 5 grup altında incelenmiştir (10>-50< adet/gün).

732 olgunun tümüne histopatoloji veya sitolojik olarak tanı konmuş olup,474'ü(%64,7)squamos,108'i (%14,7)adeno,42'si (%5,9) indiferansiye (küçük hücreli dışı),108'i (%14,7)küçük hücreli karsinomdur.

İncelemelerdeki kıyaslamalar "X" analizi ve "P" anlamlılık derecesine göre değerlendirilmiştir.

Olguların dağılımı daha çok Marmara bölgesini içermektedir ve hastane bazında incelenmiştir.

Bulgular

Olguların dağılımları ve yüzdeleri,yaşın artması ile artmaktadır.Son nüfus sayımındaki Marmara bölgesi sonuçlarına (Türkiye istatistik yılı 1987) dayanılarak 30 yaş üzerindeki her dekatta yaşayan popülasyona göre düzenlendiğinde,bu artışın daha anlamlı olduğu ortaya çıkmaktadır.(Tablo I)

TABLO I: Olguların yaş dağılımı

Yaş	30-39	40-49	50-59	60≤	Toplam
Olgu	30	122	183	297	732
%	4,1	16,4	38,4	41,1	100
Düzenlenen %	2,6	12,6	41,6	43,2	100

Marmara bölgesi 40-49,50-59 ve 60<yaş grubundaki popülasyon 30-39 yaş grubuna bölündüğünde 1,2-1,7 ve 1,68 düzeltme faktörleri elde olunmuştur ve olgular bu kat-sayılar ile çarpıldıktan sonra yüzdeleri alınmıştır

Sigaraya başlama yaşı yönünden olgular değerlendirildiğinde; Tablo II'de görüldüğü üzere olguların 1/4'ü 17,%90'ı 28 yaş ve altında sigaraya başlamışlardır. 22 yaşın altında ve 13 yaşın üstünde sigaraya başlamış gruplarda histopatolojik dağılımın bir

diğerine göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($\chi=1,32, p<0,15$).

Araştırmamızdaki 732 olgunun 42'si (%5,7) hiç sigara kullanmamışlardır. Bu oran kadınlarda % 56,7, erkeklerde %3'dür. Ayrıca

Tablo II: Sigaraya başlama yaşı yönünden olguların dağılımı.

Sigaraya başlama yaşı	≤17		18-22		23-27		≥28		Toplam
	olgu	(%)	olgu	(%)	olgu	(%)	olgu	(%)	
Squamos	118	(26,3)	151	(33,7)	116	(26,0)	63	(14,0)	448
Adeno	22	(22,4)	43	(43,9)	19	(19,4)	14	(14,3)	98
Küçük hücreli	25	(24,5)	39	(38,2)	31	(31,6)	6	(5,8)	102
İndiferansiye	9	(21,4)	13	(31,0)	9	(21,4)	11	(26,2)	42
Toplam	174	(25,2)	246	(35,6)	176	(25,6)	94	(13,6)	690

adenokarsinom olgularında sigara kullanmayanların oranı % 9,2 olup diğer histopatolojilere göre farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır. ($\chi= 17, p< 0,005$). Aynı şekilde sigara kullanmayan 10 aden-

okarsinom olgusunun 9'unun kadın olması da dikkati çeken diğer bir husustur. Tablo III'de olguların dağılımı detaylı olarak görülmektedir.

Tablo III: Sigara kullanmayan olguların dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam	%
Squamos	10/19	16/455	26/474	5,4
Adeno	9/10	1/98	10/108	9,2
Küçük hücreli	2/6	4/102	6/108	5,5
İndiferansiye	0/2	0/40	0/42	-
	21/37 (%56,7)	21/695 (%3)	42/732	5,7

70 yaş ve üzerindeki 110 olgudan 14'ünün (8k+6E) (%12,7) sigara kullanmamasına karşın; 70 yaşın altındaki 622 olgudan 28'i (13K+15E) (%4,5) sigara kullanmamaktadır. Yukarıdaki farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır ($X=12$, $p<0,004$).

Sigara kullanım süresi gözönüne alındığında tablo IV'de görüldüğü üzere 22 yıl ve altında sigara kullananların oranı squamoz ve küçük hücreli karsinomlu olgularda sırasıyla %3,1 ve %3,7 olmasına karşın; adeno ve indiferansiye karsi-

nomlu olgularda % 24 ve %23,8'dir.

Günde kullanılan sigara adedine göre değerlendirme yapıldığında squamoz hücreli karsinom olgularının % 34,6'sı adenokarsinom olgularının %30,6'sı, küçük hücreli karsinom olgularının %31,4 indiferansiye karsinom olgularının ise % 28,6'sı, 2 paket ve üzerinde sigara kullanmışlardır. Bu değerlendirmeler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($x=1,58$, $p>0,1$). Detaylı açıklama tablo V'de görülmektedir.

Tablo IV: Sigara kullanım süresi yönünden olguların dağılımı

Sigara Kullanılan yıl	≤17	18-22	23-27	28-32	33-37	38-42	≥43	
Squamoz	4	10	32	87	103	90	122	448
Adeno	12	14	13	17	10	11	21	98
Küçük Hücreli	2	2	13	19	22	20	24	102
İndiferansiye	4	6	6	7	6	6	7	42
Toplam	22	32	64	130	141	127	174	690

Tablo V: Günde kullanılan sigara adedine göre olguların dağılımı

Sigara Kullanılan yıl	≤10	20	30	40	≥50	
Squamoz	4	203	86	115	40	448
Adeno	6	43	19	21	9	98
Küçük Hücreli	-	45	25	21	11	102
İndiferansiye	-	17	13	10	2	42
Toplam	10	308	143	167	62	690

Akciğer karsinomunun gelişmesine kadar geçen sigara kullanım süresi, günde kullanılan sigara miktarı ile kıyaslandığında, squamoz hücreli karsinom olgularında günde 1 paket sigara kullanan grupta ortalama sigara kullanım süresi 38,3 yıl olmasına karşın, 2 paket sigara kullanan grupta bu süre 34,1 yıldır. Squamoz, indiferansiye ve küçük hücreli karsinom olguları birlikte değerlendirildiğinde günde 1 paket sigara kullanan grupta ortalama sigara kullanım süresi 37,6; 2 paket sigara kullanan grupta ise bu süre 33,8 yıldır. Bu verilere göre süre ile miktarın doğru orantılı olmadığı rahatlıkla söylenebilir. Bu nedenle heriki faktör birlikte değerlendirilip artanriske göre olgular 5 grupta toplanmışlardır. I. grup hiç sigara kullanmamış olguları, II. grup 22 yıl ve daha az süre iye günde 20 adet veya daha fazla sigara kullanmış olguları, IV. grup 23-42 yıl süre ile günde 40 adetten daha az sigara kullanmış olguları, V. grup ise 23-42 yıl süre ile günde 40 adet ve daha fazla sigara kullanmış olgular ile 43 yıl ve daha

uzun süre sigara kullanmış olguları içermektedir. Her gruptaki olguların değişik histopatolojilere göre dağılımı ve yüzdeleri tablo VI'de açıklanmıştır.

İndiferansiye karsinom olgularının III. grupları ile VI-V. grupları; squamoz ve küçük hücreli karsinom olgularının aynı grupları ile karşılaştırmasında, III. risk gruplarının %41,7'si squamoz, %37,5'i adeno, %10,4'ü küçük hücreli, %10,4'ü indiferansiye karsinom iken; IV-V risk gruplarının %68,1'i squamoz, %11,2'si adeno, %15,7'si küçük hücreli, %5'i indiferansiye karsinomdur.

Tartışma

İnsidansı sigara kullanımı ile artan akciğer kanseri en az 20 yıllık bir latent periyottan sonra 40-70 yaşlarında ortaya çıkmaktadır (Steinfeld 1985). Çalışmamızda da sigaraya başlama yaşı ortalama 21 olarak bulunmuş olup, olguların %90'ından fazlasında akciğer kanseri 40 yaşın üzerinde saptanmıştır.

Tablo VI Risk gruplarına göre olguların dağılımı.

Risk grupları	I olgu (%)	II olgu (%)	III olgu (%)	IV olgu (%)	V olgu (%)
Squamoz	26-(5,5)	5-(1)	9-(2)	173-(36,5)	261-(55)
Adeno	10-(9,3)	13-(12)	13-(12)	35-(32,4)	37-(34,3)
Küçük Hücreli	6-(5,5)	1-(1)	3-(2,8)	47-(43,5)	51-(47,2)
İndiferansiye	-	7-(16,7)	3-(7,1)	14-(33,3)	18-(42,9)
Toplam	42- (5,7)	26-(3,6)	28-(3,8)	269-(36,8)	367-(50,1)

Küçük hücreli karsinom olgularının sigaraya başlama yaş ortalaması en düşük indifferansiye karsinom olgularının ise en yüksek bulunmuş olmasının karşın sigaraya erken ve geç başlamanın akciğer kanserinin değişik histopatolojilerinde anlamlı bir farklılığı görülmemiştir.

Olgularımızın kadın/erkek oranı 0.053'dür. Çalışmamızdaki sigara kullanmamış kadınların oranı da erkeklere göre 19 kat daha fazladır. 15539 olgunun incelendiği literatürde (Waterhouse 1974) 13610 erkek olguya karşın 1929 kadın olgu bulunmuş olup, oran 0.14'dür. Çalışmamızdaki sigara kullanmamış olguların oranı da erkeklere göre 19 kat daha fazladır. Bu durum örf, adet ve geleneklerimizden dolayı kadınların sigara kullanma alışkanlığının ve hava kirliliğine maruz sanayi kesimindeki oranın düşük olmasına bağlanabilir.

Squamos ve küçük hücreli karsinom olguları adenokarsinom olguları ile karşılaştırıldığında sigara kullanım süresi yönünden anlamlı farklılık bulunmasına karşın, kullanılan miktar yönünden kıyaslandığında bu farklılık azalmaktadır. Bu durumu açıklayabilmek amacı ile olgular risk grupları şeklinde incelendiğinde adenokarsinom olguları ile birlikte indifferansiye karsinom olgularında da istatistiksel olarak anlamlı şekilde squamos ve küçük hücreli karsinom olgularına göre daha kısa süre ve daha az miktarda sigara kullananların oranı yüksek bulunmuştur. Bu

sonuca göre adeno ve indifferansiye karsinom olgularının etyopatogenezindeki sigara faktörünün, squamos ve küçük hücreli histopatolojilere göre daha düşük olduğu söylenebilir.

Bir araştırmada (Steinfeld 1985) adenokarsinomun sigara ile muhtemelen ilişkisinin olmadığı ve kadınlarda daha fazla görüldüğü söylenmekte; bir başka araştırmada ise (Kabat, Wynder 1984) squamos karsinom olgularının yüzdesi, sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre 24.6'dan 60.3'e çıkarken, adenokarsinom olgularının yüzdesi 68.6'dan 34.7'ye indifferansiye olguların yüzdesi ise 6.7'den 5'e inmektedir.

Kullanılan miktar 1 paketten 2 pakete çıktığında (iki misli arttığında) adenokarsinom dışı karsinomalarda sigara kullanım süre ortalaması 37.6-38.3 yıldan 33.8-34.1 yıla inmektedir. Bu durumu açıklayabilmek için yaptığımız hesaplamalarda;

$$\text{Log (günde kullanılan sigara sayısı)} \quad \frac{\text{Log } 40}{\text{Log } 20} = 1.23$$

$$\text{(Sigara kullanım süresi, yıl olarak)} \quad \frac{(34.1)^2}{(38.3)^2} = 1.23$$

eşitliği ortaya çıktı. Formülü geliştirirken 20 yıl süre ile 1 paket sigara kullanılmasını minimum seviye kabul ettiğimizde "k" katsayısı 1/5,2 bulundu.

$$\text{Risk faktörü (RF)} = \frac{\text{Log } N \times T^2}{100 k}$$

N= Günde kullanılan sigara sayısı (» 20)

T= Yıl olarak sigara kullanım süresi (≥ 20)

Risk faktörü tablo VII'de mümerik olarak açıklanmıştır.

Tablo VII: Risk faktörü tablosu

T : N	20	30	40	≥ 50
≥ 45 :	5,06	5,72	6,23	6,57
40 :	4,00	4,52	4,92	5,20
35 :	3,06	3,46	3,77	3,97
30 :	2,25	2,54	2,77	2,92
25 :	1,56	1,76	1,92	2,03
20 :	1,00	1,13	1,23	1,30

Benzer bir çalışmada (Lubin et al 1984) risk faktörü 1-29 yıl süre ile günde 10-19 sigara kullanan grupta 1.0 iken; 40 yılın üzerinde günde 30 ve daha fazla sigara kullanan grupta 4.1'e çıkmaktadır

4269 otopsi üzerinde yapılan bir araştırmada (Mori ve Sakai 1984) günde 1-19 adet sigara kullanmış olgular grubunda akciğer kanseri %7 oranında iken, 20-39 adet sigara kullanmış olgularda %11.3'e, >40 adet sigara kullanmış olgularda da %18.3'e çıkmaktadır.

Yukarıdaki sonuçları bizim formüle uygularsak (Log 11.3'e, > 40 adet sigara kullanmış olgularda da %18.3'e çıkmaktadır.

Yukarıdaki sonuçları bizim formüle uygularsak (Log 11.3/Log 7=1.25; Log 18.3/Log 11.3=1.2) bizim sonuçlarımıza (1.23 çok yakın değerler elde ederiz.

Bu çalışmamızdan çıkan sonuca göre sigarayı azaltmanın akciğer kanserinin oluşmasını önlemede pek etkisi olmadığını; tamamen bırakılmasının gerekliliğini söyleyebiliriz. kullanılan miktar ile risk arasındaki "dose-response" ilişkisi hemen hemen tüm araştırmalarda gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

KABAT ÇC and WYNDER EL (1984). Lung cancer in nonsmokers.

Cancer 53; 1214-1221.

LUBIN JH et al (1984). Patterns of Lung cancer risk according to type of cigarette smoked. Int. J. Cancer 33; 569-576.

MANTEL N (1963). Chi-square test with one degree of freedom: Extension of the Mantel Heenszel procedure. J. Amer. Stat. Ass. 59; 690-700.

MORI W and SAKAI R (1984). A study on chronologic change of the relationship between cigarette smoking and Lung cancer based on autopsy diagnosis. Cancer 54: 1038-1042.

REDMOND DE (1970). Tobacco and cancer: The first clinical report, 1761. New Eng. J. Med. 2820 18-23

SANDLER DP, WILCOX AJ, EVERSON RB (1985). Cumulative effects of lifetime smoking on cancer risk. Lancet i: 312-317.

STEINFELD JL (1985). Smoking and Lung cancer. A milestone in awareness. JAMA 253: 2995-2997.

TÜRKİYE İSTATİSTİK YILLIĞI
(1987). Başbakanlık devlet istatistik
enstitüsü. Ankara.

WATERSHOUSE JAH (1974).
Cancer-handbook of epidemiology and
prognosis. Churchill Livingstone
Edinburgh and London. 132-134.

SİGARANIN AKCİĞER KANSERİNDEKİ ETKİ MEKANİZMASI

The role of smoking in the development of lung cancer

Tümer ULUS

ÖZET

Akciğer kanserlerinin gelişiminde pek çok etyolojik sebep vardır. Pek çok akciğer kanseri sigara içimine bağlanır. Tütünün tüm çeşitleri alfa ışını saçan Po 210 radioisotopu ve bunun derivesi olan Pb210 içerir. Sigara dumanındaki insolubl-radioaktif partiküller solu duğunda, aerodinamik faktörlerin bir neticesi olarak öncelikle bronş bifürkasyonlarına toplanırlar. İçicinin hayatı boyunca duman yoğun bir alfa radyasyon kaynağı oluşturur. Bronş bifürkasyonlarında metaplastik ve premaling epitel lezyonları sıktır.

ABSTRACT

There are many etiological factors in the development of lung cancers. Most lung cancers are attributable to cigarette smoking. All varieties of tobacco contain the alpha emitting radioisotope Po 120 and its precursor Pb 201. When the insol-

uble radioactive particles in cigarette smoke are inhaled, they are deposited primarily ferancially at the bronchial bifürcations as a result of aerodynamic factürs. Continued smoking provides a constant source of intense alpha radiation during the life of the smoker. Metaplastic and premalignant epithelial lesins are most common at the bifürcations of bronchi.

Kanserin oluşmasında bugüne değin değişik etiyolojik faktörleri sürülmüştür. Bunların önem sıralarını saptamak güçtür zira bir bölgeden diğerine cinsler arasında ve zaman süreci içerisinde faktörlerin önem sıraları değişebilir.

Bugüne dek yapılan araştırmalarda sigara içimi ile akciğer kanseri arasında bağlantı saptanmıştır. Otopsi bulgularında içmeyenlere oranla yüksek oranda akciğer kanseri görülmüştür. Gene bu sigara sayısı, içim ve sigaranın kalitesi ile dahi orantılı olduğu

görülmüştür.

Onaltıncı yüzyıldan beri Almanya'da Schneeberg, Çekoslavakyada Joachimshal madenlerinde çalışan işçilerde meydana gelen akciğer rahatsızlıklarının ölümle sonuçlandığı bilinmekteydi. Bu konuda B.M.Fried tarafından akciğer kanserinden ölen tüm işçilerin klinik belirtiler başlamadan önce tahminen onyediyıl süre ile madende çalışmış oldukları saptanmıştır. Onüç yıldan daha az çalışan işçilerin hiçbirinde akciğer kanseri saptanmamıştır. Onyediyıl çalışan işçilerin bu süre içerisinde yakın düzeyde radyoaktif radon dumanı solunum yolu ile almaları sonuçtan sorumlu tutulmuştur (Auerbach 1961).

Auerbach ve arkadaşları postmortem 117 erkekte trake obronşial sistem üzerinde histopatolojik çalışma yapmışlar ve bu çalışma sonucunda 4 tip histopatolojik değişiklik saptamışlardır.

- 1- Bazal hücre hiperplazisi
- 2- Stratifikasyon
- 3- Yassı epitel metaplazisi
- 4- İn situ karsinom

Postmortem incelenen bu grubun otuzdördünde ölüm nedeni olarak akciğer kanseri saptanmış ve bunların uzun süre sigara kullanma alışkanlığı olduğu retrospektif olarak anlaşılmıştır. Ölen seksen üç hastanın postmortem incelenmesinde ise kanser dışı nedenle öldükleri ve bunların geçmişe dönük araştırmalarında da sigara içme alışkanlığının olmadığı bildirilmiştir (Mori 1984).

Radyasyonun akciğer kanserinde en önemli etiyolojik faktör olduğu Martell tarafından "Proceeding of the National Academy of Science"da bildirilmiştir (Martel 1974).

Tütünün tüm cinsleri alfa ışın yayıcı Po 210 radizotopu ve bunun derivesi Pa 210 içerir. Tütün yaprakları üzerinde toprak depolarından toplanan radyoaktif partiküller sigara dumanının ara ve yan dumanlarında bulunur (Little 1962, Radford 1964),

Auerbach ve arkadaşlarının incelediği sigara içicilerinin %100'ünde metaplazi bulunduğu kanıtlanmıştır. Metaplazik epitelyal lezyonlar bronkusların bifürkasyonlarında oldukça sıktır. Sağlıklı akciğerlerde bronş bifürkasyonlarında mukus transportu azdır. Metaplazinin olduğu bifürkasyonlarda mukus transportu oldukça güçlenmiştir (Wold ve ark.1974)

Sigara dumanındaki radyoaktif partiküller içe çekildiği zaman aerodinamik faktörlere bağlı olarak tercih bronşial bifürkasyonlarda toplanır. Burada birkaç ay boyunca radyoaktif ışınma olur ve metaplastik epitelyum alfa radyasyonuna maruz kalır. Devamlı sigara içme kişinin hayatı boyunca yoğun alfa radyasyonu almasına sebep olur.

Aktif ve Pasif içiciler için ikinci radyasyon kaynağı radon ve bunun türevi radyoizotoplardır. Radon ve türevleri topraklar ve yapı malzemelerinden kaynaklanır ve oda içinde dışardakinden on kat daha yoğundur. (Martell 1974 Winters 1983).

Yer altında çalışan madencilerden radon türevlerine maruz kalanlarda bronş kanseri günde iki paket sigara içenlerle aynı miktardadır. Bu Radford ve Hunt (1965) tarafından 1300 rem olarak bildirilmiştir.

Matell'in bulgularına göre 40 yıl alfa radyasyonuna maruz kalan ve tütünden Po 210 radyasyonu ve türevlerini inhale edenlerde 1600-2000 rem arası olduğu saptanmıştır (Martell 1974)

Metaplastik dokuda yüksek radyasyon dozları akciğer kanserinin etyolojisinde alfa radyasyonunun önemli rol oynadığı göstermektedir.

