



Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Çukurova University Institute of Health Science

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal
of
Health Sciences

Cilt :
Vol : 8

Sayı :
No : 1-2-3

1993
Adana



Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Çukurova University Institute of Health Science

SAĞLIK BİLİMLERİ DERGİSİ

Journal
of
Health Sciences

Cilt :
Vol : 8

Sayı :
No : 1-2-3

1993
Adana

**Yayın kurulu
(Editors)**

Prof.Dr. Kadri ÖZCAN
Prof.Dr. Yurdanur KILINÇ
Doç.Dr. Pauline AKSUNGUR
Doç.Dr. Levent KAYRIN
Doç.Dr. Nazan ALPASLAN

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

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

**Yazışma Adresi
(Correspondence)**

Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
01300 Balcalı / Adana-TÜRKİYE

X

İÇİNDEKİLER
CONTENTS

Belli V.F: Kimlik Kargaşası <i>Identify Confusion</i>	7
Polat S, Kaya M, Göçer A.İ., Çetinalp E, Özgünen T, Hacıyakupoğlu S: Quadriplejik Hastalarda İnfertilite Problemi <i>Infertility Problem of Quadriplegic Patients</i>	17
Aksu F, Güneş G, Dikmen A, Önder S, Şingirik E, Belli V.F., Baysal F: Farelerde Öğrenme ve Belleği Değerlendirmede Kullanılmak Üzere Geliştirilen Kompleks Bir Labirent Sistemi ve Fizostigmin <i>A Complex Maze System Developed for Investigation of Learning and Memory in Mice and Physostigmine</i>	25
Öğülener N, Önder S, Atçı Ş, Göçmen C, Şingirik E, Dikmen A, Baysal F: İzole Kurbağa Akciğer Şeritleri ve İzoprenalin <i>Isolated Frog Lung Strips and Isoprenaline</i>	35
Kekeç Y, Başlamışlı F, Salman L, Altınay R, Kalkan E, Ezici H: Bezoarlar <i>Bezoars</i>	43
Büyükafşar K, Göçmen C, Yaktubay N, Şingirik E, Önder S, Dikmen A, Baysal F: İzole Fare Mide Fundus Şeritlerinin Beta Adrenoseptörlerinin Muhtemel Tabiatı Üzerine Bir Analiz <i>An Analysis On the Possible Nature of Beta Adrenoceptors of Isolated Mouse Gastric Fundal Strips</i>	53
Kekeç Y, Ersöz C, Başlamışlı F, Kahraman E, Ağdemir D, İsbir T: Gastrik Karsinomlu Hastalarda Tümör Dokusu Bakır, Çinko ve Magnezyum Seviyeleri <i>Copper, Zinc and Magnesium Levels In the Tumor Tissues of Patients With Gastric Carcinoma</i>	75
Fettahlioğlu M, Erkişi M, Belli V.F., Şarkış C: Meme Kanserli Hastalarda Görülen Psikiyatrik Bozukluklar <i>Psychiatric Disorders In Patients With Breast Cancer</i>	79
Kekeç Y, Aksungur E, Altınay R, Camcı C, Atay A: Pnömotoraksa Sekonder Oluşan Pnömoperitoneum <i>Pneumoperitoneum Due to Pneumothorax</i>	87

Erkişli M, Tuncer İ, Ezici H, Sarkış C, Tunalı N, Kılıç H: Birbirini İzleyen Dört Farklı Primer Tümör Olan Bir Hasta <i>A Patient With Four Subsequent Malignancies</i>	91
Öğülener N, Şingirlik E, Atçı Ş, Aksu F, Baysal F: Farelerde Kimyasal ve Elektriksel Olarak Geliştirilen Konvülsiyon Olguları Üzerine Diltiazem'in Etkileri <i>The Effects of Diltiazem on Chemically and Electrically-Induced Seizures in Mice</i>	99
Doran F, Varinli S, Erkişli M, Varinli İ, Yalaz M: Oftalmik Melanositik Lezyonlarda S-100 Kullanımı <i>Use of S-100 in Ophthalmic Melanocytic Lesions</i>	115
Doran F, Koçak Ç, Erkişli M, Kıvanç F, Altıntaş A: Epitelyal Over Neoplazmalarında Lektin Bağlama Kapasitesi ve Karsinoembryonik Antijen Lektin Bağlama Kapasitesi ve Karsinoembryonik Antijen <i>Lectin Binding Capacity and Carcinoembryonic Antigen in Ovarian Epithelial Neoplasms</i>	121
Karataş Y, Seçilmiş A, Şingirlik E, Önder S, Dikmen A, Baysal F: İzole Kurbağa Rektus Kası ve Verapamil <i>Isolated Frog Rectus Muscle and Verapamil</i>	129
Seçilmiş A, Karataş Y, Güneş G, Aksu F, Şingirlik E, Baysal F: İzole Kurbağa Akciğer Şeritlerinde Karbakol-Atropin Etkileşmelerinin Matematiksel Bir Analizi <i>A Mathematical Analysis of Carbachol-Atropine Interactions on Isolated Frog Lung Strips</i>	139
Erkişli M, Doran F, DüNDAR İ.H., Ergin M: Hepatosellüler ve Kolanjiyosellüler Kanserli Hastaların HBV ve HCV Yönünden Araştırılması <i>Investigation of the HBV and HCV Infections in the Patient With Hepatocellular and Cholangiocellular Cancer</i>	149
Deyhim M.Reza, Dikmen N, Yüregir G.T.: Orak Hücre Anemili Hastalarda Bazı Plazma Proteinaz İnhibitörlerinin (AT-III, α_2 -AP, α_2 MG) İncelenmesi <i>Determination of Some Plasma Proteinase Inhibitors (AT-III, α_2-AP, α_2 MG) in Patients With Sickle Cell Disease</i>	155
Özdemir N: (Derleme) Glukomda Laser Uygulamaları <i>Laser Application on Glaucoma</i>	165

KİMLİK KARGAŞASI IDENTIFY CONFUSION

Vedat F. BELLİ*

ÖZET

Bu makalede Erikson'un görüşü ışığı altında kimlik kargaşası kısaca hatırlatıldıktan sonra, bazı olgular takdir edilerek bu olguların kimlik kargaşası olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Kimlik krizi, kimlik kargaşası.*

ABSTRACT

In this paper, clinical behavior of adolescents in identity period, have been discussed with examples in the light of E. Erikson's Identity crisis and Identity Confusion theory.

Key words: *Identity crisis, identity confusion.*

Giriş

Çocukluk erginlik dönemleri arasında, 12-21 yaş dilimini içine alan

dönem delikanlılık (adolescence) olarak adlandırılır. Bu çağ çok hızlı bir fizik gelişmeye paralel olarak yine çok hızlı ve fırtınalı bir ruh gelişmesi dönemidir. Bu dönemin en önemli problemlerinden biri ve hatta birincisi, yine bu dönem içinde çözülmesi gereken identifikasyon sürecidir. Erikson'a göre kimlik (identity) oluşumunda ergenlik çağının özel bir yeri ve durumu vardır. Erikson Freud'un psikanalitik teorisini çekirdek aile çerçevesinden çıkararak daha geniş bir sosyal alana yaymıştır. Freud'un çocukluğa ait seksüalite teorisine çocuğun ergenlik dönemi gelişmesini ekleyerek dikkati daha sonraki dönemlere çekmiştir. Erikson hayatın belirli dönemlerindeki benlik (self) kavramının kritik bir şekilde yaşa ve sınıra göre değişikliklere uğradığını, az çok kolektif ve yaygın olan bu sürecin insan hayatını belirli dönemlere ayırdığını ileri sürmüştür. Erikson'un sekize ayırdığı bu dönemlerin herbirinde ayrı ayrı

* Prof. Dr. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 20.10.1992

oluşan kritik ve dramatik değişikliklerle ego (ben) sistemi yeni bir kimlik kazanır. Erikson'a göre ruhi bunalımın gençlik çağında patlak vermesinin temel sebebi bu yaş döneminde affektif durumun ve sosyal görevlerin çözüme ulaşamamış olmasındandır. Bu çağ kimlik duygusunun tanınacağı dönemdir. Kişinin kendi kimliği ile çevresinin kimliği arasındaki bağı kurabilmesi, kendisini başkalarının gözüyle görebilmesi, kişiliğini bütünü ile tanıyabilmesi ve tanıtabilmesi gençlik döneminin en önemli problemlerinden biridir (Erikson EH 1956; 1963-1968). Konuya açıklık kazandırabilmek için bazı kavramların hatırlanması uygundur.

Benlik, kişilik fonksiyonlarının büyük bir kısmını gerçekleştiren aktif bir sistemi belirttiği gibi, "ben" kavramı etrafında kümelenmiş bir yaşantılar sürecini de ifade eder (Göksel FA 1971). Sağlıklı ego dışı informasyonları düzenleme, algıları denetleme, uyumlu faaliyetleri yönetme, oriyantasyon ve plan yapabilme işlevlerini yürütür. Ego bilinçli ve bilinçdışı konseptüel (kavramla ilgili) ve affektif yaşantılara sahiptir. Psikanalitik kavramlar içinde benliğin etkin ve edilgen fonksiyonlarının birarada incelenmesi "benlik" kavramı düşüncesinin "ego"dan az çok farklı anlamda gelişmesine yol açmıştır. Ego sistemini şekillendiren aktif yaşantılar bütünü içinde egonun kendini obje olarak algılaması halini tayin eden yaşantılar "benlik kavramı" terimi ile ifade edilmiştir (Freud S 1949; Göksel FA 1971).

Benlik kavramı kişinin davranışlarından ve çevre ile olan ilişkilerinden etkileneceği gelişir. Kişilik gelişmesine paralel olan benlik gelişmesinin, her noktada, mutlaka kişilik özellikleri ile uyum halinde olması gerekmez. Çünkü benlik kavramı bir yaşantılar bütünüdür; kişilik ise bir fonksiyonlar toplamı olarak ele alınmak gerekir (Göksel FA 1971). Ego gelişmesi ile paralellik gösteren benlik gelişmesi algıların, düşünce süreçlerinin ve aktların ürünüdür. Benlik kavramı her ne kadar yaşantılar dünyası içinde düşünülse de sosyal tarafı vardır ve sosyal benlik özbenliğin ayrılmaz bir parçası olarak çevre kavramından farklı bir niteliğe sahiptir (Göksel FA 1971). Benlik tavırlarının gelişmesinde sosyal çevre içindeki etkileşimin rolü önemlidir. Sosyal çevre içinde davranışların gelişme ve yerleşmesi "rol alma" ile mümkündür. Erikson'un sekiz sayfaya ayırdığı insan hayatında her dönemin rolü bir başkadır. Ancak bir sonraki dönemde bir önceki dönemin izleri görülebilir. Çevresinin kişiden beklediği, belli durumlarda kişinin gerçekleştirmesini istediği davranışların tümü "rol beklentisi"dir. Kişi bu düşüncüyü kendine mal edince kişinin kendinden beklediği rol söz konusu olur. Kişiden birden fazla rol beklenebilir. Kişi yüklendiği değişik rollerin hepsinde de aynı başarıyı gösteremeyebilir. Kişinin yüklendiği değişik rollerde bir çatışma söz konusu ise rol çatışması görülebilir. Rol çatışması bir uyumsuzluk sebebidir ve çözüm buluna-

maz ise bir nevrozun veya psikozun ortaya çıkmasına yol açabilir. Bu durumda "rol konfüzyonu"ndan söz edilir. Erikson hayatın belirli dönemlerinde benlik kavramının, kritik bir şekilde yaşa ve sityasyona göre değişikliklere uğradığını, az çok kolektif ve yaygın olan bu sürecin insan hayatını belirli dönemlere ayırdığını söylerken hayatın her döneminde, o döneme ait özelliklerle ortaya çıkan değişikliklerin ego sistemine yeni bir kimlik kazandırdığını belirtmiştir. Rol imajlarından meydana gelmiş ego idantitesi, benlik idantitesi ile birbirine karışır (Göksel FA 1971). Erikson bu süreç için idantite krizi deyimini kullanmaktadır. Idantite krizi yeni kimliğin formasyonuna yol açar. Bu kimlik fonksiyonunun bir benlik cephesi, bir de ego cephesi vardır. Ego idantitesi krizler sırasında çocuğa aktarılmış olan sosyal kaynaklı gerçeklerin yani çevrenin ürünüdür (Göksel FA 1971). Benlik idantitesi ise "ben" imajlarının entegrasyonundan ve bu "ben" kavramına bağlanmış rol imajlarının birleşerek yeni bir bütünlük kazanmasından doğar. Idantifikasyon sürecini bir oluşum olarak niteleyen Erikson idantiteyi kazanılmış yeni kimlik olarak görmektedir (Erikson EH 1968; Göksel FA 1971). Buraya kadar belirttiklerimizi Erikson'un görüşleri ile birleştirerek özetlemek gerekirse: Erikson'a göre en önemli idantifikasyon süreci puberte ile başlar. Çocuk kimliğinden genç kimliğine geçişte;

entegrasyon özellikle ego idantitesi tarzında yer alan bu kavram çocukluk idantifikasyonlarının toplamından farklı ve ondan fazla bir şeydir, daha doğrusu ego idantitesi bütün idantifikasyonların bütünleşmesi anlamını taşır (Göksel FA 1971). Bu dönemin yarattığı büyük ve en önemli tehlike rol konfüzyonudur (Erikson EH 1963). Erikson'un geç adolesans krizi adını verdiği tabloda en önemli unsurlardan birisi olan rol konfüzyonu daha ileri durumlarda kimlik konfüzyonuna (kişinin kimliği hakkında belirli bir yaşantıya sahip olamaması) (Göksel FA 1971) dönüşebilir.

Kimlik karmaşasında belirtiler çok değişik olabilir. Bozuk aile ilişkileri içinde yetişen, çeşitli travmatik yaşantılara uğrayan kişi ağır anksiyete, ağır nevroz belirtileri, panik halleri, referans düşünceler, psikopatik davranışlar, psikotik haller, gelip geçici algı ve düşünce bozuklukları gösterebilir. Bu son tablo ve özellikle bu tablonun uzun sürmesi şizofreniyi düşündürülebilir. Göksel bu farklı görünüşlü tabloların ortak özelliğinin hastanın hayatında oldukça önemli bir rolü bulunan bir girişimi yapamaması, başarması kendisine bağlı bir adımı atamaması, bir performansı gerçekleştirememesi olduğunu belirttikten sonra bunu bir maladaptasyon olarak değerlendirmektedir (Göksel FA 1971).

Yukarıdaki bilgiler ışığında yıllarca izlemek fırsatını bulduğumuz olgulardan bazıları kısaca takdim edildikten sonra özetle tartışması yapılacaktır.

Olgular:

1- H.H. (K). 20 y. öğrenci

Yakınmaları: Sıkıntı, uyku bozukluğu, ağlama, başağrısı, önce zevk aldığı şeylerden zevk alamama, okulda başarısızlık, çevre ile olumlu ilişkiler kuramama (geçimsizlik), insanlara açık, anne-babaya bilinçdışı hostilite.

Ailenin 6 çocuğundan en büyüğü. 3 yaşından sonra (ikinci kardeşin doğumundan sonra) bir başka köyde yalnız yaşayan babaanne ve büyükbabanın yanına verilmiş. İlk ve ortaokulu orada bitirmiş. Lise çağına gelince, bulunduğu yerde lise olmadığı için, baba evine geri gelmiş. Babaanneye "anne" ve annesine "abla" dediği için, annesine "anne" demekte zorlanmış. Yakınmaları babaevine döndükten sonra başlamış. Hasta lise 1. sınıfta iki yıllık iken tedaviye alındı. Daha önce verilmiş nöroleptikler kesildi. Antidepresanlar ve destekleyici terapi uygulandı. Hasta liseyi bitirdi. Üniversite giriş sınavlarının 1. basamağında başarısız oldu. İkinci yıl tekrar denedi. 1. basamağı geçti, 2. basamakta takıldı. 3. defa denemek istiyor, bir dershaneye devam ediyor.

2- Z.R. (K) 23 y. üniv.öğr.

Yakınmaları: Başarısız olma korkusu, konsantrasyon güçlüğü, birden parlama, insanlardan kaçma, sıkıntı, referans fikirler.

İlk yakınmaları liseyi bitirdiği yaz başlamış. Üniversite giriş sınavlarına hazırlanırken birden aklına gelen "ya başaramaz isem?" korkusu, sınavları başardıktan sonra "ya fakültede başarılı olmazsam?" şekline dönüşerek, artarak devam etmiş. Her sınav öncesi bu korku daha çok olurmuş. Bazı sınavlara birden fazla girmek zorunda kalmış. Bir arkadaş grubunda konuşmak istese "ya konuşamazsam?, Ya saçmalarsam?" gibi yakınmaları olmuş. Arkadaş gruplarına girmemeye başlamış. Sınıfta kaldığı yılın yaz ayında memleketinde bir gece birden başlayan hezeyan ve ekstasyon krizi ile hastaneye kaldırılmış. Nöroleptikler verilmiş. Bir ay sonra antidepresanlara geçilmiş. Olaydan iki ay sonra hasta tarafımızdan görüldü. Nöroleptikleri düzenli kullanmasına rağmen antidepresanları düzenli kullanmamış. "İyi olmam için yanlış ilaç verildi." diye düşünmüş. Bu sırada referans fikirler başlamış. Anlayacağı biçimde açıklama yapıldı. İlaçlarını düzenli kullandı (antidepresan) ve verilen randevulara geldi. Destekleyici terapi uygulandı. Okula ve arkadaşlarına uyumu düzeldi. Başarı grafiği yükseldi. Referans fikirler, başarısız olma korkusu, insanlardan kaçma tamamen kayboldu. Ağıraksak da olsa sınıfını geçiyor. Tedavi devam ediyor.

3- M.Y. (E) 27 y. yüksek okul mezunu

Yakınmaları: Toplum içinde dayanılmaz bir sıkıntı (bu sıkıntı çok yakın 3-4 arkadaşı ile birlikte olduğunda görülmüyor). Topluma girmek istememe (sıkıntı sebebiyle). Bu sıkıntı sebebinin "konuşacak bir şey bulamama, eğer konuşursa saçmalama korkusu, kekeler miyim endişesi" ile açıklıyor. Hiç bir şeyi başaramama korkusu, sıkıntı, bankadan çekile para çekmek gerektiğinde panik hali (ya bu çek sana ait değil? veya bu çek sahte derlerse). Babasının çiftliğinde babasına yardımcı olarak çalışan hasta işçilere para verirken aşırı heyecanlanma ve "ya fazla verirsem?" korkusu. Zaman zaman eve giderken çevredeki esnafın kendisine "iyi olmayan" bakışlarla bakması ve hastadan şüphe etmeleri. (Hasta bu şüphenin ne olduğunu açıklayamıyor. Ancak seksüel motifli olmadığını vurguluyor). Yakınmaları yüksek okulu kazandığını öğrendiği zaman "ya başaramazsam?" korkusu ile birden başlamış. Zamanla diğer yakınmalar eklenmiş.

Baba mal varlığı çok iyi olan bir kişi. Hasta babasını "evle ilgisiz, her şeye karışır, beni çocukluğumdan beri eleştirir, yaptığım hiçbir şeyi beğenmez" diye tarif ediyor.

Hasta ile 1 yıldır görüşme yapılıyor. Antidepresan ve destekleyici terapi uygulanıyor. Yakınmalarından özellikle referans fikirleri silindi. Daha geniş topluluklara girebiliyor.

Para işlerinde başarılı. Tedavi devam ediyor.

4-M.Ü. (K) 21 y.

Yakınmaları ilk defa 6 yıl önce lise 1'de kaldığında başlamış. Okullar açılmadan 10 gün önce odasına kapanmış, kimse ile konuşmamış. Doktora götürülmüş. Verilen ilaçları bilmiyorlar. Bir hafta içinde iyi olmuş. Okula devam etmiş. İkinci sınıfa borçlu dersle geçmiş. İkinci hastalığı ise 3.sınıfta iken yıl sonuna doğru başlamış. Tarafımızdan görüldü. Mutizm, boş gözlerle bakıyor, sorulara ilgisiz, odasına kapanıyor. Antidepresif verilen hasta her gün 20 dakika görüldü. Altıncı güne kadar hiç konuşmayan hasta az da olsa sorulara kısa cevaplar vermeye başladı. 12.gün tamamen düzelmisti. Önceleri haftada bir defa, daha sonra aylık seanslarla görüşüldü. Anneye açık hostilite, bilinçdışı enest korkulan vardı. İki yıl tedaviye devam etti. 2 yıldır da yakınmaları yok. Bir özel şirkette çalışıyor.

5- O.K. (E) 25 y. üniv. mezunu

Yakınmaları fakülte 3. sınıfta başlıyor. Toplumdan kaçma, bir yere gitmek zorunda olduğunda sıkıntı, titreme. Kendini hep yalnız hissetme, aşağılanacağı korkusu, topluluk içinde söyleyeceklerini unutma, kekeleme. Hasta bu tablo içinde iken görüldü. Baba çok fakir, alkole aşırı düşkün, çok kötü bir evde oturuyorlar. Hasta okul zamanı İstanbul'da

kalıyor, tatilde evine geldiğinde bütün tatil süresince eve kapanıyor. Son sınıfı iki yılda ve çok zorlanarak tamamlıyor. Bu iki yıl içinde hastaya destekleyici terapi ve antidepresan verildi. Mezuniyetten sonra hasta 3 yıl daha izlendi. Durumu çok iyi. Mesleğinde yükselmek istiyor. Yabancı dil kurslarına devam ediyor ve çok da başarılı. Son görüşmede evlilik planları kuruyordu.

6- A.K. (E) 22 y. üniv. ögr.

Hasta ilk defa lise-2. sınıf öğrencisi iken görüldü. Yakınmaları yaklaşık 1 yıl önce başlamıştı. Sıkıntı, uyku bozukluğu, derslerde dalıp gitme (daha önce çok başarılı bir öğrenci iken), topluma girmek istememe. İlk görüşmeden 3 ay sonra sık sık el yıkama yakınmaları eklendi. Akrabalarından bazı kişileri pis görüyor, bunların eve gelmesini istemiyordu. Geldiklerinde de huzursuz oluyor, gittikleri zaman annesinden bütün evi ve özellikle de oturdukları koltuk, kanape ve divan örtülerini tekrar tekrar yıkamasını istiyor, sonra da kendisi temizliyordu. Okul başarısı çok düşmüştü. İçine kapanık, evde konuşmayan biri olmuştu. Hastaya antidepresan verildi, desteklendi. Aile fertlerine karşı açık hostilite, bilinçdışı ensest düşünceleri vardı. En çok hostile duygular babaya karşı idi. Eğitimsiz ve mahalle bakkalı olan baba için "çok cahil, görgüsüz, basit bir adam" diyen hastaya evden uzaklaşabilmek için liseyi bitirmesi ve başka bir şehirde bir fakülteyi kazan-

masının da bir yol olduğu söylendi. Lise son sınıfta iki yıllık (ilk defa) olan hasta liseyi bitirdi. Üniversitede okuyor. Bu yıl 3. yılı ve 3. sınıfta. El yıkama, bazı kişileri pis görme, büyük ölçüde (derslerine çalışmasını engelleyecek kadar) kayboldu.

7- F.A. (K) 25 y. lise mezunu. E.K.

Sıkıntı, birden parlama, öfke, anneye hostilite, ev halkı ve çevre ile uyum sağlayamama ve sık sık ağız kavgası, zaman zaman "Ben bu evin kızı mıyım?, Ben bu eve nereden geldim?" gibi düşünceler. Liseyi bitirdikten sonra kendi tabiri ile "eve kapandıktan" sonra başlayan yakınmaları gittikçe sıklaşmış ve yoğunlaşmış. Anne cahil. Evin dışarı işleri ve ayrıca ev işleri hastanın sırtında, evde Behçet Sendromlu bir ağabey var. Onun her türlü problemi de hastanın üzerinde. Baba evle ilgisiz, emekli, ayrıca bir parça tarlaları var tarım işleri yapıyor. Hasta evin tek kızı. 7 yıl süredir tedavi gören hasta, hekimlere güvenini yitirdiğini söylüyor. Verilen ilaçları eleştiriyor. Kendi kendine doz ayarlaması yapıyor, bazan da ilaç değiştiriyor. 6 ay kadar süre içinde bu davranışını değiştirilmedi. Son 6 ayda çok hekim değiştirdi. Öfke nöbetleri arasındaki süre uzadı ve şiddetli azaldı. Tedaviyi terketti.

8- A.Y. (E) 35 y. Tıp Dr.

Bir ağa çocuğu. Beşik kertmesi ile teyzekızı ile sözlü, ancak arada büyük eğitim farkı olduğu ve kardeşi gibi gördüğü yeğeni ile evlenmeyi

düşünmüyor. Gelenek ve göreneklerin zorunlu tuttuğunu kabul ediyor. Yıllardır ailesi ile ilişkisini kesmiş. Çalışarak okuyor. İşine son veriliyor. İşten çıkarılma ile maddi bakımdan zor duruma düşüyor. Fakültede derslerde başarısız. Çekingenlik, ürkeklik başlıyor. Çevreden kopuyor. Bir gece birden eksitasyon ile acilen psikiyatri kliniğine yatırılıyor. Klinikte çirliçiplak dolaşiyor, yerde dört ayak olup köpek gibi havlayarak koridoru arşınıyor. Absürd konuşmaları oluyor. Bu tablo 4 gün devam ediyor. 6. gün taburcu ediliyor. Taburcu edildikten sonra görülen hastaya antidepresan tedavi verildi. Uzun bir süre ilaç kullandı. Fakülteyi bitirdi. 6 yıldır mesleğinde başarılı. Bekar. Sevdiği bir kadınla 4 yıldır birlikte yaşıyor. Hiçbir bakımdan yakınması yok.

9- Z.R. (E) 24 y. üniv. ögr.

Hasta fakülte 4. sınıf öğrencisi iken başvurdu. Yakınmaları lise son sınıfta başlamış: Dilde çekilme, çenede kasılma, bunlara bağlı olarak konuşamama, diazem amp. yapılıncaya düzeliyormuş. Tıp fakültesini kazanmış. İlk yıl sınıfta kalmış, kendine güvensizlik duygusu başaramama kaygısına dönüşmüş. Konuşulanları hatırlamama, arkadaşları ile verbal ilişki kuramama sonucu toplumdan kaçmaya başlamış. Başvurduğu zaman; sıkıntı, zevk alamama, dersler-

de başarısızlık, ellerde titremeler, yazısında bozulma, başaramama korkusu yakınmaları vardı. Hiçbir organik bozukluk bulunamamış. Hastalığını 20 yaşına kadar bahçe içinde bir evde mahalle arkadaşlarından izole durumda geçirmesine; babanın sinirli, döverek cezalandıran, hiç gülmeyen, başka çocukları örnek gösteren bir baba olmasına; üniversiteye başladıktan sonra din hakkındaki inanışlarının evde öğretilenlerle ters düşmesine; ilkokulu bitirinceye kadar bir dış ülkede (babanın iş gereği) bulduktan sonra ülkesine dönünce yabancılaşma çökmesine bağlıyordu.

Bir ağabey alkolik. Hasta 2 yıldır görülüyor. Antidepresan tedavi verildi. Ayda 3 defa görüşülüyor. Destekleyici tedavi uygulanıyor. Okulu terk etme niyetinden vazgeçti. Çalışabiliyor. Zorla da olsa (sınırdaki notlarla) derslerinde başarılı. Konuşma anında dilinde ve çenesinde kasılmalar olmuyor. Arkadaş gruplarına girebiliyor.

Tartışma

Olgular dikkate alındığında yaklaşık hepsinin de ilk yakınmalarının adolesans dönemine rastladığı, dışardan gelen bir etkileyici sebep bulunduğunu, ortak yakınmanın sıkıntı ve depresyon olduğunu görmekteyiz. Ayrıca örnek alınan bu olgular dışındaki olguların da yakınmaları aşağı-yukarı benzer

yakınmalardı ve olguların bir nevroz veya bir psikoz tablosu göstermelerine rağmen ne klasik psikiyatrik bilgiler ışığı altında ne de DSM-3-R kriterlerine göre belli bir antite morbit olarak düşünülmesine imkan vardı. Bu olgular birer psikiyatrik hastalık olarak düşünülmedi. Bir sendrom olarak da kabul edilmedi. Ancak semptomlar tek tek değerlendirildiğinde bu olgular bir semptomlar topluluğu olarak kabul edildi. Olguların yakınmalarının başladığı yaşın delikanlılık dönemine rastlaması, yakınmalarına sebep olan etken için buldukları sebep, klinik gösteri ne olursa olsun uygun bir antidepresana ve özellikle de destekleyici terapiye çok iyi cevap vermeleri bir klinik antite morbiddden çok uzun sürmüş birer kimlik kargaşası olarak değerlendirildi. Olguların idantite döneminde bir idantifikasyon karmaşası içinde oldukları düşünüldü. Birinci olguda kendi evinde; evin kızı mı yoksa torunu mu olduğu; babaanne evinde ise evin torunu mu yoksa kızı mı olduğu bocalaması; 2. olguda bir meslek seçimi döneminde "ya başaramazsam?" korkusunun altında yatan gerçek ise eğitimine devam edip bir meslek sahibi olmakla, evde oturup bir ev kadını olmak rolleri arasında tercih yapamama (değişik zamanlarda hasta ile yapılan konuşmalardan çıkan sonuç); 3. olguda baba tarafından bazı önemli yetkiler verilirken, yine

baba tarafından hem de basit işlerde bile yetersizliğinin sık sık tekrarlanması; 4. olguda ensest duyguları sebebiyle evin kızı olma rolünü karıştırması; 5. olguda iki ayrı ortamda iki ayrı rol oynama zorunluluğunda kalması; 6. olguda kendini kendi toplumunun bir üyesi görememe, o toplumun üyesi kimliğine bürünememe; 7. olguda hem evin kızı hem evin anne ve babası rollerini becermeye çalışma; 8. olguda teyze kızını hem kardeş hem eş olarak algılamanın ambivalansı ve hangi rolü oynayacağına karar verememe; 9. olguda sosyal ve kültürel büyük farklar gösteren iki ayrı ortam arasında bocalama ve dini inançlarının iki ayrı ortamda çelişkiler yaratması ile hangi görüşün kimliğini taşıyacağına karar verememe gibi dış etkenler bu çok kritik dönemde olgularda bir kimlik kargaşasına yol açabilmektedir diye düşünüldü.

Poliklinik şartları içinde muayene edilen birçok olgu ya nöroleptiklerle tedavi edilmekte veya antidepresan ile tedaviye alınsa da destekleyici terapiden yoksun kaldığı için eksik tedavi sebebiyle düzelmekte, uzun sürmüş bir yakınmalar zinciri de çoğu zaman şizofreniye benzer bir psikoz izlenimi ile değerlendirilmekte, eksik veya uygun olmayan tedavi yüzünden alınamayan birçok olgunun klinik anlamda bir şizofrenik sürece dönüşmekte olduğu düşünüldü.

KAYNAKLAR

- Erikson EH. (1968). Identity, youth and crisis. W.W. Norton and Comp. Inc. New York.
- Erikson EH. (1963). Childhood and society. Penfuin books in association with the Hogarth press.

- Freud S. (1949). An outline of psychoanalysis, Hogarth press, London.
- Göksel FA. (1971). Dönemeç Krizleri, Nöroloji, cilt:2, Sayı: 1:97-122.
- Erikson EH. (1956). The Problem of Ego Identity. J. Amer. Psychoanal. Asso.

QUADRİPLEJİK HASTALARDA İNFERTİLİTE PROBLEMİ INFERTILITY PROBLEM OF QUADRIPLEGIC PATIENTS

Sait POLAT**** Mehmet KAYA* A.İskender GÖÇER*****
Erdal ÇETİNALP** Tuncay ÖZGÜNEN***
Sebahattin HACİYAKUPOĞLU**

ÖZET

Yaşların 17-58 arasında değişen torasik seviye üzerinde spinal kord kesisi olan 24 erkek quadruplejik hastada testis ince yapısı değerlendirildi. Testiküler post-mortem biopsileri travmadan sonra 1-28 günde elde edildiler. Serum hormon seviyeleri 8 benzer quadruplejik hastalarda analiz edildi. FSH ve LH düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksek iken, testosteron seviyesi azalmıştı. Testiküler atrofi ilk 24 saatte başlamıştı ve zamanla artmıştı. İlk 24 saatte elde edilen sperm sayıları normal düzeylerde idi, ileriki günlerde kalite ve kantite bakımından bir gerileme ilgi çekiciydi.

Anahtar Sözcükler: *Quadrupleji, infertilite, testis, ultrastrüktür.*

ABSTRACT

The ultrastructural status of the testis of 24 male quadriplegic patients between 17-58 years old with a transection of spinal cord above the thoracic level were investigated. Testicular post-mortem biopsies were obtained 1-28 days after the trauma. The serum hormone levels of 8 similar living quadriplegic patients were analysed. The serum level of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone were found to be significantly high while the testosterone level was, in contrast, diminished. We observed that testicular atrophy began in the first 24 hours and increased with time.

Sperm obtained in the first 24 hours were found to be normal whereas it showed regression both in

-
- * Prof.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi-Emb. Bilim Dalı
** Prof.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı
*** Prof.dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
**** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Histoloji-Emb. Bilim Dalı
***** Arş.Gör.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 4.11.1992

quality and quantity the following days.

Key Words: *Quadriplegia, infertility, testis, ultrastructure.*

Introduction

Although some consideration has been given to the effect of spinal cord injury on the structure and function of the testis, morphological studies are restricted to spinal cord transection at the levels below T2 (Leriche *et al.* 1977, Perkash *et al.* 1985). Several studies concerning coexistence of spinal cord injury and impaired spermatogenesis clearly indicate that there should be further study in this area.

The present study was designed to obtain more knowledge about the ultrastructural status of the testis after spinal cord injury particularly above the thoracic level. Follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone level and evaluated semen were also determined.

Material and Methods

In this study which was carried out between 1980 and 1987, post-mortem testicular biopsies of patients with total cervical cord transection were investigated. Biopsies were taken from a total of 24 patients immediately after death. Four of these patients died the day following the trauma; 3 on the third day, 6 in the

second week, 8 in the third week and 3 in the fourth week after trauma.

Testicular biopsies were taken from 4 adult patients for a control 3 of whom died in the emergency service and one who died 23 days later from causes other than nervous system injury.

Eight other quadriplegic patients were subjected to blood hormone level tests. One of these patients was of the prementioned group and survived to the 28th day. This patient was subjected to both testicular biopsy and blood hormone level tests.

Samples of semen from all the patients were taken on the first day after cervical cord transection, up until the time of death for a total of 28 days (Perkash *et al.* 1985).

The ages of the patients (total 31) ranged from 17 to 58 years. Of the patients 25 were married and had one or more children. Neither in their history nor during their stay in hospital was there any evidence of urogenital, endocrinological or metabolic disease.

The tissue samples were immediately placed in 5% glutaraldehyde buffered at pH 7.4 with Millonig's phosphate buffer (Millonig 1961) for 3h. The pieces of testis were subsequently fixed in 1% O_5O_4 for 2h. They were then dehydrated in graded ethanols and embedded in Araldite, 500 °A thick sections were cut by a Reichart OMU-3 ultramicrotome,

stained with uranyl acetate and lead citrate and examined with a Zeiss E.M. 10 B electron microscope.

Hormone Analyses: Testosterone: The quantitative measurement of total testosterone in unextracted sera of patients were performed by using Coat-A-Count Kit (Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA., USA).

FHS and LH: Levels of FSH in patients sera were measured by using the Double Antibody FSH Test Kit (Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA., USA) and levels of LH were measured using the Double Antibody LH Kit (Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA., USA).

Statistical values were obtained by using the IBM 4361-3 system SPSS-X 2.1 package program.

Results

We found sperms in samples obtained within 24 hours and the amount was almost normal. Ejaculates taken on the third day after trauma were reduced in quantity and the sperms were immature. as time increased after trauma, reduction in quantity and the sperm immaturity became more obvious.

On the third day after trauma the size of the testis began to increase. After the puncture formation of a hydrocele was observed (Figure 1). Levels of testosterone, FSH and LH in quadriplegic patients sera are presented in Table 1.

Ultrastructural examination of all testicular biopsies disclosed severe alterations in all types of cells in both the seminiferous epithelium and in-

Table 1

Days	Testosteron (ng/dl)	FSH (mIU/ml)	LH (mIU/ml)
1	3.22 ± 0.304	22.18 ± 2.43	4.22 ± 0.73
3	2.63 ± 0.32	27.29 ± 3.51	5.14 ± 0.82
7	2.16 ± 0.44	17.50 ± 0.62	3.30 ± 0.59
14	1.92 ± 0.25	18.60 ± 2.71	4.02 ± 1.65
28	1.77 ± 0.23	18.83 ± 2.90	5.13 ± 0.95

The levels of Testosterone, FSH and LH (n;MV SE) in eight patients

The significant differences were seen for testosterone between the levels of 1th and 14th day ($p < 0.01$) and 1th and 28th day ($p < 0.01$) and for FSH and LH between the levels of 3rd and 7th day ($p < 0.05$)

terstitium one day after cervical cord transection. Excessive accumulation of lipid droplets, cytoplasmic vacuo-



Figure 1. Radiogram showing the testis with hydrocele

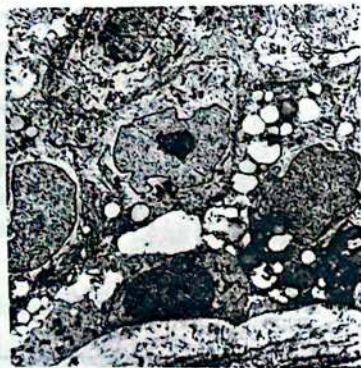


Figure 2. Sertoli cells (Se) with increased lipid droplets and dense bodies, spermatogonia (Stg) and spermatocytes (Stc) are seen. Note the abundance of collagen fibers (Col) within the membrana propria. One day after the trauma. x 7.087.

lation, and focal cytoplasmic lytic areas were the common features of the seminiferous epithelium and interstitial cells. Widened gaps between Sertoli cells and the spermatogonia

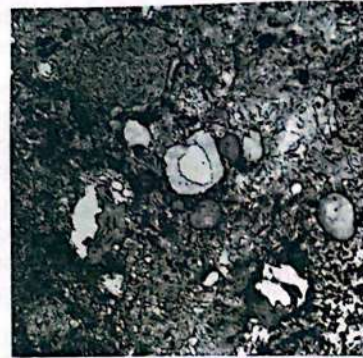


Figure 3. Severely destroyed Sertoli cells (Se) with crinkled lipid droplets (Li) are seen. Seven days after the trauma. x 5.625.

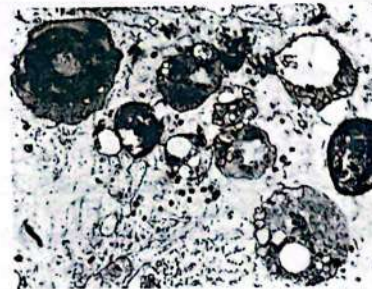


Figure 4. A group of severely degenerated spermatids are seen. Seven days after the trauma. x 9.450.

were also seen. Ultrastructural observations indicated that structural changes in the Sertoli cells, spermatogenic cells and interstitial cells progressed steadily with the duration of spinal cord transection (Figures 2,3,4 and 5).

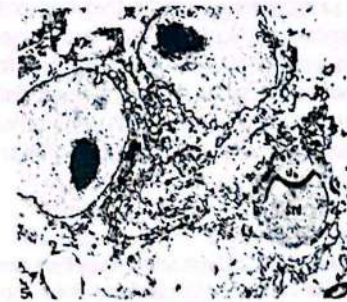


Figure 5. Binucleated late spermatid (Std), which is severely disintegrated, is seen in the cellular debris of the tubular content. Twenty-eight days after the trauma. x 8.100

Discussion

Twenty-four patients with total cervical cord transection were the subjects of this study. The rate of mortality increased as the level of trauma rose. The cause of death was respiratory arrest secondary to spinal cord transection, and early surgical intervention increased mortality as other authors have reported (Marshall *et al.* 1987).

In contrast to the observation of Perkas and his coworkers (1985) on the testis of paraplegic patients, structural observation in this study, revealed prominent pathological changes involving membrana propria, seminiferous epithelium and interstitium. As the period after cervical cord transection was prolonged, the degeneration of the testis progressed (Figures 2,3,4 and 5).

One of the primary factors in the development of testicular atrophy may be spinal cord transection above the thoracic level. Transection of the postganglionic sympathetic fibres, which innervate the testis (Mc Guire 1986), causes vasodilatation of the vessels (Weiss 1985) and this in turn, increases the testicular temperature, impairing spermatogenesis and resulting in degeneration (Au 1987; Vydra 1980).

The increased FSH level of hyperthermic testis (Noguchi and Keeping 1987) and sympathetic denervation leading to "denervation supersensitivity" (Duff *et al.* 1987; Mc Guire 1986) may well force the Sertoli cells to over function resulting in an increase of degeneration.

Adequate amounts of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH) are both necessary for the maintenance of normal levels of spermatogenic activity; FSH is also believed to augment testosterone production by increasing the number of LH receptors on interstitial cells (Chormack 1987). It is known that

increased FSH and LH level initiates the secretion of testosterone (Anderson and Large 1984). Although FSH and LH levels in our study were found to be high, the blood level of testosterone was diminished (Table 1), indicating that interruption of steroid secretion due to the progressive and irreversible degeneration of the interstitial cells (Vydra 1980).

It is known that cervical cord transection causes sympathetic degeneration of the pineal gland (Reichlin 1985) which in turn increases the melatonin secretion (Erlach and Apuzzo 1985; Picard *et al.* 1987). The antigonadotropic effect of this secretion inhibits mitotic activity (Erlach and Apuzzo 1985) and, it should also be noted that according to Kneisley *et al.* (1978) the melatonin level is always high in quadriplegic patients. Arginine vasotocin is another secretion of the pineal gland having and stronger mitotic activity inhibition (Erlach and Apuzzo 1985; Maggi *et al.* 1987). There is a possibility that these substances may have an effect on testicular atrophy.

Another finding of this study is the observation on increasing testicular volume in all quadriplegic patients. By the puncture of the tunica vaginalis a light yellow fluid with scattered, immature sperm and other different types of cells were obtained. Radiographs taken with the injection of iohexol (Omnipaque, Nycomed, Oslo, Norway) into this region showed the presence of hydrocele (Fi-

gure 1). We observed hydrocele in all patients but in different degrees. Au *et al.* (1987) had shown increased fluid production in seminiferous tubules of hyperthermic testis. Probably, same mechanism may be valid in our study. This can in return cause testicular atrophy and infertility.

