



Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Çukurova University Institute of Health Science

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal
of
Health Sciences

Cilt :
Vol : 7

Sayı :
No : 1-2-3

1992
Adana



Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Çukurova University Institute of Health Science

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

**Journal
of
Health Sciences**

Cilt :
Vol : 7

Sayı :
No : 1-2-3

1992
Adana

**Yayın Kurulu
(Editors)**

Prof. Dr. Kadri ÖZCAN
Doç. Dr. Pauline AKSUNGUR
Doç. Dr. Levent KAYRIN
Doç. Dr. Ergin ŞİNGİRİK
Yrd. Doç. Dr. Ahmet H. YÜCEL

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

Sahibi (Owner): Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Prof. Güneş T. YÜREĞİR
Müdür (Director)

**Yazışma Adresi
(Correspondence)**

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
01330 Balcalı / Adana-TÜRKİYE

K

İÇİNDEKİLER
CONTENTS

Büyükaşar K, Atçı Şerare, Göçmen C, Şingirik E, Önder S, Dikmen A, Baysal F: İzole Fare Mide Fundus Şeritlerinde Karbakol ile Hasıl Edilen Kontraktür üzerinde Potasyum Klorür-Verapamil Etkileşmesi <i>Verapamil-KCl Interactions on the Charbachol-Induced Contracture of the Mouse Gastric Fundus.....</i>	7
Özbek S, Paydaş S, Şahin B, Sağlıker Y: Akut Tübüler Nekroz Nedenleri <i>Causes in Acute Tubular Necrosis.....</i>	17
Aksu F, Öğülenler N, Baysal F, Önder S: İzole Kurbağa Akciğer Şeritlerinde Elektrik- sel Olarak Hasıl Edilen Gevşemelerde Sempatik Etkinliğin Muhtemel Katkısı ile İlgili Bir Çalışma <i>A Study About the Possible Contribution of Sympathetic Activity on the Electri- cally Induced Relaxations of Frog Lung Strips.....</i>	23
Aksu F, Atçı Ş, Akman H, Baysal F: Farelerde Oluşturulan Pentilentetrazol ve Strik- nin Konvülsiyonları Üzerine Diazepamın Etkisi ile İlgili Bir Araştırma <i>A Study About the Effect of Diazepam on the Strychnine and Pentylentetrazole Induced Convulsions In Mice.....</i>	33
Oğuz Ö, Dere F, Yücel A.H, Durgun Yücel B: Glomerular Mikrosirkülasyon Morfoloji- sinin Scanning Elektron Mikroskop Düzeyde İncelenmesi <i>Examination of Morphology of Glomerular Microcirculation at the Level of Scan- ning Electron Microscope.....</i>	51
Yücel A.H: Tek Taraflı A. Brachialis Varyasyon Olgusu <i>A Case of the Unilateral A.Brachialis Variation.....</i>	59
Hacıyakupoğlu G, Özdemir N, Soylu M, Nas K: Klorokin Oküler Toksik Etkileri <i>Effects Chloroquine on Ocular Toxicity.....</i>	69
Bozdemir N, Burgut R, Tuncer A, Görengence U, Kısakürek T: Kızamık Aşı Uygula- masını Etkileyen Faktörler <i>The Evaluation of Measles Immunization Program.....</i>	75

Aksoy K, Çürük A.M, Arpacı A, Dikmen N, Yüreğir G.T: β -Talasemili Bir Ailenin Mutasyon Tipinin Dot-Blot Hibridizasyon Yöntemi ile Saptanması <i>Determination of one β Thalassemic Family by Using the Dot-Blot Hybridization Technique</i>	87
Önder S, Aksu F, Öğülener N, Baysal F: Muhtelif PVP'lerin Mide Düz Kas Şeritleri Üzerinde Etkileri ile İlgili bir Farmakolojik Araştırma <i>A Study About the Effect of Various Polyvinylpyrrolidones on the Frog Stomach Muscle Strips</i>	93
Göçmen C, Erden B.F, Şingirlik E, Dikmen A, Baysal F: İzole Cıvıv Aorta Şeritlerinin Bazı Farmakolojik Özellikleri <i>Some Pharmacological Characteristics of the Isolated Aortic Strips of Chickens</i>	101
Dikmen A, Şingirlik E, Önder S, Yaktubay N, Erden F, Baysal F: Kurbağa Alt Özefagus Dairevi Segmentlerinde Bazı Spazmolitik Cisimlerin Değerlendirilmesi ile İlgili Bir Çalışma <i>A Study About the Effects of Some Spasmolytic Agents on Frog Lower Oesophageal Circular Strips</i>	109
Aksu F, Öğülener N, Baysal F: Düz Kasta Spazmolitik Etkinliğin Yeni Bir Yöntemle Değerlendirilmesi Üzerine Bir Çalışma <i>A Study on the Evaluation of Spasmolytic Effects in Smooth Muscle by Using a New Method</i>	121
Ebrahimi Sadr Y: Babesia <i>Babesia</i>	131
Yücel A.H: A. Radialis Varyasyonları <i>Variations of the Radial Artery</i>	139
Yücel A.H: A. Aksillaris Dağılımındaki Varyasyonlar <i>Variations on the Distribution of the Axillary Artery</i>	147
Belli V.F: Lityumun Yan Etkileri <i>Side Effects of Lithium</i>	153

İZOLE FARE MİDE FUNDUS ŞERİTLERİNDE KARBAKOL İLE HASIL EDİLEN KONTRAKTÜR ÜZERİNDE POTASYUM KLORÜR-VERAPAMIL ETKİLEŞMESİ

VERAPAMIL-KCl INTERACTIONS ON THE CHARBACHOL-INDUCED CONTRACTION OF THE MOUSE GASTRIC FUNDUS

Kansu BÜYÜKAŞAR**** Şerare ATÇI*** Cemil GÖÇMEN**
Ergin ŞİNGİRİK** Serpil ÖNDER** Atilla DİKMEN**
Firuz BAYSAL*

ÖZET

Fare mide fundusundan uzunluğuna kesi ile hazırlanan düz kas şeritlerinde (0.1 mikrogram/ml) karbakol ile hasil edilen aktif tonüs üzerinde verapamilin (10⁻⁶, 10⁻⁵, 5X10⁻⁵, 10⁻⁴ M) etkileri incelendi. Diğer bir deney serisinde ise yüksek potasyum (10,30,50 mM) içeren ortamlardaki şeritlerde karbakol (0.1 mikrogram/ml.) ile oluşturulan aktif tonüs üzerinde verapamilin (10⁻⁶, 10⁻⁵, 5X10⁻⁵, 10⁻⁴ M) etkileri araştırıldı. Verapamil her iki ortamda da doza bağımlı gevşeme hasil etti; ortamın KCl içeriğinin artması verapamille duyarlılığın artmasına neden oldu.

Anahtar Sözcükler: Fare mide fundusu, karbakol, verapamil.

ABSTRACT

Effects of verapamil (10⁻⁶, 10⁻⁵, 5X10⁻⁵, 10⁻⁴ M) on the contracture induced by charbachol were investigated in many longitudinal strips of mouse gastric fundus. Verapamil relaxed the muscle in a dose dependent manner. In a separate experimental series the same substance was used in the presence of high KCl (10,30,50 mM). When the external KCl concentrations were increased charbachol-induced contraction became more susceptible to inhibition by verapamil.

Key Words: Mouse Gastric fundus, carbachol, verapamil.

Giriş

Kolinerjik bir madde olan karbakol'un düz kaslarda oluşturduğu

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı
** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı
*** Arş.Gör., Ç.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Anabilim Dalı
**** Arş.Gör., Ç.Ü. Sağlık Bil. Ens. Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 3.12.1991

kasılmanın Ca^{++} ile olan ilişkisi kobay tenya kolisi (Brading ve Sneddon 1980), trakesi (Baba ve ark. 1986) ve tenya çekumunda (Karaki ve Mitsui 1988) ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Karbakol ve diğer bazı uyancı cisimlerin etki mekanizmalarını inceleyen çalışmalarda (Baba ve ark. 1985; Spedding ve Berk 1985) preparatı önceden yüksek potasyum ile depolarize etmenin cevap üzerindeki etkinliği araştırılmıştır. Yapmış olduğumuz literatür taramasında, çeşitli çalışmalarda sıçan mide fundusu nisbeten sık olarak kullanılmasına rağmen (Verplanken ve ark. 1984; Cohen ve Fludzinski 1987; McLaughlin ve MacDonald 1991) fare mide fundusunda pek çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak bir araştırmacı grubu tarafından (Önder ve ark. 1987) izole fare mide fundus şeritleri üzerinde karbakolün etkileri çeşitli tedavi sıvıları içeren ortamlarda tetkik edilmiştir.

Amacımız izole fare mide fundusunda karbakolün oluşturduğu kasılma üzerinde verapamilin etkisini ortamın potasyum içeriğini değiştirmek suretiyle incelemek idi. Burada ayrıca gevşetici etkinliğin değerlendirilmesi için yeni bir yöntem de uygulandı.

Materyal ve Metod

Deneylerde her iki cinsten beyaz fareler (20-30g) kullanıldı. Deney hayvanlarının başına vuruldu, daha sonra karotis kanatılarak öldürüldü. Hemen mide çıkarıldı; sonra fundus kısmı ayrılarak küçük kurvatür boyun-

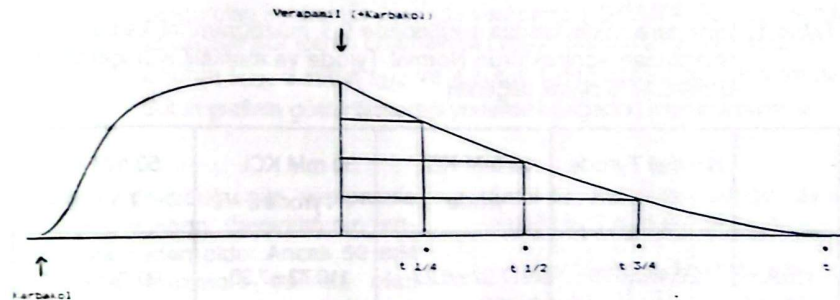
ca kesildi ve her fundustan iki longitudinal şerit hazırlandı. Şeritler Tyrode solusyonu içeren ve sürekli olarak oksijenlendirilen izole organ banyosuna asıldı. Kullanılan solusyonun terkihi; (mM) NaCl 136.75, KCl 2.68, $CaCl_2$ 1.80, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.95, $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 0.41, $NaHCO_3$ 11.90 ve Glukoz 5.55 idi. Şeritlerin cevapları frontal levye aracılığı ile isli kağıt üzerine izotonik olarak kaydedildi. Preparatlara 0,5 gr. tansiyon uygulandı. Kasılma veya gevşemelerin boyunu mm olarak ölçüldü ve kontrol değerlerine göre %'leri saptandı.

Deneylerin bir bölümünde dinleme periyodunun ardından şeritler 0.1 mikrogram/ml karbakol içeren ortama alındı, 60 dakika süre ile gelişen cevap izlendi. Diğer bir grup deneyde ise şeritler ekilibriyum süresinin ardından önce yüksek potasyum içeren ortama alındı ve 10 dakika süre ile izlendi, bu süre sonunda ortama 0.1 mikrogram/ml karbakol ilave edilerek 60 dakika süre ile oluşan cevap gözlemlendi. Yüksek KCl içeren ortamlardaki solusyonların terkipleri sırası ile (mM) NaCl 129.43, KCl 10, $CaCl_2$ 1.8, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.95, $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 0.41, $NaHCO_3$ 11.9, Glukoz 5.55; NaCl 109.43, KCl 30, $CaCl_2$ 1.8, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.95, $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 0.41, $NaHCO_3$ 11.9, Glukoz 5.55; NaCl 89.4, KCl 50, $CaCl_2$ 1.8, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 0.95, $NaH_2PO_4 \cdot 2H_2O$ 0.41, $NaHCO_3$ 11.99, Glukoz 5.55 idi. Her KCl konsantrasyonu için ayrı bir grup oluşturuldu.

Deneylerin ikinci bölümünde verapamilin karbakol kontraktürleri üzerindeki etkisi araştırıldı. Bu amaçla bir grup deneyde şeritler benzer şekilde 0.1 mikrogram/ml karbakol içeren ortama alındı ve 20 dakika süre ile gelişen tonüs kaydedildi, ardından ortama $10^{-6}M$ verapamil ilave edilerek 40 dakika süre ile verapamilin etkileri gözlemlendi. Diğer grupta ise şeritler önce 10mMKCl içeren ortama alınıp 10 dakika izlendikten sonra ortama 0.1 mikrogram/ml karbakol ilave edildi ve bu kez 20 dakika izlendi, ardından $10^{-6}M$ verapamil içeren ortama alınarak 40 dakika süre ile verapamilin etkisi kaydedildi. Yüksek KCl içeren ortamdaki $10^{-6}M$ verapamil deneyleri aynı şekilde ve aynı sürede diğer iki KCl konsantrasyonları için (30mM, 50mM) ayrı gruplar oluşturularak tekrar edildi.

Deneylerin diğer bir bölümünde ise benzer şekilde ve aynı sürelerle 0.1 mikrogram/ml karbakol ile muame-

le edilen preparatlar $10^{-5}M$ verapamil içeren ortama alınarak 40 dakika izlendi. Bir grupta ise şeritler önce 10mM KCl içeren ortama alınarak 10 dakika beklendi sonra ortama 0.1 mikrogram/ml karbakol ilave edilerek 20 dakika süre ile izlendi ve ardından $10^{-5}M$ verapamil içeren ortama alınarak 40 dakika gözlemlendi. Yüksek potasyum içeren ortamdaki verapamil $10^{-5}M$ deneyleri aynı şekilde ve aynı sürelerle 30mM KCl ve 50mM KCl içeren ortamlarda tekrar edildi. Benzer şekildeki deneyler verapamilin $5 \times 10^{-5}M$ ve $10^{-4}M$ konsantrasyonları kullanılarak da yapıldı. Burada da yine aynı gruplar oluşturuldu. Verapamil ile müşahade edilen gevşemeler karbakol kasılmasında gelişen gevşemenin %'si olarak hesaplandı. İstirahat tonüsünün oluşturduğu çizgiye gevşemenin ulaştığı durum % 100 gevşeme olarak kaydedildi. Gevşemenin %25, %50, %75 ve %100'e erişmesi için geçen süreler sırası ile $t_{1/4}$, $t_{1/2}$, $t_{3/4}$ ve t idi (Şekil 1).



Şekil 1. İzole fare mide fundus şeritlerinde 0.1 mikrogram/ml karbakol ile oluşturulan kontraktür üzerinde verapamil ile oluşturulan gevşemelerin seyri ile ilgili zaman parametrelerinin saptanması. $t_{1/4}$, $t_{1/2}$, $t_{3/4}$ ve t zamanları dakika olarak değerlendirilmiştir

Bütün değerlerin ortalamama \pm SE'leri belirlendi.

Ortalamalarn mukayesesi için Student T testi kullanıldı.

Kullanılan ilaçlar; karbakol (Sigma), verapamil (Sigma) ve potasyum klorür (Merck) idi.

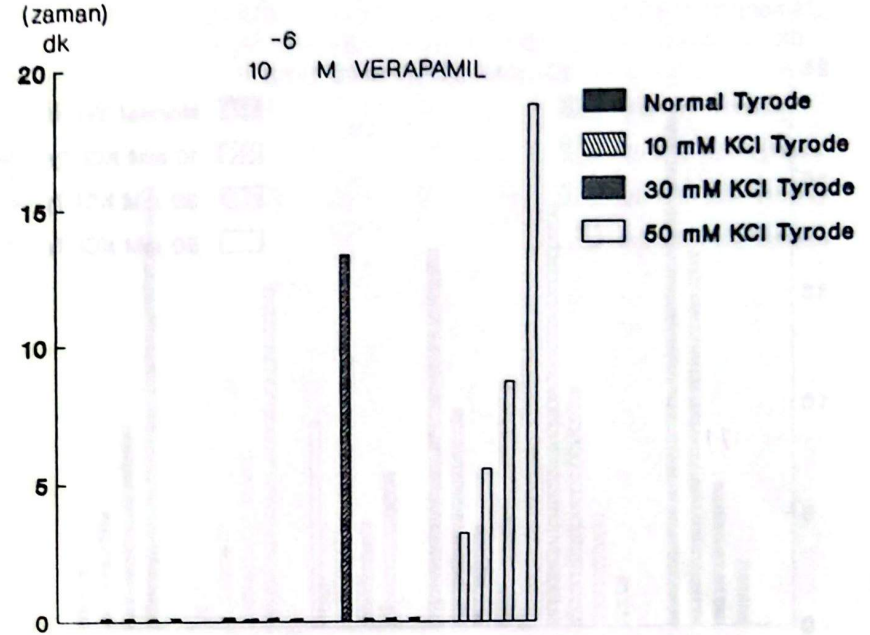
Bulgular

Kontrol Deneyleri: Kontrol gruplarında dinlenme periyodunun ardından 0.1 mikrogram/ml karbakol ile muamele edilen şeritlerde iki fazlı bir kasılma meydana geldi; başlangıçtaki çıkış fazını sürekli kontraktür izledi. Karbakolün oluşturduğu kasılma tarzındaki cevap 60 dakika süre ile izlendiğinde zamana bağımlı azalma görülmüdü. Önceden 10,30 ve 50 mM KCl içeren ortamlardaki şeritlerde de 0.1 mikrogram/ml karbakol benzer kasılmaya neden oldu (Tablo 1). Kullanılan deney sayıları sırası ile $n_1: 28, n_2:10, n_3:10, n_4:22$.

Tablo 1. İzole fare mide fundus şeritlerinde 0.1 mikrogram/ml karbakol ile oluşturulan kontraktürün Normal Tyrode ve muhtelif KCl içeren ortamlardaki % olarak değerleri

	Normal Tyrode	10 mM KCl Tyrode	30 mM KCl Tyrode	50 mM KCl Tyrode
10.dk.	120.46 \pm 6.75	117.97 \pm 6.27	110.73 \pm 7.35	99.78 \pm 2.65*
20.dk.	148.19 \pm 9.25	126.75 \pm 5.72	146.32 \pm 13.8	113.31 \pm 5.41*
40.dk.	160.91 \pm 10.0	140.01 \pm 6.71	160.65 \pm 18.5	128.36 \pm 8.42*
60.dk.	168.11 \pm 11.9	146.01 \pm 8.01	164.97 \pm 19.9	147.52 \pm 10.4*

Verapamilin karbakol ile hasil edilen kasılmalar üzerindeki etkisi; Karbakol ile oluşturulan kontraktür üzerinde 10^{-6} M verapamilin etkisinin incelendiği deney gruplarında belirgin gevşemeler meydana gelmediği için $t_{1/4}, t_{1/2}, t_{3/4}$ ve t süreleri hesaplanamadı. 10 mM KCl ile muamele edilmiş preparatlarda karbakol tarafından oluşturulan kasılmalarda 10^{-6} M verapamil ile belirgin şekilde gevşeme görülmedi. Ancak 30 mM KCl içeren ortamda 10^{-6} M verapamil sadece $t_{1/4}$ değeri, 50 mM KCl içeren ortamda ise ölçülen tüm parametrelerin değerleri saptanabildi; başka bir deyişle karbakol kontraktürü üzerinde 10^{-6} M verapamilin gevşetici etkileri yüksek potasyum içeren 50 mM ortamda daha güçlü bir şekilde ortaya çıktı (Şekil 2). Kullanılan deney sayıları sırası ile $n_1:23, n_2:7, n_3:6, n_4:7$ idi. 10^{-5} M verapamilin gevşetici etkilerinin incelendiği gruplarda yüksek KCl konsantrasyonu, daha önceki

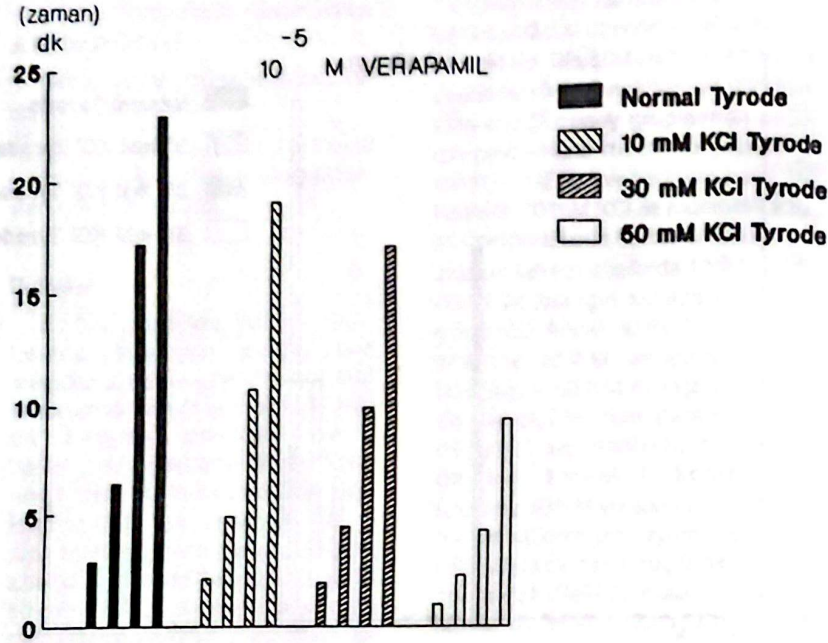


Şekil 2. İzole fare mide fundus şeritlerinde karbakol (0.1 mikrogram/ml ile oluşturulan kontraktür üzerinde verapamil (10^{-6} M)'in Normal Tyrode ve değişik KCl içeren ortamlardaki etkisi. Soldan itibaren 1.sütun $t_{1/4}$, 2.sütun $t_{1/2}$, 3.sütun $t_{3/4}$ ve 4.sütun t değerlerini göstermektedir. Sütun grafinin gösterilemediği yerlerde t değerleri saptanamamıştır

deneylerde olduğu gibi, verapamile karşı dokuların duyarlılığının artmasına neden oldu. Ancak 50 mM KCl ile muamele edilmiş olan şeritlerde 10^{-5} M verapamil ile elde edilen gevşeme sürelerini gösteren t değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak ($P < 0.05$) daha kısa idi

(Şekil 3). Kullanılan deney sayıları sırası ile $n_1:7, n_2:6, n_3:6, n_4:7$ idi.

Diğer bir grup deneyde ise verapamilin 5×10^{-5} M konsantrasyonu kullanıldı. Bu deneylerde söz konusu verapamil konsantrasyonu karbakol kontraktürlerinde hızlı gevşemeler



Şekil 3. İzole fare mide fundus şeritlerinde karbakol (0.1 mikrogram/ml) ile oluşturulan kontraktür üzerinde verapamil (10^{-5} M)'in Normal Tyrode ve değişik KCl içeren ortamlardaki etkisi. Soldan itibaren 1.sütün $t_{1/4}$, 2.sütün $t_{1/2}$, 3.sütün $t_{3/4}$ ve 4.sütün t değerlerini göstermektedir

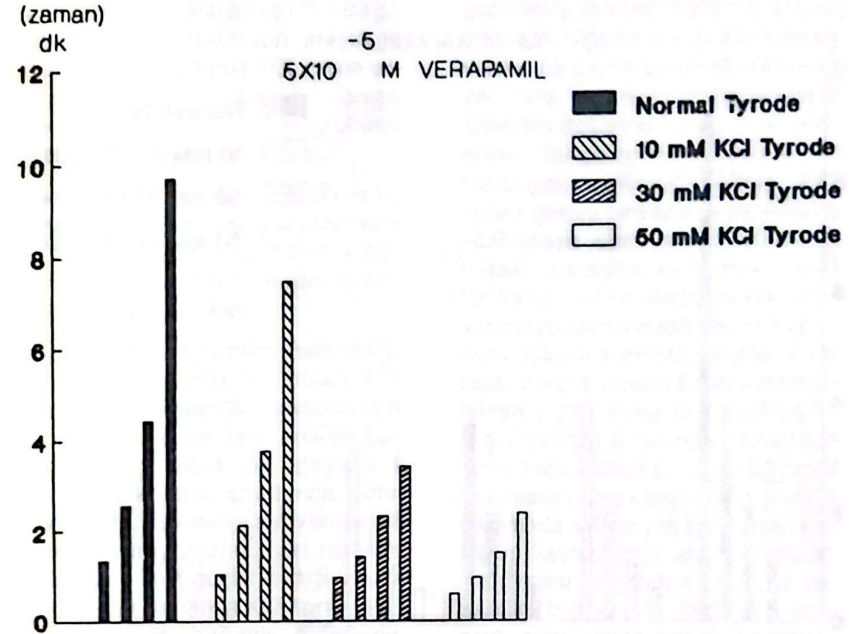
hasıl etti ve t zamanlarında belirgin kasılmalar oluştu. Kontrol grubu ile mukayese edildiğinde t zamanları ile ilgili değişmelerin anlamlı olduğu ($p < 0.05$) saptandı (Şekil 4). Kullanılan deney sayıları sırası ile $n_1:20, n_2:12, n_3:6, n_4:9$ idi.

Verapamilin 10^{-4} M konsantrasyonunun uygulandığı deney grubunda ise elde edilen gevşeme cevapları,

KCl'nün kullanıldığı bütün konsantrasyonlarda kontrol grubuna göre daha hızlı oluştu. Fark anlamlı ($P < 0.05$) bulundu (Şekil 5). Kullanılan deney sayıları sırası ile $n_1:25, n_2:9, n_3:14, n_4:14$ idi.

Tartışma

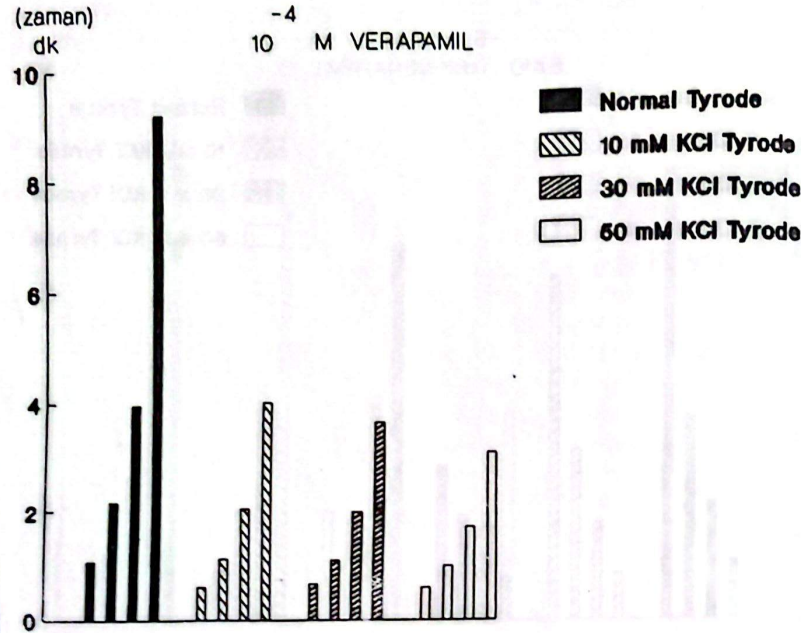
Çalışmada karbakol (0.1 mikrogram/ml) normal ortamda sürekli bir



Şekil 4. İzole fare mide fundus şeritlerinde karbakol (0.1 mikrogram/ml) ile oluşturulan kontraktür üzerinde verapamil (5×10^{-5} M)'in Normal Tyrode ve değişik KCl içeren ortamlardaki etkisi. Soldan itibaren 1.sütün $t_{1/4}$, 2.sütün $t_{1/2}$, 3.sütün $t_{3/4}$ ve 4.sütün t değerlerini göstermektedir

kontraktür oluşturmuş ve şeritler 10,30 ve 50 mM KCl içeren ortama alındığında da benzer kasılma meydana getirmiştir. Aynı şekilde çeşitli düz kaslarda yapılan çalışmalarda yüksek K⁺ ile depolarize edilmiş dokularda karbakol uzun süreli tonüs artışına neden olmuştur (Brading ve Sneddon 1980; Baba ve ark. 1985, Karaki H ve Mitsui M. 1988).

Bu çalışmada kalsiyum kanal blokörü olduğu bilinen verapamil (Flaim 1982; Cauvin ve ark. 1983; Karaki ve ark. 1984). Çeşitli konsantrasyonlarda kullanılmıştır. 10^{-6} M verapamil kullanıldığında karbakol kontraktüründe inhibisyon oluşmadı. Oysa 30 mM KCl içeren ortamda, aynı konsantrasyondaki söz konusu madde karbakolün hasıl ettiği kasılma



Şekil 5. İzole fare mide fundus şeritlerinde karbakol (0.1 mikrogram/ml) ile oluşturulan kontraktür üzerinde verapamil (10^{-4} M)'in Normal Tyrode ve değişik KCl içeren ortamlardaki etkisi. Soldan itibaren 1.sütün $t_{1/4}$, 2.sütün $t_{1/2}$, 3.sütün $t_{3/4}$ ve 4.sütün t değerlerini göstermektedir

üzerinde % 25'lik bir gevşemeye neden oldu. KCl konsantrasyonu arttığında (50 mM), 10^{-6} M verapamille bağlı gevşemenin başlangıçtaki baseline'in altına düştüğü görülmüş, yani % 100 gevşeme için geçen süre (t değeri) hesaplanabilmektedir. Bu bulguya göre KCl konsantrasyonu

arttığında karbakol kasılmalarının verapamille duyarlılığı artmaktadır.

Diğer deney gruplarında ise uygulanan verapamilin konsantrasyonu arttıkça duyarlılık daha çarpıcı bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Şöyle ki, 10^{-5} M verapamil kullanıldığında bu kez kullanılan bütün KCl konsantras-

yonlarında karbakole bağlı kasılmalarda inhibisyon meydana gelmiş, ancak 50 mM KCl içeren ortamdaki verapamille bağlı gevşemelerin hızı kontrol grubuna göre daha anlamlı bulunmuştur.

5×10^{-5} M verapamil ise 30 ve 50 mM KCl içeren ortamda karbakol kasılmaları üzerinde hasil ettiği gevşemenin hızı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı idi.

10^{-4} M verapamilin kullanıldığı deney gruplarında ise bütün KCl konsantrasyonlarındaki gevşemelerin hızı kontrole göre daha anlamlı bulunmuştur; diğer bir deyişle t değerleri kontrol gruplarına göre kısalmıştır. Bu bulgular verapamil konsantrasyonunu artırmanın gevşetici etkiyi güçlendirdiği ve bu olayın aynı zamanda KCl konsantrasyonuna da bağımlı olduğunu göstermektedir. Kobay trakea'sında yapılan bir çalışmada (Baba ve ark. 1985) kalsiyumla hasil edilen kasılmaların dış ortamın potasyumu arttırıldığında verapamil ile belirgin şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir; buna karşılık prostaglandin ve karbakol ile oluşturulan kasılmalar aynı cisimden küçük ölçüde etkilenmiştir. Araştırmacılar bu bulgular müvacehesinde verapamilin voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını bloke ettiğini, reseptöre bağımlı kanallara ise tesir etmediğini düşünmüşlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer bulgular mevcuttur ve ortamda potasyum artmış olması voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının faaliyetlerini ön plana

geçirmekte ve verapamille duyarlılık artmaktadır. Nitekim kobay trakeasında yapılan bir başka çalışmada (Baba ve ark. 1986) karbakolün kalsiyum kanal kinetiğini değiştirebileceği telkin edilmiştir. Bulgularımızla uyumlu bir başka çalışma (Karaki ve Mitsui 1988) kobay çekum tenyasında yapılmıştır; sözkonusu deneysel araştırmada yüksek potasyum ve karbakolün iki tip kanalı aktive ettiği; düşük konsantrasyonların verapamille az duyarlı oysa yüksek konsantrasyonların verapamille çok duyarlı kalsiyum kanallarının açtığı sonucuna varılmıştır. Diğer yandan (Brading ve Sneddon 1990) kobay tenya kolisinde karbakol kasılmasının mekanizmasına yönelik çalışmada aktivasyon için gerekli kalsiyum kaynaklarını araştırmışlardır; araştırmacılar tarafından sonuçlar yorumlanırken yüksek potasyum konsantrasyonlarında karbakol kontraksiyonunun hücre içi kalsiyum deposunu kullandığı düşüncesi ileri sürülmüştür.

Sonuçlarımız bu düşüncelerin ışığı altında yorumlanırsa yüksek potasyum içeren ortamda verapamilin karbakol kontraktürünü daha hızlı bir şekilde gevşetmesi, sözkonusu maddenin indirekt te olsa sonuçta kalsiyumun depolara daha hızlı bir şekilde reuptake'ine neden olabileceğini telkin eder. Diğer yandan karbakol kasılmasının yüksek potasyum içeren ortamda verapamille duyarlılığının artması verapamille hassas kalsiyum kanallarının devreye sokulabileceğini de akla getirir.

KAYNAKLAR

- Baba K, Kawanishi M, Satake T Tomita T (1985). Effects of verapamil on the contractions of guinea pig tracheal muscle induced by Ca, Sr and Ba. Br.J.Pharmac., 84: 203-11.
- Baba K, Statake T, Takagi Tomita T (1986). Effects of verapamil on the response of the guinea-pig tracheal muscle to carbachol. Br.J.Pharmac., 88:441-9.
- Brading AF, Sneddon P(1980). Evidence for multiple sources of calcium for activation of the contractile mechanism of taenia coli on stimulation with carbachol. Br. J.Pharmac., 70:229-40.
- Cauvin C, Lotaenhiser R Van BC (1983). Mechanism of Ca⁺⁺ antagonist induced vazodilation. A Rev. Pharmac. Toxic., 23:373-9.
- Cohen ML, Fludzinski LA (1987). Contractile serotonergic receptor in rat stomach fundus. J. Pharm. Exp Ther., 243:264-9.
- Flaim SF (1982). Comparative pharmacology of calcium blockers based on studies of vascular smooth muscle in calcium blockers mechanism of action cilinical applications Flaim, Zelis, Urban and Schwarzenberg, Baltimore p:155.
- Karaki H, Nakagawa H,Urakawa N (1984). Comparative effects of verapamil and sodium nitropruside on contraction and 45Ca uptake in the smooth muscle pig taenia coli. Brit. J.Pharmac., 81:393-400.

- Karaki H, Mitsui M (1988). Verapamil sensitive and less sensitive contractions in the intestinal smooth muscle of the guinea-pig taenia caeci. Japan J. Pharmacol., 46:325-30.
- MacLaughlin DP, MacDonald A (1991). Characterization of catecholamine-mediated relaxations in rat isolated gastric fundus; evidence for an atypical beta-adrenoceptor. Br.J.Pharmac., 103:1351-6.
- Önder S, Ögülene N, Baysal F (1987). İzole fare fundus şeritlerinde karbakol ile hasıl edilen aktivite üzerine çeşitli tedavi sıvılarının etkileri. Ç.Ü. Tıp Fak. Dergisi 2:105-10.
- Savage AO, Lawal OB (1986). Influence of calcium lack and nifedipin on carbachol-potassium and quinine-induced contractions of the lizard isolated rectum. Comp. Biochem. Physiol., 85:341-3.
- Spedding M and Berk C (1985). Antagonism of Ca⁺⁺-induced contractions of K⁺ depolarized smooth muscle by local anaesthetics. European J. Pharmacol., 108:143-50.
- Verplanken PA, Lefebvre RA, Bogaert MG (1984). Pharmacological characterization of alpha adrenoceptors in the rat gastric fundus. J. Pharm. Exp. Ther., 231:404-10.

AKUT TÜBÜLER NEKROZ NEDENLERİ

CAUSES IN ACUTE TUBULAR NECROSIS

Süleyman ÖZBEK*** Saima PAYDAŞ** Berksoy ŞAHİN****
Yahya SAĞLIKER*

ÖZET

Akut tübüler nekroz (ATN) klinikte sık rastlanan bir akut böbrek yetmezliği nedenidir. Kliniğimizde ATN tanısı ile izlenen 53 olguda etioloji incelendiğinde en sık ATN nedeni hipovolemi (% 56.6) idi. Hipovolemi nedenleri ise; gebeliğe bağlı kanama (13), dalak rüptürü (1), ülser perforasyonu, ileus (1), arter yaralanması (1), gastrointestinal kayıp (7), postoperatif hipovolemi (5), elektrik yanığı (2) idi. Rifampisin (2), aminoglikosid (1) ve radyo-kontrast maddeye (1) bağlı olmak üzere 4 olguda nefrotoksositeye sekonder ATN gelişmişti. Diğer nedenler ise sepsis (14), hemoliz (4), rabdomyoliz (1) idi. Gebelik komplikasyonu olarak gelişen olgular tüm hastaların %44'ünü oluşturmaktaydı. Önceden böbrek hastalığı olmayıp başka bir nedenle hastanede yatar-

ken ATN gelişen hasta sayısı ise 19 (% 39) idi.

Anahtar Sözcükler: Akut tübüler nekroz.

ABSTRACT

Acute tubular necrosis (ATN) is most common cause of acute renal failure in clinical practice. Fifty three patients with ATN include in this study.

Common causes of ATN were hypovolemia (56.6 %) (hemorrhagia in pregnancy, splenic rupture, ulcer perforation, arterial injury, gastrointestinal loss, postoperative hypovolemia and electric burning).

Other reasons were septicemia (14), hemolysis (4), and rhabdomyolysis (1). ATN, due to pregnancy re-

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı
** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı
*** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı
**** Arş.Gör., Uzm.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 16.1.1992

lated complications were 47 % (25/53). Also ATN developed in 19 patients (39 %) in hospital.

Key Words : *Acute tubular necrosis*

Giriş

Akut tübüler nekroz (ATN) akut böbrek yetmezliği klinik tablosu içinde böbrek parankim bozukluğu yada postrenal nedenler dışında çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen böbrek yetmezliğidir. Renal iskemi ve nefrotoksite belli başlı iki ana nedendir. Renal iskemi ile birlikte olan klinik durumlar : hipovolemi (kanama, gastrointestinal kayıp, diüretik kullanımı), yetersiz kalp fonksiyonları (konjestif kalp yetmezliği, myokard enfarktüsü, perikardial tamponad, akut pulmoner emboli), periferik vazodilatasyon (sepsisemi), bilateral renal vasküler obstrüksiyon (sepsisemi), bilateral renal vasküler obstrüksiyon (emboli, trombus)'dur. Eğer iskemi kısa sürer ise kardiak out-put veya dolaşan kan volümünün düzeltilmesi ile böbrek fonksiyonları geri dönebilir; aksine iskeminin uzun sürmesi durumunda ATN gelişebilir.

Nefrotoksik nedenlerin çoğu iyi bilinmektedir. Bazı bulgular böbrek fonksiyonunun akut bozulmasında 3 nefrotoksik ajanın (aminoglikosid'ler, radyokontrast maddeler ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) artan önemde rol oynadığı göstermektedir (Dunn ve ark. 1980; Clive ve ark. 1984). Aminoglikosidlerin dokuda bağlanması serumda görüldüğün-

den daha uzun sürelidir. Örneğin, şıçanda gentamisin'in serum yarı ömrü 30 dakika iken böbrek dokusunda 109 saattir. Böbrek yetmezliği aminoglikosid kullanan hastaların % 10'unda ilacın böbrek korteksinde birikimi ile paralel olarak genellikle tedavinin ikinci haftasında görülür. Genellikle oliguri olmaması nedeni ile tanısında gecikme olur (Bidani ve ark. 1989).

Radyokontrast ajanların alınmasından sonra ilk 24 saat içerisinde böbrek yetmezliği gelişebilir. Oliguri ile karakterizedir. Hastanın yaşı, önceden bir böbrek hastalığı olması, diabetes mellitus, dehidratasyon, multipl myeloma, bir başka nefrotoksik ajanın birlikte kullanılması ATN gelişmesini kolaylaştırabilir (Stanton ve ark. 1982). Kontrast madde alınmasına bağlı böbrek zararlanmasını açıklamada üç mekanizma öne sürülmektedir: kontrast maddeye bağlı vazokonstriksiyon, kontrast maddeye bağlı Tamm-Horsfall proteininin çökmesi ve muhtemel direkt tübüler toksite (Bidani ve ark. 1989). Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID)'ın büyük bir kısmı aspirin ve onun deriveleri gibi prostoglandinlerin inhibisyonuna yol açarlar. NSAID'lara bağlı böbrek yetmezliği çeşitli mekanizmalar ile gerçekleşir. Yapılan çalışmalar temel etkinin prostoglandinlerin renal vazodilatör etkisinin azalmasına bağlı olduğunu göstermiştir.

Rabdomiyolizis ATN'nin bir başka nedenidir. Crush sendromu, şiddetli

kas egzersizi, hiperpireksi, karbonmonoksit zehirlenmesi, elektroşok tedavisi, diabetik ketoasidozis, viral miyosit, konvülsiyon ve hipopotasemi rabdomiyolizis nedeni olabilir.

Sepsis, özellikle gram (-) organizmalar tarafından gelişmiş ise insanlarda ATN vakaları arasında büyük öneme sahiptir. Bir çok patogenetik mekanizma öne sürülmektedir. 1) En çok kabul edilen teori, periferik vazodilatasyon, üçüncü boşluklara sıvı geçişinde artışa bağlı dolaşan efektif plazma volümünde azalma ve buna bağlı glomerul filtrasyon hızının azalması. 2) Endotoksemiye bağlı sürekli renal vazokonstriksiyon. 3) Eşlik eden dissemine intravasküler koagülasyon. 4) Sepsise bağlı hipotansiyon. 5) Sepsis tedavisinde kullanılan antibiyotikler, özellikle aminoglikosidler ATN nedeni olabilir (Bidani ve ark. 1989) Falsifarum malarya'nın seyri sırasında % 1'den daha az oranda ATN gelişirken şiddetli enfeksiyonun bulunması halinde bu oran % 60'a yükselir (Sitprij, 1988).

Bu çalışmamızda, bölgemizde ATN nedenlerini sınıflandırmayı ve başlatıcı nedenleri belirlemeyi amaçladık.

Materyal ve Metod

Bu çalışmada Ç.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim dalında 1985 ve 1990 yılları arasında ATN tanısı alan 53 olgu incelendi. Çalışmaya katılan olgularda ATN tanı kriterleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. ATN tanı kriterleri

1. Olgular hipovolemik olmamalıdır
2. İdrar Na > 40 mEq/L
3. İdrar osmolaritesi < 400 mOsm/kg
4. Böbrek yetmezlik indeksi > 1
5. Fraksiyone Na Ekskresyonu > 1

Olguların hastalık tanılarında anamnez, fizik muayene, radyolojik (ultrasonografi, yatarak boş batın grafisi, gerekirse retrograd pyelografi), biyokimyasal (üre, elektrolitler, AST, ALT, serum ve idrar osmolaritesi, idrar Na ve idrar sedimenti), mikrobiyolojik (kültürler) ve serolojik (HBsAg, ANF, RF vs) testlerinden yararlanıldı.

Bulgular ve Tartışma

ATN tanısı alan 53 olgunun 33'ü kadın, 20'si erkek idi. Yaş ortalaması erkeklerde 25.6. kadınlarda 36.5 idi. Olgularımızda en sık karşılaşılan neden hipovolemi idi (%56.6). Gebeliğe bağlı kanama (13/53) en önemli hipovolemi nedeni idi (% 24.5). Yine gebelik seyrinde enfeksiyona sekonder ATN, (10/53) %19 gibi yüksek bir oranda idi. Nefrotoksiteye sekonder ATN'lu olgu sayısı (4/53, %7.5) idi. Hastanede yatarken ATN gelişen hasta sayısı 19 (%36) idi. İlginç olarak *Falsifarum malarya*'ya sekonder ATN'lu bir hastamız vardı. Bu hastada infestasyona ek olarak aşırı bulantı ve kusma, sıvı alamama ve Glukoz 6- fosfat Dehidrogenaz enzim eksikliğine bağlı hemoliz de söz konusu idi. Tablo 2 ve 3'de olguların ATN nedenleri özetlenmiştir.

Akut böbrek yetmezliği (ABY), böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ile azot artıklarının vucutta birikmesine yol açar. ABY hastanede yatan olguların % 5'inde gelişir. Renal hipoperfüzyon, obstruktif üropati, böbreğin glomeruler, interstisiel ve

damarsal hastalıkları ekarte edilince önemli bir ABY nedeni ATN'dir (Bidani ve ark. 1989). ATN patogenezinde en çok taraftar bulan teori renal iske mi ve nefrotoksitedir. Kanama aşırı sıvı kaybı, hipotansiyon, şok, renal kan akımının kesildiği ameliyatlara en sık renal iske mi nedenleridir.

Tablo 2. ATN olgularında etiyolojiler

Hasta adı	Etiyoloji Eşlik eden klinik	Hasta adı	Etiyoloji Eşlik eden klinik
CA	Hipovolemi, GI kayıp	MÇ	Hipovolemi, Ulcus perforasyonu
M	Hipovolemi, Hemoliz	KD	Nefrotoksiste, Aminoglikosid
BB	Hipovolemi Dalak rüptürü	LB	Hipovolemi, İklampsi
ŞA	Hipovolemi, Uterus rüptürü	CS	Sepsis, Postoperatif
FM	Sepsis, İn utero ölü fetus	NY	Hipovolemi, Elektrik yanığı
NS	Sepsis	TK	Sepsis
GL	Hipovolemi, Postpartum	SI	Sepsis, Kriminal abortus
HT	Hipovolemi, Postpartum	MÇ	Hipovolemi, Hipotansiyon, arrest.
■	Hipovolemi, GI kayıp	ŞA	Hipovolemi, GI kayıp
VG	Hipovolemi+GI kanama	FA	Hipovolemi, Plasente dekolmanı
PI	Nefrotoksiste, Kontrast madde	MD	Hipovolemi GI kayıp
HÇ	Hipovolemi, Arter yaralanması	D	Nefrotoksiste, Rifampisin
M	Hipovolemi, Postop	LG	Rabdomyoliz, travma
AS	Sepsis, İn utero ölü fetus	LA	Sepsis, İn utero ölü fetus
SI	Sepsis, İn utero ölü fetus	HŞ	Hipovolemi, Postpartum
SA	Sepsis, Postop	AT	Sepsis, İn utero ölü fetus
SK	Hipovolemi,	CI	Kayıp ZK Nefrotoksiste, Rifampisin
NK	Hipovolemi, Postpartum	ÜG	Hipovolemi, Postpartum
ŞS	Sepsis, İn utero ölü fetus	HT	Hipovolemi, Postpartum
NÜ	Hipovolemi, Hemoliz	Ü	Sepsis, İn utero ölü fetus
LY	Hipovolemi, Elektrik yanığı	SŞ	Hipovolemi, Hemoliz
EY	Hipovolemi, İn utero ölü fetus	MA	Hipovolemi, GI kanama
AA	Hipovolemi, Postpartum	SA	Hipovolemi, Eklampsi
VA	Hipovolemi, Postop	KG	Hipovolemi, Plasente dekolmanı
SŞ	Hipovolemi, Postpartum	BV	Hemoliz, Plasmodium inf. Hipovolemi
HK	Sepsis, İn utero ölü fetus	VÜ	Hipovolemi, Postop
SI	Sepsis, İn utero ölü fetus		

Tablo 3. ATN olgularının etiyolojilerine göre sınıflandırılması

ETİYOLOJİ	SAYI	ORAN (%)
HIPOVOLEMİ	30	56.6
SEPSİS	14	26.4
HEMOLİZ	4	7.5
NEFROTOKSİTİ	4	7.5
RABDOMYOLİZ	1	1.9

Hipovolemiye sekonder ATN, serimizde birinci sırada (% 56.6) idi. Burada önemli bir konu hipovolemik 30 olgunun 13'ünün, tüm olguların ise % 24.5'unun gebeliğe bağlı kanamalı hastaların oluşturmasıdır. Bu sonuç ülkemizde önemli bir problemi ortaya çıkarmaktadır. Gebe bakımı ve doğumun iyi koşullarda yapıldığı gelişmiş ülkelerde ATN nedenlerinin ancak % 1-2'si gebelik ile ilgili iken ülkemizde %25, hatta gebeliğe ikincil infeksiyonları da eklersek %44 gibi çok yüksek orana ulaşması bu konuya önem verilmesini gerektirmektedir. (Tiller D ve Mudge GH 1980). Hastanemizin nisbeten geri kalmış bir bölgeye hizmet vermesi bu oranı yükseltiyorsa da yine de gebe bakımı konusunda ciddi problemlerimiz olduğunu ortaya koymaktadır. Nefrotoksiste, serimizde ATN olgularının % 7.5'unda sorumlu idi Nefrotoksiste daha fazla rastlamamız olası iken düşük oranda saptanmış olmamız özellikle aminoglikosidlere ikincil ATN'da oligurinin daha az olması ve klinik seyri daha iyi olması nedeniyle olabilir.

Rabdomyoliz ve plasmodium malarya'ya bağlı ATN literatürde de daha çok tek vaka raporları şeklinde bildirilmektedir.

Postoperatif ATN nedenleri arasında intraoperatif hipotansiyon, aşırı kanama ve sepsis önemli faktörlerdir.

Çalışmamızda ATN olguları arasında gebelik ve doğum komplikasyonlarının fazla olması önemli bir sağlık problemimizi ortaya koymaktadır. Yaygın ve iyi bir gebelik takip sistemi gebeliğe bağlı ATN olaylarını çok çok azaltacaktır. Ayrıca hastanede yatan risk altındaki olguların hidrasyonunun sağlanması ilaçların kullanımını sırasında böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi ATN'a bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacaktır.

KAYNAKLAR

- Bidani A, Churchill P (1989). Acute Renal Failure. Disease-a-month. 35(2): 57-132.
- Clive DM, Stoff JS (1984). Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. New Engl J Med., 310: 563-72.

Dunn MJ, Zambroski EJ (1980). Renal effects of drugs that inhibit prostoglandin synthesis. *Kidney Int.*, 18: 609.

Sitprijia V (1988). Nephropaty in falciparum malaria. *Kidney Int.*, 34: 867-77.

Stanton GS, Kevin JL, Richard S (1982). Nephrotoxicity of radio-contrast media in iskemic renal failure in rabbits. *Nephron*, 32: 113-7.

Tiller D, Mudge GH (1980). Pharmacologic agents used in the management of acute renal failure. *Kidney Int.*, 18: 700-11.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL. DERG. 1992 7 (1,2,3): 23-32

İZOLE KURBAĞA AKCİĞER ŞERİTLERİNDE ELEKTRİKSEL OLARAK HASIL EDİLEN GEVŞEMELERDE SEMPATİK ETKİNLİĞİN MUHTEMEL KATKISI İLE İLGİLİ BİR ÇALIŞMA

A STUDY ABOUT THE POSSIBLE CONTRIBUTION OF SYMPATHETIC ACTIVITY ON THE ELECTRICALLY INDUCED RELAXATIONS OF FROG LUNG STRIPS

Fazilet AKSU*** Nuran ÖĞÜLENER****
Firuz BAYSAL* Serpil ÖNDER**

ÖZET

Bu çalışmamızda kurbağa akciğere hazırlanan izole şeritler üzerinde izoprenalin, adrenalin ve elektriksel uyarının etkileri incelendi. Şeritler fizyolojik solusyonla inkübe edildikten sonra yavaşça kasıldılar ve 2-3 saat içerisinde yeni bir tonik aktivite (intrensek tonus) kazandılar. Daha sonra dokular 10^{-7} M izoprenalin, 10^{-5} M adrenalin veya elektriksel uyarı ile 40-50 dk muamele edildiler. İzoprenalin, adrenalin ve elektriksel uyarı izole akciğer şeritlerinde belirgin gevşemeler hasil etti. Adrenalin ve elektriksel uyarının gevşetici etkileri propranolol (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} ve 10^{-8} M) içeren fizyolojik solüsyonlar içerisinde düşük propranolol konsantrasyonlarında inhibe oldu; yüksek propranolol konsantrasyonların-

da ise tersine döndü ve şeritlerde kasılma oluştu.