Gerek Matell'in çalışmaları gerekse uranyum madenlerinde yapılan araştırmalarda akciğer kanserlilerde radon türevlerine maruz kaldıkları saptanmıştır. Bu durum bize ister aktif içici, ister pasif içici olsun tütünün radyasyon nedeniyle akciğer kanseri ile doğrudan ilişkisi olduğunu belirtmektedir.

KAYNAKLAR

AUERBACH O, STOUT AP, HUMMOND EC, GARFINKEL L (1961) Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancers N, Engl. J. med. 265: 253-67.

LITTLE PJ, RADFOD EP JR, MCCOMS HL, HUNT VR (1965) Distribution of Polonium-210 in pulmonary tissues of cigarette smokers. N Engl. j. Med. 273- 1343-51.

MARTELL EK (1983) Radiation at bronchial bifurcations of smokers from indoor exposure to radon progeny. Proç. Walt A-cd. sci.

MARTELL EA (1974). Radioactivity of tobacco trichomes and insoluble cigarette smoke particles. Nature 249-17

MORI W, SAKAI R (1984). A study on chronologic change of the Relationship Between cigarette smoking and lung cancers based on autopsy diagnosis. Cancers 54: 1038-42.

RADFORD EP JR, HUNT VR (1964) . Polonium-210, avolatile radioelement in cigarettes, science 143:247-49.

WOLD J IDLE M, BOREHAM J, MAILEY A (1974). Inhaling and lung cancers an anomaly explored British Med. Jb 287: 1273-5

WINTERS TH, DIFRENZA J (1983). Radioactivity and lung cancers in active and passive smokers. Chest 84: 653-4,s

TORAKS TRAVMALARI

(2450 Olgunun Analizi)

THORAX TRAUMAS
(Analysis of 2450 Cases)

Bülent KISACIKOĞLU¹ Acar TOKCAN² Tümer ULUŞ³
Murat DİKMENGİL⁴ Nehir SUCU⁵

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 ve 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.

1309 cases were due to blunt trauma, 716 cases were to stab wounds and 425 cases were due to gunshot wounds.

847 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 karşılaşılmaya gelmektedir (Rosenblatt 1985, Trunkey 1982). Her gün dünyada oluşan kazaların %36 sı trafik kazaları oluşturmaktadır ve bu

1. Yrd. Doç Dr. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Adana
2. 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. Arş. Gör. Ar. m.Ç. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

kazalarda 6 milyon insan yaralanmaktadır (Newman 1984). Amerika'da 1984 yılında travmaya bağı olarak 38 yaşın üstünde 164000 insan ölmüştür (Trunkey 1982).

Travmaya bağı ölümlerin %25'i toraks travmalarından olmaktadır. Toraks travmalarında 1. sırayı trafik kazaları almakta bunu delici, kesici ve ateşli silah yaralanmaları izlemektedir.

Bu olguların ancak %15inde acil torakotomi gerekmektedir (Trunkey 1982, Lewis 1982, Pons 1985).

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

Bu yazıda Fakültemiz Acil Servisine 1978-1988 yılları arasındaki on yıllık süre içinde başvuran, topraks 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).

Serimizdeki hastaların en genci 3 yaşında olup en yaşlısı 90 yaşındadır.

Tablo 1

Cinsiyeti	Olgu	%
Erkek	2212	90.28
Kadın	238	9.72
Toplam	2450	100

Olgularımızın yıllara göre dağılımı ve yaş grupları Tablo 2'de gösterilmiştir.

1309 olgumuzda künt (%53.43), 716 olgumuzda delici-kesici (%29.22), 425 olguda (%17.35) ateşli silah yaralanması vardı (Tablo 3).

Travma sonucu olguların 847'sinde kot fraktürünü (%34.57), 118'inde flail chesti (%4.81), 90'ında klavikula kırığı (%3.67) 25'inde skapula kırığı (%1.02) ve 6'sında sternum kırığı (%0.24) torakson kemik yapısında oluşan lezyonlar olarak saptadık Tablo (5-A).

Tüm seri içinde travmaya bağı

Tablo :2

Yıllar	Yaş grupları						
	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

Tablo 3

Travmanın Cinsi	Olgu sayısı	%
Künt	1309	53.43
Delici-Kesici	716	29.22
Ateşli	425	17.35
Toplam	2450	100

olarak kemik yapı dışında oluşan lezyonlardan hemopnömotoraks'ı 667 olguda (%27.22), hemotoraks'ı 295 olguda (%12.04), pnömotoraks'ı ise 397 olguda (%16.20) saptadık (Tablo 5B)

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
TOPLAM	1309 (%53.43)	716 (%29.22)	425 (%17.35)

Tablo 5-A

Toraksın Kemik Yapısında Oluşan Lezyon	Sayı	%
Kot Kırığı (Basit ve Multipl)	847	34.57
Flail Chest	118	4.81
Klavikula Kırığı	90	3.67
Skapula Kırığı	25	1.02
Sternum Kırığı	6	0.24

Tablo 5-B

Kemik Yapı Dışında Oluyan Lezyon	Sayı	%
Hemopnömotoraks	667	27.22
Hemotoraks	295	12.04
Pnömotoraks	397	16.20

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

Topraks travması nedeniyle değerlendirdiğimiz olguların 819'unda bir veya daha çok sistemi ilgilendiren yandaş patolojiler mevcuttu (%33.42).

Batın travması 395 olguda (%16.12), ekstremitre 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).

Acil torakotomi uyguladığımız olguların 41'inde (%20.10) ünt travma, 94'ünde (%46.08) delici-kesici alet yaralanması 69'unda (%33.82) ateşli silah yaralanması mevcuttu (Tablo 8).

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

161'i kaybedildiğinden serinin mortalitesi % 6.57 'dir. 467 olgu ise diğer sistem problemleri ağırlıklı olduğu için başka kliniklere yatırılmıştır (Tablo 10)

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.

92 olguda yandaş patolojilerde mevcuttu (%57.14). Kafa travması 45 olguda (%27.95), batın travması 39 olguda (%24.22) ve ekstremitre 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 olgu da diğer sistem yaralanmaları sonucu

Tablo 6

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

Tablo 7

Travmanın Cinsi	Gözlem	Kapalı sualtı Drenajı	Cerrahi
Künt	608	660	41
Delici-Kesici	342	280	94
Ateşli	197	159	69
Toplam	1147 (%46.82)	1099 (%44.85)	204 (%8.33)

Tablo 8

Travmanın Cinsi	Olgu Sayısı	%
Delici-Kesici	94	46.08
Ateşli Silah	69	33.82
Künt	41	20.10
Toplam	204	100

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 Torasikvo	1	0.38

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
Toplam	161	100

kaybedilmiştir.

Tartışma

Travmanın cinsine bağlı olmaksızın toraks travmalarında respiratuar ve kardiyovasküler sistemin hemodinamiği bozulmaktadır.

Tablo 11

Var Olan Patoloji	Sayısı
Hemopnömotoraks	72
Hemotoraks	22
Pnömotoraks	33
Flail Chest	36
Kot Kırığı	32
Akciğer	12
Kalp	10
Büyük Damar	9
Bronş	2
Diyapragma	1

Kardiyovasküler sistemin normal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için açık bir solunum yolu, normal elastisitesi olan akciğer, aynı zamanda inspiriyum ve expiryum için gerekli basınç değişimini yerine getirecek intact 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 kompliyansı bozulmaktadır. Bütün bunlar ventilasyon perfüzyon oranının bozmakta, hastada hipoksi ve oksijenlenemediği için düşük kardiyak output oluşmaktadır. Bu oluşan kısır döngüden çıkartılamayan hastaların ise yaşama şansı azalmaktadır.

Göğüsün iskelet ve kemik bölümü

ilgilendiren travmalarda en sık olarak kot kırıkları ile karşılaşmaktayız (Tablo5). 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 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 hattan yapıyoruz.

Multipl kot fraktürü olan veya basit kot fraktürünü tolere edemeyen hastalarda staz pnömonisi ve ateletazi gelişimini önlemek amacıyla nazotrakeal aspirasyon yapıyoruz. Ateletazi gelişen hastalarda ise bronkoskopiden faydalanıyoruz.

Flail chesti mevcut olan hastalardan etkilenen segmentin ve hastanın durumuna göre hareket ettiriyoruz. Flail 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 entübasyonu zaman kazandırması yönünden tercih ediyoruz (Lewis 1982, Webb 1974),Toraks travmalarında kemik yapı laserasyonu açısından daha az olarak klavikula, skapula, sternum kırıklarıyla 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 intratoraksik-basıncı etkileyen fizyopatolojiler hemopnömotoraks, pnömotoraks, hemotoraksdır. Plevral boşluğun bütünlüğünü bozan travmalar hem ventilasyon hem 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 drene 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 yaralanmaları, önplandadır (Tablo 6).

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

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

Toraks travmalı vakaların büyük bölümünde medikal gözlem kapalı interkostal drenaj için yeterlidir. Torakotomiye ise vak'aların küçük bir bölümünde gereksinim duyulmaktadır.(Tablo 7)

Acil torakotomi endikasyonlarımız şunlar olmuştur:

a)Kapalı su altı drenajını takiben ilk anda 1500 cc. hemorajik drenajı olursa veya ilk 3 saatte 250cc/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 parankim hematomunda medikal tedaviyi tercih ediyoruz. Bu prensiple tedavi ettiğimiz olgular tamamen düzelmiş olup, kayıplar diğer sistem yaralanmaları sonucu olmuştur.

Toraks travmalarında mortalite seriden seriye değişmektedir. Müdahale için geçen süre, yapılan ilk yardım, travmanın cinsi, travmanın izole veya kombine olması mortalitede rol oynamaktadır"

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

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

KAYNAKLAR

LEWIS FR (1982). Thoracic Trauma"Surgical Clinics of North Ameri-

ca 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 (1985) . Prehospital advanced trauma life support for critical penetrating wounds to the thorax and abdomen J Trauma 25:824-832

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

UTERUS ŞEKİL BOZUKLUKLARININ DÜZELTİLMESİNDE CERRAHİ TEDAVİNİN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

The investigation on the role of surgical therapy on uterine
malformation performed

Yılmaz ATAY¹ İsmet KÖKER² Hasan AKMAN³ Nezihi E.KURDOĞLU⁴
Muhsin SIRIM⁵ O. Feridun ARAT⁶

ÖZET

1984-1987 yılları arasında Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Kliniğinde Habitüel aborsiyon ve infertilite öyküsü olup uterus malformasyonu tesbit edilen yedi olguda metroplasti operasyonu yapıldı. Postoperatif dönemde 7 olgudan 2'sinde (%26.5) gebelik, 5'inde (%71) ise normal anatomik şekil tesbit edildi. Bulgularımız kaynak verileriyle karşılaştırıldı.

ABSTRACT

Metroplasty operation has been performed on 7 cases on whom uterine malformation causing habitual abortion and infertility were diagnosed in postoperative period pregnancies in 2 of 7 cases (26,5 %) and normal anatomical form in 5 (71%) were observed.

Anahtar kelimeler (key words) :
metroplasti, uterus bikornis habitüel

Giriş

Coelom epitelinin invaginasyonu ile oluşan her iki müller kanalının uterusu meydana getiren kısımlarının fasyonu 16'ncı haftada tamamlanır. Bu oluşumun engellenmesi ile çeşitli şekillerde çift malformasyonlar meydana gelir (Jones 1957).

Bunlar Uterus Subseptus, Uterus Duplex, Uterus Septus, Uterus Arcuatus, Uterus Didelphys, Uterus Bicornus şeklindedir. (Jones 1957, Vallan 1963).

Uterusun bu bozukluklarının fertilitite ve gebelik üzerine olumsuz etkileri vardır. Konsepsiyon ve Nidasyona mani olabilir. Buda Abortusa, Prezentasyon anomalilerine ve prematüre doğumlara neden olur (Bret 1962, Schockaert, 1963). Malformasyonların teşhisinde palpasyon, Histerosalpingografi, Ultrasonografi, Laparaskopiden yararlanılır (Vallan 1963). Özellikle simetrik şekil anomalilerinde cerrahi müdahale-

- 1- Arş. Gör. Dr. Ç. Ü. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
- 2- Prof. Dr. Ç.Ü. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.C.
- 3- Yrd. Doç.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.C.
- 4- Arş.Gör.Ç.Ü.Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.C.
- 5- Arş.Gör.Ç.Ü.Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.C.
- 6- Arş.Gör.Ç.Ü.Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.C.

den iyi neticeler alınabilmektedir. Fakat asimetrik olgularda nidasyon için uygun ortam hazırlamak güçtür (Bret 1962).

Bu amaçla ilk cerrahi girişimler 1882 yılında yapılmıştır. 1907 yılında Strausmann ve daha sonraki yıllarda oğlu Erwin Strausmann Metroplasti olarak bilinen yöntemi yaygınlaştırmışlar (Palmer 1964 Strausmann 1957). 1953 yılında Jones ve Jones, 1962 de Tompkins metroplasti ameliyatlarını gerçekleştirmişlerdir. Metroplasti ameliyatının geçerli endikasyonu Habitüel abortus ve Sterilite olgularıdır (Schockaert 1963). Fakat en önemli endikasyonunu Habitüel abortuslar oluşturur. Çift uterusda görülen gebeliklerde düşük ihtimali, normal uterusdan daha sıktır (Schockaert 1963,

Palmer 1964). Literatür taramalarında düşük oranını Schauffert % 53 Miller % 28,3 olarak bildirmişlerdir (Palmer 1964).

Materyal ve metod

1984-1987 yılları arasında Çukurova üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine Habitüel düşük nedeniyle başvuran, 1132 hastadan tetkikler sonucu şekil bozukluğu tesbit edilen 7 olguya uygulanan cerrahi müdahale ve sonuçlarını araştırdık.

Olgularımız 24-27 yaşları arasında bulunmaktaydı. Tümü çalışmayıp ev kadınıydı. Yedi olgununda yaşayan çocuğu yoktu. Abortusları 1-3 arasında değişmekteydi

Olguların tümüne Strausmann operasyonu uyguladık. Hastalar oper-

Tablo: 1 Olguların yaş, partus, abortus sayılarına göre dağılımı

Olgu Sayısı	Yaş	Partus	Abortus
1	24	0	1
1	24	0	2
1	25	0	1
1	25	0	1
1	26	0	2
1	27	0	1
1	27	0	3

asyona hazırlanmadan önce rutin tetkikler (Kan, İdrar, Akciğer grafisi, BUN, Kan elektrolitleri) ile HSG gibi radyolojik incelemeler yapıldı. 7 olgununda Histerosalpingografisinde Uterus bicornis tesbit edildi.

Operasyona alınan olgularda, işlemin siklusun proliferasyon fazında uygulanmasına özen gösterildi. Genel anesteziyi takiben Pfannenstiel insizyon yapılarak karın boşluğuna girilip, Douglas boşluğu

uterusu yukarı kaldırmak için ıslak gaz kompresle dolduruldu. Uterusa fundustan iki köşe arasında transvers insizyon yapılarak, uterus kavitesine her iki tarafta transfundal olarak girildi. Aradaki septum makasla çıkarıldıktan sonra kavite bir bütün haline getirilip, 2/0 plain katgüt kullanarak kavite tek tek süturla kapatıldı.

Bu yedi olgudan dört tanesi kliniğimizce takip edildi. Postoperatif 6 ncı ayda çekilen HSG de kavitenin normal şekilde dolduğu tesbit edildi. Takip altındaki bu dört olgudan ikisi gebe kaldı. Gebe kalan olgulardan bir tanesi miada kadar takip edilerek sectio sezeryanla 2800 gr kız çocuğu doğurdu. Diğer olgu gebeliğinin üçüncü ayından sonra kliniğimizle ilişkisini kestiğinden sonuç hakkında bilgimiz olmadı. Diğer üç olgu ise birinci kontrolden sonra bizimle bağlantılarını kestiler. Bunların yapılan HSG incelemelerinde uterus kavitesi normal anatomik görünümdeydi.

Tartışma

Infertilitede ve habitüel abortus'un önemli nedenlerinden olan uterus malformasyonlarında, bozukluk simetrik ise operasyonla düzeltmede olumlu sonuçlar alındığı bildirilir. Operasyonun amacı uterus kavitesini normal anatomik durumuna getirmek olup, doku kaybının az olması gerektiği vurgulanır (Palmer 1964).

Postoperatif adhezyonları önlemek için serozaya yüzey sütürleri konmamasını, bu sütürlerin subsero-

zal konmasını önerenler vardır (Palmer 1964).

Bu amaçla operasyona aldığımız 7 olguda anatomik bozukluk simetrik olup, işlem sırasında doku kaybının en alt düzeyde tutulmasına çaba gösterildi. Ayrıca operasyonun siklusun proliferasyon fazında yapılmasının, regenerasyonun bu dönemde en üst düzeyde olması düşüncesinden hareket edildi.

Palmer (Palmer R 1964) modifiye Strausmann yöntemleri uyguladığı olgularında % 39 gebelik ve % 24,5 canlı doğum bildirmiştir (Strausmann 1957).

Jones gebelik oranını %61 doğumu ise % 42,1z olarak gösterir (Strausmann 1957)

Bizim 7 olgumuzdan iki tanesi (%28,6) gebe kalmıştır. Bir tanesi sağlıklı çocuk sahibi olmuştur. Literatürlerle bizim verilerimiz karşılaştırıldığında, gebelik yüzdesi ve canlı çocuk sayısı düşük görülüyorsa, sebebi vaka sayısının azlığıyla, olguların postoperatif kontrollere muntazam gelmemelerindedir.

Özellikle abortus vakalarında, dolaylı olarakta infertilitede uterusun şekil bozukluğu iyi tesbit edilir ve uygun cerrahi teknik uygulanırsa yüz güldürücü sonuçlar almak mümkündür.

KAYNAKLAR

BRET AJ (1962). Avortment a Repetition. Hysteroplastie sans resection muscularire dans la bifidite uterine .Bull Fed Gynec Obstet Franc

112.

JONES HW, jr WHELES CR (1957). salvage of the reproductive potential of women with anomalous development of the mullerian dustus. Am J Ostet Gyneacol 10,113

PALMER R (1964). Le traitement chirurgical des avortement recidivants par bifidite uterine. Bull Fed Soc Gynec Obstet Franc 107

SCHOCKAERT JA (1963). Zur atiologie und behard lunge des abortus habitualis therapie woche 12,701

STRAUSMANN E O (1957). The strausmann operation for double uterus. Am J Obstet gyneacol 10,701

VALLAN A (1963). Uterus bicornis unicollis. Sterility Clin Obstet G y n 6 5

TESPİT EDİLMİŞ ORGANLARDA DOĞAL RENGİN KORUNMASI

Preservation of natural color on fixed organs

Ahmet H. YÜCEL¹ Fahri DERE² Behice YÜCEL³ Özkan OĞUZ⁴

ÖZET

Bu çalışmada organların uzun süreli korunması aşamasında rengin doğal renge yaklaştırılması için alışılmış klasik yöntemlerin dışında Solüsyon I ve Solüsyon II kullanılmıştır.

Bu solüsyonlarda rengin korunmasında oluşan reaksiyon askorbik asit tarafından redüksiyon ile nitritlerden nitrik oksit oluşmasıyla ilgilidir. Ayrıca solüsyonlar içindeki diğer kimyasal maddeler dokulara parlaklık kazandırma, kokuşma, çürümeyi önleme ve tespit edici özelliğe sahip maddelerdir.

ABSTRACT

In this work, apart from the classical processes, Solution I and Solution II have been used in the phase of keeping the organs for a long time to approach the natural color.

The reaction which takes place in protecting the color in these solu-

tions is related to the forming of nitric acid from nitrites by means of reduction by ascorbic acid. Furthermore, other chemical agents in the solutions are substances that give tissues brightness, protect them from and fix corroding and stinking.

Giriş

Gross speysmenlerin renginin korunması sorunu, normal ve patolojik anatomi eğitimine katkıda bulunan araştırmacıların yanı sıra diğer eğitimcilerin de ilgi odağı olmuştur. Bu amaçla çok sayıda çalışmalar yapılmıştır.

Gross speysmenlerde rengin korunmasıyla ilgili çalışmalar Grauwitz (1887) ile başlamıştır. 1979 yıllarına kadar değişik araştırmacılar başarılı olarak kabul ettikleri formülleri yayınlamışlardır.

Melnikow, Raswedenkow, Jores ve Kaiserling (1896) bağımsız olarak patolojik speysmenlerde rengin korunması için formüller yayınlamış-

1. Yrd. Doç. Dr. Ç. Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı.
2. Prof. Dr. Ç. Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı.
3. Yrd. Doç. Dr. Ç. Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı.
4. Arş. Gör.: Ç. Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı.

lardır (Silvester 1922).