Finally we conclude that the existence of a hypothalamospinogonadal nervous axis is essential for the maintenance of spermatogenesis and that cervical cord transection causes irreversible testicular changes.

REFERENCES

- Anderson CD, Large MD (1984). Function of the testis: Normal and abnormal, in Chisholm DG, Williams ID (eds): Urology. London: William Herne-mann Medical Books, pp, 523-34.
- Au CL, Robertson DM, de Krester (1987). Changes in testicular inhibin after single episode of heating of rat testis. *Endocrinology*, 120: 973-7.
- Cormack DH (1987). Ham's Histology. The male reproductive system, JB Lippincott Com. Philadelphia, pp: 664-5.
- Duff TA, Feilback JA, Scott G (1987). Does cerebral vasospasm result from denervation supersensitivity? *Stroke*, 18:85-91.
- Erlach SS, Apuzzo ML (1985). The pineal gland: Anatomy, physiology, and clinical significance. *J. Neurosurg.*, 63:321-41.
- Kneisley LW, Moskowitz MA, Lynch HG (1978). Cervical spinal cord lesion disrupt the rhythm in human melatonin excretion. *J. Neurol. Transm. (suppl)*, 13:311-23.

- Lerliche A, Berard E, Vauzelle JL (1977). Histological and hormonal testicular changes in spinal cord patients. *Paraplegia*, 15:274-9.
- Maggi M, Malozowski S, Kassis S (1987). Identification and characterization of two classes of receptors for oxytocin and vasopressin in porcine tunica albuginea epididymis and vas deferens. *Endocrinology*, 120:986-94.
- Marshall LF, Knowlton S, Garfin S (1987). Deterioration following spinal cord injury, A multicenter study. *J. Neurosurg.*, 66:400-4.
- Mc Guire EJ (1986). The innervation and function of the lower urinary tract. *J. Neurosurg.*, 65:278-85.
- Milloning G (1961). Advantages of a phosphate buffer for 0m04 solutions in fixation. *J. Appl. Physics*, 1637.
- Noguchi K, Keeping HS, Winters S (1987). Identification of inhibin secreted by cynomolgus monkey Sertoli cell cultures. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64:783-8.

- Perkash I, Martin DE, Warner H (1985). Reproductive biology of paraplegics: Result of semen collection, testicular biopsy and serum hormone evaluation. *J. Urol.*, 134:284-8.
- Picard J, Vidal-Trecan G, Billaud L (1987). *Endocrinologie et psychiatrie, Encyclopedia Medico-Chirurgicale*, 37640 A P 4.
- Reichlin S (1985). Neuroendocrinology, in Wilson JD, Foster DW (eds): Text book of endocrinology. Philadelphia-London: WB Saunders Co., pp, 492-547.
- Vydra G (1980). Ultrastructure of testicular damage caused by varicocele. *Acta. Chir. Acad. Sci. Hung.*, 1:77-85.
- Weiss MH (1985). Mid and lower cervical spine injuries, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds): *Neurosurgery*. N.Y., Mc Graw-Hill Book Co., Vol 2, pp, 1708-18.

**FARELERDE ÖĞRENME VE BELLEĞİ DEĞERLENDİRMEDE
KULLANILMAK ÜZERE GELİŞTİRİLEN KOMPLEKS BİR
LABİRENT SİSTEMİ VE FİZOSTİGMIN**

**A COMPLEX MAZE SYSTEM DEVELOPED FOR INVESTIGATION
OF LEARNING AND MEMORY IN MICE AND PHYSOSTIGMINE**

Fazilet AKSU**** Gülsüm GÜNEŞ***** Atilla DİKMEN***
Serpil ÖNDER*** Ergin ŞİNGİRİK*** Vedat Fuat BELLİ**
Firuz BAYSAL*

ÖZET

Bu çalışmada, fizostigminin farelerde öğrenme ve bellek üzerindeki etkilerini incelemek üzere kompleks labirent kullanıldı. Karışık yollardan oluşan labirentin bir ucuna konan farelerin diğer uçtaki kapalı yere gitme süreleri olarak bildirilen latent periyod üzerine fizostigminin düşük dozları kısaltıcı etki gösterdi. Yüksek dozda fizostigmin ise latent periyodu uzattı. Kullanımı oldukça kolay olan kompleks labirentin bu tür deneylerde yararlı olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Sözcükler: *Fizostigmin, Kompleks labirent.*

ABSTRACT

In this study a complex maze system was used to investigate the

effect of physostigmine on learning and memory in mice. It was administered intraperitoneally. Lower doses of this substance shortened the latent period (the time in which animal moves through the labyrinth to the enclosed space), whereas its high dose prolonged this.

Our findings showed that this complex system may be useful in the evaluation of experiments related to learning and memory.

Key Words: *Physostigmine, complex maze.*

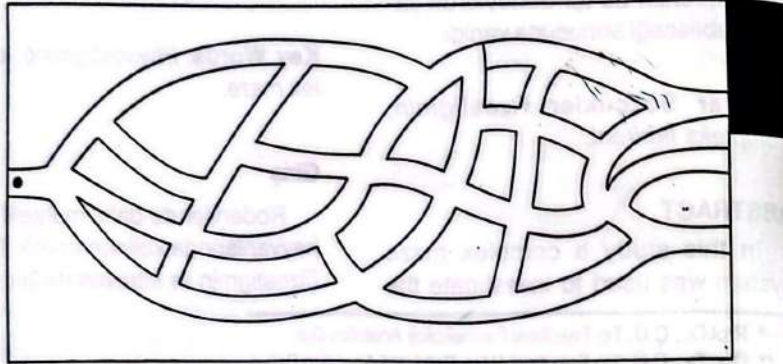
Giriş

Rodentler de dahil muhtelif deney hayvanlarında kolinomimetik ilaçların (fizostigmin ve intraventriküler verilen

- * Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Nöro-Psikiyatri Anabilim Dalı
*** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
**** Yard.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
***** Yük.Lis.Öğr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 11.11.1992.

arekolin gibi) öğrenmeyi, edinilen bilginin tekrar anımsanmasını ve aktif ve pasif sakınmanın öğrenilmesi ve re-tansiyonunu kolaylaştırır; skopolamin ve diğer antikolinergik ilaçlar ise aksini yapar (De Noble ve ark. 1986; Moye ve Vanderryn 1988; Kayaalp 1992). Yapılan incelemeler deney hayvanlarında muskarinik reseptörler aracılığı ile çalışan septohipokampal kolinerjik yolağın öğrenme ve kısa süreli bellek yönünden önemli olduğunu göstermiştir.

Fare ve sıçanlarda öğrenme ve belleğin değerlendirilmesinde son yıllarda iki açık ve iki kapalı koldan ibaret labirent sistemi kullanılmaya başlanmıştır (Itoh ve ark. 1990); burada farenin açık kolu sevmemesi ve daha ziyade kapalı yeri tercih etmesi özelliğinden istifade edilmiştir. Farenin açık yerden kapalı yere geçmesi için gerekli süre (latent periyod)



Şekil 1. Deneyde kullanılan kompleks labirentin şeması. Farelerin labirente konduğu başlangıç noktası. Siyah ile gösterilmiş kısım farenin sonunda ulaştığı kapalı alan

değerlendirilmiş ve bu sürenin öğrenmeyi kolaylaştıran ve belleği geliştiren ilaçlarla kısaltılabileceği düşünülmüştür.

Bizim geliştirdiğimiz labirent sisteminde ise üstü açık karmaşık yollar ve bu yollardan birinin sonu ile bağlantılı kapalı ve yüksek bir yer oluşturulmuştur. Hayvanların kapalı yeri bulması ve buraya sığınması için geçen süre ve bu süre üzerine fizostigminin muhtemel etkisi değerlendirilmiştir.

Materyal ve Metod

Deneylerde Adana Hayvan Hastalıkları Enstitüsü'nden sağlanan 25-30 g ağırlığındaki beyaz fareler kullanıldı. Fareler deneye alınmadan önce standart şartlarda fare yemi ve çeşme suyu ile beslendi.

Deneylerde kompleks labirent kullanıldı (Şekil 1). Labirent 120X55 cm

boyutlarındaki bir kutu içindeki uzun ve kısa yollardan oluşturulmuştu. 6 cm genişliğindeki yollar siyah renkli idi. Dış duvarlar ve zemin suntuadan, labirent duvarları ise kalın mukavadan yapılarak yağlı boya ile boyandı. Labirent duvarlarının yüksekliği 9 cm idi. Labirentin bir ucundaki başlangıç noktasına konan farenin diğer uçta bulunan kapalı kutuya ulaşması için geçen süre (latent periyod) ve bu kutuya girdikten sonra burada kaldığı süre saniye olarak saptandı (kutuya 3 dakika içinde ulaşmayan farelerde latent periyod 3 dakika olarak alındı).

Deneyler kontrol grubu ve çeşitli dozlarda i.p. olarak fizostigmin injekte edilen gruplar üzerinde yapıldı. Her grup günde iki kez olmak üzere 5 gün arka arkaya aynı saatlerde deneye alındı. Birinci alıştırma denemesinden 5 dakika sonra ikinci deneme yapıldı. Her denemeden sonra labirent silinerek temizlendi. Birinci gün deneyleri bittikten sonra fareler kendi kafeslerine konularak normal şartlarda beslendi ve 24 saat sonra tekrar aynı şartlarda deneye alındı ve bu şartlarda 4 gün daha deneyler tekrarlandı. İlaçlı gruplarda 0.025; 0.05; 0.1; 0.2 ve 0.3 mg/kg olmak üzere deneyden 30 dakika önce i.p. yoldan fizostigmin (serum fizyolojik içindeki solusyonu) injekte edildi. Her ilaç dozu için ayrı grup oluşturuldu. Kontrol grubuna ise aynı yoldan ve aynı zamanda serum fizyolojik verildi. Deneyler oda sıcaklığında ve sessiz ortamda yapıldı.

Deneylerde kullanılan fizostigmin salisilat Sigma Firmasından sağlandı.

Fizostigmin miktarları fizostigmin salisilat tuzu üzerinden bildirildi.

Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak hesaplandı ve karşılaştırmalarda Student's t testi kullanıldı.

Bulgular

İlaçsız grupta (kontrol grubu n=12) 5 gün boyunca birinci ve ikinci denemeler arasında latent periyod açısından anlamlı farklar görülmüdü. Ancak birinci günün değerlerinin bunu takip eden günlerin değerleriyle karşılaştırıldığında üçüncü günden itibaren latent periyodda anlamlı kısalmanın olduğu müşahade edildi (Şekil 2 ve 3, Kontrol).

Fizostigminin etkileri: 0.025 mg/kg dozun uygulandığı farelerde (n=10) 1.nci günden itibaren kontrol grubunun değerleriyle mukayese edildiğinde latent periyod 1.nci ve 2.ci denemelerde olsun kısalma göstermeye başladı (Şekil 2 ve 3) ve 5.nci güne doğru gittikçe küçülen değerler şeklinde bir seyir gösterdi. 0.05 mg/kg dozunda (n=9) aynı görünüm oluşmaya devam etti, 0.1 mg/kg (n=9) dozundan itibaren ise görünüm özellikle 1.nci denemelerde kontrol grubuna benzemeye başladı (Şekil 2). 0.2 mg/kg dozunda (n=10) da benzer görünüm karakteristikleri hasil oldu. 0.3 mg/kg dozunda (n=9) ise latent periyod değerlerinde 1.nci ve 2.nci denemeler olsun kontrol grubuna göre belirgin uzamalar müşahade edildi.

Birinci günün ve 5.ci günün birinci ve ikinci denemesinin latent pe-

riyodları için ayrı ayrı oluşturulan grafiklerde (Şekil 4,5,6 ve 7) latent periyod değişikliklerini daha açık bir şekilde ortaya koymak mümkün olabildi. Ayrıca toplam latent periyod süreleri 5 gün için 1.nci ve 2.nci denemeler olarak ayrı ayrı hesap edilip grafik haline getirildiğinde (Şekil 8 ve 9) yine bu değerlerin önce azalma gösterdiği ve 0.3 mg/kg dozunda

kontrol değerinin bir hayli üstüne ulaştığı gözlemlendi.

Kapalı yerde kalma süreleri açısından kontrol ve ilaç uygulanan gruplarda anlamlı farklar müşahade edilmedi (Tablo 1 ve 2). Farelerin ağırlığında 5.nci güne doğru anlamlı olmamakla birlikte bir miktar azalmalar oluştu (Tablo 3).

Tablo 1. Birinci denemelerde elde edilen günlere göre kapalı yerde kalma süresi değerleri (ortalama \pm SE)

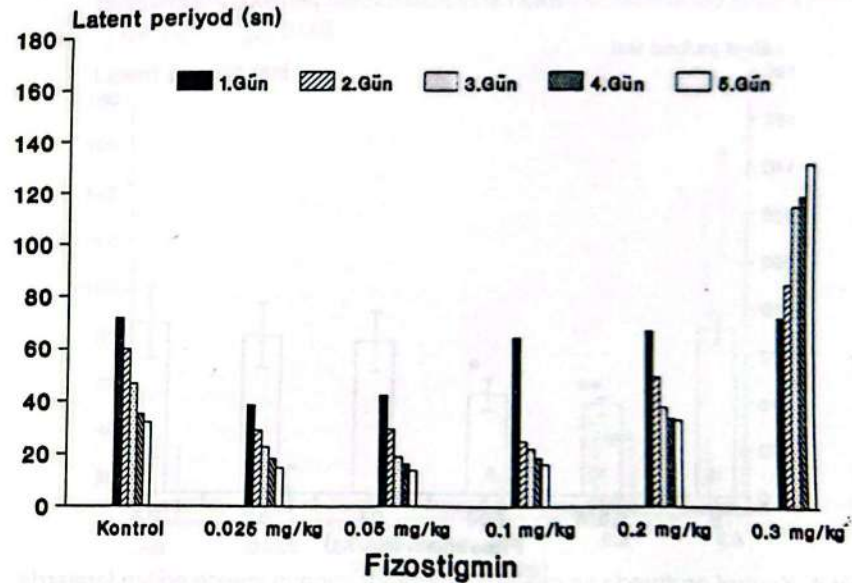
Fizostigmin (mg/kg)	Kapalı yerde kalma süresi (sn)					
	n	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün
0	12	26.7 \pm 9.2	65.2 \pm 18.3	83.4 \pm 18.9	90.8 \pm 15.7	129.4 \pm 23.4
0.025	10	21.3 \pm 5.4	45 \pm 1	41.8 \pm 1	50.8 \pm 2.8	60.5 \pm 1
0.05	9	26.9 \pm 6	59.4 \pm 1.7	86.6 \pm 1	113.8 \pm 1.8	98.6 \pm 1.8
0.1	10	26.6 \pm 8.8	57.6 \pm 9.8	91.6 \pm 20.3	130 \pm 21.5	139.7 \pm 22.4
0.2	10	26.9 \pm 2.5	44.1 \pm 6.9	80.2 \pm 12.9	98.3 \pm 7.6	119.6 \pm 7.6
0.3	8	49.2 \pm 19.8	47.6 \pm 14.6	107.3 \pm 33.5	123.9 \pm 28.1	91.8 \pm 29.9

Tablo 2. İkinci denemelerde elde edilen günlere göre kapalı yerde kalma süresi değerleri (ortalama \pm SE)

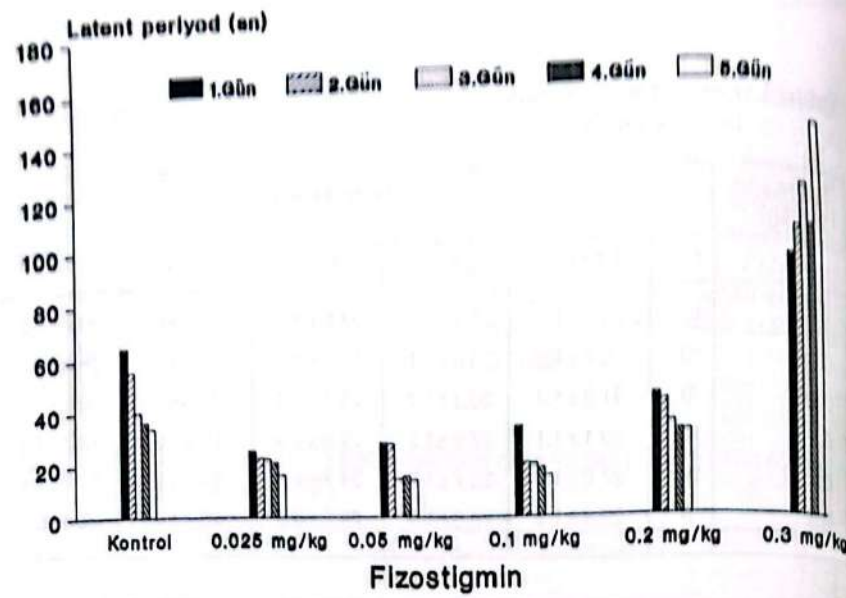
Fizostigmin (mg/kg)	Kapalı yerde kalma süresi (sn)					
	n	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün
0	12	33.6 \pm 6.9	73.3 \pm 10.3	80.4 \pm 15.9	117.9 \pm 11.9	129.6 \pm 23.4
0.025	10	33.3 \pm 5.8	36.3 \pm 8.3	44.6 \pm 9.8	56.5 \pm 1.4	51.6 \pm 9
0.05	9	36.6 \pm 7.8	86.3 \pm 1.9	94.9 \pm 1.3	93.7 \pm 1	113.3 \pm 1.5
0.1	10	46.2 \pm 16.6	80.4 \pm 19.4	117.4 \pm 20.4	134.7 \pm 20.3	149.6 \pm 27.3
0.2	10	31.3 \pm 4.3	50.5 \pm 11.2	107.4 \pm 15	137.1 \pm 11.7	130.5 \pm 10.8
0.3	8	82.6 \pm 25.7	129.9 \pm 27.28	132.8 \pm 23.1	124.4 \pm 23.8	105.8 \pm 42.9

Tablo 3. Beş gün süreyle deneye alınan farelerde günlere göre ağırlık değişimleri (ortalama \pm SE)

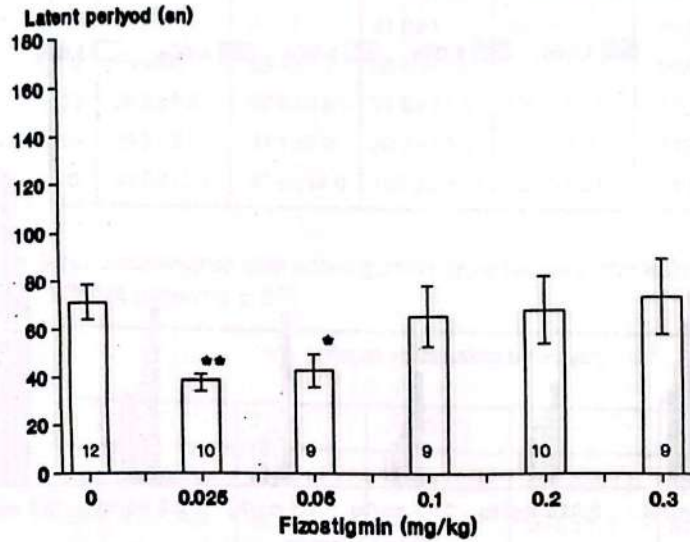
Fizostigmin (mg/kg)	Ağırlık (gram)					
	n	1.gün	2.gün	3.gün	4.gün	5.gün
0	12	25.4 \pm 1.7	24.4 \pm 1.7	24.2 \pm 1.5	22.7 \pm 1.5	22.6 \pm 1.2
0.025	10	26.7 \pm 1.5	26.6 \pm 1.1	26.5 \pm 1.1	26.5 \pm 1	26.0 \pm 1
0.05	9	31.3 \pm 1.4	30.3 \pm 1.7	28.2 \pm 1.4	26.9 \pm 1.4	26.5 \pm 1.5
0.1	10	29.1 \pm 1.1	27.9 \pm 1.2	27.8 \pm 1.0	26.7 \pm 0.3	25.7 \pm 1.0
0.2	10	27.0 \pm 1.1	25.7 \pm 1.2	24.7 \pm 1.3	23.8 \pm 1.2	23.2 \pm 1.1
0.3	8	29.4 \pm 1.2	28.6 \pm 1.0	29.2 \pm 0.8	28.4 \pm 0.71	27.3 \pm 0.7



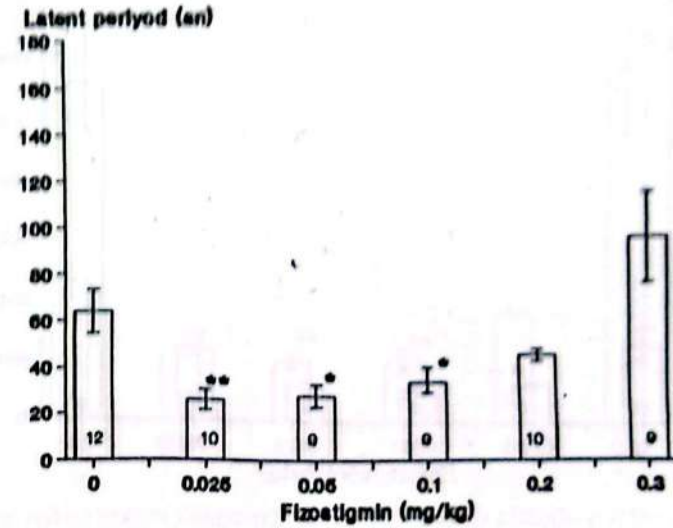
Şekil 2. Kontrol grubu ve fizostigmin verilen gruplarla 5 gün boyunca yapılan birinci denemelerde saptanan ortalama latent periyod değerleri



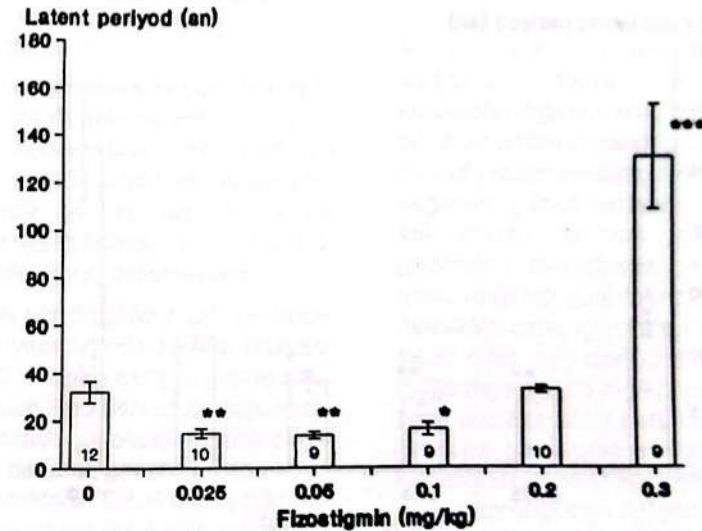
Şekil 3. Kontrol grubu ve fizostigmin verilen gruplarla 5 gün boyunca yapılan ikinci denemelerde saptanan ortalama latent periyod değerleri



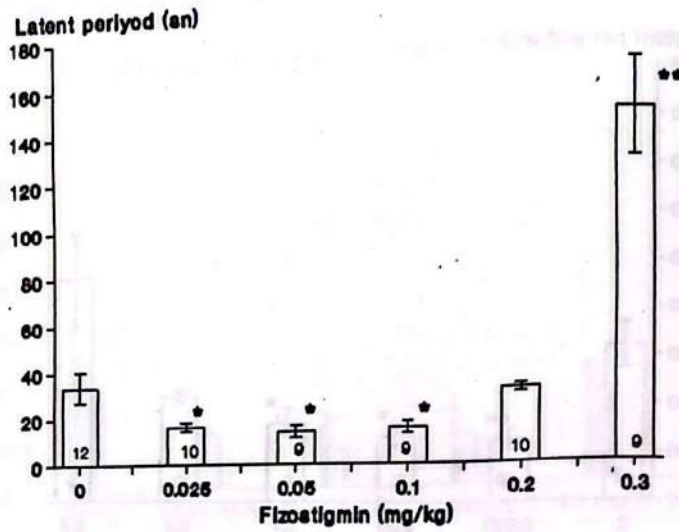
Şekil 4. Kontrol grubunda ve çeşitli dozlarda fizostigmin injekte edilen farelerde birinci gün yapılan birinci denemelerde saptanan latent periyod değerleri Yıldız işareti, kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olan grupları göstermektedir. *: $p < 0.005$; **: $p < 0.001$



Şekil 5. Kontrol grubunda ve çeşitli dozlarda fizostigmin injekte edilen farelerde birinci gün yapılan ikinci denemelerde saptanan latent periyod değerleri *: $p < 0.01$; **: $p < 0.005$

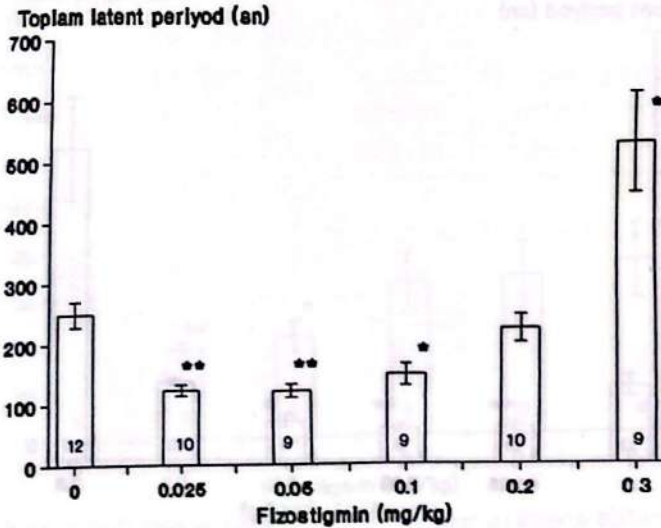


Şekil 6. Kontrol grubunda ve çeşitli dozlarda fizostigmin injekte edilen farelerde beşinci gün yapılan birinci denemelerde saptanan latent periyod değerleri *: $p < 0.01$; **: $p < 0.005$; ***: $p < 0.001$



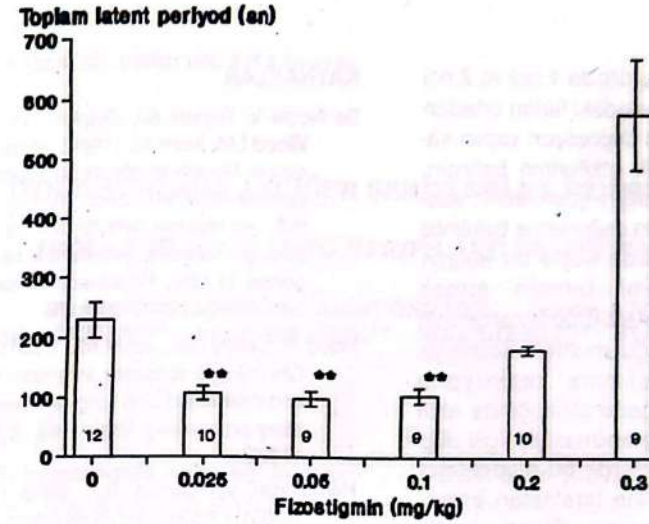
Şekil 7. Kontrol grubunda ve çeşitli dozlarda fizostigmin injekte edilen farelerde beşinci günlerde yapılan ikinci denemelerde saptanan latent periyod değerleri

*: p<0.02; **: p<0.001



Şekil 8. Beş gün boyunca birinci denemeler sonucunda elde edilen latent periyodların toplamı

*: p<0.005; **: p<0.001



Şekil 9. Beş gün boyunca ikinci denemeler sonucunda elde edilen latent periyodların toplamı

*: p<0.005; **: p<0.001

Tartışma

Bu çalışmanın sonuçları, farelerde öğrenme ve bellekle ilgili fonksiyonların incelenmesi ve bunları etkileyen ilaçların etkilerinin değerlendirilmesinde ön fikir verebilecek bir model olarak kompleks labirentin kullanılabilmesini göstermektedir.

Aynı gün 5 dakika aralıklarla iki deneme yapıldığında kontrol hayvanı veya 0.1 mg/kg hariç ilaç almış hayvan olsun 2.nci denemede kapalı yer, fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, genellikle daha kolay bulunmaktadır. Birbiri ardına günde 2 defa olacak şekilde 5 gün yapılan denemelerde kontrol grubunda süre her iki denemede de gittikçe kısalmaktadır. 1.nci ve 5.nci günün

1.nci ve 2.nci deneme ortalama değerleri kendi aralarında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlılık (sırasıyla p <0.001 ve p<0.02) kazanmaktadır. 1.nci ve 2.nci değerlerin günlük farklarının istatistiksel olarak anlamlı olmaması gözönüne alındığında bu durum uzun vadeli (5 gün) tekrarlanan denemelerin daha eğitici olduğunu bize telkin eder. İlaç alan gruplarda ise 0.025 mg/kg, 0.05 mg/kg ve 0.1 mg/kg'lık dozların latent periyodu kontrol grubuna göre daha belirgin olarak kısalttığı müşahade edilmektedir. Bu durum fizostigminin öğrenme ve bellek üzerinde olumlu etki hasil ettiğini gösterir. Ancak özellikle 0.3 mg/kg'lık dozun latent periyodu kontrol değerlerine göre daha belirgin olarak

uzatması ve bu dozda 1.nci ve 2.nci denemeler arasındaki farkın ortadan kalkması ilacın depresyon yapıcı karakterde toksik etkilerinin belirginleşmeye başladığını gösterebilir; esasen 0.2 mg/kg'ın değerlerine bakılınca 0.3 mg/kg dozda böyle bir etkinin oluşabileceğini tahmin etmek mümkündür. Literatürde fizostigminin de dahil olduğu muhtelif kolinerjik maddeler sakınma reaksiyonu üzerinden değerlendirildiğinde aktif sakınmanın öğrenilmesi ile ilgili bilgi birikiminin farelerde bu maddelerin yüksek miktarları tarafından bozulduğu gösterilmiştir. (Flood ve ark. 1981). Benzer bir bulgu sıçanların aktif sakınma reaksiyonu ile ilgili bir çalışmada da saptanmıştır (Haroutunian ve ark. 1985).

Latent periyoda ilave olarak değerlendirilen diğer parametre olan kapalı yerde kalma süresinin ilaçlardan anlamlı olarak etkilenmemesini hayvanların insan ve çevreye kolayca adapte olabilmesi ile izah etmek mümkün olabilir; ancak denemeler süresince hayvanın kapalı yeri bulup oraya sığınma gereksinimi kısa süreli orada kalma şeklinde de olsa düzenli olarak devam etmiştir.

KAYNAKLAR

- De Noble V, Repetti SJ, Gelpke LW, Wood LM, Keim KL (1986). Vinpocetine: Nootropic effects on scopolamine-induced and hypoxia-induced retrieval deficits of a step-through passive avoidance response in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24: 1123-1128.
- Flood JF, Landry DW, Jarvik ME (1981). Cholinergic receptor interactions and their effects on long-term memory processing. *Brain Res.*, 215: 177-85.
- Haroutunian V, Barnes E, Davis KL (1985). Cholinergic modulation of memory in rats. *Psychopharmacology*, 87: 266-71.
- Itoh J, Nobeshima T, Kameyama T (1990). Utility of an elevated plus-maze for the evaluation of memory in mice: effects of nootropics, scopolamine and electroconvulsive shock. *Psychopharmacology*, 101: 27,33.
- Kayaalp S O (1992). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2, Sayfa 1641-1710, Ulucan Matbaası, Ankara.
- Moye TB, Vanderryn J (1988). Physostigmine accelerates the development of associative memory processes in the infant rat. *Psychopharmacology*, 95: 401-6.

İZOLE KURBAĞA AKCİĞER ŞERİTLERİ VE İZOPRENALİN

ISOLATED FROG LUNG STRIPS AND ISOPRENALINE

Nuran ÖĞÜLENER*** Serpil ÖNDER** Şerare ATÇI***
Cemil GÖÇMEN*** Ergin ŞİNGİRİK** Atıla DİKMEN** Firuz BAYSAL*

ÖZET

Çalışmamızda tatlı su kurbağasının (*Rana pipiens*) izole akciğer doku şeritleri kullanıldı. İzoprenalin dokuyu (10^{-9} , 10^{-8} , ve 10^{-7} M) doza bağımlı şekilde gevşetti. Bu olay değişik parametreler kullanılmak sureti ile değerlendirildi.

Anahtar Sözcükler: Kurbağa akciğer şeritleri, izoprenalin.

ABSTRACT

In this study, we used isolated lung strips of the frog (*Rana pipiens*). Isoprenaline relaxed the tissue in a dose dependent manner. This phenomenon was evaluated by using various parameters.

Key words: Frog lung strips, isoprenaline.

Giriş

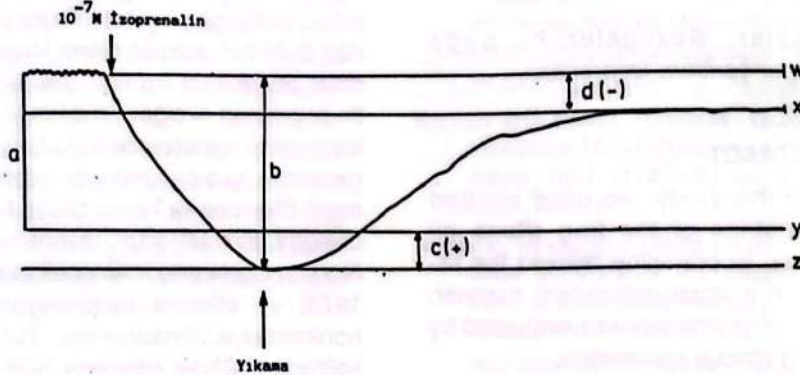
Daha önce yapılan bir çalışmada (Aksu ve ark. 1992) izole kurbağa akciğer şeritlerinde izoprenalin, adrenalin ve elektriksel uyarının etkileri proprandolsuz ve propranolol içeren ortamlarda inceleme konusu yapılmış ve her iki kateşolaminin ve elektriksel uyarının doza bağımlı gevşemeler husule getirdiği gösterilmiştir. Diğer yandan Bufo türü kurbağalarda longitudinal olarak kesi uygulanmak sureti ile hazırlanan akciğer şeritlerinde de izoprenalin maddesinin doza bağımlı gevşeme husule getirdiği gözlenmiştir (Downes ve Taylor 1983). Aynı dokuda sinirsel yapı, ayrıntılı bir biçimde incelenmiş (Campbell ve ark. 1978) ve efferent innervasyonun nonkolinerjik/nonadrenerjik (%50), kolinerjik (%25) ve adrenerjik (%25) liflerden ibaret bir kompozisyona sahip olduğu ince yapı ve sitokimyasal inceleme yöntemleri ile sap-

* Prof.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
** Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
*** Arş.Gör., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 17.12.1992

tanmıştır. Bu bulgular bizi izoprenalin maddesinin etkisini söz konusu dokuda değişik yöntemler kullanmak sureti ile mekanik düzeyde incelemeye yöneltmiştir.

Materyal ve Metod

Uyguladığımız metotta (Aksu ve ark. 1992) kurbağa (*Rana Pipiens*) deserebre edildi; sağ ve sol akciğer organa zarar verilmekten çıkarıldı. Uzunlamasına istikamette kesi yapılarak her akciğer 1.5-2 cm uzunluğunda bir şerit haline getirildi. Sağ ve sol akciğer şeritleri Ringer solüsyonu (NaCl 102.5, KCl 2.6, Ca₂ 1.8, NaHCO₃ 1.19 ve Glukoz 2.77 mM) içeren 25°C'deki banyo ortamına asıldı. 0.5 gr tansiyon uygulandı. Cevaplar izotonik levye aracılığı ile (X10 büyütme) isli kağıt üzerine kaydedildi. Ortama devamlı olarak oksijen verildi.



Şekil 1. İzole kurbağa akciğer şeritlerinde izoprenalinin gevşetici etkisi ve bu etki ile ilgili muhtelif basamaklar

a-Şeritin intrinsek tonüsü, b-Şeritlerde oluşan maksimum gevşeme, w-Intrinsek tonüsün üst sınır hattı, x-Şeritte 60 dakika sonra oluşan düzelme noktasından geçen hat, y-Inisiyal tonüs hattı, z-Maksimum cevabın ulaştığı noktadan geçen hat, c mesafesi y ve z arasındaki mesafe, d mesafesi- w ve x arasındaki mesafe

İnkübasyon için 3 saat beklendi. Bu sürenin sonunda oluşan intrinsek tonüs 10 dakika kaydedildi ve preparat izoprenalin (10⁻⁹, 10⁻⁸ veya 10⁻⁷ M) ihtiva eden ortama alınarak oluşan etki 20 dakika izlendi. Bu sürenin sonunda kimograf kapatıldı, 1 dakika normal Ringer solüsyonu ile yıkandı, tekrar kimograf açıldı ve 60 dakika süre ile şeritin etkiden kurtuluşu izlendi. Maksimum gevşetici etkiler mm olarak ölçüldü. Gevşetici etkinin seyri 1,3,5,7,9,10,12,14,16, 18 ve 20. dakikalarda cevapların ölçülerek grafik haline getirilmesi, zaman parametrelerinin (t_{1/8}, t_{1/4}, t_{1/2} ve t) hesaplanması ve tablo oluşturulması suretiyle değerlendirildi. t_{1/8}, t_{1/4}, t_{1/2} ve t gelişen maksimal cevabın sırası ile 1/8, 1/4, 1/2 veya tümünün müşahede edilmesi için dakika olarak geçmesi gereken süreleri ifade ediyordu. Ayrıca maksimum cevabın

ulaştığı noktadan geçen hattına (Şekil 1, z çizgisi) inisiyal tonüs hattına göre (Şekil 1, y çizgisi) konumu iki hat arasındaki mesafe (Şekil 1, c mesafesi) ölçülerek değerlendirildi. z hattı y hattının altına inmişse c (+) olarak aksi durumda c (-) olarak kabul edildi. Diğer yandan 60.dakikanın sonunda şeritin düzelmesinin ulaştığı en üst noktadan geçen hattın (Şekil 1, x çizgisi) intrinsek tonüsün en üst noktasından geçen hatta (Şekil 1, w çizgisi) göre konumu da iki hat arasındaki mesafe (d mesafesi) gözönüne alınarak saptandı. x hattının w hattının altında veya üstünde olmasına göre d mesafesi sırası ile (-) veya (+) olarak kabul edildi. Bununla ilgili grafikler oluşturuldu. Yıkamayı müteakip gevşemenin düzelme kinetiği (tonüsü tekrar kazanma kinetiği) 1,10,20,30,40,50 ve 60. dakikalarda maksimum gevşemenin %si olarak düzelmeleri hesaplanmak sureti ile izlendi ve grafik çizildi. Tüm

değerlerin ortalamaları (± SE) saptandı.

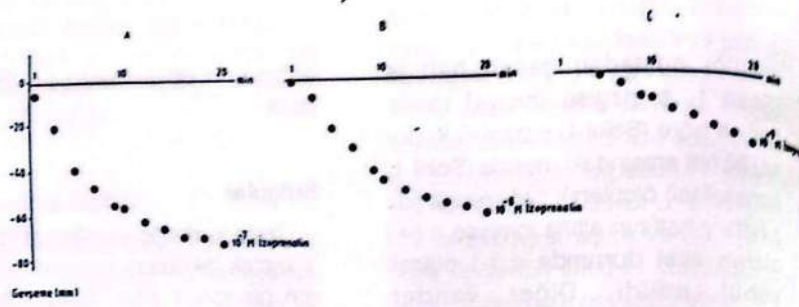
Bulgular

İzole kurbağa akciğer şeritlerinde 3 saatlik inkübasyon süresince belirlenen bir tonüs hasil oldu. Intrinsek tonüs adı verilen bu olay bütün akciğer şeritlerinde müşahade edildi.