Anahtar Sözcükler: *İzole kurbağa akciğeri, elektriksel uyarı, izoprenalin, adrenalin, propranolol.*

ABSTRACT

In this study, the effects of isoprenaline, adrenaline and electrical stimulation were investigated in lung strips from frogs. The strips slowly contracted during the first 2 to 3 hours of incubation in Ringer solution and they gained a new tonus (intrinsic tone). After 3 hour of incubation, the strips were exposed to 10^{-7} M isoprenaline, 10^{-5} M adrenaline or electrical stimulation for 40-50 minutes. Isoprenaline, adrenaline and electrical stimulation caused significant relaxation of the lung strips.

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

*** Yrd.Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

**** Arş. Gör. Uzm. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Kabul tarihi: 20.1.1992

The effects of adrenaline and electrical stimulation were inhibited by low concentrations of propranolol, whereas high concentrations of the same substance completely abolished the relaxant effects causing a return of contractions.

Key Words: Frog lung strip, electrical stimulation, isoprenaline, adrenaline, propranolol.

Giriş

İzole kurbağa akciğer dokusunda vagal stimülasyonun perfüzyon ortamına nisbeten yüksek miktarda adrenalin ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) saliverilmesine neden olduğu ve beta-adrenoseptör antagonistlerinin ve anti-5-HT bileşiklerinin aynı dokuda nöral olarak gelişen gevşemeyi deprese ettikleri literatürde kaydedilmiştir (Downes ve Taylor 1983). Biz bu çalışmamızda tatlı su kurbağası izole akciğer dokusunu kendi yöntemimizle şerit haline getirmek suretiyle inceledik. Fizyolojik sıvı ortamında yaşatılan şeritler izoprenalin, adrenalin veya direkt olarak elektriksel uyarıya maruz bırakıldı. Çeşitli grup ve alt gruplar oluşturulan bu deneylerde elde ettiğimiz sonuçlar yayınlanmaya değer bulunmuştur.

Materyal ve Metot

Deneylerimizde kullanılan tatlı su kurbağalarının ağırlıkları 15-25 g arasında değişiyordu. Bu hayvanların akciğerlerine uzunlamasına istikamet-

te kesiler yapılarak şeritler hazırlandı. Her akciğerden bir şerit hazırlandı. Bu amaçla; önce hayvanın başı kesildi ve bu işlemi medulla spinalisin tahrip edilmesi izledi. Daha sonra sağ ve sol akciğer bir bütün olarak ve organa zarar verilmeden çıkarıldı. Organ, içinde Ringer solüsyonu (mM olarak NaCl 102.5, KCl 2.6, CaCl₂ 1.8, NaHCO₃ 1.19 ve Glukoz 2.77) bulunan petri kutusuna alındı. Akciğerlere yukarıda tarif edilen kesi uygulanmak suretiyle bir hayvandan 2 akciğer asıldı. Organ banyosunun sıcaklığı 25°C'ye ayarlandı ve ortama sürekli oksijen verildi. Preparatlara 0.5 g tansiyon uygulandı. Şeritlerin cevapları izotonik yazdırıcı aracılığı ile kimoğrafa 8-10 kez büyütülerek kaydedildi.

Kontrol grubunda şeritler Ringer solüsyonunda 3 saat inkübe edildikten sonra oluşan intrinsek tonus 10 veya 20 dk kaydedildi; daha sonra dokuya izoprenalin, adrenalin veya elektriksel uyarı uygulandı. Uygulama 40 veya 50 dk sürdürülerek sözkonusu etkenlerin intrinsek tonus üzerindeki tesirleri incelendi. İzoprenalin ve adrenalinin askorbik asit içeren stok solüsyonlarından hazırlanan 10⁻⁷ ve 10⁻⁵ molar konsantrasyonları kullanıldı. Elektriksel uyarı (20 V, 2 msn ve 10 Hz) ise öğrenci tipi bir stimülatör aracılığı ile 40 dk uygulandı. İki pleksiglas uzantı içerisine monte edilen platin elektrotlar arasına yerleştirilen doku saha stimülasyonu ile uyarıldı. Aynı bir deney grubunda ise intrinsek tonus

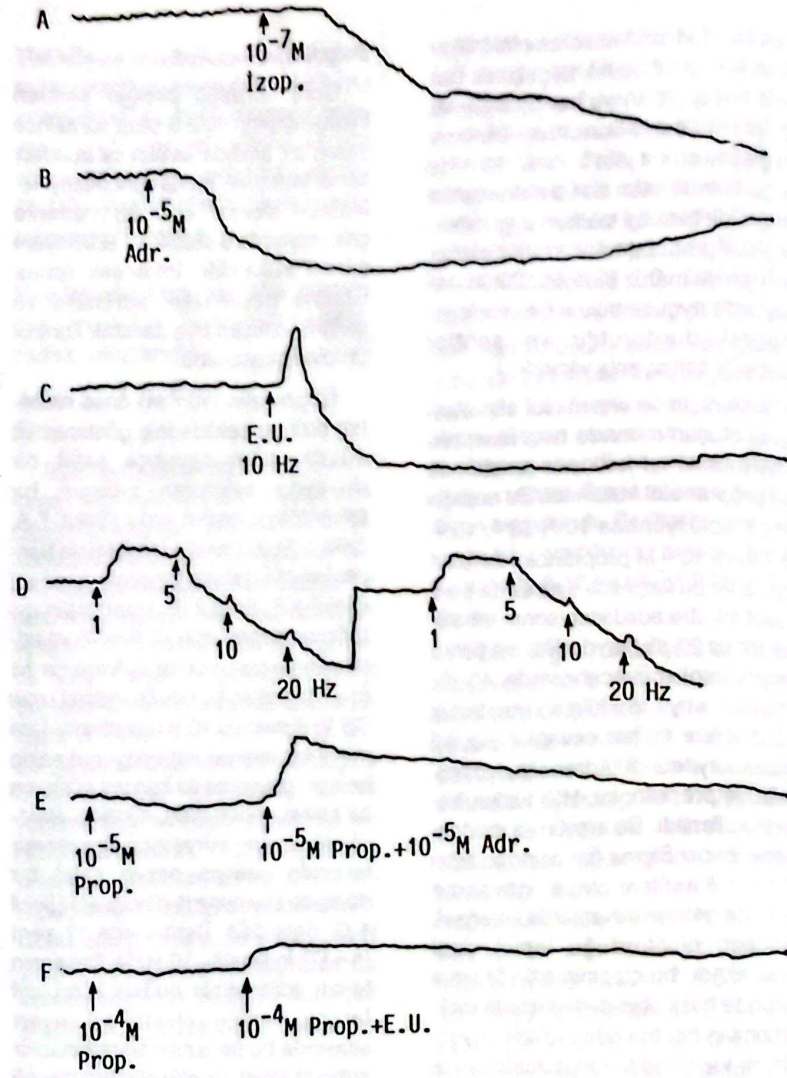
5 dk kaydedildikten sonra elektriksel uyarı kümülatif olarak uygulandı. Burada voltaj (20 V) ve her puls süresi (2 msn) sabit tutuldu; frekans değiştirildi. 1,5,10 ve 20 Hz değerlerinde olan her frekans sırası ile 5'er dk birbirini takiben uygulandı; böylece preparat total 20 dk elektriksel uyarıya maruz bırakıldı. Bütün deneylerde uygulamaların bitiminde kimoğraf durduruldu ve şeritler fizyolojik solüsyonla yıkandı.

Adrenalin ve elektriksel stimülasyonla oluşan etkilerde beta reseptörlerin muhtemel katkısını araştırmak için propranolol kullanıldı. Bu amaçla Ringer solüsyonuna 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷ veya 10⁻⁸ M propranolol ilaveleri yapıldı ve bu ilaçlı solüsyonlarda şerit 3 saat inkübe edildikten sonra intrinsek tonus 20 dk kaydedildi ve sonra propranolol müvacehesinde 40 dk adrenalin veya elektriksel uyarı tatbik edildi. Elde edilen cevaplar sürekli olarak kaydedildi. Adrenalin, izoprenalin ve propranolol, HCl tuzları halinde kullanıldı. Bu araştırma maddelerinin hepsi Sigma firmasından satın alındı. Kasılma veya gevşeme tarzında gelişen cevaplarda intrinsek tonusun oluşturduğu temel çizgi esas alındı; bu çizginin altında veya üstünde hasıl olan değişmelerin maksimumları her trasede ölçüldü ve mm olarak kaydedildi. Ortalamalar ve ± SE'ler hesaplandı. Sonuçların mukayesesinde Student's t testi uygulandı.

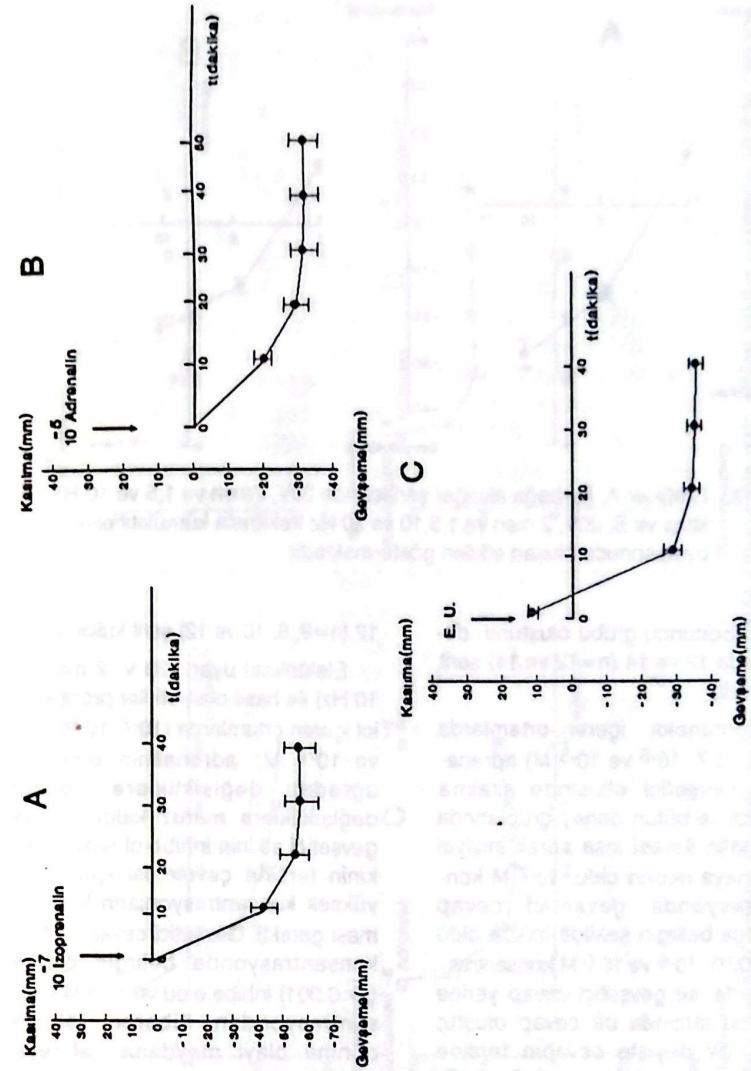
Bulgular

İzole kurbağa akciğer şeritleri inkübasyonun ilk 2-3 saati süresince yavaş bir şekilde kasıldı ve bundan sonra intrinsek tonus aynı düzeyi izlemeye devam etti. Bu nedenle çalışmamızda 3 saatlik bir ekilibrium süresi kullanıldı. Intrinsek tonus üzerine izoprenalin, adrenalin ve elektriksel uyarı uygulanarak kontrol grupları oluşturuldu.

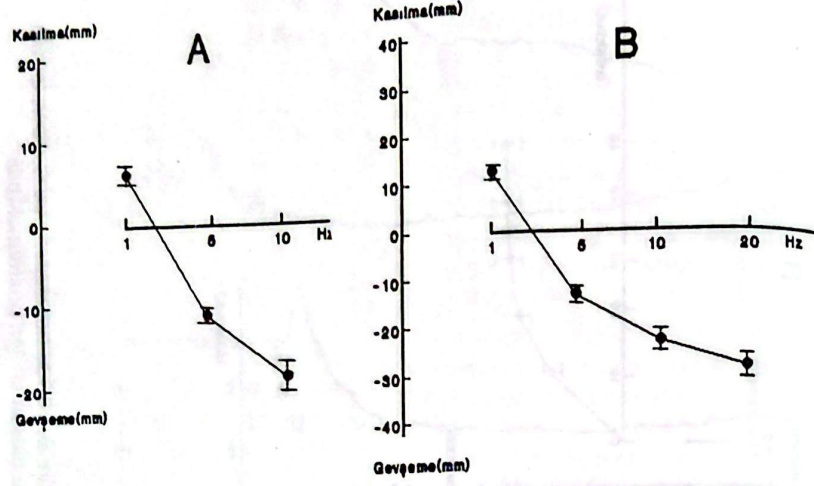
İzoprenalin (10⁻⁷ M) önce nisbeten hızlı bir şekilde iniş gösteren ve 40 dk. süre boyunca sabit bir düzeyde seyreden belirgin bir gevşemeye neden oldu (Şekil 1 A, Şekil 2 A). Adrenalin (10⁻⁵ M)'de benzer şekilde gelişen gevşeme hasıl etti (Şekil 1 B, Şekil 2 B). İzoprenalin uygulanan deneylerde 12 (n=12) ve adrenalin ile çalışılan deneylerde ise 13 (n=13) şerit kullanıldı. Elektriksel uyarı (20 V, 2 msn ve 10 Hz) şeritlerde kısa süreli bir inisiyal kasılmayı müteakip belirgin gevşeme ile kendini gösteren bir etkiye neden oldu. 40 dk'lık elektriksel uyarı süresince gevşeme tarzında gelişen cevap sabit bir düzeyde seyretmeye devam etti (Şekil 1 C, Şekil 2 C). Deneylerde 17 şerit (n=17) kullanıldı. 10 Hz'lik frekansın tercih edilmesinin nedeni kümülatif tarzda verilen elektriksel uyarı sırasında bu frekansın tekrarlanabilir submaksimal bir etki oluşturması idi (Şekil 1 D, Şekil 3). İlginç olarak düşük frekansın kasılma tarzında gelişen bir cevaba neden olduğu müşahade



Şekil 1.A, Kurbağa akciğer şeritlerinde 10^{-7} M izoprenalin; B, 10^{-5} M adrenalin; C, elektriksel uyan (E.U.); D, kümülatif elektriksel uyan; E, 10^{-5} M propranolol muvacehesinde 10^{-5} M adrenalin'in etkisi ve F, 10^{-4} M propranolol muvacehesinde elektriksel uyanının (E.U.) etkisini göstermektedir



Şekil 2. Grafikler A, Kurbağa akciğer şeritlerinde 10^{-7} M izoprenalin'in; B, 10^{-5} M adrenalin'in ve C, 20 V, 2 msn ve 10 Hz frekansa elektriksel uyanının uygulanması sonucu oluşan etkileri göstermektedir



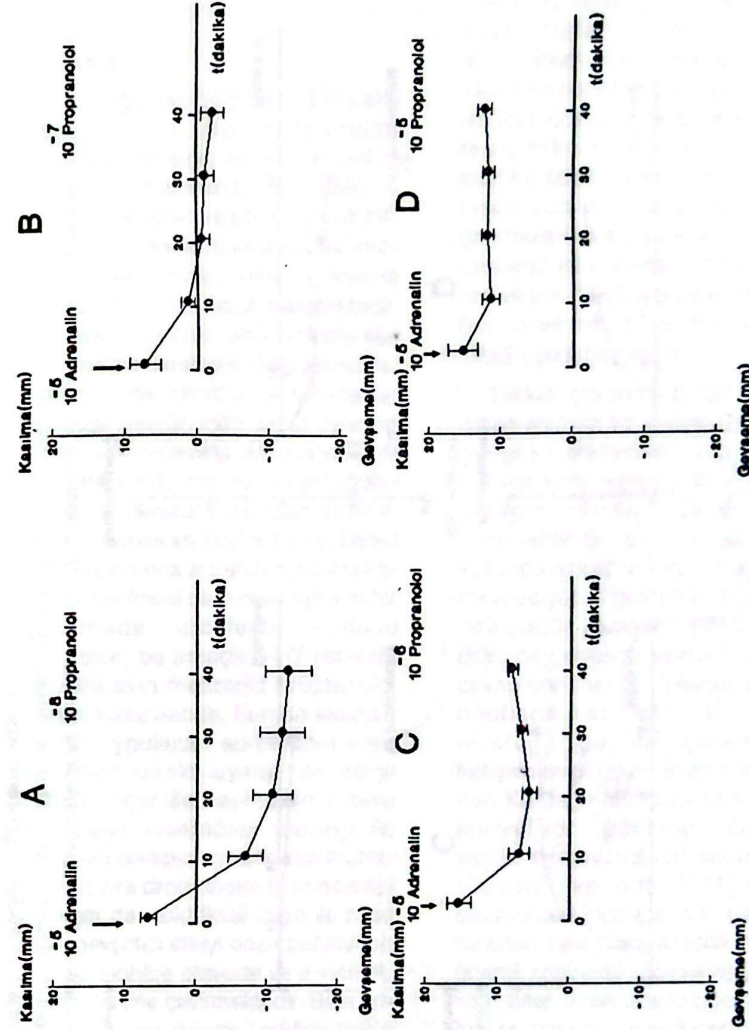
Şekil 3. Grafikler A, kurbağa akciğer şeritlerinde 20V, 2msn ve 1,5 ve 10 Hz frekans ve B, 20V, 2 msn ve 1,5,10 ve 20 Hz frekansta kümülatif elektriksel uyan sonucu oluşan etkileri göstermektedir

edildi. Sonuncu grubu oluşturan deneylerde 12 ve 14 (n=12 ve 14) şerit kullanıldı.

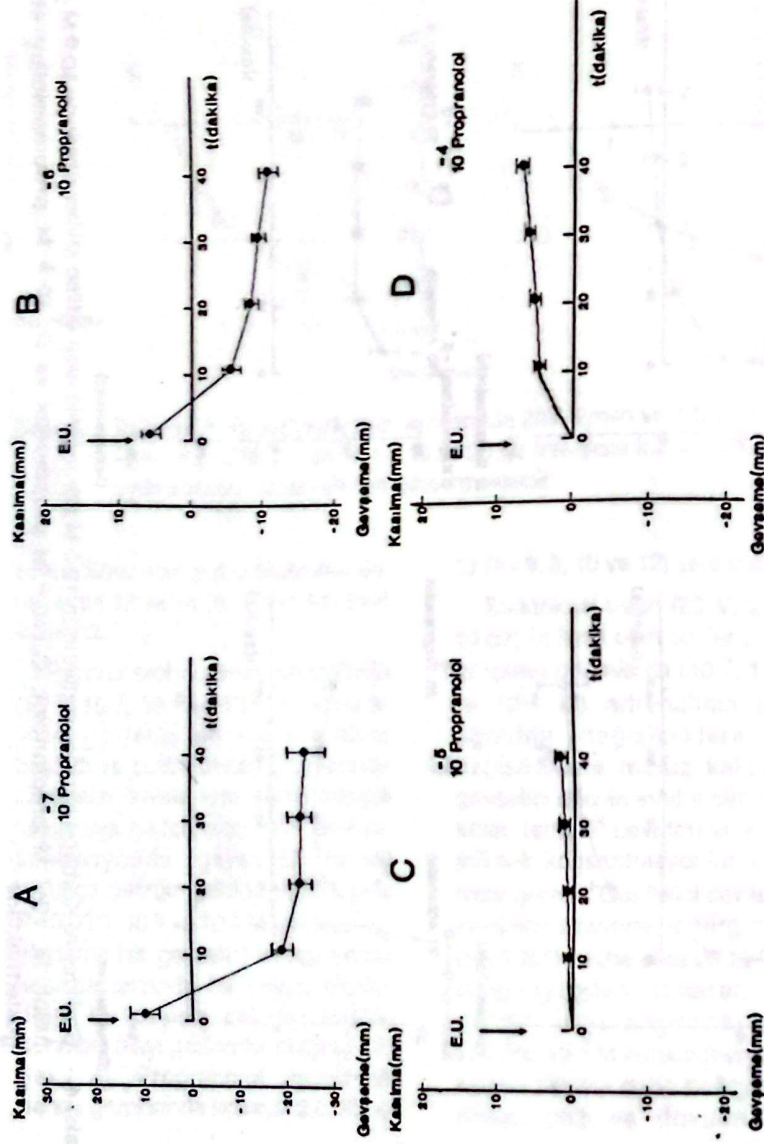
Propranolol içeren ortamlarda (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} ve 10^{-5} M) adrenalin'in gevşetici etkisinde azalma başladı ve bütün deney gruplarında adrenalin ilavesi kısa süreli inisiyal kasılmaya neden oldu. 10^{-7} M konsantrasyonda gevşetici cevap oldukça belirgin şekilde inhibe oldu ($P < 0.001$). 10^{-6} ve 10^{-5} M konsantrasyonlarda ise gevşetici cevap yerine kasılma tarzında bir cevap oluştu; diğer bir deyişle cevabın tersine dönmesi olayı gözlemlendi (Şekil 1E, Şekil 4). Propranolol uygulanan deney gruplarında sırasıyla 9,8, 10 ve

12 (n=9, 8, 10 ve 12) şerit kullanıldı.

Elektriksel uyarı (20 V, 2 msn ve 10 Hz) ile hasil olan etkiler propranolol içeren ortamlarda (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M) adrenalinin etkisinin uğradığı değişikliklere benzer değişikliklere maruz kaldı; ancak gevşetici etkinin inhibe olması ve etkinin tersine çevrilmesi için daha yüksek konsantrasyonların kullanılması gerekti. Gevşetici cevap 10^{-6} M konsantrasyonda belirgin olarak ($p < 0.001$) inhibe oldu ve 10^{-5} M konsantrasyondan itibaren tersine dönme olayı meydana gelmeye başladı; 10^{-4} M konsantrasyonda ise tersine dönme daha belirgin şekilde ortaya çıktı ve dokuda belirgin



Şekil 4. Grafikler A, Kurbağa akciğer şeritlerinde 10^{-5} M adrenalinle elde edilen etkiler üzerinde 10^{-8} M propranolol; B, 10^{-7} M propranolol; C, 10^{-6} M propranolol ve D, 10^{-5} M propranolol'un etkilerini göstermektedir



Şekil 5. Grafikler A, Kurbağa akciğer şeritlerinde 20 V, 2 msn ve 10 Hz frekansda elektriksel uyarı ile elde edilen etkiler üzerinde 10⁻⁷ M propranolol; B, 10⁻⁶ M propranolol; C, 10⁻⁵ M propranolol ve D, 10⁻⁴ M propranololun etkilerini göstermektedir

sayılabilecek nitelikte kasılma oluştu (Şekil 1F, Şekil 5). Deneylerde sırasıyla 9, 11, 8 ve 9 (n=9, 11, 8 ve 9) şerit kullanıldı.

Tartışma

Kurbağa akciğerinde direkt elektriksel uyarı ile oluşturulan gevşemelerin seyri ve propranolol ile etkileşmesi bakımından adrenal ile oluşan gevşemelere benzerliği elektriksel uyarının adrenal saliverilmesine neden olmak suretiyle gevşeme hasil edebileceğini akla getirmektedir. Deneysel bulgulardan hareketle ileri sürülen bu varsayımı doğrulayabilecek nitelikte yayınlar da mevcuttur; kurbağa akciğerinde vagal uyarının perfüzyon ortamına adrenal ve 5-HT saliverilmesine neden olduğunu saptayan literatür bunlardan bir tanesidir (Downes ve Taylor 1983). Direkt uyarı ile ortama adrenal yanında 5-HT saliverilmesi olup olmadığı ayrı bir çalışmada inceleme konusu yapılabilir; bu amaçla 5-HT reseptör blokörü olan metizerjid propranolol yerine kullanılabilir. Burada eksojen olarak uygulanan adrenalinin veya dokunun direkt uyarısı ile açığa çıktığı düşünülen aynı cismin beta adrenerjik reseptörler aracılığı ile gevşetici cevaplan geliştirilmesi muhtemeldir; zira propranolol hem adrenal hem de elektriksel uyarı ile hasil olan gevşetici etkiyi doza bağımlı bir biçimde inhibe etmekte ve ayrıca etkiyi de tersine çevirmektedir. Beta adrenerjik reseptörlerin varlığını telkin eden diğer bir deneysel bulgu izop-

renalinin düşük konsantrasyonlarda oldukça belirgin sayılabilecek gevşetici etki hasil edebilmesidir. Ancak bu reseptörlerin hangi alt tipi veya tipleri temsil ettiğinin anlaşılabilmesi için ilave çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Kurbağa akciğer dokusunda beta adrenerjik reseptörlerin mevcudiyeti olgusu sıcakkanlı akciğerinde de aynı tip reseptörün mevcudiyetini saptayan çalışmalarla da (Burns ve Doe 1978; Carswell ve Nahorski 1983; Canden ve ark. 1986; Goldie ve ark. 1982; Goldie ve ark. 1986; Henry ve ark. 1990) uyum halindedir.

Dikkati çeken bir bulgu adrenal muamelesinin ve elektriksel uyarının gevşetici etkilerinin propranololun yüksek konsantrasyonlarında daha belirgin olmak üzere tersine dönmesidir. Bu görünüm akciğer dokusunda alfa adrenerjik reseptörlerin mevcudiyetini gösteren indirekt bir delil olabilir. Akciğer şeritlerinde veya doku parçalarında gevşetici ve kasıcı cevapların hangi dokusal komponentlerin etkilenmesi sonucu oluştuğu bu tür çalışmalarda tartışılması gereken önemli bir konudur. Kurbağa akciğerinde sempatik inervasyon gösteren düz kas yapıların mevcudiyeti saptanmıştır (Cambell ve ark. 1978) ve bu oluşumlar kasılma ve gevşeme tarzında cevaplara aracılık eden en önemli kontraktıl komponentini teşkil edebilirler. Sıcakkanlı akciğer parankimal şeritlerinde ise şerit içerisinde yer alan üç kontraktıl komponentin

gelişen cevaplara katkısı düşünülmektedir (Bertram ve ark. 1983); bunlar alveolar duktuslara yakın hava yollarındaki düz kaslar, damarlara ait düz kaslar ve alveolar septumlarda yer alan kontraktıl hücrelerdir. Düşük frekanslı (1 Hz) elektriksel uyarının izole kurbağa şeritlerinde oluşturduğu kasıcı cevap nonadrenerjik sinirsel elementlerin elektriksel uyandan etkilendiğini ve kasıcı mediyatör salıvermek suretiyle kontraktıl elementlerin kasılmasına neden olduğunu düşündürmektedir. Söz konusu bulgunun ayrı bir çalışma yapılarak değerlendirilmesi gerekir.

KAYNAKLAR

- Bertram JF, Goldie RG, Papadimitriou JM, Paterson JW (1983). Correlations between pharmacological responses and structure of human lung parenchyma strips. Br.J. Pharmac., 80:107-14.
- Burns JW, Doe JE (1978). A comparison of drug-induced responses on rat tracheal, bronchial and lung strip in vitro preparations. Br. J. Pharmac., 64:71-4.
- Campell G, Haller CJ, Rogers DC (1978). Fine structural and cytochemical study of the innervation of smooth muscle in an amphibian (*Bufo Marinus*) lung before and after denervation. Cell Tissue Res., 194 (3): 419-32.

Candenas ML, Anselmi E, Villar A (1986). Incubated or superfused rat lung parenchymal strip: a valid preparation for direct measurement of beta-responses. J. Pharmacol., 17(4): 637-43.

Carswell H, Nahorski SR (1983). β . Adrenoceptor heterogeneity in guinea-pig airways: comparison of functional and receptor labeling studies. Br. J. Pharmac., 79:965-71.

Downes H, Taylor SM (1983). Distinctive pharmacological profile of a nonadrenergic inhibitory system in bullfrog lung. Br. J. Pharmac., 78:339-51.

Goldie RG, Paterson JW, Wale JL (1982). A comparative study of β -adrenoceptors in human and porcine lung parenchyma strip. Br.J. Pharmac., 76:523-6.

Goldie RG, Papadimitriou JM, Paterson JW, Rigby PJ, Spina D (1986). Autoradiographic localization of β -adrenoceptors in pig lung using [125 I]-iodocyano-pindolol. Br.J. Pharmac., 88:621-8.

Henry P, Rigby PJ, Goldie RG (1990). Distribution of β_1 - and β_2 -adrenoceptors in mouse trachea and lung: a quantitative autoradiographic study. Br. J. Pharmac., 99:136-44.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL. DERG. 1992 7 (1,2,3): 33-50

FARELERDE OLUŞTURULAN PENTİLENTETRAZOL VE STRİKNİN KONVÜLSİYONLARI ÜZERİNE DIAZEPAMIN ETKİSİ İLE İLGİLİ BİR ARAŞTIRMA

A STUDY ABOUT THE EFFECT OF DIAZEPAM ON THE STRYCHNINE AND PENTYLENETETRAZOLE INDUCED CONVULSIONS IN MICE

Fazilet AKSU*** Şerare ATÇI**** Hasan AKMAN** Firuz BAYSAL*

ÖZET

Bu çalışmada farelerde pentilentetrazol ve striknin ile oluşturulan konvülsiyonların niteliği üzerine diazepamın etkileri incelendi. Farelerde konvülsiyon oluşturmak için pentilentetrazol 150, 100 ve 85 mg/kg; striknin ise 3, 2 ve 1.5 mg/kg dozlarında s.c. olarak uygulandı. Oluşan konvülsiyonlar üzerine çeşitli dozlardaki (0.25, 0.5, 1, 2 ve 3 mg/kg) diazepamın etkileri, farelerin konvülsiyondan korunması, ölüm oranının azaltılması, konvülsiyon süresi ve ölüm zamanlarının değiştirilmesi açısından ayrı ayrı değerlendirildi. İncelenen parametreler üzerine diazepamın etkileri tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: *Pentilentetrazol, striknin, diazepam.*

ABSTRACT

The effects of diazepam on seizures evoked by pentylenetetrazole and strychnine in mice were investigated. Subcutaneous administration of 150, 100 and 85 mg/kg of pentylenetetrazole and 3, 2, 1.5 mg/kg of strychnine caused convulsions and death in mice. Diazepam significantly protected the animals against convulsions induced by these agents. More protection was observed on the pentylenetetrazole induced convulsions.

Key Words: *Pentylenetetrazole, strychnine, diazepam.*

Giriş

Benzodiazepinler içerisinde en güçlü antikonvülsan madde olan dia-

Bu çalışma Ç.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (TF 90-24)

- * Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
*** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
**** Arş.Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 12.2.1992

zepam klinikte status epileptikusun tedavisinde en tercih edilen ilaçtır (Kayaalp 1990), ancak bu durum dışında antiepileptik ilaç olarak kısıtlı sayıda epilepsi türlerinde (postanoksik myoklonik epilepsi, atonik epilepsi ve petit mal gibi) etkilidir. Diğer yandan deneysel testlerde pentilentetrazol şokunu ve strikninin yaptığı konvülsiyonları güçlü bir şekilde önler, elektroşokla oluşturulan tonik ekstansör kasılması üzerinde ise ancak yüksek dozda etkinlik gösterir (Kayaalp 1990). Çalışmamızda farelerde pentilentetrazol ve striknin gibi kimyasal etkenler kullanılmak suretiyle bir konvülsiyon modeli oluşturulmuştur. Bu konvülsiyon modelinin muhtelif özelliklerinin diazepam tarafından ne ölçüde değiştirilebileceği diazepamdan önce ve sonra kantitatif veriler değerlendirilmek suretiyle araştırılmıştır. Farenin kolay temin edilebilmesi ve pentilentetrazol ve strikninin elde edilmesinin ve deney hayvanına uygulanmasının kolay olması konvülsiyon modelimizin önemli avantajlarından yönleridir.

Materyal ve Metod

Çalışmalarımız Adana Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsünden sağlanan 25-30 gr ağırlığındaki sağlıklı beyaz fareler üzerinde yapıldı. Deneylerde kullanılacak farelerde nörolojik bozukluk olup olmadığı, hayvan Rota-Rod (Ugo-Basil) cihazında test edilmek suretiyle saptandı. Bu cihazda 16 r.p.m.de dönen bir silindirin üzerinde 5 dakika süreyle bırakılan farelerin düşme zamanları

saptandı. Bu süre içinde düşmeden kalan fareler deneye alındı.

Kontrol deneylerinde pentilentetrazol ve striknin konvülsiyonları incelendi. Bu amaçla 150, 100 ve 85 mg/kg pentilentetrazol ve 3,2 ve 1,5 mg/kg striknin s.c. yoldan enjekte edildi. Her doz için ayrı bir hayvan grubu oluşturuldu. Zerki müteakip gözlemler kavanozlarına konan farelerin konvülsiyonlara başlama zamanı, konvülsiyonların süresi (tonik, klonik ve karma konvülsiyonlar), ölüm yüzdeleri ve ölüm zamanları saptandı. Daha sonra elde edilen bulguların ortalamaları ve \pm SE'leri hesaplanarak grafikler çizildi.

Diazepamın konvülsiyonlara karşı etkinliğini test etmek için konvülsiyon yapıcı madde ile diazepam aynı anda ve 15 dakika önce olmak üzere i.p. yoldan uygulandı. Diazepam, pentilentetrazollü gruplarda 0,25, 0,5, 1 ve 2 mg/kg; strikninli gruplarda ise 0,5, 1, 2 ve 3 mg/kg dozlarında uygulandı. İlaçlı gruplarda da kontrol gruplarında olduğu gibi farelerin konvülsiyona başlama zamanları, konvülsiyonların devam süreleri, ölüm yüzdeleri ve ölüm zamanları tespit edilerek değerlendirme yapıldı.

Deneylerde kullanılan strikninhidroklorür ve pentilentetrazol Sigma; diazepam ise Deva Firmalarından sağlandı. Sonuçların karşılaştırılması için Student's t testi kullanıldı.

Bulgular

Kontrol gruplarında pentilentetrazol farelere s.c. olarak uygu-

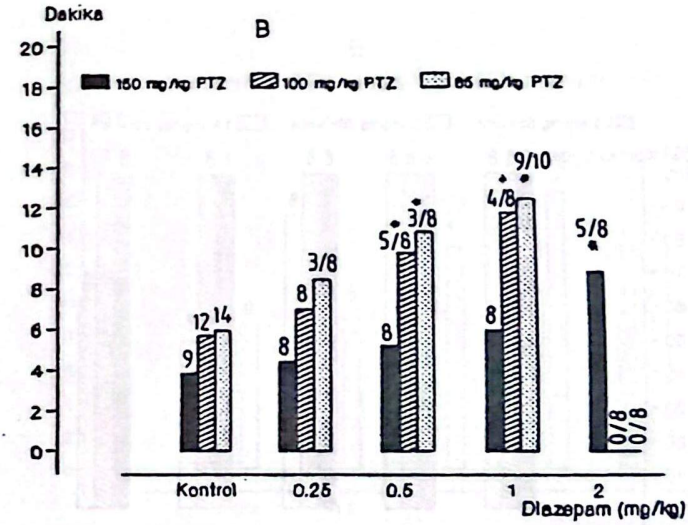
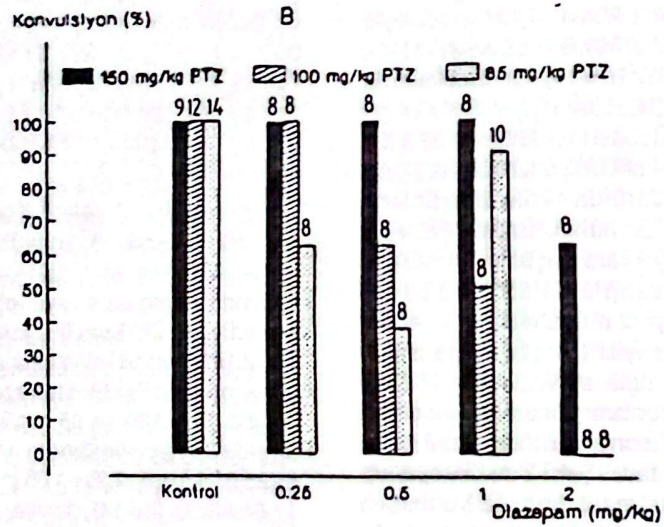
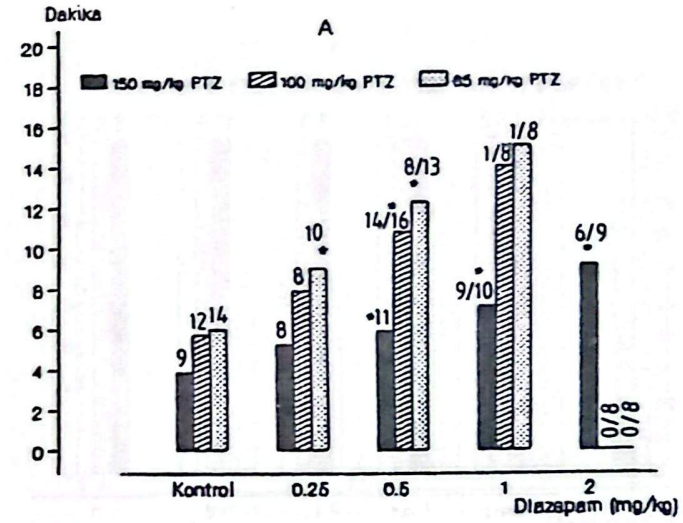
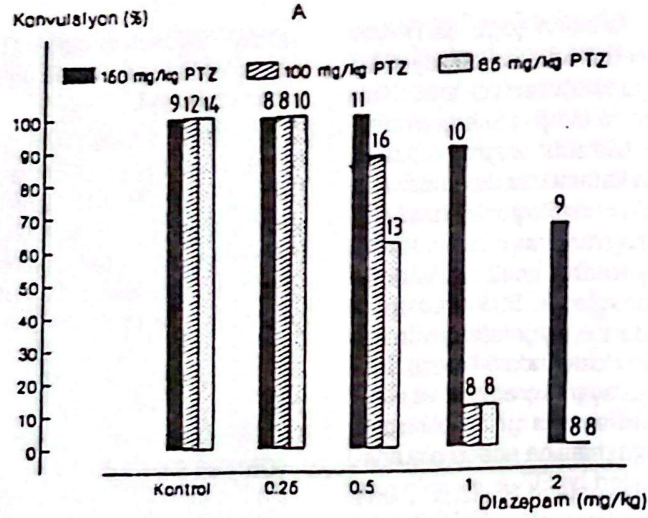
landığında farelerin çoğunda genellikle 3-6'ncı dakikalarda başlayan ve başlangıçta seğirmeler, arada bir çığığın eşlik ettiği ani sıçramalar, kuyruğun "Straub" kuyruğu haline gelmesiyle karakterize davranışlar ve tonik-klonik konvülsiyonlar hasil etti, bu tablo hayvanların çoğunda tonik konvülsiyonların neden olduğu ölümle sonuçlandı. Striknin, kontrol gruplarında s.c. uygulandığında kullanılan tüm dozlarında 5-9'uncu dakikalarda başlayan sıçramalar ve sonra tonik konvülsiyonla gelen ölüm tablosunun oluşmasına neden oldu.

Konvülsiyonların Başlama Zamanı: Pentilentetrazolün 150, 100, 85 mg/kg dozlarında kullanıldığı kontrol gruplarında konvülsiyonlar sırasıyla 3.89 ± 0.67 (n=9), 5.71 ± 0.85 (n=12) ve 5.96 ± 0.76 (n=14)'ncü dakikalarda başladı. Diazepam, aynı anda ve 15 dakika önceden verildiğinde bazı deneylerde konvülsiyonları önledi (Şekil 1), bazılarında konvülsiyonların başlama zamanını uzattı (Şekil 2). Konvülsiyonlara başlama zamanı ile ilgili hesaplamalarda sadece konvülsiyon müşahede edilen deneylerin sayısı (n) gözönüne alındı. Bunlarla ilgili sonuçlar Şekil 2'de, konvülsiyonların tamamen önlenmesi ile ilgili sonuçlar ise Şekil 1'de görülmektedir. Şekil 2'de diazepamın pentilentetrazol konvülsiyonlarının başlamasını hem aynı anda, hem de 15 dakika önceden verildiğinde doza bağımlı olarak geciktirdiği müşahede edilmektedir. 100 ve 85 mg/kg pentilentetrazol ile 2 mg/kg diazepam aynı

anda ve sonuncu cisim 15 dakika önce verildiğinde konvülsiyonlar tamamen önlenmiştir.

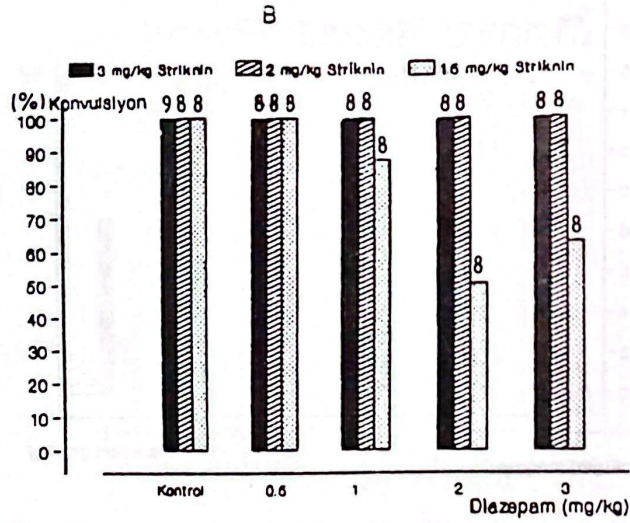
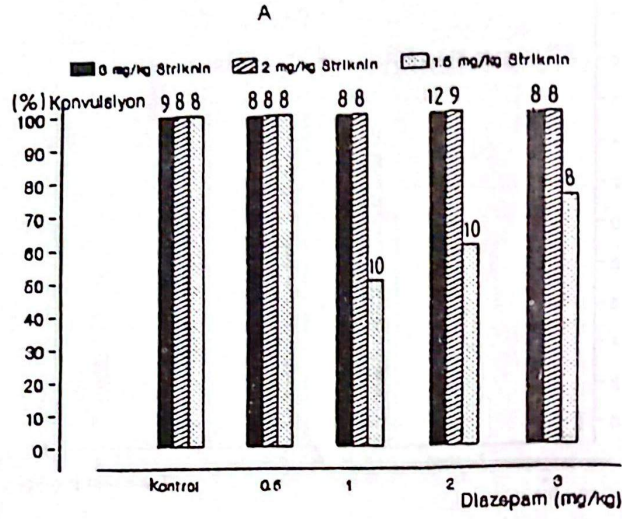
Striknin, 3,2 ve 1,5 mg/kg dozlarında kontrol gruplarında sırasıyla 5.5 ± 0.19 (n=9), 7.13 ± 0.59 (n=8) ve 8.67 ± 0.66 (n=8)'inci dakikalarda konvülsiyonların başlamasına neden oldu. Bu gruplarda da diazepam, aynı anda ve 15 dakika önceden verildiğinde bazı deneylerde konvülsiyonları önledi, bazılarında başlama zamanını geciktirdi. Konvülsiyonların tamamen önlenme yüzdeleri Şekil 3'de, başlama zamanları ise Şekil 4'de gösterilmiştir. Şekil 4'den görüleceği üzere, diazepamın striknin konvülsiyonlarını genellikle ilk üç dozda (0,5, 1 ve 2 mg/kg) doza bağımlı olarak geciktirdi. 3 mg/kg dozunda da konvülsiyona başlama zamanını geciktirmekle birlikte bu etki, 2 mg/kg diazepamın etkisine göre daha belirgin değildi.

Konvülsiyon Süreleri: Konvülsiyon süresi olarak, ilk konvülsiyonun görüldüğü zamanla ölüm zamanı arasında geçen süre veya -eğer fare ölmediyse- ilk konvülsiyonla son konvülsiyonun bitimine kadar geçen süre alındı. Pentilentetrazol, tek başına 150, 100 ve 85 mg/kg dozlarında uygulandığında sırasıyla 6.22 ± 0.94 (n=9), 7.75 ± 1.06 (n=12) ve 11.64 ± 2.00 (n=14) dakika süreyle konvülsiyonlar görüldü. Diazepam, bu süreyi genellikle doza bağımlı olarak hem aynı anda, hem de 15 dakika önceden verildiğinde uzattı (Şekil 5). 100 ve 85 mg/kg pentilentetrazol ile

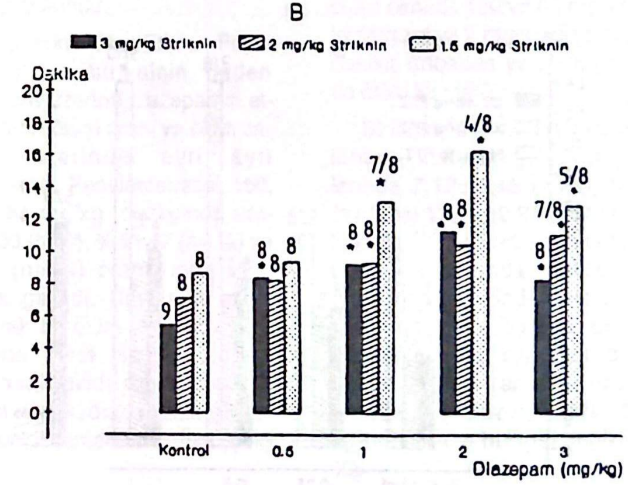
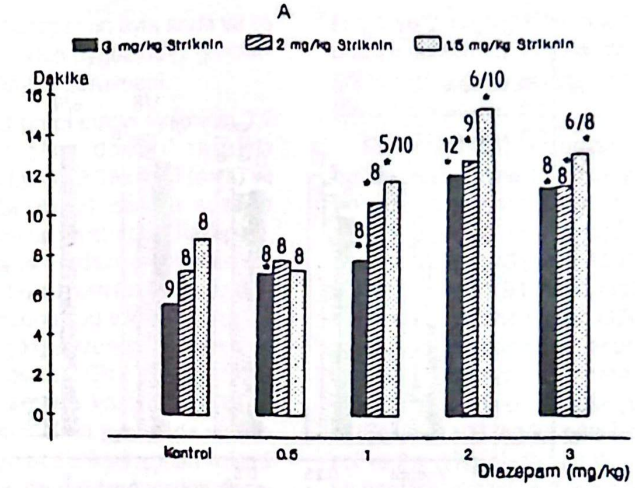


Şekil 1. Aynı anda (A) ve 15 dakika önce (B) verilen diazepamın pentilentetrazol konvülsiyonları üzerine etkileri. PTZ=Pentilentetrazol. Sütunların üstündeki rakamlar deney sayılarını göstermektedir

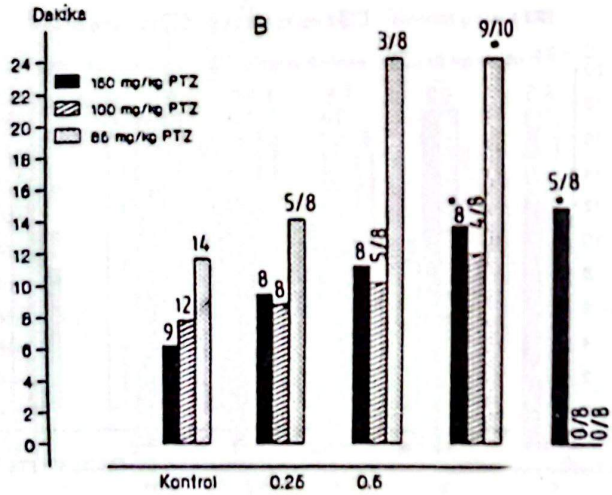
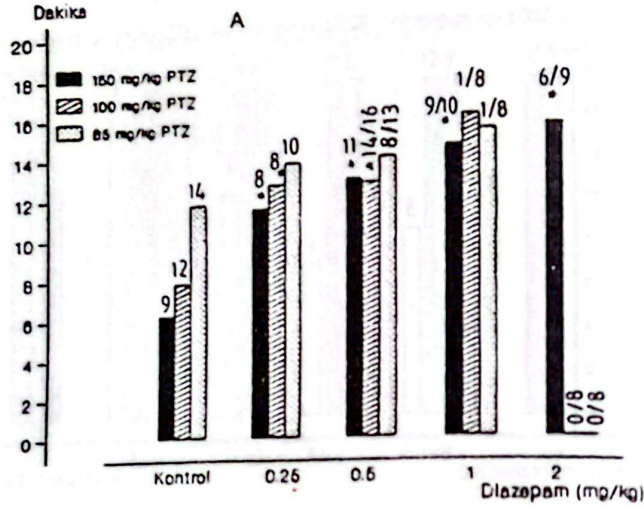
Şekil 2. Aynı anda (A) ve 15 dakika önce (B) verilen diazepamın pentilentetrazol konvülsiyonlarının başlama zamanı üzerine etkileri. * = istatistiksel olarak anlamlı. Sütunların üstündeki tam sayılar deney sayılarını göstermektedir. Kesirli sayılarda ise payda toplam deney sayısını; pay konvülsiyon görülen deney sayısını belirtmektedir



Şekil 3. Aynı anda (A) ve 15 dakika önce (B) verilen diazepamın striknin konvülsiyonları üzerine etkileri



Şekil 4. Aynı anda (A) ve 15 dakika önce (B) verilen diazepamın striknin konvülsiyonlarının başlama zamanı üzerine etkileri. *= istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 5. Pentilentetrazol (PTZ) ile oluşturulan konvülsiyonların süreleri üzerine aynı anda (A) ve 15 dakika önceden (B) verilen diazepamın etkileri. * = istatistiksel olarak anlamlı

2 mg/kg diazepamın aynı anda ve 15 dakika önceden uygulandığı gruplarda konvülsiyon görülmedi.

Kontrol gruplarında strikninin 3,2 ve 1.5 mg/kg dozları sırasıyla 1.5 ± 0.49 (n=9), 2.38 ± 0.78 (n=8) ve 3.16 ± 1.04 (n=8) dakika süreyle konvülsiyonlar oluşturdu. Diazepam, aynı anda ve 15 dakika önceden verildiğinde bu süreleri uzattı. İlk üç diazepam dozunda bu etki doza bağımlı iken 3 mg/kg dozunda görülen etki beklenenden düşüktü (Şekil 6). Diazepamın striknin konvülsiyon sürelerini uzatıcı etkisi aynı anda verilen gruplar için istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. 15 dakika önceden diazepam verilen gruplardan bazılarında ise anlamlı bulundu.

Ölüm Üzerine Olan Etkiler: Pentilentetrazol ve strikninin neden olduğu ölüm üzerine diazepamın etkileri farelerin ölüm oranı ve ölüm zamanları üzerinde ayrı ayrı değerlendirildi. Pentilentetrazol, 150, 100 ve 85 mg/kg dozlarında sırasıyla % 100 (n=9), % 91.67 (n=12) ve % 85.71 (n=14) oranlarında ölüm meydana getirdi. Diazepam doza bağlı olarak bu ölüm oranlarını hem aynı anda hem de 15 dakika önceden verildiğinde azalttı, pentilentetrazolün düşük, diazepamın yüksek dozlarında ise tamamen önledi (Şekil 7).