Bu çalışmalardan ayrı olarak Puppe(1899),Pick(1990),Heidenreich (1903),Nastyukoff(1908),Schorr (1911),Mc Farland ve Case (1911),Jores (1913) rengin korunması konusunda çalışmışlardır (Silvester 1922).Ayrıca bu konuda Melnikoff Raswendenkow (1911),Frost (1913),Delephine(1915),Klotz ve MacLachlan(1915),Haythorn (1915),Klotz ve Coburn (1916)'un da çalışmaları olmuştur.

Kaiserling veya Melnikow-Raswedenkow'un metodu gross patolojik speysmenlerin korunması için 1922 yıllarında en iyi metod olarak kabul edilmiştir.(Silvester 1922)

Renk koruma yöntemleri, genellikle,Kaiserling veya orijinal Kaiserling yöntemine benzerler.Bu yöntemler, 1931'de Schultz'un bir yöntemi önermesine dek önemli değişikliklere uğramamışlardır. (Mc Cormick 1961). Schultz'un önerdiği yöntemde CO ile sature etmek için Kaiserling Solüsyonu içerisinden doğal gaz kabarcıkları geçirilmiş, böylece,parlak monoksit hemoglobin kompleksi oluşumu sağlanmıştır. CO-Hemoglobin kompleksi korunan dokuda daha iyi renk oluşumuna katkıda bulunmuştur. (Schultz 1931).

Hall(1946) Et işleme ve renk korunması sorunu ile ilgili olarak Griffith Laboratuvarları idaresine bir seminer sunmuştur.

Wentworth(1947) yayınladığı makalede hidrosülfid yöntemini tanımlamış ve bu yöntemin doğal ren-

gin korunmasında etkili olduğunu savunmuştur.

1951'de Melvin Shein,hidrosülfid yöntemlerini özetlemiş ve istenilen renk ve stabilitenin oluşturulması için%5'lik formaldehit ile pH=6-7 arasında Sorensen buffer kullanmanın önemini vurgulanmıştır. (Shein 1951).

Wentworth (1957) hidrosülfid yöntemini geliştirerek yayınlamıştır.1961 yılında Mc Cormick gross müze örneklerinde rengin korunması için iki deney yapmış;Birinci deneyde kullandığı solüsyonda iyi sonuçlar aldığını bildirmiştir (Mc Cormick 1961).

Legault ve arkadaşları (1979) ise Jores, Lundquist ve Mc Cormick solüsyonlarını modifiye ederek gross speysmenlerde rengin korunduğunu yayınladıkları raporlarında belirtmişlerdir.

Doku renginin korunması veya rengin tekrar kazandırılması amacıyla yapılan tüm çalışmalarda ,doğal rengin tam olarak korunduğu söylenemez. Fakat bu çalışmalar yeni çalışmaların yapılmasını teşvik etmiştir.

Gereç ve yöntem

Deneyler Ç.Ü.Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarından sağlanan tavşan ve sıçan ile Adana Belediyesi Kesimevinden taze olarak alınan sığır ve koyun kas, akciğer, karaciğer,böbrek ve kalp organları ile yapılmıştır.

Rengin korunması için hazırlanan

fiksatif solüsyonlarında şu maddeler kullanmıştır: Kloral hidrat (Merck), Sodyum sülfat (Merck), %37'lik formaldehit (Pür Kimya), Potasyum nitrik (Riedel-De Haen Ag Seelze), potasyum nitrat (Merck), etil alkol (%96) (Tekel), gliserin (Atabay Kimya).

Rengin korunması için kullanılan solüsyonlar aşağıdaki şekilde hazırlanmıştır.

SOLÜSYON 1: Kloral hidrat (10gr), sodyum sülfat (12 gr), sodyum bikarbonat (9 gr.), askorbik asit (1,7 gr.), formaldehit-% 37 (50ml.), potasyum nitrit (0,3 gr), potasyum nitrat (1 gr), çeşme suyu (1000 ml).

SOLÜSYON II: Kloral hidrat (50 gr), sodyum sülfat (12 gr.), Sodyum bikarbonat (9 gr.), Sodyum klorür (9 gr.), askorbik asit (1,5 gr.), formaldehit -% 37-(50 ml.), etil alkol -% 95- (50 cc.), gliserin (10 cc.), potasyum nitrit (0,3 gr), potasyum nitrat (1 gr.), çeşme suyu (1000 ml.).

Kullanılan koyun organları kesimden hemen sonra alınmıştır. Tavşan ve sıçanlar başları kesilerek öldürüldükten sonra tablanın üzerine yerleştirilerek karın bölgesi median insizyon ile kesilmiştir. Önce toraks içi organlar daha sonra karın içi organlar çıkarılmıştır. Organlar yağ ve bağ dokusu çıkarıldıktan sonra içerdiği ettiği kanla birlikte PH_i 7.60 olan Solüsyon I'e ve PH_i 7.22 olan Solüsyon II'ye konulmuş ve kapakları sıkıca kapatılmıştır.

Bulgular

Bu çalışmada gross speysmenlerde rengin korunması için birçok deney yapılmış ve çeşitli solüsyonlar denenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda dokuların rengini koruyan en uygun solüsyon olarak Solüsyon I ve Solüsyon II bulunmuştur.

Solüsyon I ve II içerisine konulan böbrek, akciğer, karaciğer, kas, kalp, gibi gross organlarda, solüsyonla temas ettikten hemen sonra renkte ani bir solma gözlenmiştir. İlk bir hafta içerisinde renkte düzelenin başladığı ve dokuzuncu günde doğal renge yaklaşıma olduğu görülmüştür. İlk 10 günde renk doğal renge yakın olarak saptanmıştır. İki ay sonra, organlarda doğal rengin tamamen korunduğu canlıdaki rengin aynı olduğu görülmüştür.

Solüsyon I ve Solüsyon II'de korunan akciğerlerin renginin istenilen sonucu vermediği gözlenmiştir.

Solüsyon I ve Solüsyon II'de bekletilen organlar histolojik inceleme için uygun bulunmuştur.

Tartışma ve sonuçlar

Kaiserling gibi çok iyi düzenlenmiş bazı müze teknikleri rengi korumayı iyi bir şekilde başarırken, bu teknikler pahalı ve zaman alıcıdır. Ayrıca bileşenleri çoğunlukla gözleri ve solunum yollarını tahriş edici ve tehlikelidir. Bu güne kadar yapılan çalışmalarındaki formüller ise 2 yada 3 aşamada

ve uzun sürede gerçekleştikleri için maliyet ve zaman yönünden olumsuzdurlar. Ayrıca yayınlanan formüllerin hepsinin başarılı olduğu söylenemez. Bazı yazarların speysmenleri gökkuşağı gibi gösteren solüsyon elde ettikleri de bildirilmiştir (Silvester 1922).

Solüsyon I ve Solüsyon II'de doku fiksasyonu ve renk korunması yöntemi hemoglobin üzerinde nitrik oksidin etkisiyle oluşan stabil kromojen renk kompleksinin oluşumunu sağlar. Bu reaksiyon stabil mitrosohemoglobin kompleksini oluşturur.

Solüsyon I'de kullanılan sodyum klorid, potasyum nitrat ve potasyum nitrit nitrojen-tuz karışımı olarak kullanıldı. Askorbik asit antioksidant ve reaksiyon katalizörü olarak, kloral hidrat parlaklık verici özelliğinden ötürü, sodyum sülfat ve sodyum bikarbonat pH ayarlayıcı ve koruyucu, formalin tespit edici özelliğinden ötürü kullanılmıştır. (Artvinli 1975, Doba ve ark. 1985; Hoollinbick ve ark. 1953; Silvester 1922; Spence 1967). Açık satılan formalin daha ucuz olmasına karşın bazen dipte filtrasyonu ve çözünürlüğü güç olan beyaz bir çökelti oluşturduğundan kullanışlı bulunmamıştır. Solüsyon II'de bu maddelere ek olarak kullanılan alkol tespit edici özelliği düşünülerek gliserin ise fiksasyon sonucu katılmış olan dokularda esneklik oluşturması için kullanılmıştır (Spence 1967). Gliserin yüksek viskoziteli olduğundan elektirikli karıştırıcı kullanmak daha uygun bulunmuştur.

Solüsyon I'de PH: 7.60, Solüsyon II'de PH: 7.22 olarak düzenlenmiş ve bu PH'da renkler çok iyi korunmuştur. PH: 8.5'un üstünde olduğunda dokuların içerdiği yağ hidroliz olabilmektedir. Bu durumda solüsyon bozulmaktadır.

pH'nın 7'nin altına düşmesi durumunda renkte bozulma gözlenir. PH düşündüğümüz optimum düzeyde tutmak Wentworth (1947,1957)'un bulgularıyla uyum sağlamıştır.

Solüsyonlarımızın PH'ını sodyum bikarbonat ile istediğimiz sınırlarda tutabildiğimiz için bir buffer sistemini kullanmak gereğini duymadık.

Solüsyon I ve Solüsyon II ile yapılan deneyler, renk kararlılığını sağlayacak doku koruma yöntemi için Solüsyon I'e formaldehiti ve bu na ek olarak Solüsyon II'de etil alkol ve gliserini katarak düzenlenmiştir.

Hazırlanan solüsyonları +5 C'de bekletmek organların renginde uzun süreli renk bozulması oluşturduğundan Legault ve ark. (1979)'nın koruma yöntemiyle uyum sağlamamıştır. Solüsyonların oda sıcaklığında bekletilmesi rengin daha erken kalandırılmasında başarılı bulunmuştur. Solüsyonlara konan taze organlardaki ani renk bozulması oda sıcaklığında 10 günde düzelmiştir. Bu, hemoglobin renk reaksiyonunun tamamlanması için 10 gün gibi bir sürenin geçmesi gerektiğini göstermiştir. Reaksiyonu hızlandırmak amacıyla Solüsyon I ve Solüsyon II iki gün süreyle organlarla birlikte 37 40°C de tutulmuştur. Mc Cormick, G-

da endüstrisinde etin korunması için uygun kabul edilen askorbik asit konsantrasyonunu, karışımında formaldehit içeren anatomik speysmenlerin renk korunması amacıyla gerekenden önemli ölçüde düşük bulmuştur. Bu nedenle orijinal örneklerde 24 saat ve 30 gün sonra yapılan renk kıyaslaması, hemoglobinin kompleksinin stabilizasyonu için Solüsyon I'de 1 lt. için 1.7 gr askorbik asit kullanılmasının uygun olduğunu göstermiştir. Bu Mc Cormick (1961)'in önerdiği miktar kadardır. Karışımında kloral hidrat oranı arttırılmış ayrıca etil alkol ve gliserin içeren Solüsyon II'de askorbik asitin konsantrasyonu 1 lt. 'de 1.5 gr. olarak tutulduğunda gerekli antioksidan ve katalistik etkiyi sağladığı bulunmuştur.

Böylece Solüsyon I ve II'deki maddeler, doğal tonda hemoglobinin pigment rengini koruyan ve fikse eden bir fiksatif solüsyonu oluşturmuşlardır. Ayrıca Solüsyon I organda sertleştirici, Solüsyon II ise içerisindeki gliserinden dolayı yumuşatıcı olarak kullanılmıştır.

Her bir organın suyla çalkalanımından sakınılmıştır. Taze olarak aldığımız speysmenleri çeşme suyuyla yıkamadan solüsyonlar içerisine yerleştirmemiizin, stabil renk koruma reaksiyonuna olumlu etkisi olmuştur. Solüsyonlara konulmadan önce çeşme suyunda yıkanmış speysmenlerde organ yüzeyindeki hemoliz oluşumundan ötürü stabil renk koruma reaksiyonunun geciktirildiği gözlenmiştir. Yalnız kalp'te ven-

trikül ve atriumlar içindeki hemoliz olmuş kan pıhtılarının kendi solüsyonları (Solüsyon I ve Solüsyon II) ile temizlenmesi gerekmiştir.. Yıkamadan Solüsyon I ve II'ye konan organlar içerdikleri kandan ötürü solüsyonun rengini bulandırmıştır. İlk 10 günden sonra solüsyonlar tazelileriyle değiştirilmiştir. Bu amaçla önceden hazırlanmış taze solüsyonlar, oda sıcaklığında stok solüsyon olarak saklanabilir.

Gross dokularda rengin korunabilmesi için hızlı ve tam fiksasyonun olmasına önem verilmelidir (Silvester 1922). Bu nedenle fiksasyon ve korumada, doku hacminin yaklaşık 5-10 katı oranında koruyucu solüsyon kullanılmalıdır. Yaptığımız deneylerde doku hacminin üç katı oranında solüsyonla korunan organlarda renk korunmasının çok geç ve eksik olduğu görülmüştür.

Hollinbick (1953) tarafından gösterilen reaksiyonda indirgenme durumunun korunmasının asıl şartı, organın korunduğu ortamın dayanıklılığını sağlamaktır. Bu nedenle renklerin sürekli ve aynı kalması için organlar hava geçirmeyecek şekilde kapatılmalıdır. Cam kapaklı cam jarlar koruma kapları olarak en uygun bulunmuştur. Metal kaplarda korumaya alınan örneklerde oksidasyona bağlı olarak kahverengi ve siyah lekeler oluşur. Gene metal kapaklı cam kavanozda kapakla temas eden yüzeylerde bu lekeler görülmektedir. Yaptığımız deneylerden akciğerde bu olumsuz sonuç görülmüştür.

Korunması başlamış organlarda solüsyon düzeyi ile kapak arası me- safedeki hava alanı 3-5 cm ise sonucu olumsuz yönde etkilemediği görülmüştür. Yalnız akciğer dokusu gibi hava içeren organda bu açıklık alanın olmaması gereklidir. Yada organ bir ağırlıkla solüsyon dibine çekilmelidir. Aksi durumda akciğer gibi dokuların büyük kısmı direk hava alanının içinde kalacak ve renk korunmayacaktır.

Cam kapların ağzı kapaklarıyla sıkıca örtülerek hava geçişine izin verilmemelidir. Ters durumda oksidatif sararma nedeniyle reaksiyon olumsuz yönde etkilenir. Bunun için vazelin, parafilm veya flaster en uygun bulunmuştur.

KAYNAKLAR

ARTVİNLİ S (1975) Biochemical aspects of aldehyde fixation and a new formaldehyde fixative. *Histochem J.*, 7/5: 435-450

DELEPINE S (1915). On the arsenious acid-glycerine-jelly method of preserving and mounting pathological specimens with their natural colours and on the use of new forms of receptacles for keeping museum specimens *Internat. Assoc. of med. Museums, Bull. 5, p. 69.*

DOBA T, BURTON G U (1985). Antioxdant and Co-antioxdant activity of vitamin The effect of vitamin C, either alone or in the presence of vitamin E or a water-soluble vitamin E analogue, upon the peroxidation of aqueous multilamellar phos-

pholipid liposomes. *Biochimica e Biophysica Acta*, 9-835 (2): 298-303

PROST R L (1913). A new and inexpensive solution for the mounting of museum specimens. *Internat. Assoc. of Med. Museums, Bull. 4, p. 41-42*

GRAWITZ P (1887). *Anatomischespreparat. Deutsch. Med. Wochenschrift*, 27:604.

HAYTHORNE S R (1915) An efficient and inexpensive permanent mounting fluid for gross specimens. *Internat. Assoc. Med. Museums, Bull, 5 P. 66*

HOLLINBICK C M, MONAHAN R (1953). Application of ascorbic acid in meat curing. *Proceedings of the 5 th Research Conference, American Meat Industries*, p.106, March 23.

KIOTZ O, COBURN W H (1916). A mounting fluid for gross specimens in their natural colours. *Internat. Assoc. Med Museums, Bull. 6,p. 51.*

LEGAULT J M , HUANG S (1979). Color preservation of gross specimens for teaching and medical illustration. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 103: 300-301.

Mc CORMICK J B (1961). Color preservation of gross museum specimens. *Arch. Pathol.*, 72: 96-99

MELNIKOFF-RAZVERDENKOFF N F. (1911). *K istorii metoda konservirovannoi anatomicheskikh preparatov, s sokhraneniemy yestestvennoi ikh okraske, i o sposobakh primieneniya vey.* (History of the method of preserving, and on manner of its applica-

tion) Kharkow. Med. J. , p. 129-140

SCHULTZ A. (1931). Klin wschr. 10: 213-214.

SHEIN M (1951). Color restoration and preservation of gross museum specimens, Bull. Int. Ass. Med.Museums, 32: 117-119.

SILVESTER C F (1922). Preserving fluids for gross pathological specimens with review of literature. Bull. Int. Assoc.Med. museums, 8:53-61

SPENCE T F (1967). Teaching

and Display Techniques in Anatomy and zoology. London, Pergamon Press Ltd.

WENTWORTH J E (1947). The hydrosulfite method of preserving museum specimens, Bull. Int Ass. Med. Museums, 27:201-204

WENTWORTH J E (1957). Hydrosulphite method of museum mounting. J. Med. Lab. Technol, 14:194.

silmiş ve insizyon karın bölgesine kadar uzatılmıştır. Göğüs kafesi makasla kesilerek önce toraks içi organlar, daha sonra karın içi organlar çıkarılmıştır. Organlar kan ve mukusla fiksasyonla temizlendikten, yağ ve bağ dokuları çıkarıldıktan sonra her iki solüsyonda immersiyonla 3.5 saat tespit edilmişlerdir. Immersiyon için doku hacminin 15-20 katı oranında solüsyon kullanılmıştır.

Bu işlemlerden sonra organlardan kesit alınarak klasik yöntemlerle boyanmış ve ışık mikroskopunda 40x büyütme ile incelenmişlerdir.

Bulgular

Gross dokuların kısa sürede tespit edilmesi denemeleri sonucu, dokuların iyi bir şekilde tespit olup olmadığı gross açıdan; dokunun sertleşmesi, dokunun yüzeysel ve derin zonlarında rengin aynı olması ve dokudan kolay kesit alınması gözönüne alınarak, mikroskopik açıdan ise; ışık mikroskobu kriterleriyle saptanmıştır.

1. Kontrol Grubu:

%10 formalin ile immerse edilen koyun çizgili kas ve böbrek dokularında 3.5 saatin sonunda gross fiksasyon belirtileri saptanmamıştır. Dokulardan alınan kesitlerin ışık mikroskopunda incelenmesi de fiksasyonun iyi olmadığını doğrulamıştır.

Aynı solüsyonda immerse edilen tavşan kas, kalp, karaciğer, mide, böbrek ve uterus dokularında da 3.5

saatin sonunda gerek gross gerek ışık mikroskopik açıdan fiksasyonun gerçekleşmediği ve görünümün koyun dokularına benzediği saptanmıştır.

2. II. Solüsyon

1 lt formaline 0.025 ml. merkaptotanol eklenerek hazırlanan solüsyonda immerse edilen tavşan dokularında 3.5 saatin sonunda, tespitinin gross açıdan iyi olduğu gözlenmiştir. Işık mikroskopunda şu bulgular elde edilmiştir;

Kas dokusunda çizgilenme ve nükleusların belirgin olduğu gözlenmiştir. Mikroskopta görülen bazı hatalar parafin bloktan kesitin kalın alınmasından kaynaklanmıştır.

Böbrek dokusunda glomerüller ve glomerüllere yakın duktusların epitel hücrelerinin iyi bir şekilde korunduğu saptanmıştır. Ancak böbrek dokusu hastalıklı olduğundan patolojik bir görünüm ortaya çıkmıştır.

Kalp dokusunda, liflerin ortasında yer alan nükleuslar belirgin ve kas liflerinin dikotomal dallanması açık olarak görülmüş, ancak çizgilenme net olarak gözlenememiştir.

Karaciğerde, ortasında v. centralis ile karaciğer lobülleri görülmüştür. Sinusoidler ve hepatik hücreler, v. porta, a. hepatica dalları ve kanaliküller belirgin olarak gözlenmiştir.

Midede kas dokusunun iyi tespit olduğu, mukoza tabakasında epitel hücrelerin belirgin olarak gözlendiği saptanmış, ancak parietal hücre-

lerde şişme görülmüştür.

Uterus dokusunda, myometrium tabakasında düz kas lifleri ve nukleuslar ile arterler net bir şekilde görülmüştür. Endometrium tabakasında ise, prizmatik epitel hücreleri, tubular tipteki uterus glandları, arterler ve lamina propria'nın çok iyi korunduğu saptanmıştır.

Tartışma

Laboratuvarımızda yaptığımız çalışmalarda, 1 lt. %10 formalin'e eklenen 0.025 ml. merkaptolanolün (II. Solüsyon) fiksasyonu hızlandırdığı ve taşvan dokusunda 3.5 saat gibi kısa bir süre sonunda alınan kesitlerin iyi fiksasyonun tüm özelliklerin gösterdiği saptanmıştır.