Izoprenalin dokuyu doza bağımlı bir biçimde gevşetti (Şekil 2 ve Şekil 3). Gevşeme tedricen artarak maksimuma veya maksimuma yakın bir değere ulaştı. Zaman parametreleri (t_{1/8}, t_{1/4}, t_{1/2} ve t) doza bağımlı bir şekilde oluştu, diğer bir deyişle izoprenalin dozu artırıldığında değerlerde küçülme oluyordu (Tablo 1). Maksimum etkinin alt sınırı (Şekil 1, z çizgisi) doza bağımlı olarak inisiyal tonüs hattının (Şekil 1, y çizgisi) altında veya üstünde kaldı. c mesafesi mm olarak ölçülerek ortalamaları + veya -değer şeklinde sütun grafiği haline getirildiğinde + değerlerin

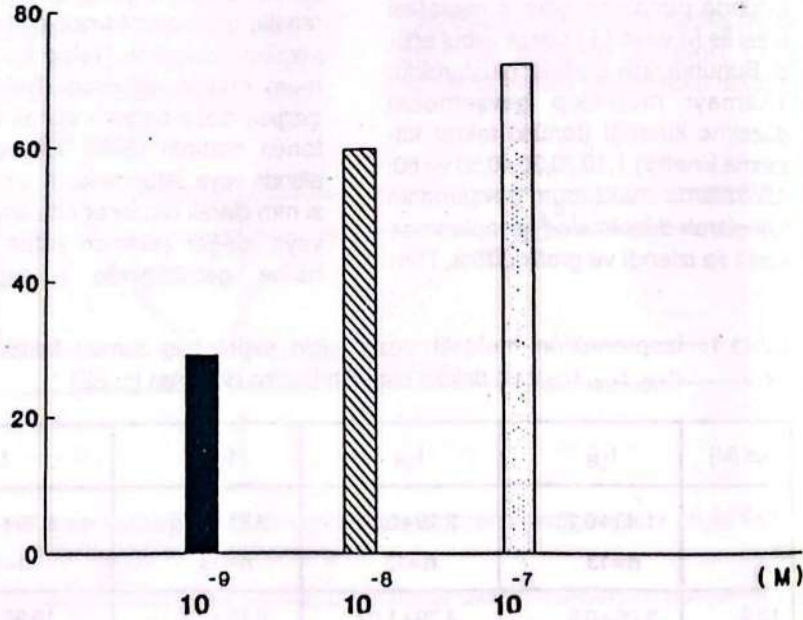
Tablo 1. İzoprenalin'in muhtelif dozları için saptanmış zaman faktörlerinin (t_{1/8}, t_{1/4}, t_{1/2} ve t) dakika olarak ortalama değerleri (± SE)

Doz (M)	t _{1/8}	t _{1/4}	t _{1/2}	t
10 ⁻⁷	1.49±0.23 n=13	2.19±0.29 n=13	3.81±0.52 n=13	8.79±1.59 n=12
10 ⁻⁸	3.26±0.5 n=10	4.79±1.02 n=10	6.15±1.3 n=9	10.96±1.5 n=8
10 ⁻⁹	8.77±0.82 n=12	10.05±0.78 n=11	15.8±1.13 n=10	18.4±1.07 n=2

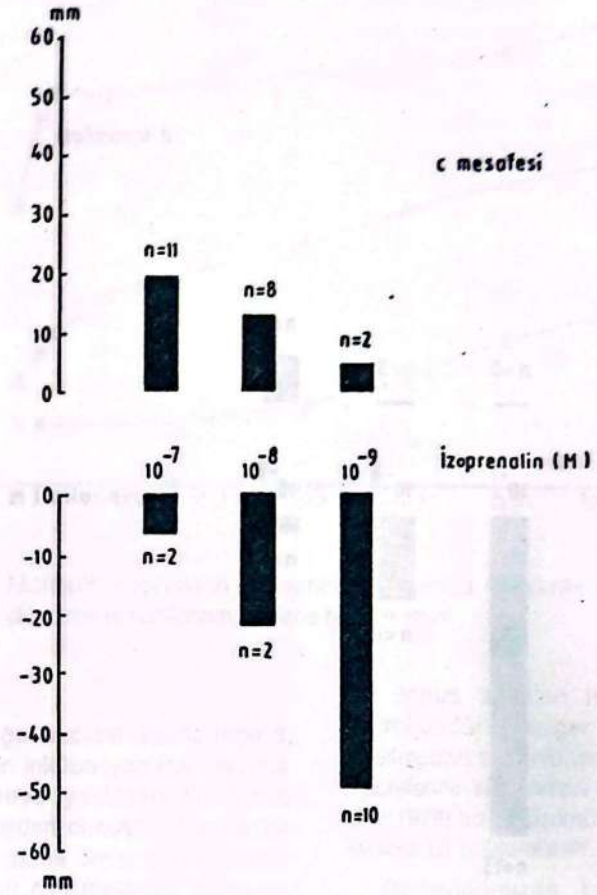


Şekil 2. İzole kurbağa akciğer şeritleri ve izoprenalinin gevşetici etkisi
A. 10^{-7} M izoprenalin, B. 10^{-8} M izoprenalin, C. 10^{-9} M izoprenalin içeren konsantrasyonlarda şeritlerin oluşturduğu gevşetici cevaplar (şerit sayıları sırası ile 13, 10 ve 12'dir)

Maksimal Gevşeme (mm)



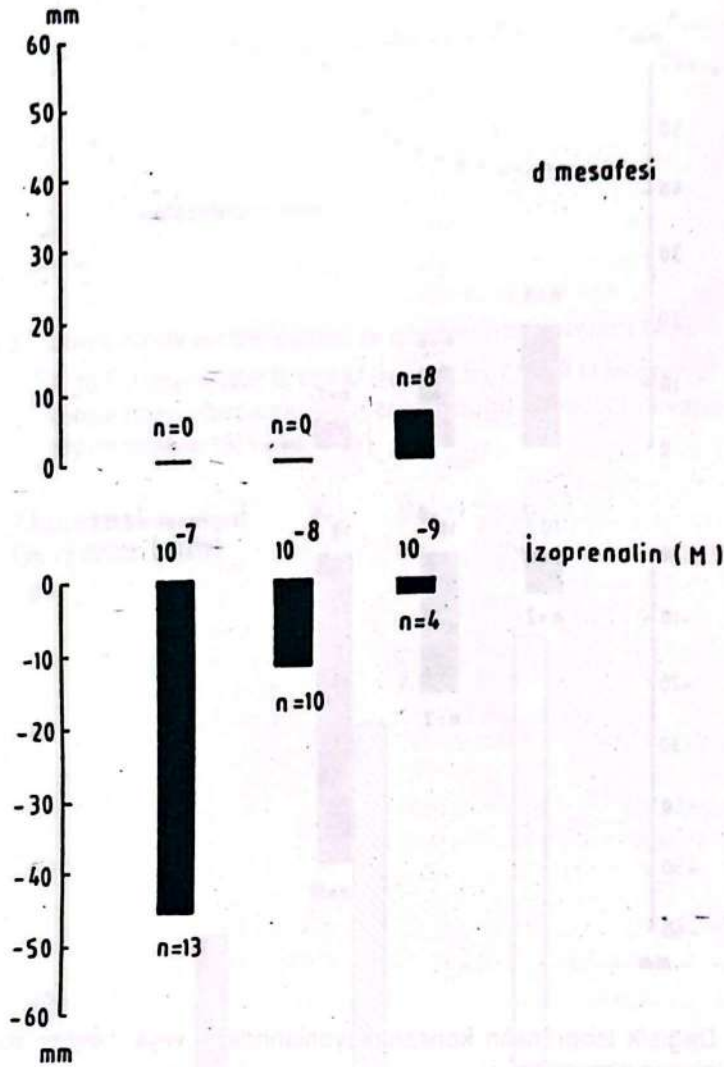
Şekil 3. İzole kurbağa akciğer şeritleri 10^{-7} , 10^{-8} , 10^{-9} M izoprenalin içeren ortamlarda meydana getirdiği maksimum gevşetici cevapların sütun grafikleri (şerit sayıları sırası ile 13, 10 ve 12'dir)



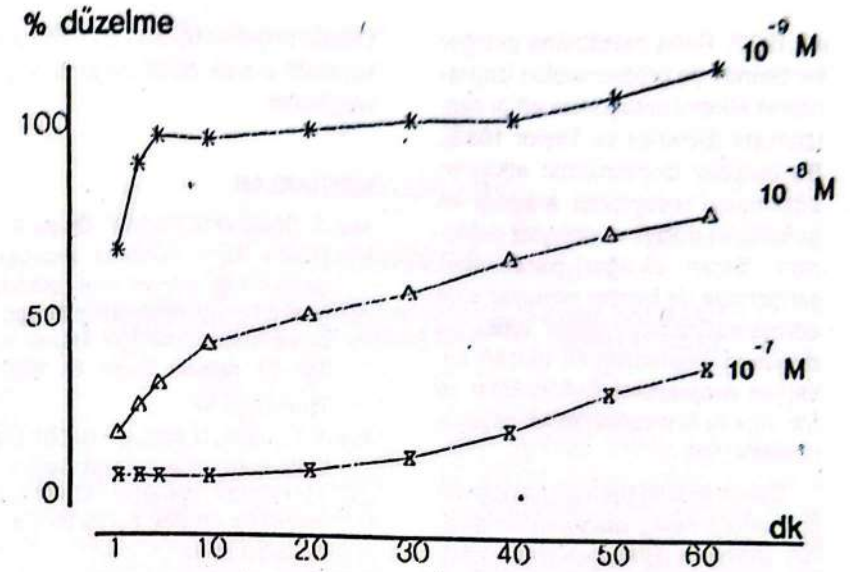
Şekil 4. Değişik izoprenalin konsantrasyonlarında + veya - değer olarak oluşan c mesafesi

10^{-7} M konsantrasyonda- değerlerin ise 10^{-9} M konsantrasyonda daha belirgin olduğu göze çarpyordu (Şekil 4). Yıkamayı müteakip düzelmenin 60.dakikada ulaştığı üst sınırı ile intrensek tonüsün üst sınırı arasındaki mesafe (d) mesafesi) 10^{-7}

M da diğer konsantrasyonlara göre belirgin bir biçimde negatif kaldı (Şekil 5). 10^{-8} M konsantrasyonlarda pozitif değere hiçbir zaman ulaşmadı. Düzelmenin kinetiği küçük dozlarda belirgin bir biçimde daha hızlı gelişti (Şekil 6).



Şekil 5. Değişik izoprenalin konsantrasyonlarında + veya - değer olarak oluşan d mesafesi



Şekil 6. Muhtelif izoprenalin konsantrasyonlarında % olarak ifade edilen düzelme durumlarının zamana bağımlı seyri

Tartışma

Kurbağa akciğer şeritlerinde 3 saat süren inkübasyon maksimuma ulaşan veya yaklaşan bir tonüs artışına neden olmuştur. Benzer bir görünüm daha önce aynı doku ile yapılan bir çalışmamızda (Aksu ve ark. 1992) ve *Rana catesbiana* akciğer şeritleri ile yapılan bir araştırmada da (Downes ve Taylor 1983) saptanmıştır. Oluşan intrensek tonusun mekanizması konusunda literatür bilgisine rastlanamamıştır; bununla beraber bir nörotransmitter'in ortama saliverilmesi ve bu maddenin akciğer dokusunun kontraktıl elementlerini etkilemek suretiyle tedricen gelişen

bir tonus artışının hasil olması mümkündür. Akciğer dokusunda kasılmadan sorumlu viseral düz kas hücrelerinin saptanması (Campbell ve ark. 1978) bu görüşümüzü teyid edebilecek bir bulgu olabilir.

Deneylerimizde kullandığımız izoprenalin maddesinin gevşetici etkisinin beta-adrenerjik reseptörler aracılığı ile husule gelmesi muhtemeldir. Zira benzer bir semptomimetik madde olan adrenalinin gevşetici etkisinin aynı dokuya propranolol ile doza bağımlı bir şekilde inhibe olduğu ve belirli bir propranolol konsantrasyonundan sonra etkinin tersine döndüğü gösterilmiştir (Aksu ve

ark.1992). Rana catesbiana akciğer şeritlerinde de propranololun izoprenalinin etkisini antagonize ettiği saptanmıştır (Downes ve Taylor 1983). Bu bulgular izoprenalinin etkisinin sözkonusu reseptörler aracılığı ile geliştiğinin dolaylı ve dolaysız delilleridir. Sıçan akciğer parankimal şeritlerinde de benzer sonuçlar elde edilmiştir (Candenes ve ark. 1986). Bu dokunun izoprenalin ile oluşan cevapları propranolol, butoksamin ve atenolol ile kompetitif olarak antagonize edilmiştir.

Çalışmamızda dokunun izoprenalin verdiği cevap gevşemenin seyri- nin izlenerek grafik oluşturulması, konsantrasyonların değişen maksimum etkilerinin ölçülmesi, c mesafesinin ölçülerek (+ veya - şeklinde nitelendirilmek suretiyle) gevşeme olayının intrinsek tonüsün alt hududu altında veya üstünde kalmasının saptanması ve ayrıca gevşeme olayının zaman parametreleri ($t_{1/8}$, $t_{1/4}$, $t_{1/2}$ ve t) kullanılarak izlenmesi gibi kendimize özgü yaklaşımlar kullanılmak sureti ile değerlendirilmiştir. Burada doza bağımlılık olayı belirgin bir şekilde gözlemlenmiştir. Başta $t_{1/2}$ olmak üzere zaman parametrelerinin fare fundusunda muhtelif antispazmodik cisimlerin incelenmesi sırasında da antispazmodiğin dozuna bağımlı olduğu saptanmıştır (Büyükaşar ve ark. 1992, Aksu ve ark. 1992). Düzeltme olayının izlenmesi ve d mesafesinin (+ veya - şeklinde) ölçülmesi de diğer orjinal nitelikte sayılabilecek metodolojik girişimlerdir.

Oluşan değerler burada da kalitatif ve kantitatif olarak doza bağımlı nitelik sergilediler.

KAYNAKLAR

- Aksu F, Ögülene N, Baysal F, Önder S (1992). İzole kurbağa akciğer şeritlerinde elektriksel olarak hasıl edilen gevşemelerde sempatik etkinliğin muhtemel katkısı ile ilgili bir çalışma. Sağlık Bil. Der., 7(1,2,3): 23-32.
- Aksu F, Ögülene N, Baysal F (1992). Düz kasta spazmolitik etkinliğin yeni bir yöntemle değerlendirilmesi üzerine bir çalışma. Sağlık Bil. Der. 7(1,2,3):121-30
- Büyükaşar K, Atçı Ş, Göçmen C, Şingirik E, Önder S, Dikmen A, Baysal F (1992). İzole fare mide fundus şeritlerinde karbakol ile hasıl edilen kontraktür üzerinde potasyum klorür-verapamil etkileşmesi. Sağlık Bil. Der., 7(1,2,3): 7-16.
- Campbell G, Haller JC, 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.
- Candenes 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.
- Downes H, Taylor SM (1983). Distinctive pharmacological profile of a nonadrenergic inhibitory system in Bullfrog lung. Br.J.Pharmac., 78: 339-51.

BEZOARLAR

BEZOARS

Yalçın KEKEÇ** Fikri BAŞLAMIŞLI*** Levent SALMAN****
Rıfka ALTINAY***** Ergin KALKAN***** Hüseyin EZİCİ*

ÖZET

Gastrointestinal sistemde yabancı cisimlere bağlı intraluminal tıkanmaların en sık nedenlerinden biri bezoardır. Bu çalışmada, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 1976-1992 yılları arasında bezoar nedeniyle tedavi gören 19 hasta retrospektif olarak incelendi. Sekizi (%42.1) kadın, 11'i (%57.9) erkek olan hastalar 21-73 yaşları arasında ve hastaların yaş ortalaması 50.9 idi. 17 (%89.5) Hastada fitobezoar, 2 (%10.5) hastada trikobezoar vardı. 15 (%78.9) Hastada daha önce geçirilmiş mide ameliyatı (%73.4) mide rezeksiyonu, %13.3 vagotomi-pilorooplasti, %13.3 vagotomi-gastroenterostomi mevcuttu. Bu ameliyatlara ve bezoara ait semptomların başlaması arasındaki ortalama

süre 11.4 yıl idi. En sık (%94.8) görülen semptom bulantı ve kusma idi. 18 (%94.8) Hasta akut karın nedeniyle ameliyata alındı. Hastaların 16'sında (%88.8) mekanik barsak obstrüksiyonu, 1'inde (%5.6) jejunum perforasyonu, 1'inde (%5.6) mide perforasyonu vardı. Mekanik barsak obstrüksiyonlarının 13'ü (%81.3) ileum, 3'ü (%18.7) jejunum düzeyinde idi. İki hastada (%10.5) gastrotomi ile bezoarlar çıkarıldı, 2 (%10.5) hastada ince barsak rezeksiyonu-anastomoz uygulandı, 15 (%78.9) hastada ise el ile parçalanmış bezoarlar çeküme itildi. Morbidite %21, mortalite ise %5.3 bulundu.

Sonuç olarak; bezoarlar ciddi sorunlar yaratabilir. Mide ameliyatı geçiren hastalarda bezoar oluşumunu önlemek için uygun

- * Prof.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
*** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Acil Sorumlusu
**** Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
***** Uzm.Dr., Ç.Ü.Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 18.1.1993.

diyet önerilmesi yararlı olur. Ayrıca bu hastalarda bezoarın ileus nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Sözcük: Bezoar.

ABSTRACT

One of the most common causes of intraluminal obstructions due to foreign bodies in gastrointestinal tractus is bezoars. In this study, 19 patients treated for bezoars in the Department of General Surgery in Çukurova University Medical Faculty between 1976-1992 were examined retrospectively. The ages of 8 women (42.1%) and 11 men (57.9%), ranged between 21-73 years and The mean age was 50.9 seventeen patients had phytobezoar and 2 (10.5%) patients, trichobezoar. Fifteen (78.9%) patients had previously had gastric operations (73.7 percent gastric resection, 13.3 percent vagotomy-pyloroplasty and 13.3 percent vagotomy-gastroenterostomy). The mean period between these operations and The beginning of the symptoms due to bezoar was 11.4 years. The most common symptoms (94.8%) were nausea and vomiting of the patients 18 (94.8%) were underwent surgery because of acute abdomen. Of these patients, 16 (88.8%) had mechanical intestinal obstruction, one (%6%) jejunal perforation and one (5.6%) gastric perforation. The ileum was obstructed in 13 (81.3%) patients and the jejunum in 3 (18.7%) patients. In 2

(10.5%) patients, bezoars were removed by gastrotomy. In 2 (10.5%) patients, intestinal resection-primary anastomosis was performed. In 15 (78.9%) patients, bezoars in the intestines were fragmented and pulled to the cecum. Morbidity was 21 percent and mortality 5.3 percent.

In conclusion, bezoars may cause serious problems. To prevent occurrence of bezoars, appropriate diet should be recommended for the patients with gastric surgery. Possibility of bezoars must also be kept in mind in the case of patients who undergo gastric operation.

Key Word: Bezoar.

Giriş

İnsan ve hayvanların mide ve barsaklarında çeşitli interensek maddelerin veya yabancı cisimlerin varlığı anlamına gelen bezoarlar; oluşum, tanı ve tedavi yönünden özel bir yere sahiptirler. Gastrointestinal sistemde yabancı cisimlere bağlı intraluminal tıkanmaların en sık nedenlerinden biridir (Andican 1989, Durkaya ve ark. 1984).

Dişlerin yetersiz olması, yetersiz çiğneme, rezidü oranı yüksek gıdaların çok alınması, gastrik staz gibi faktörlerin bezoar oluşumunda etken oldukları ve bezoarların ciddi komplikasyonlara yolaçtıkları bilinmektedir (Minamai 1973, Minkari ve ark. 1976).

Bu yazımızda bezoar nedeniyle kliniğimizde tedavi gören hastalar araştırıldı.

Materyal ve metod

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında 1.1.1976-31.12.1992 tarihleri arasındaki 17 yıllık süre içinde bezoar nedeniyle tedavi gören 19 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, cinsleri, yakınmaları, bezoar tipleri, tedavi ve komplikasyonları araştırıldı.

Sonuçlar

Hastalarımızın 8'i (%42.1) kadın, 11'i (%57.9) erkek idi. Hastalar 21-73 yaşları arasında ve yaş ortalaması 50.9 idi. 17 (%89.5) hastada fitobezoar, 2 (%10.5) hastada trikobezoar

mevcuttu (Tablo 1). Trikobezoar saptanan 2 hasta kadın idi. Yaş ortalamaları fitobezoar bulunan hastalar için 54.3, trikobezoar olan hastalar için 22.5 bulundu.

Onbeş (%78.9) hastada daha önce geçirilmiş mide ameliyatı mevcuttu. Trikobezoar bulunan iki, fitobezoar olan iki hastada mide ameliyatı öyküsü yoktu (Tablo 2). Hastaların 11'inde (%73.4) mide rezeksiyonu, 2'sinde (%13.3) vagotomi-piloroplasti, 2'sinde (%13.3) ise vagotomi-gastroenterostomi ameliyatı vardı (Tablo 3). Hastalarımızın daha önce geçirmiş oldukları bu ameliyatlara ile bezoar semptomlarının başlaması arasındaki süreler 8-19 yıl arasında değişmekte olup, ortalama süre 11.4 yıl idi.

Hastaların 18'inde (%94.8) bulantı ve kusma, 8'inde (%42.1) karın ağrısı,

Tablo 1. Hastalarımızda bezoarların dağılımı

BEZOARIN CINSİ	HASTA SAYISI	YÜZDE
Fitobezoar	17	89.5
Trikobezoar	2	10.5
TOPLAM	19	100

Tablo 2. Geçirilmiş olan ameliyat durumu

AMELİYAT DURUMU	HASTA SAYISI	YÜZDE
Mide ameliyatı var	15	78.9
Mide ameliyatı yok	4	21.1
TOPLAM	19	100

Tablo 3. Hastalarda uygulanmış olan ameliyatın türü

AMELİYAT TÜRÜ	HASTA SAYISI	YÜZDE
Mide rezeksiyonu	11	73.4
Vagotomi-gastroenterostomi	2	13.3
Vagotomi-pilorooplasti	2	13.3
TOPLAM	15	100

4'ünde (%21.1) kilo kaybı, 1'inde (%5.3) yutma güçlüğü yakınması vardı (Tablo 4).

Hastalarımızın 18'i (%94.8) akut karın nedeniyle ameliyata alındı (Tablo 5). Hastaların 16'sında (%88.8) mekanik barsak obstrüksiyonu, 1'inde (%5.6) mide perforasyonu, 1'inde (%5.6) ise jejunumda perforasyon mevcuttu. Mide perforasyonu nedeniyle ameliyata alınan hastada fundusa yakın perforasyon ve mide içinde trikobezoar vardı. Perforasyon saptanan hastaların biyopsi spesmenlerinin histopatolojik incelemelerinde

perforasyon oluşturacak başka bir cerrahi patoloji saptanmadı. Diğer trikobezoar bulunan hasta elektif koşullarda ameliyata alındı.

Laparotomide 13 (%81.3) hastada ileum, 3 (%18.7) hastada jejunum düzeyinde obstrüksiyon mevcut idi (Tablo 6). İnce barsaklarında bezoar bulunan 4 (%23.5) hastada ayrıca midede de bezoarlar saptandı. Hastalarımızın 2'sinin (%11.8) ince barsaklarında multipl bezoarlar vardı. Hastaların 5'inde (%29.4) daha önce geçirilmiş mide ameliyatına bağlı brideler mevcut idi.

Tablo 4. Semptomların dağılımı

SEMPTOMLAR	HASTA SAYISI	YÜZDE
Bulantı-kusma	18	94.8
Karın ağrısı	8	42.1
Kilo kaybı 4	2	1.1
Yutma güçlüğü	1	5.3

Tablo 5. Ameliyat endikasyonları

AMELİYAT ENDİKASYONU	HASTA SAYISI	YÜZDE
Akut karın	18	94.8
Midede bezoar	1	5.2
TOPLAM	19	100

Tablo 6. Hastalardaki mekanik obstrüksiyon düzeyi

OBSTRÜKSİYON DÜZEYİ	HASTA SAYISI	YÜZDE
Ileum	13	81.3
Jejunum	3	18.7
TOPLAM	16	100

Trikobezoar bulunan hastaların birinde gastrotomi ile, diğerlerinde ise fundustaki perforasyon yeri genişletilerek bezoarlar çıkarıldı. Fito-bezoar bulunan hastaların 2'sinde (%10.5) ince barsak rezeksiyonu-anastomoz uygulandı. 15 (%78.9) hastada ise ince barsaklardaki bezoarlar el ile ezilerek distale itildi. Dört hastada ince barsaklardakilere ek olarak midede de bezoarlar vardı. Bu hastalarda mideden ince barsaklara geçirilemeyen bezoarlar 2 hastada gastrotomi yoluyla alındı (Tablo 7).

Ameliyatla alınan ve postoperatif defekasyon materyallerinin incelenmesi ile bezoar tanıları doğrulandı.

Hastaların 2'sinde (%10.5) yara enfeksiyonu, 1'inde (%5.3) atelettazi, 1'inde (%5.3) pnömoni ve 1'inde (%5.3) miyokard infarktüsü gelişti (Tablo 8).

Arteriosklerotik kalp hastalığı ve hipertansiyonu olan, jejunum perforasyonu nedeniyle ameliyat edilen hasta (%5.3) postoperatif birinci gün kardiyak arrest geçirdi, eksitus oldu (Tablo 9).

Tablo 7. Hastalarımızda uygulanan tedavi

UYGULANAN TEDAVİ	HASTA SAYISI	YÜZDE
İnce barsak rezeksiyonu-anastomoz	2	10.6
Bezoarın ezilerek distale itilmesi (2 Hastada ayrıca midedeki bezoarlar gastrotomi ile alındı)	15	79
Gastrotomi ile bezoarın çıkarılması	1	5.2
Bezoarın mideden çıkarılması perforasyon yerine primer suture	1	5.2
TOPLAM	19	100

Tablo 8. Hastalarımızda morbidite durumu

MORBIDITE	HASTA SAYISI	YÜZDE
Yara enfeksiyonu	2	10.5
Atelektazi	1	5.3
Pnömoni	1	5.3
Miyokard enfarktüsü	1	5.3

Tablo 9. Hastalarımızda mortalite durumu

Ölen hasta sayısı	1
Toplam hasta sayısı	19
Yüzde	5.3

Tartışma

Trikobezoarların, hastanın kendi saçı yanında pamuk ve ipek lifleri, sert killardan oluştuğu ve sıklıkla genç bayanlarda meydana geldiği bilinmektedir. Çeşitli sebze kabukları tohumlar, yaprak ve köklerine ait liflerin biraraya gelmesiyle oluşan fitobezoarların ise %40 hastada ve sıklıkla 5 ve 6.ncı dekadlarda görüldüğü bildirilmektedir (Minkari ve ark.1976, Kahraman ve ark. 1975). Bunların yanısıra karışık tipte bezoarlar da bulunmaktadır. Dietrich ve ark. (1985) ise %97.4 oranında fitobezoar görüldüğü ve kadınlarda daha sık karşılaşıldığını belirtmektedirler. Çalışmamızda hastalarımızın %89.5'unda fitobezoar bulunduğu görüldü. Bezoar saptanan hastaların çoğu (%57.9) erkek idi. Fitobezoar ve trikobezoar bulunan

hastalarımızın yaş ortalamaları literatür bilgilerine uyum göstermektedir.

Bezoarı olan hastaların %87.9'unda değişik gastrik cerrahi işlemlerin mevcut olduğu ve peptik ülser cerrahisinin her türü sonrasında %9-14 oranında bezoar oluşabileceği belirtilmektedir (Andican 1989). Patogeneizde vagotomi sonrası mide motilitesinin azalması ve gıdaların hidroklorik asitle temasının uzaması, pilor sfinkterinin gastrektomi ile ortadan kaldırılması, gastrojejunostomiyle devre dışı bırakılması veya piloroplasti ile etkisiz hale getirilmesi sonucu posalı besinlerin sindirilmeden ince barsağa boşalması sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca karın içi yapışıklıklara bağlı intestinal staz da fitobezoar gelişiminde rol oynamaktadır (Dietrich ve ark. 1985; Hines ve ark.1977; Lee 1972; Mir ve ark.1973; McKechnie

1972). Hastalarımızın %78.9'unun daha önce mide ameliyatı geçirmiş olduğu saptandı. Ameliyatlı hastalar arasında %73.4 oranında rezeksiyon, %13.3 oranında vagotomi-gastroenterostomi, %13.3 oranında vagotomi piloroplastinin mevcut olduğu görüldü. Bu sonuçlar bezoarların daha çok rezeksiyon ameliyatlarından sonra oluştuğunu desteklemektedir. Mide ameliyatlarından sonra bezoar oluşumu için gereken sürenin 6 ay ile 25 yıl arasında değiştiği, ortalama sürenin 5-10 yıl olduğu bildirilmektedir (Klamer ve ark. 1983; Krausz ve ark. 1986, Hines ve ark. 1977). Hastalarımızda ameliyatlar ile semptomların başlaması arasında geçen ortalama süre 11.4 yıl olarak bulundu.

Bezoar bulunan hastalarda klinik bulgular bezoarın tipine, niteliğine, mide irritasyonunun derecesine, ülser veya obstrüksiyon gibi komplikasyonların varlığına göre değişmektedir. Bulantı-kusma, karın ağrısı yanında ülser gelişen hastalarda hematememelana olabilmektedir (Rigler ve ark.1970). Dietrich ve ark. (1985); hastalarında %84.3 epigastrik yakınma, %31.2 kilo kaybı, %21.9 bulantı ve kusma, %15.6 üst gastrointestinal sistem kanaması, %12.5 disfaji bulunduğunu bildirmektedirler. Hastalarımızda görülen yüksek oranda (%94.8) bulantı ve kusma yakınması, hastaların çoğunun akut karın nedeniyle ameliyat olmasına bağlıdır. Karın ağrısı, kilo kaybı ve yutma güçlüğü gibi diğer yakınmaların görülme oran-

larının literatürle uyumlu olduğu görüldü.

Gastrik bezoarların kesin tanısı baryumlu mide ve endoskopik muayene ile konulabilir. Baryumlu mide tetkiki ile %24.1, endoskopi ile %100 oranında tanı konabildiği bildirilmektedir (Dietrich ve ark.1985). Üst gastrointestinal sistem kanamalı, perforasyonlu ve ileuslu hastalarda bezoar akla ilk gelen ihtimali tanı olmadığından çoğu kez bunlara ait öyküyü almak akla gelmez. Elektif koşullarda ameliyata aldığımız bir hasta hariç, diğer 18 hasta acil olarak ameliyat edildiği için bunlarda tanı ancak peroperatif olarak konulabildi. Elektif olarak ameliyata alınan hastamızda ise bezoar tanısı ameliyattan önce endoskopi ile konulmuştur.

En sık görülen komplikasyon obstrüksiyon olup trikobezoarlarda %10, fitobezoarlarda %25 oranında görülmektedir. Fitobezoarlarda ileus ana kitleden kopan küçük bir parçanın daha çok distal ileumu tıkaması ile oluşmaktadır. Bu hastalarda mortalite %67 oranına kadar çıkabilmektedir (Rumley ve ark.1983). Krausz ve ark. (1986) bezoar bulunan hastalarının %88.5'inde intestinal obstrüksiyon saptadılar. Hastaların üçte birinde perforasyon oluşmakta, bezoarların yaptıkları lokal basınç ev iskemiye bağlı erozyon, ülserasyon, vasküler oklüzyon olabileceği belirtilmektedir (Rigler ve ark. 1970, Ünal ve ark. 1988). Rees (1984) multipl bezoarların invajinasyon nedeni de olabileceğini bildirmektedir.

Trikobezoar bulunan hastalarımızda obstrüksiyona rastlanmadı. Fitobezoar bulunan hastalarımızın hepsinde uleusun mevcut olduğu görüldü. Ileus nedeniyle tedavi edilen hastalarda bezoar tanısı peroperatif çıkarılan kitlenin veya postoperatif defekasyon materyallerinin incelenmesi ile bezoar tanısı konulmuştur. Bir hastada jejunum perforasyonu mevcut idi. Bu perforasyon ileusa bağlı dolaşım bozukluğundan olabileceği gibi, bezoarın oluşturduğu ülserasyon sonucuyla da olabilir. Bir hastada trikobezoarın oluşturduğu mide perforasyonu saptadık.

Gastrik bezoar saptanan hastaların tedavilerinde gözlem, dissolüsyon, endoskopik pragmentasyon, laparotomi-gastrotomi gibi yöntemler bulunmaktadır. Midedeki trikobezoarlar ve gözlem dissolüsyon, endoskopik pragmentasyonla tedavi edilemeyen fitobezoarlar laparotomi-gastrotomi önerilmektedir (Krausz ve ark.1986; Rider ve ark.1984). Gastrik boşalma güçlüğü, ülserasyon ve perforasyon gibi ciddi problemlere yol açması, nedeniyle tanı konar konmaz bezoarın uzaklaştırılması gerekliliği ileri sürülmektedir (Rumley ve ark.1983). Ayrıca gastrik bezoarların spontanöz olarak çözüldüğü de belirtilmektedir (Kadian ve ark. 1978; Rumley ve ark. 1983, Holloway ve ark. 1980; Rider ve ark.1984). İntestinal obstrüksiyon ve perforasyon olan hastalarda uygulanması gereken tedavi cerrahidir. Mekanik ileusu mevcut hastalarda tercih

edilen yöntem cerrahidir. Mekanik ileusu mevcut hastalarda tercih edilen yöntem enterotomi yapmadan bezoarın kolona itilmesidir (Krausz ve ark. 1986). Laparotomide tüm gastrointestinal sistemin eksplorasyonu gereklidir, zira aynı anda mide ve ince barsaklarda bezoar bulunabilir ve tekrar obstrüksiyon oluşabilir (Goldstein ve ark. 1984; Kaplan ve ark.1985). Hastalarımızın 18'i (%94.8) akut karın nedeniyle ameliyata alındı. Bu hastaların büyük bir bölümünde (%79) intestinal bezoarlar barsak dışından el ile ezilerek distale (çekuma) itildiler. Bir hastada perforasyon, bir hastada ise ince barsakta dolaşım bozukluğu nedeniyle barsak rezeksiyonu uygulandı. Trikobezoar bulunan iki hastamızın birinde gastrotomi ile, mide perforasyonu bulunan diğerinde perforasyon yeri genişletilerek bezoarlar alındı.

Bezoarlarda diğer bir önemli konu rekürrens durumudur. Rekürrensten korunmada önerilen; az posalı, az lifli, ham sebze ve meyveleri içermeyen diyet ile mide cerrahisi geçirenlerde metoclopramide'dir (Goldstein ve ark.1984). Hastalarımıza sadece diyet ile ilgili önerilerde bulunuldu, rekürrens gözlenmedi.

Sonuç olarak bezoarların ciddi sorunlar ve sonuçlar yaratabileceği, daha önce mide ameliyatı geçirmiş olan hastalardaki ileus durumlarında brid yanında bezoarların da düşünülmesinin uygun olacağı kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Andican AA (1989). Özofagus, mide ve duodenum yabancı cisimleri. (Ed.Andican AA) Abdominal Operasyonların içinde. Nobel Tıp Kitabevi, s.549-561.
- Diettrich NA, Gau FC (1985). Post-gastrectomy Phytobezoars-Endoscopic Diagnosis and Treatment. Arch surg., 120:432-5.
- Durkaya Ö, Alver O, Altınsoy Y, Akdemir T, Demircan A (1984). Mide cerrahisinden sonra barsağın fitobezoar ile tıkanması (4 Olgu bildirisi). Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Bülteni, 16 (2): 217-26.
- Goldstein K, Stafford S, James HL, Robin R (1984). Intestinal obstruction due to bezoars. Am J Gastroenterol., 79 (4): 313-7.
- Hines JR, Guerink RE, Gordon RT, Welnermann P (1977). Phytobezoar: A Recurring Abdominal Problem. Am. J. Surg., 133: 672-4.
- Holloway ND, Lee SP, Nicholson G (1980). The composition and dissolution of phytobezoars. Arch. Pathol. Lab. Med., 104: 159-61.
- Kadian RS, Rose JF, Mann MS (1978). Gastric bezoars-spontaneous resolution. Am J Gastroenterol., 70:79-82.
- Kahraman K, Pusane A, Öneş S, Onur O (1975). Fitobezoar komplikasyonu olarak ortaya çıkan mide perforasyonu, C.T.F. Dergisi, 6:321-3.
- Kaplan O, Klausner JM, Lelcuk S, Skornick Y, Hammar B, Rozin R (1985). Persimmon bezoars as a cause of intestinal obstruction: Pitfalls in their surgical management. Br. J. Surg., 72:242-3.
- Klamer TW, Max MH (1983). Recurrent Gastric Bezoars. A New Approach to treatment and Prevention. Am. J. Surg., 145:417-9.
- Trausz MM, Moriel EZ, Ayalon A, Dov P, Durst P, Durst AL (1986). Surgical Aspects of Gastrointestinal Persimmon Phytobezoar treatment. Am. J. Surg., 152: 526-9.
- Lee SP (1983). Postoperative phytobezoars. Gastroenterology, 85 (6): 1456.
- McKechnie JC (1972). Gastroscopic removal of a bezoar. Gastroenterology, 62 (5): 1047-51.
- Minamai A (1973). Gastric bezoars after gastrectomy. Am. J. Surg., 126:421-4.
- Minkari T, Ünal G (1976). Mide Tümörleri ve Cerrahisi. 1.Baskı: İstanbul, s.146-51.
- Mir AM, Mir MA (1973). Phytobezoars after vagotomy with drainage or resection. Br. J. Surg., 60: 846-948.
- Rees M (1984). Intussusception caused by multiple trichobezoars: A surgical trap for the unwary. Br J. Surg., 71:721.
- Rider JA, Romilda FF, Jose G, Ernes to JP, Dean LR, Antony HK, Scott PB. (1984): Gastric bezoars: Treatment and Prevention. Am. J. Gastroenterol., 79 (5): 537-59.
- Rigler RG, Grininger DR (1970). Phytobezoar following partial gastrectomy. Surg. Clin. North. Am., 50:381-6.
- Rumley TO, Hocking MP, King CE (1983). Small Bowel Obstruction Secondary Enzymatic Digestion of a Gastric Bezoar. Gastroenterology, 84 (3): 627-9.
- Ünal AR, Özer MV (1988): Bezoarlar. Ulusal Cerrahi Dergisi. 4 (1): 71-4.

**İZOLE FARE MİDE FUNDUS ŞERİTLERİNİN BETA
ADRENOSEPTÖRLERİNİN MUHTEMEL TABİATI ÜZERİNE
BİR ANALİZ**

**AN ANALYSIS ON THE POSSIBLE NATURE OF BETA
ADRENOCEPTORS OF ISOLATED MOUSE GASTRIC FUNDAL
STRIPS**

Kansu BÜYÜKAFŞAR* CEMİL GÖÇMEN*** Naciye YAKTUBAY***
Ergin ŞİNGİRİK** Serpil ÖNDER** Atila DİKMEN** Firuz BAYSAL***

ÖZET

Bu çalışma, fare mide fundusundaki β -adrenoseptörlerin muhtemel tabiatını analiz etmek için yürütüldü. Karbakol ile aktif tonüs verilmiş preparat üzerinde dört farklı konsantrasyonda (10^{-7} , 5×10^{-7} , 10^{-6} ve 5×10^{-6} M) izoprenalin, noradrenalin, BRL 37344, salbutamol ve fenilefrin'e verilen gevşetici cevaplar ölçüldü. İlaçlar bir saat aralıklarla aynı dokuya iki kez uygulandı. Her ilaç konsantrasyonu için ayrı bir deneysel grup kullanıldı. Bununla birlikte bir kısım deneylerde izoprenalin uygulamasından sonra BRL 37344 veya tersi bir uygulama yapıldı.

İlk veya ikinci agonist uygulamasına verilen cevapların büyüklüğüne göre sıralama izoprenalin > noradrenalin > BRL 37344 > salbutamol > fenilefrin şeklinde bulun-

du. Kullanılan maddelerin hepsine karşı taşiflaksi geliştiği gözlemlendi; ilacın organ banyosu içerisine ikinci kez uygulanışı cevapta anlamlı azalmaya yol açtı. En belirgin duyarsızlama BRL 37344 ile gözlemlendi. Bu madde izoprenaline verilen cevapta da anlamlı bir azalmaya neden oldu.

Bu bulgular, izoprenalinin muhtemelen β_1 benzeri reseptörleri etkilemek suretiyle gevşetici etki oluşturduğunu; β_1 ve β_3 reseptör noktalarının aynı makromolekül üzerinde yerleşmiş olabileceğini ve allosterek etkileşme gösterebileceklerini telkin etmektedir.

Anahtar Sözcükler: *Mide fundus şeritleri, beta adrenoseptörler, BRL37344, isoprenalin.*

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
*** Arş.Gör.Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 4.2.1993

ABSTRACT

This study was performed in order to analyze the nature of β -adrenoceptors in the mouse gastric fundus. Relaxant responses to isoprenaline, noradrenalin, BRL 37344, salbutamol and phenylephrine at four different concentrations (10^{-7} , 5×10^{-7} , 10^{-6} or 5×10^{-6} M) on carbaccol-induced tone were measured. Drugs were applied twice to the tissue at one hour intervals. A different experimental group was used for each drug concentration. However, in some experiments, isoprenaline application was followed by BRL 37344 or vice versa.

The order of response level to the first or second agonist application was found to be isoprenaline > noradrenalin > BRL 37344 > salbutamol > phenylephrine. Tachyphylaxis to the all agents used was observed; second addition of drugs into the organ bath led to a significant decrease in the response. The most significant desensitization was observed with BRL 37344. The latter substance also caused a significant decrease in the relaxant response of isoprenaline.

These findings suggested that isoprenaline probably produce relaxant effects via an action on the β_1 -like receptors and β_1 and β_3 receptive sites may be situated on the same macromolecule where they may exhibit allosteric interaction.

Key Words: Gastric fundal strips, Beta adrenoceptors, BRL37344, Isoprenaline.

Giriş

Kobay ileumu, tavşan midesi, tavşan kolonu, siçan mide fundusu ve kobay mide fundusu gibi değişiklik dokularda klasik alfa ve beta blokajına dirençli noradrenalin ve izoprenalin ile oluşan etkilerin mevcudiyeti literatürde kaydedilmiştir (McLaughling & MacDonald 1990). Diğer yandan siçan yağ dokusu hücrelerinde lipolize aracılık eden atipik beta adrenoseptörler de klasik beta reseptör antagonistleri ile hası edilen blokaja dirençlidirler ve ayrıca yeni bir grup agoniste yüksek duyarlılık gösterirler (Coleman ve ark. 1984). Son grup bileşikler arasında BRL-37344 tipik bir örnektir ve deneysel çalışmalarda rehber madde olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Düz kas ve adipoz doku gibi iki farklı dokuda semptomimetik maddelerin oluşturduğu cevapta bu ortak görünüm aynı tip reseptörlerin diğer bir deyişle atipik beta adrenoseptörlerinin mevcudiyetini düşündürmüştür.

Bu bulgular bize fare fundusundan hazırlanan longitudinal şeritlerden adrenoseptör agonistlerinin incelenmesinin ilginç olabileceğini telkin etmiştir.

Materyal ve Metod

Çalışmamızda 20-30 gr arasındaki her iki cinsten beyaz fareler kullanıldı. Bir gün önce aç bırakılan fareler başlarına vurularak sersemletildi ve karotisleri kesilmek sureti ile kanatıldı. Mide hızlı ve dikkatli bir şekilde çıkarılarak fundus bölümü izole edildi. Elde edilen her bir fundustan longitudinal kesi ile 15-20 mm uzunluğunda 2-3 mm genişliğinde iki şerit hazırlandı. Şeritler Tyrode solüsyonu (NaCl 136.75, KCl 2.68, CaCl₂ 1.80, MgCl₂.6H₂O 0.95, NaH₂PO₄.2H₂O 0.4, NaHCO₃ 11.90, Glukoz 5.55 mM) içeren ve oksijenlendirilen banyo ortamına 0.5 gr gerilim uygulanarak asıldı. Doku bir saat dengelenmeye (ekilibriyuma) bırakıldı. Bu sürenin sonunda preparat 0.1 mikrogram/ml karbakol içeren ortama alındı. Preparatta gelişen tonüs 60 dakika süre ile kaydedildi. Ardından doku normal Tyrode'lu ortama alınarak 1 saat bu ortam içerisinde bekletildi. Sonra 0.1 mikrogram/ml karbakol içeren ortama tekrar alınarak gelişen tonüs ikinci kez 60 dakika süre ile kaydedilerek izlendi. Bu şekilde kontrol grubu oluşturuldu. Gelişen cevaplar için izotonik çevirim aygıtı kullanılarak iki kanallı poligrafın kağıdı üzerine kaydedildi. Çalışmaların bir kısmında ise mekanik tipte izotonik yazdırıcı kullanıldı. Dokuların cevaplarının kaydedilmesi için isli kağıt kullanıldı.