Striknin, kullanılan her üç dozunda da (3,2 ve 1.5 mg/kg) kontrol gruplarında % 100 ölüm meydana getirdi (sırasıyla n=9,8 ve 8). Diazepam, 0.5 mg/kg dozunda fazla etkili olmaz-

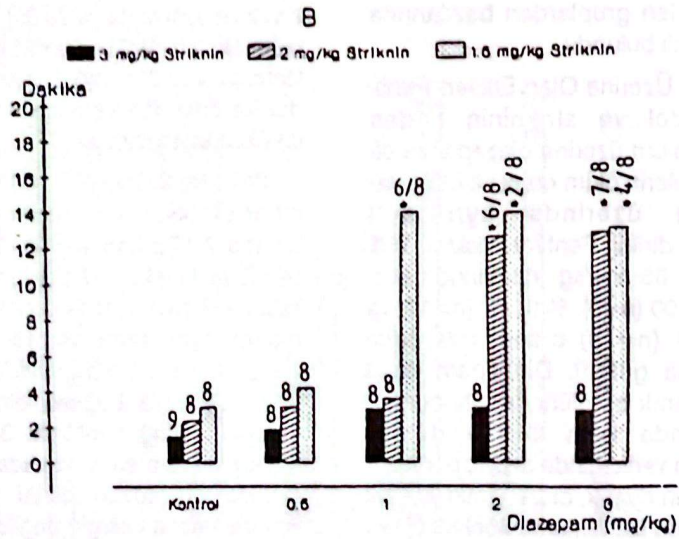
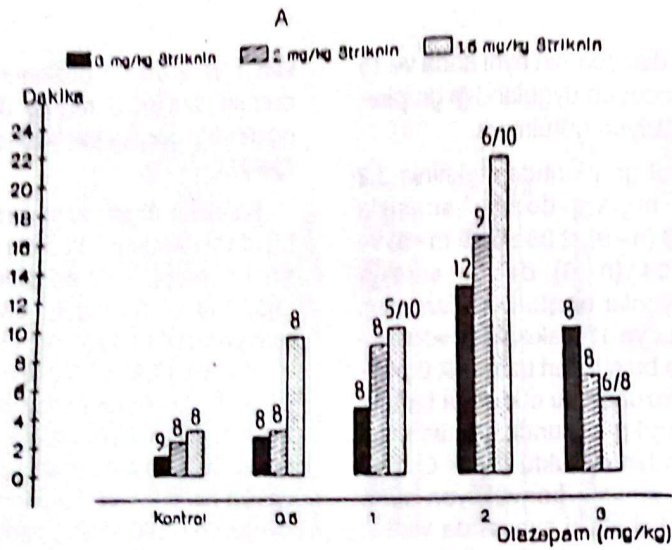
ken 1 ve 2 mg/kg dozlarında ölüm oranını azalttı. 3 mg/kg dozunda gösterdiği etki ise beklenenden azdı (Şekil 8).

Farelerin ölüm zamanları da ayrı bir değerlendirme konusu yapıldı. Kontrol gruplarında pentilentetrazol 150, 100 ve 85 mg/kg dozlarında sırasıyla 10.06 ± 1.43 (n=9), 13.27 ± 1.41 (n=11) ve 17.83 ± 1.93 (n=12) üncü dakikalarda ölüme neden oldu. Diazepam, doza bağımlı olarak ölüm sürelerini hem aynı anda hem de 15 dakika önceden verildiğinde geciktirdi (Şekil 9). 100 mg/kg pentilentetrazol ve 2 mg/kg diazepam ile 85 mg/kg pentilentetrazol ve 1,2 mg/kg diazepamın aynı anda verildiği gruplarda ölüm olmadı. 100 ve 85 mg/kg pentilentetrazol ve 2 mg/kg diazepamın 15 dakika önceden verildiği gruplarda da ölüm kaydedilmedi.

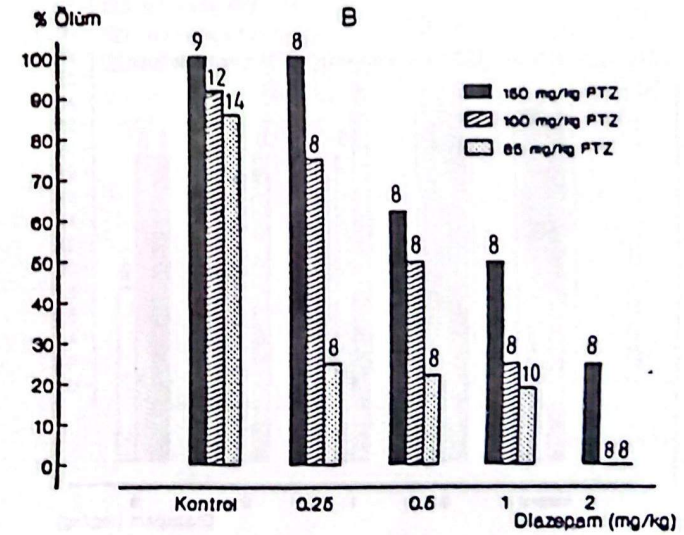
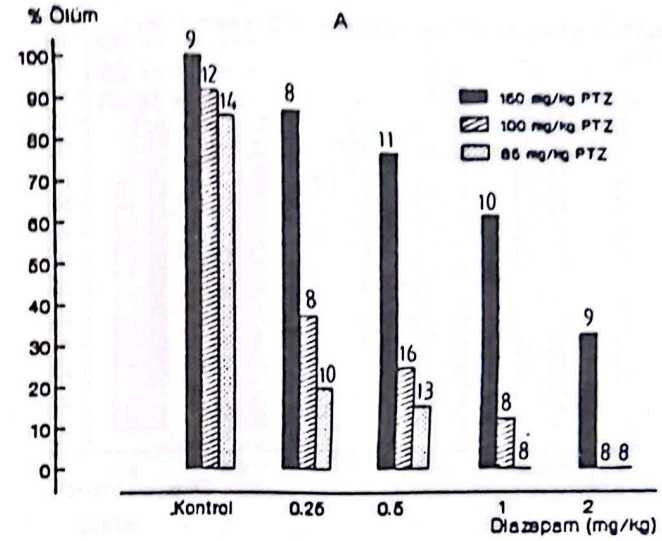
Striknin, 3,2 ve 1.5 mg/kg dozlarında kullanıldığı kontrol gruplarında 7.17 ± 0.45 (n=9), 9.5 ± 1.3 (n=8) ve 11.94 ± 0.97 (n=8) nci dakikalarda ölüm meydana getirdi. Diazepamın aynı anda ve 15 dakika önceden verildiğinde genellikle ilk üç dozunun doza bağımlı olarak bu süreleri uzattığı saptandı. 3 mg/kg dozunda ölüm zamanını uzatmakla birlikte bu dozun etkisi 2 mg/kg'ından daha belirgin değildi (Şekil 10).

Tartışma

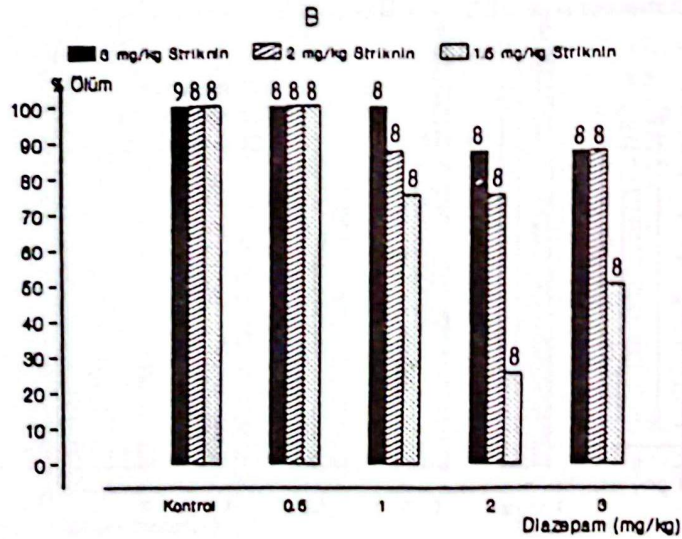
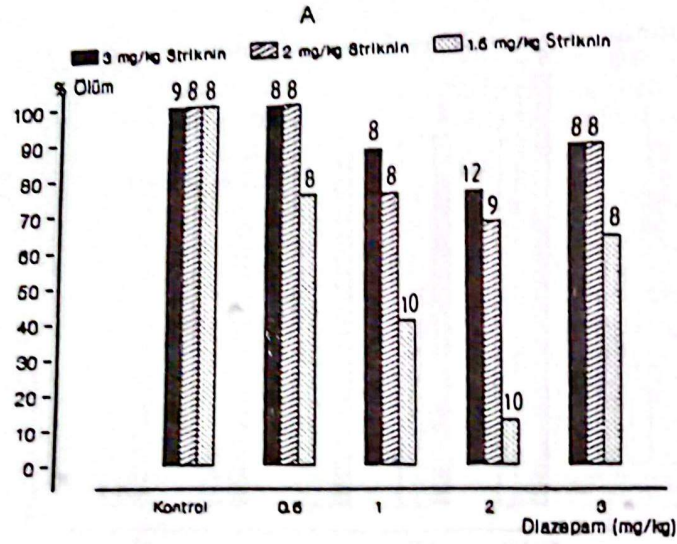
Pentilentetrazol ve striknin fareler üzerinde literatürde belirtilenlere uyumlu konvülsan etkiler gösterdiler



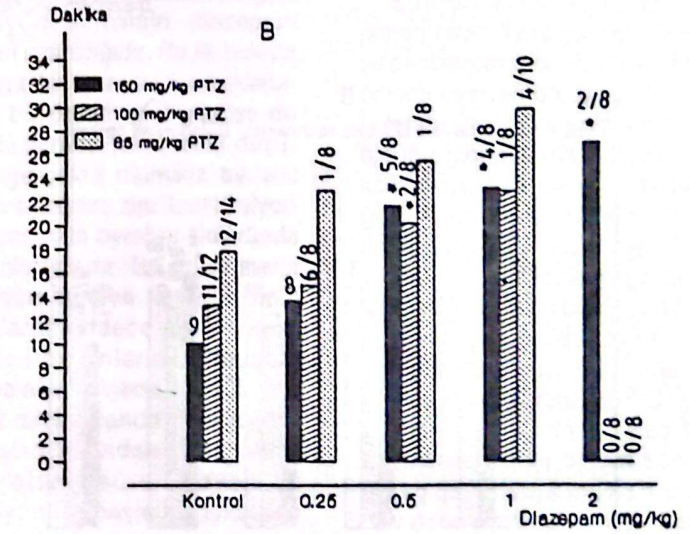
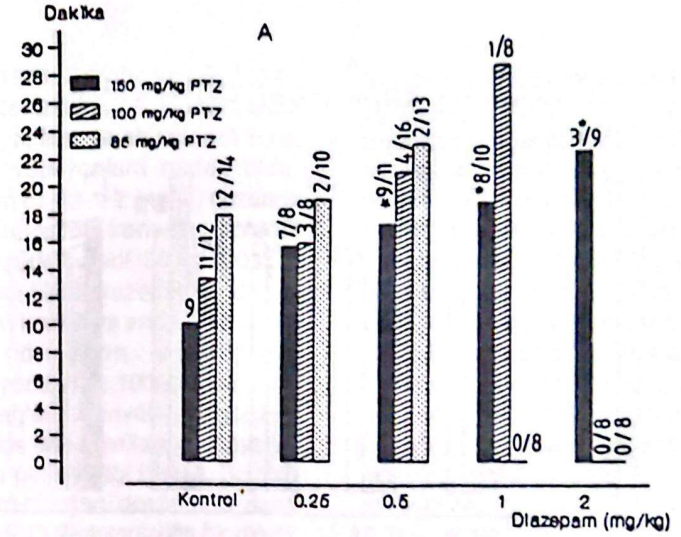
Şekil 6. Striknin ile oluşturulan konvülsiyonların süreleri üzerine aynı anda (A) ve 15 dakika önceden (B) verilen diazepamın etkileri. * = istatistiksel olarak anlamlı



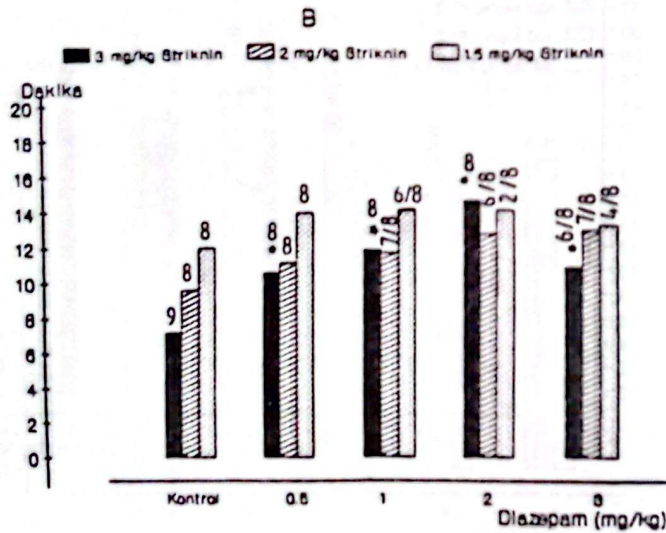
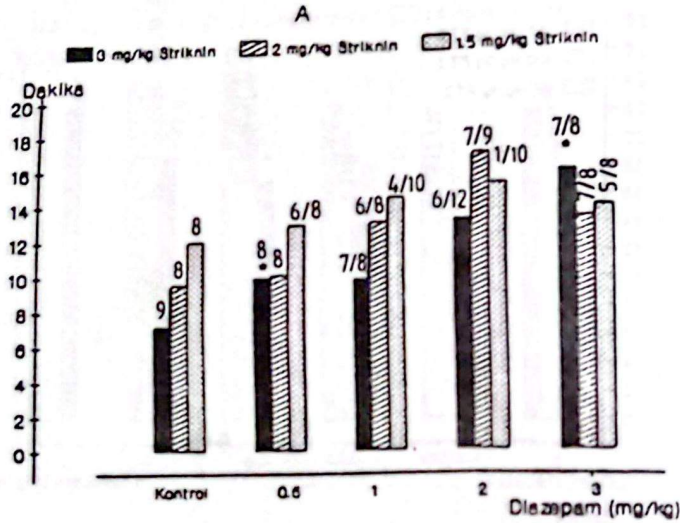
Şekil 7. Pentilentetrazolün (PTZ) neden olduğu ölüm üzerine aynı anda (A) ve 15 dakika önceden (B) verilen diazepamın etkileri



Şekil 8. Strikninin neden olduğu ölüm üzerine aynı anda (A) ve 15 dakika önceden (B) verilen diazepamın etkileri



Şekil 9. Pentilentetrazolün (PTZ) neden olduğu ölümlerde ölüm zamanı üzerine aynı anda (A) ve 15 dakika önceden (B) verilen diazepamın etkileri. * = istatistiksel olarak anlamlı. Kesirli sayılarda payda toplam deney sayısını; pay ise ölüm görülen deney sayısını belirtmektedir



Şekil 10. Strikninin neden olduğu ölümlerde ölüm zamanı üzerine aynı anda (A) ve 15 dakika önceden (B) verilen diazepamın etkileri. *=istatistiksel olarak anlamlı

(Domer 1971; Smythe ve ark. 1988). Pentilentetrazol tonik-klonik-karma konvülsiyonlara ve strikнин ise tonik tipte konvülsiyonlara neden oldu. Diazepam özellikle 2 mg/kg dozunda pentilentetrazol konvülsiyonlarını büyük ölçüde önledi. 85 ve 100 mg/kg s.c. pentilentetrazol ile bu dozda diazepam hem aynı anda hem de 15 dakika önceden verildiğinde konvülsiyondan % 100 oranında korunma sağladı. Konvülsiyon görülen deneylerde ise konvülsiyona başlama zamanını geciktirdiği izlendi. Bu etki, diazepamın artan dozlarında daha belirgin idi. Bulgularımızdan bir diğeri, konvülsiyon süresinin diazepam tarafından uzatıldığıdır. Bu ilk bakışta diazepam etkinliği açısından beklenenin tersi bir durum gibi görülse de burada kullanılan metodoloji düşünülürse gerçekte olumsuz bir etki olmadığı anlaşılır; zira konvülsiyon süresi uzamakla beraber şiddetinde azalma olmaktadır. Bu araştırmada konvülsiyon süreleri hesaplanırken doğal olarak sadece konvülsiyon görülen hayvanların sonuçları gözönüne alındı. Ayrıca, konvülsiyon süresi olarak hayvanda konvülsiyonların başladığı andan ölüm anına kadar olan süre veya ilk konvülsiyonun başlangıcıyla son konvülsiyonun bitimi arasındaki süre dikkate alındı. Bunun nedeni, tonik, klonik konvülsiyonlar ve arada "pseudo-konvülsiyon" (Domer 1971) olarak tanımlanabilecek sıçrama, titreme, "Straub kuyruğu", vücudun gerilip bükülmesi gibi hareketlerin ayrımında bir karmaşıklıkla önlemek içindi. Bu

tarz değerlendirilmesinin sonucu olarak eğer ilaç etkisiyle ölüm zamanı uzamışsa, doğal olarak konvülsiyon süresi de uzamış oluyordu ve biz ilaca bağlı olarak konvülsiyon süresinin uzaması ile ölümün gecikmesi arasında genellikle bir paralellik bulduk. Diazepamın pentilentetrazole bağlı ölümleri de genellikle doza bağımlı olarak önlediği veya azalttığı gözlemlendi. İncelenen tüm parametreler yönünden diazepamın 15 dakika önceden verilmesinin aynı anda verilmesinden daha yararlı olmadığını da söyleyebiliriz.

Striknin konvülsiyonları diazepamın biraz daha yüksek dozlarıyla ve pentilentetrazol konvülsiyonlarının önlenmesinden daha düşük oranda önledi. Pentilentetrazol gruplarında olduğu gibi strikнин gruplarında da konvülsiyonlara başlama zamanının gecikmesi, konvülsiyon sürelerinin uzatılması, ölüm oranının azaltılması ve ölümün geciktirilmesi gibi parametreler diazepam tarafından benzer şekilde etkilendi. Strikninle gözlenen ilginç bir durum, diazepamın bu madde ile oluşturulan konvülsiyonlar üzerine etkinliğinin bir doz tavanı göstermesi idi ve bunun sonucu 3 mg/kg diazepam, 2 mg/kg diazepamdan daha etkin bulunmadı. Strikninli gruplarda da diazepamın 15 dakika önceden verilmesi, etkinlik açısından aynı anda vermeye göre farklı bir durum hasil etmedi.

Diazepam, konvülsiyonların ve ölümlerin önlenmesi açısından her iki konvülsan madde ile kullanılan doz-

larında pentilentetrazol etkilerine karşı, striknin etkilerine karşı olduğundan daha etkili bulundu. Bunun nedeni, pentilentetrazol ve strikninin konvülsiyon yapıcı etki mekanizmalarının farklı olması olabilir. Pentilentetrazol, özellikle beyin sapını, yüksek dozda verildiğinde ise beyinin yukarı kısımlarını ve omuriliği stimüle eden bir maddedir (Kayaalp 1990). Pentilentetrazol anksiyete ve epilepsi ile ilgili deneysel modellerde sıklıkla kullanılan bir ilaç olmasına rağmen etkisinin moleküler mekanizması açık değildir (Rogawski ve Porter 1990). Konvülsan etkisinin klorür kanallarının selektif blokajından (Pellmar ve Wilson 1977) ve/veya GABA/BZ reseptör kompleksi ile etkileşmesi üzerinden (Macdonald ve Barker 1977) olabileceği ileri sürülmüştür. Pentilentetrazolle oluşturulan tutanklardan sonra benzodiazepin reseptör sayısının belirgin olarak arttığı bildirilmiştir (Paul ve Skolnick 1978). Chavoix ve arkadaşları (1988) maymunda yaptıkları bir araştırmada GABA/BZ reseptör kompleksinde pentilentetrazolün iki farklı bağlanma alanında etki gösterebildiğini ve bunlardan özellikle pikrotoksin bağlanma yerinin konvülsan etkide rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

Striknin, konvülsan etkisini özellikle omurilik düzeyinde oluşturur. Striknin presinaptik inhibisyonu bloke etmez ve GABA ile etkileşmez, SSS'nin inhibitör nöromedyatörlerinden biri olan glisin ile etkileşir. Glisin reseptörü GABA reseptörü gibi membranda klorür kanalı ile kenetlen-

me gösterir. Striknin glisinin etkisini glisin reseptörü düzeyinde değil, klorür kanalı düzeyinde antagonize eder (Kayaalp 1990). Konvülsan etkisinin özellikle omurilik düzeyinde müşahade edilmesi, glisinerjik nöronların çoğunlukla bu yapıda yerleşim göstermesine bağlı olabilir (Kayaalp 1990).

Benzodiazepinler, GABA/BZ reseptör kompleksini aktive ederek klorür konduktansını artırır (Kayaalp 1990). GABA'nın ekstraselüler uygulaması, klorüre selektif kanalların açılması sonucu klorür permeabilitesindeki artışı stimüle eder. Benzodiazepinler GABA'nın bu cevabını güvenilir derecede artırır oysa glisin, beta-alanin veya taurin gibi klorüre selektif kanallar aracılığı ile etki gösteren diğer inhibitör amino asitler etkilemezler (Choi ve ark. 1977). Benzodiazepinlerin anksiyolitik ve antikonvülsan etkilerininin BZ1 reseptörleri aracılığı ile olduğu ileri sürülmekte ise de Johnston ve arkadaşları (1989) neonatal sıçanlarda pentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonlar üzerine diazepamın benzodiazepin reseptörlerinden tip 2 reseptörleri aracılığı ile etkinlik gösterdiğini iddia etmişlerdir. Bu araştırmacılar yenidoğan sıçanlarda tip 2 reseptörlerinin bulunduğunu ve tip 1 reseptörlerinin ancak birinci haftadan sonra geliştiğini bildiren 4 günlük sıçan yavrularında diazepamın pentilentetrazol konvülsiyonlarını önlemesini, bu ilacın etkinliğinin tip 2 reseptörleri aracılığı ile olabileceğine bağlamışlardır. Benzodiazepinlerin

benzodiazepin reseptörleri aracılığı ile olmayan etkileri de antikonvülsan etkiden sorumlu olabilir. Bunlar, adenozin uptake'nin inhibisyonu ve sodyum ve kalsiyum kanallarının blokajıdır (Haefely 1989). Benzodiazepinler özellikle yüksek konsantrasyonlarda intraselüler kalsiyum artışını inhibe etmektedirler (De Sarro ve ark. 1988). Kalsiyumun epileptik bozukluklarda rol oynadığı ve bazı kalsiyum kanal blokörlerinin epilepsinin bazı türlerinde yararlı olabileceği ileri sürülmüştür; buna göre, benzodiazepinler kalsiyum kanal aktivitesinde regülatör olarak rol oynayabilir. Diazepam, [³H]- nitrendipin bağlanmasını kompetitif olarak inhibe etmektedir, ilave olarak mikromolar konsantrasyonlarında diazepamın sinaptosomal kalsiyum uptake'i üzerinde gözlemlenen etkisi, 1,4-dihidropiridin türevleri olan nitrendipin ve nifedipin tarafından tersine çevrilir. Benzodiazepinlerin mikromolar konsantrasyonlarda kalsiyum konduktansını ve maksimal elektroşok tutarlıklarını, kindling tutanklarını ve insanlarda jeneralize tutankları önlemeye yeterlidir (De Sarro ve ark. 1988). Ayrıca bazı kalsiyum kanal blokörlerinin sıçanda allilglisinle oluşturulan tutankları önlediği bildirilmiştir (Ashton ve Wauquier 1979).

KAYNAKLAR

Ashton D, Wauquier A (1979). Effects of some antiepileptic, neuroleptic and GABAergic drugs on convulsions induced by D, L-allylglycine. *Pharm. Biochem. Behav.*, 11:221-6.

Chavoix C, Hantraye P, Brouillet E, Guibert B, Fukuda H, De La Sayette V, Fournier D, Naquet R, Maziere M (1988). Status epilepticus induced by pentilentetrazole modulates in vivo [¹¹C] Ro 15-1788 binding to benzodiazepin receptors. Effects of ligands acting at the supramolecular receptor complex. *Eur.J.Pharm.*, 146:207-14.

Choi DW, Farb DH, Fischbach GD (1977). Chlordiazepoxide selectively augments GABA action in spinal cord cell cultures. *Nature (Lond)*, 269:342-4.

De Sarro GB, Meldrum BS, Nistico G (1988). Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. *Br. J. Pharmacol.*, 93:247-56.

Domer FR (1971). Techniques for evaluation of anticonvulsants in: *Animal Experiments In Pharmacological Analysis*, Charles C Thomas Publishers, Springfield, Illinois, U.S.A.

Haefely W (1989). Benzodiazepines: mechanisms of action in: *Levy R, Mattson R, Meldrum B, Penry JK, Dreifuss FE (eds): Antiepileptic drugs*, New York: Raven Press, ed 3, p 721-34.

Johnston AL, File SE, Dingemans J, Aranko K (1989). Diazepam reverses the effects of pentilentetrazole in rat pups by acting at type 2 benzodiazepine receptors. *Pharm. Biochem. Behav.* 32:823-5.

Kayaalp SO (1990). *Tıbbi Farmakoloji*, Cilt 2, 5.Baskı, Feryal Matbaası, Ankara.

Macdonald RL, Barker JL (1977). Pentylentetrazole and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons. *Nature*, 267:720-1.

Paul SM, Skolnick P (1978). Rapid changes in brain benzodiazepine receptors after experimental seizures. *Science (Wash.DC)*, 202: 892-4.

Pellmar TC, Wilson WA (1977). Synaptic mechanism of pentylentetrazole: selectivity for chloride conductance. *Science*, 197:912-4.

Rogawski MA, Porter RJ (1990). Anti-epileptic drugs. Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharm. Rev.*, 42:3, 223-86.

Smythe JW, Ryan CL, Pappas BA (1988). A behavioral and electrocorticographic comparison of diazepam and pentylentetrazole in rat pups. *Pharm. Biochem. Behav.*, 30:479-82.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL. DERG. 1992 7 (1,2,3): 51-57

GLOMERULAR MİKROSİRKÜLASYON MORFOLOJİSİNİN SCANNİNG ELEKTRON MİKROSKOP DÜZEYDE İNCELENMESİ

EXAMINATION OF MORPHOLOGY OF GLOMERULAR MICROCIRCULATION AT THE LEVEL OF SCANNING ELECTRON MICROSCOPE

Özkan OĞUZ** Fahri DERE* Ahmet H.YÜCEL**
Behice Durgun YÜCEL**

ÖZET

Glomerular mikrosirkülasyona ait korrozyon örneklerinin SEM için hazırlanan preparatları detaylı bir inceleme ve karşılaştırma yapma olanağı sağladılar.

Anahtar Sözcükler: *Glomerulus plastik enjeksiyon ve korrozyon metodu.*

ABSTRACT

The corrosion preparations of glomerular microcirculation which prepared for SEM made it possible to examine and compare these in detail.

Key Words: *Glomerulus, vascular cast.*

Giriş

Glomerulus ve glomerular oluşumları yapı, fonksiyon ve orga-

nizasyonuna ait ilk temel çalışmalar 1669 yılında Malpighi, 1782 yılında Schumlersky, 1842 yılında Bowman tarafından yapılmıştır (Mueller 1958). Böbrekteki mikrosirkülasyon ile ilgili ilk çalışmalar ise 1884 yılındaki Steinhach'in raporlarına dayanmaktadır (Sossenheimer ve ark. 1987).

Glomerular mikrosirkülasyon morfolojisinin üç boyutlu yapısı farklı türlerde seri kesit metodu ile incelenmiştir. Fakat başarılı bir sonuca ulaşamamıştır (Casellas ve ark. 1981). Aynı çalışmalar polyeater enjeksiyonu ve korrozyon yapıldıktan sonra ışık mikroskopik ve scanning elektron mikroskop düzeyinde de yapılmıştır ve başarılı bir sonuca ulaşmıştır (Gatto-ne ve ark. 1986; Hitomi ve ark. 1987; Spinelli ve ark. 1970).

Glomerular mikrosirkülasyonun Scanning Elektron Mikroskop (SEM)

* Prof. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı

** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı
Kabul tarihi: 8.4.1992

Macdonald RL, Barker JL (1977). Pentylene-tetrazole and penicillin are selective antagonists of GABA-mediated post-synaptic inhibition in cultured mammalian neurons. *Nature*, 267:720-1.

Paul SM, Skolnick P (1978). Rapid changes in brain benzodiazepine receptors after experimental seizures. *Science (Wash.DC)*, 202: 892-4.

Pellmar TC, Wilson WA (1977). Synaptic mechanism of pentylene-tetrazole: selectivity for chloride conductance. *Science*, 197:912-4.

Rogawski MA, Porter RJ (1990). Anti-epileptic drugs. Pharmacological mechanisms and clinical efficacy with considiration of promising developmental stage compounds. *Pharm. Rev.*, 42:3, 223-86.

Smythe JW, Ryan CL, Pappas BA (1988). A behavioral and electro-corticographic comparison of diazepam and pentylene-tetrazole in rat pups. *Pharm. Biochem. Behav.*, 30:479-82.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL. DERG. 1992 7 (1,2,3): 51-57

GLOMERULAR MİKROSİRKÜLASYON MORFOLOJİSİNİN SCANNİNG ELEKTRON MİKROSKOP DÜZEYDE İNCELENMESİ

EXAMINATION OF MORPHOLOGY OF GLOMERULAR MICROSIRCULATION AT THE LEVEL OF SCANNING ELECTRON MICROSCOPE

Özkan OĞUZ** Fahri DERE* Ahmet H.YÜCEL**
Behice Durgun YÜCEL**

ÖZET

Glomerular mikrosirkülasyona ait korrozyon örneklerinin SEM için hazırlanan preparatları detaylı bir inceleme ve karşılaştırma yapma olanağı sağladılar.

Anahtar Sözcükler: *Glomerulus plastik enjeksiyon ve korrozyon metodu.*

ABSTRACT

The corrosion preparations of glomerular microcirculation which prepared for SEM made it possible to examine and compare these in detail.

Key Words: *Glomerulus, vascular cast.*

Giriş

Glomerulus ve glomerular oluşumların yapı, fonksiyon ve orga-

nizasyonuna ait ilk temel çalışmalar 1669 yılında Malpighi, 1782 yılında Schumlansky, 1842 yılında Bowman tarafından yapılmıştır (Mueller 1958). Böbrekteki mikrosirkülasyon ile ilgili ilk çalışmalar ise 1884 yılındaki Steinhach'in raporlarına dayanmaktadır (Sossenheimer ve ark. 1987).

Glomerular mikrosirkülasyon morfolojisinin üç boyutlu yapısı farklı türlerde seri kesit metodu ile incelenmiştir. Fakat başarılı bir sonuca ulaşamamıştır (Casellas ve ark. 1981). Aynı çalışmalar polye-ster enjeksiyonu ve korrozyon yapıldıktan sonra ışık mikroskopik ve scanning elektron mikroskop düzeyde de yapılmıştır ve başarılı bir sonuca ulaşılmıştır (Gatto- ne ve ark. 1986; Hitomi ve ark. 1987; Spinelli ve ark. 1970).

Glomerular mikrosirkülasyonun Scanning Elektron Mikroskop (SEM)

* Prof. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı

** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı
Kabul tarihi: 8.4.1992

düzeyinde incelenebilmesi için çalışmamızda plastik enjeksiyon ve korrozyon yöntemi kullanılmıştır. Enjeksiyon, korrozyon ve SEM için preparat hazırlama işlemleri Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir. SEM düzeyinde incelemek için ön hazırlık işlemi olan karbon-altun partikülleri ile kaplama ve resim çekme ise I.Ü. Çapa Tıp Fakültesi Histoloji-Embryoloji Bilim Dalındaki SEM Ünitesinde yapılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışma için özel kesim evinden alınan 12 adet taze koyun böbreği kullanılmıştır.

Böbrekler koyunların ölümünden sonraki ilk yarım saat içerisinde renal arterlerin *aorta abdominalis*ten başladığı noktaya birer insizyon yaparak çevre dokular ile birlikte disseksiyonla dışarı alınmıştır. Çevre dokular özenle temizlendikten sonra *arteria renalis* içerisine %2'lik heparin içeren serum fizyolojik solüsyonu 60 cc'lik bir enjektörle çok yavaş olarak iki defa enjekte edilmiştir.

Glomerular mikrosirkülasyonu sağlayan yapıların demonstrasyonu için *arteria renalis* enjekte edilen polimer madde polyester crystic 511-0196'dır. Bu madde kendine has bir viskoziteye sahip ve beyaz bir renktedir. Akışkanlığını arttırmak için aseton, renklendirmek için ise özel pigment maddesi kullanılmıştır. Polyester crystic 511-0196 maddesinin enjeksiyona hazır hale getirilmesi scanning elekt-

ron mikroskop için aşağıdaki sırada gerçekleştirilmiştir.

1. 12 ml polyester crystic'e 3 ml aseton katılarak homojen hale gelinceye kadar karıştırılır.

2. 5 damla hızlandırıcı ilave edilir.

3. 5 damla sertleştirici ilave edilir ve iyice karıştırılır.

Hazırlanan bu karışım SEM düzeyinde incelemek için hazırlanan böbreklerin *arteria renalis* lümenine plastik enjektörle yavaş bir şekilde verilmiştir. Enjeksiyondan sonra 24 saat beklenerek polyester crystic doku içerisinde yeterince sertleşmesi sağlanmıştır. Böbrekler daha sonra % 37'lik HC bulunan bir kap içerisine konulmuş ve burada 18-24 saat bekletildikten sonra doku kalıntılan ve asit, az basınçlı akar su ile temizlenmiştir.

Plastik enjeksiyon ve korrozyon sonrası elde edilen preparatlarda amacın glomerular mikrosirkülasyonu oluşturan kısımların üç boyutlu yapısı olması nedeniyle Leitz marka stereo mikroskop altında özel disseksiyonlar yapılmıştır. Disseksiyondan sonraki preparatların hazırlanması ise scanning elektron mikroskop için özenle yapılmıştır.

Scanning elektron mikroskop için glomerular mikrosirkülasyona ait oluşumlar hava ortamında toz almaya- cak şekilde kurutulmuştur. Kurutulan bu oluşumlar daha sonra JEOL-JEE 4B VACUM-EVAPORATOR aygıtında karbon-altun partikülleri ile kaplanarak preparasyon işlemi tamamlanmıştır.

Hazırlanan bu preparatlar EM-ASID-4 Scanning elektron mikroskop altındaki çeşitli büyütmelerde ayrıntılı olarak incelenmiş ve resimleri çekilmiştir.

Bulgular ve Tartışma

Glomerular yapılar renal fonksiyonun düzenlenmesinde sahip oldukları önemli rolden dolayı direkt ve indirekt gözlemlerle pekçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Bu incelemeler sonucundaki bulgular ise çalışmanın amaç ve özelliğine göre farklı düzeylerde sunulmuştur (Bentley ve ark. 1988; Casellas ve ark. 1981; Gattone ve ark. 1986; Sossenheimer ve ark. 1987; Spinelli ve ark. 1972; Steinhausen ve ark. 1983). Koyun glomerular mikrosirkülasyonuna ait plastik enjeksiyon ve korrozyon sonrası preparatların, scanning elektron mikroskop düzeyinde incelenmesiyle elde ettiğimiz sonuçlar daha önce rapor edilen insan, maymun, sıçan ve diğer memeli türlerindeki bulgulara benzer bir özellik göstermektedir (Şekil 1,2).

Bazı araştırmacılar renal mikrosirkülasyon hakkındaki araştırmalarında çok geniş bir intravital kullanım olanağı sağlayan mikrosfer tekniğini renal mikrovasküler yapıların incelenmesinde direkt bir yol olarak önermişlerdir (Steinhausen ve ark. 1983; Sossenheimer ve ark. 1987). Fakat araştırmacılar sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda ancak postglomerular mikrosirkülasyona kadar olan yapıların

değerlendirilmesini yapabilmişlerdir. DSR (The Dynamic Spatial Reconstructor) metodu ile de benzer sonuçlar alınmıştır ve bu çalışmalardan elde edilen değerler ile plastik enjeksiyon ve korrozyon sonrasında elde edilen değerler arasında çok yakın benzerlikler olduğunu rapor etmişlerdir (Bentley ve ark. 1988; Gattone ve ark. 1986). Postiskemik hidronefrotik böbreklerdeki plastik enjeksiyon ve korrozyon çalışmalarında vasküler yapılarda anormal bir yapılaşmanın olduğu rapor edilmiştir (Gattone ve ark. 1986). Fakat vasküler yapılardaki bu değişim farklılıkları hakkında, renal damarlar ve glomeruluslarda geniş bir uygulama alanı bulunup çalışma yapılmadığı için çok fazla birşey söylenememiştir. Ayrıca subkortikal nefronlardan mikrodisseksiyonla izole edilen afferent ve efferent arteriollere tek tek enjeksiyon yapılarak gözlemler yapıldığı bildirilmiştir (Gattone ve ark. 1986).

Bu metodlar tek başlarına önemli avantajlara sahip olmakla beraber renal mikrovasküler yapılara ait tam bir bilgi vermezler. Çünkü bu metodların herbiri böbreğin vasküler yapısında oldukça önemli değişiklikler meydana getirmektedir. Oysa renal mikrovasküler parametrelerin, doğal yapısı kaybolmuş böbreklerden elde edilmesi ideal bir durum değildir. Fakat doğal yapısı bozulmamış bir böbreğe ait mikrovasküler parametreler, çeşitli bölgelerdeki kantitatif ayırma izin vermektedir. Bu ayırma ise *in vivo* şartlarda mümkün değildir



Şekil 1. Koyun böbreği midkortikal bölgesine ait korrozyon preparatında: a-Glomerul, b-Afferent arteriol, c-Efferent arteriol, d-Peritübüler kapiller pleksus. Scanning elektron mikrografi 400X



Şekil 2. Koyun böbreği midkortikal bölgesine ait korrozyon preparatında: a-Glomerul, b-Afferent arteriol, c-Efferent arteriol, d-Peritübüler kapiller pleksus. Scanning elektron mikrografi 400X

kontrollü bir plastik enjeksiyon ve korrozyon perparayonu ile yapılabilmektedir (Gattone ve ark. 1986). Bu metodlar ile elde edilen sonuçlar bize göstermektedir ki, plastik enjeksiyon ve korrozyon metodu ile renal sirkülasyon ve renal mikrosirkülasyonu oluşturan yapıların üç boyutlu yapısı hakkında elde edilen bilgiler gerçek ve doğrudur. Ayrıca renal sirkülasyon ve renal mikrosirkülasyonun kantitatif olarak incelenmesinde diğer metodlar genellikle renal yapının görünüşünü değiştirmişlerdir.

Memelilerin renal glomeruluslarına ait enjeksiyon ve korrozyon sonrası preparatlar incelendiğinde her glomerulus örneğinin kıvrımlı ve birbiri ile anastomoz yapan bir özellik gösterdiği bulunmuştur. Böylece Jhonston ve diğer araştırmacılar tarafından ileri sürülen böbreğin glomerular mikrosirkülasyonuna ait plexus modeli güçlü bir şekilde desteklenmiştir (Hitomi ve ark. 1987). Bizim koyun böbreği ile yaptığımız çalışmalarda glomerulusun kıvrıntılı ve lobüler bir yapıya sahip olduğu görülmüştür (Şekil 1,2).

İnsan ve diğer memeli spesmiyenlerinden elde edilen plastik enjeksiyon ve korrozyon preparatlarının SEM düzeyinde incelenmesi ile ve mikrodiseksiyon çalışmalarının yapılması sonucunda glomerular kapiller yumak açıkça gösterilmiştir (Casellas ve ark. 1981; Hentschell ve ark. 1988; Hitomi ve ark. 1987; Mueller ve ark. 1958; Murakami ve ark. 1985; Spinelli

ve ark. 1972). Bu çalışmalar bebek ve yaşlı her iki insan böbreğine ait örneklerde de yapılmıştır. Ve glomerular kapillerin yaşlı gruplarda, fetal dönemde olduğundan çok daha fazla ve kıvrımlı bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. Glomerular kapillerinin fazlalığı ve kıvrımlarındaki bu artış, glomerular kapillerinin filtrasyon yüzeyini genişletirken fonksiyonlarındaki azalma için dengeleyici bir rol oynayabilirler diye not edilmiştir (Hitomi ve ark. 1987). Ayrıca araştırmacılar böbrek glomerullarının ne Wimprup'un iddia ettiği gibi anastomozu sahip olmayan kapillerden ne de Trabucco ve Marquez'in iddia ettiği gibi tek bir arteriolün duvarından bölünen kasecikli kapillerden oluşmadığını söylemişlerdir (Hitomi ve ark. 1987). Koyun böbreklerinden elde ettiğimiz plastik enjeksiyon ve korrozyon preparatlarının SEM ile incelenmesinde glomerular kapillerler arasında anastomoz gözlenememiştir. Yaşın artması ile birlikte glomerular kapillerlerde görülen büyüklük ve sayıca artışı ise glomerular fonksiyonun düzenlenmesindeki dengeleyici bir değişimin sonucu olarak görüyoruz.

KAYNAKLAR

Bentley M D, Hoffman SMS, Fiksen-Olsen FG Knox EL, Ritman (1988). Three-Dimensional Canine Renovascular Structure and Circulation Visualized In Situ With the Dynamic Spatial Reconstructor. Am.J.Anat. 181: 77-88.

Casellas D, A Mirran (1981). Shunting in Renal Microvasculature of The Rat: A Scanning Electron Microscopic Study of Corrosion Casts. Anat. Rec. 201: 237-48.

Gattone V H, AP Evan (1986). Quantitative Renal Vascular Casting in Nephrology Research, Scan. Elec. Mic., I: 253-62.

Gattone V H, AP Evan (1986). Quantitative Vascular Casting of The post-ischemic hydronephrotic kidney, Scan. Elec. Mic., II: 549-56.

Hentschell H (1988). Renal Blood Vascular System In The Elasmobranch, Reja Erinacea Michill In Relation to Kidney Zones. Am. J. Anat. 183: 130-47.

Hitomi K (1987). Human Kidney. Glomeruli, With Special Reference to Those in the aged person: Scanning electron microscopic study of microvascular corrosion casts. Acta Med. Okayama, 41 (4): 165-71.

Mueller C B (1958). The Structure of The Renal Glomerulus. Amer. Heart. J., 55:304.

Murakami T A Kukura, S Akita, T. Sono (1985). Multiple Efferent Arterioles of the Human Kidney Glomerulus as Observed by Scanning Electron microscopy of Vascular Cast. Arch. Histol. Jap. Vol. 481. No: 4: 443-7.

Sossenheimer M JT, Fleming M, Steinhäusen (1987). Passage of Microspheres Through Vessels of Normal and Split Mydronephrotic Rat Kidneys. The Am. J. Anat. 180: 185-94.

Spinelli F R, H Wirz (1972). Non-Existence of shunts between afferent and Efferent arterioles of Juxtamedullary glomeruli in Dog and Rat Kidneys, Nephron, 9: 123-8.

Steinhäusen M, H Sonei, N Parekh, R Baker, PC Johnson (1983). Hydronephrosis: A new method to visualize vas afferent, efferent, and glomerular network. Kidney international. Vol. 23, pp. 794-806.

TEK TARAFLI A.BRACHIALIS VARYASYON OLGUSU

A CASE OF THE UNILATERAL A.BRACHIALS VARIATION

Ahmet H.YÜCEL*

ÖZET

Bu çalışmada, bir erkek kadav-
rasında gözlenen tek taraflı
a.brachialis varyasyonu incelenmiştir.
Ayrıca, *a.brachialis* ve dallarıyla ilgili
varyasyonlar karşılaştırmalı olarak
tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *A.brachialis*
varyasyonu.

ABSTRACT

Unilateral *a. brachialis* variations
in a male cadaver were examined in
this work. Comparison of other va-
riations of the *a.brachialis* was dis-
cussed.

Key words: *Variation of a. brachialis.*

Giriş

A.axillaris'in bir devamı olan
a.brachialis m.teres major tendonu-

nun alt sınırından başlar ve dirsek ek-
leminde radius boynu hizasında ra-
dial ve ulnar arterlere dallanarak son-
lanır. *M.teres major*'un tam altında iç
yan ve arka yüzünden çıkan
a.profunda brachii dalını verir. Bu dal
humerotrisipital aralıktan *n.radialis* ile
yandaş olarak kolun arkasına geçer.
A.collateralis ulnaris superior kolun
ortasında brakial arterin iç tarafından
çıkarken, *a.collateralis ulnaris inferior*
da iç epikondiler krista düzeyinde
brakial arterden çıkar. Ayrıca brakial
arter muskuler dallarla, *Aa.nutriciae*
humeri dalını verir. (Zeren 1951; Bas-
majian 1980; Odar 1984; Çimen 1987;
Dere 1988; Gray 1989).

Üst ekstremitate arter varyasyonları
oldukça yaygındır. Mc Cormack ve
ark, Coleman ve Anson üst ekstremitate
arter varyasyonlarının detaylı bir
araştırmasını yayınladılar. (McCor-
mack ve ark. 1953; Coleman ve

* Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı

Kabul tarihi: 20.4.1992

Anson 1961). Bununla birlikte *a.brachialis*'in *a.radialis* ve *a.ulnaris* uç dallanna kol bölgesinde ayrılmaları oldukça nadirdir. Bu tipte varyasyon Grant ve Gray tarafından bildirilmiştir. Grant olgumuzla benzeren bir varyasyon örneğini şematize ederek yayınlamıştır (Grant 1972; Gray 1989). Üst ekstremité arteriografisinin sıklıkla uygulanmasına karşın radyoloji literatüründe bu konuda yalnızca birkaç araştırma bulunmaktadır (Janevski 1982; Karlsson ve Niechajev 1982; Uglietta ve Kadir 1989).

Bu çalışmada sağ kolda gözlenen *a.brachialis* ve dallarıyla ilgili varyasyonlar tanımlanmaktadır. Bu tip bir varyasyona bilim dalımızda disseksiyonu yapılan kadavralarda ilk kez rastlanılmıştır.

Materyal ve Metod

Bu çalışmaya Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalında bir disseksiyon uygulaması temel oluşturdu. Disseksiyon 70 yaşındaki bir erkek kadavrasının her iki üst ekstremitésinde yapıldı. Kadavra, bilinen disseksiyon yöntemleriyle açıldı.

Her iki tarafta *axilla*, kol, önkol ve el açılarak *a.axillaris*, *a.brachialis* ve dalları gözlemlendi (Erem ve Çimen 1986; Noyan 1989).

Bulgular

Bu kadavrada *m.subscapularis* in-sersiyon tendonunun distalinde *a.axillaris*'in iç yüzünden ortak bir trunkus çıktı. Bu ortak trunkus'un aşağıya doğru yönelen dalı *spatium quad-*

rangulare'den humerus'un arkasına geçen *a.circumflexa humeri posterior* idi. Diğer dal yaklaşık 2.5 cm uzunluğunda olan *a.subscapularis*'ti. *A.subscapularis*'ten skapulatrişipital aralıktan geçen *a.circumflexa scapularis* dalı ile aşağıya doğru verdiği *a.thoracodorsalis* dalları gözlemlendi. *A.circumflexa humeri posterior* ile *a.subscapularis*'in çıktığı ortak trunkus'un 1 cm altında ve *a.axillaris*'in dış yüzünden *a.circumflexa humeri anterior* çıktı. Bu dal *collum chirurgicum*'u önden dolanıp kemiğin dış tarafına yöneldi.

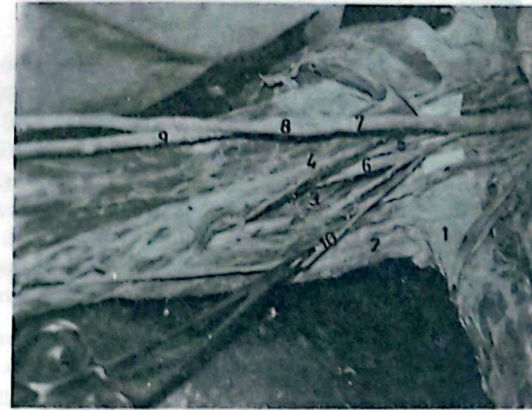
M.teres major tendonunun proksimaline yakın ve *a.circumflexa humeri anterior* orjininin yaklaşık 4 cm altından *a.axillaris*'in 3.parçasının arka-dış yüzünden ortak bir dal çıktı. Bu dal *m.teres major* tendonunun alt kenarına dayalı olarak humerotrisipital aralığa geçti ve bu aralıkta üç dala ayrıldı. Bunlardan birincisi humerus cisminin proksimalinde aşağı ve yukarı giden periosteal dal ikincisi *m.triceps caput lateralis* ve *longum*'una giden muskuller dal, üçüncüsü ise *m.triceps caput lateralis*'i altında aşağıya doğru yönelen *r.descendens* idi. Bu ortak dalın hemen altından *a.profunda brachii* *a.axillaris*'in 3.parçasından doğdu ve aşağıya doğru yönelerek humerotrisipital aralıktan *n.radialis* ile yandaş olarak kolun arkasına geçti. *Sulcus nervi radialis*'te muskuler dalların yanı sıra *m.triceps caput lateralis*'inin altında aşağıya doğru bir *r.descendens* dal verdiği gözlemlendi.

A.collateralis ulnaris superior *a.profunda brachii*'nin yaklaşık 2,5 cm kadar altında *a.axillaris*'in 3.parçasından çıktı. Aşağıda *a.recurrentis ulnaris anterior* ile anastomozu tespit edildi.

A.axillaris m.pectoralis major'un alt kenarından itibaren *a.brachialis* olarak devam etti. *N.medianus* brakıyal arterin önce ön sonra dış tarafında, *n.ulnaris* ise arterin iç tarafında seyretmekteydi. *A.brachialis* başlangıç kısmına yaklaşık 4-5 cm distalde *a.ulnaris* ve *a.radialis* dallarına ayrıldı. *A.radialis*'in *a.ulnaris*'i çıkışı yerine yakın içten dışa doğru çaprazladığı ve dış yanda *m.biceps brachii* ile *m.brachialis* arasında ön kola doğru yöneldiği gözlemlendi (Şekil 1).

A.collateralis ulnaris inferior dirsek eklemine yaklaşık 10 cm. kadar yukarısında *a.ulnaris*'in arka iç yüzünden çıkarak yukarı ve aşağıya yönelen dallara ayrıldı (Şekil 2). Yukarıya verdiği dal biceps kasına dağılırken, aşağıya verdiği dal dirsek eklemine ön ve arkasına giden iki dala ayrıldı. Ön dal *m.brachialis*'in altında dirsek eklemi ön-iç yarısına yaygın şekilde dağılırken, arka dal *m.triceps*'in altında eklem kapsülüne giden dala ve *a.interossea recurrens*'e anastomoz oluşturan diğer bir dala ayrıldı.

Dirsek eklemi hizasına yakın *a.ulnaris*'in dış yüzünden ortak bir trunkus'un çıktığı ve trunkusun yukarı biceps kasına iki muskuler dal ile aşağı *tuberositas radii*'nin üst dış



Şekil 1. Sağ kol. 1:m. latissimus dorsi, 2:m.triceps caput longum, 3:m.triceps caput lateralis, 4:m.coracobrachialis, 5:a.profunda brachii, 6:n.radialis, 7:a.brachialis, 8:a.radialis 9:a.ulnaris, 10:a.collateralis ulnaris superior

köşesinden kemiğe geçen bir nutrisyan dal verdiği gözlemlendi (Şekil 2).