1970'de Mayers'in fiksasyon için mikrodalga fırınıni kullanmasıyla dokuların hızlı bir şekilde fiksasyonu için yapılan çalışmalar stimüle olmuştur. Mikrodalga ile yapılan çalışmalarda 5-10 mm. kalınlığındaki bir doku bloku 2-3 dakikada fikse edilebilmektedir. Bununla birlikte bu dokularda alyuvarların lizise uğradığı, özellikle böbreklerde tubular epitelin laminer kenarında sitoplazmik membranların lokal bozulmasının yanısıra sitoplazmada da granülasyon olduğu ve 63°C'nin üstündeki ısılarda vakulasyon oluştuğu saptanmıştır (Hopwood ve ark. 1984, Leong ve ark. 1985). Bu olgu kimyasal fiksasyonunun önemini daha da arttırmıştır.

Doku fiksasyonu, proteinlerin

daha az çözündüğü ve katabolik reaksiyonların durduğu bir süreç olarak tanımlanmaktadır (Artvinli 1975; Hopwood 1977; Hopwood 1985). Merkaptolanol proteinlerin disülfid bağlarını stabilize ederek protein çözünürlüğünü azaltmakta, böylece dokunun daha kolay fikse olmasını sağlamaktadır. (Walker-1984)

Rutin çalışmalar için en çok kullanılan fiksatifler aldehitlerdir. Glutaraldehit ile fiksasyon hızlı ve irreversibildir. Buna karşılık formaldehit ile reaksiyon büyük oranda reversibildir. Bu aldehitlerden hangisinin özel bir çalışma için daha yararlı olduğu hakkındaki görüşler Hopwood (1972) ve Dawson (1972) tarafından özetlenmiştir.

Merkaptolanolün %10 formalin içerisinde kullanılmasının nedeni, formaldehitin diğer aldehitlere oranla değişimi minimumda tutmasıdır. Yapılan çalışmalar bu açıdan Artvinli (1975) 'nin çalışmalarıyla uyum sağlamıştır. Ancak formaldehit ile uzun süren fiksasyonunu doku sertleşmesine ve büzülmesine neden olduğu Hopwood (1977, 1985) ve Artvinli (1975) tarafından bildirilmiştir. Ayrıca Baker ve McCrae (1966) formaldehit ile uzun süreli fiksasyonun dokuda bazı maddelerin kaybolmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Dokuları kısa sürede fikse etmek formaldehitin bu etkilerini ortadan kaldırmaktadır. Bu bulgumuzun önemli olduğu kanısındayız.

Aldehitler ile proteinlerin reaksiyonu pH'a bağlıdır (Artvinli 1975; Hopwood 1977). Merkaptolanolün

bu açıdan üstünlüğü pH'ı önemli ölçüde değiştirmemesi ve biyolojik sınırlar içerisinde tutmasıdır. %10 formalin'in pH'ı 7.14 iken, II. Solüsyonun pH'ı 7.24'tür.

Merkaptoetanülün eklenmesi %10 formalinin osmolalitesinde de önemli değişimlere yol açmaz. %10 formalinin osmolalitesi 12.8 mOsm/lit. iken II. Solüsyonunu osmolalitesi 1210 mOsm/lit. olarak ölçülmüştür (Osmolalite Precision Systems Osmometre ile ölçülmüştür).

Fiksatifler içerisinde bazı işlevleri tamamlamak üzere düzenlenmiş maddelerin eklenmesi önceden beri bilinen bir yöntemdir. Yakın zamanlarda yapılan biyokimyasal araştırmalar denatüre edici etkisine karşı amonyum sülfat ve potasyum dihidrojen fosfat gibi bazı tuzların proteinleri kuvvetle stabilize ettiğini göstermiştir (Hopwood 1977). Baker (1960), sodyum klorürün proteinlerin amino gruplarının merkurik kloride bağlanmasını arttırdığını belirtmiştir. (Hopwood 1977) Boyles ve arkadaşları (1985), bazı primer aminlerin aldehitlere eklenmesiyle, kas dokusunda aktin filamentlerinin çok iyi korunduğu göstermişlerdir. Yapılan literatür araştırmalarında merkaptoetanülün fiksatif solüsyonlarla kullanımına rastlanmamıştır. Merkaptoetanülün dezavantajı pis kokulu olmasıdır. %10 formalin ile reaksiyona gireceği düşünülerek, merkaptoetanül solüsyona kullanımdan hemen önce eklenmiştir. Ayrıca ince yapı araştırmaları yapılmadığı için, ince

yapıdaki etkileri de bilinmemektedir.

Fiksasyon için doku örneklerinin hazırlanması sırasında oluşan artefaktlar fiksasyonun iyi olup olmasını önemli ölçüde etkiler. Bu yüzden tüm deneylerde dokular taze olarak kullanılmış ve vücuttan çıkarılır çıkarılmaz hemen fiksatif içerisine yerleştirilmiştir. Bununla birlikte bazı kesitlerde parça almaktan kaynaklanan hatalarda görülmüştür. Bazı hatalarda parafin bloktan kesit alınması ve boyamadan kaynaklanmıştır.

Sonuç olarak, II. Solüsyonda tavşan organları 3-3.5 saat gibi kısa bir sürede fikse olmuşlardır. Bu kadar kısa sürede fikse edilen tüm dokuların ışık mikroskopunda incelenmesi, hücresel yapıların ve ayrıntıların korunduğu göstermiştir. Yöntem basittir, ve sonuçları tekrarlanabilir.

KAYNAKLAR

ARTVINLI S (1975). Biochemical aspects of aldehyde fixation and a new formaldehyde fixative. *Histochem. J.* 7(5): 435-450

BAKER J R, Mc CRAE J M (1966). The fine structure resulting from fixation by formaldehyde: The effects of concentration, duration and temperature. *J.R. Microsc. Soc.* 85:391-394

BOYLES J, ANDERSON L, HUTCHERSON P (1985). A new fixative for preservation of actin filaments: Fixation of pure actin filament pellets. *J.Histochem. Cytochem.* 33 (11): 1116-1128.

DAWSON I M (1972). Fixation: what should the pathologist do. *Histochem J.* 4: 381-385.

DERE F (1985) .T.C. Patent No: 21533. T.C. Resmi Sinai Mülkiyet Gazetesi, (248) 1984. S.7-8.

HARDY P M HUGHES G J, RYDON H N (1976). Formation of quaternary pyridinium compounds by the action of glutaraldehyde on proteins. *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* 157-160

HOPWOOD D (1968). Fixatives and fixation: a review. *Histochem J.* 1: 323-360.

HOPWOOD D (1970). The reactions between formaldehyde, glutaraldehyde and osmium tetroxide and their fixation effects on bovine serum albumin and tissue blocks. *Histochemie.* 24:56-64

HOPWOOD D, ALLEN C R Mc CABE M (1970) . The reactions between glutaraldehyde and various proteins, An investigation of their kinetics. *Histochem. J.* 2: 137-150.

HOPWOOD D (1972). Theoretical and practical aspects of glutaraldehyde fixation. *Histochem. J.* 4: 267-303

HOPWOOD D (1977). Fixation and fixatives. In: *Theory and Prac-*

tice of Histological Techniques. Edited by BANCROFT, J.D., STEVENS,A. Edinburgh, Churchill Livingstone. P. 16-28

HOPWOOD D COGHILL G , RAMSAY J, MILNE G, KERR M (1984). Microwave fixation: its potential for routine techniques, histochemistry, immunocytochemistry and electron microscopy. *Histochem. J.* 16: 1171-1191.

HOPWOOD D (1985). Cell and tissue fixation, 1972-1982: a review. *Histochem J.* 17(4): 389-442.

LEONG A S Y, DAYMON M E , MILLIOS J (1985). Microwave irradiation as a form of fixation for light and electron microscopy. *J. Pathol.* 146 (4): 313-321.

Mc MANUS J F A , MOWRY RW (1964). *Staining Methods. Histologic and Histochemical.* Japan. A Hoeber International Reprint.

PEARSE A G E (1980). *Histochemistry Theoretical and Applied.* 4th Ed.Vol.1, Edinburg, Churchill Livingstone.

WALKER J M (1984). *Methods In Molecular Biology, Proteins.*Vol.1,New Jersey, Humana Press-Clifton.

ROMATİZMAL MİTRAL DARLIĞI OLGULARININ KLİNİK HİSTOPATOLOJİ VE İMMUNO-HİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRİLMESİ

The evaluation of mitral stenosis via clinic
hystopathologic and Immuno hystochemical studies

Bülent KISACIKOĞLU¹
Acar TOKCAN³

Orhan Kemal SALIH²
İlhan TUNCER⁴

ÖZET

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Romatizmal Mitral Darlığı tanısıyla kapalı mitral kommissurotomi uygulanan 25 olgu üzerinde yapıldı. 20'si kadın, 5'i erkek olan hastaların yaş ortalaması 28.0 ± 2.2 yıl idi. Kontrol grubu olarak seçilen 10 koroner yetmezlikli olgunun tümü erkek ve yaş ortalamaları 51.3 ± 2.5 yıl idi. Cerrahi girişim öncesinde kan örnekleri ve cerrahiden sonra sol atriyal apendiks doku örnekleri alındı. Doku örneklerinde histopatolojik, immuno-histokimyasal inceleme yapıldı. Morfolojik aktivite (Aschoff cisimciği), endokarda fibroz kalınlaşma, miyokard hipertrofisi, lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu araştırıldı.

ABSTRACT

We studied 25 cases of rheumatoid mitral stenosis and performed

closed mitral commissurotomies on them in the department of Thoracic and Cardiovascular Surgery in Çukurova University Medical Faculty. Five of patients were male and 20 were female. Mean age was 28.0 ± 2.2 years. Ten patients with the diagnosis of coronary Insufficiency were chosen for control group. All of them were male and their mean age was 51.3 ± 2.5 years.

Blood samples before surgical intervention and left atrial appendix tissue samples were obtained. Tissue samples were investigated histopathologically and immunohistochemically. Morphologic activity (Aschoff nodule), endocardial fibrosis, myocardial hypertrophy and lymphoplasmocyte infiltration were examined.

Giriş

Mitral Darlığı, mitral kapakçıkların anatomik bozukluğu sonucu kapağın diyastolde iyi açıla-

1. Yrd.Doç.Dr.Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Adana.
2. Yrd.Doç.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı.
3. Prof.Dr.,Ç.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi
4. Prof.Dr.Ç.Ü.Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Anabilim Dalı.

maması ve orifisin kan akımına engel oluşturacak şekilde daralmasıdır. Hastalık hemen daima edinseldir ve romatizmal kardite bağlı olarak gelişmektedir (Ellis 1967).

Romatizmal mitral darlığı sıklıkla genç erişkinlerde görülmektedir. Aktif üretken çağda aktivitenin kısıtlanması sosyal ve ekonomik yönden büyük zararlar yapması nedeniyle önemli bir sağlık problemi- dir. Ülkemizde kalp Hastalıkları içinde birinci sırayı alan romatizmal kalp hastalığı, batı avrupa ve ABD ortalamalarının 3-4 katı kadardır. (Baykan 1971, Saraçlar ve ark.1978). Hastalığın doğal seyrinde ciddi ve ilerleyici semptomlar ortaya çıktığında seçilecek en iyi yol bozulmuş hemodinaminin kapağa yönelik cerrahi girişimler ile düzeltilmesidir (Ellis 1967).

Bu çalışmanın amacı, romatizmal ateşe bağlı mitral darlığı olguların, klinik seyri, serolojik bulguları sol atriyal apendiks örneklerinin histopatolojik ve emmunohistokimyasal değişikliklerini ve bu parametrele- riin birbirleri ile olan bağıntısını araştırmaktır.

Romatizmal ateşle endokard, miyokard ve epikard etkilenmekte, morfolojik olarak kapakçıklarda destrüksiyon, regenerasyon ve fibrozis sonucunda kalınlaşma kom- missürlerde yapışıklık kordalarda füzyon gelişmekte ve kapak alanı daralmaktadır (Levine 1976).

Romatizmal ateşle mitral darlığına neden olan immunolojik olaylar

incelenmiş, bu yüzden ölen çocuklarda immunofloresan çalışma ile kalp miyofibrillerinin sarkolemalarında ve damar duvarlarında immunoglobulin toplandığı bildirilmiştir (Akh- nazarovvva 1978, Kaplan 1964, Mav- rice 1978). Lyamperty romatizmal ateş geçiren hastaların kalp kasına karşı gelişen antikörlerin sarkoplaz- mada immunoglobulin fiksasyonuna neden olduğunu dokuda birikim gösterdiğini ve immunolujik reak- siyonu temsil ettiğini göstermiştir (Lyampert, 1966).

Morfolojik çalışmalarda sol atriyal apendiks doku örneğinde en- dokardda fibröz kalınlaşma ve miy- okard hipertrofisi ile bazı olgularda Aschoff cisimciği saptanır. Endo- karddaki fibrozisin şiddeti romatiz- mal inflamatuvar reaksiyonların tek- rarlaması ile orantılı iken, myo- kardaki hipertroffi hemodinaminin bozulması sonucu sol atriyumun aşırısı artan çalışma yükü ile bağıntılıdır (Bailey ve ark 1968).

Aschoff cisimciği, 1904 yılında Aschiff tarafından tanımlanmıştır. Kalbin interstisyel dokularında özellikle miyokarda endokardda ve sıklıkla küçük damarların yakı- nında ve seyrek olarak da epikardda bulunmaktır (Virmani ve ark 1977).

Aschoff cisimciği, lenfositler, Anitschkow hücresi Aschoff hücresi veya miyokardiyal histiyosit ola- rak adlandırılan iri, veziküleer, örümcek şeklinde uzantılı kromatine sahip iki veya üç nukleuslu, bazifi- lik sitoplazmalı hücreler ile lökositlerden oluşur (Virmani ve ark

1977). Preoperatif klinik seyir ile atriyal apendikslerde Aschoff cisimciği bulunması arasında anlamlı bir ilişki saptayan bir grup araştırmacı, ameliyattan önceki iki yıl süresince artan kardiyak yakınmaları bulunanlarda Aschoff cisimciği bulunma oranını, ameliyattan önceki iki yıl süresince kardiyak yakınmaları stabil kalan hastalara oranla daha yüksek bulmuşlardır (Dalldorf 1960).

Materyal Metod

Bu çalışma, Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göğüs-Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında domatizmal Mitral Darlığı tanısıyla ameliyat edilen 25 olguu üzerinde yapıldı.

Kontrol grubu romatizmal ateş öyküsü vermeyen ve mitral darlığı bulunmayan, Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyovasküler Cerrahi Kliniğinde Koroner by-pass ameliyatı uygulanan 10 hastadan oluştu.

Mitral girişimi uyguladığımız ve kontrol grubu olarak seçilen olgulardan sol atriyal apendiks doku örnekleri inceleme için alındı. Aynı olgulardan ameliyattan önce serum immunoelktroforezi, antistreptolizin-0 titrajı ve sedimentasyon için kan örnekleri alındı.

Sol atriyal apendiks doku örnekleri histopatoloji ve immunohistokimyasal inceleme için ikiye ayrıldı. Histopatolojik inceleme için doku örneği %10'luk formaldehit içinde tespit edilerek Patoloji Anabilim Dalında incelendi.

İkinci doku örneği phosphate buffered saline (PBS) PH 7.4'le hazırlanmış %5 Tragacanth power (Sigma) jeli içinde bloklanarak donduruldu ve tespit edilmeden -25 c'de saklandı. Direkt Floresan antikor boyama yöntemi uygulandı (arriot 1977). Lam üzerine yerleştirilen 4 mikron kalınlığındaki doku kesitleri 1/40 oranında PBS ile sulandırılan floresein isothiocyanate ile işaretli koyun-anti insan IgA,IgG,IgM,Clq, C3 ve fibrinojen antikorları (Wellcome, UK) ile 20 dk.nemli ortamda inkübe edildi. Boyanan preparatlar floresan mikroskopta incelendi.

Serum immunoelktroforezi; immunoloji Anabilim Dalında % 2'lik agar plağında anti-insan serum(Behringwerke) kullanılarak yapıldı.

Sedimentasyon ve antistreptolizin-0 titrajı olağan yöntemlerle çalışıldı.

Bulgular

Romatizmal Mitral Darlığı tanısıyla ameliyat edilen 25 olgunun 20'si kadın (% 80),5'i (% 20) erkek idi. Yaşları 13-58 yıl arasında olup yaş ortalaması 28.0±2.2 idi.

Kontrol grubunun tümür erkek ve yaş ortalaması 51.3±2.5 idi.

Olguların kliniik bulguları tablo 1'de gösterilmiştir.

Mitral darlığı olan grup ile kontrol grubunun serumimmünelektroforez sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir.

Histopatolojik değerlendirmede

Tablo 1

Bulgu	Olgu Sayısı
Atriyal Fibrilasyon	5
Hemoptizi	7
Paroksizmal noktürnal dispne	6
Hepatomegali	4
Mitral reğurgitasyon	3
Batında asit	1
Pretibial ödem	7
Venöz dolgunluk	1
Akciğer ödemi	2
Sağ Kalp yetmezliği	8

Tablo 2

Serum immunoglobulinleri	Toplam Olgu.			
	Normal	Azalmış	Artmış	
Mitral Darlığı	18	7	--	25
Kontrol grubu	8	2	--	10

incelenen endokardda fibröz kalınlaşma ve miyokard hipertrofisi sonuçları 3 ve 4 de gösterilmiştir.

Aschoff cisimciği ve serum immunoelektroforezi sonuçları tablo 5 de gösterilmiştir.

Immunohistokimyasal çalışmada 17 olguda (%68) immun reaksiyon (+), 15 olguda (%60) kompleman birikimi 4 olguda (%16) fibrinojen (+) saptadık.

Tartışma

Otuz yıl öncesine kadar bütün dünyada kalp hastalıklarının büyük bir bölümünü romatizmal kardit oluştururken günümüzde sanayice gelişmiş ülkelerde hastalığın iyi eradike edilmesi ve sağlıklı bir organizasyonla hastalık sorun olmaktan çıkmıştır. Ancak Ülkemizde 20 yıldır romatizmal kardit insidansı aynı oranda devam etmektedir ve

Tablo 3

Endokardda Fibröz kalınlaşma	Mitral darlığı olan grup		Kontrol Grubu	
	Olgu sayısı	%	Olgu sayısı	%
YOK	2	8	5	50
Hafif Derecede	4	16	3	30
Orta Derecede	13	52	2	20
Aşırı Derecede	6	24	-	-
Toplam	25	100	10	100

Tablo 4

Miyokard Hipertrofisi	Mitral Darlığı Olan Grup		Kontrol Grubu	
	OLGU SAYISI	%	Olgu	%
YOK	2	8	2	20
HAFİF	11	44	4	40
ORTA	9	36	4	40
AŞIRI	3	12	-	-
TOPLAM	25	100	10	100

Tablo 5

Aschoff cisimciği	İmmunoglobulin değerleri		Toplam
	Normal	Azalmış	
Müspet	13	4	17
Menfi	5	3	8
Toplam	19	7	25

kalp hastalıkları popülasyonunun % 15'i ile romatizmal orijinli olanlar birinci sırayı oluşturmaktadır (Baykan 1971).

Romatizmal mitral darlığında ciddi ve ilerleyici semptomlar ortaya çıktığında, bozulmuş hemodinaminin düzeltilmesi amacıyla cerrahi girişim yapılmaktadır. Hastanın ve kapağın durumuna göre kapalı mitral kommissurotomi, açık mitral kommissurotomi veya mitral kapak replismanı ameliyatlarında biri uygulanabilir (Ellis 1967). Öte yandan ameliyat için geç kalınmamalıdır. Aksi takdirde ventrikül fonksiyonları bozulmakta, ameliyat mortalitesi yükselmekte ve sağlanabilecek klinik iyileşme sınırlı kalmaktadır (Roos ve ark. 1981, Rovwe 1960).

Ameliyat edilmeyen hastalarda ise fonksiyonel kapasite, özellikle atriyal fibrilasyonlularda bozulmakta, emboli, tekrarlayan akciğer infeksiyonları pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği gelişebilmekte; böylece yaşam süresi kısalmaktadır.

Romatizmal mitral darlığına neden olan romatizmal karditin çok ağır başlaması ve romatizmal aktivite müküslerinin görülmesi nedeniyle olguların % 10-15 kadarına 20 yaşın altında ameliyat zorunluluğu doğmaktadır. Çalışma grubumuzdaki olguların ortalama ameliyat yaşı 28.0 ± 2.2 yıl idi. Romatizmal ateş öyküsü verenlerin ortalama ilk atak yaşı 13.8 ± 1.7 latent periyod süresi de 8.6 ± 1.8 yıl olarak hesaplandı.

1948 tarihinde itibaren mitral kommissurotomi yapılan olgulardan rutin olarak atriyal appendiks doku biyopsisi alınmağa başlamıştır (Virmani 1977).