Diğer deney gruplarında karbakol tonüsü üzerinde izoprenalin, noradrenalin, BRL-37344, salbutamol ve fenilefrinin etkileri değerlendirildi. Prepa-

rat önce normal Tyrode solüsyonunda bir saat inkübe edildi. Ardından 0.1 mikrogram/ml karbakol içeren ortama alındı ve gelişen tonüs 20 dakika kaydedildi. Bu sürenin sonunda dokunun bulunduğu ortama 10^{-7} M izoprenalin ilavesi yapıldı ve oluşan cevap 40 dakika süre ile kaydedilerek izlendi. Preparat normal Tyrode solüsyonu içeren ortama alınarak bir saat bekledi. Müteakiben tekrar 0.1 mikrogram/ml karbakol içeren ortamla muamele edildi ve 20 dakika aktif tonüs kaydedildi. Yeniden 10^{-7} M izoprenalin içeren ortama alınarak 40 dakika süresince cevap izlendi. Böylece II. uygulama tamamlandı. Bu işlem izoprenalinin diğer konsantrasyonlarının (5×10^{-7} , 10^{-6} ve 5×10^{-6} M) herbiri için ayrı ayrı uygulandı. Benzer isimler sırası ile noradrenalin, BRL 37344, salbutamol ve fenilefrin için tekrarlandı. Bu maddeler aynı molar konsantrasyonlarda (10^{-7} , 5×10^{-7} , 10^{-6} , 5×10^{-6} M) uygulandı. Her konsantrasyon için ayrı bir grup oluşturuldu.

Başka bir grup deneyde ise 5×10^{-6} M konsantrasyondaki izoprenalin ve BRL 37344 aynı preparat üzerinde münavebe ile uygulandı. Preparat normal Tyrode içeren ortamda 1 saat inkübe edildikten sonra 0.1 mikrogram/ml karbakol içeren ortama alınarak 20 dakika süre ile tonüs kaydedildi. Ardından 5×10^{-6} M BRL 37344 ile muamele edilerek gelişen cevap 40 dakika izlendi. Bilahare preparat normal Tyrode içeren ortama alınarak bir saat bekledi. Bu sürenin sonunda doku 0.1 mikrogram/ml kar-

bakollü ortam ile muamele edildi ve tonüs 20 dakika kaydedildi; sonra 5×10^{-6} M izoprenalinli ortama alınarak 40 dakika izlendi. Diğer grupta ise ilk uygulama izoprenalin (5×10^{-6} M) ile yapıldı ve bunu BRL 37344 (5×10^{-6} M) uygulaması izledi.

Ölçümler mm olarak yapıldı ve gevşetici cevaplar ilaçların uygulandığı 20.dakikadaki karbakol tonüsünün yüzdesi olarak ifade edildi. Ortalamalar ve standart hatalar (\pm SE) saptandı. I. ve II. uygulamalarda 40 dakika boyunca oluşan en belirgin gevşemeler sütun grafikleri haline getirildi. İstatistiksel karşılaştırmalar için Student t testi kullanıldı. Ayrıca ilaçların kullanılan dozları ile gelişen inhibisyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için en belirgin gevşeme değerleri kullanılmak sureti ile Regresyon analizi uygulandı.

Izoprenalin HCl (Sigma), noradrenalin HCl (Sigma), BRL 37344 (Smith Kline Beecham Pharmaceuticals), salbutamol sülfat (Glaxo), fenilefrin HCl (Sigma)'nin stok solüsyonları distile suda hazırlandı ve içerisine antioksidan olarak askorbik asid (5 mikromol) ilave edildi.

Bulgular

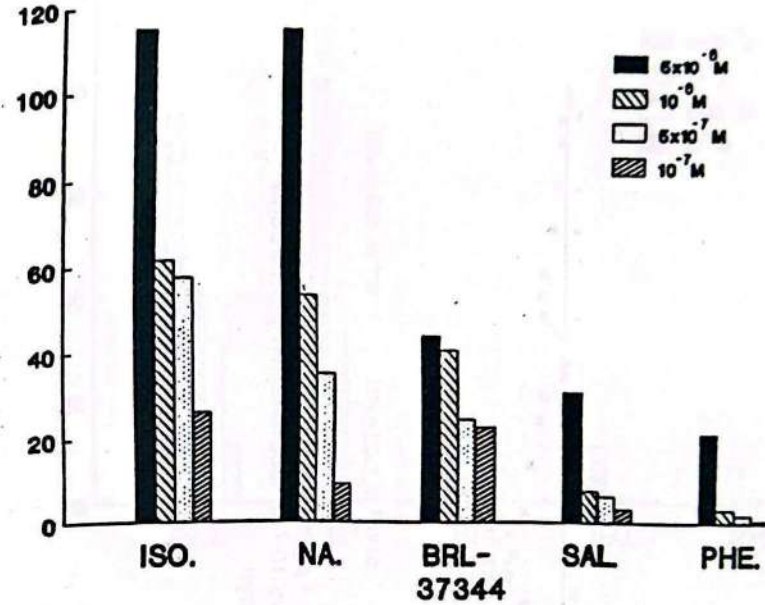
İzole fare fundus şeritlerinin kontrol gruplarında 0.1 mikrogram/ml karbakol ile 60 dakika süresince kararlı tonüs oluştu. Söz konusu kontraktür, karbakolün ikinci kez aynı preparatta aynı şartlarda uygulanması halinde de yine kararlı bir şekilde hasil oldu. Kullanılan şerit sayısı 10 idi.

0.1 mikrogram/ml karbakol ile aktif tonüs oluşturulmuş şeritlerde 20.dakikada izoprenalin ilavesi doza bağımlı gevşemeler oluşturdu. En belirgin gevşetici cevaplar % gevşeme olarak sütun grafikleri halinde ifade edildiğinde ve gevşemenin ilk 10 dakikası değerlendirildiğinde (Şekil 1 ve Şekil 2) doza bağımlı görünüşlerin hasil olduğu müşahade edildi. II. izoprenalin ilavelerinde gelişen cevaplarda I. uygulamalara göre belirgin azalmaların olduğu gözlemlendi (Şekil 3). Bu görünüşler kullanılan izoprenalin konsantrasyonlarının hepsinde müşahade edildi. Gevşetici cevaplar 40 dakika süre ile izlendiğinde en belirgin gevşetici etkinliğin ilk dakikalarda hasil olduğu ve daha sonra cevabın tedricen azaldığı gözlemlendi. Kullanılan şerit sayıları Şekil 2 altında kaydedilmiştir.

Benzer etkiler noradrenalin uygulamaları sonucu da gelişti. Gevşetici etkiler doza bağımlı idi (Şekil 1 ve Şekil 4). İkinci noradrenalin uygulamalarında da izoprenalinde olduğu gibi maksimum gevşemelerin azaldığı gözlemlendi (Şekil 3). En belirgin etki oluştuktan sonra gevşetici etki oluştuktan sonra gevşetici etki 40.dakikanın sonuna doğru tedricen azaldı. Kullanılan şerit sayıları Şekil 4'ün altında kaydedilmiştir.

BRL 37344 uygulamaları da doza bağımlı gevşemelere neden oldu (Şekil 1 ve Şekil 5). Bu madde aynı preparatta ikinci kez uygulandığında da diğer sempatomimetik maddeler ile yapılan deneylerde gözlemlendiği gibi

% GEVSEME



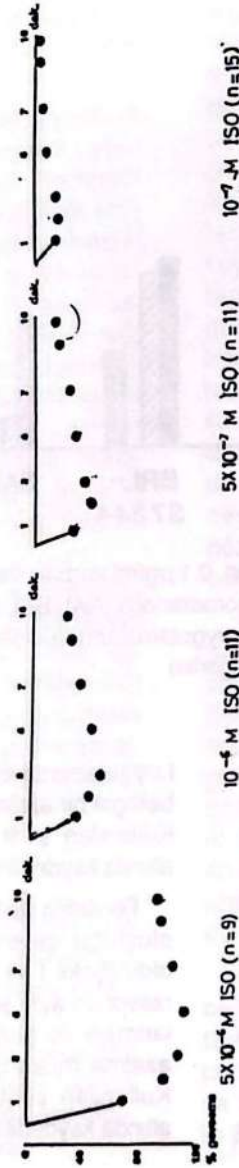
Şekil 1. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 μ g/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde izoprenalin (ISO), noradrenalin (NA), BRL-37344, salbutamol (SAL) ve fenilefrinin (PHE) I. uygulamalarında elde edilen en belirgin gevşetici etkilerin % olarak değerleri

cevapta anlamlı azalmalar olduğu dikkati çekti (Şekil 3). En belirgin etki oluştuktan sonra gevşetici etkinin bir miktar azaldığı gözlemlendi. Kullanılan şerit sayıları Şekil 5'in altında kaydedilmiştir.

Salbutamol 5×10^{-6} M konsantrasyonu hariç diğer konsantrasyonlarda belirgin gevşemelere neden olmadı (Şekil 1 ve Şekil 6). 5×10^{-6} M konsantrasyonu aynı şeritte ikinci kez uygulandığında oluşan gevşemeye

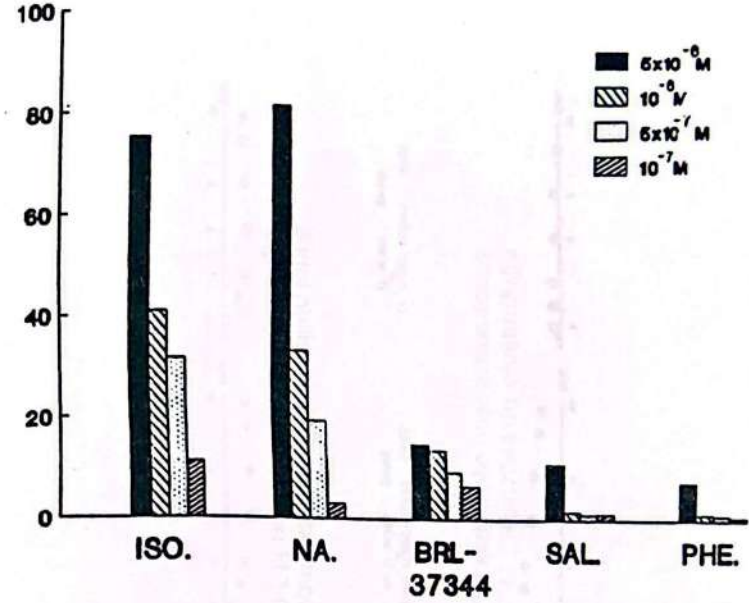
I. uygulamada oluşan cevaba göre belirgin bir azalma eşlik etti (Şekil 3). Kullanılan şerit sayıları Şekil 6'nın altında kaydedilmiştir.

Fenilefrin de benzer görünüşlerin oluştuğu gevşetici etkilere neden oldu (Şekil 1 ve Şekil 7). İlk konsantrasyonun aynı şeritte ikinci kez uygulanması ile oluşan gevşetici etkide azalma müşahade edildi (Şekil 3). Kullanılan şerit sayıları Şekil 7'nin altında kaydedilmiştir.



Şekil 2. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde 5X10⁻⁶, 10⁻⁶, 5X10⁻⁷ ve 10⁻⁷ M isoprenalinin oluşturduğu gevşemelerin ilk on dakikadaki seyri

% GEVSEME

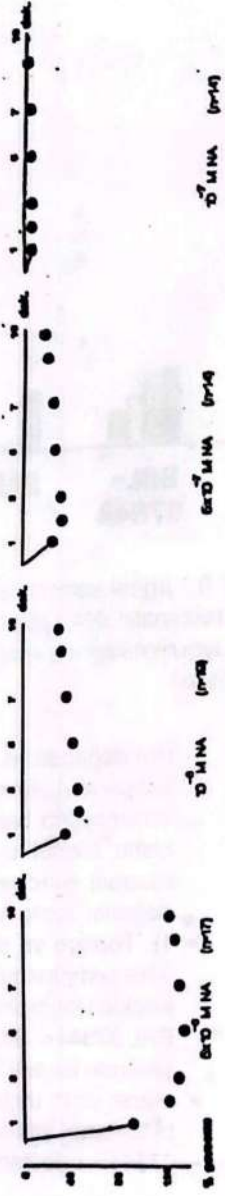


Şekil 3. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde izoprenalın (ISO), noradrenalin (NA), BRL-37344, salbutamol (SAL) ve fenilefrin (PHE) II. uygulamalarında elde edilen en belirgin gevşetici etkilerin % olarak değerleri

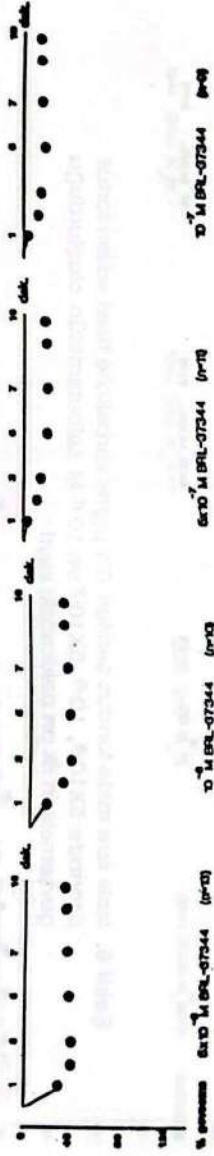
En belirgin gevşemeler olarak elde edilen değerlerin regresyon analizi yapıldığında iki değişken (% gevşeme ve kullanılan agonist dozu) arasında güçlü sayılabilecek ilişkiler olduğu saptandı. Birinci uygulamaların "r" değerleri izoprenalın, noradrenalin, BRL 37344, salbutamol ve fenilefrin için sırasıyla 0.81, 0.83, 0.587, 0.8 ve 0.89 olarak saptandı (Şekil 8, Şekil 9, Şekil 10, Şekil 11 ve Şekil 12).

Her bir sempatomimetik cismin kullanılan farklı konsantrasyonları ile oluşan en belirgin gevşemelerin top-

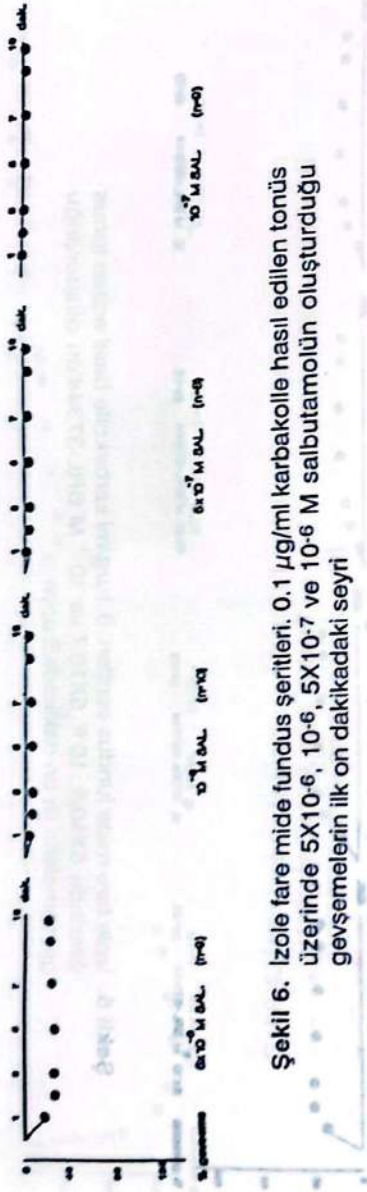
lam değerleri ve ortalamaları ayrı ayrı belirlendi. Ayrıca kullanılan konsantrasyona bakılmaksızın her agonistin birinci uygulamasına alınan cevabın ikinciye oranı saptandı. Bu değerler tablo haline getirildi (Tablo 1). Toplam ve ortalama değerlerine göre sempatomimetik maddelerin etkinlikleri izoprenalın > Noradrenalin > BRL 37344 > Salbutamol > Fenilefrin şeklinde bir sıra izledi. Birinci uygulamanın ikinci uygulamaya oranı dikkate alınarak yapılan sıralama ise BRL 37344 > salbutamol izoprenalın > fe-



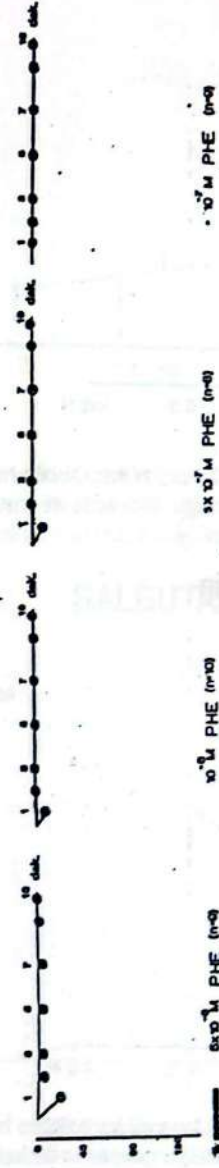
Şekil 4. İzole fare mide fundus şartları. 0.1 $\mu\text{g/ml}$ karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde 5×10^{-6} , 10^{-6} , 5×10^{-7} ve 10^{-7} M noradrenalinin oluşturduğu gevşemelerin ilk on dakikadaki seyri



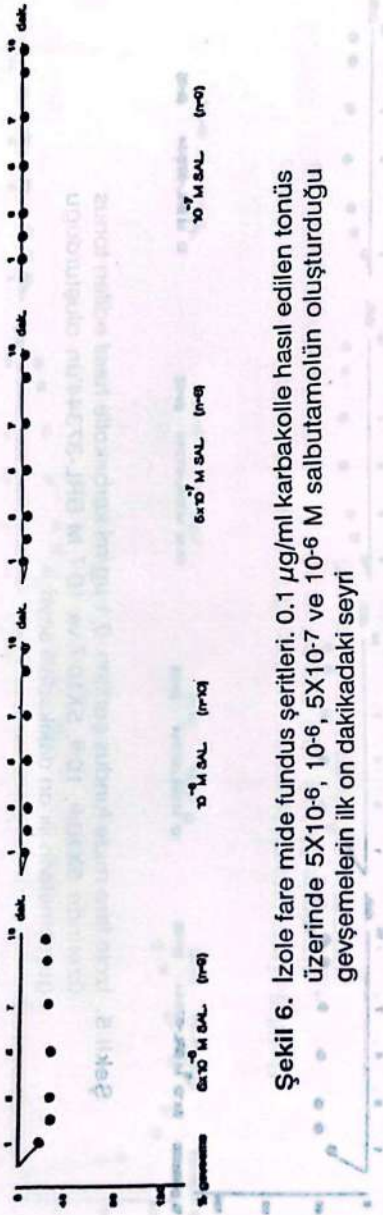
Şekil 5. İzole fare mide fundus şartları. 0.1 $\mu\text{g/ml}$ karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde 5×10^{-6} , 10^{-6} , 5×10^{-7} ve 10^{-7} M BRL-37344'ün oluşturduğu gevşemelerin ilk on dakikadaki seyri



Şekil 6. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasıl edilen tonüs üzerinde 5X10⁻⁶, 10⁻⁶, 5X10⁻⁷ ve 10⁻⁶ M salbutamolün oluşturduğu gevşemelerin ilk on dakikadaki seyri



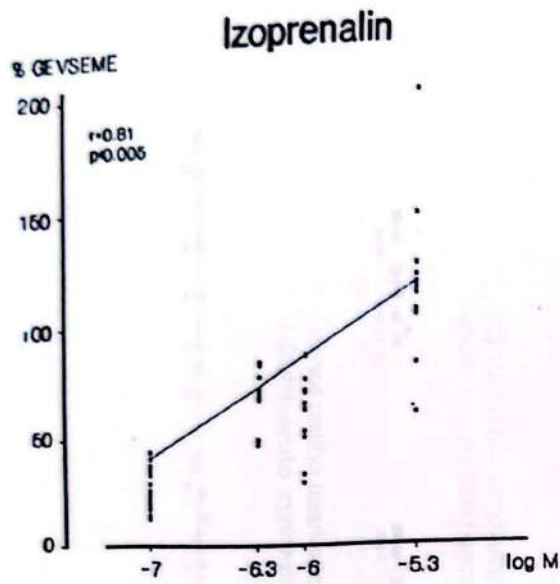
Şekil 7. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasıl edilen tonüs üzerinde 5X10⁻⁶, 10⁻⁶, 5X10⁻⁷ ve 10⁻⁷ M fenilefrinin oluşturduğu gevşemelerin ilk on dakikadaki seyri



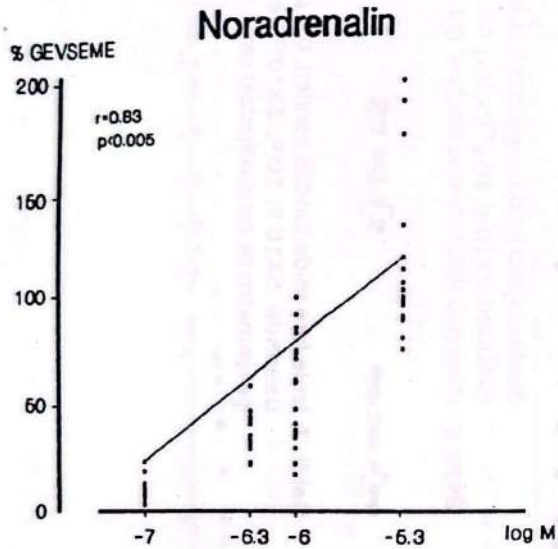
Şekil 6. İzole fare mide fundus şartları. $0.1 \mu\text{g/ml}$ karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde 5×10^{-6} , 10^{-6} , 5×10^{-7} ve 10^{-6} M salbutamolün oluşturduğu gevşemelerin ilk on dakikadaki seyri



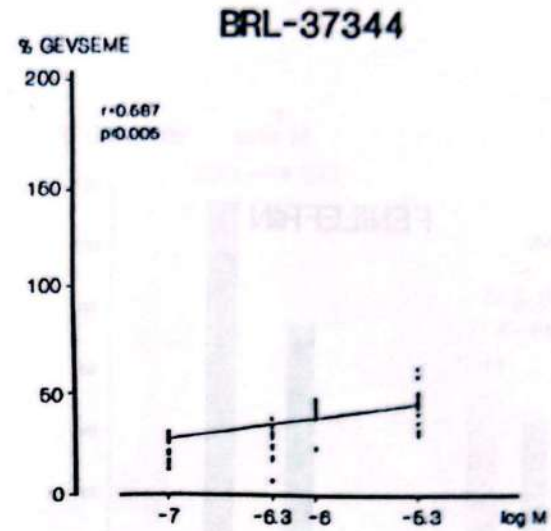
Şekil 7. İzole fare mide fundus şartları. $0.1 \mu\text{g/ml}$ karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde 5×10^{-6} , 10^{-6} , 5×10^{-7} ve 10^{-7} M fenilefrinin oluşturduğu gevşemelerin ilk on dakikadaki seyri



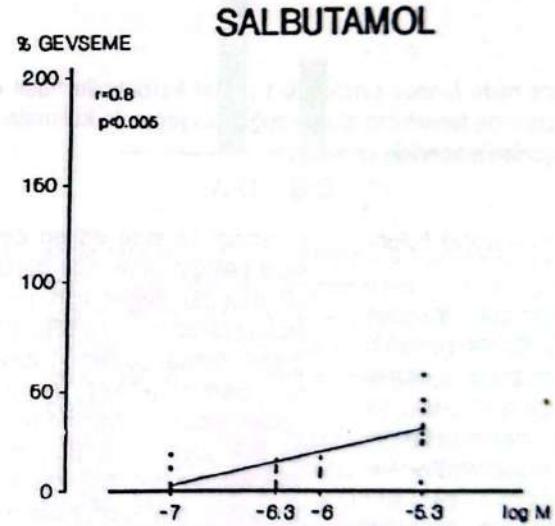
Şekil 8. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde izoprenalinin oluşturduğu gevşeme ile kullanılan konsantrasyonları arasındaki korelasyon



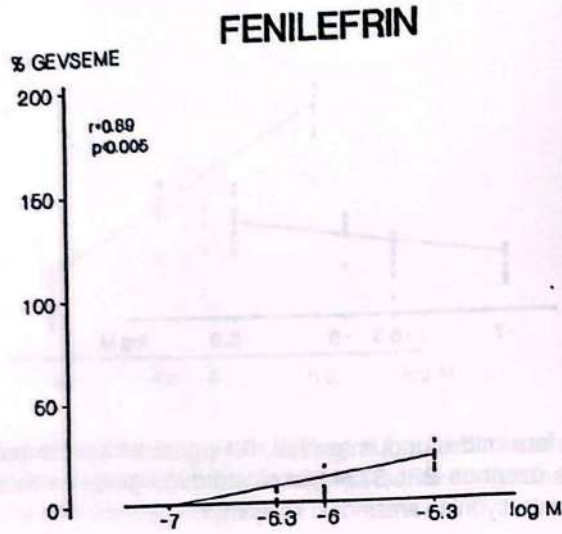
Şekil 9. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde noradrenalinin oluşturduğu gevşeme ile kullanılan konsantrasyonları arasındaki korelasyon



Şekil 10. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde BRL-37344'ün oluşturduğu gevşeme ile kullanılan konsantrasyonları arasındaki korelasyon



Şekil 11. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde salbutamolun oluşturduğu gevşeme ile kullanılan konsantrasyonları arasındaki korelasyon

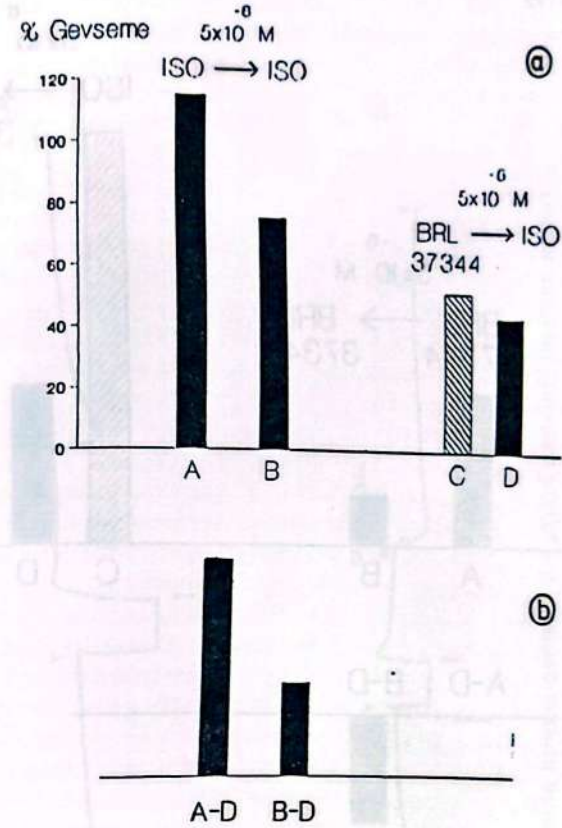


Şekil 12. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde fenilefrinin oluşturduğu gevşeme ile kullanılan konsantrasyonları arasındaki korelasyon

nilefrin> noradrenalin olarak bulundu.

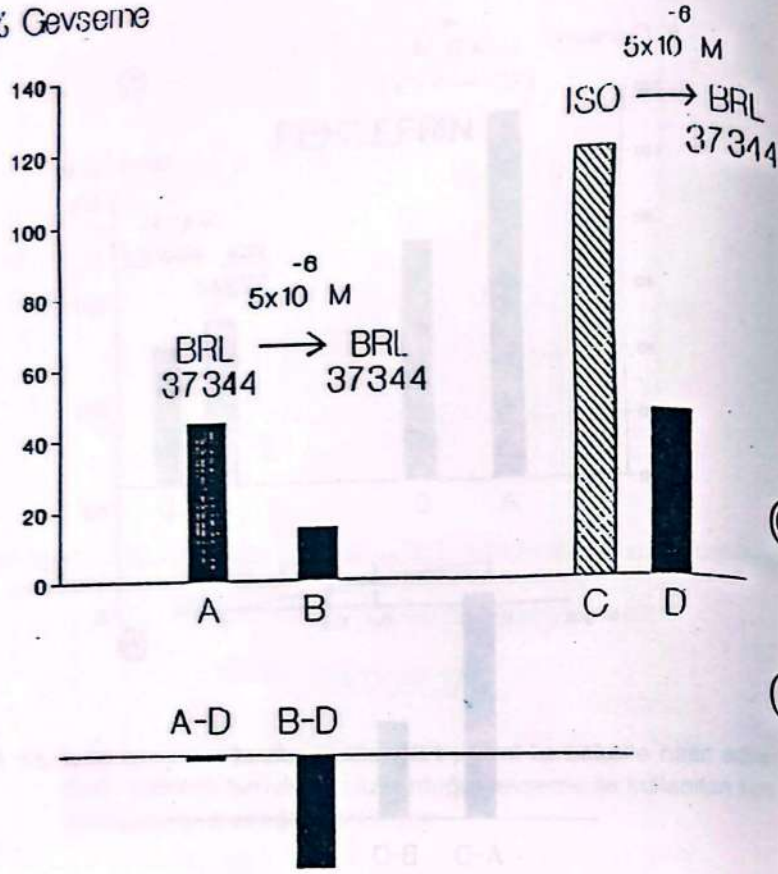
BRL 37344'ün izoprenalini veya izoprenalinin BRL 37344'ü izlediği (Trase 1) deney gruplarında oluşan en belirgin gevşemeler de değerlendirildi. Burada her iki agonistin 5×10^{-6} M konsantrasyonu kullanıldı. BRL 37344'den sonra izoprenalinin uygulandığında gözlenen cevap, son cismin ilk ve ikinci kez uy-

gulaması ile elde edilen cevaplara göre belirgin derecede daha küçük idi (Her iki değer için $p<0.001$) izoprenalinden sonra BRL 37344 uygulandığında gözlenen cevap ise, son cismin ilk kez uygulandığında neden olduğu gevşemeden anlamlı bir fark göstermedi. Bu sonuçlar ve karşılaştırılan değerler arasındaki farklar sütun grafikleri haline getirildi (Şekil 13 ve 14).

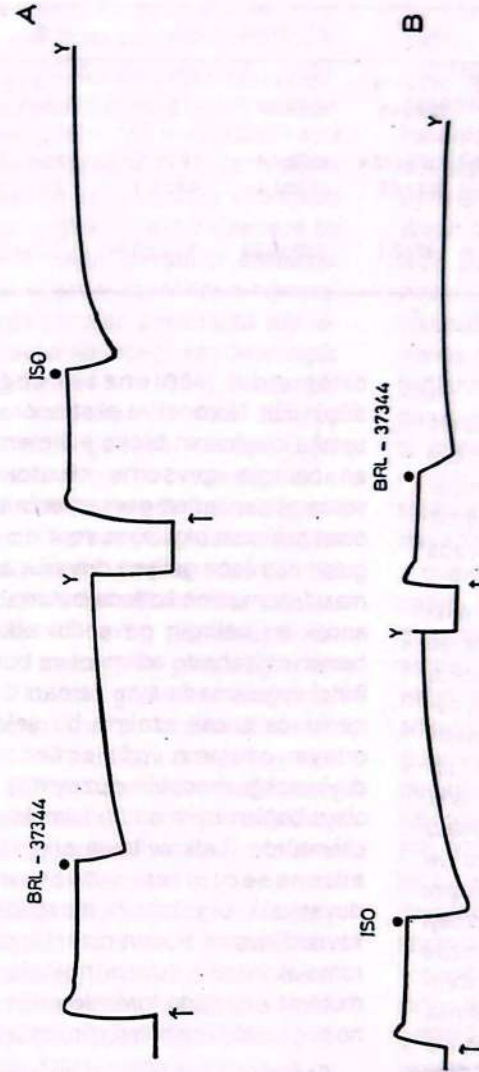


Şekil 13. İzole fare mide fundus şeritleri. 0.1 µg/ml karbakolle hasil edilen tonüs üzerinde (a): İzoprenalinin (5×10^{-6} M) I. uygulaması, A; İzoprenalinin (5×10^{-6} M) II. uygulaması, B; BRL-37344'ün (5×10^{-6} M) I. Uygulaması, C; İzoprenalinin (5×10^{-6} M) BRL-37344'den sonraki uygulaması ile elde edilen en belirgin gevşetici etkilerinin % olarak değerleri, D. (b): İzoprenalinin I. uygulamada oluşturduğu en belirgin gevşemenin % olarak değeri ile izoprenalinin BRL-37344'den sonra uygulandığında oluşturduğu en belirgin gevşemenin % olarak değeri arasındaki fark, A-D; İzoprenalinin II. uygulamasında oluşturduğu en belirgin gevşemenin % olarak değeri ile izoprenalinin BRL-37344'den sonra uygulandığında elde edilen en belirgin gevşemenin % olarak değeri arasındaki fark, B-D

% Gevşeme



Şekil 14. İzole fare mide fundus şeritleri. $0.1 \mu\text{g/ml}$ karbakol ile hasil edilen tonüs üzerinde (a): BRL-37344'ün (5×10^{-6} M) I. uygulaması, A; BRL-37344'ün (5×10^{-6} M) II. uygulaması, B; İzoprenalinin (5×10^{-6} M) I. uygulaması, C; BRL-37344'ün (5×10^{-6} M) izoprenalinden sonraki uygulaması ile elde edilen en belirgin gevşemenin % olarak değeri, D. (b): BRL-37344'ün I. uygulamada oluşturduğu en belirgin gevşemenin % olarak değeri ile BRL-37344'ün izoprenalinden sonra uygulandığında oluşturduğu en belirgin gevşemenin % olarak değeri arasındaki fark, A-D; BRL-37344'ün II. uygulanmasında oluşturduğu en belirgin gevşemenin % olarak değeri ile BRL-37344'ün izoprenalinden sonra uygulandığında elde edilen en belirgin gevşemenin % olarak değeri arasındaki fark, B-D



Şekil 15. İzole fare mide fundus şeritleri: $0.1 \mu\text{g/ml}$ karbakol ile hasil edilen tonüs üzerinde (A) BRL 37344 uygulamasından sonra izoprenalinin etkisi; (B) İzoprenalinden sonra BRL 37344'ün etkisini gösteren tipik traseler. Her iki ajanı 5×10^{-6} m konsantrasyonda kullanılmıştır. ↑ Karbakol uygulamalarını; Y ise dokunun karbakolsüz Tyrode solüsyonu ile yıkandığını göstermektedir

Table 1. Muhtelif sempatomimetik maddelerin dozlarının (10^{-7} , 5×10^{-7} , 10^{-6} ve 5×10^{-6} M) gevşetici etkilerinin % gevşeme olarak toplam değerleri (\pm SE), ortalamalarının değerleri (\pm SE) ve I. ve II. uygulamaya ait bu değerlerin oranları (\pm SE)

		ISO	NA	BRL-37344	SAL	PHE
I. UYGULAMA	Toplam	263.1 \pm 22.0	213.4 \pm 19.1	130.4 \pm 10.6	48.7 \pm 10.7	27.8 \pm 9.9
	Ortalama	65.8 \pm 4.8	53.4 \pm 4.8	32 \pm 2.64	12.2 \pm 2.7	6.0 \pm 1.3
II. UYGULAMA	Toplam	159.1 \pm 15.3	137.5 \pm 10.4	45.7 \pm 4.4	17.7 \pm 5.3 1	2.9 \pm 1.7
	Ortalama	39.8 \pm 3.8	34.4 \pm 2.6	11.2 \pm 1.1	4.4 \pm 1.3	2.8 \pm 0.7
I. UYGULAMA II. UYGULAMA		1.89 \pm 0.09	1.87 \pm 0.1	3.29 \pm 0.23	3.18 \pm 0.24	2.69 \pm 0.49

Tartışma

Çalışmamızda karbakol ile kararlı aktif tonüs verilen longitudinal fare fundus şeritlerinde denenen sempatomimetik maddeler doza bağımlı gevşemeler oluşturmuştur. Burada reseptör düzeyinde bir etki söz konusudur. Ancak nöronal ve ektranöronal uptake olaylarının da işe karışmış olması 40 dakika boyunca gelişen cevabın şekillenmesinde sekonder önemde de olsa bir takım katkılar hasıl edebilir. Bu tip çalışmalarda (Verplanken ve ark. 1984; McLaughlan ve MacDonald 1991) nöronal uptake'i kokain ve ayrıca ektranöronal uptake olayını hidrokortizon kullanarak bloke etmeyi tavsiye edilmiştir. Biz deneylerimizde bu maddeleri aktif tonusu bozabileceği endişesi ile ortama ilave etmek istemedik. Oksidasyon olayının ise stok solusyonlar içerisine ilave edilen 5 mikromol askorbik asid banyo

ortamında önlenebileceğini düşündük. Nöronal ve ektranöronal uptake olaylarının bloke edilmemesi en belirgin gevşeme oluşuktan sonra gözlemlenen gevşemenin tedricen azalması olgusuna ve ikinci uygulamada ilaca gelişen duyarlık azalması fenomenine katkıda bulunabilir; ancak en belirgin gevşetici etkinin hemen müşahade edilmesi ve bunun ikinci uygulamada aynı zaman dilimi içerisinde ancak azalmış bir şekilde ortaya çıkışının gözlemlenmesi duyarsızlığı reseptör düzeyinde bir olaya bağlamayı mantıklı kılmaktadır. Literatürde (Lefkowitz ve ark. 1990) adreseptörler düzeyinde duyarsızlık olgularının mevcudiyeti kaydedilmiş ve bunun reseptör makromolekülünün duyarlı noktalarının muhtelif kinazlarla fosforile edilmesiyle bağı olabileceği ileri sürülmüştür.

Fenilefrin hariç uygulanan sempatomimetiklerin muhtemelen postsin-

naptik beta adreseptörleri etkilediği ve böyle gevşetici etkilerin gelişmelerine neden oldukları düşünülmektedir. Sıçan mide fundusunda metakolin ile oluşturulan kontraktür üzerinde sempatomimetiklerin neden olduğu gevşemeye aracılık eden reseptörlerin postsinaptik yerleşim gösterdiği, buna karşılık aynı dokuda intramural nöronların aktive edilmesinin rol oynadığı elektriksel uyarıya bağı kontraktür üzerinde bu tip maddelerin gevşetici etkilerine aracılık eden reseptörlerin nöronal yapılarda yer alan presinaptik alfa reseptörler olabileceği kaydedilmiştir (Verplanken ve ark. 1984). Benzer bir durum karbakol ile fare fundus şeritlerinde gelişen kontraktürün sempatomimetik maddelerle gevşemesinde de söz konusu olabilir, ancak karbakolün metakolinden farklı olarak intramüral nöronları bir miktar aktive etmesi mümkün olabilir. Bununla birlikte biz postsinaptik reseptörler aracılığı ile gevşediğini farkettilik. Tabloda gösterilen maksimal değerlerin analizi, izoprenalinin en belirgin etki yaptığını ortaya koymaktadır. Bütün dozlarda hasıl olan gevşetici etkiler ile ilgili ortalama değerlerin toplamı ve aynı ortalama değerlerin ortalamaları izoprenalinde en yükseğe ulaşmaktadır. Bu rakamsal bulgular potents ve efikasiteden biraz farklı görünümle beraber etkinin maksimuma ulaşma kapasitesinin bir ifadesi olan efikasiteye (Kayaalp 1991) daha yakındır ve bu nedenle efikasitenin değişik bir şekilde ifadesi olabilir. Tablo 1 ince-

lendiğinde en belirgin duyarsızlamanın BRL 37344 ile geliştiği müşahade edilmektedir. Birinci uygulama ikinciye oranlandığında en büyük rakamsal değere (3.29 ± 0.23) BRL 37344 ile ulaşılmaktadır ve bu da en belirgin desensitizasyonun BRL 37344 ile hasıl olduğunun bir göstergesi olabilir. Çalışmamızdaki bulgular izoprenalin ve BRL 37344'ün bağlanma noktalarının farklı olduğunu telkin etmektedir. Bunun açık bir delili 5×10^{-6} M izoprenalinden sonra BRL 37344'ün etkisinde bir değişikliğin gözlenmemiş olmasıdır. Her iki maddenin bağlanma noktalarının aynı olması durumunda BRL 37344'ün etkisinde bir miktar azalma beklenirdi, zira izoprenalin kendi etkisinde anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Diğer yandan 5×10^{-6} M BRL 37344'den sonra aynı molar konsantrasyonda izoprenalin uygulandığında gelişen gevşetici cevabın, aynı molar konsantrasyonlarda izoprenalinin izoprenalini izlediği deney grubunda elde edilen birinci ve ikinci izoprenalin uygulamasına bağı cevapların ortalama değerlerine göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu bulgu bize BRL 37344'ün izoprenalini allosterik bir biçimde etkileyebileceği, diğer bir deyişle bu maddelerin etkilediği noktaların aynı makromolekül (beta adreseptör molekülü) üzerinde olabileceğini telkin etmektedir. İzoprenalinin geliştirdiği gevşetici cevapların beta₂ karakterine uyan noktaları etkilemesi sonucu gelişebileceği düşünülebilir. Zira izoproteranolün bu tip re-

septörler üzerinde belirgin derecede etkinliği vardır (Kayaalp 1990); ancak salbutamolun burada etkinlik derecesinin düşük olması bu görüşü destekler mahiyette değildir. Bu durum fare fundusunda beta adrenoseptör makromolekül üzerinde beta₂ karakterine uygun noktaların dansitesinin düşük olabileceğini, daha ziyade beta₁ özelliğine uyan noktaların daha yaygın olarak bulunabileceğini ve izoprenalinin esas olarak sonuncular üzerinde gelişen bir tesir sonucu gevşetici etkisinin gelişebileceğini telkin eder. Aynı makromoleküllerde BRL 37344'ün etkilediği reseptör noktalarının (beta₃) da yer alması mümkündür; atipik reseptör yapıları olarak da adlandırılan beta₃ reseptörlerin makromolekülün farklı bir kısmında yer alan beta₁ tipi reseptör noktaları olabileceğinin BLUE ve arkadaşları tarafından telkin edilmesi bu görüşü destekler mahiyettedir (Blue ve ark. 1991). Beta₃ reseptör noktalarının salbutamolun etkilediği beta₂ noktalarına göre dansite itibarı ile daha sık olması mümkün. Beta₃ noktası ile beta₁'e benzeyen ve izoprenalinin etkilediği noktalar arasında kalıcı bir allosterik etkileşme olabilir ve böylece BRL 37344 izoprenalinin etkinliğini değiştirebilir. BRL 37344 maddesinin mide sıçan fundusunda kendisine ve izoprenaline karşı duyarlılığı azalttığı literatürde (McLaughlin ve MacDonald 1991) kaydedilmiştir. Bu tür etkileşmelerin diğer sempatomimetik maddeler (me-

sela izoprenalin-salbutamol veya noradrenalin-BRL 37344) arasında oluşup oluşmadığını da uyguladığımız tekniği kullanmak suretiyle araştırılmasına gereksinim vardır. Böylece izoprenalin-BRL 37344 örneğinde olduğu gibi birbirlerinin etkilerini etkileyip etkilemediğini ortaya koymak ve muhtemel allosterik etkileşme modeline destek sağlanıp sağlanamayacağını saptamak mümkün olabilir. Alfa₁ agonisti olan fenilefrinin etkisinin düşük olmasını postsinaptik membranda yerleşen aynı veya farklı makromoleküller üzerinde yer alan ve bu bileşiğe duyarlı reseptör noktalarının çok düşük yoğunlukta olması ile izah etmek mümkündür.