A.interossea communis yerinde *a.ulnaris*'ten ayrılarak membrana interossea'nın önüne *a.interossea anterioru*, arkasına *a.interossea posterioru* verdi. Distal arka yüzünden çıkan *a.interossea recurrens*'in ise önce proksimal radio-ulnar eklem kapsülünün alt yüzüne dayalı olarak arkaya geçtiği sonra supinatör kas liflerinin içinden arkaya doğru yönelip *m.anconeus* alt yüzünde kemiğe dayalı olarak yukarı geçip eklem kapsülüne dağılan dallarla, *a.collateralis ulnaris inferior* ile anastomozu oluşturan ayrı bir dal verdiği tespit edildi.

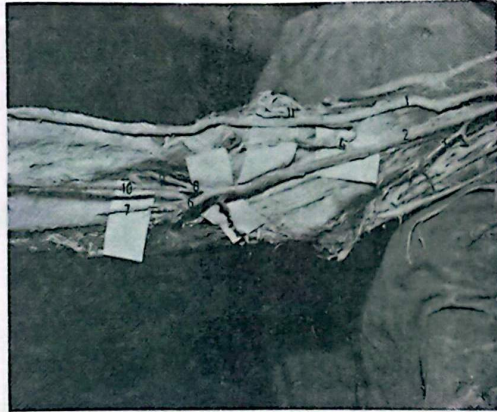
A.ulnaris'ten ulna'ya bir *a.nutricia*

dalının çıktığı gözlenirken, *a.interossea anterior*'dan dirsek eklemi anastomozuna katılan bir dal tespit edilmiştir.

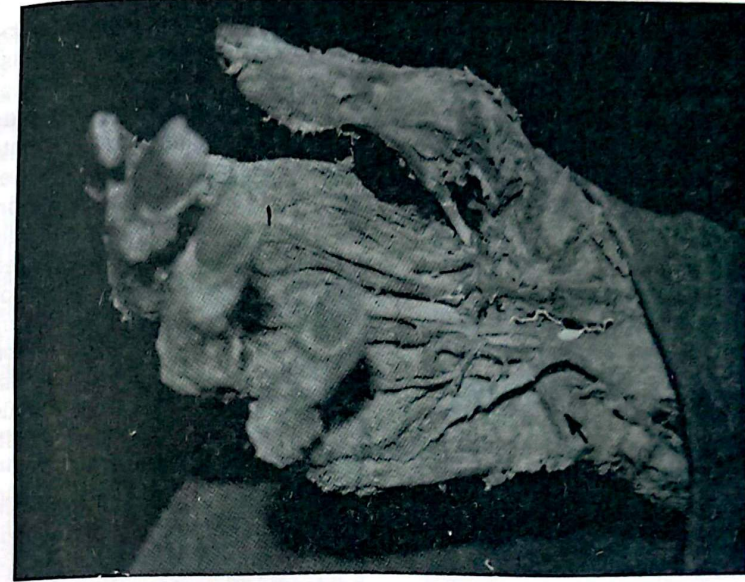
Olgumuzda ayrıca sağ el bölgesinde küçük bir kas varyasyonuna daha rastlanmıştır. Bu kas hipotenar bölgede *m.palmaris brevis*'in altında *m.flexor carpi ulnaris* tendonunun liflerine karışmış şekilde *os pisiforme*'den başlayıp obliqu olarak *aponeurosis palmaris*'e yapışma gösteren küçük dörtgen şeklinde bir kasti (Şekil 3).

Tartışma

Üst ekstremitelerde tanımlanan çok sayıda arter varyasyonlarından hiç birinin dolaşım karışıklığına yol



Şekil 2. Sağ kol distalinden önden görünüş. 1:*a.radialis*, 2:*a.ulnaris*, 3:*a.collateralis ulnaris inferior*, 4:ortak trunkus (muskuler ve nutrisyan dallar), 5:*a.recurrens ulnaris anterior*, 6:*n.ulnaris*, 7:*a.nutricia*, 8:*a.interossea communis*, 9:*a.interossea posterior*, 10:*a.interossea anterior*, 11:*a.recurrens radialis*



Şekil 3. Ok: kas varyasyon

açmadığı bildirilsede (Vossamann ve Hammer 1985), teşhis kurmak, uygun müdahale başlatmak ve kol, önkol, elin hastalıklarında cerrahi tedavi için önem taşırlar. Bu nedenle üst ekstremitelerde arter varyasyonları ile ilgili literatürlerin değerlendirilip, mevcut yapısal değişikliklerin gösterilmesinde yarar görülmektedir.

Maraspin 1971 yılında bir sağ aksiller arter varyasyonu ile ilgili makalesinde aksiller arterin ikinci parçasından çıkan bir çatallanma anomaliyi buldu. Bu çatallanmadan biri *a.brachialis superficialis* diğeri *a.brachio-thoracica profundus* idi.

A.radialis ve *a.ulnaris a.axillaris*'in devamı şeklinde olan *a.brachialis superficialis*'ten normal yerinde ayrılmakta ve *a.ulnaris collateralis inferior* ise *m.brachialis* önyüzünde ve insersiyosuna yakın olarak sözkonusu arterden çıkıyordu. *A.brachio-thoracica profundus* çatallanmasından ise bir ortak arter trunkusu çıkararak bu dalın kolun iç kısmına geçip *m.pectoralis minor*'un alt kenarında *a.profunda brachii* ve *a.ulnaris collateralis superioru* vermek üzere dallandığı ve bu dalların sanki *a.brachialis*'in dallarıymış gibi normal yönde seyrettiği gösterilmiştir (Maraspin 1971).

Olgumuzda *a.brachialis* uç dalları olan *a.radialis* ve *ulnaris*'e kol bölgesinde ayrıldı. *A.profunda brachii*, *a.brachialis superficialis*'e benzer tarzda *a.collateralis ulnaris superior* ve humerus'a periosteal, *m.triceps caput lateralis* ve longumun'a muskuler dallar ile *r.descendens* dala sahip ortak trunkus arterlerinin *a.axillaris* 3.parçasından çıktıkları tespit edildi. Normalde *a.brachialis*'ten çıkması gereken *a.collateralis ulnaris inferior* ise *a.ulnaris*'ten çıktığı gözlemlendi.

Poteat 1986 yılında bir kadın kadavrasına ait üst ekstremité çalışmasında tek taraflı olarak *a.radialis*'in bulunmadığını rapor etmiştir. Poteat çalıştığı örnekte üst ekstremité arter dağılımının o zamana kadar yayınlanmış olanların en ilkeli olduğunu tanımlamıştır. Çalışmada *a.ulnaris superficialis*'in *a.profunda brachii* orjininin 3 cm distalinde *a.brachialis*'ten çıkarak *m.flexor carpi ulnaris* tendonunun tam lateralinde distale doğru yönelip *a.interossea anterior*'un medial terminal dalıyla anastomoz yaptığı gösterilmiştir.

Aynı örnekte *a.brachialis fossa cubiti* de radial ve ulnar uç dallara ayrılmamış fakat *a.brachialis* bu fossa'da *a.interossea communis* dalını vermiş ve *a.recurrens radialis* ile *a.recurrens ulnaris a.interossea communis*'ten çıkmıştır. *A.collateralis ulnaris superior a.brachialis*'ten çıkarken *a.collateralis ulnaris inferior* ile *a.recurrens ulnaris anterior*'a rastlanmadığını bildirmiştir. *A.in-*

terossea anterior ve posterior a.interossea communis'ten çıkmış. *A.interossea posterior* normal dağılımında görülmüş fakat hemen hemen *a.brachialis* ile aynı çapta olduğu bildirilen *a.interossea anterior membrana interossea*'nin ön yüzünde distale doğru devam edip *m.pronator quadratus*'un derininden geçerek kasın distalinde eşit çaplı medial ve lateral terminal dallara ayrıldığı ve elde bu terminal dalların anastomozuyla tipik bir *arcus palmaris superficialis* oluştuğu görülmüş ve *arcus palmaris profundus*'a rastlanmadığı bildirilmiştir.

Poteat'ın bu çalışmasında elin başlıca kan beslenmesinin *a.ulnaris superficialis*'in 4 katı çapındaki *a.interossea anterior* tarafından sağlanmıştır (Poteat 1986).

Olgumuzda *a.recurrens ulnaris posterior*'a rastlanılmamış el bölgesindeki *arcus palmaris superficialis* ile *profundus*'un normal teşekkül ettiği görülmüştür.

Gray üst ekstremité de karşılaşılabilecek *a.brachialis* varyasyonları hakkında: 1) arterin nadiren proksimalde yeniden birleşen iki trunkus'a ayrılabilmesi, 2) sıklıkla *a.radialis*, *a.ulnaris* ve *a.interossea communis*'i daha proksimalinden vereceği, 3) en fazla sıklıkta ortak bir trunkustan *a.ulnaris* ve *a.interossea communis* çıkarken, *a.radialis*'in proksimal olarak ayrılacağı, 4) bazen de *a.radialis* ve *a.interossea communis* diğer divizyonu oluştururken *a.ulnaris*'in proksimal olarak

çıkacağını, 5) ince bir damar'ın *a.brachialis*'ten *a.axillaris*'e veya önkol arterlerinden birine genellikle de *a.radialis*'e bağlanabileceğini bildirmiştir (Gray 1989).

Çalışmamızda gözlenen *a.ulnaris* ve *a.radialis*'in proksimalde *a.brachialis*'ten ayrılması Gray'in ikinci çalışmadaki varyasyon'la benzerlik gösterse de olgumuzda *a.interossea communis* normal yerinde *a.ulnaris*'ten çıkmaktadır.

Mc Cormack ve arkadaşları tarafından yapılan 750 üst ekstremité anatomi çalışmasında, radial ve ulnar arterlerin orjinlerindeki varyasyonların % 16.53'ünde bulunmuştur. Brakiyal arterden üst orjinli radial veya ulnar arterlerin çıkışı olguların % 13.5'inde görülürken *a.axillaris*'ten çıkışları % 3 oranında görülmüştür (Mc Cormack ve ark. 1953).

Janevski, Karlsson ve Niechajev adlı araştırmacılar ise yaptıkları anjiyografik çalışmalarda *a.brachialis*'ten radial veya ulnar arterlerin çıkışını sırasıyla % 19.2 ile % 10; aksiller arterden çıkışı ise % 5.2 ile % 1.2 oranında rapor etmişlerdir (Janevski 1982, Karlsson ve Niechajev 1982).

Uglietta ve Kadir adlı araştırmacılar 100 üst ekstremité arteriografi çalışmasında radial veya ulnar arterlerin aksiller arterden çıkışını % 2 olarak, radial arterin *a.brachialis*'ten üst orjinli olarak çıkışını % 7 oranında tespit etmişlerdir. Ayrıca araştırma serilerinde *a.brachialis*'ten çıkan üst orjinli ulnar arterlere hiç rastlanmadığı bildirilmiştir.

Serilerinde bir olguda üst orjinli sağ radial arterin brakiyal arter 1/3 proksimalından, iki olguda ortasından diğer ikisinde distal 1/3'ünden çıktığı; üst orjinli sol radial arterli iki olgudan birinde brakiyal arterin distal 1/3'ünden ve diğerinden proksimal 1/3'ünden çıktığını rapor etmişlerdir (Uglietta ve Kadir 1989).

Uglietta ve Kadir'in bu sonuçlarına göre *a.radialis*'in brakiyal arter distal 1/3'ünden çıkışının daha sık olduğu görülmektedir. Bizim olgumuzda ise hem radial hem de ulnar arterler *a.brachialis*'in proksimal 1/3'ünden çıkmaktadır.

Langele ve Dhem 1989 yılında aksilla'nın sinir ve damarlarını içeren çok yönlü anomaliye sahip üç olgu bildirmişlerdir. Bu olgulardan birinde sol üst ekstremitéde *a.brachialis superficialis*'in bulunmasıydı. Bu olguda *a.radialis* ve *a.ulnaris a.brachialis*'ten normal yerinde ayrılırken *a.brachialis superficialis a.axillaris*'in distal'inden ayrılıp *a.brachialis*'in sol dış tarafında aşağıya doğru yönelerek *a.recurrens radialis* çıkış seviyesinde *a.radialis* ile birleşiyordu (Langele ve Dhem 1989).

Gonzales 1991 yılında yaptığı bir disseksiyon çalışmasında axilla'da iki taraflı olarak *a.axillaris*'ten üst orjinli çıkan radial arter'e rastlamış ve insanda üst ekstremitenin en yaygın varyasyon örneği olduğunu, bu varyasyonun klinik ile ilgili çeşitli sorunlara yol açabileceğini bildirmiştir (Gonzales 1991).

A.brachialis superficialis 21 mm uzunluğundaki embriyonun (üst ekstremité vasküler gelişiminin 4.evresi) aksiller bölgesinde ortaya çıkar. Elin dorsal yüzüne uzanır ve brakial arter ile palmar arkus'a bağlanır. Bu arterin proksimal parçası embriyo 23 mm iken (vasküler gelişiminin 5.evresi) tedrici olarak kaybolur ve radial arter kalır (Schwyzer ve De Garis 1935). Bu karmaşık gelişme gözlenen birçok varyasyonu açıklayabilir.

Üst orijinli radial arter çıkışı da *a.brachialis superficialis* gibi düşünülse (Singer 1933; Schwyzer ve De Garis 1935; Lippert ve Pabst 1985) Gonzales onlann iki farklı anatomik öge olduğunu ve vasküler gelişimin 5.evresindeki bir tutulumun üst orijinli radier arterin *a.axillaris* veya *a.brachialis*'den çıkışına neden olabileceğini ileri sürmekte ve bu nedenle ayrı düşünülmesi gerektiğini savunmaktadır (Gonzales 1991).

Olgumuzdaki *a.brachialis*'in yu-kardan dallanması da bu temele dayanarak bir embriyolojik gelişme durması şeklinde açıklanabilir.

Ekstremitedeki bir sistem içindeki varyasyonlar diğer sistemleri de etkilemekte ve rastlanılan büyük arter varyasyonları ile bunları izleyen kas ve sinir varyasyonları birbirini ilgilendirmektedir (Van Allen ve ark. 1982). Ekstremité gelişiminde bu sistemlerin ilişkileri arasındaki sorunlar bu makalenin alanı dışındadır. Van Allen ve arkadaşları (1982) pek çok derin anatomik defektli fetüste radial arterin morfolojisini incelediler. Olgularının

bazısında radial arter yoktu ve onlar bu yokluğu radius'un bulunmaması gibi diğer ekstremité defektiyle ilgili buldular. Pek çok normal olmayan damar ekstremitédeki diğer morfolojik defektle ilgili olmaktadır (Van Allen ve ark. 1982; Pettersen ve ark. 1979). Ekstremité damar sistemi gelişimi keza kas ve kemikte mezenşim farklılaşmasında önemli bir faktör olarak düşünülür (Caplan ve Koutroupas 1973; Caplan 1978). Mevcut durum olgumuzdaki kas anomalisini ilgilendirmektedir.

KAYNAKLAR

- Basmajian V (1980). Grant's method of anatomy. 10 th ed. Baltimore. The Williams and Wilkins co., London. 332-4, 358-61
- Caplan A I (1978). The molecular basis for limb. morphogenesis. In: Birth Defects. Proc. Fifth Int. Conference. J.W. Littlefield and J. De Brouchy, eds. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Caplan A I, Koutroupas S (1973). The control of muscle and cartilage development in the chick limb: The role of differential vascularization. J.Embryol. Exp. Morphol., 29: 571-83.
- Coleman S S, Anson B J (1961). Arterial patterns in the hand based upon a study of 650 specimens. Surg. Gynecol. Obstet., 113:409-24.
- Çimen A (1987). Anatomi. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa. 204-10
- Dere F (1988). Anatomi. Cilt I, Okullar Pazarı Kitabevi, Adana. 108-14.

Erem T, Çimen A (1986). Anatomi uygulama kitabı. Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa.

Gonzales-Compta X (1991). Origin of the radial artery from the axillary artery and associated hand vascular anomalies. J.Hand Surg., 16 A: 293-6.

Grant J C B (1972). An atlas of anatomy. Ed. 6 Baltimore. The Williams and Wilkins Co., (Çeviri: Orhan Kuran) pp: 28.

Gray H (1989). Gray's anatomy. 37 th ed. (Williams P. And Warwick R., eds). Churchill Livingstone, London. pp: 756-64.

Janevski B K (1982). Angiography of the upper extremity. Martinus Nijhoff, The Hague, pp 67-9.

Karlsson S, Niechajev I A (1982). Arterial anatomy of the upper extremity. Acta Radiol. Diagn., 23:115-21.

Lengele B, Dhem A (1989). Unusual variations of the vasculonervous elements of the human axilla. Report of three cases. Arch. Anat. Hist. Embr., 72:57-67.

Lippert H, Pabst R (1985). Arterial variations in man. München: Bergmann Verlag, pp-66-77.

Maraspin L E (1971). A report of an anomalous bifurcation of the right axillary artery in man. Vasc. Surg., 5:133-136.

Mc Cormack L J, Cauldwell E W, Anson B J (1953). Brachial and antebrachial arterial patterns. A study of 750 extremities. Surg. Gynecol. Obstet., 96:43-54.

Noyan F (1989). Anatomide disseksiyon. Bayrak Matbaacılık. İstanbul.

Odar I V (1984). Anatomi ders kitabı. Cilt II. Ankara. pp: 441-7.

Pettersen J C, Bersu E T, Calacino S C (1979). Anatomical phenotypes in human aneuploid. In: Advances in Human Genetics. H.Harris and K.Hirsch-horn, eds. New York, Plenum Publishing Corp., pp 132-57.

Poteat W L (1986). Report of a rare human variation: Absence of the radial artery. Anat. Rec., 214: 89-95.

Schwzyer A G, De Garis C F (1935). Three diverse patterns of the arteria brachialis superficialis in man. Anat. Rec., 63:405-16.

Singer E (1933). Embryological pattern persisting in the arteries of the arm. Anat. Rec., 55:403-9.

Uglietta J P, Kadir S (1989). Arteriographic study of variant arterial anatomy of the upper extremities. Cardiovasc. Intervent. Radiol., 12:145-8.

Van Allen M I, Hoyme H E, Jones K L (1982). Vascular Pathogenesis of limb defects. I.Radial artery anatomy in radial aplasia. J. Pediatr., 101: 832-38.

Vosmann H, Hammer H (1985). Sequelae of a minor injury of the hand in an anomaly of the brachial artery. Handchir, Mikrochir. Plast. Chir., p 44-46.

Zeren Z (1951). Anatomi. İsmail Akgün Matbaası, İstanbul Üniversitesi Yayınları 497: 218-26.

KLOROKİNİN OKÜLER TOKSİK ETKİLERİ

EFFECTS OF CHLOROQUINE ON OCULAR TOXICITY

Gülhanım HACIYAKUPOĞLU* Nusret ÖZDEMİR*

Merih SOYLU** Kemal NAS***

ÖZET

1990-1992 yılları arasında klorokin kullanmaları nedeniyle takip edilen 30 olgunun 13'ünde klorokin oküler toksisitesi tespit edildi. Hastaların 3'ü erkek, 10'u kadın olup yaşları 29-57 arasında değişmekteydi. Olguların 1'i Lupus Eritematozus, 12'si Romatoid Artrit nedeniyle 250-500 mg/kg/gün klorokin kullanmaktaydılar. Olguların 7'si preretinopati, 5'i retinopati, 1'i retinopati ve vorteks keratopati olarak değerlendirildi. 2-16 ay süreyle takip edilen olguların hiçbirinde regresyon veya progresyon tespit edilmedi. Klorokin kullanılacak hastalarda toksik doz aşılmalı ve oküler toksisite yönünden rutin takipleri yapılmalıdır.

Anahtar Sözcükler: *Klorokin, preretinopati, retinopati, vorteks keratopati*

ABSTRACT

Thirty patients receiving chloroquine were followed between 1990-1992. Chloroquine ocular toxicity was detected 13 of these patients. The age of these cases were between 29-57. Three of them were male and ten were female. One of the cases was receiving chloroquine for the treatment of lupus erythematosus and the other 12 cases, for rheumatoid arthritis. We detected preretinopathy in 7 cases, retinopathy in 5 cases and vortex keratopathy in one case. We did not observe either progression or regression in any case in the follow up period of 2-16 months. In patients undergoing chloroquine treatment, toxic dose must not be given and routine ophthalmological examinations should be performed.

Key Words: *Chloroquine, preretinopathy, retinopathy, vortex keratopathy.*

* Yard.Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

** Uzman Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

*** Arş.Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı

Kabul tarihi: 22.4.1992.

Giriş

4 aminoklinolinler grubunda yer alan klorokin ve türevi hidroksiklorokin, 1950'li yıllardan beri romatoid artrit, diskoid ve sistemik lupus eritematosus gibi bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde kullanılan antimalaryal tuzlardır (Raines ve ark 1989; Marks 1982; Ehrenfeld ve ark 1986; Hart ve ark 1984; Easterbrook ve ark 1988). Klorakinin oküler pigmente dokulara afinitesinin fazlalığı ve yavaş atılımı gözde kümülatif toksik tablonun oluşmasına yol açar (Raines ve ark 1989; Marks 1982; Ehrenfeld ve ark 1986; Rubin ve ark 1963). İlaça ait ciddi oküler komplikasyonlar ilk kez 1959'da bildirilmiştir (Raines ve ark 1989; Marks 1982; Ehrenfeld ve ark 1986; Hobbs ve ark 1958). Bunlar, korneal depozitler, kirkpiklerde pigmentasyon kaybı, retina pigment epitel defektine bağlı görme keskinliğinde azalmadır. Retinopati insidansı kullanılan tanı metoduna bağlı olarak % 1-16 arasında değişmektedir. (Marks 1982). Retinal toksisite gelişiminde; günlük doz, tedavi süresi, serum ilaç düzeyi, hasta yaşı, kullanılan spesifik ilaç gibi predispozan faktörler rol oynamaktadır (Ehrenfeld 1986). Yapılan çalışmalarda, günlük dozun klorokinde 250 mg, hidroksiklorokinde 400 mg düzeyini aşmadığı sürece retinopati riskinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (Raines ve ark 1989; Marks 1982; Ehrenfeld ve ark 1986; Mackenzie ve ark. 1983).

Bu çalışmada, kliniğimizde klorokin kullanmaları nedeniyle takip edilen ve oküler toksisite tespit edilen olguların oftalmolojik gözden geçirildi.

Materyal ve Metod

1990-1992 yılları arasında kliniğimizde klorokin kullanmaları nedeniyle takip edilen 30 olgunun 9'u erkek 21'i kadın olup yaş ortalaması 33.3 (13-57) idi. 23 olgu romatoid artrit, 7 olgu lupus eritematosus nedeniyle ortalama 18.4 aydır (1 ay-7 yıl) 250-500mg/gün klorokin kullanmaktaydılar. Hastaların tümünün düzeltilmiş en iyi görme keskinlikleri saptanarak biyomikroskopi, fundus muayenesi, renk görme, kontrast duyarlılık, görme alanı ve fundus florescein anjiyografi uygulandı (Tablo 1).

Bulgular

Klorokin oküler toksisitesi tespit edilen 13 olgunun 3'ü erkek, 10'u kadındı. Yaş ortalaması 40.1 olup 29 ile 57 arasında değişmekteydi. 1 hasta lupus eritematosus, 12 hasta romatoid artrit nedeniyle 250-500 mg/gün klorokin kullanmaktaydı. Klorokin kullanım süreleri 3 ay-7 yıl (ortalama 33.6 ay) arasında değişmekte idi.

Romatoid artrit nedeniyle klorokin kullanan 7 hastada görme keskinlikleri tam olmasına rağmen kontrast duyarlılık ve renk görmeye azalma, periferik görme alanında konsantrik daralma, perimakuler beneklenme,

Tablo 1. Klorokin toksisitesi tespit edilen olgulara ait özellikler

Y	C	Tanı	Görme	Fund	KD	RG	GA	Süre	Doz
44	E	RA	7/10	MR-	azalma	azalma	kons dar	6 yıl	500
50	K	RA	8/10	Normal	azalma	azalma	kons dar	3 yıl	500
35	K	RA	9/10	Normal	azalma	azalma	kons dar	7 yıl	500
31	K	RA	10/10	MR-	azalma	azalma	kons dar	6 ay	500
46	K	RA	7/10	MR-	azalma	azalma	kons dar	3 yıl	250
55	K	RA	10/10	MR-	azalma	azalma	kons dar	1 yıl	250
36	K	RA	10/10	MR-	azalma	azalma	kons dar	5 yıl	250
57	K	RA	10/10	MR-	azalma	azalma	Normal	3 yıl	250
31	K	RA	10/10	MR-	azalma	azalma	Normal	3 ay	250
29	K	RA	10/10	MR-	azalma	azalma	kons dar	3 yıl	500
38	K	RA	10/10	Normal	azalma	azalma	Normal	10 ay	500
42	K	RA	10/10	Normal	azalma	azalma	Normal	2 yıl	500
45	K	RA	10/10	MR-	azalma	azalma	kons dar	2 yıl	250

Y: Yaf, C: Cins, Fund: Fundus, KD: Kontrast Duyarlılık, GA: Görme alanı, MR-: Maküler refleks kaybı, Kons dar: Konsantrik daralma

maküler refle kaybı tespit edilerek erken retinopati olarak değerlendirildi (Şekil 1). Retinopati olarak değerlendirilen 5 olguda bu bulguların yanında vizyonda azalma, diğer bir olguda ise vortex keratopati tespit edildi (Şekil 2). Bu hastaların klorokin kullanımları sonlandırıldı. Olgular 2-16 ay (ortalama 8 ay) süreyle takip edildi ve hiçbir olguda regresyon veya progresyon saptanmadı.

Tartışma

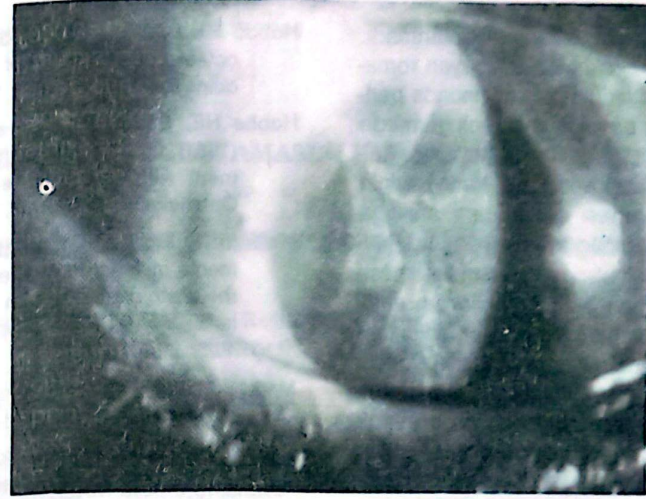
Antimalaryal ilaçların oküler toksik etkileri en sık kornea ve retinada izlenmektedir. Bu ilaçların kornea bazal epitelinde birikimi vortex keratopatiye neden olmaktadır. Keratopati diffüz punktat opasiteler şeklinde olabileceği gibi, kornea alt yansında birleşen redial çizgiler halinde görülebilir. Korneal depozitlerin ilk ilaç kullanımından 2-3 hafta sonra ortaya çıktığı ve ilacın kesilmesinden sonraki 6-8 hafta içinde kayboldukları bildirilmiştir (Raines ve ark 1989; Marks 1982; Ehrenfeld ve ark 1986; Hart ve ark 1984; Easterbrook ve ark 1988; Sandvig 1966). Bu patolojinin oluşumu ilacın veya metabolitlerinin kan yoluyla transportuyla açıklanmıştır. Vizyonda bir azalmaya neden olmadıkları gibi tedavinin sürdürülmesine kontrendikasyon oluşturmazlar (Hobbs 1961). Vortex keratopati tespit edilen 1 olgunun ilaç kesilimini takiben 2.ayda yapılan kontrolünde oküler toksik bulguların devam ettiği görüldü.

Klorokin retinopatisinin patogenezi tam olarak bilinmemekle beraber,

klorokin özellikle retina pigment epitel metabolizmasını bozarak kan retina barierinin yıkılmasına, fotoreseptör ve ganglion hücre dejenerasyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Histopatolojik incelemelerde ganglion hücrelerinde membranöz sitoplazmik cisimler, pigment epitel hücrelerinin apikal villöz proseslerinde kayıp, konilerin dış segmentlerinde dejeneratif değişiklikler gösterilmiştir (Raines ve ark 1989; Marks 1982; Ehrenfeld ve ark 1986; Hart ve ark 1984; Easterbrook ve ark 1988).

Retinopati genellikle bilateral, değişik derecede asimetrik tutulumu olan, ilacın kümülatif etkisi sonucu geç devreye ortaya çıkan, ilaç kesildikten sonra bile progresyon gösterebilen irreversible toksik tablodur (Raines ve ark. 1989; Marks 1982; Ehrenfeld 1986). Klorokinin melanine bağlanarak pigmente oküler dokularda yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve tedavinin kesilmesine rağmen uzun süre kaldığı bilinmektedir. Retinopati görülme süresi 1-10 yıl arasında değişmekte olup ilacın kesilmesinden yıllar sonra bile idrarda metabolitler atılabilmektedir (Ehrenfeld 1986).

Erken dönemde makula etrafından anormal pigmentasyon, beneklenme, foveal refle kaybı oluşur (Raines ve ark. 1989). Premakulopati döneminde ilacın bırakılmasını takiben bulguların normale dönebileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bizim olgularımızda 8 aylık takip



Şekil 1.



Şekil 2.

süresinde bir düzelme saptanmadı. Ancak klorokin kullanılmayan romatoid artritlerin seyri sırasında perimaküler beneklenme, renk görmede azalmanın olması ve ayıncı tanıda kullanılabilecek kesin tanı yöntemlerinin bulunmaması olayın tam açıklığa kavuşmasını güçleştirmektedir. Retinopati olgularımızda ilacın kesilmesine rağmen bulguların devam ettiği ancak progresyon göstermediği tespit edildi. Olgularımızdan 4'ünde 500mg/günlük toksik doz kullanılmasına rağmen progresyon görülmemesi ilacın kesilmesinden sonraki takip süremizin ortalama 8 ay ile sınırlı olmasıyla açıklanabilir.

KAYNAKLAR

- Easterbrook M (1988). Ocular effects and safety of antimalarial agents. *Am. J. Med. (Suppl)*, 85: 23-9.
- Ehrenfeld M, Neshet R, Merin S (1986). Delayed onset chloroquine retinopathy. *Br. J. Ophthalmol* 70: 281-3.
- Hart WM, Burde RM, Johnston GP, Drews RC (1984). Static perimetry in chloroquine retinopathy. *Arch. Ophthalmol.*, 102: 377-80.

Hobbs HE, Calnan CD (1958). The ocular complications of chloroquine therapy. *Lancet*, i: 1207-9.

Hobbs HE, Eadie SP, Somerville F (1961). Ocular lesions after treatment with chloroquine. *Br. J. Ophthalmol.*, 45: 284-97.

Mackenzie AH (1983). Dose refinements in long term therapy of rheumatoid arthritis with antimalarials. *Am. J. Med. (Suppl)*, 75: 40-5.

Marks JS (1982). Chloroquine retinopathy. *Ann. Rheum. Dis.*, 41: 52-8.

Raines MF, Bhargava SK, Rosen ES (1989). The blood-retinal barrier in chloroquine retinopathy. *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.*, 30: 1726-31

Rubin M, Bernstein HN, Zvaifler NJ (1963). Studies on pharmacology of chloroquine. *Arch. Ophthalmol.*, 70: 474-89.

Sandvig K (1966). Chloroquine effects on cornea. *Acta Ophthalmol.*, 44: 355-60.

Torun N, Sanaç AŞ (1992). Antimalarial ajanların gözdeki yan etkileri. *T. Oft. Gaz.*, 22: 71-3.

KIZAMIK AŞI UYGULAMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

THE EVALUATION OF MEASLES IMMUNIZATION PROGRAM

Nafiz BOZDEMİR** Refik BURGUT** Ahmet TUNCER*
Uğur GÖRENGENÇ*** Tevfik KISAKÜREK****

ÖZET

Kızamık aşısı sayesinde Dünyada 1 650 000 çocuğun ölümü önlenmesine rağmen, hala 1 370 000 çocuk kızamık nedeni ile ölmektedir. Kızamık hastalığına bağlı ölümleri önlemenin en ucuz ve pratik yolu, 270 gününü (9. ayını) dolduran bebeklerin kızamık aşısı ile aşılanmalarıdır. Bu nedenle Gaziantep ve K.Maraş illerinde, 1989 Yılı Şubat-Mart aylarında, Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ), iki aşamalı, 30 küme örnekleme metodu ile, 12-23 ay yaş grubunda, tesadüfi olarak seçilen, 421 çocuğun aşılanma durumu, aşı kartı veya anneden alınan bilgilerle incelendi.

Araştırma grubuna giren çocukların; % 20.0'ına 270 gününü doldurmadan kızamık aşısının uygulandığı, % 58.4'ünün ise 270. günden sonra kızamığa karşı aşılandığı,

% 21.6'sına ise kızamık aşısının hiç yapılmadığı görülmüştür. Çocuğun yerleşim yeri ile kızamık aşısının yapıldığı andaki yaşı, kızamık aşısının yapıldığı yer ve kızamık aşısı hakkında bilgi alınan kaynak arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Çocuğun aşı kartı durumu ile kızamık yapıldığı andaki yaşı ve kızamık aşısının yapıldığı yer arasındaki ilişki anlamlı bulundu (p <0,05).

Anahtar Sözcükler: Kızamık, aşılanma, aşılanma hızı.

ABSTRACT

Although 1.650.000 deaths among children have been prevented using measles vaccination, still 1.370.000 children die from measles throughout the world. The cheapest and most practical way of preventing

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı
*** Dr., Gaziantep İli Sağlık Müdürü
**** Dr., K.Maraş İli Sağlık Müdürü
Kabul tarihi: 18.5.1992

these deaths due to measles is to vaccinate children with measles vaccine after 9 months of age. For this purpose, in February and March of 1988, a group of 421 children from 12 to 23 months of age were selected randomly from Gaziantep and K.Maraş province using the two step clusters sampling of WHO. The evaluation of vaccination status was based on information obtained either from the mother's or child's vaccination cards.

Of 421 children, measles vaccine was given to 20% of children before the age of 9 months, to 58.4 % after 9 months and 21.6% were not vaccinated at all. The place of vaccination, the age at which the child was vaccinated, and the source of information about vaccination status of children were significantly affected by whether the child lived in a urban or rural area. A significantly relationship was found between the state of the child's vaccination card and the child's age and the place where the measles vaccination was done.

Key words : Measles, vaccination, rates.

Giriş

İlk defa 1974 yılında Dünya Sağlık Asemblisinde, genişletilmiş bağışıklama programı (GBP) başlatıldı (Anonymus 1975; Marc ve ark. 1987). Başlangıçta, gelişmekte olan ülkelerde, bu program sadece Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından desteklenirken daha sonra bu program, DSÖ ile

birlikte, UNICEF, United Nations Development Program (UNDP), Rotary international, çocuk vakıf ve derneklerince de desteklendi. Böylece, gelişmekte olan ülkelerde, önemli bir alt yapı sorunu olan aşıların; taşınması ve depolanmasındaki, soğuk zincir sorunu çözümlendi. 1984 Yılında "çocukların yaşatılması ve geliştirilmesi" programları yapıldı. Bu program : aşılama, ishal kontrol programları, akut solunum yolu enfeksiyonları kontrolü, beslenme ve aile planlaması gibi programları kapsamaktadır. bu program 1984 de Kolumbia'da, 1985 de ise Türkiye'de uygulandı. Programın hedefi, 1990 nın sonunda, gelişmekte olan ülkelerde, bağışıklama oranını %80.0 in üstüne çıkarmaktı (Wallace ve ark. 1990; Kessler 1987). Şayet program hedefine ulaşırsa, kızamık hastalığının eradikasyonu çalışmalarına başlanacaktır (Cutts 1991).

1980'li yılların başında, gelişmekte olan ülkelerde, her yıl, 5 milyon çocuk aşılarla önlenemeyen hastalıklardan ölmüştü. Bugün, bu ölümlerin yarısından çoğu, bağışıklama sayesinde önlenmektedir. 1990 Yılında, kızamık aşısı uygulaması ile 1.650 000 çocuğun ölümü önlenmiştir. Ama, hala 1 370 000 çocuk kızamık hastalığından ölmektedir (Grant 1991).

Kızamık aşısı, yalnızca bu hastalığı ve onu izleyen beslenme yetersizliklerini engellemekle kalmaz; aynı zamanda pnömoni vakalarını % 25.0, ishal ölümlerini de bazı bölgelerde % 15.0'e varan oranda azaltır (Grant 1990).

1985 Yılında, Çocukları Yaşatma ve geliştirme programı başlamadan önce, Türkiye genelinde, kızamık aşısı bağışıklama oranı, 0-60 aylık çocuklarda % 30.0 idi (Tunçbilek 1985; Bertan 1986). Aynı yaş grubunda, aşı kampanyasından sonra bu oran, % 62.3 + 30.0 = % 92.3'e yükselmiştir (Tunçbilek 1986; Bertan 1986). Sağlık hizmetlerinde kampanya türü aşı uygulamalarının faydalarının yanında, bazı sakıncaları da olabilir. Bu sakıncalardan birisi, uygulamanın rutin hizmet içine iyi entegre edilememesidir. Bu durumda başarı sürdürülemez. Aşılama oranları tekrar düşmeye başlar. Aşı kampanyasından sonra kızamık aşısı bağışıklama düzeyinin ne olduğu, kızamık aşısı uygulamasını etkileyen kişi, yer ve zaman faktörlerinin neler olduğunu saptamak amacı ile bu araştırma planlandı ve yapıldı.

Materyal ve Metod

DSÖ'nün, "iki aşamalı, 30 küme örnekleme yöntemi", on yıldan uzun bir süredir, bağışıklama durumunun değerlendirmesinde kullanılmaktadır (Anonymus 1975; Anonymus 1988). Bu örnekleme yöntemi geçerli, güvenilir ve yapılabilir olarak kabul edilmektedir (Tezcan 1986; Dedeoğlu 1988). Güvenirlilik aralığı \pm % 10.0 olarak verilmektedir (Anonymus 1988).

DSÖ'nün, "iki aşamalı, 30 küme örnekleme yöntemi" ile, K.Maraş ilinden 30 küme, Gaziantep ilinden 30 küme, taraf tutulmadan seçildi. Her kümede en az 7 çocuk olmak üzere,

421 çocuk örneğe alındı. Araştırmada; K.Maraş ilinde 13, G.anteop ilinde 15 ekip görev aldı. Bu ekiplere, araştırma başlamadan önce, 2 gün süre ile, anketör eğitimi uygulandı. Bu eğitimde roll-play(rol yapma) eğitim tekniği uygulandı (Özcan 1987).

Anket formu, WHO/EPI (Expanded Program Immunization) aşılama araştırma form örneğine uygun olarak hazırlandı (Anonymus 1988). Anket formunda, çocuğun; doğum tarihi, cinsiyeti, adresi, aşı kartı olup olmadığı, yapılan aşıların cinsi, yapıldığı yerleşim yerleri ve tarihleri, aşılanmama nedenleri ile ilgili sorular vardı.

Bilgiler, anketörler tarafından çocukların annelerinden karşılıklı görüşme yöntemi ile veya aşı kartından, elde edilerek anket formuna işlendi.

Ekipler, her küme için 12-23 aylık, 7 çocuk buluncaya kadar, evleri dolaştılar. Yedinci çocuğu bulmak için gittikleri son evde, birden fazla 12-23 ay yaş grubunda çocuk varsa, o çocuklar da araştırmaya dahil edildi.

Bilgiler, K.Maraş ilinde: 22-23 Şubat 1989 günlerinde, Gaziantep ilinde ise: 1-2 Mart 1989 günlerinde, önceden eğitime alınmış ekiplerce toplandı. Toplanan bilgiler, Ç.Ü. Bilgi İşlem Merkezi bilgisayarlarına yüklendi ve SPSSX istatistik programı ile değerlendirildi. Gruplara; ortalamalarına göre karşılaştırmalarda t-testi veya varyans analizi, frekans türü verilerde ise ki-kare testi (gereğinde "Fisher in kesin ki-kare" testi) uygulandı.

Bulgular

I- Araştırma grubunu tanıttıcı bulgular: Araştırma grubuna giren 421 (%51.1'i erkek, %48.9'u kız çocuğun %50.1'i kentsel bölgede, % 49.9'u kırsal bölgede yaşamaktadır. Bunlardan %56.8'inin aşı kartı bulunurken, %43.2'sinin aşı kartı bulunmamakta idi.

II- Kızamık aşı uygulamasını etkileyen faktörler : Kızamık aşı uygulama oranı (Tablo 1): G.Antep ilinde % 81.5, K. Maraş ilinde % 75.2 olarak belirlendi. Aradaki fark önemli bulunamadı ($p= 0.12$); Kentsel bölgede % 90.0 olan oran, kırsal bölgede %66.7'ye düşmekte olup aradaki fark önemli bulundu ($p=$

0.0001). Erkeklerde % 80.9, kız çocuklarında % 75.7'ye düşmesine rağmen aradaki fark önemsiz bulundu ($p= 0.19$). Aşı kartı olanlarda % 91.6 olan oran, aşı kartı olmayanlarda % 61.0'a düşerken aradaki fark önemli bulundu ($p=0.0001$).

III- Kızamık aşısı ile ilgili bilgi kaynakları: Kızamık aşısı ile ilgili bilgilerin: G.Antep ilinde; % 52.1'i aşı kartından, % 47.9'u anneden, K.Maraş ilinde; % 44.3'ü aşı kartından, % 55.7'si anneden elde edildi. Fark önemsiz bulundu ($p>0.05$). Kentsel bölgede bilgilerin; % 67.3 aşı kartından, % 32.7'si anneden, kırsal bölgede ise; %29.0'ı aşı kartından % 71.0'i anneden alındı ve fark önemli

bulundu ($p<0.001$). Bu bilgi kaynağının cinsiyete göre dağılımı : Erkek çocuklarında; % 51.2 aşı kartından, % 48.8 anneden, Kız çocuklarında ise; % 45.1'i aşı kartından, % 54.9'u anneden sağlandı. Aradaki fark önemsiz bulundu ($p>0.05$). Aşı kartı bulunan ve kızamık aşısı yapılan 219 çocuktan 203 (%92.7) ünün aşı kartına kızamık aşısı ile ilgili bilginin kayıt edildiği saptandı.

IV- Kızamık aşısı yapıldığı andaki çocuğun yaşı: Kızamık aşısı yapılan çocukların (Tablo 2) : G.Antep ilinde; % 26.2'si 10 aylıktan küçük, % 50.6'sı 10-11 aylık, % 23.3'ü 12-23 aylıktı.

K.Maraş ilinde ise; %24.7'si 10 aylıktan küçük, %42.4'ü 10-11 aylık, % 32.9'u 12-23 aylıktı. İller arası fark önemsiz bulundu ($p>0.05$). Kızamık aşısının yapıldığı yaş (ay) ortalaması: G.Antep ilinde 10.35±0.78 ay, K.Maraş ilinde ise 9.94 ± 0.79 aydır. İller arası fark önemsiz bulundu ($p>0.05$).

Kızamık aşısı yapılan çocukların: Kentsel bölgede; % 25.3 ü 10 aylıktan küçük, % 53.2'si 10-11 aylık, % 21.6 sı 12-23 aylık, kırsal bölgede ise; % 25.7 si 10 aylıktan küçük, % 37.9'u 10-11 aylık, % 36.4'ü 12-23 aylık olarak belirlendi. Yerleşim yerleri arası fark önemli bulundu ($p=0.0054$). 12-23

Tablo 1. Kızamık aşı uygulamasının; illere yerleşim yerine, cinsiyete, aşı kartına göre dağılımı

		KIZAMIK aşısı olan (N= 330) (X)		KIZAMIK aşısı olmayan (N=91)		TOPLAM (N=421)		
		N	%	N	%	N	%	
İLLER	G.ANTEP	172	81.5	39	18.5	211	100.0	$X^2=2.45$ SD=1 P=0.117
	K.MARAŞ	158	78.4	52	24.8	210	100.0	
YERLEŞİM YERİ	KENTSEL	190	90.5	21	9.5	211	100.0	$X^2=32.58$ SD=1 P=0.0001
	KIRSAL	140	66.7	70	33.3	210	100.0	
CİNSİYET	ERKEK	174	80.9	41	19.1	215	100.0	$X^2=1.68$ SD=1 P= 0.19
	KIZ	156	75.7	50	24.3	206	100.0	
AŞI KARTI	VAR	219	91.6	20	8.4	239	100.0	$X^2=54.4$ SD=1 P=0.0001
	YOK	111	61.0	71	39.0	182	100.0	

NOT : Satır yüzdesi alınmıştır.

(X) : Dokuzuncu aydan önce yapılan kızamık aşısı dahil

Tablo 2. Kızamık aşısı yapıldığı andaki çocuğun yaşı; aşının yapıldığı yere, yerleşim yerine, bilgi alınan kaynağa ve aşı kartı durumuna göre dağılımı

		AŞININ YAPILDIĞI YAŞ								
		4-9 AY (N= 84)		10-11 AY (N= 154)		12-13 AY (N=92)		TOPLAM (N=330)		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
AŞININ YAPILDIĞI YER	S. OCAĞI	58	26.0	111	49.8	54	24.2	223	100.0	$X^2=4.82$ SD=2 P=0.089
	G.EKİP	26	24.3	43	0.2	38	35.5	107	100.0	
YERLEŞİM YERİ	KENTSEL	48	25.3	101	53.1	41	21.6	190	100.0	$X^2=10.43$ SD=2 P=0.0054
	KIRSAL	36	25.7	53	37.9	51	36.4	140	100.0	
BİLGİ ALINAN KAYNAK	AŞI KARTI	67	33.3	93	45.8	43	21.1	203	100.0	$X^2=20.38$ SD=2 P=0.0004
	ANNE	17	13.4	61	48.0	49	38.6	127	100.0	
AŞI KARTI	VAR	70	32.0	100	45.6	49	22.4	219	100.0	$X^2=18.05$ SD=2 P=0.001
	YOK	14	12.6	54	29.7	43	38.7	111	100.0	

NOT : Satır yüzdesi alınmıştır.

Aylık yaş grubu, analiz dışı bırakıldığında ($p=0.198$), diğerleri arasındaki farkın önemli olmadığı bulundu. Kızamık aşısının yapıldığı yaş ortalaması : Kentel bölgede 10.12 ± 0.73 ay, kırsal bölgede ise 10.24 ± 0.86 ay olup ortalamalar arası fark önemsiz bulundu ($p>0.05$). Kızamık aşısı yapılan erkek çocukların : % 23.6'sı 10 aylıktan küçük, % 48.9'u 10-11 aylık, % 27.6'sı 12-23 aylık, kız çocukların ise, % 27.6'sı 10 aylıktan küçük, % 44.2'si 10-11 aylık, % 28.2'si 12-23 aylıktı. Kızamık aşısının yapıldığı yaş ortalaması : Erkeklerde 10.17 ± 0.77 ay, kızlarda ise 10.17 ± 0.81 ay olarak belirlendi ve cinsler arasındaki fark hem ortalamalar hem de yüzdeler açısından önemli bulunmadı ($p>0.05$). Kızamık aşısı yapılan, aşı kartı olan çocukların : % 32.0'ı 10. aydan önce, % 45.7'si 10-11 ay, % 22.4'ü 12-23 ay, aşı kartı olmayanlarda ise; % 12.6'sı 10. aydan önce, % 48.6'sı 10-11 ay, % 38.7'si 12-23 ay arasında ve aradaki fark önemli bulundu ($p=0.0012$). 4-9 Aylık yaş grubu, analiz dışı bırakıldığında ($p=0.0698$), diğerleri arasındaki farkın önemli olmadığı bulundu. Kızamık aşısının yapıldığı yaş ortalaması : Aşı kartı olanlarda 10.01 ± 0.67 ay, Aşı kartı olmayanlarda ise 10.54 ± 1.00 ay olarak belirlenirken ortalamalar arası fark önemli bulunmadı ($p=0.15$). Kızamık aşısı yapılan, Aşı kartından bilgi alınan çocukların : % 33.0'ına 10 aylıktan küçük, % 45.8'ine 10-11 aylık, % 21.2'sine 12-23 aylık iken aşı yapıldığı görüldü. Anneden bilgi alınanların ise; % 13.4'üne 10 aylıktan

küçük, % 48.0'ına 10-11 aylık, % 38.6'sına 12-23 aylık iken aşı yapıldığı belirlendi. Gruplar arası fark önemli bulundu ($p=0.00037$). 4-9 Ay yaş grubu, analiz dışı bırakıldığında ($p=0.0372$), diğer gruplar arası fark yine önemli bulundu. Kızamık aşısı, Sağlık ocağı tarafından yapılan çocukların : % 26.0'ı 10 aylıktan küçük, % 49.8'i 10-11 aylık, % 24.2'si 12-23 aylıkken yapıldığı saptandı. Gezici ekiplerce yapılan aşıların ise; % 24.3'ü 10 aylıktan küçük, % 40.2'si 10-11 aylık, % 35.5'i 12-23 aylıkken yapıldığı belirlendi ve gruplar arası fark önemsiz bulundu ($p=0.089$).

V- Kızamık aşısının yapıldığı yer : Kızamık aşısının yapıldığı yer (Tablo 3) : G.Antep ilinde; % 73.3'ü sağlık ocağında, % 26.7'si gezici ekiplerce yapıldı. K.Maraş ilinde ise; % 61.4'ü sağlık ocağında, % 38.6'sı gezici ekiplerce yapıldığı ve aradaki farkın önemli olduğu bulundu ($p=0.021$). Yerleşim yerine göre: Kentel bölgede yaşayan çocukların; % 91.1'ine aşı sağlık ocağında, % 8.9'una gezici ekiplerce, kırsal bölgede ise; %35.7'sine aşı sağlık ocağında, 64.3'üne gezici ekiplerce yapıldığı ve aradaki farkın önemli olduğu görüldü ($p=0.0001$).