Alınan doku örneklerinde morfolojik incelemeler yapan çalışmacılar Aschoff cisimciği bulunma oranını değişik bildirmişlerdir (Akhnazarova 1978, Lannigan 1959, Manchesler 1955, Roubner 1961, Tedeshi 1955). Bu oranın değişik serilere göre %42.2 ile %76,5 arasında olduğunu ve yaş ilerledikçe Aschoff cisimciği saptama oranının düştüğünü gene aynı yazarlar bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki 25 olgunun 17 sinde Aschoff cisimciği saptadık (%68). Bunların 10 unda romatizmal ateş öyküsü bulunuyordu (%58.8). Bu olgularımızın ilk romatizmal ateş atağı 12.5 yıl idi. %88.2 sinin ritminde, %11.8 atriyal fibrilasyonda idi. Bu sonuçlar literatür serileriyle uyum göstermiştir (Virmani 1977). Dalldorf ve arkları ameliyattan 18 ay öncesindeki periyotta artan ve şiddetlenen kardiyak yakınmaları bulunan olgularda aschoff cisimciğinin bulunma oranının, yakınmaları stabil kalanlara oranla yüksek olduğu bildirilmiştir (Dalldorf ve ark. 1960).

Bizim çalışmamızda ameliyattan 12 ay öncesindeki periyotta kardiyak yakınmaları artan toplam 12 olgumuzun 11'inde (%91.7) aschoff cisimciği saptandı iki yıllık periyod için ise kardiyak yakınmaları artan toplam 18 olgumuzun 16'sında (%88.9) morfolojik aktivite saptadık, Öte yandan 45 yaşında bir olgumuzda 15

yıldır kardiyak yakınmalar olmasına rağmen morfolojik incelemede Aschoff cisimciği (+) bulundu.

Yapılan histopatolojik incelemelerde, değişik derecede fibrotik değişimler yanı sıra, kollojen biriktiği ve proliferasyon saptanmıştır (Akhazarova 1978). Bailey ve ark.ları romatizmal inflamatuvar reaksiyonların tekrarlaması ile endokardda fibrozun geliştiğini, myokarddaki hipertrofiyi ise hemodinamik bozulması sonucunda sol atriyumun artan solunum yüküne bağlı olarak geliştiğini savunmuşlardır (Bailey ve ark 1968).

Çalışmamızda 13 olguda orta derecede, 6 olguda aşırı fibroz kalınlaşma saptandı. Orta ve aşırı derecede fibröz kalınlaşması olan 19 olgunun 15'inde (%78.9) romatizmal kardit için patognomonik bulgu olan Aschoff cisimciği vardı. Bu sonuç endokardda fibroz kalınlaşmanın romatizmal kardit ile bağıntılı olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan endokardda fibroz kalınlaşma bulunan olgularımızın 16'sında (%84.2) dokuda immün reaksiyonun müspetliği, İmmunolojik reaksiyonlarında rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca fibröz kalınlaşması olan 8 olguda endokardda lenfositler hücre infiltrasyonu saptadık.

İmmunglobulinlerin ve komplemanın sarkolemmada ve damar duvarında biriktiğini gösteren Akhazarova ve ark.ları çalışmalarında sarkolemmada ve kanliflerinin sarkoplazmasında % 27.2 oranında immuglobulin ve % 0.9 oranında kom-

pleman saptamışlardır (Akhazarova 1978). Olgularımızda kalp dokusunda endokardda ve damar duvarında IgG, sarkoplazmik membran ve retiküler çatı ile Aschoff alanlarında IgG,IgM,IgA saptadık. Toplam 17 olgumuzda (%68) dokuda immünreaksiyon (+) idi. 15 olguda (%69) dokuda kompleman birikimi ve 4 olguda (%12) fibrinojen (+) bulduk.

Sol atriyal apendiks doku örneklerinde sarkoplazmik membran, retiküler çatı ve subendokard ile damar alanlarında immünreaksiyonların bulunması özellikle endokardda lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu bulunması, kompleman birikimi doku zedelenmesinde immünolojik mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

AKHNAZAROVA VD, KAZAKOVA IS (1978) On the role of fixed immunoglobulins in lesion of the heart in patients with rheumatic fever. Vopr revm, 18/3:59-65.

BAILEY GW, BRANIFF (1968). Relation of left atrial pathology to atrial fibrillation in mitral valvular disease. Ann. intem. Med. 69:13-20

BAYKAN N (1971). Türkiyede kalp hastalıkları prevalansı A.Ü.Tıp Fak.Sayı;392

DALLDORF FG, MURPHY GE (1960). Aschoff bodies in atrial appendages. Am.J Pathol, 37,507-519.

ELLIS LB (1967). Surgery for acquired mitral valvi disease Develop

ment of mitral vvalv surgery. WB. saunders comp. philidelpha.

KAPLAN MH (1964). Presence of bound immunoglobulins and complement in the myocardium in acute rheumatic fever New. Eng.j. Med, 271, 637.

LANNİGAN R (1959). Rheumatic lesions in atrial appendages.j.Pathol .Bacteriol 77,49-62.

LEVİNE H J (1976). Clinical Cardiovascular physiology. Grune and stratton inc. Newyork p, 554-545.

LYAMPERT IM (1966), Study on streptococcal group A antigens common with heart tissve elements. immunology,11,313.

MANCHESTER B (1955). Aschoff bodies in atrial appendages. Intern.Med,95,231-240.

MARRİOTT D (1977).İmmunofluorescence.Theory and pyactice of hystologycal techniqves. Edited by JD. Bancroft and A.Stevens. Churchill living stona, Nothingham.

MAVRİVCE L (1978). İmmunological reactions in heart diseane. British heart j, 40,211,214.

ROSS J (1981). Left ventricular

function and the timing of surgical treatment is valvular heart disease. Am.ent.med,94,498-504.

ROUBNER BH, BOİNTOTT JK 1961. The frequency of aschoff bodies in atrial appendages of patients with mitral stenosis. Cirwlation 23,550.

ROWE JC (1960). Cource of metral stenosis without surgery. Am.j..Med, 52,7441.

SABİSİON DC (1952). Rhevmat-ic lesions in atrial appendage. John Hopkins Hosp.91,178,187.

SARAÇLAR M (1978). Romatizmal ateş insidansı ve kalp hastalıkları prevalansı. Türk kardioloji Derneği Arşivi.7,50.

TEDESCHİ CG (1955). Clinical significiance of aschoff bodies based onmorphologic observitons Arch.Pathol,60:408-422.

VİRMANI R (1977). Aschoff bodies in operatively excised atrial appendages and papillary muscles. Cur-culation, 55(4) . 559-563.

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ

(iki kardeş olgu nedeni ile literatürün gözden geçirilmesi)

FAMİLLAL MEDITERRANEAN FEVER

(The report of two brothers-cases and review of the literature)

Mustafa Demirtaş¹ Ayhan Usal² Eren Erken³

ÖZET

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) halen etyolojisi bilinmeyen, ateş karın ağrıları ve /veya göğüs eklem ağrıları nöbetleri ile seyreden bir hastalıktır.

Türk-Ermeni melezi iki kardeş olguda AAA saptanması nedeniyle bu olgulara ve ailedeki asemptomatik diğer kişilere metaraminol testi uygulanarak ailenin tüm fertleri incelenmeye çalışılmıştır. Tipik AAA tablosu tarif eden iki kardeşte test müsbet olduğu halde diğer asemptomatik kardeşlerde negatif çıkmıştır. Bu vesileyle AAA konusu literatür incelenip tekrar gözden geçirilmiştir.

ABSTRACT

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a disease associated with exacerbation such as fever, abdomen pains and arthralgia but its etiology is still unknown.

Two brothers with FMF whose origins are Turk and Armenian and their family members were tested with metaraminol. Although the metaraminol test was positive in those cases, in their family members who are asymptomatic, the test was negative. Because of those cases, FMF, is reviewed in this paper.

Giriş

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA) etyolojisi bilinmeyen poliserözik, ateş atakları ile karakterize bir hastalıktır (Barakat M, 1981 Meyerhaff J 1980). Akdeniz bölgesinde yaşayan insanlarda sık görülmesi ve ailevi eğilimi olması nedeni ile bu adı almaktadır.

AAA'nın tanısı için spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte son zamanlarda metaraminol testinin oldukça değerli olduğu yazılmaktadır (Barakat M, 1981, Barakat M 1984, Demirtaş M ve ark. 1987, Erken E ve ark. 1988).

1. Yrd.Doç.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

2.Arş.Görr.Dr.,Ç.Ü.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

3.Doç.Dr.,Ç.Ü. Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı

Bu yazıda AAA saptanan ve soy geçmişinde karın ağrıları, ateş atakları tanımlayan ve metaraminol testi (+) olan Türk-Ermeni melezi iki kardeş olgu takdim edilmiş ve bu nedenle AAA gözden geçirilmiştir.

Olgu 1

30 yaşındaki erkek hasta, memur (F.K), 10 yıldan beri aralıklı gelen karın ağrıları, eklem ağrıları ve ateş şikayetleri ile başvurdu. Nöbetlerinin 1-3 ay gibi aralıklarla gelip 2-10 gün sürdüğünü, 4 yıl önce apendektomi ameliyatı olmasına rağmen karın ağrılarının tekrarladığını ifade etti.

2 yıldan beri önce bacaklarında beliren sonra bütün vücudunda görülen şişlikler oluyordu. Türk olan babasında ve Ermeni olan annesinin babasında karın ağrıları ve ateş nöbetleri vardı. Almanya'da işçi olarak çalışan babasına orada Akdeniz Humması teşhisi konmuştu. Karın ağrıları olan dedesi ise ölmüştü. İki erkek kardeşinde de karın ağrıları oluyordu. Birisinde mide ülseri saptanmıştı, ancak diğerine herhangi bir tanı konulmamıştı (Şekil 1).

Fizik muayenede anazarka tarzında ödem ve solukluk dışında özellik yoktu.

Radyolojik tetkiklerinde anormallik saptanamadı.

Laboratuar tetkiklerinde sedimentasyon hızı saatte 140 mm fibrinojen 500 mg % bulundu. BUN 34 mg%, kreatinin 1.9 mg %, total proteim 4.5 gr %, albumin 2.2 gr %, glübulin 2.3 gr %, kolesterol 410 mg %, kreatinin

klerensi 20 ml/dk idi.

İdrar mikroskopisinde her sahadada 7-8 lökosit, 2-3 eritrosit ile granüler, lökosit ve eritrosit silendireleri vardı. Esbach 4.5 gr/lt, idrarda Bence-Jones pyroteinin (-) idi. Bazal serum amiloid A (SAA) seviyesi 5.8 mcg/ml idi ve metaraminol testi ile di yükselme gösterdi (Metaraminolden sonra SAA 3 saatte, 5.4 mcg/ml, 24 saatte 5.8 mcg/ml, 48 saatte 87 mcg/ml). Rektal biopside amiloid (+) idi. Metaraminol testi (+) bulundu. Hastaya kolşisin 3x0.6 mg tedavisi verildi.

Olgu 2

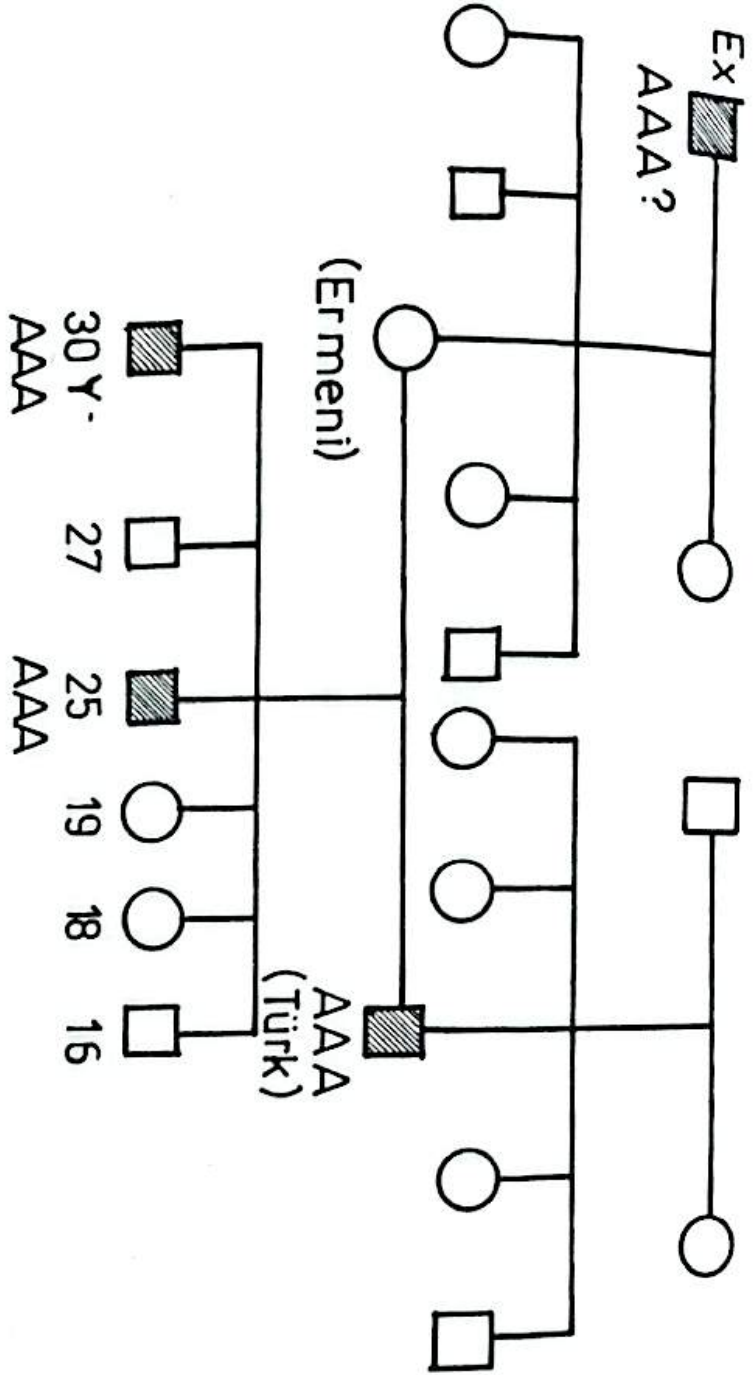
25 yaşında erkek hasta, kahveci (F.K), birinci olgunun öz kardeşi. 7 yıldır ateş, karın ağrısı, eklem ağrısı, göğüs ağrısı nöbetleri olduğunu, nöbetlerinin 15 gün, 6 ay aralıklarla gelip, 3-5 gün sürdüğünü belirtti.

Fizik muayenede özellik yoktu.

Laboratuar muayenesinde sedimentasyon hızı 17 mm/1 st, serum fibrinojen 370 mg % ve bazal SAA 4.6 mcg/ml (ağrısız dönemde). İdrarda Bence Jones proteini (-) idi. Diğer biyokimyasal tetkikleri, radyolojik tetkikleri, batın ultrasonografisi normaldi.

Metaraminol testi (+) idi, test ile karın ağrısı ve buna paralel olarak sedimentasyon hızı, fibrinojen ve SAA seviyeleri yükseldi (Metaraminolden sonra SAA seviyesi 3. saatte 7.4 mcg/ml, 24. saatte 36.7 mcg/ml, 48. saatte 18 mcg/ml bulundu). Hastaya kolşisin 2x0.6 mg p.o. başlandı.

Sağlıklı diğer üç kardeşte (şekil



ŞEKİL 1: İki AAA Olgusunun Soyağacı

1) yapılan incelemelerle uyumlu anemnez ve fizik bulgu saptanmadı, metaraminol testleri negatif idi. Olguların karın ağrısı tanımlayan babası ve diabetes mellitusu olduğu söylenen annesi incelenmedi.

Tartışma

AAA, etyolojisi bilinmemekle birlikte çoğunlukla Akdeniz bölgesinde yaşayanlarda, özellikle Sephardic Yahudilerde, Ermenilerde, Araplarda görülür. Ancak bu hastalık italyan, Azkenozik Yahudilerde, Anglo-Saksonlarda, Türklerde ve diğer ırklarda da görülebilir (Meyerhaff 1980); Schwale 1974, Barakat ve ark. 1981). Yapılan genetik çalışmalarda hastalığın otosomal resesif geçişli olduğu (Meyerhaff 1980), olguların % 50 sinde aile hikayesi bulunduğu gösterilmiştir (Meyerhaff 1980). Olguların % 60'ı erkektir (Meyerhaff 1980; Schwale 1974).

Aile ağacında görülebileceği üzere (Şekil 1) bu ailede karın ağrıları ve ateş nöbetleri olan kişiler bulunması öte yanda AAA'i olan iki kardeşin Türk-Ermeni melezi olması literatür bilgileriyle uyum göstermektedir.

AAA'nın etyolojisinden enfeksiyonunun allerji ve hipersensitivitesinin, normal periodik ısı ritminin bozulmasının, psikosomatik bozukluğun sorumlu olabileceği düşünülmüşse de bunlar kanıtlanmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda AAA'nin katekolamin metabolizmasının doğmalık bozukluğuna bağlı olduğu reserpinin

AAA atakların suprese etmesi ve/veya metaraminol ğe noradrenalin ile ağre ve etmesi nedeni ile düşünülmüşse de kanıtlanmamıştır (Barakat ve ark. 1981 ve 1984, Demirtaş ve ark. 1987, Erken ve ark. 1988, Koch ve ark. 1985). Öte yandan bazı araştırmacılar, AAA'nin etyopatogenezesinden C 5 a aktivasyonunun kontrol mekanizmasındaki bozukluğun sorumlu olduğunu, bu olguların bazılarında C 5 a inhibitör eksikliğinin bulunduğunu göstererek iddia etmektedirler (Yaacov 1984). Hala etyolojisinden sorumlu kesin bir izah bulunamadığı açıktır.

Çocuklukta 5-15 yaş arasında belirtiler çıkmakla beraber infant döneminden, 52 yaşına kadar geç çıkabilmektedir. Atakların süresi, sıklığı aynı hastada değişebilmektedir. Ataklar 1-10 gün sürebilmektedir. Haftada 2 kezden yılda 1 defaya kadar olan aralıklarla ataklar olabilmektedir. Ancak en sık olarak ataklar 2-4 haftada bir olmaktadır (Meyerhaff 1980, Schwale 1974).

Olgularda ateşin çoğunlukla olduğu, nadiren serozit olmadan 12-24 saat süreli sadece tekrarlayan ateşlerin olabileceği yazılmaktadır (Meyerhaff 1980). Ateş 38.5-40 C arasında seyreder (Schwale 1974).

Karın ağrısı % 95'inden fazlasında olmaktadır (Barakat ve ark. al. 1984, Meyerhaff 1980, Schwale 1974).

Göğüs ağrılarının olguların % 30 unda karın ağrılarında önce geldiği, karın ağrıları ile beraber veya ayrı

olarak tüm olguların yaklaşık % 75 inde gözleendiği rapor edilmektedir. Göğüs ağrıları esnasında plevral frotman veya geçici plevral effüzyon olabileceği de yazılmaktadır (Meyerrhaff 1980, Schwale 1974). Olguların % 75 inde akut artritin en azından bir nöbette olduğu rapor edilmektedir (Meyerrhaff 1980). Artritin karın veya göğüs ağrılarında ayrı olabileceği ve akut, nadiren kronik olduğu ve bir veya birkaç eklemi tutabileceği, effüzyonun yaygın olduğu ve büyük eklemleri tuttuğu gözlenmiştir (Meyerrhaff 1980, Schwale 1974).

Cilt belirtileri bazı çalışmalarda olguların %25-35'inde ağrılı, eritematöz 15-20 cm çaplı şiş lezyonlar halinde gözlenir. Lezyonların genellikle alt ekstremitelerde medial malleol ve ayakların dorsumunda görüldüğü, karın veya göğüs ağrıları olmaksızın 24-48 saat içinde söndüğü rapor edilmektedir (Meyerrhaff 1980, Schwale 1974).

Öte yandan AAA'de perikardit, rekürren menenjit, hematuri, splenomegali, fundusta kolloid cisimcikler, migren, emosyonel labilite gibi belirtiler tarif edilmişse de (Meyerrhaff 1980, Schwale 1974, Sohar ve ark. 1967) çok seyrek gözlenmesi nedeni ile beraberinde olabilen başka bir hastalığa ait olabileceği de unutulmamalıdır.

AAA komplikasyonları olarak ilaç bağımlılığı ve alışkanlığı, psikiyatrik bozukluklar (depresyon, motivasyon eksikliği), safra kesesi hastalıkları (taşlı veya taşsız), amiloidozis yazılmaktadır (Meyerrhaff 1980, Schwale 1974, Sohar ve ark. 1967).

rhaff 1980, Schwale 1974, Sohar ve ark. 1967).

Bizim olgularımızda klasik bulgular; ateş, karın ağrısı, bir olguda ilave olarak eklem ağrısı vardı. Ancak artritis hiç görülmedi, diğer belirtilerin hiç biri yoktu.