KAYNAKLAR

- Blue DR, Bond RA, Adham N, Delmendo R, Michel DA, Eglen RM, Whiting RL, Clarke DE (1990). Antagonist characterization of atypical beta adrenoceptors in guinea-pig ileum: Blockade by alprenolol and dihydroalprenolol J.Pharm Exp. Ther., 252:1034-41.
- Coleman RA, Denyer LH, Sheldrick KE (1987). Beta adrenoceptors in guinea-pig gastric fundus- are they the same as the atypical beta adrenoceptors in rat adipocytes? Br. J. Pharmac., Supp., 90: 40.
- Kayaalp SO (1990). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 3: 2110-2191, 5 Baskı, Ankara.
- Kayaalp SO (1991). Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Cilt 1: 156-182, 6. Baskı, Ankara.

- Lefkowitz RJ, Hausdorf WP, Caron MG (1990). Role of phosphorylation in desensitization of the β -adrenoceptor. TIPS, 11: 190-4.
- McLaughlin PD, MacDonald A (1990). Evidence for the existence of atypical beta adrenoceptors (beta₃ adrenoceptors) mediating relaxation in the rat distal colon in vitro. Br. J. Pharmac., 101:569-79.

- McLaughlin 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.
- Verplanken PA, Lefebvre RA, Bogaert MG (1984). Pharmacological characterization of alpha adrenoceptors in the rat gastric fundus. J.Pharm. Exp. Ther., 231: 404-10.

GASTRİK KARSİNOMALI HASTALARDA TÜMÖR DOKUSU BAKIR, ÇİNKO VE MAGNEZYUM SEVİYELERİ

COPPER, ZINC AND MAGNESIUM LEVELS IN THE TUMOR TISSUES OF PATIENTS WITH GASTRIC CARCINOMA

Yalçın KEKEÇ*** Canan ERSÖZ**** Fikri BAŞLAMIŞLI*****
Ertuğrul KAHRAMAN***** Dilaver AĞDEMİR* Turgay İSBİR**

ÖZET

Malign hastalıklarda eser elementlerin doku ve serum düzeyleri birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir. Bu çalışma kanserli ve kanser bulunmayan mide dokularındaki eser element düzeylerini araştırmak için yapıldı. Mide kanserli hastalarda normal mide dokusu ve tümör dokusundaki ortalama bakır, çinko ve magnezyum düzeyleri sırasıyla 54.6 ± 21.6 mikrogram/dl, 182.8 ± 37.3 mikrogram/dl ve 20.7 ± 7.4 mgr/L idi. Normal Mide dokusunda ise bu değerler de 62.5 ± 28.2 mikrogram/dl, 139.8 ± 28.7 mikrogram/dl e 18.4 ± 5.3 mgr/L bulundu. Aradaki fark çinko için önemli ($p < 0.05$), bakır ve magnezyum için önemsiz ($p < 0.05$) idi.

Bu çalışmaya göre mide kanseri bulunan hastalarda çinko tümör dokusunda normal mide dokusuna

göre daha fazla bulunmaktadır. Malignensi göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Eser elementler, mide karsinomu.

ABSTRACT

The trace element contents of tumor tissue and serum in malignant diseases have attracted the interest of many investigators. The aim of this study, was to detect trace element levels in gastric tissues with or without carcinoma. The amounts of copper, zinc and magnesium were respectively 54.6 ± 21.6 μ gr/dl and 20.7 ± 7.4 mgr/L in gastric carcinoma tissues. Normal gastric tissues adjacent to tumoral tissues revealed 62.5 ± 28.2 μ gr/dl, 139.8 ± 28.6 μ gr/dl

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

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

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

**** Yrd.Doç.Dr., Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

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

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

Kabul tarihi: 15.2.1993

and 18.4 ± 5.3 mgr/L for copper, zinc and magnesium respectively. The difference in zinc contents were statistically important ($p < 0.05$) while the differences in copper and magnesium contents were not.

It can be concluded that the zinc content of the gastric tissue may be used as a criteria for malignancy.

Key Words: Trace elements, gastric carcinoma.

Introduction

The levels of copper (Cu), zinc (Zn) and magnesium (Mg) reveal important differences in many pathological conditions such as Hodgkin lymphoma, malignant lymphoma, bronchial carcinoma and acute leucemia (Roguljic *et al* 1980). Many investigators have been interested in the amounts of the trace elements in malignant diseases. It has been suggested that the changes in Cu and Zn levels in oral carcinomas can be used as an early diagnostic tool (Varghese *et al* 1980). However, controversial findings in this subject are found in the literature (De Jorge *et al* 1965; Mulay *et al* 1971).

Table 1. The tissue copper, zinc and magnesium levels in the cancerous and normal gastric tissues

	Cu (μ gr/dl)	Zn (μ gr/dl)	Mg (mgr/L)
Cancerous gastric tissue	54.6 ± 21.6	182.9 ± 37.2	20.7 ± 7.4
Normal gastric tissue	62.5 ± 28.2	139.8 ± 28.7	18.4 ± 5.3
	$p < 0.05$	$P < 0.05$	$p < 0.05$

Materials and Methods

Twenty-eight patients, who had histopathological diagnosis of gastric adenocarcinoma in endoscopical biopsies, underwent surgery in our hospital. The tissues samples were obtained from the tumoral and normal areas of the stomachs and sent to the laboratory in deionised tubes. Tissues were mixed with nitric acid and perchloric acid and kept at room temperature for one hour. After heating up to 100 centigrade degrees and 200 centigrade degrees on the heat block, they were cooled and mixed with nitric acid. Readings were performed by means of The Perkin-Elmer 2380 atomic absorption spectro photometer. 324.8, 213.9 and 285.2 wave lengths of were used for Cu, Zn and Mg respectively. The results were evaluated statistically by student-t test.

Results

The amounts of Cu, Zn and Mg in tumoral and normal gastric tissues are shown in Table 1. Tumoral tissues revealed decreased Cu levels and increased Zn and Mg levels

compared with the normal tissues. The differences of the Cu and Mg levels between the tumoral and normal tissues were not found to be statistically significant while the differences between Zn levels were statistically important ($p < 0.05$).

Discussion

The results of previous studies of trace element levels in the tissues and sera of patients with malignant tumors are controversial. Margalioth *et al* (1985). Suggested the use Cu levels in the serums of ovarian carcinoma patients as a tumor marker. On the other hand, Jacobs *et al* (1988). proposed that it was not a valuable criteria. According to Margalioth's study, Cu levels in the tissues of ovary and cervix carcinomas were increased while Zn levels did not change.

Surepoide radicals are found in all types of tissues. They are able to reduce tissue copper (Cu^{++}) to Cu^+ and react with hydrogen peroxide result ing hydroxil radicals that can cause changes in protein affecting both RNA and DNA synthesis. A malignant transformation may begin if the damaged DNA can not be repaired by cellular mechanisms. However, it is well known that the majority of the tissue Cu is bound and doesn't get involved in reactions. Even in the nonspecific complexes, concentrated Cu can cause changes in enzymatic functions and deletions or

separations of DNA (Margalioth *et al*). The mechanism of the Cu level changes in neoplastic tissue is unclear.

Tissue Zn content is lower in breast carcinoma and is increased in renal carcinoma. Such results indicate that changes in Zn levels affect the tissue metabolism and may trigger malignant transformation (Mulay *et al* 1971; Margalioth *et al* 1985 Santaliquido *et al* 1976; Danielsen *et al* 1970; Karcioğlu *et al* 1978).

In our study, Cu and Mg levels in cancerous and normal gastric tissues did not reveal any statistically important changes. But tissue Zn level changes were found statistically significant. This finding that higher amounts of zinc are bound in the tumoral gastric tissue than the normal tissue suggests that it can be used as an indicator of gastric malignancy.

REFERENCES

- Danielsen A, Steinnes EA (1970). Study of some selected trace elements in normal and cancerous tissue by neutron activation analysis. J. Nucl. Med., 11:260-4.
- De Jorge FB, Goes JS, Guedes WL, De Ulhoa C (1965). Biochemical studies on copper, copper oxidase, magnesium sulfur, calcium and phosphorus in cancer of the breast Clin Chim Acta, 12:403-6.

Jacobs AJ, Sommer GM, Avelrod JH, et al (1988). Serum copper in ovarian carcinoma. *Cancer*, 61:1015-7.

Karicioğlu ZA, Sarper RM, Van Rinstvelt HA, et al. (1978). Trace elements concentrations in renal carcinoma. *Cancer*, 42:1330-40.

Margalioth HJ, Schenker JG, Chevion M (1983). Copper and zinc levels in normal and malignant tissue. *Cancer*, 52:868-72.

Margalioth EJ, Volassin R, Maor J, et al (1985). Serum copper level in ovarian carcinoma. *Cancer*, 56:856-9.

Mulay IL, Roy R, Knoy BE, et al (1971). Trace metal analysis of cancerous and noncancerous human tissue. *J. Nat. Cancer, Inst.*, 47:1-13.

Samuni A, Checion M, Czapski G (1981). Unusual copper induced sensitization of the biological damage due to superoxide radical. *J. Biol. Chem.*, 256:12632-5.

Santaliquido PM, Soutwick HW, Olwin JH (1976). Trace metal levels in cancer of the breast. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 142:65-70.

Roguljic A, Roth A, Kolaric K, et al (1980). Iron, copper and zinc liver tissue levels in patient with malignant lymphomas. *Cancer*, 46:565-9.

Varghese I, Sugathem CK, Balasubro miyan G, et al (1980). Serum copper and zinc levels in premalignant and malignant lesions of the oral cavity. *Oncology*, 44:224-7.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL. DERG. 1993 8 (1,2,3): 79-86

MEME KANSERLİ HASTALARDA GÖRÜLEN PSİKIATRİK BOZUKLUKLAR

PSYCHIATRIC DISORDERS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Murat FETTAHLIOĞLU*** Melek ERKİŞİ** Vedat F.BELLİ* Cihat ŞARKIŞ****

ÖZET

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji bölümünde izlenen 19 meme kanserli hastada, yarı yapılandırılmış görüşme tekniği ve çeşitli testler uygulanarak, depresyon, kaygı düzeyleri ve psikososyal uyumları değerlendirildi. Yaş grupları, evlilik ve hastalık süresi gibi etkenlere bağlı farklılıklar elde edildi ve sonuçlar elde ki kaynaklar ışığında tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: Meme kanserli, anksiyete, depresyon.

SUMMARY

Nineteen breast cancer patients, who applied to the Oncology Department of Çukurova University Medical Faculty were evaluated in terms of depression, anxiety and phsyco-

social adjustment by using a semi structured interview.

Significant differences in parameters of age, marital status and duration of the disease have been found. The results have been discussed and compared with those of previous studies.

Key words: Breast cancer, anxiety, depression.

Giriş

Her 11 kadından birinin yaşamı boyunca karşılaşılabileceği meme kanseri, ciddi, stresli ve yaşamı tehdit eden bir hastalıktır (Silverberg E, ve Lubera J 1987). Gidişi nasıl olursa olsun bir kişiye kanser tanısı koymak onun üzerinde büyük bir baskıya neden olur. Kaldı ki meme kanseri,

* Doç.Dr.Ç.Ü.Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

** Doç.Dr.Ç.Ü.Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı

*** Öğr.Gör.Dr.Ç.Ü.Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı

**** Öğr.Gör.Ç.Ü.Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Kabul tarihi: 23.2.1993

kadınlarda kanser ölümleri içinde başı çekmektedir (Sondik E ve ark. 1986).

Yapılan çalışmalarda, meme kanserine ve tedaviye karşı verilen duygusal tepkimeler içinde çökkünlük, kaygı, öfke ve saldırganlığa sıkça rastlanmıştır (Meyerowitz BE 1980; Ervin CV 1973; Roberts MM 1972; Peck A 1972). Bunlara ek olarak uykusuzluk, iştah kaybı, çarpıntı gibi psikofizyolojik, alkol, yatıştırıcı kötüye kullanımı, tedaviden kaçma gibi davranışsal bozukluklar da ortaya çıkabilmektedir (Meyerowitz BE 1983), Jamison K ve ark. 1987). Ayrıca bu hastalarda bedenlerinin görünümü, evlilik, cinsel yaşam ve iş durumlarıyla ilgili psikososyal uyum sorunları da olmaktadır (Scnonfield J 1972; Beckman J ve ark. 1983).

Hastalığın kadınlarda en sık görülen kanser çeşidi olması, erken evrelerde tam bir iyileşme, ileri evrelerde de etkin bir tedavinin yapılabilmesi, bu hasta grubunun duygu durumu, sosyal destek, psikososyal uyumu üzerinde pek çok çalışma yapılmasına zemin hazırlamaktadır.

Bu çalışmamızda, yöremizde sık rastlanan meme kanserli hastalarda duygu durumu değişikliklerini ve kaygı düzeylerini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmaya meme kanseri tanısıyla değişik sağlık kurumlarında mastektomi yapılmış ve Ç.Ü.Tıp Fakültesi

Onkoloji bölümünde izlenen 19 hasta alındı. Hastalıkları hakkında yeterli bilgisi olan hastaların hepsi radyoterapi ve kemoterapi almış veya hala olmakta idi. Hastaların hiçbirinde meme rekonstrüksiyonu yapılmamıştı.

Tablo 1'de demografik özellikleri verilen hastaların yaşları 30 ile 75 arasında idi (ortalama: 45,5) ve hepsi en az ilkokul çıkışlıydı.

Hastalarla görüşmede yarı yapılandırılmış görüşme tekniği kullanıldı. Depresyonu değerlendirebilmek için Zung, kendini değerlendirme ölçeği (Zung WW 1965), Hamilton değerlendirme ölçeği (Hamilton M 1960) ve kaygı durumunu belirlemek için Spielberger durumluk ve sürekli kaygı ölçeği kullanıldı (Spielberger CD ve ark. 1970). Zung ölçeğine göre 50-59 puan arası hafif, 60-69 puan arası orta, 70 puan ve üstü ağır depresyon olarak değerlendirildi. Hamilton ölçeği için ise 8-15 puan arası hafif, 16 puan ve üstü ciddi depresyon olarak değerlendirildi. Spielberger ölçeğine göre ise alınan puanın yüksekliği kaygı düzeyini göstermekteydi.

Değerlendirmenin ardından hastalar yaş gruplarında, tanı ve tedavinin başlangıcından beri geçen süreye ve medeni durumlarına göre gruplara ayrılarak depresyon ve kaygı düzeyleri yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular

Geneli ele aldığımızda hastaların %35'inde orta ve ağır olmak üzere

Tablo 1. Demografik özellikler

Yaş ortalaması	45,5	Medeni Durumu	
30-40	9 (%43,3)	Evlü	14 (%73,6)
41-55	6 (%31,5)	Dul	4 (%21)
55-75	4 (%2,1)	Bekar	1 (%5,2)
Eğitim Düzeyi		Çocuk sayısı: 3,1	
İlkokul	10 (%52,6)	Mesleki Durum	
Ortaokul	2 (%10,5)	Ev Kadını	16 (%84)
Lise	5 (%26,3)	Çalışan	2 (%10)
Yüksekokul	2 (%10,5)	Emekli	1 (%5)
Yaşadığı Yer			
İlçe	8 (%42,1)		
İl	11 (%57,8)		

Tablo 2. Bulguların yaş gruplarına göre dağılımı.

30-50 YAŞ (N:12)		50-75 YAŞ (N:7)	
Zung			
20-49 P	4 (%33,3)	20-49 P	4 (%57)
50-59 P	3 (%25)	50-59 P	1 (%14,2)
60-69 P	3 (%25)	60-69 P	1 (%14)
70 ve üstü	2 (%16,6)	70 ve üstü	1 (%14)
Hamilton			
0-7 P	4 (%33)	0-7 P	3 (%42,8)
8-15 P	5 (%41,6)	8-15 P	3 (%42,8)
16 ve üstü	3 (%25)	16 ve üstü	1 (%14,2)
Spielberger			
Durumluk ort	42,2	Durumluk ort	37,8
Sürekli ort	48	Sürekli ort	43,8

toplam %55'inde depresyon sap-

tadık.

Yaş durumu gözönüne alınarak yapılan değerlendirmede, 30-50 yaş kümesindeki hastaların Zung ve Hamilton depresyon ölçeğine göre 8'inde (%66), 50-75 yaş kümesindeki hastalarda ise Zung'a göre 3 (%43), Hamilton'a göre 4'ünde (%57) çeşitli düzeylerde depresyona rastlandı (Tablo 2).

Spielberger kaygı ölçeğine göre 50 yaş altındaki grubun durumluk ve sürekli kaygı ortalaması 42,25 ve 48 olarak bulunurken aynı ortalamalar 50 yaş üstündeki grup için sırasıyla 37,8 ve 43,8 idi (Tablo 2).

Hastalar tanı ve tedavinin başlangıcı üzerinden 1 yıldan az ve fazla süre geçenler olarak iki kümeye ayrıldığında, 1 yılın altındakiler Zung ölçeğine göre %63,9, Hamilton

ölçeğine göre % 72,9 oranında çeşitli depresyonla uyumlu puanlar aldılar (Tablo 3).

Tedavinin başlangıcı üzerinden 1 yıldan daha fazla süre geçenlerde aynı oran Zung ve Hamilton ölçeklerine göre %50 olarak bulundu (Tablo 3).

Hastalar medeni durumlarına göre sınıflandırılıp depresyon ve kaygı düzeyleri karşılaştırıldığında evlilerde %57 oranında depresyona rastlandı. Durumluk ve sürekli kaygı ortalaması da 38 ve 44,5 olarak bulundu (Tablo 4). Dullar ve bekarlarda çeşitli düzeylerde depresyon %80, durumluk kaygı ortalaması 47,8, sürekli kaygı ortalaması 51,8 olarak bulundu (Tablo 4).

Tablo 3. Bulguların hastalığın süresi ile olan ilişkisi

1 YIL ALTI (N:11)		1 YIL ÜSTÜ (N:8)	
Zung			
20-49 P	4 (%36,3)	20-49 P	4 (%50)
50-59 P	3 (%27,2)	50-59 P	1 (%12,5)
60-69 P	3 (%27,2)	60-69 P	1 (%12,5)
70 ve üstü	1 (%9)	70 ve üstü	1 (%25)
Hamilton			
0-7 P	3 (%27,2)	0-7 P	4 (%50)
8-15 P	6 (%54,5)	8-15 P	2 (%25)
16 ve üstü	2 (%18,1)	16 ve üstü	2 (%25)

Tablo 4. Evlilik ile hastaların psikolojik durumları arasındaki ilişkiler

Evli (N:14)		Dul+Bekar (N:5)	
Zung			
20-50	6 (%42,8)	20-50	1 (%20)
50-59	4 (%28,5)	50-59	1 (%20)
60-69	3 (%21,4)	60-69	1 (%20)
70 ve üstü	1 (%7,1)	70 ve üstü	2 (%40)
Hamilton			
0-7	6 (%42,8)	0-7	1 (%20)
8-15	7 (%50)	8-15 P	1 (%20)
16 ve üstü	1 (%7,1)	16 ve üstü	3 (%60)
Spielberger			
Durumluk ort	38	Durumluk ort	47,8
Sürekli ort	44,5	Sürekli ort	51,8

Evli olan 14 hastanın 8'i (%57) eşlerinin hastalık sonrası kendileriyle olan ilişkilerinde daha anlayışlı olduklarını ve desteklediklerini belirtirken 6'sı eşlerinin davranışlarında bir farklılık olmadığını belirttiler.

Hastalara cinsel yaşamları sorulduğunda 6 hastanın (%43) cinsel ilişki sıklığında azalma olduğu, 8'inde (%57) bunun değişmediği belirlendi. Gene hastaların 9'u (%64,2) cinsel isteklerinin ve ilişkiden aldıkları hazın azaldığını, 5 tanesi de (%35,7) bunun değişmediğini belirtti.

Mastektomi sonrası giyimine ve kendine olan özeni araştırıldığında bir hastada bu ilginin arttığı, 18 hastada (%42) azaldığı ve 10 hastada ise (%52) değişmediği belirlendi.

Tartışma

Meme kanserli hastalarda depresyon oldukça sık karşılaşılan duygu durumu bozukluğudur (Morris T ve ark. 1977, Roberts MM ve ark. 1972, McGuire GP ve ark. 1987, Derogatis LR ve ark. 1983). Bu depresyona neden olarak alta yatan hastalığın bilinci, organ kaybı, kemoterapi ve radyoterapi gibi diğer tedavi yöntemleri gösterilebilir.

Meme kanserli hastalarda mastektomi yapılan ve memenin korunduğu yöntemler uygulanan hastalar arasında depresyon yönünden karşılaştırma çalışmaları yapıldı. Bazı yazarlar memenin korunduğu hastalarda depresyona daha az rast-

landığını belirtmişlerdir (Kemeny MM ve ark. 1988; Wolberg WH 1989; McArdle JM ve ark. 1990). Mastektomi yapılan ve yapılmayan gruplar arasında depresyon yönünden fark olmadığını belirten yayınlar da vardır (Songer CK ve Retnikoff M 1981; Steinberg MD ve ark.1985; Schain W ve ark. 1983; Fallowfiel LT 1990).

Çalışmamızdaki bütün hastalara mastektomi yapılmıştı. Genel olarak baktığımızda hastaların %35'inde orta ve ağır olmak üzere %55-60'ında değişik düzeylerde depresyon bulunmuştur. Bu sonuç yapılan çeşitli çalışmaların sonuçlarıyla uyum göstermektedir (Morris T ve ark. 1977; McGuire CP ve ark.1978; Derogatis LR ve ark. 1983).

Hastalar yaş bakımından incelendi. Yinede genç grupta depresyon oranının daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 2). Bu sonuç Vinokur'un yaptığı çalışmada aldığı sonucu desteklemektedir (Vinokur AD ve ark.1990).

Tedavinin başlangıcı üzerinden 1 yıldan daha az ve fazla süre geçenler olarak incelendiğinde arada önemli farklar gözlenmektedir. Bir yılın altındaki grupta depresyon % 70'ler dolaylarındayken, bir yılın üstünde bu oran %50'ye düşmektedir (Tablo 3). Bu durum ilk bir yılın sonunda, tedavi ekibiyle işbirliğine girilmesinden dolayı sağlanan güven duygusu, olgun savunma düzeneklerinin kullanılması ve ego dayanma gücünün artması ile açıklanabilir (Vinokur AD ve ark. 1990; Krouse HJ 1982; Edgar J ve ark. 1991; Morris T ve ark. 1977).

Hastalar, evliler ile dul ve bekarlar olarak iki gruba ayrıldığında, dul ve bekarlarda depresyon ve kaygı puanları evli gruba göre oldukça yüksek bulundu (Tablo 4). Çalışmamızda evli hastaların %60'ında eşlerinin ilgi ve desteklerinin artmış olduğu görüldü. Bu durum dulların ve bekarların aynı destekten yoksun olmaları ile açıklanabilir. Kırk bir meme kanserli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada evli kadınlarda diğerlerine göre psikik sorunların daha az olduğu bulunmuştur (Jamison K ve ark.1978).

Çalışma sonucunda evli kadınların %57'sinde cinsel ilişki sıklığında, %64,2'sinde de cinsel istek ve hazda azalma olduğunu bulduk. Buna neden olarak hastaların içinde buldukları depresyonu, beden imajında duyumsadıkları eksikliği, aldıkları kemoterapi ve hormon tedavisinin oluşturduğu sistemik etkileri gösterebiliriz (Polivy J 1977; Morris T ve ark. 1977; Beckman J ve ark. 1983; Kiermann PD ve ark. 1981; Schover LR 1991).

Mastektomi sonrasında hastaların yaklaşık yarısında (%42) ortaya çıkan, kendine olan ilgi ve özende azalma, depresyon sonucu ortaya çıkabileceği gibi bedeni eksik ve yetersiz olarak algılamanın yansımaları biçiminde de değerlendirilebilir (Beckman J ve ark. 1983).

Tartışma

Çalışmamızdan çıkan sonuç mastektomi yapılmış meme kanserli has-

taların, gerek hastalıkları gerekse uygulanan tedavi yöntemleri nedeniyle, önemli bir kısmında psikik sorunlar olduğu ve psikososyal uyumlarının bozulduğudur. Elde edilen yüksek depresyon oranları, depresyon ve kaygının gençlerde, tanı ve tedavinin başlangıcı üzerinden bir yıldan az süre geçen hastalarda daha fazla olduğu, evlilik ve eş desteği gibi sosyal desteklerin hastanın kanserle başa çıkmasında yardımcı olduğu ve sorunları azalttığı yönündeki bulgular daha önce yapılmış çalışmaların amaçlarıyla uyum göstermektedir.

Eldeki veriler klinisyenlere izledikleri mastektomili hastalarda risk altındaki grubu belirlemede yardımcı olabilir.

Çalışmadaki hasta sayısının artırılması, hastaların belirli aralıklarla kontrole alınarak psikososyal uyumlarında olan değişimleri belirlemek, ilk sonuçları yukarıda olan çalışmanın güvenilirliğini arttıracaktır.

KAYNAKLAR

- Beckman T, Johansen L, Richardt C, Birchart-Toft M (1983). Psychological reaction in younger women operated on for breast cancer. Dan. Med. Bull., 30:10-3.
- Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J (1983). The Prevalence of psychotropic disorders among cancer patients. JAMA, 249: 751-7.
- Edgar L, Rosberger Z, Nowlis D (1992). Coping with cancer during the first year after diagnosis. Cancer 1992, 3:817-28.

Ervin CV (1973). Psychological adjustment to mastectomy. Med Aspects Hum Sexuality, 7: 42-65.

Fallowfield LJ (1990). Psychosocial adjustment after treatment for early breast cancer. Oncology, 4: 89-97.

Hamilton M (1960). A rating scale for depression. J Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 23:56.

Jamison K, Wellisch DK, Pasnau RO (1978). Psychosocial aspects of mastectomy: I. The women's perspective. Am. J. Psychiatry, 135: 432-6.

Kemeny MM, Wellisch DK, Schain WS (1988). Psychosocial outcome in a randomized surgical trial for treatment of primary breast cancer. Cancer, 62: 1231-7.

Krouse HJ, Krouse JH (1982). Cancer as crisis: The critical elements of adjustment. Nurs. Res., 31:96-101.

McArdle TM, Hughson AV, McArdle CS (1990). Reduced psychological morbidity after breast conservation. Br. J. Surg., 77:1221-3.

LcGuine GP, Lee EG, Bevington DS (1978). Kuchemann CS, Crabtree RJ, Cornell CE. Psychiatric problems in the first year after mastectomy. Br. Med. J., 1:963-5.

Meyerowitz BE (1980). Psychosocial correlates of breast cancer and its treatment. Psychol. Bull., 87: 108-131.

Meyerowitz BE (1983). Postmastectomy coping strategies and quality of life. Health. Psychol., 2:117-32.

Morris T, Greer HS, White P (1988). Psychological and social adjustment to mastectomy: A 2-year follow-up study. Cancer, 40: 2381-7.

Peck A (1972). Emotional reaction to having cancer. *AJR*, 114:591-9.

Polivy J (1977). Psychological effects of mastectomy on a woman's feminine self-concept. *J. Ner. Men. Dis.*, 164: 77-87.

Roberts MM, Furnival IG, Forrest APM. The morbidity of mastectomy. *Br. J. Surg.*, 59:301-2.

Sanger CK, Reznikoff M (1981). A comparison of the psychological effects of breast-saving procedures with the modified radical mastectomy. *Cancer*, 48:2341-6.

Schain W, Edwards BK, Gorell CR (1983). Psychosocial and physical outcomes of primary breast cancer therapy. *Breast. Cancer. Res. Treat.*, 3:377-82.

Schanfield J (1972). Psychological factor related to delayed return to an earlier lifestyle in successfully treated cancer patients. *J. Psychosom. Res.*, 16: 41-6.

Schover LR (1991). The impact of breast cancer on sexuality body image and intimate relationships. *Cancer*, 2:112-20.

Silverberg E, Lubera J (1987). Cancer statistics, 1987. *Cancer*, 37:2-19.

Sondik E, Young JL, Horm J, Res LAG (1987), 1986 Annual Cancer Statistics Review. Bethesda, MD: National Institutes of Health.

Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, (1970). Manual for state trait anxiety inventory. California consulting psychologist press.

Steinber MD, Juliano MA, Wise L (1985). Psychological outcome lumpectomy versus mastectomy in the treatment of breast cancer. *Am. J. Psychiatry.*, 142:34-9.

Vinokur AD, Threatt BA, Vinokur-Kaplan D, Satariano WA (1990). The process of recovery from breast cancer for younger and older patients: Changes during the first year. *Cancer*, 5:1242-54.

Wolberg WH, Romsaas EP, Tanner MA, Malec JF (1989). Psychosexual adaptation to breast cancer surgery. *Cancer*, 63:1645-55.

Zung WW (1965). A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12:63.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL. DERG. 1993 8 (1,2,3): 87-89

PNÖMOTORAKSA SEKONDER OLUŞAN PNÖMOPERİTONEUM

PNEUMOPERITONEUM DUE TO PNEUMOTHORAX

Yalçın KEKEÇ* Erol AKSUNGUR** Rifki ALTINAY***
Cemalettin CAMCI*** Asena ATAY***

ÖZET

Bu yazımızda, pnömotoraksa sekonder oluşan pnömoperitoneum bulunan bir olgu sunulmaktadır. Akut karın ön tanısı ile laparotomi yapılan hastada herhangi bir intraabdominal patoloji saptanmadı. Oldukça seyrek görülen pnömotoraksa bağlı pnömoperitoneumlu olgunun hatırlanması negatif laparotomiye önleyebilir.

Anahtar Sözcük: Pnömo-peritoneum.

ABSTRACT

In this article, a case of pneumoperitoneum due to pneumothorax is presented. No pathological condition was found in the abdomen of the patient who underwent laparotomy because of a diagnosis of acute abdomen. Consideration of pneumoperitoneum which is seen rarely and due to pneumothorax may prevent unnecessary laparotomy.

Key Word: *Pneumoperitoneum.*

Giriş

Periton içinde bulunan serbest hava (pnömoperitoneum) genellikle intraabdominal içi boş organ perforasyonunu gösterir. Spontan pnömoperitoneumu bulunan hastaların %90'ından fazlasında acil ameliyat gerektiren bir intraabdominal patolojinin bulunduğu bilinmektedir (Miller 1973). Bu nedenle abdominal cerrahi işlem uygulanmamış olan bir hastada pnömoperitoneum görüldüğü zaman özellikle hastada bir travma da söz konusu ise akla gelen ilk işlemlerden biri laparotomi olmaktadır (Miller 1973).

Bu yazımızda; travma nedeniyle oluşan pnömotoraksa sekonder gelişen pnömoperitoneum olgusu sunuldu.

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

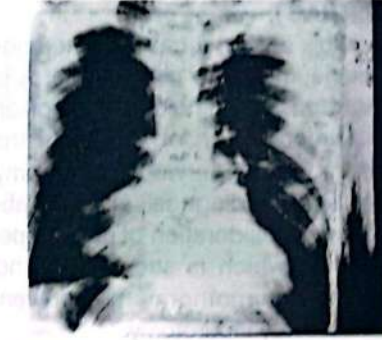
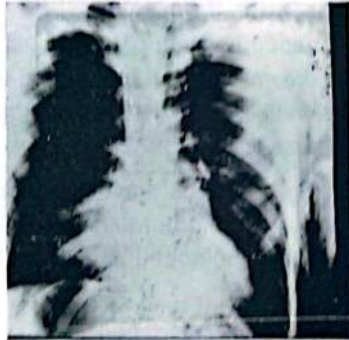
** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı

*** Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Kabul tarihi: 30.3.1993

Olgu Sunumu

C.Y. (Protokol No.17111), 26 yaşında, erkek hasta, künt travma nedeniyle başvurdu. Daha önceden mevcut olan veya geçirilmiş herhangi bir hastalığı yoktu. Fizik muayenesinde; genel durumu orta, solunumu sıkıntılı, tansiyon arteriyel 130/80 mm Hg, nabız 108/dk idi. Karında duyarlılık saptandı. Hct %48, beyazküre 25500 idi. Akciğer grafisinde; sağ hemopnömotoraks, sağ parankim hematomu, sol pnömotoraks, sağ ve sol subdiafragmatik serbest hava saptandı (Resim 1). Bilateral bazal göğüs tüpü uygulandı. İntraabdominal içi boş organ perforasyonu ön tanısıyla acil olarak yapılan eksplorasyonunda herhangi bir intraabdominal patoloji saptanmadı. Diafragmalar intakt idi. Postoperatif ikinci gün göğüs tüpleri alındı, beşinci gün genel durumu iyi şekilde taburcu edildi.



Resim 1. Bilateral subdiafragmatik pnömotoroneum görülen akciğer grafisi

Tartışma

Abdominal cerrahi, peritoneal dializ, laparaskopi gibi iyatrojenik işlemler postoperatif pnömotoroneumun nedenleri arasında sayılmaktadır (Brynat ve ark. 1963). Spontan pnömotoroneumu bulunan hastalarda sıklıkla duodenal veya gastrik ülser perforasyonu söz konusudur (Miller 1973). Pnömotoroneum; genellikle intraabdominal içi boş organ perforasyonu göstermesine rağmen, çok seyrek de olsa kadınlarda muayene ve cinsel ilişki ile genital traktus yoluyla, pnömatozis sistoides, alveoler rüptür gibi respiratuvar patolojisi bulunan hastalarda olabilmekte, hatta dış çökiminden sonra yumuşak dokudan hava diseksiyonu ile yüz ve mediastinum yoluyla oluşabildiği belirtilmektedir (Rice ve ark. 1982; Taveras ve ark. 1991). Abdominal bir cerrahi girişim

uygulanmamış olan hastalarda fizik muayene ve laboratuvar bulguları da akut karını desteklerse pnömotoroneum laparotomi nedeni olabilmektedir.

Travma nedeniyle başvuran hastamızda görülen pnömotoroneum fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile beraber değerlendirilerek akut karın göstergesi olarak yorumlanmış, fakat eksplorasyonda herhangi bir intraabdominal patoloji bulunmamıştır. Saptanan pnömotoroneumun pnömotoraksa sekonder olduğu düşünüldü. Pnömotoraksı bulunan hastalarda karın değerlendirilirken bu durumun göz önünde bulundurulması negatif laparotomiye önleyecektir.

KAYNAKLAR

- Bryant LR, Wiot JF, Kloecker RJ (1963). A study of the factors affecting the incidence and duration of postoperative pneumoperitoneum. *Surgery Gynecol Obstet.*, 117:145.
- Miller RE (1973). The radiological evaluation of intraperitoneal gas (pneumoperitoneum). *GRC Crit. Rev. Clin. Radiol. Nucl. Med.*, 4:61.
- Rice RP, Thompson WM, Gedgudas RK (1982). The diagnosis and significance of extraluminal gas in the abdomen. *Radiol. Clin. North Am.*, 20:829.
- Taveras JM, Ferrucci JT (1991). *Radiology. Diagnosis-Imaging-Intervention.* J.B. Lippincott Company Philadelphia. Vol.4. Chap. 2. pp.7-12.

BİRBİRİNİ İZLEYEN DÖRT FARKLI PRİMER TÜMÖRÜ OLAN BİR HASTA

A PATIENT WITH FOUR SUBSEQUENT MALIGNANCIES

Melek ERKİŞİ*** İlhan TUNCER* Hüseyin EZİCİ**
Cihat SARKIŞ***** Nurdan TUNALI***** Hülya KILIÇ*

ÖZET

Bu makalede birbirini izleyen dört farklı primer tümörü olan bir hasta takdim edilmiştir. Bu tümörlerden ikisi (rektumdaki malign melanoma ve vaginanın kötü differansiye epidermoid kanseri) östrojen reseptör (ER) pozitifliği göstermiştir. Hastanın meme ve tiroid kanseri doku örnekleri temin edilememiş, fakat bu iki tümörde de ER pozitifliği oranı yüksek olduğundan bu tümörler ER içeriği yönünden menfi olarak yorumlanamamıştır. ER pozitifliğinin aynı hastada birlikte veya birbirini izleyen birden fazla sayıdaki farklı primer tümörlerdeki önemi tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: *Östrojen reseptörü, Malign melanoma, Meme kanseri, Tiroid kanseri.*

ABSTRACT

A patient with four subsequent multiple primary tumors is presented. Two of the tumors (malignant melanoma of the rectum and poorly differentiated epidermoid carcinoma of the vagina) expressed estrogen receptor (ER) positivity. The specimens of her breast and thyroid carcinoma could not be obtained. But in view of the high frequency of ER positivity in these 2 tumors, the presence of the ER could not be excluded. The importance of the ER positivity in simultaneous or subsequent multiple primary tumors was discussed.

Key Words: *Estrogen receptor, malignant melanoma, breast cancer, thyroid carcinoma.*

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

** Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

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

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

***** Dr., Ç.Ü., Tıp Fakültesi Onkoloji Anabilim Dalı

Kabul tarihi: 31.3.1993

Introduction

Endogenous hormones probably do not initiate cancer directly but may influence carcinogenesis by activation of carcinogens or inactivation of carcinogens or alteration of the susceptibility of tissues to the initiation of cancer (Armstrong B 1982). Estrogen is the most commonly implicated hormone (Chaudhuri PK *et al.* 1985; Ueo H *et al.* 1990; Taeichi N. *et al.* 1992). The influence of estrogen on the pathophysiology of the tumor has been investigated *in vivo* and *in vitro* by several investigators (Taeichi N *et al.* 1992; Din S 1990).

It is believed that most of the actions of estrogen and antiestrogens are mediated by the estrogen receptors, since estrogen-occupied estrogen receptors normally enhance cell proliferation by increasing the production of some growth factors and protooncogenic proteins. The mechanism was firstly described in breast cancer (Horwitz KB *et al.* 1978).

One study showed that the administration of estradiol after gonadectomy significantly increased the incidence of thyroid carcinoma in castrated and ovariectomized rats (Mori M *et al.* 1990). Estrogen receptor (ER) was also detected in transplanted thyroid tumors but in not euthyroid tissues which was related to the degree of atypism of tumor cell. It was also shown that

tamoxifen slowed the growth of a human medullary carcinoma cell line and inhibited the replication of cultures of a human follicular thyroid carcinoma cell line (Weber CJ *et al.* 1990). Low frequency of ER positivity was also demonstrated in malignant melanomas by histochemical and biochemical assays (Cohen C *et al.* 1990; Walker MJ *et al.* 1991).

This findings suggest that estradiol could activate several growth factors and oncogens in the various cell lines as well as in breast cancer cells and may have an important role in the development of simultaneous or subsequent multiple primary tumors (Din S 1990; Horwitz KB *et al.* 1978; Weber CJ *et al.* 1990; Katzenellenbogen BS 1984).

In relation to the above findings, a patient with 4 subsequent malignancies is presented here.

Case report:

A 63 year-old white woman presented for evaluation of a left inguinal mass that had appeared 2 months earlier and had progressively grown. On examination, a 4X3 cm lymph node in the left inguinal region and a 1X1 cm nodule on the posterior wall of the vagina were detected. CAT scan (computed axial tomography) of the lower and upper abdomen and the thorax reveal ad no further abnormalities. Excisional biopsy specimens of these two

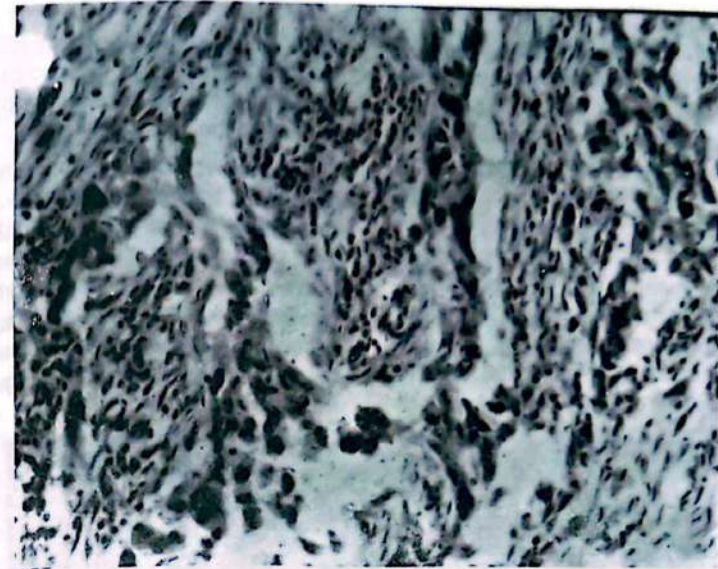


Figure 1. Tumor cells showing positive cytoplasmic estradiol staining (ABC immunoperoxidase x 375)

lesions showed a dense poorly demarcated neoplastic infiltration composed of round and fusiform epithelial cells with hyperchromatic nuclei. Staining for S-100 protein and estrogen receptor was with ABC positive in the cytoplasm of the tumor cells peroxidase technique (Figure 1). A pigmentary malignant melanoma was the final diagnosis.

She had a 16 year-history of breast cancer. A right modified radical mastectomy had been done 16 years previously. It was followed by 5000 cGy of radiotherapy for 5 weeks, but no adjuvant chemotherapy or hormonal treatment was given for The T₂N₁M₀ disease of the patient.

No steroid receptor assay has been done in the tumor tissue. She had remained well until 2 years ago when she noticed a progressively growing mass on the neck, located anteriorly which was proved to be a papillary thyroid carcinoma by histopathologic examination on september 14, 1990.

1991 she was found to have developed a 3x3 cm painless mass in the posterior wall of the vagina which was excised totally and histopathologic examination revealed a poorly differentiated carcinoma, showing desmoplastic features. On the 14th of september. There was no invasion of the rectum.

Immunohistochemically EMA (Epithelial Membrane Antigen) and keratin were positive in the tumor. One year later she presented with a mass invading the anterior wall of the rectum. The rectum, anal canal and posterior wall of the vagina, were excised and a sigmoid colostomy was done on the 11th of August 1992. Histopathologic diagnosis was an epidermoid carcinoma of the macroscopically involved region, including 10 mesenteric lymph



Figure 2. S-100 positive staining of tumor cells in seen. (ABC immunoperoxidase x 375).

nodes with reactive hyperplasia and intact surgical margins.

In view of the estrogen receptor positivity in the cytoplasm of the tumor cells, following the latest surgical intervention, the patient was

asked to bring the paraffin blocks of her vaginal, rectal, thyroid and breast tumors for the determination of ER content of the tumor cells.