Cinsiyete göre : Erkek çocukların; % 63.8 ine sağlık ocağında, % 36.2 sine gezici ekiplerce aşı yapılırken, kız çocuklarının; % 71.8 ine sağlık ocağında, % 28.2 sine gezici ekiplerce aşı yapıldığı ve aradaki farkın önemli olmadığı görüldü ($p=0.121$). Aşı kartına göre : Aşı kartı olan çocukların; % 72.6'sına aşı sağ

Tablo 3. Kızamık aşısının yapıldığı yerin; illere, yerleşim yerine, cinsiyete, bilgi alınan kaynağa ve aşı kartı durumuna göre dağılımı

		AŞININ YAPILDIĞI YER						
		SAĞ. OCAĞI (N= 223)		GEZİCİ HİZMET (N=107)		TOPLAM (N=330)		
		N	%	N	%	N	%	
İLLER	G.ANTEP	126	73.3	46	26.7	172	100.0	$X^2=5.29$ SD=1 P=0.022
	K.MARAŞ	97	61.4	61	38.6	158	100.0	
YERLEŞİM YERİ	KENTSEL	173	91.1	17	8.9	190	100.0	$X^2=110.15$ SD=1 P=0.0001
	KIRSAL	50	35.7	90	64.3	140	100.0	
CİNSİYET	ERKEK	111	63.8	63	36.2	174	100.0	$X^2=24$ SD=1 P=0.12
	KIZ	112	71.8	44	28.2	156	100.0	
BİLGİ ALINAN KAYNAK	AŞI KARTI	150	73.9	53	26.1	203	100.0	$X^2=9.6$ SD=1 P=0.0019
	ANNE	73	57.5	54	42.5	127	100.0	
AŞI KARTI	VAR	159	72.6	60	27.4	219	100.0	$X^2=7.5$ SD=1 P=0.006
	YOK	64	57.7	47	42.3	111	100.0	

NOT : Satır yüzdesi alınmıştır.

ocağında, % 27.4'üne gezici ekiplerce, aşı kartı olmayan çocukların ise; % 57.7'sine aşı sağlık ocağında, % 42.3'üne gezici ekiplerce aşı yapılmış olup aradaki fark önemli bulundu ($p=0.0061$). Kızamık aşısı hakkında bilgi alınan kaynağa göre: aşı kartından bilgi alınan çocukların; % 73.9 una sağlık ocağında, % 26.1 ine gezici ekiplerce aşı yapıldığı belirlendi. Anneden bilgi alınan çocukların ise; %57.5 ine sağlık ocağında, % 42.5 ine gezici ekiplerce aşı yapıldığı anlaşıldı ve aradaki fark önemli bulundu ($p=0.0019$).

Tartışma

Araştırma grubunun % 78.4'üne kızamık aşısı uygulanmıştır. Fakat % 20.0'ına, kızamık aşısı 270 gününü doldurmadan önce yapılmıştır. Bu durumda, kızamık bağışıklama hızı % 58.4 olmaktadır. Çünkü, altıncı ayda yapılan kızamık aşısının etkililiği, ancak % 50.0 dolaylarında olmaktadır (Anonymus 1975; Marc 1987). Bu durumda, 10. ay (270 gün) dan önce yapılan kızamık aşıları için, mutlaka 12. aydan sonra bir doz rapel yapılmalıdır. Yapılan bir araştırma ile,

halen uyguladığımız kızamık aşılarnın; 9-11 ay, 12-14 ay, 15 ay ve 3 yaşında yapılmasının, serokonversiyon hızı yönünden önemli bir farklılık göstermediği, fakat, 10. aydan önce yapılan kızamık aşısında ise farklılık olduğu gösterilmiştir (Biberi 1982). DSÖ, kızamığın bir yaşın altındaki çocuklar açısından sorun olduğu ülkelerde, kızamık aşısını, 9. aydan (270 gün) sonra en kısa zamanda yapılmasını önermektedir (Grant 1990; Halsey 1985; Marc 1987; Cutts 1991). Gambia'da, Whittle ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, 4-6 aylık çocukları kızamığa karşı bağışıklamak için insan diploid hücrelerinde zayıflatılmış Edmonston-Zagreb kültürü kullanılmıştır (Whittle 1984). İlk sonuçların başarılı olduğu belirtilmekte, fakat henüz DSÖ tarafından rutin uygulama için önerilmemektedir (Wallace 1990; Grant 1990). Araştırmamızda, tüm çocukların %20.0'ına, kızamık aşısı olan çocukların ise %25.5'ine kızamık 10. ayından (270 gün) önce yapıldığı bulundu. Bu oldukça düşündürücü bir rakamdır. Sağlık personeline ve annelere kızamık aşısının yapılma zamanı ve önemi tam anlatılmadığı kanısındayız.

Araştırmamızda, bir yaşından önce kızamığa karşı bağışıklama hızını %36.6 olarak bulduk (10 aylıktan küçük yapılan aşılar dahil değil). 10-11 aylık dönemde kızamık bağışıklama oranı: 1985 Aşı kampanyasından önce Türkiye'de %6.5 (Tunçbilek ve ark. 1986), 1986 yılı aşı

kampanyasından sonra %34.0 (Tunçbilek ve ark. 1986), 1988 yılında yapılan 9 il araştırmasına göre %27.0 (Ünver ve ark. 1988), 1989 yılında Adana'da yapılan bir araştırmaya göre Adana'da %46.7 (Sargın ve ark.1990) olarak bulunmuştu. Diğer gelişmekte olan ülkelere; İran'da %76.0, Mısır'da %86.0, Pakistan'da %53.0, Vietnam'da %60.0 dır. Gelişmiş ülkelere ise, bir yaşındaki çocukların %76.0'ı kızamığa karşı bağışıklanmışlardır (Wallece 1990). Bulduğumuz sonuç benzer çalışmalardan daha düşüktür. Fakat, Genişletilmiş Bağışıklama Programı'nın hedefi olan %80.0'a gelişmekte olan ülkelerin büyük bir çoğunluğunun henüz ulaşamamış olması düşündürücüdür. Bunun yanında, bebek ölüm nedenlerinin en başında kızamık gelmektedir (Grant 1991; Grant 1990).

Araştırmamızda, kızamık aşısı uygulama hızını; yerleşim yeri ve aşı kartı olma durumu etkilemektedir. Kentsel bölgelerde aşılama oranı %90.0 iken, kırsal bölgede %66.7'ye düşmektedir. Bunun nedeni, kentsel bölgedeki ailelerin sosyo ekonomik durumu, sağlık hizmetlerinden daha çok yararlanma olanaklarının olması olabilir. Aşı kartı olanlardaki yüksekliğin nedeni ise aşı kartının aileyi eğitici ve yol gösterici özelliğinden kaynaklandığı kanısındayız.

Aşı kartının yukarıda belirttiğimiz olumlu etkilerine rağmen, maalessel ailelerde yeterince aşı kartını bulamadık. Ailelerde aşı kartı bulundurma hızı kentsel bölgelerde (%67.3), kırsal

bölgeden (%29.0) daha fazla bulundu. Bunun nedeni; kentsel bölgedeki aileler verilen aşı kartlarının önemini bildiklerinden, uygun şekilde saklayarak, kırsal kesimdeki aileler, bu konuda aynı titizliği gösterememeleri olabilir. Ayrıca, kırsal bölgedeki sağlık personeli, yeni doğan'a aşı kartı verilmesi uygulamasını, tam yürütmüyor da olabilir.

Araştırmamızda; 4-9 ay arası yapılan kızamık aşısı oranı kentsel (%25.3), kırsal (%25.7) bölge arasında fark gözetmeksizin yüksek bulunmuştur. Bunun yanında 10-11 ay arası yapılan kızamık aşısı hızı: kentsel bölgede (%53.1), kırsal bölgeden (%37.9) daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgunun tam tersi olarak 12-23 ay arası yapılan kızamık aşı hızı: Kırsal bölgede (%36.4), kentsel bölgeden (%21.6) daha yüksektir. O halde DSÖ'nün önerdiği, Sağlık Bakanlığının uygun gördüğü 10-11 aylar arası kızamık aşı uygulaması, kentsel bölgede, kırsal bölgeye göre, daha iyi uygulanıyor denebilir. Fakat, kentsel bölgede bile, yapılan kızamık aşılarnın %46.9'unun, 10-11 ay dışında yapılmış olması, önümüzde aşmamız gereken önemli sorunlar olduğunu göstermektedir. 4-9 ay arası yapılan aşı hızı; aşı kartı olanlarda %32.0 iken, aşı kartı olmayanlarda %12.6 dır. Bunun nedeni, anne yapılan aşının tarihini tam olarak veremeyip, ay olarak vermesi ve araştırmamızda kural olarak verilen ayın son gününü aşı yapılmış kabul edilmesi olabilir.

Araştırmamızda; uygulanan kızamık aşılarnın %67.6'sı sağlık ocağında, %32.4'ü gezici ekiplerce yapılmıştır. Kızamık aşısının yapıldığı yeri; yerleşim yeri, aşı kartının olup olmadığı ve kızamık aşısı ile ilgili bilgi kaynağı etkilemektedir. Sağlık ocağında yapılan aşılarn; %77.6'sı kentsel bölgede iken, gezici ekiplerce yapılan aşılarn %84.1'inin kırsal bölgede olduğu görülmüyor. Fakat, gezici ekiplerde, sağlık ocağı personeli tarafından oluşturulduğu için, kızamık aşı uygulamasının tümünü sağlık ocakları yapıyor denebilir. Ama annelerin kentsel bölgede, çocuğunu aşı için sağlık ocağına götürme alışkanlığının, kırsal bölgeye göre, daha fazla olduğu söylenebilir. Aynı durum aşı kartı olan, olmayan içinde geçerlidir.

Öneriler

1- Her yeni doğan bebeğe, doğumdan hemen sonra veya ilk bebek ziyaretinde aşı kartı çıkarılmalı, yapılacak aşılarn tarihleri aşı kartına yazılarak, anneler eğitilmelidir.

2- Halkın kolay ulaşabileceği tüm sağlık örgütlerinde, diğer aşılara birlikte kızamık aşısı uygulaması hizmeti sağlık ocağı, sağlık evi, hastane ve dispanserlerde verilmelidir.

3- 270 Gününü doldurmamış bebeğe, kızamık aşısı (kızamık salgını hariç) yapılmayacağı, sağlık personeli ve annelere titizlikle anlatılmalıdır.

4- Annelere, çocuklarının kızamık aşısını bir yaşından önce (10-12 ay

arası yaptırması gerektiği eğitimi veril-
melidir.

5- Kitle iletişim araçlarından,
kızamık aşısı eğitimi amacı ile, her
fırsatta yararlanılmıdır.

6- Sağlık personeli, sağlam çocuk
muayene ve takibine (özellikle
aşılmalara) gereken önemi vermesi
için denetlenmelidir.

7- Özellikle kırsal bölgede, sağlık
personelinin ev ziyareti yapmasını
engelleyen araç, gereç, ulaşım vb. so-
runlar çözümlenmeli ve aşuların
köylerde yapılması sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

Anonymus (1975). Expansion of the
Use of Immunization in Develop-
ing Countries. WHO. ISBN 92-4
170016-5 :2-4. Geneva.

Anonymus (1988). Training for
Mid-Level Managers Coverage
Survey. WHO/EPI/MLM/Cov/88
(Revised 1988): 1-5. Geneva.

Bertan M (1986). Türkiye Aşı Kam-
panyası 1985. Sağlık Sosyal
Yardım Bakanlığı. (s:50-51). An-
kara.

Biberli-Moroceanu S, Muntiu A, Ti-
teica M (1982). Measles vaccina-
tion, Serologic response and per-
sistence of anti body titer by age
at vaccination. Arch. Roum.
Path. exp. 41 (4): 347-55.

Cutts FT, Henderson RH, Clements
CJ, Chen RT, Patriarca PA
(1991). Principles of measles con-
trol. WHO, Bulletin of the World
Health Organization. 69(1):1-7.
Geneva.

Dedeoğlu N (1988). Aşılama
yaygınlığının değerlendirilmesi
için pratik bir yöntem araştırması.
Sağlık Bakanlığı. Sağlık Dergisi.
60 (1). Ankara.

Fauveau V, Chakraborty J, Sarder
AM, Khan MA, Koenig MA (1991).
Measles among under-9-month
old in rural Bangladesh: its signifi-
cance for age at immunization.
WHO. Bulletin of the World Health
Organization. 69 (1): 67-72. Ge-
neva.

Grant JP (1991). Dünya Çocuklarının
Durumu 1991. UNICEF. (s:14) An-
kara.

Grant JP (1990). Dünya Çocuklarının
Durumu 1990. UNICEF. (s: 24)
Ankara.

Halsey NA et all (1985). Response to
Measles Vaccine in Haiti on In-
fants 6 to 12 Months old: Influen-
ce of Maternal Antibodies, Mal-
nutrition and Concurrent Illness.
New England Journal Medicine,
544-9.

Kessler S, Favin M, Melendez D
(1987). Speeding up child immu-
nization. WHO, World Health
Forum, 8 (2) : 216-220. Geneva.

Marc LFF, Henderson RH, Keja J
(1987). The expanded program-
me on immunization. WHO, World
Health Forum, 8 (2): 208-215.
Geneva.

Özcan C ed (1987). Hizmet içi Eğitim
Metodolojisi el Kitabı. Sağlık Ba-
kanlığı Ana Çocuk Sağlığı Aile
Planlaması Genel Müdürlüğü
Yayını. (s:34). Ankara.

Sargın C, Bozdemir N (1990). Adana
ili bağışıklama oranı değer-
lendirme araştırması. İstanbul
Halk Sağlığı Bülteni. İstanbul

Tezcan S (1986). İllerde Aşılama
Oranının Belirlenmesi Araştır-
ması. (Yayınlanmamış dökü-man,
Hacettepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim
Dalı, Ankara).

Tunçbilek E, Üner S, Cerit S,
Hancıoğlu A, Ünal T, Ulusoy M,
Akadlı B, Kulu I, Toros A, Ayhan Ö
(1985). Türkiye'deki 1985 aşı
kampanyası için kampanya
öncesi yapılan durum saptama
araştırması üzerine rapor. Hacet-
tepe Üniversitesi Nüfus Etütleri
Enstitüsü. Nüfus bilim Dergisi.
7:5-26. Ankara.

Tunçbilek E, Ulusoy M, Hancıoğlu A,
Ünal T, Cerit S, Üner S, Akadlı
B, Kulu I, Toros A, Ayhan Ö
(1986). Hızlandırılmış aşı kamy-
nyası sonrasında 0-5 yaşlarındaki
çocukların aşılama durumu e
kampanya öncesi ile karşılaştırıl-
ması. Hacettepe Üniversitesi
Nüfus Enstitüsü. Nüfus Bilim Der-
gisi. 8: 5-35 Ankara.

Ünver N, Biliker MA, Claquin P (1986).
Results of a vaccination covera-
ge survey in nine provinces in the
republic of Turkey, (Draft, THE
Resurces for child health project,
1100 Wilson Boulevard, ninth
floor, Arlington),

Wallace HM and Giri K ed. (1990).
Health Care of Women and Child-
ren in Developing Countries.
ISBN. 0-89914-031-9.: 334-348.
California.

Whittle HC et all (1984). Immunization
of 4-6 Month old Gambian Infants
with Edmonston-Zagreb Measles
Vaccine. Lancet, 834-7.

**β-TALASEMİLİ BİR AİLENİN MUTASYON TİPİNİN DOT-BLOT
HİBRİDİZASYON YÖNTEMİ İLE SAPTANMASI**

**DETERMINATION OF ONE β THALASSEMIC FAMILY BY USING
THE DOT-BLOT HYBRIDIZATION TECHNIQUE**

Kıymet AKSOY Akif M.ÇÜRÜK**** Abdullah ARPACI**
Nurten DİKMEN** Güneş T.YÜREGİR***

ÖZET

Çukurova bölgesi dünya talasemi kuşağı üzerinde bulunduğu için toplumun sağlığı açısından talasemi taşıyıcılarının saptanması ve prenatal tanı zorunlu hale gelmiştir. Bu nedenle talasemi taşıyıcılarının mutasyon noktaları dot-blot hibridizasyon yöntemi kullanılarak DNA düzeyinde araştırılmıştır.

Bu çalışmada talasemili bir hastanın aile fertlerinden kan örnekleri alınarak mutasyon noktaları DNA düzeyinde incelenmiştir. 14 kişiden 10 ml kan EDTA'lı tüplere alınarak önce hematolojik yönden araştırılmış (Hb, Hct, MCV, HbA₂, HbF) sonra lökosit' DNA'sı klasik yöntemle izole edilmiştir. β-geni, polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile promotor bölgesinden başlayarak poli A kuyruğuna kadar 1.8 kb uzun-

luğunda amplifiye edilmiştir. Amplifiye edilen DNA örnekleri naylon membrana emdirilerek radyoaktif işaretli prob lar ile hibridize edilmiştir. Hastanın mutasyonunun IVS 1-1/IVS 1-110 olduğu, 6 kişinin IVS 1-110 taşıyıcısı ve 7 kişinin de IVS 1-1 taşıyıcısı olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: β Talasemi, Dot-Blot Hibridizasyon.

ABSTRACT

It is known that Çukurova region is in the thalassemic belt. Therefore, from the view point of public health surveys should be done to identify carriers of thalassemia and prenatal diagnosis should be implemented. In this study mutation sites for thalassemia carriers were investigated us-

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

*** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

**** Arş. Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

Kabul tarihi : 20.5.1992

ing the dot-blot hybridization method among the individuals of a the β thalassaemic family.

Ten ml blood samples from 14 persons were put into EDTA. The haematological parameters were determined by using Coulter Counter T-890 after that leucocyte DNA has been isolated by using a classical method. The β -gene was amplified using PCR starting from the promoter site to the poly A tail spanning 1.8 kb of the DNA.

The amplified DNA's were dot blotted to nylon membranes and hybridized with P32 probes. The propositus was found to be double heterozygote for IVS 1-1/IVS 1-110, 6 family members were heterozygous for IVS1-110, and 7 were heterozygous for IVS 1-1.

Key Words: *B Thalassemi, Dot-Blot Hybridization*

Giriş

Çukurova bölgesi dünya talasemi kuşağı üzerinde bulunmakta olup bölgede beta talasemi insidansı % 3.9 olarak saptanmıştır (Yüregir ve ark. 1989). Sağlıklı bir toplumun oluşturulması için halkın talasemi konusunda eğitilmesi, taşıyıcıların saptanarak genetik danışmanlık verilmesi ve doğum öncesi tanıya gidilmesi gerekmektedir.

Bizde bu amaçtan hareket ederek talasemi taşıyıcılarını saptayarak mutasyon noktalarını DNA düzeyinde inceledik.

Materyal ve Metod

Talasemili bir olgunun aile fertlerinden 10 ml kan EDTA'lı tüplere alınarak hematolojik parametreleri (Hb, Hct, MCV, MCH, MCHC), Coulter Counter ile HbA₂ seviyesi ise DE-52 mikrokolon kromatografisi yöntemiyle saptanmıştır. Lökosit DNA'sı Ponczy yöntemi ile izole edilerek beta globin geni polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye edilmiştir (Poncz ve ark. 1982). Amplifiye edilen örnekler % 0.8'lik agaroz jel ile kontrol edildikten sonra naylon membrana dot-blot yöntemi ile emdirilmiştir. Naylon membranlar P32 ile işaretlenmiş normal ve mutant problemlerle hibridize edilerek otoradyografileri yapılmıştır.

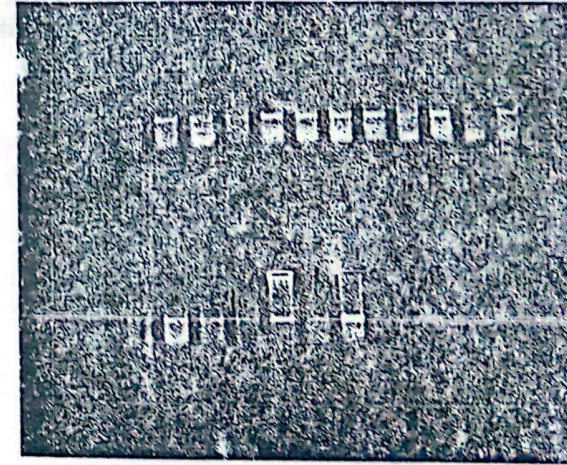
Bulgular

Talasemili olgunun aile fertlerinin hematolojik parametreleri Tablo 1'de verilmiştir. Genomik DNA lökositlerden izole edilerek β -geni 1.8 kb uzunluğunda amplifiye edilmiş ve amplifikasyon örnekleri agaroz jel ile kontrol edilmiştir (Şekil 1). Amplifikasyon örnekleri naylon membrana emdirildikten sonra radyoaktif işaretli normal ve mutant problemlerle hibridize edilmiş ve hastanın mutasyon tipinin IVS 1-110/IVS 1-1 babasının ailesinin IVS 1-110, annesinin ailesinin ise IVS 1-1 mutasyonunu taşıdığı saptanmıştır. Aile fertlerinin taşıdıkları mutasyon tipleri Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hematolojik veriler

Tablo 1. Hematolojik veriler

	Hb g/dl	Hct %	MCV fl	MCH pg	MCHC g/dl	HbA ₂ %	Mutasyon tipi
S T	12.8	43	79	23	29	4.8	IVS1-110
Y S	8.7	30	79	24	29	5.6	IVS1-110
A G	13.3	44	79	24	30	5.3	IVS1-110
Z O	11.1	38	73	21	29	4.3	IVS1-110
A S	12.9	39	70	23	33	5.5	IVS1-110
S T	14.5	50	79	23	29	4.9	IVS1-110
Ş T	11.3	40	73	21	29	5.0	IVS1-1
S T	8.6	30	54	15	28	4.2	IVS1-1
K T	7.8	27	74	22	29	3.9	IVS1-1 IVS1-110
İ Ş	12.4	42	70	21	30	5.0	IVS1-1
M E Ş	10.5	35	60	18	30	5.5	IVS1-1
A D	12.1	42	77	22	29	5.2	IVS1-1
M D	12.6	43	69	20	29	5.4	IVS1-1
M D	11.2	38	71	21	30	4.7	IVS1-1



Şekil 1. β -Gen amplifikasyonunun elektroforetik görünümü

MUHTELİF PVPLERİN MİDE DÜZ KAS ŞERİTLERİ ÜZERİNDE ETKİLERİ İLE İLGİLİ BİR FARMAKOLOJİK ARAŞTIRMA

A STUDY ABOUT THE EFFECT OF VARIOUS POLYVINILPYRROLIDONES ON THE FROG STOMACH MUSCLE STRIPS

Serpil ÖNDER** Fazilet AKSU*** Nuran ÖĞÜLENER****

Firuz BAYSAL*

ÖZET

Elektriksel uyarı ile aktif tonus hasıl edilmiş kurbağa mide kası dairevi şeritleri polivinilpirolidon (PVP) türlerinin (PVP-10, PVP-40, PVP-360) % 5 dekstroz veya % 0.9 NaCl solüsyonları içinde eritilerek hazırlanmış solüsyonları ile perfüze edilmek suretiyle muamele edildi. Aktif tonüs üzerinde PVP-360 ve PVP-10 içeren ortamların istatistiksel olarak anlamlı inhibe edici etkilerinin olduğu müşahede edildi. PVP-40'ın ise tonüs üzerinde istatistiksel olarak anlamlı inhibitör etkisi gözlenmedi.

Anahtar Sözcükler: PVP, elektriksel uyan, kurbağa mide kası

ABSTRACT

The effects of various polyvinylpyrrolidones (PVP-10, PVP-40 and

PVP-360) on the electrically induced active tone of frog circular stomach muscle preparations were investigated. These substances were dissolved either in % 5 dextrose or in % 0.9 NaCl solutions. Their final concentrations were % 0.5, % 1 and % 3 W/V. PVP-360 and PVP-10 significantly inhibited active tone of the strips whereas PVP-40 had no effect.

Key Words: PVP, electrical stimulation, frog stomach muscle.

Giriş

Bazı sentetik büyük moleküllü maddelerin solüsyonlarının dolaşan kan hacmindeki azalmayı telafi için plazma yerine kullanılabileceği bulunmuştur. Bunlardan ilki Birinci Dünya Savaşında kullanılmaya başlanılan gom arabik (akasya) olmuştur. Bu bitkisel polisakkaridin % 6'lık steril

* Prof. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

** Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

*** Dr. Öğr. Gör., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

**** Arş. Gör. Uzm., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

Kabul tarihi: 1.7.1992

solüsyonunun onkotik basıncı plazmanın onkotik basıncına aşağı yukarı eşittir. Fakat çeşitli organlarda depo edilerek onların fonksiyonunu bozması ve sık olarak alerjik reaksiyonlar oluşturması nedeniyle onun yerini bir süre sonra dekstranlar, polivinilpiralidon ve jelatin solüsyonları almıştır (Kayaalp 1988). Son iki maddenin kullanımından bazı sakıncaları nedeniyle büyük ölçüde vazgeçilmiştir. Denetüre jelatinden elde edilen polipeptidlerin çapraz bağlanması işlemi ile yan sentetik olarak hazırlanan polijelin de i.v. infüzyonla hipovolemi tedavisinde kullanılmak üzere son zamanlarda kullanıma arzedilmiştir (Kayaalp 1988). Bu cisim ayrıca cerrahide ekstrakorporeal dolaşıma tabi tutulan veya izole organların perfüzyonunda da kullanılmaya başlanılmıştır (Kayaalp 1988). Bu bulgular muvacehesinde, PVP'nin izole dokular üzerinde etkilerini araştırmanın ilginç olduğu düşünülmüştür. Bu amaçla izole doku olarak kurbağa midesinden hazırlanan dairevi şeritlerin kullanılması düşünülmüştür. Polivinilpiralidon (PVP) türleri (PVP-10, PVP-40 ve PVP-360) % 5 dekstroz veya % 0.9 NaCl solüsyonları içerisinde eritilerek hazırlanmış ve doku perfüzyonu için ilgili sistemler aracılığı ile tatbik edilmiştir. Çalışmanın ayrıntıları aşağıda sunulmuştur.

Materyal ve Metod

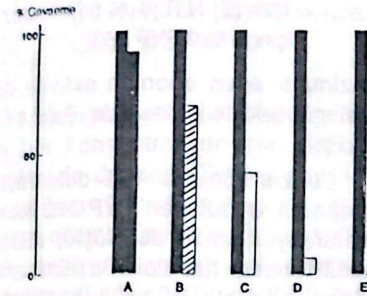
Araştırmamızda tatlı su kurbağalar kullanıldı. Kurbağalar Adana ili

çevresinden toplandı. Deneyler 25°C de yapıldı. Mide kası preparatı daha önceden çalışmalarımızda uyguladığımız metoda (Önder ve ark. 1985) göre hazırlandı. Sirküler istikamette kesilen mide kas şeritleri, içinde Ringer solüsyonu bulunan banyo ortamına yerleştirildi. Ortam oksijenlendirildi. Banyo sıvısı devamlı olarak Ringer solüsyonu ile infüze edildi. Infüzyon hızı dakikada 25-30 damla idi. Ringer solüsyonunun terkibi; NaCl 111.22, KCl 1.87, NaH₂PO₄ 0.08, CaCl₂ 1.08, NaHCO₃ 2.38 ve glukoz 11.1 mM idi. Ekilibriyum için 1 saat beklenildi. Daha sonra preparatta aktif tonüs oluşturmak için 90 dk süre ile doğru akımla elektriksel uyarı (1 Hz 20 V ve 1 msn) verildi. Elektriksel uyarı preparatta başlangıç kasılmasını takiben kararlı bir tonüs artışı hasil etti. Kayıtlar isli kimograf tanburu üzerinde yapıldı. Kararlı tonüs artışının 90 dk. süresince izlendiği bir seri kontrol deneyleri yapıldı. Bir başka grup deneylerde ise elektriksel uyarının hasil ettiği tonüs artışı ilk 45 dk. kaydedildikten sonra preparat % 0.9 NaCl veya % 5 dekstroz içerisinde alındı ve sonuncu solüsyonların tonüs artışı üzerindeki etkileri incelendi. Diğer grup deneylerde ise preparat 2ci 45 dk. da PVP-10, PVP-40 ve PVP-360 içeren % 0.9 NaCl veya % 5 dekstroz solüsyonları içerisinde alınmak suretiyle oluşan değişimler gözlemlendi. Bu tür deneylerde % 0.9 NaCl veya % 5 dekstrozu ortamda PVP-10, PVP-40 ve PVP-360'ın herbiri için (% 0.5, % 1 ve % 3)

konsantrasyonları oluşturuldu ve etkileri ayrı deney grupları kullanılmak suretiyle değerlendirildi. Ölçümler yapılırken elektriksel uyarı verilmeden 5 dakika önce kimograf çalıştırılarak teşkil edilen base-line esas alındı. Aktif tonüsün düzeyindeki değişimler bu baseline'e göre değerlendirildi. Ölçümlerde birim olarak mm kullanıldı. Elde edilen verilerin mukayesesi için Student's t testi uygulandı.

Bulgular

Kontrol deneyleri : Ringerli ortamda preparatların elektriksel uyarı ile oluşan aktif tonüsleri 90 dk.lık süre boyunca önemli bir değişme

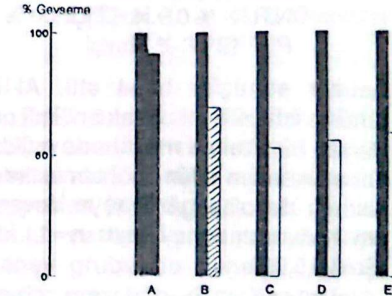


Şekil 1. Elektriksel olarak uyarılan kurbağa mide kası şeritleri. (A) Normal Ringer (N.R.), (B) N.R. + %0.9 NaCl, (C) N.R. + %0.9 NaCl içinde % 0.5 PVP 360, (D) N.R. + % 0.9 NaCl içinde % 1 PVP 360, (E) N.R. + %0.9 NaCl içinde % 3 PVP 360

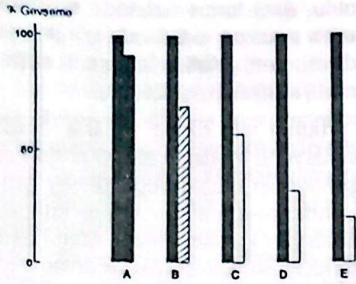
göstermeksizin aynı düzeyde idame oldu. Aktif tonüs üzerinde inzimam eden spontan aktivite de görülmeye devam etti. Kullanılan şerit sayısı n=13 idi (Şekil 1,2,3,4,5,6 A).

İkinci 45 dk'da % 0.9 NaCl solüsyonu içerisinde alınan mide kas şeritlerinin oluşturduğu deney grubunda preparat ile bahis konusu solüsyon içerisinde alma işlemi aktif tonüste istatistiksel olarak anlamlı olmayan azalmaya neden oldu; ayrıca inzimam eden spontan aktivite tedricen azaldı. Burada kullanılan şerit sayısı n=7 idi (Şekil 1,2,3 B).

İkinci 45 dk'da şeritleri % 5 dekstroz solüsyonu içine alma işlemi de



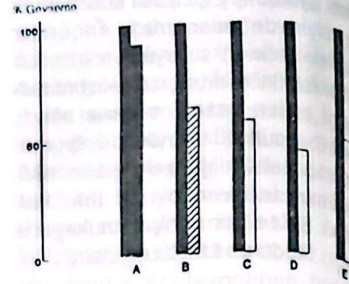
Şekil 2. Elektriksel olarak uyarılan kurbağa mide kası şeritleri. (A) Normal Ringer (N.R.), (B) N.R. + % 0.9 NaCl, (C) N.R. + % 0.9 NaCl içinde % 0.5 PVP 40, (D) N.R. + % 0.9 NaCl içinde % 1 PVP 40, (E) N.R. + % 0.9 NaCl içinde % 3 PVP 40



Şekil 3. Elektriksel olarak uyarılan kurbağa mide kası şeritleri. (A) Normal Ringer (N.R.), (B) N.R. + % 0.9 NaCl, (C) N.R. + % 0.9 NaCl içinde % 0.5 PVP 10, (D) N.R. + % 0.9 NaCl içinde % 1 PVP 10, (E) N.R. + % 0.9 NaCl içinde % 3 PVP 10

benzer sonuçlar hasil etti. Aktif tonüste istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma müşahede edildi, ancak inzimam eden spontan aktivite kısmen de olsa görülmeye devam etti. Kullanılan deney sayısı n=11 idi (Şekil 4,5,6 B).

PVP-360 içeren % 0.9 NaCl solüsyonu içerisinde alınan mide şeritlerinde PVP-360'ın artan konsantrasyonları (%0.5, % 1 ve % 3) kullanıldı ve her konsantrasyon ayrı deney grubunda denendi. Deney sayıları sırası ile n=9, n=7, n=5 idi. PVP-360 içeren ortamlar Ringer içeren kontrol grubuna göre aktif tonüste belirgin inhibisyonlara neden oldu ($p < 0.005$, $p < 0.001$ ve $p < 0.02$).



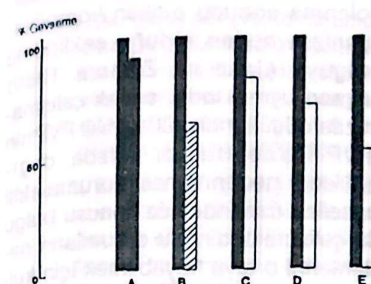
Şekil 4. Elektriksel olarak uyarılan kurbağa mide kası şeritleri. (A) Normal Ringer (N.R.), (B) N.R. + % 5 Dekstroz, (C) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 0.5 PVP 360, (D) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 1 PVP 360, (E) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 3 PVP 360

Inzimam eden spontan aktivite de belirgin şekilde inhibe oldu (Şekil 1 C, D, E).

Benzer sonuçlar % 5 dekstrozlu ortamda uygulanan PVP-360 konsantrasyonları ile de oluştu; ancak aktif tonusta hasil olan azalmaların daha az belirgin şekilde olduğu müşahede edildi ($p < 0.02$, $p < 0.02$ ve $p < 0.05$).

Inzimam eden spontan aktivitede inhibisyon hasil oldu. Deney sayıları sırası ile n=7, n=5 ve n=7 idi (Şekil 1 C, D, E).

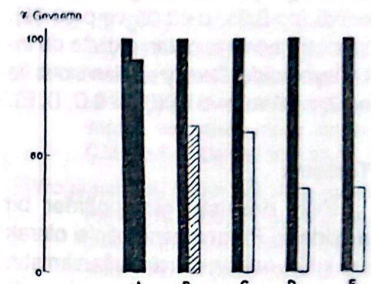
PVP-40 içeren % 0.9 NaCl solüsyonu içerisinde alınan mide şeritlerinde PVP-40'ın artan konsan-



Şekil 5. Elektriksel olarak uyarılan kurbağa mide kası şeritleri. (A) Normal Ringer (N.R.), (B) N.R. + % 5 Dekstroz (C) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 0.5 PVP 40, (D) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 1 PVP 40, (E) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 3 PVP 40

trasyonları (%0.5, %1 ve %3) kullanıldı ve her konsantrasyon ayrı deney grubunda denendi. Deney sayıları sırası ile n=7, n=6 ve n=5 idi. PVP içeren ortamlarda Ringer içeren kontrol grubuna göre inhibisyon görülmeyişi ($p > 0.10$, $p > 0.05$ ve $p > 0.05$; Şekil 2 C, D, E).

Benzer sonuçlar % 5 dekstrozlu ortamda uygulanan PVP-40 konsantrasyonları ile oluştu; aktif tonusta hasil olan azalmaların da daha az belirgin şekilde olduğu müşahede edildi ($p > 0.05$, $p > 0.02$ ve $p > 0.01$; Şekil 5 C, D, E). Inzimam eden spontan aktivitede de inhibisyon hasil oldu. Deney sayıları sırası ile n=6, n=9 ve n=9 idi.



Şekil 6. Elektriksel olarak uyarılan kurbağa mide kası şeritleri. (A) Normal Ringer (N.R.), (B) N.R. + % 5 Dekstroz, (C) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 0.5 PVP10, (D) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 1 PVP 10, (E) N.R. + % 5 Dekstroz içinde % 3 PVP 10

PVP-10 içeren % 0.9 NaCl solüsyonu içerisinde alınan mide şeritlerinde PVP-10'un artan konsantrasyonları (% 0.5, % 1 ve % 3) kullanıldı ve her konsantrasyon ayrı deney grubunda denendi. Deney sayıları sırası ile n=6, n=7 ve n=5 idi. PVP-10 içeren ortamlar Ringer içeren kontrol grubuna göre aktif tonüste belirgin inhibisyonlara neden oldu ($p < 0.02$, $p < 0.001$ ve $p < 0.001$, Şekil 3 C, D, E).

Benzer sonuçlar % 5 dekstrozlu ortamda uygulanan PVP-10 konsantrasyonları ile de oluştu, ancak aktif tonusta hasil olan azalmaların daha

az belirgin şekilde olduğu müşahede edildi ($p>0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.05$). İnzimam eden spontan aktivite de inhibisyon oldu. Deney sayılan sırası ile $n=7$, $n=6$ ve $n=6$ idi (Şekil 6 C, D, E).

Tartışma

PVP, dekstran gibi polimer bir maddedir. Plazma genişleticisi olarak i.v. infüzyonla verilerek kullanılmıştır. Plazma ve kan kaybı durumlarında düşmüş olan kan basıncını yükseltebilir ve dolaşım bozukluklarını düzeltebilir. Değişik PVP maddeleri vardır, bunlardan molekül ağırlıkları nisbeten küçük olanlar büyük ölçüde böbreklerden itrah edilerek elimine edilirler (Jose ve Zamora 1986). Molekül ağırlığı 70.000'in üstünde olan PVP'ler kısmen retiküloendotelial sistem tarafından fagosite edilir, ancak böbrekle itrah bu bileşikler için de önemini korur.

Çalışmamızda değişik molekül ağırlığı olan PVP'lerin (PVP-10, PVP-40 ve PVP 360) her birinin (% 0.5, % 1 ve % 3) konsantrasyonları % 0.9 NaCl ve % 5 dekstrozu ortamlarda uygulanarak etkileri araştırılmıştır. Aktif baseline üzerinde PVP-360 ve PVP-10 içeren ortamları istatistiksel bakımdan anlamlı şekilde gelişen inhibe edici etkileri olduğu müşahede edilmiştir. PVP-40 ise tonüsü bir miktar inhibe etmiş olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu bulgular yüksek molekül ağırlıklı PVP'nin plazma genişleticisi

olarak kullanıldığında organlarda depolanma sonucu biriken komplikasyonlara neden olduğu şeklindeki bulguya (Jose ve Zamora 1986) kısmen uymaktadır; ancak çalışmamızda düşük molekül ağırlıklı PVP'nin (PVP-10)'de benzer tarzda değişikliklere neden olması durumu aktif baseline üzerinde söz konusu bulgu ile çelişmektedir. Bu durumların nedenlerini ortaya koyabilmek için kullandığımız mide şeritlerinde PVP'li ortama maruz kaldıktan sonra gelişmesi muhtemel yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin olup olmadığını saptamak gerekir. Zira literatürde (Wrogemann ve ark 1985) çeşitli dokulardan izole edilen mitokondrilerde PVP maddesinin solunum inhibisyonu yaptığı ve bu durumun doku normal ortama alındığı zaman düzeldiği müşahede edilmiştir. Buna ilave olarak bazı ultrastrüktürel değişiklikler de gözlemlenmiştir. Ayrıca çeşitli PVP maddelerinin doku tarafından alınması (uptake) durumlarının da değerlendirilmesi gerekir. Bir çalışmada (Clarke ve Hardy 1970) muhtemel deney hayvanlarının barsak dokularında PVP uptake'i incelenmiş ve elde edilen sonuçlar kaydedilmiştir, bu uptake'le beraber villus dokusunun epitel hücrelerinde vakuollerin olduğu mikroskobik olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, araştırmanın daha bilimsel yorumlanması için fonksiyonel ve morfolojik düzeyde ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Clarke RM, Hardy RN (1970). Structural changes in the small intestine associated with the uptake of polyvinylpyrrolidone by the young ferret, rabbit, guinea-pig, cat and chicken. *J.Physiol.* 209: 669-87.
- Jose L, Zamora MD (1986). Chemical and Microbiol Characteristics and Toxicity of Povidon-Iodine Solutions. *The American Journal of Surgery.* 151, 400-4.
- Kayaalp SO (1988). Plazma genişletici solüsyonlar. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* Cilt 2. 1457-1467.

- Önder S, Şingirik E, Demircioğlu Z, Baysal F (1985). Kurbağa mide kasından hazırlanan dairesel kas şeritlerinin elektriksel uyarıya cevapları ve kalsiyumsuz ortam. *Ç.Ü. Tıp Fak. Dergisi* 10: 113-9.
- Wrogemann K, Nysten EG, Adamson I, Pande SV (1985). Functional Studies on in situ-like mitochondria isolated in the presence of polyvinylpyrrolidone. *Biochimica et Biophysica Acta* 806: 1-8.

İZOLE CİVCİV AORTA ŞERİTLERİNİN BAZI FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

SOME PHARMACOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE ISOLATED AORTIC STRIPS OF CHICKENS

Cemil GÖÇMEN*** B.Faruk ERDEN**** Ergin ŞİNGİRİK**
Atilla DİKMEN** Firuz BAYSAL*

ÖZET

Bu çalışmada izole civciv aort şeritlerinde norepinefrine bağlı kontraktürün karakteristik görünümü ve norepinefrin ile aktif tonüs verilmiş aynı doku üzerindeki asetilkolin, NaNO₂ ve papaverinin hasil ettiği gevşemeler, cevabın gelişme hızı yönünden değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Nitrik oksid, asetilkolin, vazodilatasyon, izole aort şeritleri.

ABSTRACT

In the present study, the characteristic feature of norepinephrine-induced contracture on the isolated aortic strips of chickens and also the vasodilatory effects of acetylcholine, NaNO₂ and papaverine on the same tissue precontracted with norepi-

nephine were considered in respect to the development rate of the responses.

Key Words: Nitric oxide, acetylcholine, vasodilatation, isolated aortic strips.

Giriş

Tavşan ve civcivlere yüksek doz kolesterol verilme suretiyle ateroskleroz oluşturma mümkün olabileceği literatürde kaydedilmiştir (Aksulu ve ark. 1986; Verbeuren ve ark. 1986). Civciv bu amaç için seçildiğinde, aterosklerotik damar yapısının in vitro farmakolojik incelenmesinde model olarak ana pulmoner arterin kullanılması tercih edilmiştir. Ancak konumu ve yapısal özelliği gözönüne alındığında civciv aortasının da farmakolojik değerlendirme materyali

Bu çalışma Ç.Ü. Araştırma Fonu (Proje No: TF 9011) tarafından desteklenmiştir

- * Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
 - ** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
 - *** Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
 - **** Dr., İnönü Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
- Kabul tarihi: 4.8.1992

olarak elverişli bir duruma sahip olabileceği düşünülebilir.

Çalışmamızın amacı bu preparatta-ki farmakolojik özelliklerin bazı yönlerini incelemektir.

Materyal ve Method

Çalışmamızda her iki cinsten 14-40 günlük ve 120-450 g ağırlığı olan civcivler kullanıldı. Abdominal veya torakoabdominal aorta segmentleri dekapitasyon işleminden hemen sonra kesilip çıkarıldı, konnektif doku ve yağ dokusu gibi fazlalıklardan temizlendi ve segmentler 2-2.5 mm genişlik ve 2-2.5 cm uzunluğunda spiral şerit haline getirildi. Bu şekilde elde edilen preparat içerisinde Krebs solüsyonu (mM olarak NaCl 118.3, KCl 4.7, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.2, KH₂PO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, Glucose 10.6 ve μ M olarak askorbik asid 56.7, Kalsiyum EDTA 13.35) içeren ısı 37°C ile sabit tutulan ve pH'sı Glutamik asid ile 7.4'e ayarlanmış ortama izometrik veya izotonik olarak asıldı. Bu kayıtlar için izometrik veya izotonik çevirici kullanıldı ve kayıtlar 2 kanallı bir poligrafın (Gemini 7070) kağıdı üzerine yapıldı. İzometrik kayıt sistemi kullanıldığında preparat üzerine 0.5 g inişiyel gerilim uygulandı. İzotonik kayıt sistemi ile çalışılan deneylerde ise preparat 0.7 g ağırlığa maruz bırakıldı. İzotonik çeviricinin bağlandığı preamplifier'in duyarlılığı 5'e (x50 büyütme) ayarlandı. Ekilibriyum için 1 saat beklenildi. Norepinefrin değişik konsantrasyonlarda (10⁻⁶, 10⁻⁷,

5x10⁻⁸ M) uygulandı ve oluşan izometrik ve izotonik kontraktürün seyri takiben 1 saat izlendi. Bazı deneylerde dokunun kontraktürü hasıl etme kapasitesini değerlendirmek için iki kez noradrenalin uygulandı. Böylece kontrol grupları oluşturuldu.

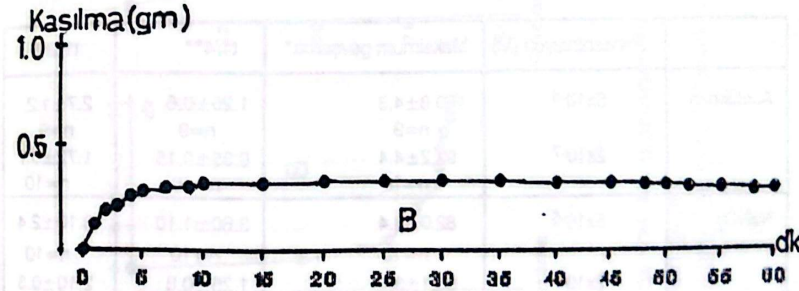
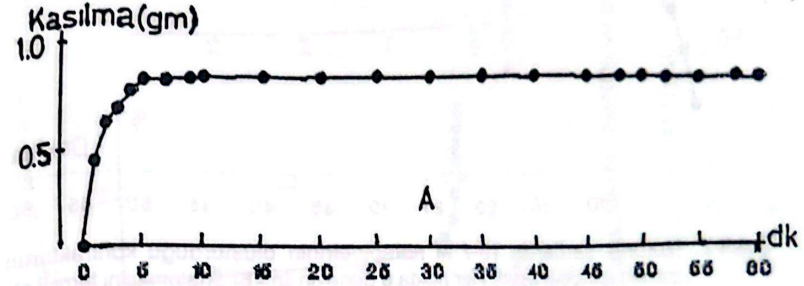
İzotonik şartlarda kontraktürü hasıl ettirmek suretiyle aktif tonus verilen dokularda asetilkolin'in muhtelif konsantrasyonlarının (5x10⁻⁸ ve 2x10⁻⁷ M) gevşetici etkileri incelendi. Burada asetilkolin etkisinin seyri 20 dakika izlendi. Aktif tonüsde %25 ve %50 azalma oluncaya kadar geçen süre dakika olarak saptandı ve t_{1/4} ve t_{1/2} olarak ifade edilen bu değerlerin ortalamaları (\pm SE) hesaplandı. Ayrıca, her konsantrasyonun 20 dakikalık süre zarfında eriştiği maksimum gevşemeler aktif tonusun %'si olarak belirlendi ve ortalamaları (\pm SE) hesap edildi. Benzer işlemler sodyum nitrit ve papaverin için de yapıldı. Birinci maddenin 5x10⁻⁵ ve 2x10⁻⁴ M, ikinci maddenin ise 10⁻⁵ M konsantrasyonları kullanıldı. Etkisi araştırılan maddelerin her konsantrasyonu için ayrı bir grup oluşturuldu.

Norepinefrin tartarat, asetilkolin klorür ve papaverin klorür Sigma firmasından satın alındı, sodyum nitrit ise Merck firmasından temin edildi. Bütün maddeler suda eritildi. İlk 2 maddenin stok solüsyonları pH'sı 3 olan distile su içinde hazırlandı. Ortama ilave edilecek olan dilüe ilaç solüsyonları deney günü taze olarak hazırlandı.

Bulgular

Norepinefrin izole civciv aorta şeritlerinde başlangıçta nispeten yavaş gelişen ve daha sonra kararlı

bir seyir gösteren tonik kontraktüre neden oldu. İzometrik ve izotonik kontraktürler görünüm olarak birbirlerine benzemekte idiler (Şekil 1 A ve B,

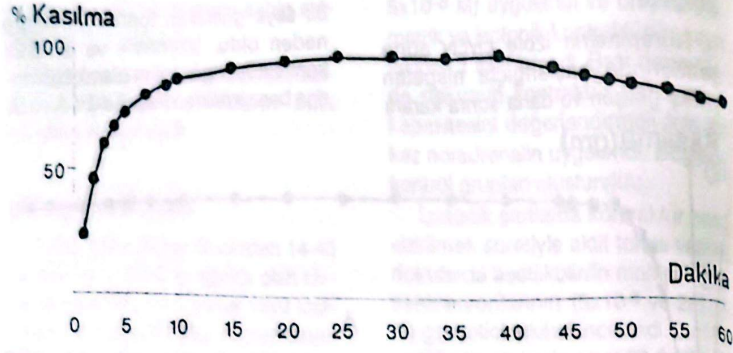


Şekil 1. İzometrik şartlarda 10⁻⁶ M norepinefrinin oluşturduğu kontraktürün zaman içindeki seyri. Her nokta 32 deneyin (n=32) ortalamasını temsil etmektedir

A: Birinci norepinefrin uygulamasına verilen cevap

B: Doku yıkanıp bir saat beklendikten sonra, ikinci kez aynı konsantrasyonda norepinefrin uygulanmasına verilen cevap

İkinci uygulamada kontraktürün genel görünümünde bir değişiklik olmamakla birlikte kasılma gücünde belirgin azalma gözlenmektedir



Şekil 2. İzotonik şartlarda 10^{-7} M norepinefrinin oluşturduğu kontraktürün zaman içindeki seyri. Her nokta 6 deneyin ($n=6$) ortalamasını temsil etmektedir. Kırkıncı dakikadan sonra kasılma boyunda bir miktar azalma görülmektedir

şekil 2). İkinci norepinefrin uygulaması da birinci uygulamada oluşan izometrik kontraktüre benzeyen kont-

raktür hasil etti, ancak kontraktürün amplitidünde bir miktar azalma gözlemlendi (Şekil 1 B). İzometrik kayıtlar

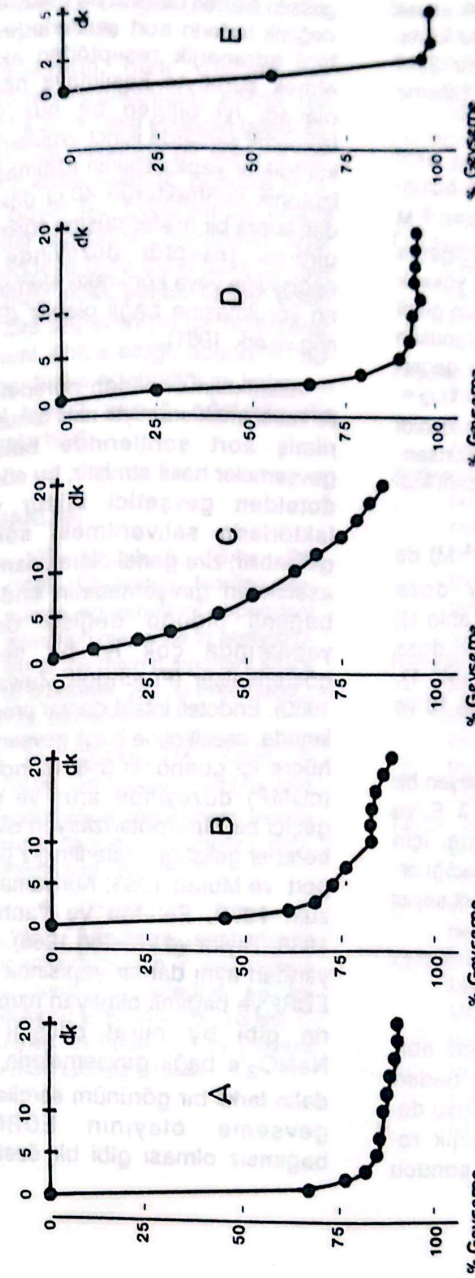
Tablo 1. Asetilkolin, NaNO_2 ve papeverin etkileriyle ilgili parametreler (Maksimum gevşeme, $t_{1/4}$ ve $t_{1/2}$)

	Konsantrasyon (M)	Maksimum gevşeme*	$t_{1/4}^{**}$	$t_{1/2}^{**}$
Asetilkolin	5×10^{-6}	90.8 ± 4.3 $n=9$	1.20 ± 0.6 $n=9$	2.7 ± 1.2 $n=9$
	2×10^{-7}	92.2 ± 4.4 $n=10$	0.35 ± 0.15 $n=10$	1.72 ± 0.7 $n=10$
NaNO_2	5×10^{-5}	82.0 ± 3.4 $n=10$	3.80 ± 1.10 $n=10$	8.10 ± 2.4 $n=10$
	2×10^{-4}	95.1 ± 3.7 $n=12$	1.25 ± 0.8 $n=12$	2.10 ± 0.3 $n=12$
Papaverin	10^{-5}	100 ± 0 $n=6$	0.45 ± 0.07 $n=6$	1.30 ± 0.2 $n=6$

* Noradrenalin kontraktürünün (aktif tonusun) %'si olarak ifade edilmiştir

** Dakika olarak ifade edilmiştir

n Değerlendirilen şerit sayısını göstermektedir



Şekil 3. İzotonik şartlarda 5×10^{-8} M norepinefrin ile aktif tonüs verilen şartlarda asetilkolin, NaNO_2 ve papaverin ile gelişen cevapların grafiği
A: 2×10^{-7} M Asetilkolin; B: 5×10^{-8} M Asetilkolin; C: 5×10^{-5} M NaNO_2 ; D: 2×10^{-4} M NaNO_2 ; E: 10^{-5} M Papaverin

için 32 şerit kullanıldı. İzotonik olarak kaydedilen kontraktürlerde 40'nci dakikadan sonra bir azalma oldu (Şekil 2). Burada 6 şerit üzerinde çalışma yapıldı.