AAA'inde ataklar esnasında lökositoz (15-30 bin/mm³), eritrosit sedimantasyon yüksekliği, fibrinojen yüksekliği, serum haptoglobulin ve seruloplazmin yüksekliği, CRP yüksekliği gözlenmekle beraber ataklar sonunda normale döner (Barakat ve ark. 1981, Barakat ve ark. 1984, Demirtaş ve ark. 1987, Meyerrhaff 1980, Schwale 1974). Son zamanlarda AAA'de nöbetler esnasında serum aliloid A (SAA) proteiniinin arttığı gösterilmiştir (Demirtaş ve ark. 1987, Erken ve ark. 1988, Koch ve ark. 1985). Amiloidozis gelişince nefrotik sendrom tablosuna ait belirtiler saptanmaktadır. Bir çalışmada AAA'li hastaların peritoneal mayilerinde C5a inhibitör eksikliği de saptanmıştır (Yaacov ve Amman 1984).

Tanı için kesin bir yöntem olmakla birlikte anamnez ve nöbet esnasında yükselen akut faz reaktantları tanıda oldukça değerlidir. Ancak son zamanlarda metaraminol proreaktif testinin %95-100 arasında tanıda önem arzettiği yazılmaktadır (Barakat ve ark. 1984, Demirtaş ve ark. 1987, Erken ve ark. 1988). Olgularımızın ikisinde de test müsbet idi. Kardeşlerinden karın ağrısı olan birinde (P. ulcus saptanmıştır) test negatifti. Hiç şikayeti olmayanlarda

yapılan testler negatif idi. Aseptomatik olup da ileride AAA çıkabilecek kardeş olgunun varlığını araştırmak için yaptığımız bu testin gerçekten bu amaca yaradığına dair hiç bir yazıya rastlamadık Halen takip edilmekte olan test (-) kardeşler de ileri yaşlarda AAA tablosu çıkarsa bu testin asenptomatik AAA olgularının ortaya çıkarılmasında yararlı olmadığını daha rahatlıkla söyleyebiliriz, ancak bunun için daha detaylı araştırmalara ihtiyaç vardır. Yapılan incelemelerde spesifik bir patolojik değişikliklerin olmadığı ancak FMF ile birlikte olguların % 69 uunda sekonder amiloidozisin görüldüğü özellikle arteriollerin media ve intimalarında, venüllerin subendotelyal bölgelerinde, glomerüllerde, dalakta, aliloidozin biriktiği gözlenmiştir (Blum ve ark 1962 Dinarello ve ark. 1974, Koch ve ark. 1985). Bizim birinci olgumuzda da amiloidozis saptandı ve nefrotik sendrom tablosu mevcuttu.

Yaşle ve alimoidozisin gelişmesi ile atakların seyreltiği yazılmaktadır (Schwale 1974). Gerçekten de olgularımızda bu özellikler gööze çarpmaktadır. Özellikle birinci olguda şişlikler çıktıktan sonra nöbetlerinin çok seyreltiği ve daha hafif şiddette geçtiği ifade edilmiştir.

AAA'li olan olguların amiloidozis komplikasyonu olmadığı sürece normal yaşamlarını sürdürebilmektedirler (Schwale 1974 Sohar ve ark. 1967). Bazı serilerde ABD dışındaki ülkelerde, özellikle Israil, Türkiye

Kuzey Afrika ve diğler ortadoğu ülkelerinde aliloidozisin, olguların %25 inde geliştiği, ancak koruyucu olarak kolşisin vermekle bu komplikasyonun azaldığı bildirilmektedir (Blum ve ark 1962, Dinarello ve ark. 1974, Koch ve ark. 1985, Meterhaff 1980, Wiright ve ark 1977). Kolşisin AAA tedavisinde 15 yıldır hem koruyucu olarak hem de ataklar sırasında kullanılmaktadır.

Gerçekten de olgularımıza kolşisin verildikten sonra nöbetlerde seyrelme ve şiddetinde azalma dikkatimizi çekmiştir.

Bizim olgularımızdan birinde amiloidozis saptanmış olup ülkemizdeki AAA'da amiloidozisin insidansı hakkında çalışmaya rastlamadık.

Olgularımızda, hem anne hem baba tarafında karın ağrısı nöbetleri olan kişiler olup iki kişide AAA mevcut oluşu, AAA'nın ailevi otozomal resesif bir hastalık olduğu görüşünü desteklemektedir.

AAA'nın sık görüldüğü yerler arasında olan ülkemizde bu hastalığın olduğu ailelerin saptanması, bu ailelere genetik danışma verilerek akraba evliliklerinin önlenmesi ve risk altındaki olguların önceden tanınması bu hastalığın sıklığını azaltacaktır kanısındayız.

KAYNAKLAR

BARAKAT M, GUMAA K (1981). Supression of Familial Mediterranean Fever by reserpin therapy. J Kwt Med Ass, 15:3-6.

BARAKAT M, EL. KHAWAD A, Gumaa K (1984): Metaraminol provocative tests : A spesifik diagnostic test for Famillal Mediterranean Fever. The Lancet. 2: 656-657.

BLUM A, GAFNİ I., SOHAR E (1962): Amiloidosis as the sole manifestation of Familial Mediterranean Fever. Further evidence of its genetic nature. Ann. Intern Med 57: 795-799.

DEMİRTAŞ M, AKOĞLU E, ERKEN E (1987) : Metaraminol testinin Ailevi Akdeniz Ateşli Tanısında Değeri. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 12: 375-380.

DINARELLO CA. (1974) : Colchicin therapy for FMF. E double blind trial. N EJM 291:934.

ERKEN E, DEMİRTAŞ M, SKINNER M, GÜRÇAY AA, COHEN AS (1988): Serum Amyloid A (SAA) levells in patients with Familial Mediterranean Fever under Metaraminol provocative test. 4 th. Mediterranean Congress of Rheumatology, Istanbul.

KOCH A, BEER FC, PRAS M (1985). Serum Amyloid A protein in FMF. Ann Int Med 102: 71-72.

YAACOV M, AMMAN B (1984): C5a inhibitor deficiency in peritoneal fluids from patients with FMF. NEJM. 311:287-290.

MEYERHAFF J : (1980): FMF: Report of a large family, review of the literature and discussion of the frequency anda amyloidosis. Medicine 59:66, 1980.

SCHWALE AD, PETERS RS/ (1967): FMF in Armenians. Analysis of 100 cases. Medicine 53: 453.

SHOAR E, GAFHİ, PRAS M (1967): Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and review of the literature. Am J Med 43: 227-253,

WRIGHT DG (1977). Efficiency of intermittent Colchicine therapy in FMF. Ann Intern Med 86:160.

ZEMEN , D RAS M, SOHAR E et al (1986): Colchicine in prevention and treatment of the amyloidosis of FMF. NEPM.134: 1001-1005.

TOKSOPLAZMANIN DÜŞÜKLER VE PATOLOJİK DOĞUMLAR ÜZERİNDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

The investigation of the role of Toksoplazma on abortion and Pathological births

Ayla ÖZDEN¹ Yılmaz ATAY² İsmet KÖKER³
Muhsin BİRİM⁴ O.Ferudun ARAT⁵

ÖZET

1/1/1982-31/10/1986 tarihleri arasında Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim dalına müracaatlarında patolojik gebelik öyküsü bulunan 1936 olgu ile normal doğum yapmış 560 kontrol olgusundan indiract Hemaglütin (IHA) yöntemiyle toksoplazma antikorları arandı.Sporadik aborsiyon, prematüre ve ölü doğum gibi patolojik gebeliklerin etyolojisinde toksoplazma infeksiyonunun araştırılıp, güncel bilgiler ışığı altında tanı, tedavi ve korunma yöntemleri tartışıldı.

ABSTRACT

Toxoplasma antibodies were investigated by IHA technic in 1936 cases who had pathological pregnancies and in 560 cases who had normal pregnancies as a control group attending to Department of Obstetrics and Gynaecology of Medical Faculty

of Çukurova University between the years of 1982-1986

The role of toxoplasma infection has been investigated in cases who had pathological pregnancies such as sporadic abortion, premature deliveries, and stillbirth history in past. The method of diagnosis treatment and prophylaxis were discussed in light of our present state of knowledge.

Analtar kelimeler (Key words): Toksoplazma, sporadik aborsiyon, patolojik gebeliklerdir.

Giriş

Düşükler, prematüre ve ölü doğumlarda normal gebelik döneminde geçirilen toksoplazma infeksiyonu arasındaki ilişki tartışmalara neden olan güncel konulardan biridir. (Pederson 1977)

Toksoplazmatis dünyüdü sık rastlanılan bir enfeksiyondur. Olguların % 90'ında sessizseyyeder (Filice

1-Arş.Gör.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
2-Arş.Gör.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
3-Prof.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
4-Arş.Gör.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.
5-Arş.Gör.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D.

1981).Insidans verileri allerjik deri testi ve antikör tayini gibi serolojik testlerin pozitifliğine dayanmaktadır. Bu hastalığı geçirmiş olanların insidansı değişik araştırmacılar tarafından % 28-81 olarak gösterilir. (Filice 1981) Toksoplazmozisin sıcak ve nemli yerlerde bildirilir. (Spencer 1959). Toksoplazma gondii insanlara oral ve konjenital plasenter yolla bulaşır (Swartzberg 1975)

Enfeksiyonda esas etken ookistlerin alınmasıdır (Anderson 1979) Deri ile temasın da bulaşmada rol oynadığı bildirilir. Köpeklerde göz, burun akıntılarında, süt tükrük ve idrarlarında Toksoplazma saptandığı halde feçeslerinde rastlanmadığı bildirilmektedir. (Janitschke 1971) Koyun etinde % 10, Domuz etinde % 25 ve sığır etinde % 1 oranında doku kisti olduğu bildirilmiştir.

(Janitschke 1971).Parazit vücuda giriş yerinde çoğaldıktan sonra kan ve lenf yoluyla organ ve dokulara yayılır. Konjenital toksoplazmozis, gebenin akut enfeksiyonuna bağlı olup fetusun enfeksiyonriskinde annenin paraziti alma zamanı ile gebeliğin yaşının bunda sorumlu olduğu bildirilir (Anderson 1975).Primer enfeksiyondan önce geçirilmişse fetüsün hastalanma ihtimalleri % 40, birinci trimestrede % 17,2 ikincide %28, üçüncüde ise % 66 olduğu ilk iki trimestre fetusa geçen enfeksiyonun daha ağır tablo yaptığı, üçüncü trimestrede asemptomatik toksoplazmozise neden olduğu bildirilir. (Anderson 1975)

Maternal enfeksiyonun fetüse geçmesi ile düşük, ölü veya prematüre doğum yada asemptomatik veya semptomatik seyreden yeni doğan enfeksiyonu ortaya çıkar. Enfekte yeni doğanların % 7-10'unda kesin semptomlar vardır. Bunların bidrosefali ve intrakranial kalsifikasyon olduğu bildirilir (Anderson 1975).

Ayrıca korioretinit, hepatosplenomegali, lenfadenopati, sarılık, anemi mikrosefali, konvilziyon bu bulgulara eşlik edebilir. Olguların bir kısmında ise subklinik olan enfeksiyon, aylar yıllar sonra korioretinit, strabismus, körlük, sağırılık, konvülsiyonları hidro veya mikrosefali, psikosomatik bozukluklar ve mental gerilik gibi tablolarla kendini gösterir. (Anderson 1975).

Çalışmamızda abortus, prematüre ve ölü doğumlarda toksoplazma enfeksiyonunun rolünün ne olabileceğini, güncel bilgilerin ışığı altında tanı, tedavi ve koruma yöntemlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod

Araştırma 1982-1986 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalına düşük erken ve ölü doğum nedeniyle başvuran 1636 hasta ile kontrol grubu olarak normal doğum yapan 560 kadın olmak üzere toplam 2196 olguyu kapsamaktadır. Olgularda rutin kan ve idrar tetkiklerine ilaveten AKŞ, BUN, kan elektrolitleri, VDRL,

Tablo 1: Yaş guruplarına göre toksoplazma antikorlarının dağılımı

Yaş Gurupları	Olgu Sayısı	%
17-25	201	10,40
26-30	363	18,79
31-35	565	29,95
36-40	428	22,15
41-45	375	19,41
TOPLAM	1932	100,00

Tablo 2 : Gebeliğin seyrine göre T. Gondii antikor varlığının dağılımı

Gebelik Seyri	Olgu Sayısı	Antikor Titrasyonunun Pozitif Olduğu Olgu	%
NORMAL	560	414	73,9
Patolojik	1636	1516	92,7

Tablo 3: Normal ve patolojik gebeliklerde antikor titrasyonu

Gebelik	Olgu Sayısı	Texoplazma olan olgu sayısı Negatif	Titrasyon							
			1/8	1/6	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
NORMAL	560	146	84	129	105	32	40	24	-	-
Patolojik	1636	118	198	467	447	168	157	39	27	15

Tablo 4: Toksoplazma antikorlarının pozitif olduğu patolojik gebeliklerin dağılımı

Patolojik Gebeler	Olgu Sayısı	Titrasyon Pozitif Olduğu pat. geb. Sayısı	%
Sporadik Abortus	884	848	95,9
Habitüel Abortus	122	97	79,5
Prematüre Doğum	1247	222	89,8
Ölü Doğum	383	351	91,6

Tablo 5: Patolojik gebeliklerde titrasyon değerlendirilmesi

Pat. geb. türleri	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/512	1/1024
Sporadik abortus	101	317	209	53	103	29	21	15
Habitüel abortus	8	11	27	38	11	2	-	-
Prematüre	37	30	102	30	20	3	-	-
Ölü Doğum	52	109	109	47	23	5	6	-

Tablo 6 :Olguların besleme şekillerine, hayvan ve toprakla ilişkilerine göre dağılımı

Gebelik Türü	Çiğ Et Yeme Alışkanlığı		Hayvanlarla İlişki		Topraklarla İlişki	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
NORMAL	135	32.6	149	33.5	56	10.8
Patolojik	1280	84.3	1110	73.1	1327	84.24

Liisteria, Brusella, Toksoplazma gibi laboratuvar çalışmaları, HSG gibi radyolojik araştırma ve servikal yetmezlik kontrolü gibi klinik çalışmalar sonucu İHA yöntemine göre toksoplazma antikor pozitifliği dışında bir patoloji saptanmayan olgular çalışma kapsamına alındı.

Olgularda serum toksoplazma antikor titrinin belirlenmesi amacıyla 4 ml kan alındıktan sonra serum ayrılarak seroloji laboratuvarınca değerlendirildi. değerlendirmede İHA yöntemi kullanıldı. Ayrıca olgular beslenme durumu, hayvan ve topraklı ilişkileri yönünden de irdelendi.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan olgular 17-45 yaşları arasındaydı, 2196 olgunun 1932'sinde (%87-98) antikor titrasyonu pozitif bulundu. Bunların yaş gruplarına göre dağılım yapılmıştır.

2196 olgunun 560'ında (%25,50) normal 1936'sında (%74,50) ise patolojik gebelik vardır. Bunlar İHA (İndirekt hemaglutinasyon) yöntemiyle araştırıldığında antikor titrasyonlarının varlığının oranı gösterilmiştir.

Normal gebeliği bulunan grupta titrasyon değerleri 1/8, 1/256 arasında değişirken bu oran patolojik gebelik grubunda 1/8, 1/1024 arasında idi

Toksoplazma antikorlarının pozitif bulunduğu 1518 patolojik gebeliğin 848'inde (%95,9) sporadik abortus,

97'sinde (%79,5) habitüel abortus, 222'sinde (%89,8) prematür doğum, 351'inde ise (%91,6) ölü doğum öyküsü vardır.

Toksoplazma antikorlarının pozitif olduğu patolojik gebeliklerde antikor titrasyon değerleri sematize edilmiştir.

Toksoplazma antikorlarının pozitif olduğu normal ve patolojik gebelik olguları beslenme şekillerine, hayvan ve toprak ilişkilerine göre değerlendirildi.

Tartışma

Sporadik ve habitüel abortus ile prematüre ve ölü doğum öyküsü bulunan 1936 patolojik gebeliğin 1518'inde (%92,7), kontrol grubunda ise 560 olgunun 414'ünde (%37,9) antikor titresinin pozitif olduğu saptandı. Olgularımızda doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık % 74'ünde toksoplazma antikoru pozitif iken bu oran Amerika'da /20-25, İngiltere'de ise % 25-45 olarak bildirilmektedir (Krick J A 1978, Monif G R 1974).

Antikorların titrasyonunun pozitif olduğu 1932 olgu 17-45 yaşları arasındaydı. Çoğunluğu ise 31-35 yaş grubu oluşturmaktaydı. Bu yaşlardan sonra giderek azalma görüldü.

Anderson (Anderson 1971) çalışmalarında toksoplazma görülme insidansının yaşla birlikte arttığını belirtmiştir. Toksoplazma antikorlarının pozitif olduğu 848 olguda en çok sporadik abortus görüldü.

Kimball ve arkadaşları (Kim-

ball1971) sporadik abortuslara kronik toksoplazmozisnin neden olabileceğini, fakat habitüel abortuslara neden olmayacağı görüşü yanında, Nijerya'da yapılan çalışmalarda habitüel abortuslarda diğer bir etkisinde toksoplazmozis olabileceğini ileri sürmüştür. (Megafü 1981). Pederson ve Lorentzen (Pederson, Lorentzen 1977) toksoplazmozisnin abortuslarla bir ilişkisi olmadığını bildirilmişlerdir.

Bizim çalışmamızda normal gebeliğin olan kadınlarda toksoplazma antikör titresi % 73,9 pozitif olduğu halde, habitüel abortus öyküsü olan kadınlarda bu oran % 79,5 olarak saptanmış ve istatistikolarak her ikisi arasında büyük bir fark bulunmamıştır.

Kimball ve arkadaşları (Kimball 1971) ile Pederson ve Lorentzen'in (Pederson, Lorentzen 1977) çalışmalarında da aynı doğrultuda sonuç alındığı gözlenmiştir.

Akut toksoplazmoziste enfeksiyonun gebeliğin ilk 16 hastalık döneminde kan ve plasenta yoluyla fetusa geçip abortus ve ölü doğumlara neden olduğu bildirilir. Fakat bu dönemde parazitin fetusa geçmesi çok zordur. (Remington 1976.. Williams 1977) gebeliğin ilk 16'ıncı haftasından sonra inutero fetal enfeksiyonlarda 16 haftalıktan öncekiler kadar zararlı olmamaktadır. (Williams 1977).

Toksoplazma antikörlerinin pozitif bulunduğu patolojik gebelik öyküsü olanlarda çiğ et yeme alışkanlığı %84,3 iken, kontrol gr-

bunda bu oran %32,6 olarak saptanmıştır. Ayrıca hayvanlarla ilişkilerine göre olgular incelendiğinde normal gebelik öyküsü olanların ise % 73,1'inde antikör titresi pozitif bulunmuştur.

Toprakla ilişkilerine göre olgular incelendiğinde toksoplazma pozitifliği patolojik gebeliklerde % 87,3 iken kontrol grubunda %10,8 olarak bulunmuştur.

Toksoplazmozis zaman boyutu ve bağışıklık faktörü yönünden bir kadında ancak bir kez akut enfeksiyon yaptığı ve fetusa zararlı olduğu, bu yönden toksoplazmozisnin habitüel düşük, habitüel ölü doğum ve habitüel erken doğuma neden olmayacağı bildirilir. (Jones 1969. Remington 1973).

Monif gebeliği abortus veya erken doğumla sonlanan olgularda abortus ve erken doğum materyalinde parazit identifiye etmiştir. (Monif 1974). Remington ve arkadaşları uterus duvarında toksoplazma kistlerinin bulunabileceğini ve enfeksiyonun bu yolla gebelik ürününe ekteleyeceğini, böylece latent bir enfeksiyon odağı üzerine implante olan gebelik ürününün maternal parazitlerde olduğu gibi enfekte olabileceğini bildiriler. (Monif 1974) Remington 1960)..

Sporadik abortus, habitüel abortus, prematüre ve ölü doğumlar ile konjenital malformasyonlara neden olabileceği düşünülerek toksoplazma üzerine dikkatler çekilmiştir.

Çalışmamızda zaman boyutu ve bağışıklık faktörü nedeniyle kadın-

larda toksoplazmozisin bir kez akut enfeksiyon yapabileceği ve intra uterin hayatta fetusa zararlı olabileceği anlaşılmıştır.