ER positivity was demonstrated in her vaginal and rectal tumors, but we couldn't obtain the paraffin blocks of her breast and thyroid cancer tissues. The S-100 protein staining was also positive in her rectal tumor tissue (Figure 2). This finding led us to the diagnosis of malignant melanoma retrospectively.

Discussion

The development of second primaries after the cytotoxic chemotherapy with alkylating agents have been reported (Pitot HC 1989), but in this case there was no history

of cytotoxic chemotherapy or hormonal treatment. Following radiotherapy of epidermoid carcinoma of the skin, bone and soft tissue tumors in the radiation field have also been reported (Fry RJM 1989), but This has not occurred in this patient.

There have been several reports of the presence of multiple primaries (Flannery JT *et al.* 1985). Pigmented breast carcinoma and metastasis from breast cancer simulating the malignant melanoma have been reported (Sau P *et al.* 1989; Poiares-Baptista A *et al.* 1988). Association of malignant melanoma and breast cancer has also been observed (Schoenberg BS *et al.* 1980; Rossleigh MA *et al.* 1984). It has also been demonstrated that some simultaneous cancers occurred almost as frequently as the number of subsequent nonsimultaneous tumors and this was thought to be related with the distorted patterns of risk over time for certain sites (Flannery JT *et al.* 1985).

The estrogen receptor (ER) positivity has been demonstrated in various malignancies such as breast, thyroid, gastric, endometrial, vaginal, cervix, larynx, epithelial ovarian cancers, malignant melanoma and some soft tissue sarcomas. These findings suggest that interactions of estradiol and ER could promote the tumorigenesis in ER containing cells (Takeichi N *et al.* 1992; Cohen C *et al.* 1990; Sun KH 1989; Sudo A *et al.* 1990; Matsui M *et al.* 1989;

Ciocca DR *et al.* 1989; Masood S *et al.* 1989; Walker MJ *et al.* 1991; Din S 1990).

In this case, the patient developed 4 subsequent malignancies. The presence of ER has been demonstrated in the tumor cells of the poorly differentiated carcinoma of the vagina and malignant melanoma of the rectum. The ER positivity was reported to be in these two tumors but unfortunately we couldn't obtain the breast and thyroid tumor specimens for the evaluation of steroid receptor status.

The development of 2 different ER (+) tumors, 16 years after the diagnosis of breast cancer is a very interesting and important observation. Our data led us to be careful in the follow-up of the breast cancer patients for the possibility of the development of other ER (+) malignancies. Determination of the ER status of the second primaries also seems to be very important. If so, whether they could be prevented or treated by the use of long term tamoxifen therapy is another very important question to be considered.

REFERENCES

- Armstrong B (1982). Endocrine factors in human carcinogenesis TARC Sci Publ., (39): 193-221.
- Chaudhuri PK, Prinz R (1985). Estrogen receptor in normal and neoplastic human thyroid tissue. AM. J. Otolaryngol., 10 (5): 322-6.

- Ciocca DR, Puy CA, Fasoli LC (1989) Study of estrogen receptor, progesterone receptor and the estrogen-regulated Mr 24.000 protein in patients with carcinomas of the endometrium and cervix. *Cancer Res.*, 49 (15): 4298-304.
- Cohen C, DeRose PB, Campbell WG, Schlosnagle DC, Sgoutas D (1990) Estrogen receptor ER (status) in malignant melanoma. *Am. J. Dermatopathol.*, 12 (6): 562-4.
- Din S (1990). Measurement of nuclear DNA content of laryngeal carcinoma and determination of estrogen receptor (ER) level in laryngeal cancer cells. *Chung Hua. Erh Pi Yen Hou Ko Tsa Chih.*, 25 (6): 331-3.
- Flannery JT, Boice JD Jr, Devesa SS, Kleinerman RA, Curtis RE, Fraumeni JF Jr (1985). Cancer registration in Connecticut and the study of multiple primary Cancers, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr.*, 68: 13-24.
- Fry RJM (1989) Principles of Carcinogenesis: Physical. In Devita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (3rd ed) Lippincott Copyright, 36-148.
- Horwitz KB, McGuire WC (1978): Estrogen control of progesterone receptor in human breast cancer. Correlation with nuclear processing of estrogen receptor. *Biol Chem.*, 253:2223-8.
- Katzenellenbogen BS, Norman MJ, Eckert RC et al (1984). Bioactivities, estrogen interactions and plasminogen activator inducing activities of tamoxifen and in MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res.*, 44:112-9.
- Masood S, Heitmann J, Nuss RC, Benrubi GI (1989). Clinical correlation of hormone receptor status in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.*, 34 (1): 57-60.
- Matsui M, Kojima O, Kawakami S, Uehara Y, Takahashi T (1989). Correlation between estrogen receptor in gastric cancer tissue and survival in patients with gastric cancer: preliminary report. *Nippon Geka Gakkai Zasshi.*, 90 (8): 1288.
- Mori M, Naito M, Watanabe H, Takeichi N, Dohi K, Ito A (1990). Effects of sex difference, gonadectomy and estrogen on N-methyl-N-nitrosurea induced rat thyroid tumors. *Cancer Res.*, 50 (23): 7662-7.
- Pitot HC (1989). Principles of Carcinogenesis chemical. In Devita VTJR, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Cancer: Principles and Practice of Oncology* (3rd ed) Lippincott Copyright, 116-35.
- Poiars-Baptista A, De Vasconcelos AA (1988). Cutaneous pigmented metastasis from breast carcinoma simulating malignant melanoma. *Int. J. Dermatol.*, 27 (2): 124-5.
- Rossleigh MA, McCarthy WH, Morris JG (1981). Coincidental diagnosis of clinically undetectable primary breast carcinoma with a gallium-67 study performed for assessment of spread of malignant melanoma. *Aust N Z J Surg.*, 54 (4): 391-2.
- Sau P, Solis J, Lupton GP, James WD (1989). Pigmented breast carcinoma. A clinical and histopathologic simulator of malignant melanoma. *Arch Dermatol.*, 125 (4): 536-9.
- Schoenberg BS, Christine BW (1980). Malignant melanoma associated with breast cancer. *South Med.J.*, 73 (11): 1493-7.
- Suda A, Sato T, Watanabe Y, Yamakawa M, Imai Y (1990). Immunohistochemical study of steroid hormones and estrogen binding assay in malignant soft tissue tumors. *Nippon Seike-Igeka Gakkai Zasshi*, 64 (9): 814-23.
- Sun KH (1989). Estrogen receptors in patients with brain tumors. *Chung Hua Wai Ko Tsa Chih*, 27 (5): 299-318.
- Takeichi N, Ito H, Haruta R, Matsuyama T, Dohi K, Tahara E (1992). Relation between estrogen receptor and malignancy of thyroid cancer. *Jpn. Cancer Res.*, 82 (1): 19-22.
- Ueo H, Matsuoka H, Sugimachi K, Kuwano H, Mori M, Akiyoshi T (1990). Inhibitory effects of estrogen on the growth of a human esophageal carcinoma cell line. *Cancer Res.*, 50 (22): 7212-5.
- Walker MJ, Ronan SA, Han MC, Beattie CW, Das Gupta TK (1991). Interrelationship between histopathologic characteristics of melanoma and estrogen receptor status. *Cancer*, 58 (1): 184-8.
- Weber CJ, Marvin M, Krekun S et al (1990). Effects of tamoxifen and somatostatin analogue on growth of human medullary, follicular and papillary thyroid carcinoma cell lines; tissue culture and nude mouse xenograft studies. *Surgery*, 108 (6): 1065-71.

**FARELERDE KİMYASAL VE ELEKTRİKSEL OLARAK
GELİŞTİRİLEN KONVÜLSİYON OLGULARI ÜZERİNE
DİLTIAZEMİN ETKİLERİ**

**THE EFFECTS OF DILTIAZEM ON CHEMICALLY AND
ELECTRICALLY-INDUCED SEIZURES IN MICE**

Nuran ÖĞÜLENER* Ergin ŞİNGİRİK** Şerare ATÇI ****
Fazilet AKSU*** Firuz BAYSAL***

ÖZET

Çalışmada farelerde kimyasal ve elektriksel uyarı ile oluşturulan konvülsiyonlar üzerinde bir kalsiyum kanal blokörü olan diltiazem muhtemel etkinliği değerlendirildi. Farelerde kimyasal konvülsiyon oluşturmak için striknin 1.5, 2 ve 3 mg/kg ve pentilentetrazol 85, 100 ve 150 mg/kg dozlarında s.c. olarak uygulandı. Ayrıca elektriksel konvülsiyon oluşturmak için farelere şiddeti tedricen artırılan doğru akım verildi ve konvülsiyonların görüldüğü eşik akım şiddeti saptandı. Kimyasal ve elektriksel olarak hasıl edilen konvülsiyonlar üzerinde 5, 20, 40, 80, 100 ve 120 mg/kg diltiazem etkileri araştırıldı. Diltiazem, kimyasal ve elektriksel konvülsiyonlar üzerinde

doza bağımlı olarak konvülsiyonları değiştirici etkileri olduğu saptandı.

Anahtar Sözcükler: *Fare, Diltiazem, Striknin, Pentilentetrazol, ECS, Konvülsiyon.*

ABSTRACT

In this study, the possible effects of diltiazem, a calcium channel blocker have been tested for the convulsant activity elicited by chemical substances (strychnine and pentylenetetrazole) and by electroshock in mice. The doses of strychnine which were chosen for this purpose were 1.5, 2 and 3 mg/kg, whereas pentylenetetrazole were given in the doses of 85, 100

* 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., Ç.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 5.4.1993

and 150 mg/kg. Subcutaneous administration was preferred. The electroshock was evoked by means of a current transmitter producing a square wave (60 Hz, 0.2 s and 0.4 ms) and the threshold of electroshock seizures were determined in control and diltiazem treated animals. Diltiazem was administered intraperitoneally. Diltiazem effected the convulsant activity induced by chemical agents or electrical current in a dose dependent manner.

Key Words: *Mouse, Diltiazem, Strychnine, Pentylentetrazole, ECS, Convulsion.*

Giriş

Kalsiyum iyonunun ve kalsiyum kanallarının çeşitli epileptik ajanların oluşturduğu konvülsiyonlarda rol oynayabilecekleri literatürde kaydedilmiştir (Wong ve Prince 1978). Flunarizin ve dihidropiridin bileşiklerinin sıçan ve tavşanda pentilentetrazol (Popoli ve ark. 1988), farede odijojenik (De Sarro ve ark. 1988) stimülasyonla oluşturulan tonik tutankları bloke ettikleri gösterilmiştir. Fenitoin ve karbamazepinle yapılan *in vitro* çalışmalar, nöronal kalsiyum kanal blokajının tutarıkları önlemedeki önemini ortaya koymuştur (Sohn ve Ferrendelli 1976; Greenberg ve ark. 1984). Sıçanlarda metrazol, bikukulin veya kortekse uygulanan penisilin ile oluşturulan konvülsiyon modellerin-

de verapamil, nisoldipin ve diğer bazı kalsiyum kanal blokörlerinin anti-konvülsan etkinlikleri gösterilmiştir (Kazda ve ark. 1980; Walden ve ark. 1984; Wauqueir ve ark. 1985).

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinin antikonvülsan etkiye sahip yeni bir ilaç grubu olabileceği görüşünü destekleyen bulgular elde edilmiştir (Meyer ve ark. 1986; Meyer ve ark. 1987; Ots ve ark. 1987; De Sarro ve ark. 1988). Diğer yandan sıçanda benzotiazepin türevi kalsiyum kanal blokörü olan diltiazemin yüksek dozlarda konvülsan etkisi gösterilmiştir (Popoli ve ark. 1991). Aynı maddenin farede odijojenik tutarıklar üzerinde antikonvülsan etkisi olduğu da müşahade edilmiştir (De Sarro ve ark. 1988).

Çalışmamızın amacı bu çelişkili bulgular muvacehesinde kimyasal ve elektriksel uyarı ile farede oluşturulacak konvülsiyonlar üzerinde diltiazemin etkisini araştırmak idi.

Materyal ve Metod

Deneylerde Adana Hayvan Hastalıkları Araştırma Enstitüsünden temin edilen 25-30 g ağırlığında her iki cinsten seçilen sağlıklı beyaz fareler kullanıldı. Her fare ayrı ayrı kavanozlara (beyaz, akrilik plastik, 16x20 cm) konuldu. Kullanılan farelerde nörolojik bozukluk bulunup bulunmadığı Rota-Rod (Ugo-Basil) cihazı kullanılarak değerlendirildi. Bu amaçla fareler 16 r.p.m. de dönen bir silindir

üzerinde 5 dakika süre ile bırakılarak düşme zamanları saptandı. Bu süre içinde düşmeden kalan fareler deneye alındı.

Deneylerde kimyasal veya elektriksel uyarı ile konvülsiyonlar oluşturuldu. Kimyasal konvülsiyon hasıl etmek için pentilentetrazol ve striknin maddeleri kullanıldı. Bu amaçla 85, 100 ve 150 mg/kg pentilentetrazol ve 1,5, 2 ve 3 mg/kg striknin cilt altına (s.c.) injekte edildi. Her doz için ayrı grup oluşturuldu. Elektriksel uyarı için kare dalga üreten ECT UNIT 7801 (Ugo Basile) cihazı kullanıldı. Şok sırasında frekans 60 Hz, akım süresi 0.2 sn ve puls genişliği 0.4 ms olmak üzere sabit tutuldu. İlk akım verilmeden önce cihazın elektrodları farenin kulaklarına takıldı ve elektroşok uygulandı. Kontrol deneylerinde elektriksel uyarı 30 mA'den başlayarak 15 dakika ara ile akım şiddeti 5'er mA artırılarak yapıldı ve böylece fleksiyon ve tonik konvülsiyonların görüldüğü eşik akım şiddeti değeri saptandı. Aynı uygulama ilaçlı gruplarda da yapıldı.

Kalsiyum kanal blokörü olan diltiazemin antikonvülsan etkinliğini test etmek için farelere kimyasal konvülsan madde veya elektriksel uyarı verilmeden 45 dakika önce diltiazem 5, 20, 40, 80, 100 veya 120 mg/kg dozlarında intraperitoneal (i.p.) olarak injekte edildi.

Konvülsan maddelerin verildiği kontrol gruplarında ve konvülsan maddelerin diltiazem ile birlikte uygulandığı gruplarda oluşan latent süre,

klonik hareketlerin ve tonik konvülsiyonların devam süreleri ve ölüm görülene kadar geçen süreler değerlendirildi. Elektriksel konvülsiyonlarda ise tonik konvülsiyonun ve klonik hareketlerin beraber görüldüğü eşik akım şiddeti, inisiyal fleksiyonun ve tonik konvülsiyonların devam süreleri saptanarak diltiazemin antikonvülsan etkinliği değerlendirildi. Elde edilen bulguların ortalamaları ve \pm SE'leri Casio fx-5500 L Scientific Calculator ile hesaplanarak grafikleri "Harward Graphics" programı kullanılarak bilgisayar aracılığı ile çizildi. Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesinde Student-t testi kullanıldı.

Deneylerde uygulanan pentilentetrazol, striknin ve diltiazem Sigma firmasından temin edildi. Bu maddeler distile suda eritilerek hazırlandı. Diltiazem ve pentilentetrazol solüsyonları ışık ve sıcaktan etkilenip bozulduğu için günlük olarak hazırlanması tercih edildi; ayrıca kullanım sırasında ışıktan korundu ve buzdolabında muhafaza edildi.

Bulgular

Striknin Uygulaması ile Oluşturulan Kontrol Grubu. Striknin 1,5, 2 veya 3 mg/kg dozunda s.c. uygulandığı zaman konvülsif hareketlerin ortaya çıktığı döneme kadar geçen süre boyunca fareler yalanma, kaşınma, koklama, sürekli çene hareketleri, hiperaktivite, kuyruğun dikleşmesi (Straub Kuyruğu) ve kısa süreli ani sıçramalar gibi bir takım be-

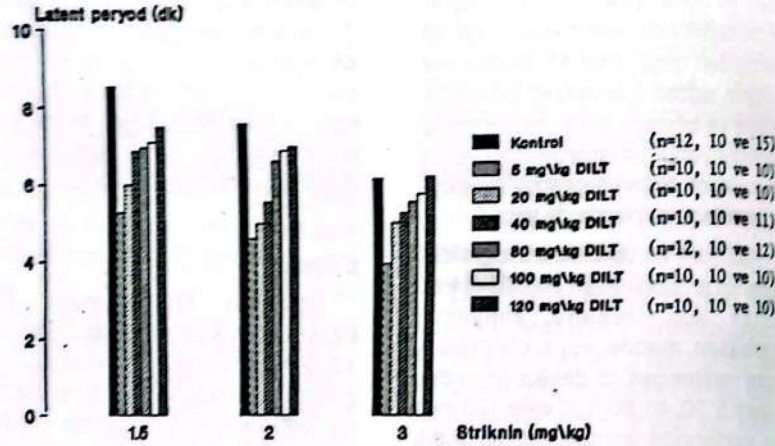
Tablo 1. Deneylerde gözlemlenen ölüm yüzdeleri (% ölüm)

İlaç	Doz (mg/kg)	Kontrol	Diltiazem Dozları (mg/kg)					
			5	20	40	80	100	120
Striknin	1.5	100	100	100	100	100	100	100
Striknin	2	100	100	100	100	100	100	100
Striknin	3	100	100	100	100	100	100	100
PTZ	85	100	100	100	100	100	80*	50*
PTZ	100	100	100	100	100	100	100	100
PTZ	150	100	100	100	100	100	100	100
ECS	-	0	0	0	0	0	0	0

İritler sergilediler. Bunları klonik hareketler ve tonik konvülsiyon izledi. Uygulanan striknin dozlarının tümü tonik konvülsiyon sonucu farelerin ölümlerine neden oldu (Tablo 1). Latent periyod sırasında hasıl olan hare-

ketlerin kantitatif değerlendirilmesi yapılmadı. Latent periyod doz artırıldıkça doza bağımlı bir şekilde kısalma gösterdi (Şekil 1).

Pentilentetrazol uygulaması ile oluşturulan kontrol grubu. Pentilen-



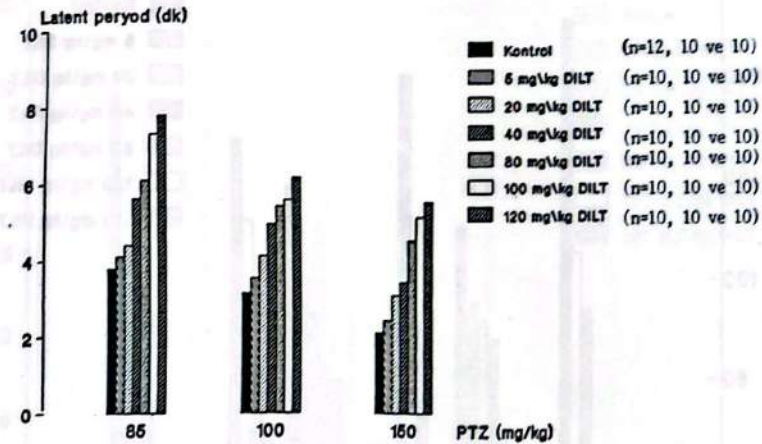
Şekil 1. Diltiazemin striknin ile oluşturulan konvülsiyonların latent periyodu üzerine etkileri. n'ler sırasıyla 1.5, 2 ve 3 mg/kg striknin dozlarının kullanıldığı deney gruplarında her deney grubu için değerlendirilen deney hayvanı sayısını göstermektedir

tetrazol 85, 100 ve 150 mg/kg dozlarında uygulandığı zaman strikninde olduğu gibi benzer etkilerin gelişmesine ve sonuçta farelerin tamamının ölümüne neden oldu (Tablo 1). Latent periyod sırasında görülen hareketlerin kantitatif değerlendirilmesi yapılmadı. Latent periyod doz artışına bağımlı olarak kısalma gösterdi (Şekil 2).

Elektriksel uyarı uygulaması ile oluşturulan kontrol grubu. Eşik dozda elektriksel uyarının uygulandığı farelerde irade dışı sıçramaları inisiyal tonik fleksiyon ardından tonik ekstansiyon izledi. Müteakiben, klonik hareketler gözlemlendi. Bu deney grubunda hiç bir farede ölüm müşahade edilmedi (Tablo 1).

Diltiazemin striknin ile oluşturulan konvülsiyonların latent periyodu üzerine etkileri. Strikninin kontrol grubunda 1.5, 2 veya 3 mg/kg dozlarından sonra konvülsif hareketlerin başlamasına kadar geçen süre sırası ile 8.54 ± 0.36 , 7.6 ± 0.26 ve 6.2 ± 0.18 dk idi. Rakamlar doza bağımlılığın mevcudiyetini ortaya koyuyordu. Diltiazem uygulanan gruplarda 5 ve 20 mg/kg diltiazem dozları latent periyodu bir miktar kısalttı ($p < 0.01$); ancak daha yüksek dozlarda latent periyod değerleri kontrol değerlerine göre anlamlı bir fark arz etmedi (Şekil 1).

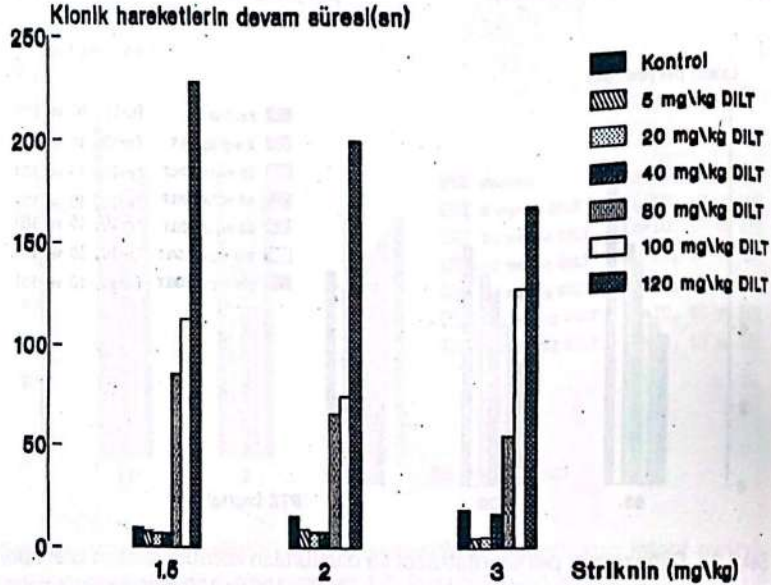
Diltiazemin pentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonların latent periyodu üzerine etkileri. Pentilen-



Şekil 2. Diltiazemin pentilentetrazol ile oluşturulan konvülsiyonların latent periyodu üzerine etkileri. n'ler sırası ile 85, 100 ve 150 mg/kg pentilentetrazol dozlarının kullanıldığı deney gruplarında her deney grubu için değerlendirilen deney hayvanı sayısını göstermektedir. PTZ: Pentilentetrazol

tetrazol kontrol grubunda 85, 100 ve 150 mg/kg dozlarından sonra konvülsif hareketlerin başlamasına kadar geçen süre sırası ile 3.79 ± 0.14 , 3.12 ± 0.19 ve 2.10 ± 0.19 dk idi. Rakamlar doza bağımlılığın mevcudiyetini sergilemekte idi. Diltiazem uygulanan gruplarda bu sürenin bütün pentilentetrazol dozlarında diltiazemin dozuna bağımlı olarak artışlar gösterdiği müşahade edildi (Şekil 2). 20 mg/kg dozundan başlamak üzere bu artışların kontrol gruplarına göre signifikan olduğu ($p < 0.001$) saptandı.

Striknin ve pentilentetrazol uygulamasını izleyen latent periyod süresince farelerde ortaya çıkan hare-



Şekil 3. Diltiazemin strikнин ile oluşturulan klonik hareketler üzerine etkileri

ketler ve davranış bozuklukları diltiazemin yüksek dozları (100 ve 120 mg/kg) ile suprese oldu. Diltiazemin bu dozları hayvanlarda sakinleşme hasıl etti ve karın kaslarında gözle görülebilen gevşemelere neden oldu.

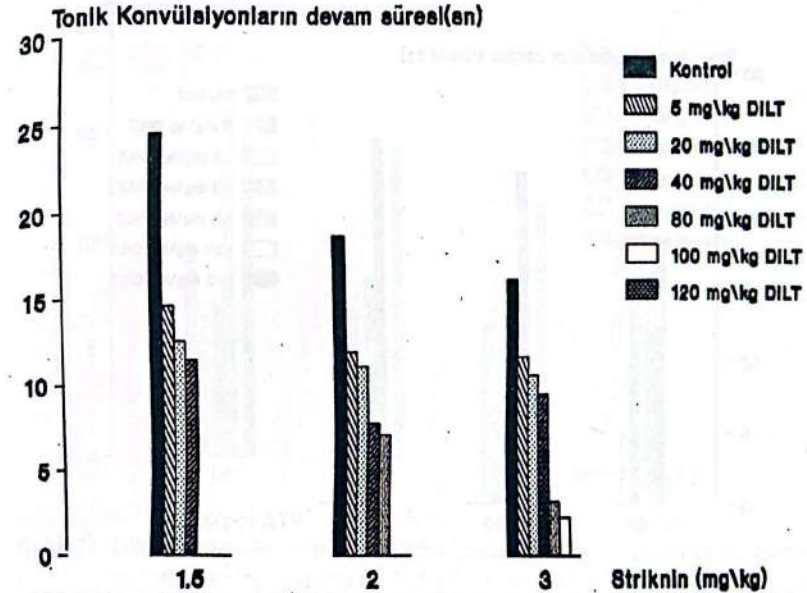
Diltiazemin strikнин ile oluşturulan klonik hareketler ve tonik konvülsiyon üzerine etkileri. Strikninin yukarıda bahsedilen dozları uygulandığında latent periyodu takiben klonik hareketlerin oluştuğu, bunların devam sürelerinin sırası ile 9.58 ± 0.28 , 15.8 ± 0.77 ve 19.58 ± 0.92 sn olduğu saptandı. Aynı sürelerin diltiazemin 80 mg/kg dozlarından itibaren anlamlı bir şekilde ($p < 0.001$) uzadığı müşahade edildi (Şekil 3). Strikninin

kullanılan dozları ile oluşan tonik konvülsiyon süreleri ise sırası ile 24.5 ± 4.32 , 18.6 ± 3.40 ve 16.3 ± 1.06 sn olarak saptandı ve bu süreler diltiazemin kullanılan tüm dozlarından sonra anlamlı olarak (< 0.01 ve $p < 0.001$) kısaldı (Şekil 4). 120 mg/kg dozları ile tonik konvülsiyonlar tamamen önlemlendi.

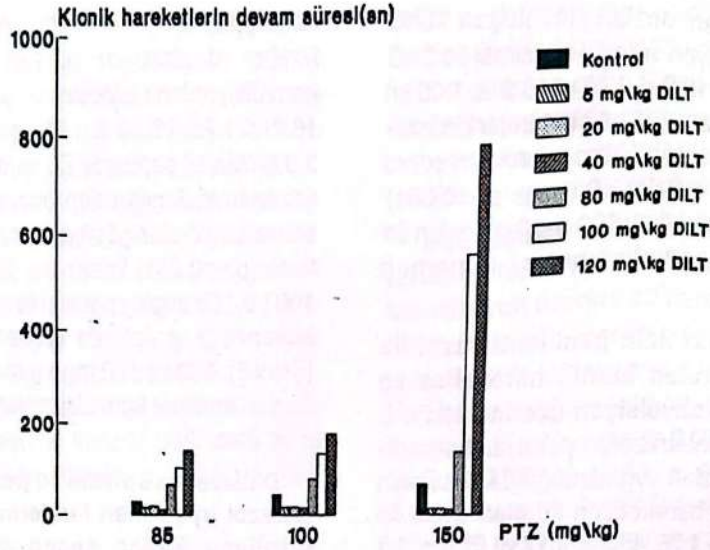
Diltiazemin pentilentetrazol ile oluşturulan klonik hareketler ve tonik konvülsiyon üzerine etkileri. Pentilentetrazolun yukarıda bahsedilen dozları uygulandığında hasıl olan klonik hareketlerin süreleri sırası ile 28.2 ± 1.75 , 45.3 ± 4.17 ve 67.9 ± 8.8 sn idi. Aynı sürelerde diltiazemin 80 mg/kg dozundan itibaren anlamlı olarak ($p < 0.001$) uzamalar müşahade

edildi (Şekil 5). Pentilentetrazolun kullanılan dozları ile oluşan tonik konvülsiyonların süreleri ise sırası ile 16.7 ± 1.75 , 23.20 ± 1.70 ve 25.2 ± 3.3 sn olarak saptandı. Bu süreler diltiazemin kullanılan tüm dozlarından sonra kısalmalar gösterdi; ancak anlamlı ($p < 0.001$) kısalmalar özellikle 100 ve 150 mg/kg pentilentetrazolun kullanıldığı gruplarda gözlemlendi (Şekil 6). 100 ve 120 mg/kg diltiazem dozları ile tonik konvülsiyonlar tamamen önlemlendi.

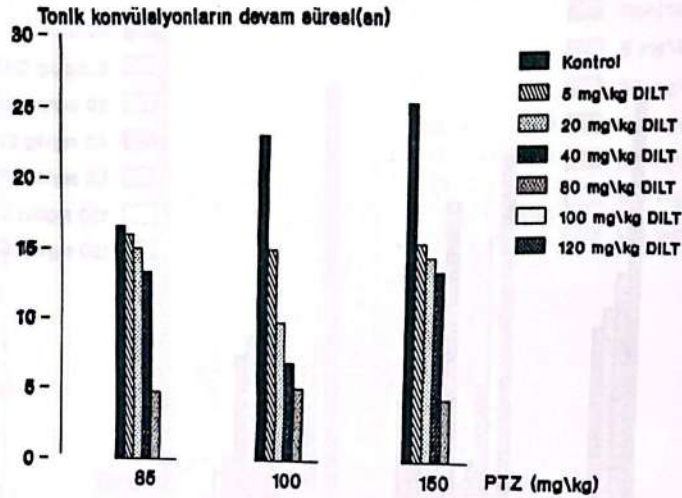
Diltiazemin strikнин ve pentilentetrazol uygulanan farelerin ölüm görülene kadar geçen yaşam süreleri üzerine etkileri. Strikninin uygulandığı andan ölümün görüldüğü ana kadar geçen zaman



Şekil 4. Diltiazemin strikнин ile oluşturulan tonik konvülsiyonlar üzerine etkileri



Şekil 5. Diltiazemin pentilentetrazol ile oluşturulan klonik hareketler üzerine etkileri. PTZ: Pentilentetrazol



Şekil 6. Diltiazemin pentilentetrazol ile oluşturulan tonik konvülsiyonlar üzerine etkileri. PTZ: Pentilentetrazol

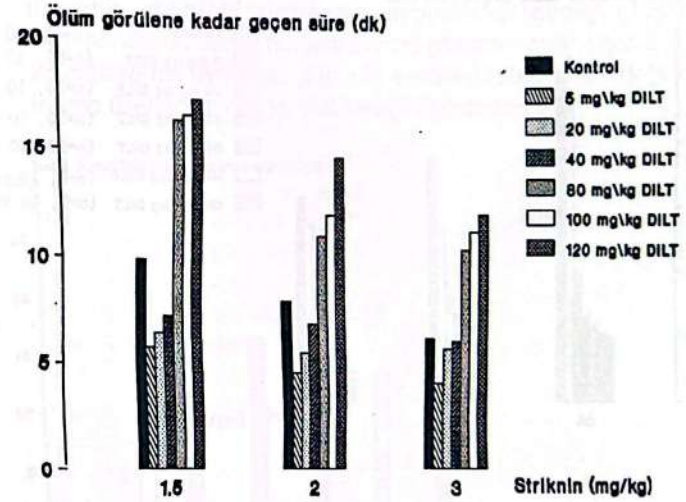
dilimi kullanılan strikinin dozlarına göre sırası ile 9.87 ± 0.80 , 7.93 ± 0.26 ve 6.16 ± 0.21 dk olarak saptandı. Bu değerler diltiazem uygulanan gruplarda diltiazemin küçük dozları bir miktar azalma göstermekle beraber 80 mg/kg diltiazemin dozlarından itibaren anlamlı ($p < 0.001$) artışlar gösterdi (Şekil 7).

Pentilentetrazol uygulandığı andan ölümün görüldüğü ana kadar geçen zaman dilimi kullanılan pentilentetrazol dozlarına göre sırası ile 10.15 ± 1.25 , 8.7 ± 0.65 ve 5.5 ± 0.34 dk olarak saptandı. Bu değerler diltiazemin uygulandığı gruplarda diltiazemin küçük dozlarında anlamlı olarak

etkilenmemekle birlikte 80 mg/kg diltiazem dozundan itibaren anlamlı ($p < 0.001$) ölçüde artışlar gösterdi (Şekil 8).

Strikinin ve pentilentetrazol konvülsiyonlarında diltiazem ölüm görülene kadar geçen süreyi uzatmakla beraber bu madde strikinin tüm dozlarında hasıl olan % 100 ölüm oranlarını değiştirmede; ancak 85 mg/kg pentilentetrazolun uygulandığı gruplarda 100 ve 120 mg/kg'lık diltiazem dozları ölüm oranlarını sırası ile % 80 ve % 50 azaltmayı başarmıştı (Tablo 1).

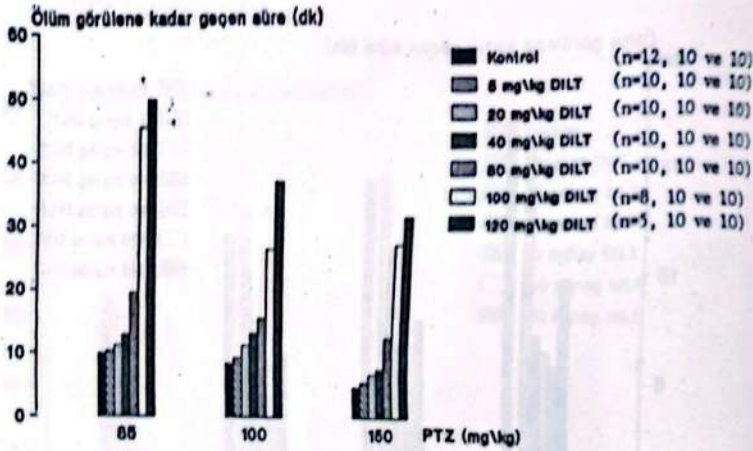
Diltiazemin elektriksel konvül-



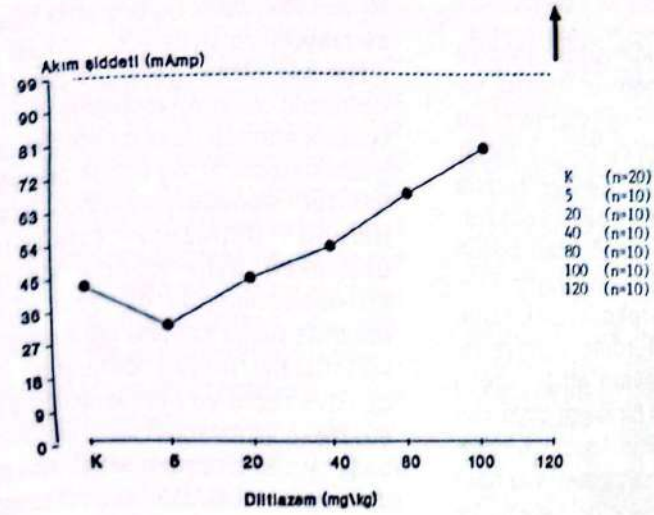
Şekil 7. Diltiazemin strikinin uygulanan farelerin ölüm görülene kadar geçen yaşam süreleri üzerine etkileri. n'ler sırasıyla 1.5, 2 ve 3 mg/kg strikinin dozlarının kullanıldığı deney gruplarında her deney grubu için değerlendirilen deney hayvanı sayısını göstermektedir.

siyonlar üzerine etkisi. Diltiazem elektriksel uyarının uygulandığı farelerde mA olarak değerlendirilen eşik akım şiddetinin 5 mg/kg dozunda uygulandığı grupta kontrol grubunun değerlerine (42.75 ± 0.36) göre bir miktar azalmasına neden oldu. Bu dozu izleyen daha büyük dozların uygulandığı deney gruplarında tedricen bir artış müşahade edildi. 40 mg/kg diltiazem dozundan itibaren doza bağımlı anlamlı (<0.001) artışların hasil olduğu gözlemlendi (Şekil 9). 120 mg/kg diltiazem dozunda ise en yüksek akım şiddetinde (99mAmp) bile konvülsiyon oluşmadığı için eşik

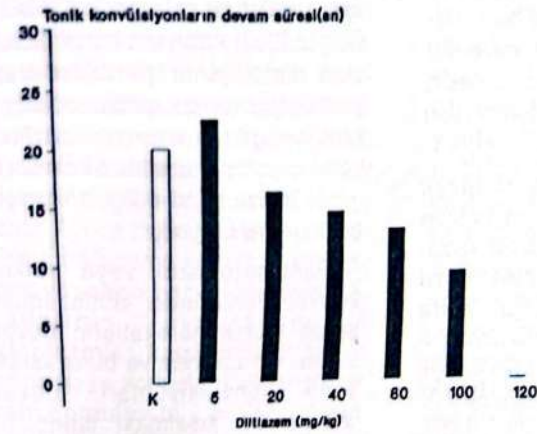
akım şiddetini belirlemek mümkün olmadı. Tonik konvülsiyonların devam süresi 5 mg/kg diltiazem dozunda kontrol değerine (20.25 ± 1.47 sn) göre bir miktar uzama gösterdi. Bunu izleyen diğer dozlarda devam süresi tedricen azaldı (Şekil 10). Azalan değerler kontrol değerlerinden anlamlı ($p < 0.001$) olarak farklı idi. 120 mg/kg diltiazem dozunda ise tonik konvülsiyonların devam süresi elektriksel uyarı ile tonik konvülsiyon hiç oluşmadığı için saptanamadı.



Şekil 8. Diltiazemin pentilentetrazol uygulanan farelerin ölüm görülene kadar geçen yaşam süreleri üzerine etkileri. n'ler sırasıyla 85, 100 ve 150 mg/kg pentilentetrazol dozlarının kullanıldığı deney gruplarında her deney grubu için değerlendirilen deney hayvanı sayısını göstermektedir. PTZ: Pentilentetrazol



Şekil 9. Diltiazemin elektriksel uyarının uygulandığı farelerde konvülsiyonların oluştuğu eşik akım şiddeti üzerine etkisi. n'ler kontrol (K) grubu ve diltiazemin muhtelif dozlarının uygulandığı deney gruplarında değerlendirilen deney hayvanı sayısını göstermektedir. I işareti 120 mg/kg diltiazemin uygulandığı grupta elektriksel akımın eşik değerinin 99 mAmp üzerinde bir değer olabileceğini göstermektedir



Şekil 10. Diltiazemin elektriksel olarak oluşturulan tonik konvülsiyonların devam süresi üzerine etkisi. K: kontrol

Tartışma

Çalışmamızda konvülsan madde olarak kullanılan pentilentetrazol ve striknin daha önce yapılan bir çalışmada (O'Neill ve Bolger 1988) müşahede edilene benzer tarzda gayri iradi hareketlere neden oldular. Her iki madde kullanıldıkları bütün dozlarda belirli bir latent periyodu takiben klonik hareketler ve tonik konvülsiyon oluşturdular. Ancak latent periyodun devam ettiği sürece değişik karakterde bir takım gayri iradi hareketlerin (yalanma, kaşınma, koklama, sürekli çene hareketleri v.s.) hasil olması da dikkat çekicidir. Latent periyod sırasında ortaya çıkan bu karakteristik görünümün tesirin yavaş yavaş yerleşmeye başladığının işaretleridir. Bu safha aşıldıktan sonra klonik hareketler ve tonik konvülsiyon dönemleri gelmekte ve nihayet terminal safhaya yani ölüm dönemine ulaşılmaktadır; diğer bir deyişle klonik hareketler ve bunları izleyen tonik konvülsiyonlar irreversibl değişikliklerin habercisi olmaktadır; zira kimyasal uyaranların tüm dozları ölümle sonuçlanmaktadır.

Latent periyodun süresi gerek pentilentetrazol ve gerekse striknin kullanılması halinde doza bağımlı olarak değişmektedir; ilacın dozu artırıldıkça sözkonusu süre kısalmaktadır. Doza bağımlı olma durumu farmakolojik veya toksikolojik bir olay için tipik bir görünümdür.

Latent periyod süresince gözlemlenen gayri iradi hareketler diltiazemin ancak yüksek dozları ile etki-

lenebildiler, fakat bu dozlarda sürekli sedasyon ve uyuşukluk olması ve çizgili kas felcinin geliştiğini gösteren belirtilerin oluşması etkileşmenin non-spesifik karakterde olabileceğini akla getirmektedir. İlginç olarak pentilentetrazol konvülsiyonlarında latent periyod diltiazem tarafından uzatılırken aynı madde striknin konvülsiyonlarında özellikle küçük dozlarda bahis konusu parametrede kısaltmalara neden olmuştur. Bu durum striknin ve pentilentetrazol'un etki mekanizmalarının farklı olmasına bağlı olabilir. Zira pentilentetrazol stimulan etkisini GABA-benzodiazepin reseptör kompleksini bloke ederek yapmakta, striknin ise GABA ile etkileşmeden postsinaptik glisin reseptörleri ile kenetlenmiş fonksiyonel bir birim olan klorür kanallarını bloke etmek suretiyle glisin etkisini antagonize ederek tesir mekanizmasını oluşturmaktadır (Kayaalp 1990). Farelerde yapılan bir çalışmada (O'Neill ve Bolger 1989) kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin pentilentetrazol konvülsiyonlarında antikönvülsan etkinlik gösterirken, striknin konvülsiyonlarında etkisiz kalması da görüşümüzü teyid edici istikamette bir deneysel bulgudur.

Pentilentetrazol veya striknin konvülsiyonlarında diltiazemden sonra klonik hareketlerin devam sürelerinin uzaması ve buna karşılık tonik konvülsiyonların devam sürelerinin kısaltması ilginç bir görünüm arz etmektedir. Bu bulgu konvülsiyon olgusunda klonik hare-

ketlerden tonik konvülsiyona geçiş olayını bu maddenin zorlaştırdığını akla getirebilir. Saptanan sonuncu etkinlik hayvanı kimyasal etkiye karşı koruyabilen bir özellik olabilir. Diğer yandan klonik hareketlerden tonik konvülsiyona geçişin uzaması ve tonik konvülsiyon süresinin kısaltması ölüm oranının düşmesine de neden olabilir. Nitekim 85 mg/kg ile hasil olan pentilentetrazol konvülsiyonlarında diltiazemin yüksek dozlarından sonra ölüm oranında azalma müşahede edilmiştir.