Norepinefrin ile önceden aktif tonüs verilmiş doku şeridinin bulunduğu ortama asetilkolin (5×10^{-8} M veya 2×10^{-7} M) ilave edildiğinde gevşeme oluştu. Gevşeme yüksek dozda biraz daha belirgin hale geldi (Şekil 3 A, B). Özellikle aktif tonüsün % 25 ve % 50 azalması için geçen süreler ($t_{1/4}=0.35+0.15$, $t_{1/2}=1.72+0.7$) bağımlı bir şekilde kıaldı (Tablo 1). Deneylerde her konsantrasyon için sırası ile 9 ve 10 şerit kullanıldı.

NaNO_2 (5×10^{-5} ve 2×10^{-4} M) de gevşeme oluşturdu. Olay doza bağımlı idi (Şekil 3 C, D ve Tablo 1); özellikle $t_{1/4}$ ve $t_{1/2}$ değerleri doza bağımlı bir şekilde kıaldı (Tablo 1). Kullanılan şerit sayısı sırası ile 10 ve 12 idi.

Papaverin (10^{-5} M) hızlı gelişen bir gevşeme oluşturdu (Şekil 3 E ve Tablo 1); tek doz kullanıldığı için olayın doza bağımlı olup olmadığı ortaya konamadı. Kullanılan şerit sayısı 6 idi.

Tartışma

Norepinefrin'in izole civciv aort şeritlerinde kastırıcı etkiye neden olması bu maddenin sözkonusu dokuda bulunan alfa adrenerjik reseptörler ile etkileşmesi sonucu

gelişen bir etki olabilir. Bu maddenin, değişik türlerin aort şeritlerinde alfa türü adrenerjik reseptörleri aktive etmek suretiyle kasılmaya neden olacağı iyi bilinen bir husustur. İzometrik şartlarda ikinci uygulamada kontraktür yapıcı etkinin azalması ve izotonik kontraktürün 40.cı dakikadan sonra bir miktar düşme eğilimine girmesi reseptör düzeyinde bir değişikliğe veya kontraktil elementlerin yorulmasına bağlı olabilir (Bulbring ve ark. 1981).

Asetilkolin önceden norepinefrin ile kastırılmak suretiyle aktif tonüs verilmiş aort şeritlerinde belirgin gevşemeler hasil etmiştir; bu etki endotelden gevşetici faktör veya faktörlerin saliverilmesi sonucu gelişebilir; zira genel olarak damarda asetilkolin gevşemesinin endotele bağımlı olduğu değişik damar yapılarında çok iyi bir şekilde gösterilmiştir (Furchgott, Zawadzki, 1980). Endoteli intakt damar preparatlarında, asetilkoline bağlı gevşemenin hücre içi guanosin 3'-5' monofosfat (cGMP) düzeyinde artış ve güçlü geçici bir hiperpolarizasyon olayı ile beraber geliştiği gösterilmiştir (Rapoport ve Murad 1983; Kuriyama, Suzuki 1978; Feletou ve Vanhoutte 1988; Taylor ve Weston 1988). Diğer yandan aynı damar yapısında etkisi EDRF'ye bağımlı olmayan nitrogliserin gibi bir nitrat bileşiği olan NaNO_2 'e bağlı gevşemelerin biraz daha farklı bir görünüm sergilemesi, gevşeme olayının EDRF'den bağımsız olması gibi bir özelliğine

bağlı olabilir (Angus ve ark. 1986; Furchgott 1983).

Papaverin hızlı gelişen bir gevşeme sergilemiştir; ancak tek dozun kullanılması etkisinin genel karakteristiği hakkında bir sonuca varmamızı kısıtlamaktadır. Bununla beraber, böyle bir görüntünün ortaya çıkması sözkonusu maddenin diğer iki maddeye göre daha farklı bir mekanizmayı aktive etmesi ile izah edilebilir. Zira papaverin'in fosfodiesteraz enzimini inhibe ettiği, adenozin "uptake"ini bloke edebildiği ve kalsiyum kanal blokajı yaptığı gösterilmiştir (Kayaalp 1990).

KAYNAKLAR

- Aksulu HE, Cellek S, Türker RK (1986). Cholesterol feeding attenuates endothelium-dependent relaxation response to acetylcholine in the main pulmonary artery of chickens. *Eur. J.Pharmacol.*, 129: 397-400.
- Angus JA, Cocks TM, Satoh K (1986). α_2 Adrenoreceptors and endothelium-dependent relaxation in canine large arteries. *Br.J. Pharmacol.*, 88: 767-77.
- Bulbring E, Ohashi H, Tomita T (1981). Adrenerjik mechanisms in smooth muscle, in assessment of current knowledge. ed. by Bulbring E, Brading AF, Tomita T, Jones NA Published by Edward Arnold Ltd., pp 219-48.

- Feletou M, Vanhoutte PM (1988). Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br.J.Pharmacol.*, 93:515-24.
- Furchgott RF (1983). Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circulation Research*, 53:557-73.
- Furchgott RF, Zawadzki JV (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288: 373-6.
- Kayaalp SO (1990). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, sayfa 1151, Feryal Matbaası, Ankara.
- Kuriyama H, Suzuki H (1978). The effect of acetylcholine on the membrane and contractile properties of smooth muscle cells of the rabbit superior mesenteric artery. *Br. J.Pharmacol.*, 64: 493-501.
- Rapoport RM, Murad F (1983). Agonist-induced endothelium-dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cGMP. *Circ.Res.*, 52: 352-7.
- Taylor SG and Weston AH (1988). Endothelium-derived hyperpolarizing factor: a new endogenous inhibitor from the vascular endothelium. *TIPS*, 9: 272-4.
- Verbeuren TJ, Jordaens FH, Zonnekeyn LL, Van Hove CE, Coene MC, Herman AG (1986). Effect of hypercholesterolemia on vascular reactivity in the rabbit. *Circulation Research*, 58 (4): 552-64.

KURBAĞA ALT ÖZOFAGUS DAİREVİ SEGMENTLERİNDE BAZI SPAZMOLİTİK CİSİMLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ İLE İLGİLİ BİR ÇALIŞMA

A STUDY ABOUT THE EFFECTS OF SOME SPASMOLYTIC AGENTS ON FROG LOWER OESOPHAGEAL CIRCULAR STRIPS

Atilla DİKMEN** Ergin ŞİNGİRİK** Serpil ÖNDER**
Naciye YAKTUBAY**** Faruk ERDEN*** Firuz BAYSAL*

ÖZET

Kurbağa alt özofagus dairevi şeritlerinde karbakolle oluşturulan kontraktür üzerinde muhtelif spazmolitik cisimlerin (skopolamin, atropin ve papaverin) etkileri araştırıldı. (Uygulamalar tek dozlar halinde veya kümülatif teknik kullanılarak yapıldı. Her iki durumda da oluşan gevşetici cevaplar doza bağımlı idi. Tek doz tekniği kullanılan deneylerde, bahis konusu cisimlerin $t_{1/4}$, $t_{1/2}$ değerleri; kümülatif teknik kullanılan deneylerde ise EC_{50} , pD_2 ve potens'leri saptandı, gevşetici etkinlikleri sırası ile skopolamin > atropin >> papaverin olarak bulundu.

Anahtar Sözcükler: Özofagus, skopolamin, atropin, papaverin.

ABSTRACT

In this study the relaxant actions of various spasmolytic agents on carbachol-induced contracture of frog lower esophageal circular strips were investigated. Single or cumulative dose techniques were used. Responses were dose-dependent. In trials using a single dose technique $t_{1/4}$ and $t_{1/2}$ values were determined. In the trials in which cumulative dose application was used, EC_{50} , pD_2 and potencies were calculated. The order of potencies of the drugs was found to be as: scopolamine > atropine >> papaverine.

Key Words: Esophagus, scopolamine, atropine, papaverine.

- * Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
** Doç. Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
*** Arş.Gör.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
**** Mast.Öğr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 11.9.1992

Giriş

Kurbağa yukarı özofagus dairevi şeritleri üzerinde daha önce yapılan farmakolojik çalışmalar ilginç sonuçlar vermiştir. Preparatın elektriksel olarak uyanılması gevşemeye neden olmuş ve cevap ouabain tarafından inhibe edilmiştir (Şingirik ve ark. 1987). Dokuda karbakol ile aktif tonus oluşturulduktan sonra elektriksel uyarının neden olduğu gevşeme lokal anesteziyelerden etkilenmemiş fakat dış ortamdaki Na⁺ konsantrasyonunun azaltılması cevabı bloke etmiştir (Erden ve ark. 1991). Aynı preparat K⁺ içeriği yüksek dış ortama alındığında, K⁺ konsantrasyonuna bağımlı gevşemeler gözlenmiştir (Aksu ve ark. baskıda).

Ön deneylerde kurbağa alt özofagus segmentinin farmakolojik yönden incelenmesinin de ilginç olabileceği izlenimi edinilmiştir. Aşağıda sonuçları sunulan çalışmada, karbakol ile aktif tonüs oluşturulan sözkonusu şeritlerde atropin, skopolamin ve papaverine bağlı olarak gelişen cevaplar karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Deneylerde, deserebrasyon işleminden sonra medulla spinalisi tahrip edilen tatlı su kurbağaları (*Rana pipiens*) kullanıldı. Özofagusun alt ucundan halka şeklinde bir segment çıkarıldı. Longitudinal yönde bir keski yapılmak suretiyle 1.5-2 cm uzunluğunda ve 0.5 cm eninde şerit haline getirildi. Preparat devamlı olarak oksijenlendirilen ve

Ringer solüsyonu (NaCl 102.5, KCl 2.6, CaCl₂ 1.8, NaHCO₃ 1.2 ve Glukoz 2.77 mM) içeren organ banyosuna 0.5 g tansiyon altında asıldı. Ortamın ısısı 25°C'de sabit tutuldu. Bir saatlik ekilibriyum periyodundan sonra kas boyundaki değişimler izotonik bir levye aracılığı (x-8-10 büyütme) ile isli kağıt üzerine yazdırıldı. Karbakol (0.1 mikrogram/ml) içeren fizyolojik solüsyonun ortama alınması ile oluşan kontraktürün seyri 60 dk. izlenmek sureti ile kontrol grubu oluşturuldu. Diğer deneylerde ise karbakol ile muameleyi müteakip oluşan kontraktürün 10.cu dakikasında ortama atropin, skopolamin veya papaverin ilave edildi. Tek doz veya kümülatif doz uygulaması yapıldı. İlk durumda, ilave edilen cismin etkisi konsantrasyon değişikliği olmaksızın 50 dk. izlendi. Kümülatif uygulamada ise, her doz ilavesi ile temas süresi 10 dk. olmak kaydı ile, gittikçe artan konsantrasyonlarda 4 doz ilavesi yapıldı. Skopolamin 10⁻⁹, 5x10⁻⁹, 10⁻⁸ ve 5x10⁻⁸ M; atropin 10⁻⁸, 5x10⁻⁸, 10⁻⁷ ve 5x10⁻⁷ M ve papaverin 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarda kullanıldı. Her deneyde, karbakol tatbikinden önce şeritlerin bazal tonüsü 5 dakika kaydedildi.

Karbakolün neden olduğu kontraktürün boyuna eşit gevşetici etkinlik % 100 olarak kabul edildi ve spazmolitik cisimlerin çeşitli konsantrasyonlarına bağlı olarak gözlenen gevşemelerin derecesi karbakol kontraktür boyunun %'si olarak ifade edil-

di. Skopolamin, atropin ve papaverin aktif tonüs üzerinde doğrudan gevşeme tarzında cevap oluşturdularından, agonist gibi düşünüldü. EC₅₀ ve pD₂ değerleri hesaplandı. Skopolamin 1 kabul edilerek nisbi potensler hesaplandı. Birinci grup deneylerde cevapların gelişme hızının bir ölçüsü olarak % 25, % 50, % 75 ve % 100'e erişmesi için geçen süreler (sırası ile t_{1/4}, t_{1/2}, t_{3/4} ve t) belirlendi.

Ortalama değerler ve standart hatalar Casio fx-19 scientific calculator yardımı ile saptandı. Karşılaştırmalar için eşleştirilmemiş Student's t testi kullanıldı.

Deneylerde kullanılan karbakol klorür, papaverin hidroklorür, skopolamin hidrobromür Sigma, atropin sülfat Merck firmasından satın alındı.

Bulgular

Karbakol kontraktürü: Kontrol grubunda oluşturulan kontraktürün boylarının ortalama değerleri 10.dakikadan itibaren 10'ar dakika aralıklarla hesaplandığında, elde edilen değerler kontraktür boyunun zamana bağımlı olarak anlamlı bir

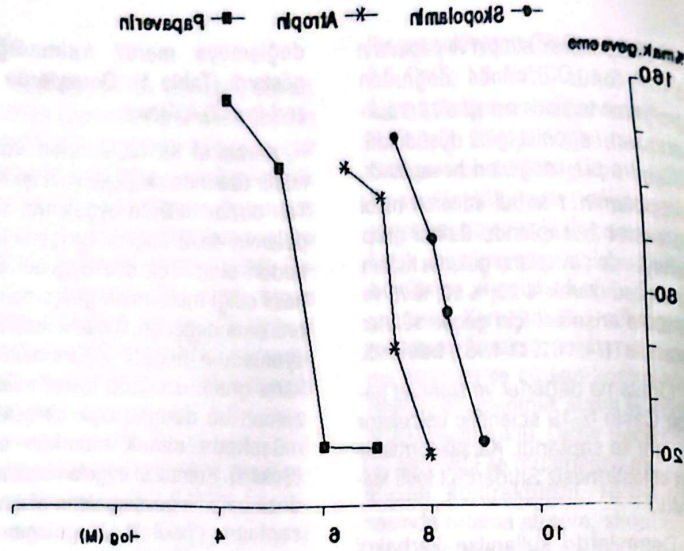
değişmeye maruz kalmadığını gösterdi (Tablo 1). Deneylerde 12 şerit (n=12) kullanıldı.

Karbakol ile oluşturulan kontraktür üzerinde skopolaminin etkileri: Tek dozlar halinde uygulanan skopolamin doza bağımlı gevşemelere neden oldu. Tek doz uygulamanın hasil ettiği maksimum gevşemelerin ortalama değerleri, molar konsantrasyonlarının negatif logaritmalarına karşı grafik üzerinde işaret edildiği zaman bu durumu açık bir şekilde müşahade etmek mümkün oldu (Şekil 1). Kümülatif uygulamalarda da doza bağımlı gevşemelerin oluştuğu saptandı (Şekil 2). Uygulanan en yüksek kümülatif dozun ulaştığı % maksimum gevşeme % 125 idi (Tablo 2). Gevşeme ile ilgili değerler doza bağımlı bir görünüm sergiliyordu. Tek doz uygulamalarda % 100 gevşemenin 1/4 ve 1/2'ye ulaşması için geçen zaman (t_{1/4}, t_{1/2}) hesaplandığında da doza bağımlılık olayının oluştuğu gözlemlendi (Tablo 2). t_{1/4}, t_{1/2}, t_{3/4} ve t değerleri kullanılan dozlar gözönüne alınarak grafik üzerine log (dk)'a karşı işaretlendiğinde oluşan eğrilerin doz

Tablo 1. Karbakol kontraktürünün tonik fazdaki seyri ile ilgili ortalama değerler * (±SE)

10 dk	20 dk	30 dk	40 dk	50 dk
53.33±5.23	53.58±5.37	52.41±5.41	51.91±5.47	50.66±5.36

* Ortalama değerler mm olarak kaydedilmiştir.

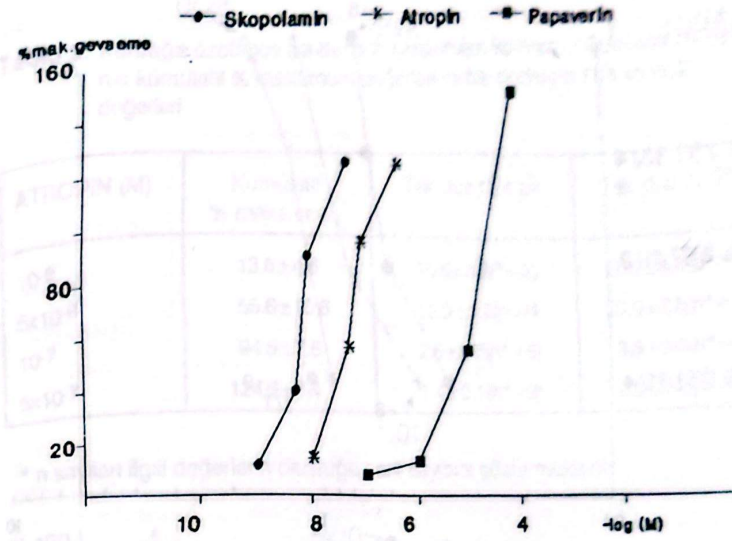


Şekil 1. Kurbağa Özofagus şeritlerinde (0.1 mikrogram/m1.) karkakol ile hasil edilen kontraktür üzerinde Skopolamin 10^{-9} , 5×10^{-9} , 10^{-8} ve 5×10^{-8} M) Atropin (* 10^{-8} , 5×10^{-8} , 10^{-7} ve 5×10^{-7} M) ve Papaverin (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M)'in tek doz uygulamaları

artırıldıkça sola kaydığı saptandı (Şekil 3). Bu durum da t değerlerinin doza bağımlı olduğunun başka bir delili idi. Tek doz uygulamalarında kullanılan şerit sayıları, 10^{-9} , 5×10^{-9} , 10^{-8} ve 5×10^{-8} M konsantrasyonları için sırası ile 12 (n=12), 11 (n=11), 12 (n=12) ve 12 (n=12) idi. Kümülatif uygulama ise 10 (n=10) şerit üzerinde yapıldı.

Karbakol ile oluşturulan kontraktür üzerine atropinin etkileri: Tek dozlar halinde uygulanan atropin de doza bağımlı gevşemelere neden oldu. Tek doz uygulamalarının hasil

ettiği maksimum gevşemelerin ortalamaları molar konsantrasyonlarının negatif logaritmalarına karşı grafik üzerinde işaret edildiği zaman bu durumu açık bir şekilde müşahade etmek mümkün oldu (Şekil 1). Kümülatif uygulamalarda da doza bağımlı gevşemelerin olduğu saptandı (Şekil 2). Ancak her iki grafikte atropin eğrisinin daha sağda yer alması atropinin şeritlerde spazmolitik etkinliğinin skopolamine nazaran daha az güçlü olduğunun bir göstergesiydi. Uygulanan en yüksek kümülatif dozun ulaştığı % maksimum gevşeme % 124 idi (Tablo 3).

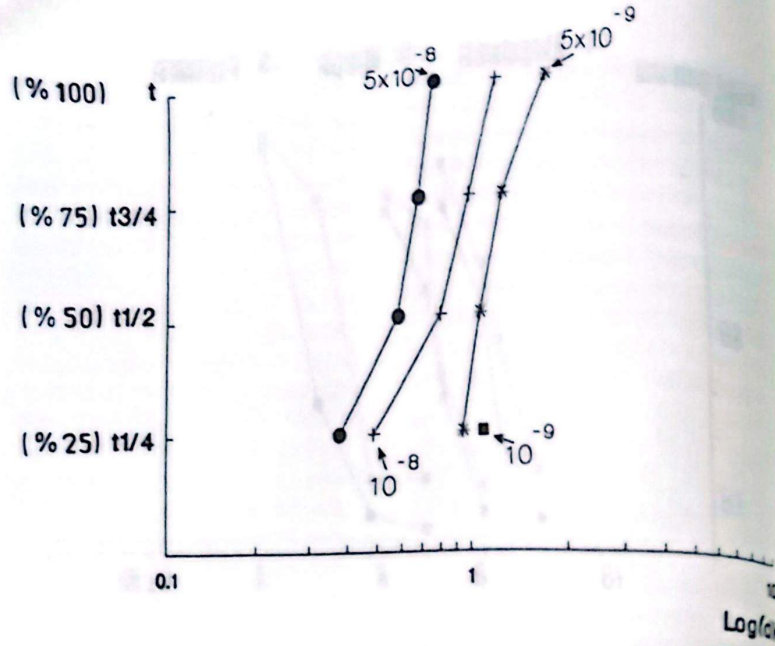


Şekil 2. Kurbağa özofagus şeritlerinde (0.1 mikrogram/ml) karkakol ile hasil edilen kontraktür üzerinde skopolamin (10^{-9} , 5×10^{-9} , 10^{-8} ve 5×10^{-8} M) Atropin (* 10^{-8} , 5×10^{-8} , 10^{-7} ve 5×10^{-7} M) ve papaverin (10^{-7} , 10^{-4} , 10^{-5} ve 10^{-4} M)'in kümülatif uygulamaları

Tablo 2. Kurbağa özofagus şeritlerinde oluşturulan kontraktür üzerinde skopolaminin kümülatif % maksimum değerleri ve tek dozlarının $t_{1/4}$ ve $t_{1/2}$ değerleri

SKOPOLAMİN (M)	Kümülatif % maks.cev.	Tek doz $t_{1/4}$ dk	Tek doz $t_{1/2}$ dk
10^{-9}	11.4 ± 3.7	10.3 ± 3.2 (n*=5)	(n*=0)
5×10^{-9}	38.9 ± 8.8	8.8 ± 3.3 (n*=10)	12.3 ± 2.2 (n*=12)
10^{-8}	89.0 ± 8.3	3.0 ± 0.5 (n*=12)	6.6 ± 1.4 (n*=12)
5×10^{-8}	125.0 ± 4.7	2.3 ± 0.4 (n*=12)	3.8 ± 0.5 (n*=12)

* n sayıları ilgili değerlerin olduğu şerit sayısını göstermektedir



Şekil 3. Kurbağa özofagus şeritlerinde 0.1 mikrogram/ml karbakol ile oluşturulan kontraktür üzerinde skopolamin'in (■) 10^{-9} , (*) 5×10^{-9} , (+) 10^{-8} ve (•) 5×10^{-8} EM konsantrasyonlarındaki etkilerinin zamana göre seyri

Maksimum gevşemelerin de doza bağımlı olduğu gözlemleniyordu. Aynı tabloda $t_{1/4}$ ve $t_{1/2}$ değerlerinin de doza bağımlı bir seyir gösterdiği müşahade edildi. $t_{1/4}$, $t_{1/2}$, $t_{3/4}$ ve t değerleri kullanılan dozlar gözönüne alınarak grafik üzerinde log (dk)'ya karşı işaretlendiğinde, eğrilerin doz artırıldıkça sola kaydığı saptandı (Şekil 4). Bu durum t değerlerinin doza bağımlı olduğunun diğer bir göstergesi idi. Tek doz uygulamalarında kullanılan şerit sayıları 10^{-8} , 5×10^{-8} , 10^{-7} ve 5×10^{-7} M konsantrasyonları için sırası ile 12 (n=12), 6 (n=6), 5 (n=5) ve 9 (n=9) idi.

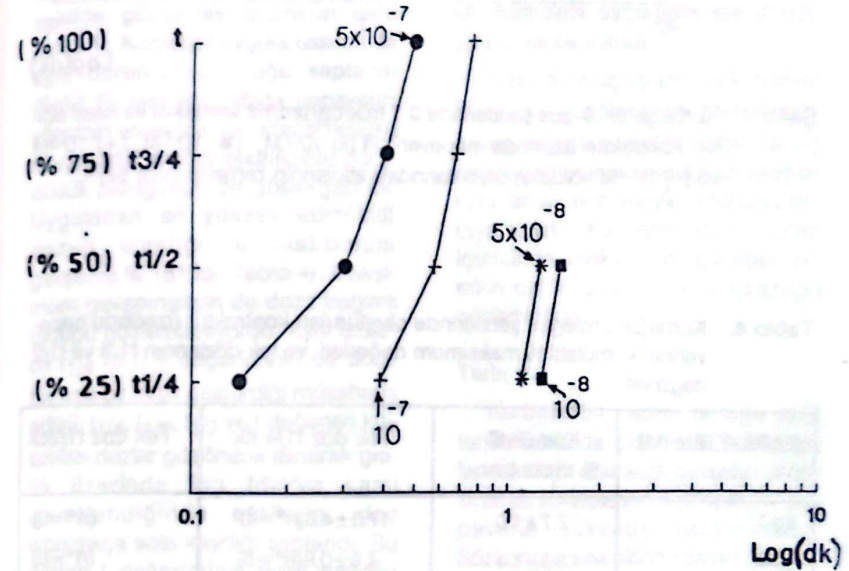
Kümülatif uygulamada ise 11 (n=11) şerit kullanıldı.

Karbakol ile oluşturulan kontraktür üzerine papaverinin etkileri: Tek dozlar halinde uygulanan papaverin nisbeten doza bağımlı görünüm arzeden gevşemeler hasil etti; ancak düşük dozlar (10^{-7} ve 10^{-8} M) sınırlı gevşemelere neden olurken, daha yüksek konsantrasyonlar (10^{-5} ve 10^{-4}) çok hızlı ve oldukça belirgin gevşemeler oluşturdu. Tek doz uygulamalarının hasil ettiği maksimum gevşemelerin ortalama değerleri molar konsantrasyonların negatif logaritma-

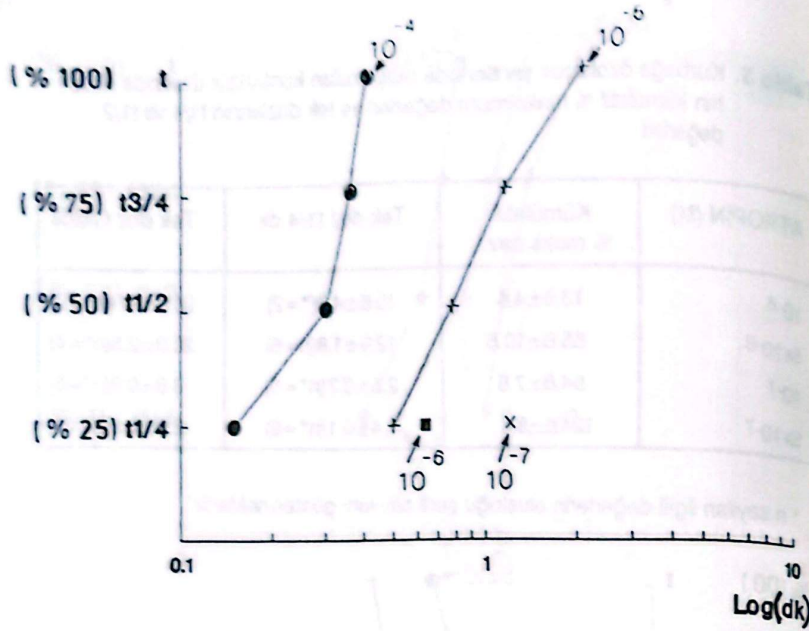
Tablo 3. Kurbağa özofagus şeritlerinde oluşturulan kontraktür üzerinde atropinin kümülatif % maksimum değerleri ve tek dozlannın $t_{1/4}$ ve $t_{1/2}$ değerleri

ATROPIN (M)	Kümülatif % maks.cev.	Tek doz $t_{1/4}$ dk	Tek doz $t_{1/2}$ dk
10^{-8}	13.8 ± 4.8	15.6 ± 4.8 (n*=2)	26.0 ± 4.9 (n*=2)
5×10^{-8}	55.6 ± 10.6	12.9 ± 1.8 (n=6)	20.0 ± 2.5 (n*=4)
10^{-7}	94.8 ± 7.6	2.5 ± 0.7 (n*=5)	3.8 ± 0.9 (n*=5)
5×10^{-7}	124.6 ± 3.4	1.4 ± 0.1 (n*=9)	2.0 ± 0.2 (n*=9)

* n sayıları ilgili değerlerin oluştuğu şerit sayısını göstermektedir



Şekil 4. Kurbağa özofagus şeritlerinde 0.1 mikrogram/ml karbakol ile oluşturulan kontraktür üzerinde Atropin'in (■) 10^{-8} M, (*) 5×10^{-8} M, (+) 10^{-7} M ve (•) 5×10^{-7} M konsantrasyonlarındaki etkilerinin zamana göre seyri



Şekil 5. Kurbağa özofagus şeritlerinde 0.1 mikrogram/ml karbakol ile hasil edilen kontraktür üzerinde papaverin'in (x) $10^{-7}M$, (■) $10^{-6}M$, (+) $10^{-5}M$ ve (•) $10^{-4}M$ konsantrasyonlarındaki etkilerinin zamana göre seyri

Tablo 4. Kurbağa özofagus şeritlerinde oluşturulan kontraktür üzerinde papaverinin kümülatif % maksimum değerleri ve tek dozlarının $t_{1/4}$ ve $t_{1/2}$ değerleri

PAPAVERİN (M)	Kümülatif % maks.cev.	Tek doz $t_{1/4}$ dk	Tek doz $t_{1/2}$ dk
10^{-7}	7.7 ± 1.0	$17.0 \pm 4.8 (n^*=4)$	$(n^*=0)$
10^{-6}	13.0 ± 1.4	$4.4 \pm 0.8 (n^*=5)$	$(n^*=0)$
10^{-5}	55.0 ± 10.2	$3.2 \pm 0.8 (n^*=10)$	$6.3 \pm 1.3 (n^*=10)$
10^{-4}	151.0 ± 9.5	$1.4 \pm 0.2 (n=10)$	$2.0 \pm 0.3 (n^*=10)$

* n sayıları ilgili değerlerin oluşturduğu şerit sayısını göstermektedir

Tablo 5. Kurbağa özofagus şeritlerinde oluşturulan kontraktür üzerinde skopolamin, atropin, papaverinin gevşetici etkilerinin EC_{50} , skopolamine göre nisbi potens ve maksimum cevapları

	$EC_{50} (\times 10^{-7}M)$	pD_2	Potens	Maks.cevap
SKOPOLAMİN	0.61 ± 0.01	8.28 ± 0.09	1	1
ATROPİN	0.535 ± 0.08	7.32 ± 0.08	0.1141	0.997
PAPAVERİN	118 ± 22.9	5.05 ± 0.11	0.0005	12

lana karşı grafik üzerinde işaret edildiği zaman bu durumu açık bir şekilde gözlemek mümkün oldu (Şekil 1). Kümülatif uygulamalarda da aynı durumun olduğu saptandı (Şekil 2). Her iki grafikte papaverin eğrisinin en sağda yer alması hususu spazmolitik olarak etkinliğinin daha düşük olduğunun bir göstergesi idi. Uygulanan en yüksek kümülatif dozun ulaştığı % maksimum gevşeme % 151 idi (Tablo 4). Maksimum gevşemelerin de doza bağımlı olduğu gözlemleniyordu. Aynı tabloda $t_{1/4}$ ve $t_{1/2}$ değerlerinin de doza bağımlı bir seyir gösterdiği müşahade edildi. $t_{1/4}$, $t_{1/2}$, $t_{3/2}$ ve t değerleri kullanılan dozlar gözönüne alınarak grafik üzerinde log (dk)'ya karşı işaretlendiğinde eğrilerin, doz arttıkça sola kaydığı saptandı. Bu durum t değerlerinin doza bağımlı olduğunun diğer bir delili idi (Şekil 5). Tek doz uygulamalarında kullanılan şerit sayıları, 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve $10^{-4} M$

konsantrasyonları için sırası ile 9 ($n=9$), 9 ($n=9$), 10 ($n=10$) ve 10 ($n=10$) idi. Kümülatif uygulama ise ($n=9$) şerit üzerinde yapıldı.

Tablo 5'de üç spazmolitik cismin EC_{50} , pD_2 , potens ve maksimum cevap değerleri verildi. Tablo ilk üç değer gözönüne alındığında skopolamin'in en aktif bileşik olduğunu ortaya koydu. Kullanılan doz sınırları içerisinde maksimum cevabın etkin olarak papaverin ile oluşturduğu gözlemlendi.

Tartışma

Karbakolün neden olduğu aktif tonüs üzerinde çalışmada kullanılan farmakolojik cisimlerin gevşetici etkinlik sırası skopolamin > atropin >> papaverin şeklinde saptanmıştır. Söz konusu cisimlerin spazm çözücü etkinlikleri izoprenalinin antispazmodik etkisi gibi agonist bir aktivite olarak düşünülmüş ve pD_2 değeri tayin edilmiştir. Burada izoprenalinle

Yapılan bir çalışmadan (Verplanken ve ark. 1984) esinlenilmiştir. Papaverinin potens yönünden diğerlerinden oldukça zayıf olması, reseptör düzeyinde etkileşiminin önemini işaret edebilir; diğer bir deyişle aktif tonüsün oluşmasında rol oynayan kolinerjik reseptörler üzerinde gelişen etki papaverin gibi nonspesifik bir cismin husule getirebileceği etkiye göre çok daha güçlü olabilir. Skopolaminin atropine göre daha güçlü spazmolitik etki husule getirmesi ilacın biyofaza iyi nufuz etmesi ve/veya reseptör düzeyinde daha güçlü afinitesi olması ile izah edilebilir. Karbakol düz kas hücrelerinde bulunması muhtemel M2 ve M3 reseptörlerini etkiliyerek ve ayrıca yüksek konsantrasyonlarda ilave olarak özofagus çeperindeki parasempatik gangliyon hücrelerinin M1 reseptörlerini aktive ederek kasıcı tesire neden olabilir (Kayaalp 1990); skopolamin ve atropin ise M2 ve M3 reseptörleri düzeyinde karbakol ile etkileşerek spazmı çözebilir. Özofagusun alt segmentlerinde kasılmadan sorumlu M2 reseptörlerin mevcudiyeti opossum'un özofagus alt sfinkteri üzerinde yapılan bir çalışmada (Rattan ve Goyal 1983) gösterilmiştir. Papaverinin düşük dozlarının spazmolitik etkinliğinin düşük olması nedeniyle yüksek dozlarda kullanılmasına ihtiyaç duyulmuş ve bu dozlarda oldukça belirgin bir biçimde gelişen spazm çözücü aktivite oluşmuştur. Burada muhtemelen

kompetitif olmayan bir mekanizma etkili bir biçimde oluşmakta, hızlı ve devamlı gelişen bir spazmolitik etkinliğinin oluşmasına neden olarak çok bariz bir maksimum cevabın ortaya çıkışını mümkün kılmaktadır. Papaverinin gevşetici etkisinin hücre içi sıklık AMP artışı ile mümkün olduğu ve bunun için dış ortamda sodyum bulunmasının gerektiği bir hipotez olarak ileri sürülmüştür (Sunagane ve ark. 1984, Sunagane ve ark. 1985). Papaverinin potansi düşük olmakla beraber oluşturduğu maksimum cevap çok belirgindir. Bu durum şaşırtıcı gibi gelebilir, ancak ilacın etki gücü (potens'i) ile maksimum cevap arasında bir ilişki yoktur (Kayaalp 1991). Maksimum cevap oluşturma etkisi düşük olan bir ilaç bu değeri büyük olan bir ilaçtan daha güçlü olabilir.

KAYNAKLAR

- Aksu F, Önder S, Ögülcü N, Erden BF, Baysal F (1991) The relaxant effect of potassium on frog oesophageal circular strips. *Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. Baskıda.
- Erden BF, Dikmen A, Baysal F (1991). The effect of sodium on frog oesophageal strips. *Türk. J. Med. Biol. Res.*, 2 (1): 55-9.
- Kayaalp SO (1990). Kolinomimetik ilaçlar: Parasempatomimetik ilaçlar ve Antikolinesterazlar. *Cilt 3: 2192-2232* 5.Baskı, Ankara.

Kayaalp SO (1991). Doz- Konsantrasyon- Etki ilişkisi *Cilt 1: 156-182* 6.Baskı, Ankara.

Rattan S, Goyal RK (1983). Identification M1 and M2 muscarinic receptors subtypes in the control of the lower esophageal sphincter in the opossum. *TIPS Suppl. Proceedings of the International Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors*. I: 78-81.

Sunagane N, Fujihara R, Urano T, Kubota K (1984). Mechanism of relaxant action of papaverine IV. Roles of sodium ion and cyclic AMP. *Japan J.Pharmacol.*, 35:361-464.

Sunagane N, Ogawa T, Urano T, Kubota K (1985). Mechanism of relaxant action of papaverine VI. sodium ion dependence of its effect on ^{45}Ca -efflux in guinea-pig taenia coli. *Japan J.Pharmacol.*, 38: 133-9.

Şingirik E, Demircioğlu Z, Dikmen A, Baysal F (1987). Electrically induced relaxation of frog oesophageal circular strips and ouabain. *Ç.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 4: 321-4.

Verplanken P A, Lefebvre R A and Bogaert M G (1984). Pharmacological characterization of alpha adrenoceptors in the rat gastric fundus. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 231: 404-10.

DÜZ KASTA SPAZMOLİTİK ETKİNLİĞİN YENİ BİR YÖNTEMLE DEĞERLENDİRİLMESİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

A STUDY ON THE EVALUATION OF SPASMOLITIC EFFECTS IN SMOOTH MUSCLE BY USING A NEW METHOD

Fazilet AKSU** Nuran ÖĞÜLENER*** Fıruz BAYSAL*

ÖZET

Bu çalışmada fare mide fundusundan longitudinal olarak hazırlanan düz kas preparatı üzerine verapamil, trifluoperazin ve kinakrinin çeşitli dozlardaki gevşetici etkileri incelendi. Preparat, önceden karbakol ile kastırılarak aktif tonus hasıl edildi ve gevşetici maddeler ya tek dozlar halinde veya kümülatif yöntemle uygulandı. Çalışmada her iki uygulama ile elde edilen maksimal gevşemeler ve tek ilavelerde gevşetici etkinin % 25, % 50, % 75 ve % 100 oranında ortaya çıkması için geçen süreler (t 1/4, t 1/2, t 3/4 ve t) incelenerek tartışıldı.

Anahtar kelimeler: *Fare mide fundus preparatı, karbakol, verapamil, trifluoperazin, kinakrin.*

ABSTRACT

In this study, we investigated the relaxant effects of verapamil, trifluoperazine and quinacrine on longitudinal muscle strips prepared from mouse gastric fundus. To obtain active tone, 0.1 µg/ml carbachol was added to the bathing medium. The addition of drugs was performed by a single dose or by repeated doses. Results obtained with first methodology were expressed as the time necessary for the appearance of 25 %, 50 %, 75 %, and 100 % of relaxant effects and also maximal relaxatory responses were determined.

The responses of cumulative additions were evaluated by measuring the maximal relaxations obtained with each dose. Also, the experimental findings were discussed.

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
** Öğr.Gör.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
*** Arş.Gör.Uzm.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 7.10.1991

Key words: Mouse gastric fundus strips, Carbachol, Verapamil, Trifluoperazine, Quinacrine.

Giriş

Yapılan ön çalışmalarda fare mide fundusundan hazırlanan longitudinal düz kas şeritlerinde karbakol, başlangıçta ani bir kasılmayı takip eden devamlı bir aktif tonus oluşturmaktadır. Bu durum literatürdeki diğer çalışmalarla (Kamikawa ve Shimo 1987; Karaki ve Mitsui 1988; Ashoori ve ark. 1986; Önder ve ark. 1987) uyum halindedir. Araştırmamızda söz konusu preparat üzerinde karbakol ile hasil edilen kasılma üzerinde muhtelif mekanizmalarla etki oluşturduğu bilinen verapamil, trifluoperazin ve kinakrinin etkileri incelendi. Sözü edilen maddelerin çeşitli dozlar ya tek doz halinde ya da kümülatif yöntemle verilerek etkileri incelendi. Tek uygulamalarda, bu ilaçlarla elde edilen gevşemelerin % 25, % 50, % 75 ve % 100'e ulaşması için geçen zamanlar da hesaplanarak bu parametrelerin ilaç etkinliğini değerlendirmede önemli olup olmayacağı incelendi.

Aşağıda bu çalışma ile ilgili materyal ve yöntem, bulgular ve tartışma sunulmaktadır.

Materyal ve Metod

Deneylerimizde 20-30 g ağırlığında her iki cinsten beyaz fareler kullanıldı. Mide fundusundan longitudinal kas şeritleri hazırlandı. Bu amaçla

önce hayvanın karotisi kesilerek kanatılma işlemi yapıldı; daha sonra hemen karn açıldı ve mide bir bütün olarak organa zarar verilmekten çıkarıldı. Organ, Tyrode solüsyonu (mM olarak; NaCl 136.75 KCl 2.68, CaCl₂ 1.80, MgCl₂ 6H₂O 0.95, NaH₂PO₄.2H₂O 0.41, NaHCO₃ 11.90 ve Glukoz 5.55) bulunan petri kutusuna alındı. Midenin fundus kısmı ayrıldı. Doku, küçük kurvatür boyunca kesildikten sonra uzunlamasına yapılan bir kesi ile 3-4 mm eni ve 20-30 mm boyu olan longitudinal bir şerit haline getirildi. Preparatlar Tyrode solüsyonu içeren banyo ortamına asıldı. Organ banyosunun sıcaklığı 37°C de idame edildi ve ortam devamlı oksijenlendirildi. Preparatlara 0.5 g tansiyon uygulandı. Kayıt için izotonik yazdırıcı ve kimograf kullanıldı; cevaplar 8-10 kez büyütüldü ve ıslı kağıt üzerine kaydedildi.

Kontrol deneylerinde şeritler Tyrode solüsyonunda 60 dakika inkübe edildikten sonra in vitro ortamda oluşan temel tonus 5 dakika ıslı kağıda yazdırıldı. Daha sonra şeritler 0.1 µg/ml karbakol içeren fizyolojik solüsyon içine alındı ve fazik kasılma ve bunu izleyen aktif tonus 60 dakika sürekli olarak kimografa kaydedildi.

Çalışmada gevşetici maddelerin etkilerini araştırmak için iki ayrı deney grubu oluşturuldu. Birinci deney grubunda karbakol ile hasil edilen aktif tonus 20 dakika izlendikten sonra ortama tek doz halinde gevşetici madde ilavesi yapıldı ve elde edilen cevaplar 40 dakika süre ile kesintisiz

olarak kaydedildi. Diğer deney grubunda ise aynı maddeler ortama yirminci dakikanın sonunda kümülatif teknik kullanmak suretiyle ilave edildi. Her konsantrasyon ile doku, 10 dakika muamele edildi; bu şekilde konsantrasyonu gittikçe artan cismin etkisi 40 dakika izlendi ve kesintisiz kaydedildi. Gevşetici madde içeren bütün solüsyonlarda karbakol daima mevcuttu.

Deneylerde spazm yapıcı cisim olarak karbakol (0.1 µg/ml) kullanıldı; gevşetici maddeler olarak verapamil (10⁻⁵, 5x10⁻⁵, 10⁻⁴ ve 5x10⁻⁴ M), trifluoperazin (10⁻⁶, 10⁻⁵, 5x10⁻⁵ ve 10⁻⁴ M) ve kinakrin (10⁻⁵, 5x10⁻⁵, 10⁻⁴ ve 5x10⁻⁴ M) değerlendirildi. Deneylerde kullanılan bütün ilaçlar Sigma Firmasından sağlandı.

Karbakole bağlı kasıcı etkiler kendi maksimumuna göre değerlendirildi ve ortalama ± standart hata değerleri saptandı. Gevşetici maddelerle elde edilen etkinlik, % maksimum gevşeme olarak hesaplandı. Ayrıca, gevşetici etkinin % 50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonu (IC₅₀) da Van Rossum (1963) tekniği esas alınarak saptandı. t değerleri de hesaplanarak değerlendirildi. İstatistiksel hesaplamalarda Student's t testi kullanıldı.

Gevşetici maddelerin tek dozlar halinde verildiği çalışmalarda gevşetici etkinin % 50'ye ulaşması için geçen zaman (t 1/2) dakika olarak hesaplandı ve ortalama değer ± SE'ler bulundu; ayrıca % 25'e, % 75 ve % 100'e ulaşmak için gerekli za-

manlar da ortalama değer ± SE olarak saptandı ve bunlar için sırasıyla t 1/4, t 3/4 ve t sembolleri kullanıldı.

Bulgular

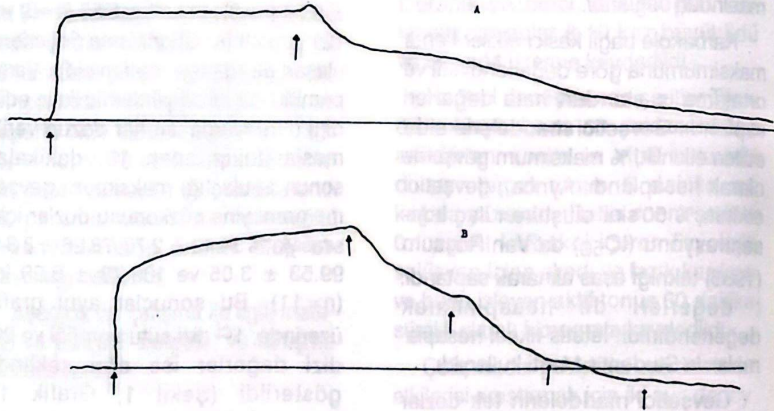
Kontrol deneyleri: 0.1 µg/ml karbakol, başlangıçta fazik ve bunu izleyen tonik kasılmaya neden oldu. Tonik faz 60 dakika boyunca izlendi ve kasılma boyunda önemli bir değişiklik gözlenmedi. Kullanılan şerit sayısı (n=15) idi.

Verapamil uygulanan deneyler: Verapamil, karbakolle kastırılmış preparata 20. dakikadan itibaren tek doz halinde veya kümülatif yöntemle ilave edildi. 10⁻⁵, 5x10⁻⁵, 10⁻⁴ ve 5x10⁻⁴ M konsantrasyonlarında verapamil tek dozlar halinde ilave edildiğinde sırasıyla % 70.60 ± 3.54, (n=9), 73.63 ± 5.58 (n=9), 111.60 ± 6.52 (n=8) ve 121 ± 6.48 (n=8) ortalama değerlere ulaşan gevşemeye neden oldu. Verapamil'in kümülatif yöntemle ilave edildiği durumlarda ise her dozun verilmesini takip eden 10. dakikalar sonunda ulaştığı maksimum gevşeme oranı yine sözkonusu dozlar için sırasıyla % 34.42 ± 2.78, 78.26 ± 3.34, 99.53 ± 3.05 ve 109.73 ± 3.39 idi (n=11). Bu sonuçlar aynı grafik üzerinde, 1ci dizi sütun grafiği ve 2ci dizi değerler ise eğri şeklinde gösterildi (Şekil 1, Grafik 1). Sonuçlardan ve grafikten de görüleceği üzere her iki yöntemle de ilave edildiğinde verapamil, doza bağımlı olarak gevşemeye neden olmuştur. Ulaşılan % maksimum gevşemeler açısından her iki yöntem

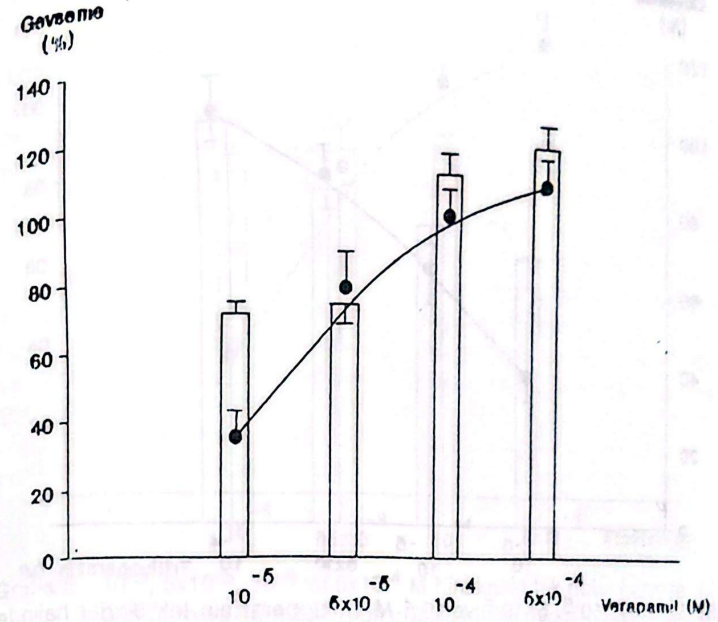
arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (10^{-5} M konsantrasyon hariç). Verapamil için IC_{50} değeri 4.61 ± 0.35 olarak bulundu. Ayrıca, materyal ve metod kısmında belirtildiği şekilde verapamil için hesaplanan $t/4$, $t/2$, $t/3/4$ ve t değerleri grafik 2'de gösterilmiştir. Mevcut değerler gevşetici etkinin sözkonusu değerlerinin doza bağımlı olduğunu göstermektedir. 10^{-5} ve 5×10^{-5} M dozlarında verapamil ile %

100 gevşemeye ulaşamamış ve bu nedenle t değerleri saptanamamıştır; 10^{-4} ve 5×10^{-4} M konsantrasyonlarında ise maksimum gevşeme oluşmuş ve t değerlerinin hesap edilebilmesi ve grafik üzerinde işaretlenmesi imkanı doğmuştur.