Tedavi akut dönemde söz konusudur. Latent dönemde tedavi anlamsız olup kullanılan antibiyotikler immünglobülin titrasyonunun düşürmezler. Annedeki Ig antikorlarının varlığı çocuğun enfekte olacağı anlamını taşımadığı ve medikal abortusa endikasyon teşkil etmediği kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

ANDERSON SER, REMINGTON JS (1975). The Diagnosis of Toxoplasmosis South Med J, 68, 1433

ANDERSON S (1979). Toxoplasma Gondii Principles and Practice of infectious Diseases. NewYork, 2127

FİLİCE GA, REMINGTON IS (1981). Infectious Diseases 5, 360-383, grune and Stratton inc NewYork

JANITSCHKE K (1971). Die Bedeutung Von Tieren Als Infektionsquelle Des Menschen Mit Toxoplasman Dtsch Med. Nschr, 96,2

JONES M H, SEVER J I, BAKER T H HALLAT J H, GOLDEBERG E D J (1969). Toxoplasmosis and Abortion. Am J Obstet Gynecol, 104, 919

KIMBALL C, KEAN B H, FUNCHS F (1971). The Role of Toxoplasmosis in Abortions. Am J Obstet Gynecol, 111, 210

KRICK J A, REMINGTON J S (1981). Toxoplasmosis in the Adult.

An overview. N Eng J Med., 298, 550

MEGAFU U, UGWUEGBULAM I (1981). incidence of Positive Toxoplasmosis Hemagglutination Test in the Nigerian (Ibo). women with recurrent Abortion. Int J Fertil, 26:132

MONIF G R G (1974). Infections Diseases in Obstetrics and Gynecology. Harper and Row Publ. San Fransisco, 197.

PEDERSON B S, LORENTZEN Styr A M (1977). Uterina Toxoplasma infections and Repeated Abortions. Am J Obstet Gynecol, 128, 716

REMINGTON J S MELTON M I, JACBS L (1960). Chronic Toxoplasma infections in the uterus. J Lab Clin Med, 56:897

REMINGTON J S (1973). Toxoplasma. Obstetric and Perinatal infections. D Charles, M Findland. Les and Febiger. 27

REMINGTON J S, KRAHENBUHL J L (1976). The Immunology of Toxoplasma and toxoplasmosis (in) Immunology of Parasite infections (eds). S.Chen, E.Sadun. Blackweel Scientefec Publ. Edinburg 235

SPENCER I.W.F.: Toxoplasmosis in south Africa. South Africa Med.J. 38:156, 1959.

SWARTZBERG J. E., REMINGTON J.S.: Transmission of Toxoplasma. Amer. J. Dis. Child. 129: 777 ,, 975.

WILLIAMS H . (1977). Toxoplasmosis in the Perinatal Period. Postgraduate Medical Journal. 53 : 614

THE EVALUATION OF THE EFFECT OF COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES ON THE ERITROCYT MEMBRANE ADENOSINE TRIPHOSPHATE (ATPase) ENZYME SYSTEM

Kombine Oral Kontraseptiflerin Eritrosit Membran Enzim Sistemi (ATPaz) Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

İsmet KÖKER¹ Turgay İSBİR² Yılmaz ATAY³ Muhsin SIRIM⁴

ÖZET

ATPase canlı hayvan hücreleri membranının enzim sisteminde bulunur ve hücrenin iyonik ve osmotik dengesinin devamında önemli rol oynar. Aktif transportun ana kontrollerlerinden biri olan bu enzim sistemi Na K Ca Mg iyonları ile aktive edilmektedir (Schwartz 1975, Skou 1960, Skou 1975).

Bir grup araştırmacı oral kontraseptiflerin etkilerini hipotalamik releasing faktörlerin inhibisyonu yoluyla gösterdiklerini ortaya koymuşlardır. Böylece hipofizer gonadotropin aktivitesi bloke olarak sekonder ovaryan atrofiye sebep olur. Progesteron ajanlar tercihan preovulatuvar FSH fonksiyonu üzerine daha az etki ile preovulatuvar LH pikini inhibe ederler. Diğer taraftan östrojenik komponent tercihan FSH'yi inhibe eder.

Oral kontraseptifler majör üç kategoriye ayrılır.

- 1- Kombine steroidler,
- 2- İki fazlı steroidler,
- 3- Mikroprogesteron ajanlar.

Kontrasepsiyonun en etkin olduğu form kombine steroid formudur.

Bu çalışmada kombine oral kontraseptiflerin eritrosit membran enzim sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Introduction

Adenosine triphosphatase is found in the enzyme systems of living animal cell membrane and plays an important role in maintaining the ionic and osmotic balance of the cell. This enzyme system which is one of the main control of active transportation, is activated by Na, K, Ca, Mg ions (Schwartz 1975, Skou 1960, Skou 1975).

A number of investigators have documented that the oral contraceptives exert their action by inhibition of the hypothalamic releasing factors, thus blocking pituitary gonadotro-

1- Prof., Dept. of Gynecology and Obstetrics Medical School of University . Adana.

2- Prof., Dept. of Biochemistry Medical School of Çukurove University Adana.

3- Assist Prof., Dept. of Gynecology and Obstetrics Medical School of Çukurova University Adana.

4- MD. Dept of Gynecology and Obstetrics Medical School of Çukurova University Adana.

phin activity and causing secondary ovarian atrophy. The progestational agents preferentially inhibit the preovulatory LH surge with a lesser effect upon the FSH function. On the other hand, the estrogenic component preferentially inhibits the FSH (Novak). Oral contraceptives are divided into three major categories:

- 1- Combined steroids
- 2- Sequential steroids
- 3- Microprogestational

The combined steroid form is the most accepted form of contraception.

In this study, we aimed to explain the mode of action of combined oral contraceptives by evaluating their effects on the erythrocyte membrane enzyme system.

Materials and methods

In this study, 20 cases undergoing combined steroid therapy under continuous control of our clinic have been investigated. 20 healthy cases not having contraceptives formed the control group.

Preparation of erythrocyte membranes: The erythrocyte membrane suspension was prepared by preparing the erythrocyte membrane, the method improved by Dick et al was used. The method depends on the principle of washing erythrocyte in isotonic medium, hemolysis by osmotic shock and removal of hemoglobin by high speed centrifuge.

Reagents:

-50 mM Tris-HCL (Stock Solution) 0.61 gr Tris-HCL and 0.97 gr

Tris-Base were dissolved in a sufficient amount of distilled water and then brought to 1 liter with distilled water and pH was adjusted to 7.4.

-10 mM Tris-HCL: It was prepared from a stock Tris-HCL solution by diluting with distilled water in the proportion 1/5 and pH was adjusted to 7.4.

-5 mM Tris-HCL: It was prepared by adding 156 mM NaCl (9.12 gr/l) to 5 mM Tris-HCL which was prepared by diluting stock Tris-HCL solution in the proportion 1/10 with distilled water and pH was adjusted to 7.4.

10 ml. heparinized blood taken from the patients was centrifuged for 4 min. at 1000xg at room temperature. After the plasma was separated, cold 5 mM Tris-HCL was added to the erythrocytes to the original volume. After thoroughly mixing at least ten times, it was centrifuged for 4 min. in 1000xg and the upper phase was removed by aspiration. Leucocytes collected on the top of the erythrocytes were also taken away. This washing procedure was done three times.

After washing procedures were over, the erythrocytes were brought to the original volume with the washing solution, adjusted to 40% hematocrit, and then hemolysis was done by adding 34 ml. of 10 mM Tris-HCL pH 7.4 to 6 ml. erythrocyte suspension. After thoroughly mixing at vortex, hemolysate was held 15 min. at 0°C and centrifuged 105 min. in 28,000xg in a cold centrifuge (Sorvall Super Speed RC 2). At the end of the

time, the collapsed membrane in the tube was done between 4 C-9 C. The pinkish-white membrane in the bottom circular movements with 5 ml. Of 10 mM Tris-HCL without taking out membrane proteins and remainings of hemoglobin. The ATP enzyme activity was measured in this membrane suspension.

Determination of specific

ATPase enzyme activity:

ATPase activities in erythrocyte membrane suspensions and tissue homogenates were measured according to a method proposed by Reading and Isbir (Reading and Isbir 1980). The measurement of the enzyme activity depends on the calculation of inorganic Phosphate (Pi) which is removed from 3 mM disodium Adenosine Triphosphatase (ATP) added to the media during incubation by the enzyme in milligram (mg) protein.

Incubation:

The incubation media was prepared under the conditions suggested by Reading and Isbir (Reading and Isbir 1980).

Incubation mixture:

-For Na-K/mg ATP ase (mmol/L): 100,KCl:5,MgCl:6, EDTA: 0,1

Tris-HCL:30 (pH 7,4) , ATP :3

-For Mg ATP ase (mmol/L) : MgCl :6,EDTA:0,1,Tris-HCL:135(pH 7,4)

ATP:3

-For Ca/Mg ATP ase (mmol/L) : MgCl : 6, CaCl : 0,75, Tris-HCL:135

(pH 7,4),EDTA :0,1,ATP:3

Incubation conditions are shown in table 1. Tubes containing the amount of ion and buffer shown in table 1 were held at 37 C for 5 min. before the ATP was added. Then the ATP was added to the sample and the ATP blank. Reaction was began by adding ATP which is a substrate of ATPase enzyme in membrane and tissue suspension. Inorganic Pi measurement was carried out according to the method proposed by Atkinson et al (Atkinson et al 1973). Protein measurements were carried out according to the method proposed by Lowry et al 1951).

Result

The findings of ATP ase enzyme system in the erythrocyte membranes of control group and oral contraceptive taking group cases are shown in figures 1 and 2.

(Fig. 1) ve (Fig.2) buraya girecek

In this study, we aim to explain the reason of metabolic changes observed in women using oral contraceptives.

According to the findings of our study, the erythrocyte membrane Na-K/Mg ATP ase enzyme were significantly reduced in women using oral contraceptives. We suggest this reduction depends on their physiology. Naylor et al have reported specific activity value of Na-K/Mg ATP ase is lower than normal in depression (Naylor et al 1974). We believe that the difference in Na-K/Mg ATP ase enzyme activity is due to hormonal change.

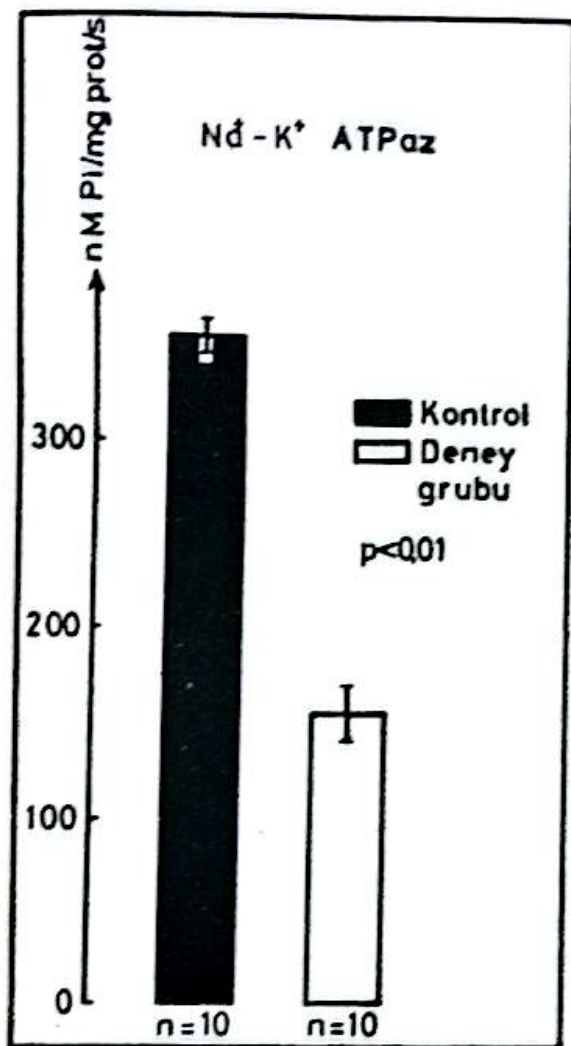


Fig. 1. Findings belonging to Na - ATPase enzyme. n= Number of experiments. (The importance of the differences between the group averages were evaluated by t test).

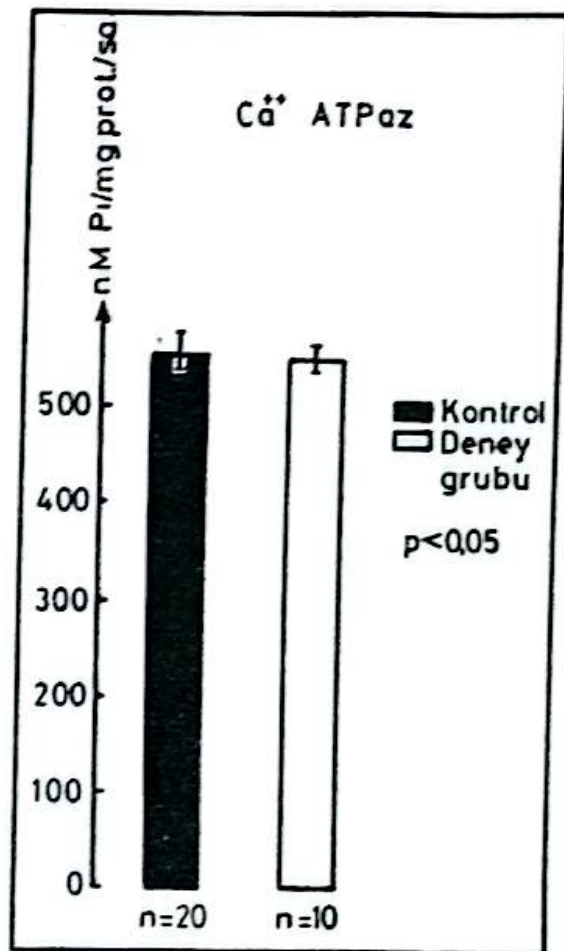


Fig. 2. Finding of Ca - ATPase enzyme. n= Number of experiments. (The importance of the differences between the group averages were evaluated by t test).

The value changes belonging to Ca/Mg ATP ase enzyme were found to be unimportant statistically.

As a result we can say, the inhibition of Na-K/Mg ATP ase enzyme is important in women using oral contraceptives. We believe profound investigation of this subject will clarify it.

REFERENCES

ATKINSON A, GUTENBY AD, LOWE A G (1973). The determination of Pi in biological system. *Biochim et Biophys Acta*, 320:195.

DICK D, DICK EG, TOSTESON D C (1969). Inhibition of ATP ase in sheep red cell membrane by oxidase glutation. *J Genet Physiol*, 54:123.

YOWRY O H, ROSENBROUGH N S (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193:265.

NAYLOR GS, DICK D AT, DICK E G, MOODY J P

(1974). Lithium therapy and erythrocyte membrane cation carrier. *Psychopharmacologia*, 37:18.

NOVAK TEXTBOOK OF GYNECOLOGY, Ninth edition, Ch.34, pgs:735-736.

READING HW, ISBIR T (1980). The role cation activated ATP ases in transmitter release from the rat iris. *J of Exp Phys*, 65:105.

SCHWARTZ A, LINDENMAYER GE, ALLEN JC (1975). The sodium-potassium adenosine triphosphatase. *Pharmacol Rev*, 3.

SKOU JC (1960). Related to the active linked transport of the NaK ATP ase across the membrane. *Biochem Biophys Acta*, 42:6.

SKOU JC (1975). The activated enzyme system and its relationship to transport of sodium and potassium. *Review Biophys*, 7:40.

ERKEN TRAVAY OLGULARININ ARAŞTIRILMASI

The Investigation of Preterm Labour Cases

Yılmaz ATAY¹ İsmet KÖKER² Nezih KURDOĞLU³
Osman ARAT⁴

ÖZET

Çururova Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Polikliniğine 1.1.1984-30.6.1987 tarihleri arasında gebeliği miadına ulaşmadan travayı başlayan 233 olgu incelendi. Olgularda doğum ağrı- larını erken başlatan sebepler ile perinatal mortalite ve morbiditenin araştırılarak kaynak verileriyle karşılaştırıldı.

ABSTRACT

233 pregnant cases whose labor began before term were attended to çukurova university Gynecology and Obstetrics Department between 1.1.1984-30.6.1987.

The causes of preterm labor, peri- natal mortality and morbidity were evaluated and the literatüre were re- viewed.

Giriş

Fötüsün miadına ulaşmadan 27-

37'nci gebelik haftaları arasında doğmasına erken doğum, yeni doğan ise prematüre olarak değerlendirilir (Gillivray 1982).

Anne yaşının küçük olması, kilo- sunun düşüklüğü, sigara alışkanlığı, psikolojik durumu, önceki gebelikler- inin düşük veya ölü doğumla sonuçlanması, ayrıca fetal malfor- masyonlar, plesanta previa, plesanta dekolmanı, çoğul gebelikler, situs an- omalileri ve hidroamnios gibi fötüs ve eklerine ait patolojilerin pre- matür doğumlardan sorumlu olduğu bildirilmektedir (Fedrick ve Ander- son 1976).

Hayvan deneylerinde anoksinin fötüsta stres reaksiyonunu çözdüğü hipofiz sürrenal aksını uyardığı. ACTH ve katekolaminlerin salgıla- narak gebeliğin korunma dengesinin bozulduğu, böylece doğum ağrılarını başlatarak gebeliğin miadına ulaş- madan sonlandığı ileri sürülmek- tedir (Arısan 1978). Böylece anne, fötüs ve çevreye ait faktörlerin etki-

1 Uz. Dr. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

2 Doç. Dr. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

3 Ar. Gör. Dr. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

4 Ar. Gör. Dr. Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı

si sonucu gebeliğin koruyucu dengesi-
nin bozulduğu ileri sürülür (Fedrick
ve Anderson 1976).

Gebelik toksikozlarında oluşan
fötal hipoksinin stres reaksiyonunun
uyararak travayın başlamasına se-
bep olduğu bildirilir (Arısan 1978).

Doğum eylemi amnion zarının
spontan açılması veya uterus kon-
traksiyonlarının başlaması ile ger-
çekleşmektedir (Hall ve Hill 1982).

Miadına ulaşmadan erken dev-
rede sonlanan ikiz gebeliklerde mon-
ozigotluk ve çocuk cinsiyet oran-
larının, travayın erken membran
rüptürü veya uterus kontraksiyon-
larının önce başlamasına bağlı olabi-
leceği konusunda farklı sonuçlar
alınmıştır (Hall ve Hill 1982).

Erken doğumun oluşmasında, önce
erken membran rüptürü veya zarların
intakt olupta uterus kontraksiyon-
larının başladığı olguların yaş, sos-
yal durum, ağırlık, sigara alış-
kanlığı, bebeğin cinsiyeti, ağırlığı ve
annenin daha önceki gebeliklerinin
değerlendirilmesi yapıp prematüre
doğumların indidansı ve değeren-
dirilmesinin yapılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod

Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi Kadın Hastalıkları ve
Doğum Ana Bilim Dalı polikliniğine
1.1.1984-30.6.1987 tarihleri arasında
gebeliği miadına ulaşmadan tra-
vayın başladığı tesbit edilen 233 olgu
araştırma kapsamına alındı.

Olgularda geniş anamnez alına-

rak, rizik ve jinekolojik muayeneleri,
rutin kan ve idrar analizleri yapıldı.
Ayrıca doğum ağrılarını başlatan ne-
denler araştırıldı.

Olgularımızda doğuma kadar
geçen süre son adet ilk günden
başlayarak tamamlanmış hafta
sayısı olarak hesaplandı. Son adet
tarihini bilmeyenlerde ise klinik
muayene ve ultrasoundla gebelik
yaşı tesbit edilerek hafta olarak
değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma kapsamına alınan olgu-
ların yaşları 16-33 arasında
değişiyordu (Tablo 1). 233 olgunun
93'ü (%39) primigravida, 140'ı (%61)
ise multigravida idi. Primigravida-
lardan yedisi gayrimeşru ilişki sonu-
cu gebe kalmıştı. Olgularımızın
ağırlıkları 47-69 kilogramlar ara-
sında değişmekte olup 233 olgunun
105'i (%45) günde 1-7 adet sigara
içmekteydiler. Bunların 63'ü (%60)
primigravida, 42'si ise (%40) multi-
gravida idi. Ayrıca 233 olgunun, 84'ü
(%36) erken membran rüptürü, 149'u
(%64) doğum ağrılarının başlaması
şikayeti ile başvurular. Olguların
doğum yapış sebeplerine göre
dağılımı Tablo-2'de gösterilmiştir

İkiz gebeliği olan 17 olgu-
dan, 11'inde canlı çocuk doğurtuldu.
Diğer 216 olgudan, 184'ünün çocuğu
canlı olarak doğdu. Canlı doğan
çocukların ilk 5 dakika içindeki AP-
GAR skorları 6-8 olup, ağırlıkları
1950-2300 gramlar arasında
değişiyordu. Canlı doğum yapan 195
olgudan 76'ında (%39) erken mem-

Tablo 1: Yaş gruplarına göre olguların dağılımı

Olguların sayısı	Olguların yaşları	%
63	16-20	27
44	22-24	19
66	25-28	29
60	29-33	25

Tablo 2: Doğum eyleminin başlama şekline göre olguların dağılımı

Olguların sayısı	Doğum eyleminin başlangıcı	%
84	Erken membran rüptürü	36
149	Spontan uterus kantraksiyonlarının başlaması	64

bran rüptürü mevcuttu. Multigravida olan 140 olgunun, 27'i (%19) daha önce düşük yapmış olup, bunlardan 8'inde servikal yetmezlik vardı. Diğer 18'inin ise düşük sebebi bilinmemekteydi.