Elektriksel uyarı ile oluşan klonik hareketler ve tonik konvülsiyonlarda değerlendirilen parametreler matematiksel olarak daha tutarlı değerler sergilediler. Bu durum elektriksel uyarıların hasil ettiği hareketlerin temelinde yatan mekanizmaların kimyasal uyarı ile oluşanlara göre nisbeten daha az kompleks olmalarına bağlı olabilir. Diğer yandan kimyasal veya elektriksel olsun değişik tipteki konvülsiyonların oluş mekanizmalarına nöronlardaki kalsiyum kanal akımlarının katkısının kalitatif ve kantitatif farklılıklar arzemesi mümkündür. Bu konunun daha ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca sıçan beyinde dihidropiridin bağlanma yerlerinin saptanması ve voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonunun sitoplazmik kalsiyum düzeyini artırması ve sonuçta nörotransmitter salıverilmesinin hızlandırıldığının gösterilmesi (Middlemiss ve Spedding 1985); bir başka çalışmada

(Meyer ve ark. 1986) ise dihidropiridin türevi olan nimodipinin elektriksel olarak hasil edilen tutarıkları doza bağımlı olarak deprese etmesi ve verapamilin ise aynı olguda tesirsiz kalması gibi deneysel bulgular konunun ilgiye değer olabileceğini telkin etmektedir. Benzer sonuçların elde edildiği başka çalışmalar da vardır. Pentilentetrazol (Popoli ve ark. 1983) ve odiyojenik (De Sarro ve ark. 1988) uyarının hasil ettiği tonik tutarıkları kalsiyum kanal blokörlerinin önlediği bildirilmiştir. Kalsiyum kanallarının fonksiyonlarının bazı konvülsan maddeler tarafından modüle edilmesinin tutarıkların oluşmasında ve post-iktal kompensatuvar işlemlerde önemli olabileceği de kaydedilmiştir (Weissman ve Bolger 1987).

Elektriksel uyarı ile oluşan konvülsiyonların ölüm ile sonuçlanmaması bu tür bir uyarının kimyasal uyarıya göre etkilerinin daha kolay düzelebileceğini ve dolayısıyla daha tolere edilebilir bir özelliğe sahip olabileceğini telkin etmektedir. Ancak bu varsayımın histokimyasal yöntemler ve nöronlardaki değişiklikleri saptamaya yönelik diğer metodlar kullanılarak araştırılmasına ve doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Dikkate değer bir bulgu diltiazemin küçük dozda (5 mg/kg) elektriksel konvülsiyonda eşik akım şiddetini düşürmesidir. Bu durumu elektriksel uyarda konvülsiyonu kolaylaştırıcı bir etki olarak düşünebiliriz. Diltiazemin bu özelliği kimyasal yapısına bağlı olabilir. Tavşanda yapılan bir

Tartışma

Çalışmamızda konvülsan madde olarak kullanılan pentilentetrazol ve striknin daha önce yapılan bir çalışmada (O'Neill ve Bolger 1988) müşahede edilene benzer tarzda gayri iradi hareketlere neden oldular. Her iki madde kullanıldıkları bütün dozlarda belirli bir latent periyodu takiben klonik hareketler ve tonik konvülsiyon oluşturdular. Ancak latent periyodun devam ettiği sürece değişik karakterde bir takım gayri iradi hareketlerin (yalanma, kaşınma, koklama, sürekli çene hareketleri v.s) hasil olması da dikkat çekicidir. Latent periyod sırasında ortaya çıkan bu karakteristik görünümler tesirin yavaş yavaş yerleşmeye başladığının işaretleridir. Bu safha aşıldıktan sonra klonik hareketler ve tonik konvülsiyon dönemleri gelmekte ve nihayet terminal safhaya yani ölüm dönemine ulaşılmaktadır; diğer bir deyişle klonik hareketler ve bunları izleyen tonik konvülsiyonlar irreversibl değişikliklerin habercisi olmaktadır; zira kimyasal uyarıların tüm dozları ölümle sonuçlanmaktadır.

Latent periyodun süresi gerek pentilentetrazol ve gerekse striknin kullanılması halinde doza bağımlı olarak değişmektedir; ilacın dozu artırıldıkça sözkonusu süre kısalmaktadır. Doza bağımlı olma durumu farmakolojik veya toksikolojik bir olay için tipik bir görünümdür.

Latent periyod süresince gözlemlenen gayri iradi hareketler diltiazemin ancak yüksek dozları ile etki-

lenebildiler, fakat bu dozlarda sürekli sedasyon ve uyuşukluk olması ve çizgili kas felcinin geliştiğini gösteren belirtilerin oluşması etkileşmenin non-spesifik karakterde olabileceğini akla getirmektedir. İlginç olarak pentilentetrazol konvülsiyonlarında latent periyod diltiazem tarafından uzatılırken aynı madde striknin konvülsiyonlarında özellikle küçük dozlarda bahis konusu parametrede kısaltmalara neden olmuştur. Bu durum striknin ve pentilentetrazol'un etki mekanizmalarının farklı olmasına bağlı olabilir. Zira pentilentetrazol stimulan etkisini GABA-benzodiazepin reseptör kompleksini bloke ederek yapmakta, striknin ise GABA ile etkileşmeden postsinaptik glisin reseptörleri ile kenetlenmiş fonksiyonel bir birim olan klorür kanallarını bloke etmek suretiyle glisin etkisini antagonize ederek tesir mekanizmasını oluşturmaktadır (Kayaalp 1990). Farelerde yapılan bir çalışmada (O'Neill ve Bolger 1989) kalsiyum kanal blokörü olan nimodipinin pentilentetrazol konvülsiyonlarında antikönvülsan etkinlik gösterirken, striknin konvülsiyonlarında etkisiz kalması da görüşümüzü teyid edici istikamette bir deneysel bulgudur.

Pentilentetrazol veya striknin konvülsiyonlarında diltiazemden sonra klonik hareketlerin devam sürelerinin uzaması ve buna karşılık tonik konvülsiyonların devam sürelerinin kısaltması ilginç bir görünüm arz etmektedir. Bu bulgu konvülsiyon oluşunda klonik hare-

ketlerden tonik konvülsiyona geçiş olayını bu maddenin zorlaştırdığını akla getirebilir. Saptanan sonuncu etkinlik hayvanı kimyasal etkene karşı koruyabilen bir özellik olabilir. Diğer yandan klonik hareketlerden tonik konvülsiyona geçişin uzaması ve tonik konvülsiyon süresinin kısaltması ölüm oranının düşmesine de neden olabilir. Nitekim 85 mg/kg ile hasil olan pentilentetrazol konvülsiyonlarında diltiazemin yüksek dozlarından sonra ölüm oranında azalma müşahade edilmiştir.

Elektriksel uyarı ile oluşan klonik hareketler ve tonik konvülsiyonlarda değerlendirilen parametreler matematiksel olarak daha tutarlı değerler sergilediler. Bu durum elektriksel uyarıların hasil ettiği hareketlerin temelinde yatan mekanizmaların kimyasal uyarı ile oluşanlara göre nisbeten daha az kompleks olmalarına bağlı olabilir. Diğer yandan kimyasal veya elektriksel olsun değişik tipteki konvülsiyonların oluş mekanizmalarına nöronlardaki kalsiyum kanal akımlarının katkısının kalitatif ve kantitatif farklılıklar arz etmesi mümkündür. Bu konunun daha ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Ayrıca sıçan beyrinde dihidropiridin bağlanma yerlerinin saptanması ve voltaja bağımlı kalsiyum kanallarının aktivasyonunun sitoplazmik kalsiyum düzeyini artırması ve sonuçta nörotransmitter salıverilmesinin hızlandığının gösterilmesi (Middlemiss ve Spedding 1985); bir başka çalışmada

(Meyer ve ark. 1986) ise dihidropiridin türevi olan nimodipinin elektriksel olarak hasil edilen tutarıkları doza bağımlı olarak deprese etmesi ve verapamilin ise aynı olguda tesirsiz kalması gibi deneysel bulgular konunun ilgiye değer olabileceğini telkin etmektedir. Benzer sonuçların elde edildiği başka çalışmalar da vardır. Pentilentetrazol (Popoli ve ark. 1988) ve odijojenik (De Sarro ve ark. 1988) uyarının hasil ettiği tonik tutarıkları kalsiyum kanal blokörlerinin önlediği bildirilmiştir. Kalsiyum kanallarının fonksiyonlarının bazı konvülsan maddeler tarafından modüle edilmesinin tutarıkların oluşmasında ve postiktal kompensatuvar işlemlerde önemli olabileceği de kaydedilmiştir (Weissman ve Bolger 1987).

Elektriksel uyarı ile oluşan konvülsiyonların ölüm ile sonuçlanmaması bu tür bir uyarının kimyasal uyarıya göre etkilerinin daha kolay düzelebileceğini ve dolayısıyla daha tolere edilebilir bir özelliğe sahip olabileceğini telkin etmektedir. Ancak bu varsayımın histokimyasal yöntemler ve nöronlardaki değişiklikleri saptamaya yönelik diğer metodlar kullanılarak araştırılmasına ve doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Dikkate değer bir bulgu diltiazemin küçük dozda (5 mg/kg) elektriksel konvülsiyonda eşik akım şiddetini düşürmesidir. Bu durumu elektriksel uyarıda konvülsiyonu kolaylaştırıcı bir etki olarak düşünebiliriz. Diltiazemin bu özelliği kimyasal yapısına bağlı olabilir. Tavşanda yapılan bir

çalışmada dihidropiridin türevi olan nimodipinin elektriksel olarak oluşturulan tutarlı doza bağımlı olarak deprese ederken, fenilalkilamin türevi olan verapamilin aynı olguda etkisiz kalmasının gösterilmesi (Meyer ve ark. 1986) görüşümüzü teyid edebilecek mahiyette bir bulgu olabilir.

KAYNAKLAR

- De Sarro GB, Meldrum BS, Nictico G (1988). Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. *Br. J. Pharmacol.*, 93: 247-56.
- Greenberg DA, Cooper EC, Carpenter CL (1984). Phenytoin interacts with calcium channels in brain membranes. *Ann. Neurol.*, 16: 616-7.
- Kayaalp SO (1990). *Tıbbi farmakoloji*, Cilt II, Sayfa 2031-2032, Feryal Matbaası, Ankara.
- Kazda S, Gorthoff B, Meyer H, Schlobmann K, Stoepel K, Toward R, Water W, Wehinger E (1980). Pharmacology of a new calcium antagonistic compound, isobutyl methyl 1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4,2 (2-nitrophenyl)-3,5-pyridine dicarboxylate (Nisoldipine, Bak K 5552). *Arzneimittel Forschung*, 30: 2144-62.
- Meyer FB, Tally PW, Anderson RE, Sundt TM, Yaksh TL, Sharbrough FB (1986). Inhibition of electrically induced seizures by a dihydropyridine calcium channel blockers. *Brain Res.*, 384 (1): 180-3.
- Meyer FB, Anderson RE, Sundt TM, Yaksh TL, Sharbrough FB (1987). Suppression of pentylene tetrazole seizures by oral administration of a dihydropyridine Ca^{++} antagonist. *Epilepsia*, 28 (4): 409-54.

Middlemiss DN, Spedding M (1985). A functional correlate for the dihydropyridine binding site in rat brain. *Nature*, 314: 94-6.

O'Neill SK, Bolger GT (1989). Anticonvulsant activity of MK-801 and nimodipine alone and in combination against pentylene tetrazole and strychnine. *Pharmacology Biochemistry & Behaviour*, 32: 595-600.

Ots ME, Yaksh TL, Anderson RE, Sundt TM (1987). Effect of dihydropyridines and diphenylalkylamines on pentylene tetrazole induced seizures and cerebral blood flow in cats. *J. Neurosurg.*, 67: 406-13.

Popoli P, Pezzola A, Sagratelle S, Zeng YC, Scotti de Carolis A (1991). Cromakalim (BRL 34915) counteracts the epileptiform activity elicited by diltiazem and verapamil in rats. *Br. J. Pharmacol.*, 104: 907-13.

Popoli P, Pezzola A, Scotti de Carolis A (1988). Effect of calcium antagonist nimodipine on pentylene tetrazole induced seizures in rats and rabbits. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther.*, 292: 58-67.

Sohn RS, Ferrendalli JA (1976). Anticonvulsant drug mechanisms. Phenytoin, phenobarbital and ethosuximide and calcium flux in isolated presynaptic endings. *Arch. Neurol.*, 33: 626-9.

Walden J, Speckmann EJ, Witte OW (1984). Effects of intraventricular perfusion of the calcium antagonist verapamil on focal cortical epileptic activity in the rat. *IUPHAR 9th Int. Congress of Pharmacology*, July 29-August 3. London.

Wauquier A, Fransen J, Clincke G, Ashton D, Edmonds HL (1985). Calcium entry blockers as cerebral protecting agents. In *Calcium Entry Blockers and Tissue Protection*. Ed. Godfraind T, Vanhoutte PM, Govoni S & Paoletti R. pp. 163-172. New York. Raven Press.

Weisman BA, Bolger GT (1987). The effects of chemically and electrically induced convulsions on [3 H] nitrendipine binding in mouse brain. *Brain Res. Bull.* (6)19: 673-8.

Wong RK, Prince D (1978). Participation of calcium spikes during intrinsic burst firing in hippocampal neurons. *Brain. Res.*, 159: 385-90.

OFTALMİK MELANOSİTİK LEZYONLARDA S-100 KULLANIMI

USE OF S-100 IN OPHTHALMIC MELANOCYTIC LESIONS

Figen DORAN***** Seyhan VARİNLİ* Melek ERKİŞİ*** İlter VARİNLİ**
Müslime YALAZ****

ÖZET

Kütanöz melanomalar ve diğer melanositik lezyonlar tanıları insizyonel veya eksizyonel biyopsi materyallerinden hazırlanan histolojik kesitlerle konan ve sık görülen lezyonlardır. Histolojik olarak amelanotik primer ya da metastatik melanomaları ve bazı ekstrakütanöz melanositik lezyonları tanımak zor olabilir. Bu durumda kötü diferansiye karsinomalarla sarkomalarla ve lenfomalarla karıştırılabilir. İlk olarak sinir dokusunda ayırdd edilen S-100 proteini fonksiyonu bilinmeyen asidik bir proteindir ve melanomaların ya da diğer melanositik lezyonların tanısında yardımcıdır. Oftalmik patolojide S-100 proteinin muhtemel rolü izleyebilmek için sekiz melanoma, iki primer melanosis, 12 nevüs olgusunu kapsayan toplam 22 orbital melanositik lezyon

anti S-100 proteini kullanarak immunohistokimyasal teknikle araştırıldı. Sekiz melanoma olgusunun altısında (% 75), iki primer melanosis olgusunun birinde (%50 ve 12 nevüs olgusunun sekizinde (% 66.6) S-100 pozitifliği dikkatli çektii. Böylece S-100 proteinin orbital melanositik lezyonların analizinde yararlı bir marker olduğu düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: *Oftalmik melanositik lezyonlar, S-100 proteini.*

ABSTRACT

Cutaneous melanomas and the other melanocytic lesions are most frequently and appropriately diagnosed in histologic of the biopsied or excised lesion.

- * Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
** Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
*** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı
**** Doç.Dr., Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
***** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 26.5.1993

Histologically amelanotic primary or metastatic melanomas and some extracutaneous melanocytic lesions are difficult to recognize and may be confused with variety of poorly differentiated carcinomas, sarcomas and lymphomas. S-100 protein, an acid protein of unknown function was first detected in nervous tissue, has proved to be useful in the diagnosis of melanoma and the other melanocytic lesions. To determine a possible role for S-100 protein in ophthalmic pathology, 22 orbital melanocytic lesions, including eight melanomas, two primary acquired melanosis, 12 nevi were analyzed using immunohistochemical technique with anti-S-100 protein. Six (75.0%) of eight melanomas, one (50%) of two primary acquired melanosis without atypia, eight (66.6%) of 12 nevi cases exhibited S-100 positivity. At present S-100 protein in analysis of orbital melanocytic lesions is a useful marker.

Introduction

Malign melanoma constitutes approximately 1% of all cancers and its incidence is increasing at a rate exceed only by that of lung carcinomas (R Gaynor 1987, JM Mc Donell 1991).

Melanomas can be diagnostic problems for surgical pathologists because they may present as a metastatic tumor, and they can be difficult to distinguish from other neoplasms

such as carcinoma, lymphomas and sarcomas (R Gaynor 1980; JM Mc Donell 1991; RE Nachleh 1990). Traditional methods of distinguishing melanomas from other neoplasm include argyrophil stains or demonstration of DOPA method is preferably used on postfixed cryostat sections and reducing methods such as Masson-Fontana silver stains also react with substances other than melanin, such as Lipofuscin and argentaffin cell granules (JK Drier 1987; R Gaynor 1980; JM Mc Donell 1991; RE Nachleh 1990). More recently an immunocytochemical approach using antibodies to S-100 protein has been suggested as a more definitive test for melanoma (J Nakajima 1982).

We have described here a monoclonal antibody, S-100, that is highly sensitive for melanomas nevi and melanosis.

Materials and Methods

Antibody

The antibody used was a monoclonal antibody to S-100 protein raised in rabbits to bovine S-100 protein (Dako, Santa Barbara, California; 1:500 dilution).

Tissues and Immunostaining

Ophthalmic specimens exhibiting conjunctival nevi, melanomas were identified on light microscope in Çukurova University Medical Faculty, Department of Pathology.

Consecutive 5 µm. thick sections were cut from paraffin embedded, formalin-fixed tissues and mounted on gelatin-coated slides. After deparaffinization and rehydration, endogenous peroxidase activity was blocked by immersion in 3% hydrogen peroxide.

For the S-100 reaction, sections were incubated with 1% normal horse serum in 4% bovine serum albumin for 20 minutes S-100 diluted 1:500 with phosphate buffered saline and 1% normal rabbit serum, and the secondary antibody was placed on tissue sections for a 1 hour incubation period. Immunostaining was performed using the standard avidin-biotin complex method with anti horse secondary antibody. 3-amino 9 ethylcarbazole (AEC) was used as the chromogen substance. Slides were lightly counterstained with hematoxylin (15 to 30 seconds).

Controls included a section from each block to which primary antibody was not applied, but all other steps remained the same. Twentytwo orbital lesions, including eight melanomas, two primary acquired melanosis 12 nevi were analysed using this immunohistochemical technique.

Fifteen specimens of pterygium were studied as the negative controls. Peripheral nerve was used as the positive control for anti-S-100 antibody.

A specimen was considered positive if there were intense red-brown staining in the cytoplasm of individu-

al cells and if staining were not present on negative control. The red-brown color of 3-amino-9 ethylcarbazole could be clearly distinguished from the yellow-brown of melanin. None of our specimens was so heavily pigmented that bleaching of the sections was necessary to distinguish 3-amino-9 ethylcarbazole from melanin.

Results

We studied the incidence and pattern of immunohistochemical staining of a variety of melanotic ophthalmic lesions using S-100 antibody. Our results were identified in Table 1.

Table 1. S-100 staining in Ophthalmic Melanocytic Lesion

Diagnosis	n	S-100 + (%)
Primary acquired melanosis, no atypia	2	1 (50%)
Melanoma	8	6 (75%)
Nevus	12	8 (66.6%)
Total	22	

The intensity and location of staining varied greatly from case to case with some exhibiting nodules of positive cells in the subepithelial portion and others showing only rare individual positive cells (Figure 1). Positive melanomas showed staining of both the junctional and subepithelial components (Figure 2.). Primary acquired melanosis stained with S-100.



Figure 1. S-100 positivity in nevi cells. Immunoperoxidase stain x 250

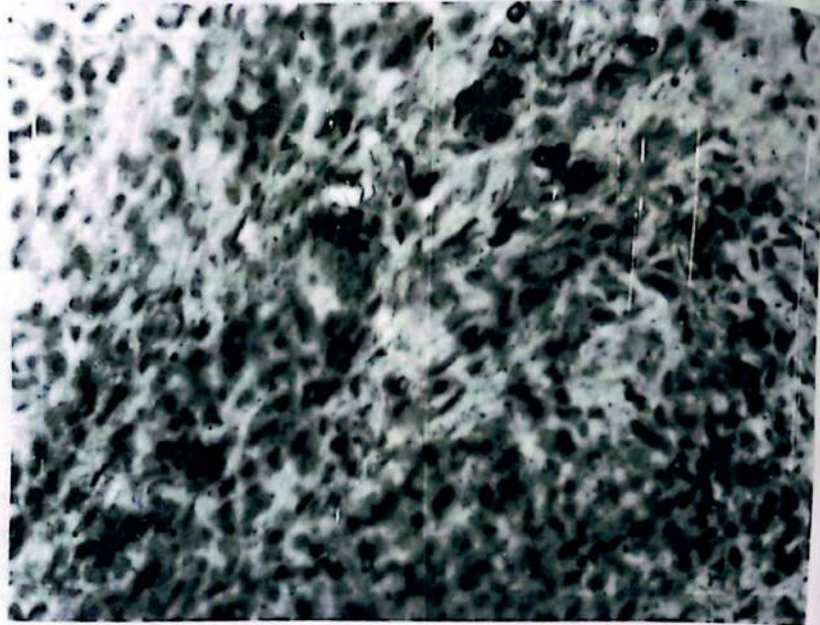


Figure 2. S-100 positivity in malignant melanoma. Immunoperoxidase stain x 250

Eight of 20 nevi were positive stained with S-100. Staining for S-100 protein occurred in both the nucleus and cytoplasm and tended to be diffuse throughout the tumor. S-100 stained melanotic cells weakly or not at all. All junctional nevi stained with S-100, but four intradermal nevi didn't stain.

Discussion

Metastatic amelanotic melanoma can be extremely difficult to diagnose and it is often confused with a variety of poorly differentiated carcinomas, sarcomas and large cell lymphomas (PH Duray 1988; R Gaynor 1980; RE Nachleh 1990). The demonstration of S-100 protein in nearly all primary and metastatic melanomas and the availability of specific antibodies to this protein which can be used successfully in routinely processed tissue specimens has resulted in the wide spread use of S-100 protein in the diagnosis of melanoma (JK Drier 1987; J Nakajima 1982).

Although S-100 has been the standard in distinguishing melanocytic from nonmelanocytic cells, it stains a variety of other cell types as well, such as nerve sheath and cartilage and thus is less specific in its staining of melanocytic cells (JK Drier 1987; PH Duray 1988; R Gaynor 1980; AM Gown 1986; JM MC Donnell 1991).

Fifteen (68.1%) of ophthalmic melanocytic lesions stained with the

monoclonal antibody to S-100 protein.

In 1981 Nakajima and co-workers found S-100 in 39 of 41 melanomas and nevocytic nevi. Based on this and similar studies, many pathologists currently use the detection of S-100 protein in assessing poorly differentiated neoplasms. Unfortunately, because S-100 protein is not a melanoma specific marker. A variety of other nonmelanocytic neoplasms, such as some neural tumors, certain types of histiocytic derived neoplasm and variety of carcinomas and sarcomas may also contain this substance (J Nakajima 1982).

Recent studies have shown that although S-100 protein is highly sensitive in diagnosis of melanoma, its specificity is relatively low (J Nakajima 1982; CN Ordonez 1988).

Recently, HMB-45 has been reported to aid in the distinction between melanocytic and nonmelanocytic lesions in the skin with 88 to 100% primary or secondary cutaneous melanomas and their metastases staining positive with HMB-48 (JM Mc Donnell 1991). In 1991, McDonnell and co-workers found a good concordance between S-100 and HMB-45 staining in the melanomas, but HMB-45 was no more sensitive than S-100 in the lesions studied (JM Mc Donnell 1991).

Our rate of 68.1% positivity is in keeping with finding of Fitzgibbons et al, who noted that fewer mucosal melanomas stain than to cutaneous stain.

Similar other mucosal melanocytic lesions such as oropharyngeal, Anorectal, vaginal and ectocervical. Orbital mucosal melanocytic lesions are slightly lower percentage than has been described for the skin by other authors (J Nakajima 1982; CN Ordonez 1988; JM Mc Donell 1991; CN Ordonez 1988).

S-100 is of greatest value in dermatopathology and general pathology in distinguishing melanomas, often with atypical appearance from nonmelanoma tumors. On the other hand no nonmelanocytic lesions exhibited positive staining with this antibody.

We await additional reports from other authors perhaps including a greater number and variety of primary acquired melanosis, to help determine the ultimate role this monoclonal antibody in the practise of ophthalmic pathology.

REFERENCES

- Drier JK, Swanson PE, Cherwitz DL, Wich MR (1987). S-100 Protein immunoreactivity in poorly differentiated carcinomas. Immunohistochemical comparison with malign melanoma. Arch. Pathol. Lab. Med., 111: 447-52.
- Duray PH, Pallozoj, Gown AM, Ohuchi N (1988). Melanoma cell heterogeneity. A study of two monoclonal antibodies compared with S-100 protein in paraffin sections. Cancer, 61: 2460-8.

Gaynor R, Irie R, Morton D, Herschmann HR (1980). S-100 protein is present in cultured human malignant melanomas. Nature, 286: 400-1.

Gown AM, Vogel AM, Hoak D, Gough F, Mc Nutt MA (1986). Monoclonal antibodies specific for melanocytic tumors distinguish subpopulation of melanocytes. Am. J. Pathol, 123: 195-203.

Mc Donell JM, Sun YY, Wagner M (1991). HMB 45. Immunohistochemical staining of conjunctival melanocytic lesions. Ophthalmology, 98: 452-8.

Nachleh RE, Wich MR, Rocamora A, Swanson PE, Dehner LP (1990). Morphologic diversity in malignant melanomas. Am. J. Clin. Pathol., 93:452-8.

Nakajima J, Watanabe S, Sato Y, Kameya T, Shimasato Y, Ishihara K (1982). Immunohistochemical demonstration of S-100 protein in malignant melanoma and pigmented nevus, and its diagnostic application. Cancer, 50:912-8.

Ordonez CN, Xiaolong JI, Hickey RC (1988). Comparison of HMB-45 monoclonal antibody and S-100 protein in the immunohistochemical diagnosis of melanoma. Am. J. Clin. Pathol., 90:385.

EPİTELYAL OVER NEOPLAZMALARINDA LEKTİN BAĞLAMA KAPASİTESİ VE KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN

LECTIN BINDING CAPACITY AND CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN IN OVARIAN EPITHELIAL NEOPLASMS

Figen DORAN*** Çetin KOÇAK**** Melek ERKİŞİ*
Fikret KIVANÇ*** Aytekin ALTINTAŞ***

ÖZET

Bu çalışmada 44 epitelyal ovarian tümörde, 10 nonmalign dokuda ve 19 farklı orijinli malign tümörde lektin bağlanma özellikleri ve karsinoembriyonik antijenin varlığı araştırıldı. CEA pozitivitesi müsinöz ve endometroid ovarian tümörlerde kuvvetli iken indifferansive ovarian tümörlerde zayıf olarak gözlemlendi. Benign, border-line ya da malign ovarian tümörler arasında lektin bağlanma kapasitesi yönünden belirgin bir farklılık saptanmadı. Kontrol grupta, lektinlerin gerek nonmalign dokulara gerekse endometrial karsinomalara affinitesinin olmadığı dikkati çekti. Endometrial adenokarsinomalarda gözlenen negatif lektin affinitesi nedeniyle lektinlerin her zaman neoplazmların lektin affinitesi nedeniyle lektinlerin her

zaman neoplazmların varlığı göstermeyeceği düşünüldü.

Anahtar Sözcükler: Epitelyal ovarian tümörler, lektin bağlanması, Karsinoembriyonik Antijen (CEA).

SUMMARY

Lectin binding properties and the presence of carcinoembryonic antigen (CEA) was investigated in 44 epithelial ovarian tumors, and 10 nonmalignant and 10 malignant tumors of different origin. CEA positivity was strong in mucinous and endometroid tumors in contrast to the faint staining in undifferentiated ovarian tumors. One endometrial and 3 cervical adenocarcinomas but none of the nonmalignant tissues showed CEA positivity. There was no signifi-

* Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Dahiliye Onkoloji Bilim Dalı

** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

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

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

Kabul tarihi: 26.5.1993

cant difference in the lectin binding capacity between the benign, border-line or malignant ovarian tumors. In the control group there was no affinity to lectins in endometrial carcinomas and nonmalignant tissues whereas four of the five cervical adenocarcinomas demonstrated lectin binding. Negative lectin affinity in the adenocarcinomas of the endometrium indicated that negative lectin binding does not always indicate prove the absence of neoplasm.

Key Words: Epithelial ovarian tumors, Lectin binding, CEA.

Introduction

Epithelial ovarian tumors are difficult to diagnose due to their pleomorphic and heterogeneous structures, frequency of the border-line types and structural mixtures of different differentiation levels (Beller U 1983; Casper S 1984; Chaitin BA 1985; Dermopolus RI 1990; Khalifa MA 1990; Rosai J 1989).

Köhler and Milstein have explored several antigenic characteristics of the tumors by several specific antibodies produced by the hybridoma technique (Köhler 1976). So that tumor markers could be evaluated in the tumor tissue and in the sera of cancer patients (Nouwen 1987). EMA, keratin, HLA and tissue compatibility antigens were demonstrated in the serous ovarian tumors whereas serotonin, CEA and keratin were positive in the mucinous tumors (Khalifa

MA 1990; Koelma IA 1988; Lloyd RV 1984; Louis CJ 1983; Stanley MW 1986).

CEA which is an oncofetal antigen, has been demonstrated in mucinous ovarian and endometrioid tumors as well as in breast, pancreas, cervix, endometrium and lung cancer tissues in varying amounts (Rosai J 1989).

Several investigations have been undertaken to differentiate between benign and malignant tumors as well as exploring their invasive potential and degree of differentiation (Khalifa, 1990; Louis CJ 1983; Stanley MW 1986; Louis CD 1981). Most lectins are glycoproteins with affinity to specific monosaccharides. Peanut agglutinin lectin (PNA) and ulex lectin have been demonstrated to have an affinity to bind some neoplastic cells (Louis 1981).

In this study the impact of PNA and UEA-I lectin binding and CEA content of the tissues were investigated in benign, border-line and malignant tumors of the ovary.

Materials and Method

This is a retrospective study, comprising 44 different epithelial ovarian tumors which were diagnosed in the Department of Pathology, Çukurova University, Medical School between 1988 and 1992.

Formalin fixed and paraffin embedded surgical specimens were

Table 1. Histopathological classification of the tumors

Histopathologic Diagnosis	Number of Cases
Serous papillary cystadenocarcinoma	15
Serous cystadenoma	7
Border-line cystadenoma	1
Serous cystadenofibroma	1
Mucinous cystadenoma	9
Mucinous cystadenocarcinoma	3
Border-Line mucinous cystadenoma	2
Endometrioid tumor	2
Undifferentiated carcinoma of ovary	4

evaluated, Histologic classification of the tumors are shown in Table 1.

All neoplasms were removed by cophorectomy or hysterectomy + salpingo-cophorectomy.

Control tissues included 5 normal endometria, 5 endometrial carcinomas, 5 cervical adenocarcinomas and tissues from 5 normal cervixes. The biotinylated peanut agglutinin (PNA) (Sigma L-6135), and a biotinylated ulex agglutinin/UEAI (Sigma-L-8262, (Gorse) were used.

Polyclonal anti CEA (DPC-CKCE5) was used for demonstration of CEA. The avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) method was used. Rabbit extraavidin, (Extra-3 kit, Sigma) was used prior to application of the ABC. Evaluation of these markers was done by two separate pathologists who were unaware of the original histopathology of the tumors.

Lectin binding capacity of the tu-

mors was evaluated by light microscopy semiquantitatively. If there was no staining it was scored as zero, if less than 5% of the cells were stained the score was (+), 5-10% (++) , and intense staining -more than 50% of cells- was scored as (+++)

Results

The median age was 48 (range=18-75). Strongly positive staining with the anti CEA antibodies was demonstrated in mucinous and endometrioid tumors. CEA staining was faint in the undifferentiated tumors (Table 2). Positive staining was detected at different locations; either in the cytoplasm in a diffuse homogeneous or granular form, or detected on the apical and/or intraluminal cell membranes as well as in the intraglandular space in connection with secretions (Figure 1).

Table 2. Staining for CEA in epithelial ovarian tumors

Histologic type	Benign	Border-Line	Malign
Serous	0/8	0/1	4/15
Mucinous	7/9	2/2	3/3
Endometrioid	-	-	2/2
Undifferentiated	-	-	1/4
	17	3	24



Figure 1. CEA positivity in a malignant mucinous tumor of the ovary (immunoperoxidase stain, final magnification X250)

Binding of lectins was demonstrated at different locations with intraluminal, intracytoplasmic, membranous, stromal and/or intraglandular staining seen within the same tumor (Figure 2,3). There was no significant difference in the staining pattern of

the cells between benign, border-line or malignant tumors. The lectin binding scores of the epithelial ovarian tumors are outlined in Table 3.

CEA positivity was demonstrated in only 1 out of 5 endometria and 3 out of 5 of the cervical adenocarcin-

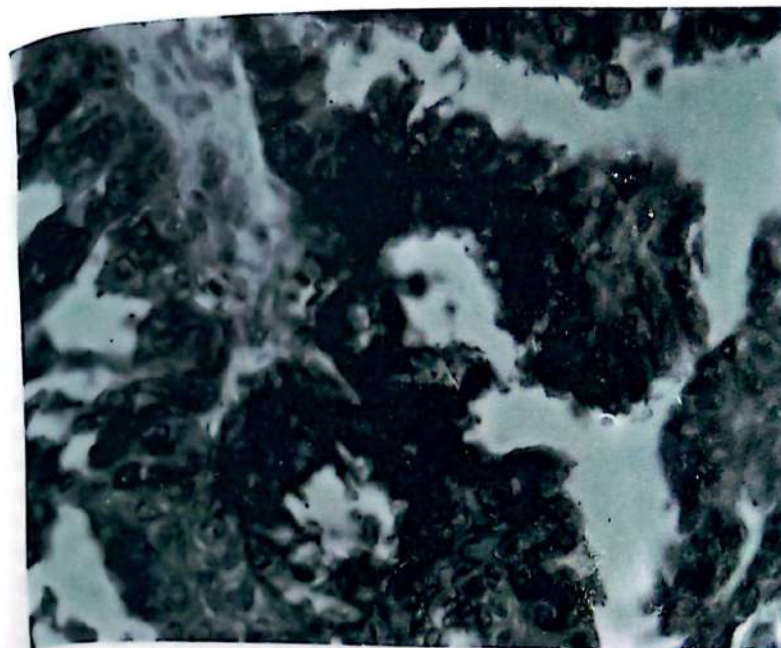


Figure 2. PNA Lectin binding in a malignant and mucinous tumor of the ovary (immunoperoxidase stain, final magnification x250)

Table 3. Lectin binding scores in the ovarian epithelial tumors related to histopathologic types

Type of Lectin Score	Serous	Mucinous	Endometrioid	Undifferentiated
PNA				
0	4/24	1/14	0/2	1/4
+	9/24	7/14	2/2	1/4
++	7/24	5/14	0/2	1/4
+++	4/24	1/14	0/2	1/4
UEAI				
0	6/24	3/14	0/2	0/4
+	12/24	7/14	2/2	3/4
++	6/24	3/14	0/2	0/4
+++	6/24	1/14	0/2	0/4

Abbreviations= PNA= peanut agglutinin lectin
UEAI= ulex lectin

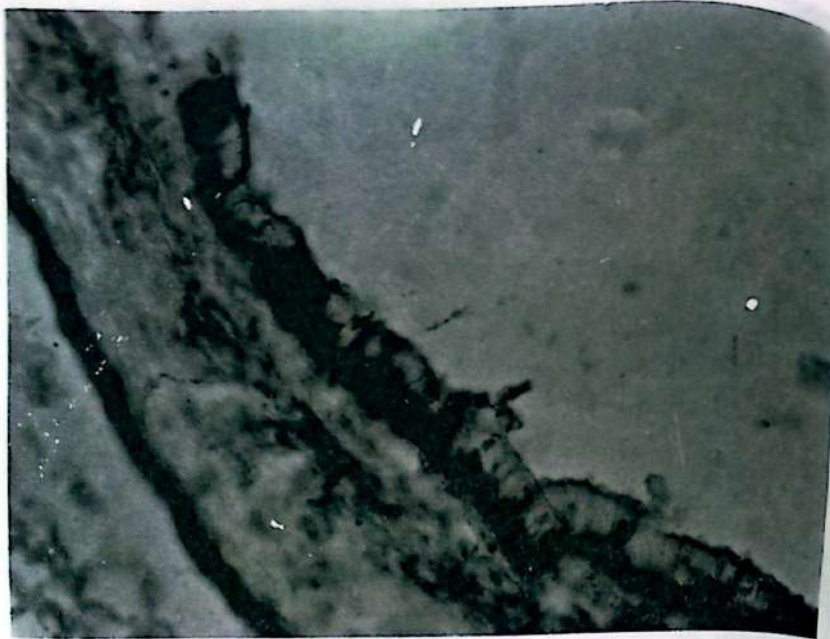


Figure 3. UEA-I Lectin binding in a malignant serous tumor of the ovary (immunoperoxidase stain, final magnification X250)

omas but none of the normal endometria or cervical tissue specimens. On the other hand ulex lectin staining was positive in 4 of the cervical adenocarcinoma specimens in which 3 had also an affinity to PNA lectin whereas there was no ulex or PNA lectin binding in adenocarcinomas of the endometrium normal cervix or endometrium.

Discussion

Positive staining for CEA can be observed in 100% of malignant mucinous ovarian tumors, 80% in borderline ovarian tumors and 15-20% in benign ovarian tumors (Rosai J

1989). In another study CEA positivity was demonstrated to be 100% in mucinous adenocarcinomas and border-line tumors of the ovary, but in of the benign mucinous 25-30% and the endometrioid tumors 45-50% while it was ignorable in serous tumors (Khalifa MA 1990).

In our study CEA positivity was 100 % in borderline and malignant mucinous tumors, but higher (70%) in benign mucinous tumors than has been reported previously. in addition, it was 25% in malignant serous tumors which has been found to be negative in previous observations. The preoperative and postoperative serum CEA levels were not

determined in this retrospective study.

Lectins have been proposed to be useful in the diagnosis of several benign and malignant solid tumors and lymphomas (Khalifa 1990; Stanley MW, 1986; Ashorn P 1988). However, there have been controversies about the different binding patterns seen for the different lectins (Beller 1983; Ashorn P 1988). It has been shown that peanut lectin binds strongly to serous and clear cell tumors, whereas UEA-1 lectin binds strongly to mucinous and endometrioid tumors (Rosai J 1989, Stanley MW 1986, Ashorn P 1988).

In this study where was no correlation between the tumor differentiation and lectin binding capacity. Besides this PNA lectin affinity was high in mucinous and endometrioid tumors.

It is concluded that the difference in lectin binding as far as these two types of lectins are concerned offers no diagnostic support in the differentiate between benign or malignant neoplasms. The positive lectin binding, however might be a good indicator to determine the degree of tumor infiltration as the lectins only bind to neoplastic cells.

The findings in the normal tissues, regarding CEA were consistent with previous reports. However, the negative lectin binding of the endometrial adenocarcinomas was interesting. It seem that lectin

binding does not always indicate the presence of a neoplasm and there may be other factors contributing to induce lectin binding.

REFERENCES

- Ashorn P, Helle M, Helin H, Ashorn R, Krohn K (1986). Use of immunohistochemical staining panel for characterisation of ovarian neoplasms. *J. Clin. Pathol.*, 41:12-6.
- Beller U, Bigelow B, Beckman EM, Brown B, Demopoulos RI (1983). Epithelial carcinoma of the ovary in reproductive years: Clinical and morphologic characterisation. *Gynecol. Oncology*, 15: 422-7.
- Casper S, Von Nagell JR, Powel DF, Dubilier LD, Donaldson ES (1984). Immunohistochemical localization of tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 149: 154.
- Chaitin BA, Gershenson DM, Evans HL (1985). Mucinous tumors of the ovary. *Cancer* 55: 1958-62.
- Dermopolus RI, Bigelow B, Blaustein A, Chait J, Gutman E (1984). Characterisation and Survival of patients with serous cystadenocarcinoma of the ovaries. *Obstet. Gynecol.*, 64:557.
- Khalifa MA, Sesterhenn IA (1990). Tumor markers of epithelial ovarian neoplasm. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, 9: 217-30.
- Rosai J (1989). *Ackerman's Surgical Pathology*, Starnatis G (Ed) 17th Ed, St. Louis, Toronto, Washington D.C. The C.V. Mosby Company Vol 2, Chapter 19: 1109-65.

Köhler G, Milstein C (1976). Derivation of specific antibody-producing tissue culture and tumor lines by cell fusion. *Eur J Immunol* 6 (7): 511-9.

Nouwen EJ, Hendrix PG, Douwe S, Eerdeken MW, Broe ME (1987). Tumor markers in human ovary and its neoplasms. *Am. J. Pathol.*, 126: 230-42.

Koelma IA, Nap M, Vansteenis GJ, Fleuren GJ (1988). Tumor markers for ovarian cancers. *Am. J. Clin. Pathol.*, 90: 391-6.

Lloyd RV, Foley J, Judd WJ (1984). Peanut Lectin agglutinin and a-Lactalbumin. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 108: 392-5.

Louis CJ, Wyllie RG, Chou ST, Szynda T (1981). Lectin binding affinities of human epidermal tumors and related conditions. *Am. J. Clin. Pathol.*, 75: 642.

Louis CJ, Szynda T, Cheng ZM, Wyllie R (1984). Lectin binding affinities of human breast tumor. *Cancer* 52:1244-50.

Stanley MW, Kiang DT, Sibley RK (1986). Peanut Lectin binding in breast carcinoma. *Cancer*, 58: 2046-51.