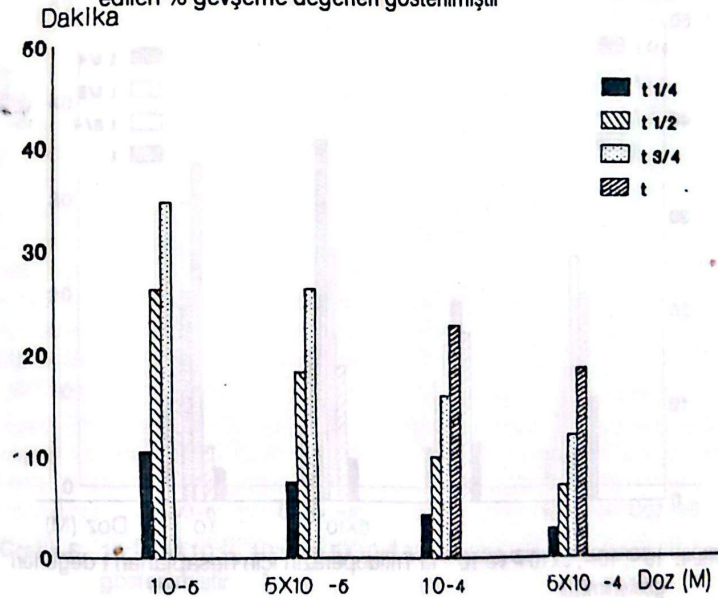
Trifluoperazin uygulanan deneyler: Trifluoperazin ilaveleri daha önce tarif edilen yöntemler kullanılarak yapıldı. Tek dozlar halinde veya kümülatif şekilde 20. dakikadan itibaren preparata ilave edildi. 10^{-6} , 10^{-5} ,



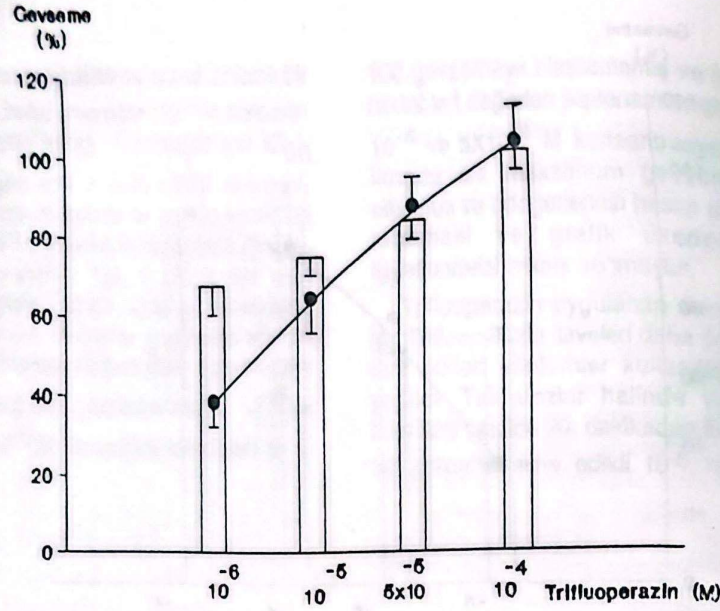
Şekil 1. Fare mide fundus preparatında 0.1 µg/ml karbakol ile elde edilen aktif tonus üzerine verapamilin etkileri. A. 10^{-5} M Verapamil tek doz halinde uygulanmıştır. B. 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} ve 5×10^{-4} M konsantrasyonlarda kümülatif olarak tatbik edilmiştir



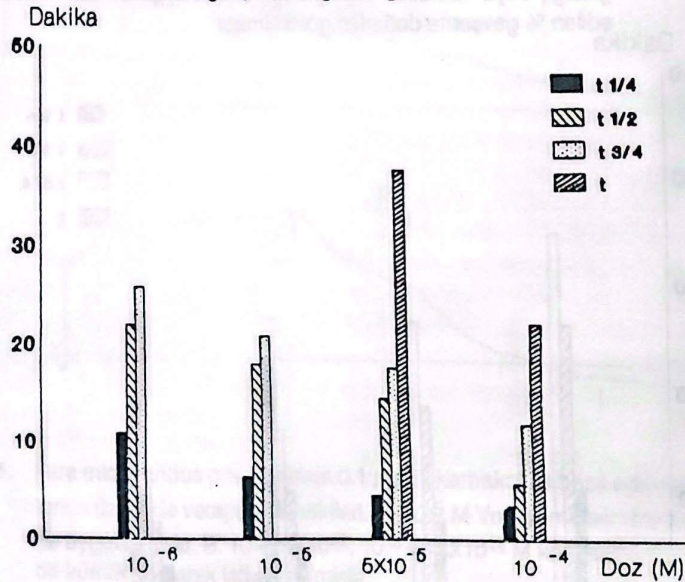
Grafik 1. 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} ve 5×10^{-4} M Verapamilin tek dozlar halinde (sütun grafiği) veya kümülatif (eğri grafiği) olarak uygulanması sonucu elde edilen % gevşeme değerleri gösterilmiştir



Grafik 2. 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} ve 5×10^{-4} M Verapamil için hesaplanan t değerleri gösterilmiştir

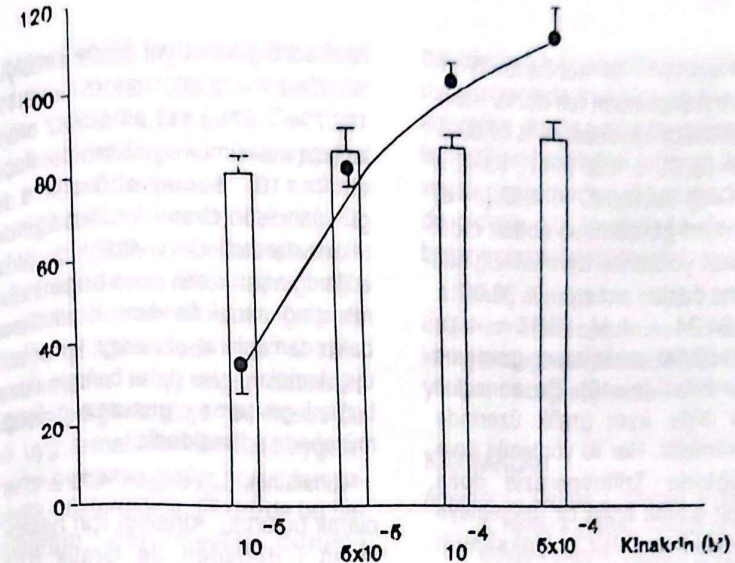


Grafik 3. 10^{-6} , 10^{-5} , 5×10^{-5} ve 10^{-4} M Trifluoperazin tek dozlar halinde (sütun grafiği) veya kümülatif (eğri grafiği) olarak uygulanması sonucu elde edilen % gevşeme değerleri gösterilmiştir



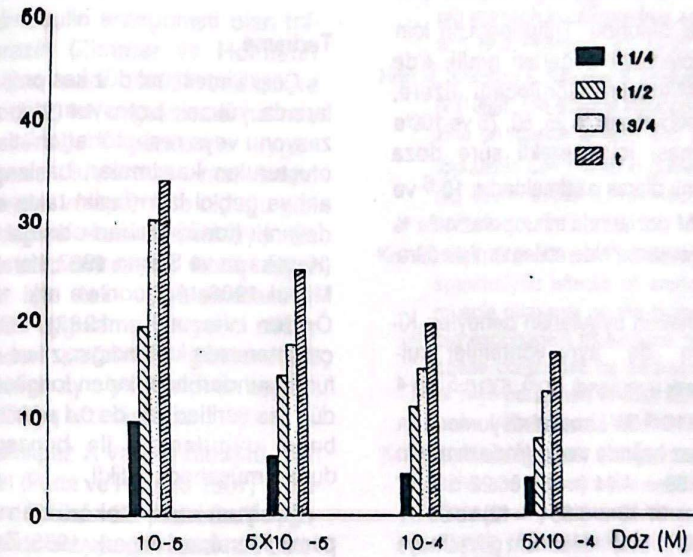
Grafik 4. 10^{-6} , 10^{-5} , 5×10^{-5} ve 10^{-4} M Trifluoperazin için hesaplanan t değerleri gösterilmiştir

Gevşeme (%)



Grafik 5. 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} ve 5×10^{-4} M Kinakrinin tek dozlar halinde (sütun grafiği) veya kümülatif (eğri grafiği) olarak uygulanması sonucu elde edilen % gevşeme değerleri gösterilmiştir

Dakika



Grafik 6. 10^{-5} , 5×10^{-5} , 10^{-4} ve 5×10^{-4} M Kinakrin için hesaplanan t değerleri gösterilmiştir

5x10⁻⁵ ve 10⁻⁴ M konsantrasyonlarında trifluoperazin tek dozlar halinde kullanıldığında sırasıyla % 67.83 ± 7.35 (n=8), 75 ± 4.65 (n=7), 83.42 ± 4.62 (n=6) ve 100.07 ± 4.82 (n=8) maksimum gevşemeye neden oldu. Kümülatif yöntemle ilave edildiğinde ise aynı dozlar sırasıyla % 38.06 ± 3.75, 64.34 ± 4.44, 86.87 ± 4 ve 102.19 ± 3.98 maksimum gevşeme oluşturdular (n=10). Bu sonuçlar Grafik 3'de aynı grafik üzerinde gösterilmiştir. Her iki yöntemle ilave edildiğinde Trifluoperazin doza bağımlı olarak artan bir gevşemeye neden olmuştur. Maksimum gevşemeler açısından 10⁻⁶ M konsantrasyonu hariç her iki yöntem için bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir. Trifluoperazinin IC₅₀ değeri 5.56 ± 0.67 olarak bulundu. Trifluoperazin için hesaplanan t değerleri grafik 4'de gösterilmiştir. Görüleceği üzere, gevşetici etkinin % 25, 50, 75 ve 100'e ulaşması için gerekli süre doza bağımlı olarak azalmaktadır. 10⁻⁶ ve 10⁻⁴ M dozlarında trifluoperazin ile % 100 gevşeme elde edilememiştir (Grafik 4).

Kinakrin uygulanan deneyler: Kinakrin de aynı yöntemler kullanılarak uygulandı. 10⁻⁵, 5x10⁻⁵, 10⁻⁴ ve 5x10⁻⁴ M konsantrasyonlarında tek doz halinde verildiğinde sırasıyla % 80.58 ± 4.44 (n=8), 86.22 ± 6.17 (n=11), 87.73 ± 3.65 (n=12) ve 90.61 ± 4.36 (n=11) maksimum gevşemeye neden oldu. Kümülatif yöntemle

ilave edildiğinde aynı dozlar sırasıyla % 34.45 ± 3.06, 81.15 ± 2.17, 102.73 ± 2.07 ve 113.91 ± 3.47 oranlarında maksimum gevşemeler hasil etti (n=10). Sonuçlar Grafik 5'de gösterilmiştir. Grafik incelendiğinde tek dozlar halinde verildiğinde elde edilen gevşemelerin doza bağımlı olarak arttığı ancak farkların istatistiksel bakımdan anlamlı olmadığı; kümülatif uygulamalarda ise daha belirgin doza bağımlı gevşeme olgusunun geliştiği müşahade edilmektedir.

Kinakrinin IC₅₀ değeri, 4.75 ± 0.16 olarak bulundu. Kinakrin için hesaplanan t değerleri de Grafik 6'da gösterilmiştir. Bu madde ile de bütün dozlarda etkinin % 25, 50, 75 ve 100'e ulaşması için gerekli sürelerin doza bağımlı olarak azaldığı görülmektedir.

Tartışma

Çeşitli intestinal düz kas preparatlarında yüksek potasyum depolarizasyonu veya reseptör agonistleri ile oluşturulan kasılmalar, başlangıçta ani ve geçici fazı (fazik) takip eden devamlı (tonik) fazdan oluşmaktadır (Kamikawa ve Shimo 1987; Karaki ve Mitsui 1988; Ashoori ve ark. 1986; Önder ve ark. 1987). Bizim çalışmamızda kullandığımız fare mide fundusundan hazırlanan longitudinal düz kas şeritlerinde de 0.1 µg/ml karbakol uygulaması ile benzer bir durum müşahade edildi.

Kalsiyum kanal blokörü olan verapamil (Murakami ve ark. 1985; Zakhari 1986; Advenier ve ark. 1984; Karaki

ve Mitsui 1988) karbakolle önceden kastırılmış preparatta doza bağımlı olarak gevşeme hasil etti. Tek doz uygulamalarında ve kümülatif uygulama sonucunda verapamilin maksimum gevşetici etkisinin doza bağımlı olduğu görüldü. Ayrıca hesaplanan t değerlerinden verapamile bağlı gevşeme hızının da doza bağımlı olduğu görülmektedir. 10⁻⁵ M konsantrasyonu hariç diğer dozlarda gözlemlediğimiz diğer bir husus da tek uygulamalarla kümülatif uygulamanın gevşetici etkiler açısından paralellik gösterdiği. İlk dozda bu paralellik görülmeşi durumu kümülatif uygulamanın ilk 10 dakikası içinde tam etkinin oluşması için sürenin yeterli olmaması ile izah edilebilir. Diğer yandan gevşeme hızları doza bağımlı olarak artış gösterdi.

Kalmodulin antagonisti olan trifluoperazin (Zimmer ve Hofmann 1984; Hori ve ark. 1989; Prozialeck ve Weiss 1982) tek uygulamalar halinde veya kümülatif yöntemle uygulandığında oluşturduğu maksimum gevşemeler verapamilde olduğu gibi doza bağımlı olarak artmaktaydı. En düşük konsantrasyon hariç diğer dozlar için tek uygulamalar ve kümülatif uygulama gevşetici etkiler açısından paralellik gösterdi. t değerleri de aynı şekilde doza bağımlı bir görünüm arz ediyordu.

Fosfolipaz A ve C inhibitörü olan kinakrin (Pena ve Reeves 1987; Kamikawa ve Shimo 1987) kümülatif uygulandığında oluşan gevşetici etki belirgin şekilde doza bağımlı idi. Bu

maddenin tek konsantrasyon halinde uygulamasında maksimum gevşeme açısından dozlar arasında oluşan fark istatistiksel bakımdan anlamlı değildi; ancak gevşeme hızı diğer maddelerde olduğu gibi kinakrinde de doza bağımlı olarak artmaktaydı.

Sonuç olarak t 1/4, t 1/2, t 3/4 ve t değerlerinin hesaplanmasının ilaç etkinliğini değerlendirmede yararlı bir yöntem olacağı söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Advenier C, Cerrina J, Duroux P, Floch A, Renier A (1984). Effects of five different organic calcium antagonist on guinea-pig isolated trachea. *Br. J. Pharmac.*, 82: 727-33.
- Ashoori F, Hidaka H, Tomita T (1986). Carbachol-Induced contraction in the circular muscle of guinea-pig stomach in calcium-free solution. *Br.J. Pharmac.*, 87: 15-22.
- Hori M, Shimuzu K, Nakajyo S, Urakawa N (1989). The effect of trifluoperazine on muscle tension and cytoplasmic Ca²⁺ level in guinea-pig ileum. *Japan J.Pharmacol.*, 49:540.
- Kamikawa Y, Shimo Y (1987). Different spasmolytic effects of smooth muscle relaxants on the guinea-pig esophageal muscularis mucosae contracted by carbachol or high potassium in vitro. *European J. Pharmacol.*, 136: 39-48.
- Karaki H, Mitsui M (1988). Verapamil sensitive and less sensitive contractions in the intestinal smooth muscle of the guinea-pig taenia-caeci. *Japan J.Pharmacol.*, 46: 325-30.

- Murakami H, Ishikawa T, Watanabe H (1985). Effects of Ca-antagonist and antispasmodic drugs on contraction by Ach in molluscan smooth muscle. *Comp. Biochem. Physiol.*, 80 C (1) : 167-73.
- Önder S, Özüener N, Baysal F (1987). İzole fare fundus şeritlerinde karbakol ile hasil edilen aktivite üzerine çeşitli tedavi sıvılarının etkileri. *Ç.Ü. Tıp Fak. Der.*, 2: 105-10.
- Pena P, Reeves J P (1987). Inhibition and activation of Na^+ - Ca^{2+} exchange activity by quinacrine. *Am. J. Physiol.*, 252 (Cell Physiol. 21): C 24- C 29.
- Prozialek WC, Weiss B (1982). Inhibition of calmodulin by Phenothiazines and Related drugs: Structure-activity relationships. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 222 (3) : 509-516.

- Van Rossum J M, Van Den Brink F G (1963). Cumulative dose-response curves. I. Introduction to the technique. *Arch Int. Pharmacodyn. Ther.*, 143: 240.
- Zakhari S (1986). Mechanism of action antagonists on myocardial and smooth muscle membranes. *Drugs Exptl. Clin. Res.* XII (9/10): 817-29.
- Zimmer M, Hofmann F (1984). Calmodulin antagonists inhibit activity of myosin light-chain kinase independent of calmodulin. *Eur. J. Biochem.*, 142: 393-7.

BABESİA

BABESİA

Yahya EBRAHİMİ SADR*

ÖZET

Babesia cinsinde yer alan türler, genellikle memeli hayvanların çoğunda, bazıları ise insanda Babesiosis etkenidir. Bu grupta bulunan protozoonların vektörleri keneler (*Ixodidae*) olup kenelerin yayılışı ile paralel olarak bütün dünyada yaygındır. Bu yazıda, *Babesia* cinsinin özellikleri, evrimi ve özellikle insanda hastalık oluşturan türleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Babesiosis*, *Apicomplexa*, *Babesia*, *Haemotococcus*, *Ixodidae*.

ABSTRACT

Most of the species in *Babesia* genus are the cause of Babesiosis in mammals and in humans. The vector of the protozoons that are

present in this group are ticks (*ixodidae*). The distribution of this disease parallels the world wide distribution of the ticks. In this paper the characteristics and evolution of the *Babesia* species and in particular the species which cause disease in human beings have been reviewed.

Key Words: *Babesiosis*, *Babesia*, *Apicomplexa*, *Haemotococcus*, *Ixodidae*.

Babesia cinsi ve *Babesidae* ailesi ilk defa Babes tarafından 1988 yılında Romanya sığırlarında keşfedilmiş fakat, Babes, etkenlerin tabiatını tanıyamadığından bunlardan ileri gelen hastalığa "sığırların bakteriyel hemoglobinemisi" adını vermiştir. 1983 yılında Smith ve Kilborne, *Babesia*'nin A.B.D.'nin güneyinde sığırlarda kan hastalıkları, Teksas hum-

* Dokt.Öğr., Ç.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Kabul tarihi: 4.3.1992

ması ve akut ateş gibi hastalıklar yaptığını göstererek bu parazitin kenelerle geçtiğini ispatlamışlardır. Böylece, bu bilgiler Teksas hummasının etkenini açıkladığı gibi artropodların da hastalıkların taşınmasındaki rolünü ortaya koymuştur (Beaver 1984; Mimioğlu ve ark. 1969).

Babes, organizmayı *Haematococcus*, Smith ve Kilbane ise *pyrosoma* olarak isimlendirmişlerdir. Fakat, bu isimlerin her ikisi de geçersiz olmuş ve birçok isimlendirmeler yapılmış olmasına rağmen "*Babesia*" geçerli kalmıştır. Hala da bu isimle bilinmektedir (Beaver 1984).

Babesia'nın taksonomideki yeri tam olarak kesinlik kazanmamıştır. Şekil bakımından diğer bir çok hücre içi kan paraziti olan aşırı benzerliğinden dolayı sporozoa sınıfı içinde *Coccidia* takımına yerleştirilmiştir.

Sporozoa içinde yer alan bu sınıflandırma, beraberinde bazı problemleri de getirmiştir. Zira, sporozoon elemanları, hayat siklusları süresinde seksüel üreme gösterirler. Bu sebeple, 1941 yılında protozoolog'lar birliğinin Taksonomik problemler toplantısında *Babesia*, *Sarcodina* üst sınıfına aktarılmıştır.

Levine (1969-1970), elektron mikroskopisiyle ayırt edilen temel polar yapılarını da dikkate alarak, *Babesia* cinsinin Apicomplexa alt bölümünde yer almasını önermiştir. Gerçekten de, *Babesia*, apikal komplekslere sahip olduğundan Apicomplexa alt bölümüne girer. Böylece sporozoa sınıfı içinde piroplasma alt sınıfında

ve Apicomplexa alt bölümünde yer alır (Beaver 1984).

İnsanlarda olan etkileşimleri 1957 yılında Yugoslavya'da Skrabalo ve Deonovic, 1976 yılında Harambesic ve ark. 1968 yılında, İrlanda'da Fitzpatrick ve ark. 1976 yılında, Fransa'da Bazin ve ark. ve 1968 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde Scholtens tarafından bildirilmiştir (Beaver 1984'den). Bunlar, 1977 yılında Pary, yine 1977 yılında Ruebush, 1978 yılında Stahl, 1980 yılında Hedy ve Ruebush, 1982 yılında Gombert'in yayınları izlemiştir. Son iki vak'a Avrupa'da bir otopsi teşhisiyle bildirilmiştir. 1968 yılında Scholtens tarafından bildirilen vak'ada; hastaya sıtma tanısı konmuş ve Chloroquine ile tedaviye alınmıştır. Daha sonra, hastanın yayma preparatının boyanıp incelenmesi sonucu beklenenin dışında bir eritrositik parazit morfolojisi dikkati çekmiş ve daha ileri çalışmalarda kompleman birleşmesi deneyi (KBD) ve latex tüp aglütinasyonu ile hasta serumunda *Babesia* antikorları gösterilmiştir (Beaver 1984).

Bu grupta bulunan protozoohların vektörleri keneler (*Ixodidae*)'dir. Bunlar, kenelerin yayılışı ile paralel olarak bütün dünyada yayılmıştır. Entozootik, nadiren de epizootik bir özellikle gösterirler. En fazla, tropik ve subtropik iklim bölgelerinde görülmekle beraber, ılıman iklimlerde de bulunmaktadır. Hastalık, genel olarak sıcak bölgelerde daha çok görülmektedir. Kuzey Doğu

Rusya'da Ren geyiklerinde de bu parazitlere rastlanmıştır. Sıcak mevsimlerde alçak vadilerdeki otlaklarda vektör keneler çok bulunduğundan, hastalık, bu gibi yerlerde yaygındır. Vektör kenelerin bulunmadığı veya az bulunduğu yüksek otlaklarda bu gibi enfeksiyonlara rastlanmaz. Bu sebeple, köylü, yaz aylarında sürüsünü otlatmak için yaylalara götürür. Bunlar çoğunlukla ilkbahar ve yaz gibi sıcak mevsimlerde hastalık meydana getirirler. Bununla beraber, bu enfeksiyonlar, kışın ılık geçen memleketlerde az görülebilir. Sonbaharda yayladan alçak otlaklara getirilen hayvanlar bu enfeksiyona yakalanırlar (Beaver 1984; Mimioğlu ve ark. 1969).

Bu enfeksiyonun kaynağı; at, merkep, katır, sığır, manda, koyun, keçi, geyik, ceylan, antilop, köpek, çakal, domuz, ayı, maymun gibi memeli hayvanlar ile çeşitli kanatlı türleridir. *Babesia* cinsinde yer alan türler, genellikle özel konakları tercih ederler. Fakat, koyun ve keçinin enfekte olmasına sebep olan türler, karşılıklı olarak bu konaklarda enfeksiyona sebep olabilirler. Aynı zamanda insanlarda enfeksiyon yapan türlerin bazıları sığırlarda, bazıları ise kemirgenlerde parazit olarak yaşamaktadır (Beaver 1984; Brown 1975; Unat 1991).

1969 yılına kadar enfeksiyon tıbbi literatürler dahilinde incelenmediğinden bu bilgiler tıbbi literatürlere geçene kadar insanları ilgilendiren bir etken olarak görülmemiştir. Şimdiye kadar, 20'den fazla insanda görülen

enfeksiyondan *Babesia*'nın sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bu vak'aların çoğu New-England'ın güneyinde uzanan adalarda görülmüş ve etken parazit ise *Babesia microti* olarak tanımlanmıştır. Avrupa'da görülen 5 vak'ının tümünde hastaların dalakları alınmış olup hastalığın fatal veya şiddetli olduğu bildirilmiştir ve bu vak'alarda etken parazitin muhtemelen sığırlardan geçen *Babesia* türlerinden olduğu belirtilmiştir (Ruebush ve Spielman 1978).

Bir araştırmacı, 1957-1981 yılları arasında Avrupa ve Kuzey Amerika'da insanlarda ancak 24 vak'ının bildirilmiş olduğunu ve bunlardan altısında ise enfeksiyondan önce dalağının alındığını belirtmiştir (Beck ve ark. 1981).

Babesia'nın kenelerdeki gelişim evreleri tam olarak bilinmemekle beraber, seksüel ookinet gelişimi anlaşılmıştır (Riek 1964). Parazitin, kene barsak epitel hücrelerini istila ettiği bilinmektedir. Organizma, burada büyür ve bunun büyüüp gelişmesiyle çekirdek, sitoplazma içinde değişimleri uğrayarak küçük noktacıklar halinde alır. Sitoplazma bölündükçe bu küçük noktalarda her defasında bölünerek küresel yapılar haline alır. Daha sonra, bu yapıların katlanmış şekilleri açılır ve enfekte olmuş konak hücreden uzaklaşırlar. Bu yapılara "Vermicule" adı verilir. Konak hücreden ayrıldıktan sonra hareketli hale geçerek kenenin vücudu içinde göç ederler (Beaver 1984).

Vermicul'ler türleri göre 11-15 µm. uzunluğundadır. Bunlar, açık olan kısımlarından oldukça iyi boyanırlar. Dış plazmalemmaya sahip bir pellicle'leri ve kalın iç zarları vardır. Bir uçlarında mikrotübülere ışın şeklinde uzanan polar bir halka bulunur. Çekirdeklerinin içinde golgi kompleksi ve endoplazmik retikulum vardır. Ancak, mitokondrieleri yoktur. Elektron mikrografik çalışmaları *Babesia*'nın sporozoit gelişiminin, kenenin tükrük bezi hücrelerinde olduğunu göstermiştir.

Vermicul'ler kenelerin hemolimfından sindiriminden 3-5 gün sonra belirlenebilir. Bunlar, hemositleri, overleri, malpiki tübüllerini, kas ve barsak epitelini istila edip orada çoğalırlar ve dişi kenin oositlerini erken evrede kuşatarak yumurtlama süresince bunu devam ettirirler. Yumurtlamadan sonra, vermicul'ler yumurta içinde çoğalırlar. Merozoitler, gelişmekte olan larvanın bağırsak epitelini istila ederler. Daha sonraki jenerasyonlardaki larvalara da yayılırlar. Kenenin larva aşamasından sonra, omurgalı kanına yayılırlar. Vermicul'ler şizogoniye maruz kalmak üzere tükrük bezi hücrelerine girerler.

Babesia omurgalı bir konaktan keneye geçmektedir. Bu durum, *Babesia bovis*'le infekte olmuş *Rhipicephalus bursa*'nın 32 jenerasyonunda gösterilmiştir (Beaver 1984).

Babesia'nın tükrükte bulunan şekilleri omurgalı bir konağa inoküle edildiğinde, bunlar; kana girer ve eritrositleri istila ederek orada şizogonik

olarak çoğalırlar. Bu parazitler, tipik olarak armut şeklinde olabileceği gibi küresel, oval, ameboid veya iğ şeklinde de olabilirler. Bunlar; tek veya ikiserli gruplar halinde bulunabilirler. *Babesia*'nın küçük türleri (Pyriform vücutlu olanlar) 1.0-2.5 µm., büyük türleri ise 2.5-5.0 µm. uzunluğundadır. Organizmanın küt olan ucu, polar bir halka şeklinde olup burada bir miktar apikal kompleksleri oluşturan clavate organelleri vardır. Bunlar, bir eritrositi kuşattıktan sonra pyriform olan vücutları apikal kompleksler içeren temel yapılarını kaybederler. Eritrosit içindeki genç parazit, ince bir dış zarla sarılmıştır ve eritrositin sitoplazmasını pinositoz ile infekte eder. Parazitin sitoplazmasında, vakuoller bulunur ve bunlar, elektron mikroskopuyla incelendiğinde içlerinde sindirime uğramamış residuel pigmentleri olan hemoglobine rastlanabilir. Sitoplazmalarında, fonksiyon bakımından mitokondriye benzeyen 2 tabakalı zara sahip yapılar vardır. Ancak, bunlar mitokondri değildirler (Beaver 1984; Morena ve ark. 1971).

Beslenme ve gelişme süresinden sonra, 3 tabakalı pellicle ihtiva eden organel bileşenleri tekrar görülmeye başlar. Çekirdek, küt uca doğru göç eder ve 2 loblu tomurcuk halini alır. Bu gelişmede, çekirdek ve sitoplazmik materyal 2 kardeş hücreye pay edilir.

Apikal kompleks, yavru hücrelerden sadece birine geçer. Diğer yavru hücre ise bu organelleri kendisi meydana getirir. Daha sonra, bu yavru

hücreler, noktalanmış uçlarından ayrılırlar. Bu işlem, şizogoninin bir şekli olup yavru hücrelere merozoit adı verilir (Beaver 1984).

Genç sığır ve atlar *Babesia*'nın *bovin* ve *equine* suşlarına karşı yüksek derecede dirençlidirler. İnsanlardaki infeksiyonlarda da yaş ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişki benzer şekilde görülür (Ruebush ve ark. 1980).

Pesman ve ark. (1980) *Babesia microti*'nin geçişiyle ilgili bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, *Babesia microti*'nin vektörü olan *I. damini* nifi, hamsterlere verilmiş ve *I. damini* 3 gün hamsterler üzerinde kalmış ve *Babesia*'ya bağlı infeksiyonun en çok 54 saatte, bazen de 36-48 saatte geçtiğini görmüşlerdir (Presman ve ark. 1980).

Yine aynı araştırmacılar, Rhesus maymunlarıyla (*Macaca mulatta*) yapılan çalışmada sağlıklı 5 maymunu *Babesia microti*'nin vektörü olan kene nimfleriyle (*I. damini*) infekte etmişler ve bu keneler 5 maymundan 4'üne *Babesia microti*'yi çalışmanın yapıldığı 60 gün içinde geçirmişlerdir (Ruebush ve ark. 1981).

Çeşitli memeli konaklarda, *Babesia* tarafından oluşturulan klinik tablo; *Babesia* suşunun: virulansına, konağın direncine (yaş, antikor oluşumu vs.) ve konak spesifitesine bağlıdır. İnsanların bazı *Babesia* türleri için muhtemelen uygun bir konak olmamalarına rağmen, bazı *Babesia* türleri tarafından infekte edildiği kanıtlanmıştır. Bazı vak'alarda, infek-

siyon, şiddetli veya subklinik olarak seyredebilir. Meksika'da; *equine*, *bovine*, *ovine* ve *canine* türlerinin sebep olduğu babesiosis yaygın olarak bulunmuştur. Üç asemptomatik hastanın kanı, splenektomize edilmiş hamsterlere inoküle edilerek *Babesia* izole edilmiştir.

İnsanlarda meydana gelen babesiosiste kuluçka süresi ortalama 2-3 haftadır. Belirtileri; yanakların titremesi, 40°C ateş, başta kaslarda olmak üzere kannda ve sırtta ağrıdır. Hızlı bir şekilde anemi gelişebilir. Bu sürede eritrositler sadece bu parazitte yıkıma uğramakla kalmayıp diğer mekanizmalarla da hasara uğrarlar.

Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda karaciğer hücrelerinin artması, glomerulitis ve serum komplemanının azalması gözlenmiştir. Hastalığı atlatan insanlarda ateşli dönem bir kaç hafta sürer. Splenektomize hastalarda daha şiddetli bir gelişim ve tipik semptomların başlangıcından 5-8 gün sonra ölüm görülebilir.

Ağır hastalarda böbrek yetersizliği, hipotansiyon ve koma görülür. Bazı hallerde, hastalık kendiliğinden iyileşir. Bunların bir kısmının kanında, az miktarda parazit bulunması devam eder. Aynı zamanda, insanda sessiz infeksiyonlar da bulunmuştur.

Babesiosis'in epizootolojisi infekte olmuş memeli rezervuarından *Ixodidae* ile infekte olmamış konaklara transmisyonu şeklindedir. Siklusun tabiatı; vektör türüne, parazite ve rezervuar konağa göre bir çeşitlilik gösterir. Kenelerin insanı ısırmasıyla

insan infekte olur. Bu yüzden kenelerin çoğunlukta olduğu kırsal alanlarda enfeksiyona daha sık rastlanır (Beaver 1984; Brown 1975).

Babesia'nin nomenklatürü, farklı yer ve zamanlarda aynı parazite rastlanıldığından çoğu zaman kesinlik kazanmamıştır. İnsanları infekte eden türleri günümüze kadar elde edilen bilgilere göre şunlardır.

Babesia bovis → Sığırlarda
Babesia divergens

Babesia caballi
veya *equi* → At, katır, merkep

Babesia microti → Kemirgenlerde

Babesia canis → Köpekte

Bunlara ilaveten, serolojik olarak tespit edilmiş, fakat *Babesia canis*'le identik olmayan bir suş da tespit edilmiştir (Beaver 1984; Brown 1975; Unat 1991).

Babesia'nin tanısı, temel olarak hızlı bir şekilde gelişen hemolitik anemiyle beraber görülen; akut ateş tablosuyla şüphe uyandırır. Enfekte kişilerde tipik bir kene ısırığı vardır. Etiyolojinin kanıtlanması kanda Giemsa veya Wrights boyama yöntemiyle eritrosit içinde parazitlerin gösterilmesiyle yapılır. Birçok durumda kan preparasyonunun yanlış olarak değerlendirilip sıtma ile karıştırılması söz konusu olmaktadır. Özellikle, *Plasmodium falciparum*'la infekte eritrositlerin içinde çok miktarda küçük

halkalara rastlanır. Ancak, *Babesia*'nin yapısı ve pigmentlerinin bulunmasıyla ayırtedilir.

Hamsterlere yapılan inokülasyondan sonra 1 ay içinde hayvanın kuyruğundan alınan kanın boyanarak incelenmesi de parazitin tespiti için uygun bir yöntemdir. Serolojik teşhis, ancak, sıtmanın endemik olmadığı bölgelerde kullanılabilir. Çünkü, *Babesia* ve *Plasmodium*'lar arasında ortak antijenler vardır. Bu amaçla, indirekt floresan antikor, indirekt hemaglutinasyon ve kapiller aglutinasyon testleri *Babesia* türlerinin bireysel ve epidemiyolojik araştırmalarında yararlı olmaktadır. Fakat, bu testler, *babesiosis*'in teşhisinde tam güvenilir sonuçlar veremeyebilir (Unat 1991).

Pentamidine isethionate, henüz insan *babesiosis*'inde kullanılmakla beraber, hayvanlarda gelişen *babesiosis*'e karşı etkili olduğu bilinmektedir. Bu uygulamada, 2-4 mg/kg/gün olarak 15 gün süre ile intramüsküler uygulanır. Diminazene, hayvanlarda gelişen *babesiosis* de oldukça yüksek bir etkiye sahiptir. Bu madde insanların tedavisinde bir kez uygulanmıştır. İlaçların etkili olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, hastada Guillain-Barre Sendromu gelişmiştir. Günümüzde tedaviye uygun ilaç pentamidin'dir (Beaver 1984; Markell ve ark. 1986; Unat 1991).

Kontrol ve korunma amacıyla yabani hayvanlarda *babesiosis* için pratik bir yol yoktur. Evcil hayvanların kontrolü ise;

1- Hayvanların çevreden gelebilecek kenelerden korunması,

2- Hayvanlarda, *babesiosis*'e karşı immün cevap oluşturulması ve

3- Hayvanların hareketlerinin sınırlandırılmasıyla sağlanabilir.

Ayrıca, Berenil ve Noganol verilmesiyle sığırlarda 45-65 gün içerisinde *Babesia* enfeksiyonu görülmemektedir (Celep 1984).

İnsanların korunması, kişilerin enzootik bölgelerdeki kene ısınlarından uzak tutulmasıyla sağlanabilir. Splenektomize kişilerin daha özel bir dikkatle muayene edilmeleri gereklidir. Çünkü bu kişilerdeki *babesiosis*'de ölüm oranı daha yüksektir (Beaver, 1984).

KAYNAKLAR

Beaver PC, Jung RC., Cupp EW (1984). *Clinical Parasitology*, 9 th. Ed. Lea and Febiger Philadelphia, pp: 205-8.

Beck JW, Davies JE (1981). *Medical Parasitology*, 3.th.ed. The CV. Mosby Company. ST. Louis. Toronto. London, pp: 118-9.

Brown HW, Neva AF (1983). *Basic Clinical Parasitology*, 4 th. Ed. Appleton, Century, Crofts, New York, pp: 77-8.

Celep A (1984), *Babesia* Enfeksiyonlarına karşı koruyucu olarak Berenil, Berenil-Naganol ile yapılan araştırmalar. T. Parazit. Derg., 12: 33-6.

Gombert ME, Goldstein EJC, Benach JL, Tenenbaum MJ, Grunwaldt E, Kaplan MH, Eveland LK (1982). Human *Babesiosis* Clinical and Therapeutic Considerations. *JAMA*, 248(22): 3665-7.

Healy GR, Reubush TK (1980). Morphology of *Babesia microti* in Human Blood Smears. *A.J.C.P.*, 73(1): 107-9.

Markell EK, Voge M, John DJ, (1986). *Medical Parasitology* 6.th.Ed. WB. Saunders Company. Philadelphia, pp: 143-145.

Mimioğlu M, Göksu K (1969). Veteriner ve Tıbbi Protozooloji, Cilt 2. Ankara Ü. Veteriner Fak. Yayınları, S: 880-947.

Moreno E, Marcial-Rojas RA (1971). Pathology of protozoal and Helminthic Diseases, The Williams and Wilkins Company, Baltimore. U.S.A. pp: 225-31.

Parry MF, Fox, Burka SA, Richar WJ (1977). *Babesia microti* infection in Man. *JAMA*, 238 (12): 1282-3.

Piesman J, Spielman A (1980). Human *Babesiosis* on Nantucket island. Prevalence of *Babesia microti* in Ticks. *Am. J. Trop. Hyg.*, 29(5): 742-6.

Ruebush MJ, Hanson WL (1980). Thymus Dependence of Resistance to infection with *Babesia microti* of Human origin in Mice. *Am. J. Trop. Hyg.*, 29(4): 507-15.

Ruebush TK, Cassaday PB, Marsh HJ, Lisker SA, Voorhees DB, Mahoney EB, Healy G (1977). Human Babesiosis on Nantucket Island. Clinical Features. Ann. of Inter. Med., 86: 7-9.

Ruebush TK, Piesman J, Collins WE, Spielman A, Warren Mc (1981). Tick Transmission of Babesia Microti to Rhesus Monkeys (Macaca Mulatta). Am. J. Trop. Med. Hyg., 30(3): 555-9.

Unat EK (1982). Tıp Parazitolojisi, 3. Baskı, Fatih Gençlik Vakfı Matbaası. İstanbul, 680-1.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL. DERG. 1992 7 (1,2,3): 139-145

A. RADIALIS VARYASYONLARI

VARIATIONS OF THE RADIAL ARTERY

Ahmet H. YÜCEL*

ÖZET

A. radialis bazen proksimal olarak çıkar, genellikle *a. axillaris*'ten veya *a. brachialis*'in başlangıç yerinden çıkar. Bazen önkolda derin fasiya'nın nadiren de *m. extensor pollicis longus* tendonunun yüzeyindedir. (Gray 1989).

Bu yazıda *a. radialis* varyasyonları, bunun önemi ve onların embriyolojik orijini sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler : *A. radialis*, varyasyon.

ABSTRACT

Sometimes the radial artery arises proximally, usually from the axillary or beginning of the brachial artery. In the forearm it is sometimes superficial to the deep fascia and occasionally superficial to the pollicial extensor tendons (Gray 1989).

In this paper, variations of the radial artery and its importance as well as embryonic origin of these vessels have been presented.

Key Words : *A. radialis*, variation.

ÜST ORJİNLİ RADIAL ARTER

Üst orjinal radial arterin görülme sıklığı disseksiyon materyalinde % 14.27 (Mc Cormack ve ark. 1953) ve anjiyografik araştırmalarda ise % 9.75'dir (Karlsson ve Niechajev 1982).

Bu tip anomalilerin oluşması brakiyal arterin embriyolojik gelişimindeki bir defekte bağlanmaktadır (Evans 1912; Mrazkova 1989). Damarların geniş gelişim skalasında bu anomali önceki bir filogenetik örneğin tekrar ortaya çıkması veya sonradan geriye dönüşü ya da bu değişikliği kalıtsal olarak yapısında tutmasıdır (Manners 1910; Ikeda ve ark. 1988).

* Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı
Kabul tarihi: 22.4.1992

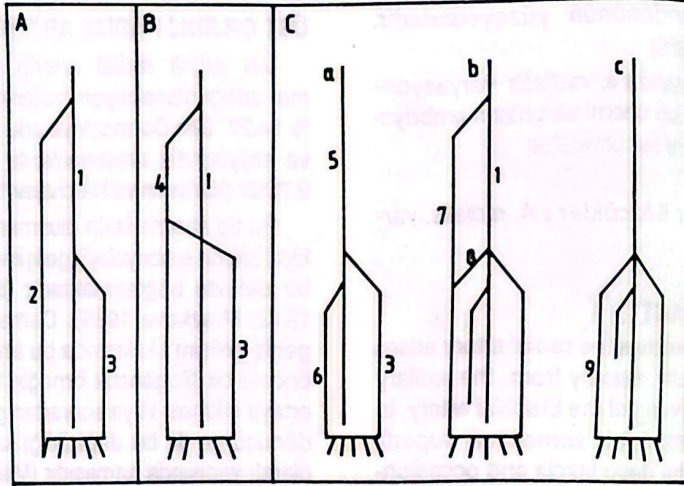
Gonzalez 1991 yılında yaptığı bir disseksiyon çalışmasında axilla'da iki taraflı olarak *a.axillaris*'ten üst orjinli çıkan radial artere rastlamış ve klinik ile ilgili çeşitli sorunlara yol açabilecek bu varyasyonun embriyolojik orjinini tanımlıyarak *a.brachialis superficialis*'ten bu olguyu ayırd etmiştir (Gonzales 1991).

Üst orjinli radial arter sıklıkla bir çeşit *a.brachialis superficialis* gibi düşünülür (Singer 1933; Schwyzer ve De Garis 1935; Lippert ve Pabst 1985; Fuss ve ark. 1985). Halbuki, onlar iki farklı anatomik öğedir ve aslında ayrı düşünülmalıdır. Üst orjinli radial arter *a.axillaris* veya *a.brachialis*'ten çıkar ve böyle vakalarda brakial arterin

yalnızca eksik bir dalı olarak normal bir radial arter gibi önkolda devam eder (Şekil 1A) (Gonzales 1991).

A.brachialis superficialis ön tarafta benzer orjine sahiptir fakat ön kola ulaşarak genelde yüzeyel ulnar ve radial dallara ayrılır. Brakiyal arter ise sadece *a.interossea*'u verir (Şekil 1B) (Mc Cormack ve ark. 1953; Mazarasin 1971; Jurjus ve Sfeir 1986).

A.brachialis superficialis 21 mm uzunluğundaki embriyonun (üst ekstremité vasküler gelişiminin 4.evresi) axial arter üst parçasından çıkar ve embriyo 23 mm iken (vasküler gelişimin 5.evresi) proksimal kısmın gerilemesi için dirsek eklemi hizasında brakial arterle hemen bir



Şekil 1. A:Üst orjinli radial arter, B: kalıcı *a.brachialis superficialis* ve C: üst ekstremité arteriyel gelişiminin son 3 safhası'nın şematik çizimi. 1:*a.brachialis*, 2:üst orjinli radial arter, 3: *a.ulnaris*, 4: kalıcı *a.brachialis superficialis*, 5: *a.axialis*, 6: *a.mediana*, 7: *a.brachialis superficialis*, 8: *a.brachialis* ve *a.brachialis superficialis* arasındaki anastomoz 9: *a.radialis*, a:III.safha, b:IV. safha, c:V.safha

anastomoz kurar ve distal parçası sadece radial arter olarak ayrılır (Şekil 1-C) (Evans 1912; Singer 1933). Gelişimin bu evresinde bir tutulum üst orjinli radial arteri oluşturabilir (Gonzales 1991). Bununla birlikte Mrazkova 18 mm uzunluğundaki embriyoda dirsek ekleminde radial arter orjininin doğrudan aksial arterden çıktığını ileri sürmüştür (Mrazkova 1989).

Üst orjinli bir radial arter görüntü değerlendirmesini bozabileceğinden anjiyografi çalışmalarını ilgilendirir (Keller ve ark. 1980; Karlsson ve Niechajev 1982). Ortopedi ve plastik cerrahide bu durum median sinirle ilişkisindeki değişikliğe göre sorunlara yol açabilir (Mc Cormack ve ark. 1953).

RADIAL ARTERİN BULUNMAMASI

Ön kolda radial arterin tam yokluğu ile ilgili bir varyasyon az sayıda rapor edilmiştir (Charles 1894; Kadanoff ve Balkansky 1966; Poteat 1986). En son rapor edilen vakada bir kadın kadavrasına ait üst ekstremité çalışmasında tek taraflı *a.radialis*'in bulunmamasıydı. Bu örnekte önkol ve el'de başlıca kan dağılımı *a.interossea anterior* ile sağlanan ilkel bir gelişme şeklindeydi. Eldeki dağılımda küçük çaplı bir *a.ulnaris superficialis* vardı. *A.interossea*'nın üç geniş dalı ele el bileği distalinde *a.radialis*'in yerini alan lateral terminal dalı ile birlikte dağıldı. *A.interossea anterior*'un lateral ve medial terminal dallarının bir

anastomozu ile *arcus palmaris superficialis* oluşmuştu. *Arcus palmaris profundus* yoktu, fakat üç tane *a.palmaris metacarpea a.interossea anterior*'un büyük bir dorsal dalından köken alan bir perforat arterden çıktı. Median arter küçük çaplıydı ön kolun ortasından sonra izlenmedi (Poteat 1986).

Bu örnekteki arteriyel dağılım insanda şimdiye kadar rapor edilenlerin en ilkel olmalı çünkü 1) *a.interossea anterior* eldeki dağılımında dominanttı, 2) median arter çok küçüktü, 3) *a.ulnaris* bir *a.ulnaris superficialis* tarafından temsil ediliyordu, 4) derin palmar arkus mevcut değildi ve 5) *a.brachialis superficialis* bulunmuyordu (Poteat 1986).

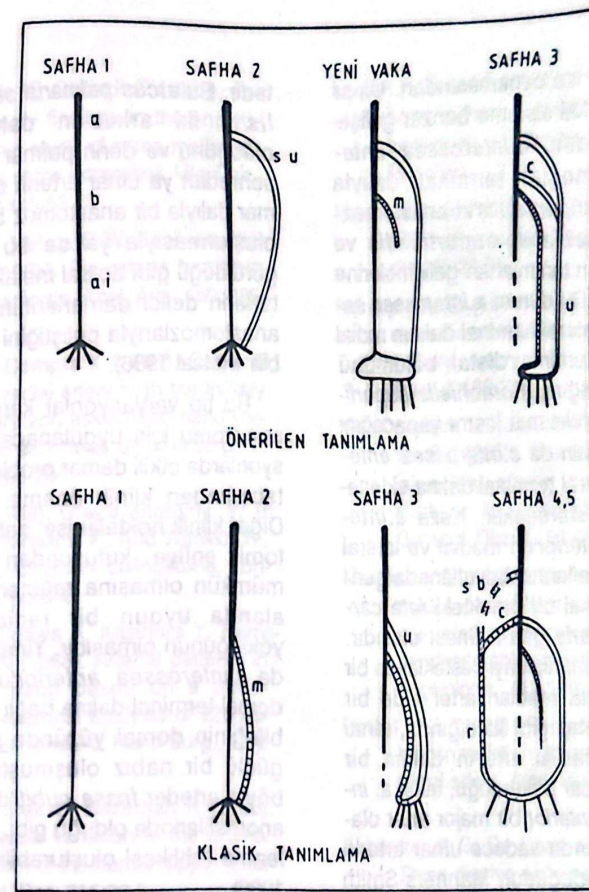
A.interossea anterior filogenetik olarak en eski ekstremité damarlarından olduğu gibi, insan önkol gelişiminde aksial damarın distal parçasıdır (Woallard 1922; Singer 1933).

En son rapor edilen yeni vaka'da arteriyel dağılım önce bildirilmiş olan diğer radial arter yokluğu vakalarından (Charles 1894; Kadanoff ve Balkansky 1966) önem olarak farklıdır. Başlıca fark *a.interossea anterior*'un sonlanışındadır. Yeni vaka'da *a.interossea anterior* medial ve lateral dallara ayrılarak sonlandı, halbuki diğerlerinde sadece lateral terminal dal olarak sonlanma oldu. Tüm üç vaka'da lateral terminal dal normal bir radial artere benzer şekilde palmar yüze girdi. Bununla birlikte Kadanoff ve Balkansky vakasında lateral termi-

nal dal yeni vaka'da olan *arcus palmaris superficialis*'i oluşturacak yerde, *arcus palmaris profundus*'u oluşturdu. Charles (1894) ise *a. interossea anterior*'un eldeki dağılımını tanımlamamıştır. *A. ulnaris superficialis*'in mevcudiyeti ise yeni vaka'yı daha ilkel kılmaktadır. Diğer iki brakiyal arterde *fossa cubiti*'de çatallanarak sonlanma vardı, halbuki yeni vaka'da damar sadece *a. interossea anterior* olarak devam etti (Poteat 1986). *A. interossea anterior*'un bir dalıyla herhangi bir anastomoz olmadan, serilerinin % 2.26'sında *a. ulnaris superficialis* rapor edilmiştir (Mc Cormack ve ark. 1953). Kadanoff-Balkansky vakasındaki durum daha ileri bir farktır. Yeni vaka'da ki gibi sonlanma yerine *rete carpea dorsalis*'i yaptığını rapor ettikleri *a. interossea anterior*'un geniş bir dorsal terminal ucu vardı (Poteat 1986). *A. interossea anterior* ve geniş ulnar arterli, küçük bir radial arter'e sahip olan bir vaka daha rapor edilmiştir (Fontana ve Ghilardi 1973). Fakat bu vaka'da *a. ulnaris* elin bütününe dağılmaktaydı. Bu nedenle yeni vaka üst ekstremitenin diğer rapor edilmiş arteriyel varyasyonlarından oldukça farklıdır. Yeni vaka'da *a. interossea anterior* sadece *a. ulnaris superficialis*'ten zayıf bağlantıyla güçlendirilerek elin yegane kan beslenmesini sağlıyordu (Poteat 1986).

Bu arterlerin embriyolojik gelişimi ve bildirilen erişkin anomalilerine dayanarak, arteriyel gelişimin klasik

tanımlamalardan farklı olabileceği düşünülebilir. Yeni vakanın erken safhalarda gelişme durması gösterdiği mantıklı bir varsayım olduğu için, klasik tanımlamanın 2.ve 3. safhası iptal edilebilir (Şekil 2). Aksiyal sistemden sonra ilkönce gelişen damar olan median arter yerine, ulnar arter *a. interossea anterior*'dan sonra onu elde ilkel ve ikinci dominant damar yapan median arterden önce gelişebilir. Müller'in insan embriyosu şekillerinden birisinde ulnar arter median arterden daha ileri gelişme gösteren bir damar olarak çizilir. 1) Yeni vakada arteriel dağılım oldukça ilkel olduğu, 2) *a. ulnaris superficialis* *a. interossea anterior* ile anastomoz yaptığı ele kadar uzandığı, ve 3) önkolun proksimalinde çok küçük bir median arter bulunduğu için üst ekstremitate arterlerinin gelişiminin şekil 2'de gösterilmiş önerilen tanımlamayı izlediği şeklinde bir sonuca varılabilir. Bu düzenlemede ulnar sistemin gelişmek için ikincil olduğu ve *superficial brachial-radial* sistem geliştiği düşünülür. Önce bir *a. ulnaris superficialis* gelişecek ve daha sonra *fossa cubiti*'de *a. brachialis* ile *a. ulnaris superficialis* arasında bir anastomoz bağlantısı gelişecek sonra *a. ulnaris superficialis*'in proksimal parçası dejenerer veya atrofi olacaktır. Distal parça *a. interossea anterior*'un medial terminal dalından oluşacaktır. Bu durumu *a. interossea anterior*'un çapında çekilmeye neden olacak median arter ağının gelişerek el pleksusuna katılması takip edecektir. O zaman



Şekil 2. Üst ekstremitate arteriyel gelişim sırasının klasik ve önerilen tanımlama diagramları. SINGER (1933)'den sonra değiştirilen klasik tanımlama diagramı. a:a. axillaris, ai:a. interossea anterior, b:a. brachialis, c:anastomoz bağlantısı, m: a. mediana, r:a. radialis, sb:a. brachialis superficialis, su: a. ulnaris superficialis, u:a. ulnaris

Singer'in 4 ve 5. safha tanımlaması şimdi tanımlandığı şekilde meydana gelecektir.