Tartışma

Arios ve Tomich 1982 yılında yaptıkları çalışmada 600 olgudan 430'unda (%71) travayın erken membran rüptürü tarzında başladığını, doğan çocuklarında düşük ağırlıklı olduğunu bildirmişlerdir (Hall ve Hill 1982). Arios erken membran rüptürü grubundaki çocukların düşük doğum ağırlıklı oluşlarını üç şekilde açıklamaktadır (Hall ve Hill 1982). İki küçük ceninler herhangi bir şekilde poş açılmasına sebep olabi-

li.İkincisi erken membran rüptürü ceninin büyümesinin durmasına ve ceninin küçük kalmasına neden olur. Üçüncü olarak bilinmeyen bir faktör erken membran rüptürüne buda ceninin büyümesinin yavaşlamasına sebep olmaktadır (Arısan 1978).Araştırmamızda 84 olgunun travayı erken membran rüptürü tarzında başlayıp, doğan 76 çocuğun ağırlıkları 1950-2100 gram arasındaydı.Newton ve Jones günde 1-6 adet sigara içen gebe kadınların erken doğum yaptıklarını, bebeklerine düşük doğum ağırlıklı olduklarını bildirmişlerdir (Newton ve ark. 1979).

233 olgumuzda sigara içen 105 gebenin bebekleri 1950-2250 gram arasındaydı. Bulgumuz literatürle

paralellik göstermektedir.

Parry (1976) çalışmasında düşük ağırlıklı kadınlarda travayın çoğunlukla erken membran rüptürü tarzında başladığını bildirmektedir. Ağırlığı 47-69 kilogram arasında bulunan 63 olgunun 57'inde travayı erken membran rüptürü tarzında başladı. Erken membran rüptürü olan 84 olgudan 57'inin (%68) düşük ağırlıklı olması Parry'nin bulgularıyla uyum göstermektedir. Annenin intra veya ekstrauterin enfeksiyonlarının erken doğuma sebep olduğu bildirilir (Naeye ve Peters 1978).

Intrauterin enfeksiyonların ise sık cinsel birleşmelerde daha fazla görüldüğü ve orgazmın doğumu başlatan bir faktör olduğu ileri sürülmektedir (Goodlin 1971). 233 olgunun 53'ünde travayı başlamadan bir gün önce koitus hikayesi mevcuttu (%23).

Her ne sebeple olursa olsun, erken doğum patolojik bir olaydır. Erken membran rüptürü veya kasılmalara bağlı oluşan erken travay annenin yaşıyla, sigara alışkanlığıyla, kilosuyla, sosyo ekonomik yapısıyla sıkı sıkıya ilişkilidir. Bunlardan meydana gelen çocuklar düşük doğum ağırlıklı olup, bakımları ailesine ve ülke ekonomisine yük getirmektedir. Bu nedenle anne adaylarının uyarılıp, erken doğuma karşı uyanık davranmalarını sağlamak gerekir.

KAYNAKLAR

FEDRICK J, ANDERSON ABM (1976) Factors associated with spontaneous preterm birth. Br J Obstet Gynecol 83. 342-350

GOODLIN RC KELLER (1971) Orgasm during late pregnancy possible deleterious effects. Obstet Gynecol 38. 916-920

HALL MH, CARR Hill (1982) Impact of sexratio on onset and management of labour. Br Med J 285. 401-403

Kazım ARISAN (1978) Doğum bilgisi 545-578

Mac GILLIVARY, I. Campbell, DM Samphier Thompson (1982) Preterm deliveries in twin pregnancies in aberdeen. Acta Genet Med Gemmellol 31.207-211

NAEYE RL, PETERS EC (1978) Amniotic fluid infection with intact membrane leading to fetal death a prospective study 61. 171-177

NEWTON RW WEBSTER PAC, BINN PS Maskey (1979) Psychosocial stress in pregnancy and its relation to the onset of preterm labour. Br Med J 411-413

PARRY J (1976) A study of the elasticity and tensile strength of fetal membranes and of the relation of the area of the gestational sac to the area of the uterine cavity. Br Obstet Gynecol 83. 205-212

INFERTİLİTEDE TUBAL FAKTÖRÜN CERRAHİ TEDAVİSİ VE SONUÇLARININ ARAŞTIRILMASI

The Investigation of the surgical Treatment of tubal factor and its
Results In Infertility

Yılmaz ATAY¹ İsmet KÖKER² Hasan AKMAN³
Muhsin SIRIM⁴ O.Feridun ARAT⁵

ÖZET

1985-1987 yılları arasında Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Kliniğine, infertilitesi tubal faktöre bağlı olan 22 olguda tuboplasti operasyonları uygulandı. Olgular postoperatif dönemde oluşan gebelikler ve komplikasyonlar yönünden değerlendirildi.

ABSTRACT

Tuboplasty has been performed in 22 cases whom infertilities were only related to the tubal factor, atteding to the Department of the Obstetrics and Gynaecology of the Medical Faculty of the Çukurova University in between the years of 1985-1987. Cases were followed about their pregnancy rates and complications in postoperative period. Anahtar kelimeler (Key words) : Infertilite, Tuboplasti.

Giriş

Kadın infertilitesinin önemli ne-

denlerinden birisi olan tubal disfonksiyon değişik araştırmacılar tarafından % 20-58 oranında gösterilmiştir. (Cook 1978, Eddy 1980, Gomel 1977, Özaras 1968, O'brien 1969, Peppere1980, Siegler 1977). Olguların büyük bir çoğunluğunda tubal bir tıkanıklık mevcut olup, bir kısmında ise ovumun yakalanmasını engelleyen periadnexiyel yapışıklıkları sorumlu faktörler olarak belirtilir. (Gomel 1977, Bronson 1977, Cohen 1976, Diamond 1979, Garcia 1974, Gonzales Gutierrez 1973, Schutz 1973, Weström 1975).

Tubal fonksiyonu bozan etkenler arasında infeksiyonlar, endometriozis, geçirilmiş pelvik operasyonlar ve poststerilizasyon faktörler başta gelir (Weström 1975, Buttram 1977, Hoffman 1977, Levinson 1980).

Tubaya ait ilk operasyon 19 uncu yüzyılın sonlarında gerçekleştirildi (Siegler 1960). 1960' ı takiben jinekolojistler tubaların onarımında operasyon mikroskobu kullanmaya baş-

1. Arş.Gör.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.C.
2. Prof.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.C.
3. Yrd.Doc.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.B.C.
4. Arş.Gör.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.C.
5. Arş.Gör.Dr.Ç.Ü.Tıp Fak.Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.C.

ladılar (Siegler 1979, Winston 1975). Tubal cerrahide iyi bir sonuç almak için ümitsiz vakaların elimine edilmesi gerektiği vurgulanır (Gomel 1977, Pepperel 1980, Cohen 1975, Colletta 1971, Dubuisson 1978). Post operatif dönemde düşük, dış gebelik ve yeniden tıkanma gibi komplikasyonların olabileceği belirtilmektedir (Cook 1978, Eddy 1980).

Araştırmamızda kadın infertilitesinde rol oynayan tubal faktörlerin tanısı, cerrahi tedavisi ve komplikasyonlar yönünden sonuçların araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve metod

1/5/1985 - 31/5/1987 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Polikliniğine infertilite nedeniyle başvurup da tubal disfonksiyon tesbit edilen 22 olguda tuboplasti uygulandı.

Olgularda preoperatif dönemde rutin incelemelere ilaveten spermiyogram, ovulasyon tayini, uterus ve tubal transportu değerlendirme araştırmaları yapıldı.

Tüm tetkikler tamamlandıktan sonra olgulara laparotomi uygulandı. Operasyon sırasında mikrocerrahi aletleri kullanılarak operasyon genel anestesi altında gerçekleştirildi. Abdominal boşluğa ulaşıldıktan sonra salpingolizis için unipolar elektrokoterle tuba ve overler serbestleşinceye kadar yapışıklıklar temizlendi. Bu işlem sırasında oluşan peritoneal defektler 4/0 veya

5/0 prolen sütürle kapatıldı.

Tubaların geçirgenliğinin araştırılması için shirodgar pensi ile serviks sıkıştırılarak, transfundal yoldan uterus kavitesine metilen mavisi enjekte edildi. Böylece tubaların tıkalı olduğu olgularda tıkanıklığın seviyesi saptandı. Hidrosalpinksi olan olgularda salpingostomi uygulandı. Füzyon sahasındaki avasküler bölge elektrokoterle açıldıktan sonra cam çubuk sokularak delik genişletildi. Bu esnada mukozanın zarar görmemesine özen gösterildi. Fimbrial uçta yeterli bir açıklık sağlandıktan sonra mukoza kenarı 1-2 mm tersine çevrilerek 5/0 prolen ile serozaya dikildi. Tubanın kornual ucunun tıkalı olduğu olgularda istmik-interstisyel anastomoz yapıldı.

Bulgular

Çalışmamızda tubal faktör saptanan 22 olgunun 16'sı primer, 6'sı ise sekonder infertildi (Tablo 1). Olguların yaşları 24-36 arasında olup, çoğunluğu 30-34 yaş gurubu oluşturmaktaydı (Tablo 2). Görüldüğü gibi olguların infertilite süreleri 2 ile 10 yıl arasında değişmekteydi (Tablo 3)

Tubal geçirgenliği saptamak için yapılan histerosalpingografiler operasyon esnasında saptanan geçirgenlikle karşılaştırıldı.

Olgularımıza uygulanan operasyon türleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Bilateral istmik-interstisyel anastomoz yapılan 5 olgunun 5'inde postoperatif histerosalpingografide tubal geçirgenlik saptandı ve olgulardan

Tablo 1: İnfertilite türüne göre olgu sayısı ve oluşan gebeliklerin dağılımı

İnfertilite Süresi	Türü Olgu Sayısı	Oluşan Gebelik Sayısı	%
Pirimer	16	4	25
Sekonder	6	6	100

Tablo 2: Yaş gruplarına göre olguların dağılımı

Yaş Grupları	Olgu Sayısı	Oluşan gebelik Sayısı	%
24-29	3	2	66,6
30-34	14	7	50
35 ve Üstü			

Tablo 3: İnfertilite sürelerine göre olguların dağılımı

İnfertilite Süresi	Olgu Sayısı	Oluşan Gebelik Sayısı	%
1-4 yıl	8	2	25
5-8 yıl	11	5	45,5
9 ve üzeri yıl	3	1	33,3

Tablo 4 : Tuboplasti türüne olguların dağılımı

Tuboplasti Türü	Olgu Sayısı	Oluşan Gebelik Sayısı	%
İstmik-İterstisyel Anastomoz	5	3	60
Bilateral Salpingostomi	2	2	100
Salpingostomi	15	5	33,3

3'ü gebe kaldı.

Bilateral salpingostomi yapılan 2 olgudan biri postoperatif üçüncü ayda gebe kaldı. Dışarıda yanlış tedavi sonucunda iki düşüğü takiben üçüncü gebeliğinde canlı kız çocuk doğurdu. Diğeri ise gebeliğini kendi isteğiyle sonlandırdıktan sonra takibe gelmedi.

Salpingolizis yapılan 15 olgunun 8'i (%53,5) kliniğimizde takibe geldi. Bunlardan 5'i (%33,5) postoperatif 6 ay ile 2 yıllık dönemde gebe kaldılar.

Tubal cerrehi girişiminde bulunan 22 olgunun hiçbirisinde dış gebelik, yeniden tıkanma gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

Tartışma

Tuboplasti uygulanan 22 olgudan 16'sı (%72) primer infertil olup çoğunluğu oluşturmaktaydı. Kaynak taramalarında bu oran % 70-80 arasında gösterilmektedir (Emmet 1972, Weir 1969, Köker 1981). Bizim olgu sayımız az olmasına rağmen verilerle paralellik arz ediyordu.

Tubal cerrahide sonuçların iyi olması için ümitsiz olguların elimine edilmesi gerektiği bildirilmektedir (Cook 1978, Eddy 1980, gomel 1977, Biberoglu 1974). Olgularımızda tubal faktör tesbit edilenlerin hepsinde cerrahi girişiminde bulunduk.

22 olgudan 10'u (%40,9) postoperatif dönemde gebe kaldı. Araştırmacılar, operasyonda başarı oranının operasyon teknikleri ve tubal faktöre neden olan etyolojik neden-

ler, kritik olguların elimine edilmesi, dikkatli pre ve post operatif bakım, mikrocerrahi ile sonuçların yüz güldürücü olduğunu bildirmektedirler (Pepperel 1980, Diamond 1979, Winston 1975, Aller 1974 Köker 1981 Biberoglu 1974). Bizim sonuçlarımızın diğer bildirilen sonuçlarla paralel olduğunu gördük.

Tubal cerrahi yaptığımız olguların % 60'ı 30-34 yaşları arasında bulunuyordu. Bu grupta yer alan 14 olgudan 7'sinde (%50) gebelik oluştu.

İnfertilitede ilerleyen yaşla orantılı olarak gebelik şansının azalacağı vurgulanmaktadır. (Eddy 1980, Gomel 1977, Pepperel 1980, Siegler 1977, Diamond 1979, Emmet 1972). Kligler operasyondan sonra başarının 20-24 yaş grubunda %60 olduğunu ileri sürmüştü, Spandoni ise araştırmasında yaş ortalamasını 27,8 olarak bildirmiştir.

Tubal cerrahide operasyonun zamanlamasının sonuçlar üzerinde rol oynadığı ileri sürülmektedir (Pepperel 1980, Bronson 1977, Buttram 1979, Dubuisson 1978, Emmet 1972, Biberoglu 1974). Biz olgularımızda operasyonun siklusun proliferasyon fazında yapılmasına özen gösterdik.

Operasyona alınan olgularda infertiliteye neden olan yapışıklıkların temizlenmesi kadar, yeniden oluşacakların da incelenmesine caba sarfedilmesinin gerekliliği, direkt serozal travma, serozal yüzeylerin kurummasının önlenmesi, kan, pudra ve gaz liflerinin operasyon alanından uzaklaştırılması gerektiği üzerinde durulmasının önemli be-

lirtilir (Pepperel 1980, Siegler 1977, Gonzales Gutierrez 1973, Hoffman 1977, Biberoglu 1974).

Operasyona aldığımız olgularımızda bu gibi travmatize edici etkenlerin ortadan kaldırılması için, karın kapanmadan önce periton boşluğunu serum fizyolojik ile yıkadık. Postoperatif dönemde ise olgularımızın tamamında hidrotubasyon yaptık.

Tubal cerrahi uyguladığımız 22 olgudan 15'i (%68,2) postoperatif dönemde kliniğimize kontrole geldiler. Bu olgulardan 10'unda (%66,5) gebelik meydana geldi. Bulgularımız bazı araştırmacıların sonuçlarında daha olumluydu. Cohen başarı oranını % 23 olarak bildirilmiştir.

Operasyonda başarının amacı canlı çocuk elde etmeye yöneltilmelidir. Olgularımızın 10'unda gebelik tesbit etmemize rağmen, bunlardan 5'inin çocuğu hakkında bilgi edindik. Diğerleri ise kontrole gelmediler.

Tuboplasti operasyonlarının sonuçlarının istatistiki değerleri, bütün olguların göz önüne alınmasıyla daha geçerli olabilmektedir. Ana Bilim Dalımızda bir infertilite merkezinin bulunmaması, dışardan Hekimlerin gönderdikleri hastaların gebe kaldıktan sonra tekrar onlarca izlenmesi, bazı olguların ise çevre illerden gelmesi zorunluğuna bağlı olarak % 68,2'sini takip edebildik.

Sonuçta başarı oranı cerrahın tecrübesi ve hassas operasyon tek-

neklerine ilaveten, bu işle ilgilenecek merkezlerin kurulması sonucu hastaların postoperatif dönemde takip edilebilme insidansını arttırmak ve bu yolda hastalara gerekli eğitimi sağlamakla daha iyi olacaktır.

KAYNAKLAR

ALLER J : 1974 Surgicalap. prosch to tubal disease Clinical Obstet Gynecol 17:102

BİBEROĞLU K: 1974 Tubal ve peritoneal infertilite ve modern tedavisi 17:102

BRONSON RA,WALLACH EE. (1977) Lysis of periadnexal adhesions for correction of infertility.Fertil Steril.28:613

BUTTRAM VC. (1979) Conservative surgery for endometriosis in the infertile female ; Astudyof 206 patients with implications for both medical and surgical therapy.Fertil.Steril.31:117

COHEN BM. (1976) Vascularised transplantation of thefollopian tube in the human female; Approposed surgical technique.Int.J.Fertil. 21:133

COHEN J (1975) Surgical treatment of tubal sterility. Acta. Europ. Fertilitatis. 6:209

COLAM B CAROLYN (1985) The diagnosis and management off infertility Sciarra. Gynecol and Obstetrics.Vol.5.Chap.50.Paęe 1-18

COLLETTA A (1971). Intema di terap ia chirurgica della sterilita ed infertilita femminile. Archiviodi

Obstet. E Gynec.76:28.

COOK ID.(1978) The current status of infertility surgery.Clinics in Obstet. Gynaec.5:591.

DIANOND E (1979). Lysis of postoperative pelvic adhesions in infertility. Fertil. Steril. 31:287.

DUBUISSON JB, BARBOT J (1978) Anatomy and physiology of the fallopian tube .Clinical Obst. gynec. 23:1177.

EMMET JL (1972) Tuboplasty for infertility.Int.J.Fertil.17:53

GARCIA CR, ALLER J (1974). Surgical approach to tubal disease. Clinic Obstet. Gynec.17:102.

GOMEL V (1977). Reconstructive Surgery of the oviduct.J.Reprod.Med. 18:181

GONZALES GUTIERREZ JT (1973) Nuestro criterio acerca de la indicacion de cirugia tubaria. Gynec. Obstet. Mex. 33:291.

HOFFMAN JJ (1977) A. Practical classification of the risk factor in restorative of the fallopian tube. Fertil. Steril. 28:1006.

KENETH J, FORTLER MD and AF HANEY MD (1985).The pathologic spectrum of utero tubal obstruction.Obstruction.Obstet.Gynecol.Vol .65.No:1,january.

KLIGLER E, BENJAMIN MD (1984). Evaluation therapy and outcome in 493 infertile couples. Fertility and Sterility.Vol.4,No 1, january.

KOKER İ. (1981). Tubal mikrocerahi Doçentlik tezi ADANA

KOKER İ , ARIDOĞAN N, ALTINTAŞ A (1983). Tubal sterilizasyon

yondan sonra mikrocerahi yöntemi ile tubal anastemaz ve Gebelik oluşmasında tubal uzunluğu önemi. Dicle Ü.Tıp.Fak.Der.Cilt.10,sayı 2, 155

LEVINSON CJ, SWOLIN K : (1980). Postoperative adhesions; Etiology,prevention and therapy.Clinic.Obstet.Gynec.23:1213

O'BRIEN JR (1969). Operative treatment of fallopian tubepathology in human fertility.Am.J. Obstet.Gynec.1030520

ÖZARAS H (1968). The value of plastic operations on the fallopian.Tubes in the treatment of female infertility, Aclinical and Radiological Study.Acta.Obstet.Gynec.Scand.47:4 89.

PEPEREL RJ (1980).Tubal factors and infertility.The infertile couple, Churchill Livingstone.P 43,

SCHUTZ M , ALTMANN P (1973)Ergebnisse Nach sterilitat operationen an den tuben.gebuthilfe und Frauenheilkunde. 33:979

SIEGLER EM (1960) Tubal Plastic surgery; The past,the present and the future.Obstet.Gynec. Survey.15:680

SIEGLER AM (1977). Selection of patients for tuboplasty.J.Reprod. Med. 18:333.

SIEGLER AM, KONTOPOULOS V.(1979).An analysis of macrosurgical and microsurgical techniques in the management of the tuboperitoneal factor in infertility. Fertil.Steril.32:377.

WEIR CW (1969)Prognosis for the infertile couple.Fertil.Steril.15:635.

WESTRÖM L (1975). Effect of

acute pelvic inflammatory disease on infertility. *Am. J. Obstet. Gynec.* 121:707.

oviduct and its functional and pathological sequelae. *Brit. J. Obst. Gynaec.* 82:513.

WINSTON RML (1975). Microsurgical reanastomosis of the rabbit

ARIF OFSET - 12 41 25 ADANA