Yukardaki postulat, yeni vakada gelişme tutulumu gösterdiği tahmini-

ne dayalıdır. Bu durumda varyasyonu açıklamak için ya klasik tanımlamadan vazgeçilecek ya da median arter boyutlarında geri çekilme neden olduğu düşünülen hemodinamik

faktörlerin rol oynamasından. Ulnar sistem radial sisteme benzer gelişebileceğinden, *a.interossea anterior*'un medial terminal dalıyla *a.ulnaris superficialis*'in anastomozları *a.brachialis superficialis* ve *a.radialis*'in tanımlanan gelişmelerine benziyor. Bu durum *a.interossea anterior*'un lateral terminal dalının radial arter sisteminin distal bölümünü oluşturacağını, *a.brachialis superficialis*'in proksimal kısmı yapacağını ve sonradan da *a.interossea anterior*'un lateral terminal dalına ekleneceğini gösterecektir. Keza *a.interossea anterior*'un medial ve lateral terminal dallarının boyutlarında gerileyip normal bir örnekteki *rete carpea palmaris* gibi kalması olasıdır. Önerilen tanımlamayı destekleyen bir diğer nokta median arter elde bir major damar gibi kaldığında, ulnar arter ve radial arterin daima bir ölçüye kadar bulunduğu, fakat *a.interossea anterior* bir major arter olarak kaldığında sadece ulnar arterin elde bulunduğudur. Manners-Smith (1910) alt maymunlarda *a.radialis* ve *a.ulnaris* arasındaki bir çapraz bağlantıda *a.interossea anterior*'un sonlanmasına birkaç örnekte sit ederek alt maymunlarda şimdiki yeni vakadakinine benzeyen *a.interossea anterior*'un büyük dorsal devamını gösteriyor (Poteat 1986).

Eldeki arter dağılımı hakkında Coleman ve Anson (1961) tarafından bildirilen olguların geniş serilerinin hiçbirini yeni vakada gösterilen arter dağılımına benzerlik göstermemek-

tedir. Bu *arcus palmaris superficialis*'in iki arkus'un daha ilkel olduğunu ve derin palmar arkus'un sonradan ya ulnar arterin derin palmar dalıyla bir anastomoz bağlantısı oluşturmasıyla ya da bu vaka'da görüldüğü gibi dorsal metakarpal arterlerin delici damarlarının sonraki anastomozlarıyla geliştiğini gösterebilir (Poteat 1986).

Bu tip varyasyonlar karpal tünel sendromu için uygulanacak operasyonlarda etkili damar problemi yaratacağından klinik öneme sahiptir. Diğer klinik noktalar ise nabız anatomik enfiye kutusundan alınması mümkün olmasına rağmen normal alanda uygun bir radial nabız yokluğunun olmasıdır. Yine bu olguda *a.interossea anterior*'un geniş dorsal terminal dalına bağlı olarak el bileğinin dorsal yüzünde şüphesiz güçlü bir nabız oluşmuştur. Keza böyle arterler *fossa cubiti*'deki arter anomalilerinde olduğu gibi, bir zedelenme tehlikesi oluşturabilir (Poteat 1986)

KAYNAKLAR

- Charles J J (1894). A case of absence of the radial artery. J. Anat. Physiol., 28:449-50.
- Evans H M (1912). The development of the vascular system. In: Keibel F, Mall F P. eds. Manual of human embryology. Vol 2. Philadelphia: J B Lippincott, pp.570-709.

- Fontana A M, Ghilardi F (1973). Preliminary findings in the angiographic study of some malformations of the extremities. Min. Chir., 26:1445-53.
- Fuss F K, Matula C W, Tschabitscher M (1985). Die arteria brachialis superficialis. Anat. Anz., 160: 285-94.
- Gonzales-Compta X (1991). Origin of the radial artery from the axillary artery and associated hand vascular anomalies. J.Hand Surg., 16 A: 293-296.
- Gray H (1989). Gray's anatomy. 37 th ed. (Williams P., And Warwick R., eds. Churchill Livingstone, London. pp. 760.
- Ikeda A, Ugawa A, Kazihara Y, Hama-da N (1988). Arterial patterns in the hand based on a three-dimensional analysis of 220 cadaver hands. J. Hand Surg., 13A: 501-9.
- Jurjus A, Sfeir S, Bezirdjan R (1986). Unusual variation in the arterial pattern of the human upper limb. Anat. Rec. 215:82-3.
- Kadanoff D, Balkansky G (1966). Zwei Fälle mit seltenen varietäten der Arterien der oberen Extremität. Anat. Anz., 118:289-96.
- Karlsson S, Niechajev I A (1982). Arterial anatomy of the upper extremity. Acta Radiol. Diagn. (Malmö), 23: 115-21.
- Keller F S, Rösch J, Dotter C T, Porter J M (1980). Proximal origin of radial artery: potential pitfall in hand angiography. Am. J. Roentgenol., 134:169-70.

- Lippert H, Pabst R (1988). Arterial variations in man. Classification and frequency. J.F Bergman Verlag. München.
- Manners-Smith T (1910). The limb arteries of primates. J. Anat. Physiol., 45:23-64.
- Maraspin L E (1971). A report of an anomalous bifurcation of the right axillary artery in man. Vasc. Surg., 5:133,136.
- Mc Cormack L J, Cauldwell E W, Anson B J (1953). Brachial and antebrachial arterial patterns. A study on 750 extremities. Surg. Gynecol. Obstet., 96:43-54.
- Mrazkova D (1989). Le reseau vasculaire du membre superieur et ses relations avec les muscles pendant l'ontogenese humaine. Angeiologie, 41:41-52.
- Poteat W L (1986). Report of a rare human variation: Absence of the radial artery. Anat. Rec., 214:89-95.
- Schwyzler A G, De Garis C F (1935). Three diverse patterns of the arteria brachialis superficialis in man. Anat. Rec., 63: 405-16.
- Singer E (1933). Embryological patterns persisting in the arteries of the arm. Anat. Rec., 55:403-9.
- Woollard H H (1922). The development of the principal arterial stems in the forelimb of the pig. Carnegie Contrib. Embryol., 22:139-54.

A.AXILLARIS DAĞILIMINDAKİ VARYASYONLAR

VARIATIONS IN THE DISTRIBUTION OF THE AXILLARY ARTERY

Ahmet H.YÜCEL*

ÖZET

Bu yazıda aksiller arter dağılımındaki varyasyonlar ve bu damarların embriyolojik orjini sunulmuştur. Ayrıca, yazı aksiller arter ve dallarındaki dağılımın fetal gelişme esnasında *plexus brachialis*'in düzenlenmesini belirleyebileceğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: *A.axillaris, plexus brachialis, variation.*

ABSTRACT

In this paper, variations in the distribution of the axillary artery and the embryonic origin of these vessels have been presented. Furthermore, the present report indicates that the segmental origin of the axillary artery and its pattern of branching may determine the

arrangement of the brachial plexus during fetal development.

Key Words: *A.axillaris, plexus brachialis, variation.*

Giriş

Hollinshead, Told, Gray ve diğer pekçok Anatomi ders kitabı yazarlarına göre *a.axillaris* üç parçaya ayrılır. *A.axillaris*'in çıkış seviyesi İngiliz tanımlamalarında farklılık gösterir. Told ve diğerlerine göre *a.subclavia m.subclavius* alt sınırında *a.axillaris* olur, fakat İngiliz anatomistlerine (Gray, vb.) göre ise omuz hareketleriyle *m.subclavius*'un pozisyonu değişeceğinden 1.kostanın dış sınırını çaprazlarken başlaması kabul edilmiştir (Maraspin 1971).

A.axillaris'in dağılımındaki varyasyonlar yaygın olup iyi belgelenmiştir

Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı

Kabul tarihi: 22.4.1992

(Trotter ve ark. 1930; McCormack ve ark. 1953; Skopakoff 1959a; Huelke 1959; Lippert ve Pabst 1985; Lengele ve Dhem 1989). *A.brachialis superficialis*'in mevcudiyeti (Schwyzer ve De Garis 1935; Skopakoff 1959b), *a.brachialis*'in yukardan dallanması (McCormack ve ark. 1953; Lippert ve Pabst 1985) ve hem kol hem de önkol arterlerinin normal olmayan dağılımı rapor edilmektedir (McCormack ve ark. 1953; Keen 1961; Kadanoff ve Balkansky 1966; Jurjus ve ark. 1986; Potat 1986; Gonzales 1991).

Diğer taraftan *plexus brachialis* oluşumu ve dağılımında birkaç anomali tanımlanmaktadır (Kerr ve ark. 1918; Hovelacque 1927; Singer 1933b; Senecail ve ark. 1979). Miller adlı araştırmacı *a.axillaris*'in dallanma tipliyle, bu varyasyonlar arasında bağlantı kurarak sinir pleksus anatomisi üzerinde bu damarların morfojenetik etkisini belirtmiştir (Miller 1939).

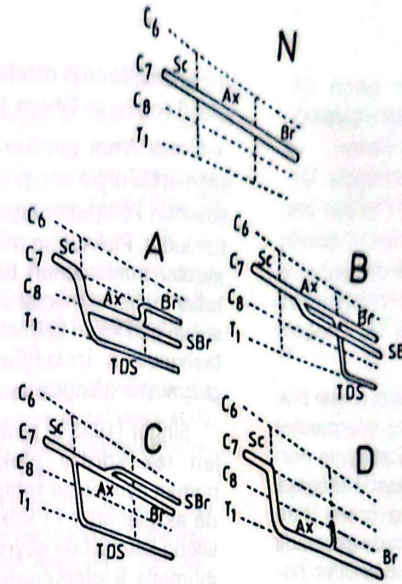
Lengele ve Dhem adlı araştırmacılar üç yeni gözlemlerini rapor etmişler (Şekil-1 A,B,C) ve bu varyasyonların Miller (1939) ve Singer (1933)'in önceki raporlarıyla karşılaştırıldığında, *plexus brachialis* morfolojisinin *a.axillaris*'in dal dağılımı ve segmental orijini tarafından kısmen saptandığı fikrini doğrular olduğunu bildirmişlerdir (Lengele ve Dhem 1989).

Ders kitaplarında gösterilen normal dallanmasına bireylerin yalnızca yüzde onunda rastlandığı için, *a.axillaris*'in dağılımı çok değişkendir (Lippert ve Pabst 1985; Gray 1989). Bazı dallarda trunkus oluşumu en sık

gözlenen anomalidir (vakaların % 50'si) (Lippert ve Pabst 1985). Trunkus oluşumunun birkaç tipi tanımlanmıştır ve bunların sıklığı trunkus'tan çıkan kollaterallerin sayısına bağlı olarak azalır (McCormack ve ark. 1953; Huelke 1959; Skopakoff 1959b). Bilgilerimize göre *a.circumflexa humeri posterior* dalını veren bir *truncus thoraco-dorsa-subscapularis* daha önce bildirilmemiştir (Lengele ve Dhem 1989).

Diğer yandan *a.brachialis superficialis* insidansı çok farklı olarak bildirilmiştir McCormack ve ark. (1953). Bu arterin insidansını % 1 olarak belirten Skopakoff (1959a), disseksiyonların % 20'sinde bu artere rastlamıştır. Vakaların 2/3'ünde *a.brachialis superficialis* yalnızca ön kolu besler ve aksiller ve radial arterler arasında bulunan bir bypass'tır (Schwyzer ve De Garis 1935). Bu durum şekil 1-C'de rastlanan'a benzer (Lengele ve Dhem 1989). *A.brachialis superficialis* kolda dallandığı zaman genellikle *a.brachialis* bulunmaz (Schwyzer ve De Garis 1935; Skopakoff 1959a). Rudimenter *a.brachialis*'e şekil 1-A ve B'de olduğu gibi seyrek rastlanır (Lengele ve Dhem 1989).

Primatların ilkel formları damarların daha yüzeysel olduğu kompleks arter ve sinir düzenlenmesine sahiptir. Daha yüksek formlardaki aksiller arterin kollateral dalları, genellikle insanda bulunmayan ayrı kökler halinde toplanmışlardır. Bununla birlikte böyle arteriyel düzenlenme insanda embriyolojik gelişimin erken evrelerinde görülür (Lengele ve Dhem 1989).



Şekil 1. *A.axillaris* ve ana dallarının embriyolojik orijinini gösteren diagramlar. N: normal örnek, A, B ve C: LENGELE ve DHEM tarafından bildirilen üç olgu, D: SINGER (1933b) tarafından bildirilen olgu. Primitif *plexus arteriosus axillaris* noktali çizgilerle gösterilmektedir. Sc: *a.subclavia*, Ax: *a.axillaris*, SBr: *a.brachialis superficialis*, Br: *a.brachialis*, TDS: *truncus thoraco-dorso-subscapularis*

8 mm'lik embriyoda, C6, C7, C8, T1 intersegmental arterleri aralarında anastomoz yaparlar ve aynı düzeylerdeki sinir kökleri etrafında *plexus arteriosus axillaris* denilen dens bir ağ yaparlar (Müller 1903). 11 mm'lik embriyoda C7 intersegmental arter genişler ve aksilla'da dominant arter olur. Sonuçta C6-C7-T1 segmental arterler ve intersegmental arterleri bağlayan uzunlamasına anastomozların çoğu yavaş yavaş dejenerer olurlar (Şekil 1N). Bu safhanın sonunda, primitif aksiller arter C7-C8 kökleri arasında seyreder ve

ilerde median dirseği oluşturacak C-7-C8 sinirlerin intersegmental bağlantısını çaprazlar (Wachtler 1978). Aynı zamanda, aksiller arter boyunca seyreden aksial arter, interosseal, median ve ulnar arteri vermek üzere kolda ve önkolda dallanır (Singer 1933a). *A.brachialis superficialis* 21 mm uzunluğundaki embriyonun aksiller bölgesinde ortaya çıkar. Elin dorsal yüzüne uzanır ve brakial arter ile palmar arkus'a bağlanır. Bu arterin proksimal parçası tedrici olarak kaybolur ve radial arter kalır (Schwyzer ve De Garis 1935).

Örnek A'nın aksiller arteri C8 kökünün brakial pleksus'a katıldığı kısmın kaudaline uzanır ve 8.intersegmental arterden doğar. Median dirseğin arasından geçen brakial arter 7.intersegmental arterin kalıntısıdır. Thorako-dorso-subskapular trunkus kalıcı 9.intersegmental dala tekabül eder (Şekil 1A) (Lengele ve Dhem 1989).

Aynı tartışmalar, aksiller arterin brakial pleksus kaudal ve intermedier trunkusu arasında seyrettiği ve normal olarak 7.intersegmental arterden geliştiği vaka dışında örnek-B'de tanımlanan anomali için de geçerlidir (Şekil 1B). Son vaka (örnek C) en basitleridir. 9.intersegmental arterin kalıntısı ve kalıcı *a.brachialis superficialis* normal aksiller arterden dallanır (Lengele ve Dhem 1989).

Bu gerçekler primatların arteriyel dağılımı konusundaki Miller (1939)'in gözlemleriyle bağdaşır. Gerçekten de, bu yazar Galago, Goril ve Lemur'da bir rezidüel 9.intersegmental arterin varlığını bildirmiştir. Bu arter skapular bölge ve lateral torakal duvan besler ve muhtemelen insandaki torako-dorso subskapular trunkus'un homoloğu olarak kabul edilebilir (Lengele ve Dhem 1989).

Genellikle brakial pleksus'un düzenindeki anomaliler aksiller arterin aberant dağılımından sonra gelir (Müller 1903, Miller 1939). Primitif aksiller arterin gelişimi sırasında brakial pleksus'un sinir demetleri ve *plexus arteriosus axillaris* arasındaki bu yakın ilişki bu kombine vasküler ve

sinir anomalilerinin morfogenezisinde yatar (Lengele ve Dhem 1989).

Örnek A'nın aksiller arterinin alt segmental orijini kendi brakial pleksusunun kompakt oluşumundan sorumludur. Pleksus'un medial ve intermedier trunkusunun birleşmesi bir kalıcı 7.intersegmental arterinin, pleksusun geri kalan kısımlarından lateral fasikulus'un izolasyonu sırasında oluşmuştur (Lengele ve Dhem 1989).

Singer (1933 b) tarafından bildirilen tek kord'lu pleksus hemen hemen aynı orijine sahiptir. Bu vaka da aksiller arter T1 kökten başlayan liflerin kaudalinde seyrederek ve büyük ihtimalle 9.intersegmental arterden köken alır (Şekil 1D). Bu gerçek, brakial pleksus'un neden bölünmediğini açıklar. A ve B'de gözlenen durumların aksine, 7.intersegmental arter burada hemen hemen tamamen dejenere olmuştur ve Singer'in tanımladığı birleşmiş kordun distal parçasındaki delik, embriyolojik gelişim süresince brakial sinir plağı içinden bu damarın geçişinin delilidir (Lengele ve Dhem 1989).

Sonuç olarak, şimdiki varyasyon, brakial pleksus'un erken organizasyonundaki aberant arteriel dağılımın varsayılan dismorfogenetik etkisini teyit eder (Lengele ve Dhem 1989).

Insanda seyrek görülen bu arteriel dağılımların bazıları primatlarda çok yaygındır ve aynı embriyolojik yapılardan köken alırlar (Lengele ve Dhem 1989).

KAYNAKLAR

- Gonzales-Compta X (1991). Origin of the radial artery from the axillary artery and associated hand vascular anomalies. *J.Hand Surg.*, 16 A: 293-6.
- Gray H (1989). *Gray's anatomy*. 37 th ed. (Williams P. And Warwick R., eds). Churchill Livingstone, London. pp. 758.
- Hovelacque A (1927). *Anatomie des nerfs craniens et rachidiens et du sytème grand sympathique*. Doin, ed., Paris.
- Huelke D F (1959). Variation in the origins of the branches of the axillary artery. *Anat. Rec.*, 135: 33-41.
- Jurjus A, Sfeir S, Bezirdjan R (1986). Unusual variation in the arterial pattern of the human upper limb. *Anat. Rec.*, 215: 82-3.
- Kadanoff D, Balkansky G (1986). Zwei Fälle mit seltenen varietäten der Arterien der oberen Extremität. *Anat. Anz.*, 118:289-96.
- Keen J A (1961). A study of the arterial variations in the limbs, with special reference to symmetry of vascular patterns. *Am. J. Anat.*, 108: 245-261.
- Kerr A T (1918). The barchial plexus of nerves in man, the variations in its formation and branches. *Am. J. Anat.*, 23: 285-395.
- Lengele B, Dhem A (1989). Unusual variations of the vasculonervous elements of the human axilla. Report of three cases. *Arch. Anat. Hist. Embr.*, 72: 57-67.
- Lippert H, Pabst R (1985). *Arterial variations in man. Classification and frequency*. J.F Bergman Verlag, München.
- Maraspin L E (1971). A report of an anomalous bifurcation of the right axillary artery in man. *Vasc. Surg.*, 5:133-6.
- Mc Cormack L J, Cauldwell E W, Anson B J (1953). Brachial and antebrachial arterial patterns. A study on 750 extremities. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 96: 43-54.
- Miller R A (1939). Observations upon the arrangement of the axillary artery an brachial plexus. *Anat. Rec.*, 64: 143-63.
- Müller E (1903). Beiträge zur Morphologie des Gefässsystems. 1. Die Arterien des Menschen. *Anat. Hefte*, 22:377-574.
- Poteat W L (1986). Report of a rare human variation: Absence of the radial artery. *Anat. Rec.*, 214: 89-95.
- Schwyzler A G, De Garis C F (1935). Three diverse patterns of the arteria brachialis superficialis in man. *Anat. Rec.*, 63: 405-16.
- Senecail B, Delmas A, Quereux P (1979). Données morphologiques et biométriques sur la constitution du plexus brachial de l'homme. *Bull. Ass. Anat.*, 63:513-25.
- Singer E (1933 a). Embryological patterns persisting in the arteries of the arm. *Anat. Rec.*, 55:403-9.
- Singer E (1933b). Human brachial plexus united into a single cord. Description and interpretation. *Anat. Rec.*, 55:411-9.

Skopakoff C (1959a). Über die Variabilität der Ab-und Verzweigung der A.brachialis superficialis. Anat.Anz., 106: 356-68.

Skopakoff C (1959b). Über die Variabilität der Abzweigung der Hauptaste der Aa. Axillaris et Brachialis. Anat. Anz., 107:294-304.

Trotter M, Henderson J L, Gass H, Brua R S, Weisman S, Agress H, Curtis G H, Westbrook E R (1930). The origins of branches of the axillary artery in whites and in american negroes. Anat. Rec., 46:133-7.

Wachtler F (1978). A rare variety concerning the nerves and arteries of the axilla. Anat. Anz., 143:450-5.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL DERG. 1992 7 (1,2,3): 153-161

LİTYUMUN YAN ETKİLERİ

SIDE EFFECTS OF LITHIUM

Vedat F.BELLİ*

ÖZET

Bu yazıda lityumun yan etkileri ve entoksikasyonu üzerine yapılmış araştırmalar ve bu konudaki yazılar taranarak özetlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: *Lityum, yanetki, entoksikasyon.*

ABSTRACT

In this article, side effect of lithium therapy has been reviewed.

Key Words: *Lithium, side-effects, intoxication.*

Bir element olan Lityum 1817 yılında Arfvedson tarafından bulunduktan sonra önceleri artrit hastalarının tedavisinde kullanıldı. 20. y.y. başlarında melankolinin tedavisinde denendi.

Daha o zamanda bazı toksik etkileri gösterildi. 1949'dan bu yana anti-

manik etkisi görüldükten sonra psikiyatride kullanıma girdi. Özellikle akut manide seçkin bir yeri bulunan lityumun yan etkileri oldukça fazla ve bazıları da önemlidir.

INTOKSİKASYON

Intoksikasyon nadir görülür; görüldüğü zaman ciddiye alınmalıdır, iyileşme yavaş olabilir. Lityum %95 böbreklerle atılır. Sodyum dengesindeki değişiklikler, dehidratasyon, böbrek yetmezliği, sodyum alımında azalma veya kaybında artma, potasyum tutan diüretikler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların kullanılması vücutta lityum birikmesine ve intoksikasyona yol açabilen faktörlerdir. Haloperidolle birlikte kullanılması toksisite rizikini artırmaktadır (Aurell ve Herlitz; 1990, Gelenberg 1983; Jeffries ve ark. 1983; Liptzin 1984; Smith ve ark. 1982).

* Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Kabul tarihi 9-9-1992

Intoksikasyonun hafif olduğu olgularda: Hafif apati, uyuklama, sersemlik, tembellik, konsantrasyonda azalma, kas gücünde azalma, yürümede dengesizlik, parmaklarda, kaba tremor fasikülasyonlar görülür (Aurell ve Herlitz 1990; Schou 1984; Simard 1989).

Orta şiddetli intoksikasyonlarda: Apati ve sersemlik belirginleşir. Uyuklama, konuşmada zorlanma, düzensiz tremorlar, fasikülasyon, kaslarda kuvvet azalması ve ataksi dikkati çeker.

Şiddetli intoksikasyonda: Şuur bulanıklığı, konvülsyonlar görülür. Derin tendon reflekslerinde artma tespit edilir. Delirium ilacın kesilmesinden sonra günlerce devam edebilir (DePaulo ve ark. 1982). Sıvı-elektrolit dengesinde bozukluk günlerce, hatta haftalarca sürebilir (Winchester 1983).

Lityum entoksikasyonu genellikle normal düzeyin çok üzerindeki lityum serum seviyelerinde ortaya çıkabildiği gibi tedavi edici dozlarda da görülebilmektedir (Strayhorn ve ark. 1988).

Lityum intoksikasyonunda çok az da olsa koreo-atetoz (Zorumskj 1983), geçici poliartrit (Black ve ark. 1984) ve şiddetli hipertansiyon (Michaeli ve ark. 1984) görüldüğü bildirilmiştir.

Akatizi görülen bir olguda, klorpromazin ilavesi ile akatizi şiddetlenmiş ve yürüme bozukluğu ile dizartrinin eşlik ettiği akatizi antikolinerjik ilaç tedavisine cevap vermekle birlikte hafif

derecede dişli çark rijiditesi ve parmaklardaki tremor 1 aya yakın bir zaman devam etmiştir (Michaeli ve ark. 1984).

40 olguyu içine alan bir tarama araştırmasında en çok rastlanan klinik tablonun ataksi ve dizartrik konuşma ile karakterize serebellar disfonksiyon olduğu, akut intoksikasyonun düzelmesinden sonra dahi periferik nöropati, miyopati, suprabulber belirtiler ve nörojenik atrofinin geliştiği bildirilmiştir (Schou 1984).

Nadir görüldüğü vurgulanan intoksikasyonlarda iyileşme yavaş olur. Birkaç gün ile birkaç hafta gerekebilir. Sürekli nörolojik bozukluklar, böbrek hasarı, M.S.S. depresyonu, kardiyovasküler kollaps veya enfeksiyona bağlı ölümler bildirilmiştir.

Intoksikasyon görüldüğü an tedaviye derhal son verilmeli, lityumun bedenden süratle atılması temin edilmelidir. Forse dializ ve periton diyalizi bazı hastaların tedavisinde başarılı olmakla birlikte hemodializin ağır intoksikasyonların tedavisinde önemini koruduğu genelde kabul edilir.

NÖROLOJİK ETKİLER

Lityumun gerek periferik gerekse santral nörolojik fonksiyonlar üzerinde değişik etkileri vardır. Bu etkilerin belirtileri genel yorgunluk, kaslarda güçsüzlük, parmaklarda ince tremorlar, kaslarda fasikülasyonlar, bilinçte bulanıklık, koma ve ölümdür. Son üç belirti genel olarak lityum intoksikasyonunda görülür. Diğer belir-

tiler (nörotoksisite) tedavi düzeyindeki lityemi durumlarında da görülebilir. Nörolojik belirtiler genellikle hafiftir ve tolere edilebilir (tremor, yorgunluk, kaslarda güçsüzlük). Daha şiddetli belirtiler lityum entoksikasyonunun belirtileri olarak kabul edilmelidir (Kaslarda fasikülasyon, parmaklardaki tremorların kabalaşması, ekstrapiramidal belirtiler, ataksi, geveliyerek konuşma, görme bozuklukları). Bu belirtilerden herhangi biri görüldüğünde tedavi derhal (geçici olarak) kesilmeli, serum lityum düzeyi ölçülmelidir. Tedaviye devam edilirse nöromusküler irritabiliteyi izleyen deliryum, inkoordinasyon, epileptik nöbetler, irreversible beyin hasarı, koma ve ölüm beklenebilir. Yaşlı hastalar, şizofrenik hastalar ve daha önce organik beyin sendromu teşhis edilmiş olanlarda duyarlılığın artmış olduğuna dair bildiriler vardır (Tyler 1980; West 1982).

GASTROENTESTİNAL YAN ETKİLER

G.I. yan etkiler tedavi süresince çok sık görülür. İştahsızlık, bulantı, kusma, kann ağrıları, feçesin yumuşaması başlıcalarıdır. Kabızlık da erken ortaya çıkan bir belirtidir. Ancak amirtirtilin kullanılanlarda lityum kullananlara göre daha fazla kabızlık görüldüğü de bildirilmiştir (Vestergaard ve ark. 1980 ve 1988; McCreadie ve ark. 1985; Glen ve ark. 1984).

KARDİYOVASKÜLER ETKİLER; ARİTMİLER VE EKG

Genel olarak lityumun önemli kardiyovasküler etkileri bulunmamakla

birlikte, toksik veya tedavi düzeyinde, bazı olgularda kardiyak disfonksiyonlar görüldüğü bildirilmiştir. Diüretikler dışında lityum ile kardiyovasküler ilaçlar arasında herhangi bir etkileşme çok nadirdir. Tedavi düzeyinde aritmiler de çok nadir görülür. Lityum ile birlikte psikotrop veya kardiyovasküler ilaçların kullanılması, koroner arter hastalığı, daha önceden var olan sinüs düğümü disfonksiyonu ve impuls iletiminde bozukluk bulunması gibi risk faktörlerinin varlığı aritmeye yol açabilir. Bu durumlardan birinin var olması halinde nabız sayısı ve kardiyak belirtiler takip edilmelidir. Yaşlı ve kardiyovasküler bozukluğu olanlar, kardiyak aritmisi bulunanlarda EKG, tetkiki ve takibi yapılmalıdır (Mitchell 1982; Nilsson 1989; Jefferson JW 1983; Schou 1984).

DERİ BELİRTİLERİ

Lityum tedavisi uygulanan hastalarda erken ortaya çıkan değişik deri bozuklukları tarif edilmiştir (Ishii ve ark. 1984). Bacak ülseri, makülopapüler döküntüler, deride renk değişiklikleri, verrüöz hiperplazi, seboreik dermatitte artma, antinükleer antikor testinin pozitifleşmesi ve lupus benzeri tablo tarif edilmiştir. Stomatit tarif eden yazarlar da vardır. En sık sözü edilen bozukluklar psoriasis ve akneiform erüpsiyonlardır. Bunlar ya ilk defa ortaya çıkmakta veya mevcut bozukluklar alevlenmektedir (Sarantidis 1983; Frenk 1984; Ishii ve ark. 1983; Heng 1982; Vankoba 1983).

BÖBREK FONKSİYONU

Lityumun %95'i böbrekler aracı ile atılmaktadır. Böbreklerin çalışması ve bozulmuş böbrek fonksiyonlarının lityum klirensi üzerinde büyük etkileri vardır. Ayrıca gerek hayvanlar ve gerekse insanlar üzerinde yapılan çalışmalar lityumun böbrek fonksiyonunu etkilediği göstermiştir. Bu sebeple lityum verilen hastalar dikkatle seçilmelidir, tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyon testleri değerlendirilmelidir, en az 2 ay en fazla 4 ay aralıklarla serum lityum ve serum kreatinin düzeyleri tetkik edilmelidir, gerekli görüldüğü takdirde daha geniş olarak böbrek fonksiyon testleri mutlaka yapılmalıdır. Akut böbrek yetmezliği lityum tedavisi için kontrendikedir. Hafif ve stabil kronik böbrek yetmezliği mutlak bir kontrendikasyon değildir. Ancak olguların dikkatle seçilmesine, konservatif dozun ve doz tespitinin dikkatle uygulanmasına, klinik ve laboratuvar olarak yakından izlenmesine özen gösterilmelidir.

Tedavi edici düzeydeki lityumun böbrek yetmezliği ve azotemi riski son derece azdır. Lityumla tedavi edilen popülasyonda mortaliteye dair epidemiyolojik bir çalışmada mortalitede nefrotoksisiteye bağlı herhangi bir artış gösterilememiştir.

Diyaliz tedavisi uygulanan terminal dönemdeki böbrek hastalarında manik veya hipomanik ataklar görülebilmektedir. Bu dializ hastalarında dahi lityum tedavisi uygulanabilir. Tedavi diyalizden sonra tek doz olarak

ve oral yolla yapılabildiği gibi dializ sıvısına eklenerek de yapılabilir.

Lityum kullanan hastalara diüretik verilecekse çok dikkatli olmak gerekecektir. Ancak etkileşmenin diüretik cinsi ile ilgili olduğu unutulmamalıdır. Lityum-tiyazid kombinasyonu lityum intoksikasyonu riskini artırır. Diüretikler eğer lityum ile birlikte kullanılsa durumunda ise düşük miktarda sodyumlu diyet, aşırı sodyum kaybı gibi faktörler gözden uzak tutulmamalıdır (Benz 1983; Johnson ve ark. 1984; Decina ve ark. 1983; Schou 1990; Thomsen 1984; Welsh 1988; Zelin 1983; Glenberg 1985a; Levy 1985).

ANTIHIPERTANSİF İLAÇLAR

Antihipertansif ilaçlar içinde yalnız tiazid diüretiklerinin lityum ile birlikte kullanılmaları durumunda renal lityum klirensinde bir azalma ve serum lityum düzeyinde bir artma görüldüğüne dair yayınlar vardır (Luchins 1984; Ayd 1984).

METİLDOPA

Lityum metildopa ile birlikte kullanıldığında nörotoksik belirtilerin geliştiğine dair olgu bildirileri bir hayli fazladır. Konfüzyon, sedasyon ve disfori gibi belirtilerde artma görülmektedir (Post ve ark. 1986; Schaffer ve ark. 1985).

SODYUM BİKARBONAT

Sodyum bikarbonat lityumun vücuttan atılmasını artırır. Reçetesiz

satılan efervesan tabletler hastaların serum lityum düzeylerini azaltabilir (Haggerty ve ark. 1985).

ELEKTROLİT TRANSPORTU

Genel olarak lityum elektrolitler üzerinde hafif ve geçici etkiler gösterir. En önemli etkisi sodyum dengesi üzerine olanıdır. Böbrek fonksiyonlarında bozukluk olan hastalar daha duyarlıdır (Brass ve ark. 1982; Nanji 1983).

Diabetes Mellitus ve lityum arasındaki ilişki üzerine yapılan birçok araştırma sonunda, lityumun kilo artışı dışında karbonhidrat metabolizması üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi bulunmadığı görülmüştür (Jones ve ark. 1983; Lazarus 1985).

GEBELİKTE LITYUM

Lityum kullanan bir kadın hasta gebe kalmaya karar vermiş ise siklustan önceki menstrüasyon sırasında lityumun kesilmesi gerektiğini iddia eden klinisyenler (Gelenberg 1986) olduğu gibi özellikle gebeliğin ilk üç ayında lityum kullanımının Ebstein anomalisi bulunan bir çocuk doğurma riskinin yüksek olduğunu (Allan ve ark. 1982) ve %8 oranda kalp defekti bulunan çocuk doğurma riski bulunduğunu söyleyenler de vardır. Son altı ayda lityum kullanmak gerekiyorsa ilaç dozunun gün boyunca küçük ve eşit miktarlarda alınması gerektiğini yazanlar da vardır (Koplan 1983). Gebe hasta ödem ve sıvı birikimini azaltmak için diüretikler veya aza indirilmiş sodyumlu diyet

zorunda ise veya aşırı terleme, kusma ve ishal gibi sebeplerle sıvı ve sodyum kaybediyorsa lityum intoksikasyonu yönünden dikkatle izlenmelidir. Lityum gebeliğin son haftasında günlük dozun yarısı oranında azaltılmalı ve doğum başladığında kesilmelidir (Koplan 1983). Lityum kullanan anne bebeğini emzirmekten kaçınmalıdır.

ERKEKLERDE SEKSÜEL FONKSİYONLAR VE FERTİLİTE

Lityumun erkeklerde seksüel fonksiyonlar ve fertilité üzerindeki etkisine dair çalışmalar pek fazla olmamakla birlikte libido kaybına rastlandığını bildirenler vardır (Targum ve ark. 1981; Jamison ve ark. 1980). Erkeklerde infertiliteye sebep olduğuna dair kesin bilgiler yoktur.

PARATİROİD HORMONU VE KALSİYUM METABOLİZMASI

Lityumun kalsiyum metabolizmasını etkilediği bilinmektedir. Az da olsa hiperkalsemi ve hiperparatiroidizm sebep olur. Hastada disfori, depresyon, apati, nöromüs-küler belirtiler, ataksi görülürse serum kalsiyum düzeyi ölçülmelidir (Gelenberg 1985b).

HİPOTİROİDİZM

Lityum kullanan hastaların %5-30'unda hipotiroidizm geliştiği bildirilmiştir. Lityuma bağlı hipotiroidizmin ve guatrın lityumun kesilmesi ile veya eksojen tiroid hormonunun tedaviye eklenmesi ile tamamen düzeleceğine inanılır. Ancak lityum tedavisi uzun

süre uygulanmış olgularda irreverzibl miksödemen söz edenler de vardır (Wilson ve ark. 1985; Amdisen ve ark. 1984; Smigan ve ark. 1984; Myers ve ark. 1984; Hatterer 1988).

Lityum preparatları dijitalin ile birlikte güvenilir bir şekilde kullanılabilir, ancak aritmi yönünden dikkatle izlenmelidir (Jefferson 1985).

LİTYUM VE KİLO ARTIŞI

Lityum tedavisi sırasında kilo artışı olabileceğine dair bildirimler oldukça çoktur. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Lityumun karbonhidrat metabolizması üzerinde insüline benzer etkilere sahip olduğu ve lipid metabolizmasını da etkileyebildiği, bu mekanizma ile yağ oluşumuna katkıda bulunabildiği gösterilmiştir. Lityum kullanılan hastalarda zayıflama amacı ile sodyum ve sıvıyı kısıtlayan diyetlerden kaçınmak, çok düşük kalorili yiyecekler tavsiye edilmez. Ancak yüksek kalorili içeceklerin aşırı alımı uygun değildir (Tostoi 1989; Wadden ve ark. 1983; Vestergaard ve Schou 1988).

KAYNAKLAR

- Allan LD, Desai G, Tynan MJ (1982). Prenatal echocardiographic screening for Ebstein's anomaly for mothers on lithium therapy. *Lancet*, 2: 875-76.
- Amdisen A, Andersen CD (1984). Lithium treatment and thyroid function: a survey of 237 patients in long term lithium treatment. *Pharmacopsychiatry*, 15: 149-55.

Aurell M, Herlitz H. (1990). Long-term lithium treatment has side effects. *Lakartidningen*, 22: 87(34), 2560.

Ayd FJ (1984). Carbamazepine for hyperactivity, anxiety, and withdrawal syndromes. *International Drug Therapy Newsletter*, 19: 25-7.

Bendz H (1983). Kidney function in lithium treated patients: a literature survey. *Acta Psychiatr. Scand.*, 68: 303-24.

Black DW, Waziri R (1984). Arthritis associated with lithium toxicity: Case report. *J. Clin. Psychiatry*, 45: 135-6.

Brass EP, Thompson WL (1982). Drug-induced electrolyte abnormalities. *Drugs*, 24: 207-28.

Decina P, Oliver JA, Sciacca RR, et al. (1983). Effect of lithium therapy on glomerular filtration rate. *Am. J. Psychiatry*, 140: 1065-7.

DePaulo JR, Folstein MF, Correa EI. (1982). The course of delirium due to lithium intoxication. *J. Clin. Psychiatry*, 43: 447-9.

Frenk E (1984) Inflammatory, verrucous, circumscribed hyperplasia of the skin occurring during long-term lithium therapy. *Z.Hautkr.*, 59: 97-100.

Gelenberg AJ. (1985a). Lithium during dialysis. *Biological Therapies in Psychiatry*, 8:12.

Gelenberg AJ (1983). Lithium, neuroleptic and neurotoxicity. *Biological: Therapies in Psychiatry*, 6:24.

Gelenberg AJ (1986b). Lithium and hyperparathyroidism. *Biological Therapies in Psychiatry*, 8:26-7.

Gelenberg AJ (1986). Pregnancy, psychotropic drugs, and psychiatric disorders. *Psychosomatics*, 27: 216-7.

Glen AIM, Johnson AL, Shepherd M (1984). Continuation therapy with lithium and amitriptyline in unipolar depressive illness; a randomized, double-blind, controlled trial. *Psychol Med.*, 14: 37-50.

Haggerty JJ, Prossman DA (1985). Use of psychotropic drugs in patients with peptic ulcer. *Psychosomatics*, 26: 277-84.

Hatterer JA, Kocsis JH, Stokes PE (1988). Thyroid function in patients maintained on lithium. *Psychiatry Res.*, 26(3), p 249-57.

Heng MCY (1982). Lithium carbonate toxicity. Acneiform eruption and other manifestations *Arch Dermatol.*, 118: 246-48.

Ishii E, Hara T, Miyazaki S, et al. (1983). Lithium therapy for cyclic neutropenia in children. *Scand J.Haematol.*, 31:193-96.

Jamison KR, Gerner RH, Hammen C, et al. (1980). Clouds and silver linings: Positive experiences associated with primary affective disorders. *Am. J. Psychiatry*, 137: 198-202.

Jefferson JW (1983). Lithium and affective disorder in the elderly. *Compr Psychiatry*, 24: 166-78.

Jefferson JW (1985). Biologic treatment of depression in cardiac patients. *Psychosomatics (suppl)* 26: 31-8.

Jeffries J, Remington GF, Wilkins J (1984). The question of lithium/neuroleptic toxicity. *Can. J. Psychiatry*, 29:601-4.

Johnson GFS, Hunt GE, Duggin GG, et al. (1984). Renal function and lithium treatment: Initial and follow-up tests in manic-depressive patients. *J Affective Disord.*, 6:249-63.

Jones GR, Lazarus JH, Davies CD, et al. (1983). The effect of short term lithium carbonate in type 11 diabetes mellitus. *Horm Metab Res.*, 15: 422-24.

Koplan CR (1983). The use of psychotropic drugs during pregnancy and nursing, in Bassuk EL, Schoonover SC, Gelenberg AJ (eds): *The Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs* (2nd edition). Plenum Medical Book Company, New York, 353-72.

Lazarus A (1985). Managing a case of bipolar, diabetes, and hypotension. *J.Clin. Psychopharmacol*, 5: 248-9.

Levy NB (1985) Use of psychotropics in patients with kidney failure. *Psychosomatics*, 26: 699-709.

Liptzin B (1984). Treatment of mania, in Salzman C (ed): *Clinical Geriatric Psychopharmacology*. McGraw-Hill, New York, 116-31.

Luchins DJ (1984). Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*, 20: 569-71.

Møllerup ET, Plenge P (1990). The side effects of lithium *Biol. Psychiatry*, 28(6): 464-6.

- McCreadie RG, Morrison DP (1985). The impact of lithium in south-west Scotland: I. Demographic and clinical findings. *Br. J. Psychiatry*, 146: 70-4.
- Michaeli J, Ben-Ishay D, Kidron R et al. (1984). Severe hypertension and lithium intoxication. *JAMA*, 251:1680.
- Mitchell JE, Mackenzie TB (1982). Cardiac-effects of lithium therapy in man: a review, *J.Clin. Psychiatry*, 43:47-51.
- Myers DH, Carter RA, Burns BH, et al. (1985). A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. *Psychol Med.*, 15: 55-61.
- Nanji AA (1983). Drug-induced electrolyte disorders. *Drug Intell Clin Pharm.*, 17: 175-85.
- Nilsson A, Axelsson R (1989). Factors associated with discontinuation of long-term lithium treatment. *Acta Psychiatr. Scand*, 80(3): 221-30.
- Post RM, Uhde TW, Roy-Bryne PP, et al. (1986). Antidepressant effects of carbamazepine. *Am. J. Psychiatry*, 143: 29-34.
- Sarantidis D, Waters B (1983). A review and controlled study of cutaneous conditions associated with lithium carbonate. *Br. J. Psychiatry*, 143: 42-50.
- Schaffer CB, Mungas D, Rockwell E (1985). Successful treatment of psychotic depression with carbamazepine. *J. Clin. Psychopharmacol*, 5: 233-5.
- Schou M (1984). Long-Lasting neurological sequelae after lithium intoxication. *Acta Psychiatr Scand.*, 70: 594-602.
- Schou M (1984). Lithium, in Dukas MNG (ed): *Meyler's Side Effects of Drugs: An Encyclopedia of Adverse Reactions and Interactions* (10 th. edition). Elsevier, Amsterdam, 62-9.
- Schou M (1990). Lithium treatment and Kidney function *Ugeskr Læger*, 152(33): 2343-5.
- Simard M, Gumbiner B, Lee A, Lewis H, Norman D (1989). Lithium carbonate intoxication. *Arch. Intern. Med.*, 149. 1: 36-46.
- Smigan L, Wahlin A, Jacobsson L, et al. (1984). Lithium therapy and thyroid function tests: a prospective study. *Neuropsychobiology*, 11: 39-43.
- Smith RE, Helms PM (1982). Adverse effect of lithium therapy in the acutely ill elderly patients. *J. Clin. Psychiatry*, 43: 94-99.
- Strayhorn JM, Nash JL (1988). Severe neurotoxicity despite "therapeutic" serum lithium levels. *Diseases of the Nervous System*, 38: 107-11.
- Targum SD, Dibble ED, Davenport Y, et al. (1989). The family attitudes questionnaire: Patients ain't spouses view of bipolar, illness. *Arch. Gen. Psychiatry*, 38: 866-69.
- Thomsen K, Olesen OV (1984). Renal lithium clearance as a measure of the delivery of water and sodium from the proximal tubule in humans. *Am. J. Med. Sci.*, 288:158-61.
- Tolstol LG (1989). The role of pharmacotherapy in anorexia nervosa and bulimia. *J. Am. Diet. Assoc.*, 89:11, 1640-6.
- Tyrer S, Shopsin B (1980). Neural and neuromuscular side-effects of lithium, in Johnson FN (ed): *Handbook of Lithium Therapy*. MTP Press Ltd. Lancaster, England, 289-309.
- Wadden TA, Stunkald AJ, Brownell KD (1983). Very low calorie diets: their efficacy, safety and future. *Ann. Intern. Med.*, 99: 675-84.
- Vankoba RAO A, Hariharasubramanian N, Sugumar A (1983). A study of side effect of lithium. *Indian Journal of Psychiatry*, 25: 87-93.
- Vestergaard P, Amdisen A, Schou M (1980). Clinically significant side effects of lithium treatment: a survey of 237 patients in long term treatment. *Acta Psychiatr. Scand*, 62: 193-200.
- Vestergaard P, Schou M (1988). Prospective studies on a lithium cohort. *Acta Psychiatr. Scand*, 78:4, 434-41.
- Welsch M, Danion JM, Singer L, Imbs JL (1988). Renal side-effects of lithium salts. *Therapie*, 43:5, 423-4.
- West AP (1982). Lithium neurotoxicity in schizophrenic and schizoaffective patients: Behavioral state-related aspects of neurotoxicity. *International Pharmacopsychiatry neurotoxicity. International Pharmacopsychiatry*, 17:91-103.
- Wilson WH, Jefferson JW (1985). Thyroid disease, behavior, and psychopharmacology. *Psychosomatics*, 26:481-92.
- Winchester JF (1983). Lithium, in Haddad LM, Qinchester JF(eds): *Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. W.B Saunders, Philadelphia, 372-79.
- Zetin M, Dietch J (1983). Diagnosing and treating the depressed hemodialysis patient. *Int. J. Artif. Organs*, 6: 109-12.
- Zorumskj CkJ CF, Bakris GL (1983). Choreoathetosis associated with lithium: case report and literature review. *Am. J. Psychiatry*, 140: 1621-2.

YAZARLARA BİLGİ

1. Dergide, temel veya uygulamalı bilim dallarında hazırlanmış orijinal araştırma makaleleri ile son araştırmalara yönelik ve bu araştırmalarla ilgili yeterli bilimsel makaleler (bugünkü bilgi seviyesinde) taranarak hazırlanmış derleme makaleleri yayınlanır.
2. Gönderilecek eserin daha önce başka yerde yayınlanmamış olması gerekir.
3. Eserler A-4 boyutunda beyaz kağıtlara sayfanın sol alt ve üst tarafa 3'er, sağda ise 1.5 cm. boşluk bırakılarak 1.5 aralıkla daktilo edilmeli ve yayın kuruluna iki kopya olarak verilmelidir.
4. Orijinal araştırma makaleleri 15 sayfayı geçmeyecek şekilde aşağıdaki biçimde düzenlenmelidir.
 - Özet (en çok 200 kelime) ve en çok 5 anahtar sözcük,
 - Abstract (en çok 200 kelime) ve en çok 5 anahtar sözcük,
 - Giriş (en çok 3 daktilo sayfası); önceki çalışmalar bu bölümde incelenmelidir.
 - Materyal ve metod
 - Araştırma bulguları, tartışma sonuçları
 - Kaynaklar(Araştırmayı destekleyen ve kalkıda bulunan kurum ve kişilere kaynaklardan önce birkaç satırlık teşekkür yazılabilir).
5. Eserin başlığı metne uygun, kısa ve açık ifadeli olmalı ve büyük harflerle yazılmalıdır. Eser Türkçe hazırlandığında başlığın hemen altında, eserin yabancı dildeki başlığı italik olarak verilmelidir. Yazarın adı, başlığın alt sol kenarına konulmalı, yazarlar birden fazla ise isimler yanyana yazılmalı ve sağ üst köşelerine sıra no'su yazılmalıdır. Sıra no'ları ilk sayfada dipnot olarak; sırayla ünvan, üniversite, fakülte, bilim veya anabilim dalı şeklinde belirtilmelidir.
6. Ana bölüm başlıkları her bölümün sol üst kenarına gelecek şekilde ve küçük harflerle yazılmalıdır. Özet ve Abstract büyük harflerle metnin sol kenarına, kaynaklar başlığı büyük harflerle ortali yazılmalıdır.
7. Metin içinde yer alan resim, şekil, grafik ve haritalar "şekil" adı altında gösterilmeli; şekil, grafik ve haritalar çini mürekkebi ile aydınlatıcı kağıdına veya beyaz kuşe kağıdına çizilmeli, parlak fotoğraf kağıdına siyah beyaz net basılmış olmalı bütün şekiller sırayla numaralandırılmalı ve şekil alt yazıları küçük harfle yazılmalıdır.
8. Metinde kaynak bildirme "Yazar-Yıl" esasına göre yapılmalıdır. Yazar isimleri küçük harflerle gösterilir. Ardarda değişik birkaç yazara ait eser yazılmak gerekirse bunlar tarihlerden sonra noktalı virgül ile ayrılmalıdır.
9. Metin içinde üç veya üçten fazla yazar vermek zorunluluğu varsa ilk yazarın soyadı yazılmalı sonra da "ve ark." kısaltılması kullanılmalıdır. Ancak kaynaklar kısmında yazar isimleri tam yazılmalıdır.
10. Eserin sonunda yer alan kaynaklar listesi yazarların soyadına göre alfabetik olarak düzenlenmeli, numara verilmemelidir. Kaynak bildiriminde sıra; yazar ya da yazarların soyadları ve adlarının baş harfleri, eserin yayın tarihi, eserin adı, basımevi ve basıldığı yer şeklinde olmalıdır. Yukarıda sırada yazar ad ve soyadı büyük harfle olmalı araya noktalama işareti konulmamalıdır. Birden fazla yazar sırası virgül ile ayrılmalı, eserin yayın tarihi parantez içine alınıp parantez dışına nokta konulmalıdır. Dergilerden yapılan alıntılarda cilt, parantez içinde sayı ve iki noktayı takiben sayfa no'ları verilmelidir. Metin içinde verilmemiş kaynaklar bu listede gösterilmemeli, kaynağın yazarı belli değilse yerine "Anonymus" yazılmalıdır.
11. Eserde kullanılan kısaltmalar uluslararası standartlara uygun olmalıdır.

Çukurova Üniversitesi Basımevi - Adana