Ç.Ü. SAĞLIK BİL. DERG. 1993 8 (1,2,3): 129-137

İZOLE KURBAĞA REKTUS KASI VE VERAPAMİL

ISOLATED FROG RECTUS MUSCLE AND VERAPAMIL

Yusuf KARATAŞ*** Ata SEÇİLMİŞ *** Ergin ŞİNGİRİK**
Serpil ÖNDER** Atıla DİKMEN** Firuz BAYSAL*

ÖZET

Çalışmamızda izole kurbağa rektus kasının karbakol ile oluşturulan kontraktürleri üzerinde verapamilin etkilerini inceledik. Çalışmaların bir serisinde verapamil ve karbakol banyo ortamına aynı anda ilave edildi; diğer seride ise verapamil ilavesi karbakol uygulamasından sonra 20. dakikada yapıldı; 20.dakikanın tercih edilmesinin nedeni bu dakikalarda karbakol kontraktürünün sabit bir düzeye erişmesi idi. Bu cisim kontraktürü 10^{-6} , 10^{-5} ve 5×10^{-5} M konsantrasyonlarda inhibe etti. 10^{-4} M konsantrasyonda ise inhibe edice etkiye ilaveten kasıcı etkiyi kolaylaştırdığı da müşahade edildi. Sorumlu mekanizmaları aydınlatmak için ilave çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Verapamil, Karbakol, Kurbağa rektus kasi.

ABSTRACT

In our study, we have investigated effects of verapamil on the carbachol induced contractures of isolated frog rectus muscle. In a series of experiments verapamil and carbachol added to the bathing medium at the same time; in the other series of experiments the addition of verapamil was made after the application of carbachol at 20 th minute; a time at which carbachol induced contracture reached a constant level. Verapamil inhibited contractures at 10^{-6} , 10^{-5} and 5×10^{-5} M concentrations, whereas 10^{-4} M concentration also facilitated the contractil activity. Further studies are needed to clarify the underlying mechanism.

Key Words: Verapamil, carbachol, frog rectus muscle.

* 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

Kabul tarihi : 25.6.1993

Giriş

Kurbağa rektus abdominis kası çizgili bir kas olmakla beraber fonksiyonel açıdan diğer çizgili kaslardan farklı bir görüntü sergiler ve asetilkoline yavaş kontraktür tarzında cevap verir (Staff Dept. Pharm. 1970). Aynı kasta karbakol ile de benzer bir cevap oluştuğu da gösterilmiştir (Önder ve ark 1993). Diğer yandan çizgili kas kontraksiyonunun, bu yapı ile ilgili transvers tübül membranının depolarizasyonu sonucu sarkoplazmik retikulumun terminal siternasından kalsiyumun saliverilmesi sonucu hasil olduğu literatürde kaydedilmiştir (Godfraind ve ark. 1986).

Çalışmanın amacı çeşitli düz kas preparatlarında kalsiyum inflaksını önleyerek muhtelif ajanlara bağlı kontraktürü inhibe ettiği bilinen verapamilin (Bolton ve ark. 1983; Büyükkavşar ve ark. 1993), bir çizgili kas preparatı olmakla beraber farklı özellikler arz eden izole kurbağa rektus abdominisinde karbakol ile oluşturulan kontraktür üzerine etkisini araştırmaktır.

Materyal ve Metod

Deneylerde ortalama ağırlıkları 15-25 gram olan her iki cinsten tatlı su kurbağaları (*Rana pipiens*) kullanıldı. Deserebrasyon işleminden sonra medulla spinalisi tahrip edilen kurbağanın sağ ve sol rektus kası linea alba boyunca kesi yapılmak suretiyle birbirinden ayrıldı. Kaslar Ringer solüsyonu içeren (NaCl 111.11,

KCl 1.87, CaCl₂ 1.08, NaH₂PO₄ 2H₂O 0.08, NaHCO₃ 2.38 ve Glukoz 11.1 mM) ve sürekli olarak oksijenlendirilen ayrı organ banyolarına 0.5 g tanesiyon altında uzunluğuna istikamette asıldı. Ortamın sıcaklığı 25°C'de sabit tutuldu. Bir saatlik dengeleme periyodundan sonra cevaplar izotonik yazdırıcı yardımı ile (X8-10 büyütme) isli kağıt üzerine kayıt edildi. Basal tonüs 5 dakika süre ile kaydedildikten sonra sağ ve sol rektus 1 mikrogram/ml karbakol ile muamele edildi. Oluşan kontraktür 60 dakika izlendi. Bu şekilde kontrol grupları oluşturuldu. Diğer deneylerin bir serisinde karbakol ile birlikte verapamil başlangıçtan itibaren uygulandı ve 60 dakika süre ile karbakol kontraktürünün seyri üzerindeki etkisi gözlemlendi. Diğer bir seride ise verapamil, karbakol kontraktürünün 20. dakikasından itibaren ortama ilave edildi ve kontraktürün seyri üzerindeki etkisi 40 dakika izlendi. 20.dakikanın seçilmesinin nedeni bu dakikalarda kontraktürün sabit bir düzeye erişmesi idi. Deney serilerinde verapamil sırası ile sağ ve sol rektusun bulunduğu ortama tatbik edildi; diğer bir deyişle rektus kaslarından bir tanesi karbakol kontraktürünün izlendiği ve verapamil muamelesinin olmadığı kontrol kası olarak muhafaza edildi. Uygulanan verapamil konsantrasyonları 10⁻⁶, 10⁻⁵, 5X10⁻⁵ ve 10⁻⁴ M idi. Her verapamil konsantrasyonu için ayrı bir deney grubu oluşturuldu. 20.dakikada verapamil ilaveleri 0.1 ml'lik hacimde solüsyon olarak ortama katılarak gerçekleştirildi.

Sonuçlar değerlendirilirken 60 dakika boyunca belirli aralıklarla kontraktürün boyu ölçüldü ve milimetre olarak ortalamalar ve standart hataları (\pm SE) hesaplandı. Grafikleri çizildi. Verapamil ve karbakolün aynı anda kullanıldığı deney gruplarının kontrol rektuslarında oluşan kontraktürlerin ortalama değerlerinin en büyüğü grafik üzerinde saptandı ve bu değer %100 kabul edilmek sureti ile verapamil ortamındaki maksimum inhibisyonun yüzdesi (\pm SE) hesaplandı. Karbakol kontraktürü oluştuktan sonra 20. dakikada verapamil ilavesinin yapıldığı deney serilerinde de kontrole göre % maksimum inhibisyon değerleri (\pm SE) benzer şekilde saptandı. Sonuçlar tablolar halinde ifade edildi. Deneylerde kullanılan karbakol ve verapamil Sigma'dan satın alındı.

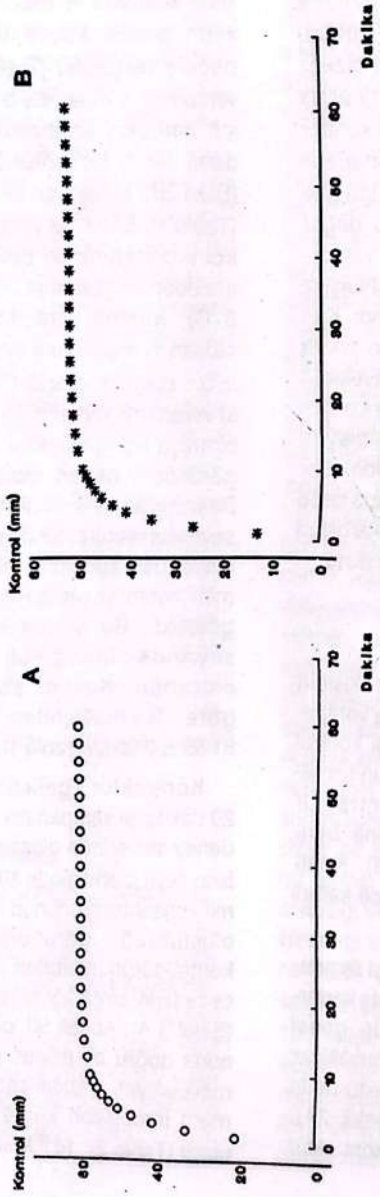
Bulgular

Sağ ve sol rektusun her ikisinin kontrol olarak kullanıldığı ve verapamilin ortama uygulanmadığı kontrol grubunda sağ ve sol rektusun karbakol ile oluşturulan kontraktür tarzındaki cevapları birbirine benziyordu (Şekil 1 A ve 1 B). Kontraktürler 60 dakika süresince kararlı bir seyir izlediler.

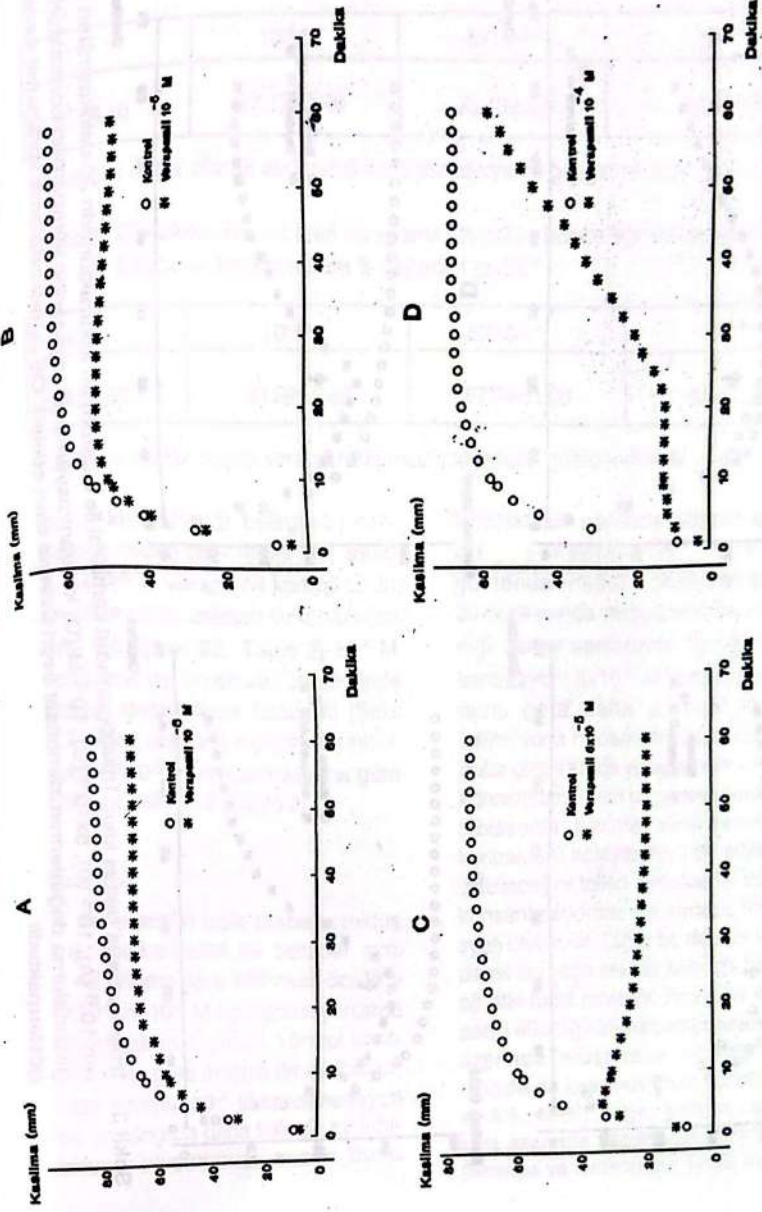
10⁻⁶ M Verapamil karbakol ile ortamı aynı anda ilave edildiğinde kaslarda hasil olan kontraktür genel görünümü itibariyle biraz farklılıklar arz etse bile kontrol kontraktürünün görünümünü sergiledi (Şekil 2A). Kontrol kaslarında oluşan kontraktür

gözönüne alınarak değerlendirildiğinde, verapamil içeren ortamdaki kaslarda % maksimum inhibisyon ancak küçük bir rakamsal değere ulaşabildi (Tablo 1). 10⁻⁵ M verapamil ile muamele edilen kaslarda ise karbakol kontraktürü nisbeten daha farklı bir görünüme sahipti. (Şekil 2B). İnhibisyon 27. 13 \pm 5.40 idi (Tablo 1). 5X10⁻⁵ M verapamil karbakol kontraktüründe belirgin farklılık arz eden bir görünüm hasil etti (Şekil 2 C). Kontrol kontraktürüne göre oluşan % maksimum inhibisyon 73.4 \pm 3.5 olarak saptandı (Tablo 1). 10⁻⁴ M verapamil karbakol kontraktüründe oldukça belirgin farklılık arz eden bir görünüme neden oldu (Şekil 2D). Başlangıçta inhibe edilmiş bir şekilde seyreden kontraktür daha sonra inhibisyonundan kurtulmuş olduğu izlenimini veren yavaş gelişimli bir çıkış gösterdi. Bu durum kontraktürün seyirinde ilginç bir görünüm oluşturdu. Kontrol kontraktürüne göre % maksimum inhibisyon 81.55 \pm 3.20 idi (Tablo 1).

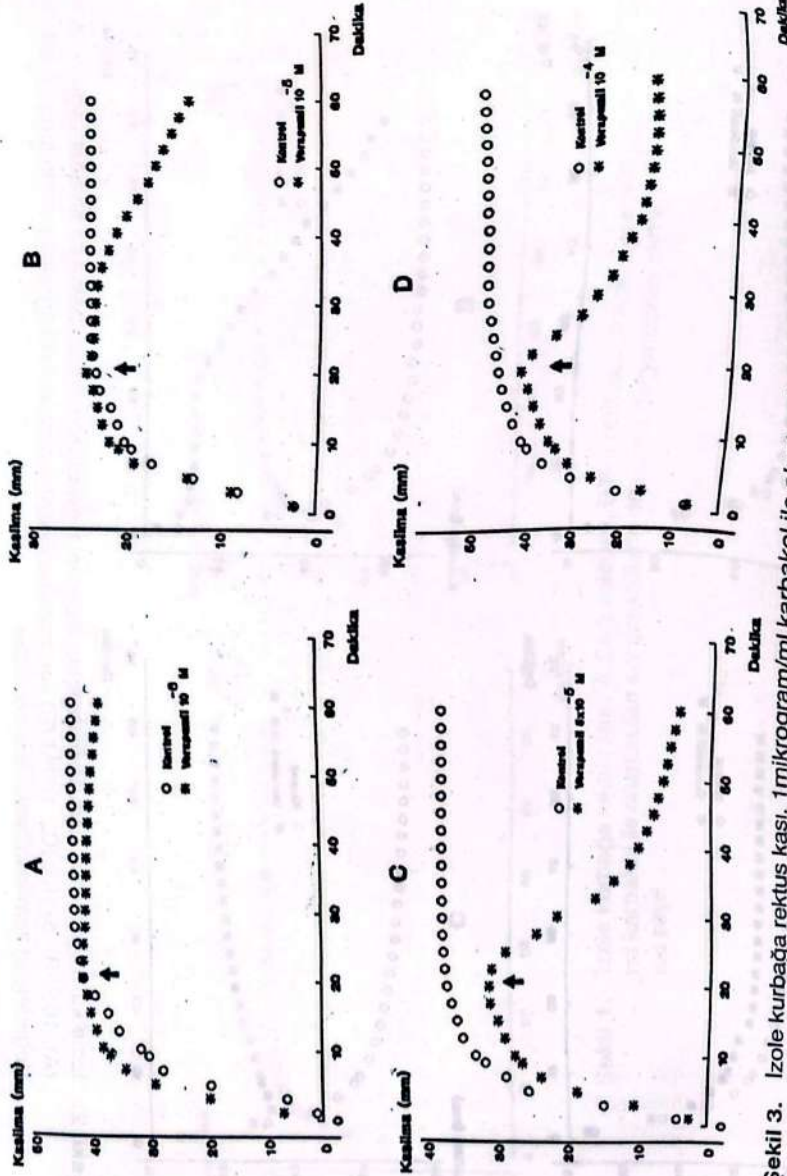
Kontraktür geliştikten sonra 20.dakikada verapamilin ilave edildiği deney serilerinde oluşan inhibisyonların seyri izlendiğinde 10⁻⁶ M verapamil konsantrasyonunun kontraktürde oluşturduğu görünümün kontrol kontraktürününkünden önemli derecede farklı olmadığı müşahade edildi (Şekil 3 A); Ancak 60. dakikanın sonuna doğru bir miktar inhibisyonun mevcudiyeti gözlemlendi. % maksimum inhibisyon küçük bir değere ulaştı (Tablo 2). 10⁻⁵ M verapamil ila-



Şekil 1. İzole kurbuğa rektus kasi. A.Sağ rektusu, B.Sol rektusu. 1 mikrogram/ml karbakol ile oluşturulan kontraktülerin ortalama değerlerinin zamansal seyri



Şekil 2. İzole kurbuğa rektus kasi. Başlangıçtan itibaren 1 mikrogram/ml karbakol ile beraber uygulanan 10⁻⁶ (A), 10⁻⁵ (B), 5x10⁻⁵ (C), 10⁻⁴M (D) verapamil konsantrasyonlarının karbakol kontraktürünün ortalama değerlerinin zamansal seyri üzerine etkileri.



Şekil 3. İzole kurbağa rektus kası. 1mikrogram/ml karbakol ile oluşturulan kontraktürlerin 20.dakikasından itibaren 10^{-6} (A), 10^{-5} (B), 5×10^{-5} (C), 10^{-4} M (D) konsantrasyonlarda uygulanan verapamilin kontraktürde ilettili ortalama değerlerinin zamansal seyri üzerine olan etkileri. Ok işareti ortalama verapamil ilavesini göstermektedir

Tablo 1. Karbakolle aynı anda verapamil ilavesinin oluşturduğu maksimal inhibisyonun kontrole göre % değerleri (\pm SE)

10^{-6} *	10^{-5} *	5×10^{-5} *	10^{-4} *
17.35 ± 4.10	27.13 ± 5.40	73.40 ± 3.50	81.55 ± 3.20

*Rakamlar molar olarak verapamil konsantrasyonunu göstermektedir.

Tablo 2. 20.dakikadan itibaren verapamil ilavesinin hasil ettiği maksimal inhibisyonun kontrole göre % değerleri (\pm SE)

10^{-6} *	10^{-5} *	5×10^{-5} *	10^{-4} *
12.04 ± 9.40	43.28 ± 3.30	87.94 ± 1.20	67.45 ± 3.70

*Rakamlar molar olarak verapamil konsantrasyonunu göstermektedir.

vesi ise kontraktürde belirgin bir inhibisyona neden oldu (Şekil 3 B, Tablo 2). 5×10^{-5} M verapamil kontraktürün seyrinde daha belirgin bir inhibisyon hasil etti (Şekil 3C, Tablo 2) 10^{-4} M verapamil de kontraktürün seyrinde benzer değişiklikler hasil etti (Şekil 3D); ilginç olarak % maksimum inhibisyon 5×10^{-5} M konsantrasyona göre daha az belirgindi (Tablo 2).

Tartışma

Verapamilin izole kurbağa rektus kasında karbakol ile beraber aynı anda ortama ilave edilmesi, özellikle 5×10^{-5} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarda kontraktürün seyrinde kontrol kontraktürüne göre anlamlı bir inhibisyon hasil etmiştir. 10^{-4} M konsantrasyon ise başlangıçta daha belirgin bir inhibisyon oluşturmuş, ancak bunu

kontraktürün seyrinde tedricen artan bir yükselmenin izlediği gözlemlenmiştir. Kontraktürün 20.dakikasında verapamilin ilave edildiği deney serilerinde 10^{-4} M konsantrasyon, 5×10^{-5} M konsantrasyonuna göre daha az belirgin bir inhibisyona neden olmuştur. Bu bulgular çizgili kasta verapamilin yüksek konsantrasyonlar uygulandığında inhibisyonla birlikte aynı zamanda kontraktürü kolaylaştırıcı bir etkisinin olabileceğini telkin etmektedir; düşük konsantrasyonda ise sadece inhibisyon oluşabilir. Diğer bir deyişle verapamil kurbağa rektus kasında bifazik bir etki hasil edebilir. Böyle bir verapamil etkinliğinin kurbağa iskelet kası üzerinde müşahade edildiği literatürde de kaydedilmiştir (Godfraind ve ark. 1986). Diğer yandan rektus kası üzerinde yapılan bir çalışmada (Savage ve Olokodana 1988) karba-

kolle oluşturulan kontraktürün verapamil ile sadece inhibe edildiğinden bahsedilmiştir. Etkinin tek fazlı olduğunun saptanması bu çalışmada araştırmacıların kullandığı yöntemin bizim kullandığımız yöntemlere göre farklı olması ile izah edilebilir. Zira bu araştırmacılar kontraktürün inisiyal safhası üzerinde söz konusu cismin etkinliğini değerlendirmişlerdir; biz ise 60 dakika süren bir kontraktür üzerindeki verapamil etkisini gözlemledik. Ayrıca çalışmamızda 25°C ısı kullanılmıştır. Savage ve Olokodona (1988) ise 28°C ısıyı kullanmayı tercih etmişlerdir. Diğer yandan verapamilin kurbağa sartorius kasında kontraktüre benzeyen bir etkinlik husule getirmesi de rektus kasında kontraktürü kolaylaştırıcı etki oluşturabileceği tarzındaki görüşü destekleyen diğer bir bulgudur (Bondi 1978). Sartorius kasında verapamil ile kontraktür oluşması bu maddenin intrasellüler bağlanma yerinden kalsiyum iyonunu salıvermesi ile izah edilmiştir. Görüşümüz lehinde başka bir delil, kurbağa ekstensör longus digiti IV kası üzerinde yapılan bir çalışmada (Frank 1983) kalsiyum kanal blokörü olan D-600'ün yüksek konsantrasyonunun kontraktürü hızlandırmasının saptanmasıdır. Civcivin biventer sinir kas preparatında da (Wali 1986) yüksek verapamil konsantrasyonlarının belirgin kontraktür oluşturduğunu kaydedilmiştir.

Kurbağa rektus kasında kalsiyum kanal blokörleri ile ilgili olarak saptadığımız bulguların temelini

oluşturan mekanizmaların anlaşılabilmesi için daha ayrıntılı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

Bolton TB, Kitamura K, Morel N (1983). Use-dependent effects of calcium entry blocking drugs on the electrical and mechanical activities of guinea-pig taenia caeci Br. J. Pharmac., 78: 174.

Bondi AY (1978). Effects of verapamil on excitation-contraction coupling in frog sartorius muscle. J. Pharm. Exp. Ther., 205: 49-57.

Büyükaşar K, Atçı Ş, Göçmen C, Şingirik E, Önder S, Dikmen A, Baysal F (1993). İzole fare mide fundus şeritlerinde karbakol ile hasil edilen kontraktür üzerinde potasyum klorür-verapamil etkileşmesi. Ç.Ü. Sağlık Bil. Der., 7:7-16.

Frank GB (1983). Blockade of Ca²⁺ channels inhibits K⁺ contractures but not twitches in skeletal muscle. Can. J. Physiol. Pharmacol., 62: 374-8.

Godfraind T, Miller R, Wibo M (1986). Calcium antagonism and calcium entry blockade. Pharmacol. Rev., 38: 324-416.

Önder S, Büyükaşar K, Şingirik E, Dikmen A, Baysal F (1993). The evaluation of gallamine action on carbaccol-induced contractures of frog rectus abdominis by using different pharmacological techniques. Ann. Med. Sci., 2: 6-11.

Savage AO, Olokodana NA (1988). Differential blockad of potassium and carbaccol contractures of toad isolated rectus abdominis muscle by calcium entry blockers, ketamin and hydralazine. Arch. Int. Pharmacodyn., 291: 175-84.

Staff of the department of pharmacology (1970). University of Edinburg. Skeletal muscle preparations; In Pharmacological experiments on isolated preparations. Edinburg, Churchill Livingstone. 30-58.

Wali FA (1986). Verapamil intensifies neuromuscular blockade produced by gallamine and pancuronium at the chick neuromuscular junction. Pharmac. Res. Commun., 18: 29-541.

İZOLE KURBAĞA AKCİĞER ŞERİTLERİNDE KARBAKOL-ATROPİN ETKİLEŞMELERİNİN MATEMATİKSEL BİR ANALİZİ

A MATHEMATICAL ANALYSIS OF CARBACHOL-ATROPINE INTERACTIONS ON ISOLATED FROG LUNG STRIPS

Ata SEÇİLMİŞ**** Yusuf KARATAŞ**** Gülsüm GÜNEŞ****
Fazilet AKSU*** Ergin ŞİNGİRİK** Firuz BAYSAL*

ÖZET

Bu çalışmada izole kurbağa akciğer şeritlerinde karbakol-atropin etkileşmeleri incelendi ve sonuçların analizi yapıldı. Ringer solüsyonu içerisinde 3 saat inkübe edilen akciğer şeritlerinde 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ve 10^{-3} M karbakol kasıcı cevaplar oluşturdu. Karbakol ile kastrılan dokular üzerinde 20.dakikada atropin ilaveleri (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} ve 10^{-4} M) gevşetici cevaplar oluşturdu. Gerek karbakol kasılmaları gerekse atropin gevşemeleri doza bağımlı bulunmadı. Ayrıca karbakol tek başına uygulandığında özellikle 10^{-3} M konsantrasyonda kasıcı cevabın daha sonra gevşemeye dönüştüğü müşahade edildi.

Elde edilen deneysel sonuçlar karbakole bağlı kasılmalarda kolinerjik sistemin, gevşemelerde ise non-

kolinerjik non-adrenerjik sistemin katkısı olabileceğini telkin etti.

Anahtar Sözcükler: *izole kurbağa akciğeri, karbakol, atropin.*

ABSTRACT

Interactions between carbachol and atropine on isolated frog lung strips were investigated and results were analysed. Strips incubated in Ringer solution for 3 h were contracted with 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , and 10^{-3} M carbachol. The addition of atropine (10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} and 10^{-4} M) at 20 th minute after carbachol relaxed the precontracted strips. The responses observed with carbachol and atropine were not dose related. At concentration of 10^{-3} M, carbachol produced contractions followed by

* 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.Ç.Ü.Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 28.6.1993

some degree of relaxation in most preparations.

Our experimental results suggested that carbachol induced contractions and relaxations may respectively involve cholinergic and non-cholinergic non-adrenergic mechanisms.

Key Words: *Isolated frog lung strips, carbachol, atropine.*

Giriş

Karbakolün iri cins kurbağa (bullfrog) akciğer preparatlarında kasılma ve/veya gevşeme tarzında etkiler hasil ettiği kaydedilmiştir (Downes ve Taylor 1983). Düşük dozlarda karbakol kasıcı cevaplar oluşturmakta, doz yükseltildiğinde gevşetici cevap ortaya çıkmakta ve daha yüksek dozlarda ise tekrar kasıcı cevap hasil olmaktadır. Downes ve Taylor (1983), düşük dozlardaki kasıcı cevabın atropinle bloke edildiğini fakat son iki cevabın atropinle değişmediğini gözlemlemiştir. Karbakole bağımlı gevşemelerin propranololdan da etkilenmediğinin müşahade edilmesi aktivitenin non-adrenerjik nitelikte olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca aynı çalışmada yapılan diğer deneylerde bu etkinin non-serotonerjik, non-purinerjik olduğu ve prostaglandin senteziyle ilgili olmadığı da gözlemlenmiştir. Sonuç olarak karbakole bağılı gevşemelerin postganglionik inhibitör bir nörotransmitter aracılığı ile olabileceği ileri sürülmüştür.

Türkiye'de yetişen tatlı su kurbağası (*Rana pipiens*) akciğer dokularında yaptığımız ön denemelerde karbakolün benzer şekilde düşük dozlarda kasıcı etki oluşturduğunu gözlemledik. Doz yükseltildiğinde ise önce ortaya çıkan karbakole bağılı kasıcı etkiyi bir süre sonra gevşeme izlemekte idi. Bu bulgular muvacehesinde, karbakol-atropin etkileşmesinin değişik teknik ve değerlendirme yöntemleri uygulamak suretiyle incelenmesinin ilginç olabileceğini düşündük.

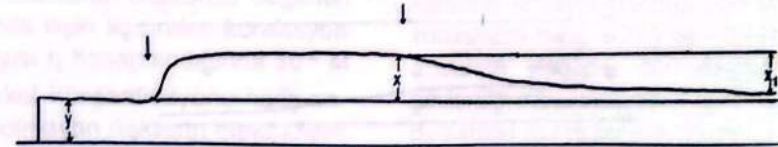
Materyal ve Metod

Deneylerde ağırlığı 15-25 g arasında değişen tatlı su kurbağaların kullanıldı. İzole akciğer şeritlerinin hazırlanmasında daha önce tarif edilen bir yöntem uygulandı (Aksu ve ark. 1992; Ögülener ve ark. baskıda). Bu yöntemde göre, dekapitasyondan sonra kurbağaların medulla spinalis tahrir edilerek sağ ve sol akciğerler bütün olarak dikkatlice çıkarıldı. Akciğerler içinde Ringer solüsyonu (mM olarak: NaCl 102.5, KCl 2.6, CaCl₂ 1.8, NaHCO₃ 1.19, Glukoz 2.77) bulunan petri kutusuna alındı. Akciğerler, uzunlamasına yönde kesilerek, 3-4 cm uzunluğunda ve 4-5 mm eninde şerit haline getirildi. Organ banyosunun sıcaklığı 25°C'de muhafaza edildi. Şeritlere 0.5 g tansiyon uygulandı ve cevaplar izotonik yazdırıcı aracılığı ile 8-10 kez büyütülmek suretiyle iletken kağıt üzerine kaydedildi. Şeritler Ringer solüsyonunda 3 saat inkübe edildi.

Bu süre içerisinde preparat maksimum intrinsek tonusa ulaştı. İntrinsek tonus 10 dakika süreyle kaydedildikten sonra kontrol grubu deneylerde ortama 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ ve 10⁻³ M karbakol ilave edildi. Her konsantrasyon için ayrı ayrı oluşturulan deney gruplarında kullanılan şerit sayıları sırasıyla 13, 12, 14 ve 13 idi. Karbakol uygulamasından sonra intrinsek tonus üzerinde oluşan değişimler 60 dakika süreyle kaydedildi. Atropinin etkisinin incelendiği deneylerde ise intrinsek tonusun 10 dakika kaydedilmesini müteakip 20 dakika boyunca karbakol cevapları kaydedildi ve bu sürenin sonunda ortama 10⁻⁷, 10⁻⁶, 10⁻⁵ veya 10⁻⁴ M atropin ilaveleri yapıldı. 10⁻⁶ M karbakol ve yukarıda belirtilen konsantrasyonlarda atropinle yapılan deneylerde her deney grubu için sırasıyla 11, 12, 12 ve 12 şerit kullanıldı. 10⁻⁵ M karbakol + atropin uygulanan deneylerde ise sırasıyla 17, 13, 12 ve 14 şerit kullanıldı. 10⁻⁴ M karbakol + atropin ile yapılan deneylerde kullanılan şerit sayısı sırasıyla 12, 13, 11 ve 12 idi. 10⁻³ M karbakol + atropin deneylerinde ise sırasıyla 17, 13, 16 ve 12 şerit kul-

lanıldı. Atropin ilavesinden sonra oluşan cevaplar 40 dakika süreyle kaydedilerek izlendi.

Preparatın kazandığı maksimum intrinsek tonusun alt ve üst noktalarından, karbakolden sonra gelişen kasılmanın üst noktasından ve atropinden sonra elde edilen gevşemenin alt noktasından geçen ve yer düzlemine paralel çizgiler çizildi (Şekil 1). İntrinsek tonusun, karbakol uygulamasından sonra elde edilen maksimum kasılmanın ve atropine bağılı maksimum gevşemenin boyları ölçüldü ve bunlar sırasıyla y, x ve x₁ simgeleri ile gösterildi; ortalamalar ve standart hatalar (± SE) bulundu. y ile x arasındaki r₁ y ile x₁ arasındaki r₂ ve x ile x₁ arasındaki r₃ korelasyon katsayıları önceden tarif edilen bir yöntemle (Sümbüloğlu ve Sümbüloğlu 1989) hesaplandı. Ayrıca karbakole bağılı gevşemelerin boyları ölçüldü. Bu değerlerin ortalamaları ve standart hataları (± SE) saptandı. Verilerin istatistiksel analizi için Student t testi kullanıldı. 0.05'den küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.



Şekil 1. Kurbağa akciğer şeritlerinde 10⁻⁵ M karbakol ve 10⁻⁷ M atropin etkileşmesini gösteren tipik bir trase örneğinin şematize edilmiş şekli. y: İntrinsek tonus boyu, x: Karbakolden sonra maksimum kasılma boyu, x₁: Atropin ilavesinden sonra meydana gelen maksimum gevşemenin boyu. Oklar, karbakol ve atropin ilavelerini göstermektedir

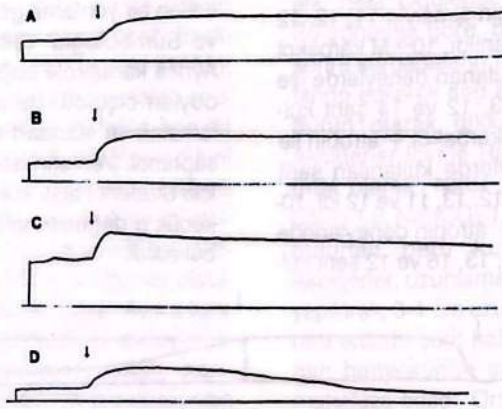
Deneylerde kullanılan atropin ve karbakol Sigma Firmasından sağlandı.

Bulgular

Kurbağa akciğer preparatı Ringer solüsyonu içinde 25 °C'de 3 saat inkübe edildiğinde yavaşça gelişen ve kararlı duruma ulaşan bir intrinsek tonus sergiledi.

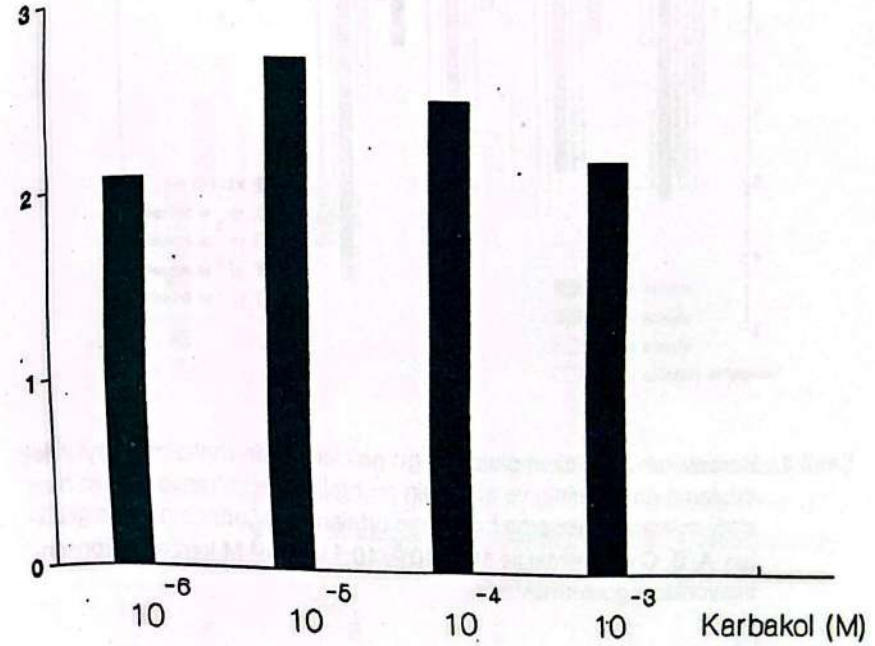
Uygulanan çeşitli karbakol konsantrasyonları intrinsek tonus üzerine inzimam eden kontraktürlere neden oldu (Şekil 2 A, B, C, D). Bu etki, 10^{-6} ve 10^{-5} M konsantrasyonlarda 60 dakika boyunca nisbeten kararlı bir şekilde seyredirken 10^{-4} ve

10^{-3} M konsantrasyonlarda kontraktürün, sonuncu konsantrasyonda daha belirgin olmak üzere tedricen gevşeme şeklinde bir değişime maruz kaldığı gözlemlendi. Kontraktürlerin maksimal boylarının ortalamaya değerleri doza bağımlı bir görünüm oluşturmadı (Şekil 3). Karbakol kontraktürleri hasil olduktan sonra 20 dakikada ortama ilave edilen atropinin bütün konsantrasyonlarının kontraktürün inhibisyonuna (gevşemesine) neden olduğu veya karbakolün kendisine bağımlı gevşeme olgusunu hızlandırdığı müşahade edildi. Burada da doza bağımlı görüntülerin oluşmadığı saptandı (Şekil 4).



Şekil 2. Kurbağa akciğer şeritlerinde değişik karbakol konsantrasyonlarının etkileri ile ilgili trase örnekleri. A, B, C ve D sırası ile 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ve 10^{-3} M karbakol konsantrasyonları ile ilgili trase örneklerini göstermektedir. Oklar, karbakol ilavelerini işaret etmektedir

Kontraktürlerin maksimum boyları (cm)

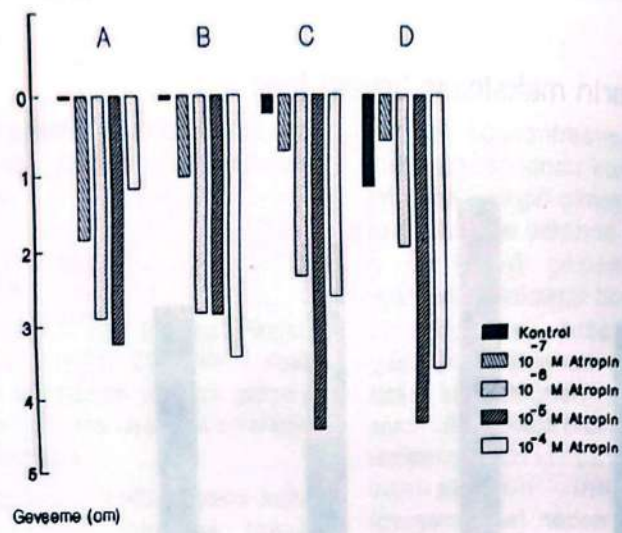


Şekil 3. Çeşitli konsantrasyonlardaki karbakole bağımlı kontraktürlerin maksimum boylarının ortalama değerlerinin grafikleri

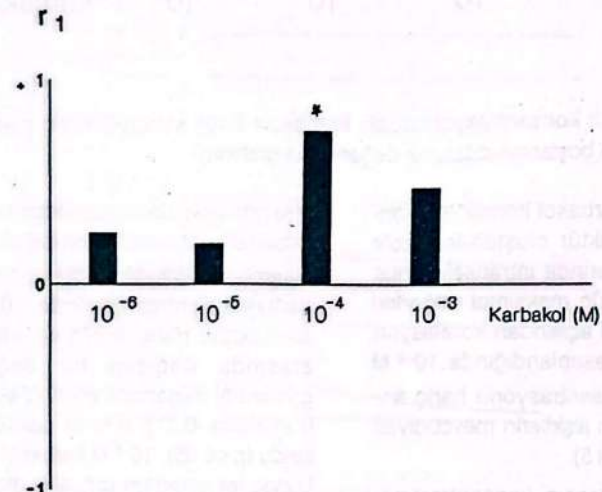
Muhtelif karbakol konsantrasyonları ile kontraktür oluşturulan izole akciğer şeritlerinde intrinsek tonus ile kontraktürün maksimal değerleri arasında ilişki açısından korelasyon katsayısı r_1 hesaplandığında 10^{-4} M karbakol konsantrasyonu hariç anlamlı olmayan ilişkilerin mevcudiyeti saptandı (Şekil 5).

Değişik atropin konsantrasyonlarının kullanıldığı izole akciğer şeritlerinde intrinsek tonus ile gevşemenin maksimal değerleri

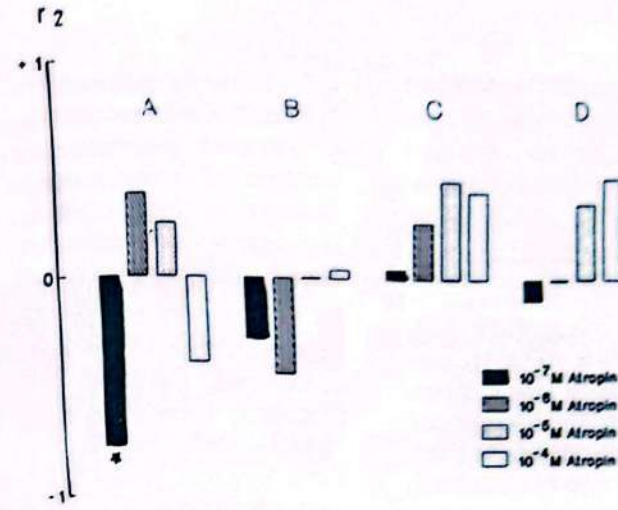
arasında ilişki bakımından korelasyon katsayısı r_2 saptandığında ise oluşan rakamların 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} ve 10^{-3} M karbakol kontraktürlerinde 10^{-4} M kontraktürü hariç -0.778 ile +0.461 arasında değişen bir dağılım gösterdiği müşahade edildi (Şekil 6). Bunlardan -0.778 anlamlı olarak bulundu ($p < 0.05$). 10^{-4} M karbakol grubunda ise intrinsek tonus ile atropin gevşemesinin maksimal değerleri arasında korelasyon katsayısı 0.044 ile 0.446 arasında değişiyordu.



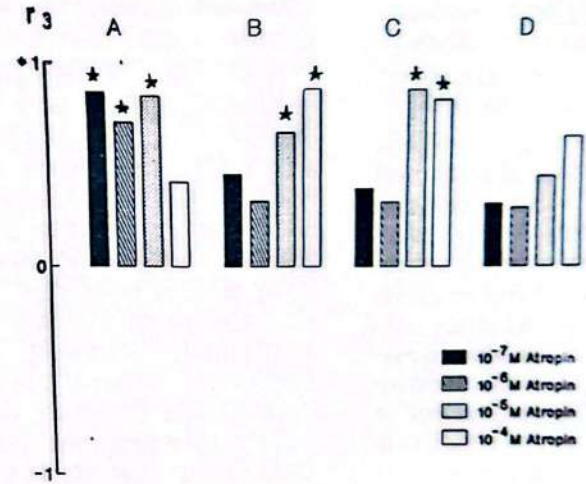
Şekil 4. KARBAKOLUN kendisinin oluşturduğu gevşemelerin maksimal boylarının ortalama değerlerinin ve atropinin muhtelif konsantrasyonlarının hasil ettiği maksimal gevşeme boylarının ortalama değerlerinin sütun grafikleri. A, B, C ve D sırası ile 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ ve 10⁻³ M karbakol konsantrasyonlarını göstermektedir



Şekil 5. Kurbağa akciğer şeritlerinin Ringer solüsyonu içinde 3 saat inkübasyonu sonucu oluşan intrinsek tonusun maksimal değerleri ile karbakol kontraktür boyları arasındaki korelasyon katsayılarının (r₁) sütun grafikleri. *Korelasyon katsayısı anlamlı



Şekil 6. İntrinsik tonus ile maksimal atropin gevşeme boyları arasındaki korelasyon katsayılarının sütun grafikleri. A, B, C ve D harfleri sırası ile 10⁻⁶, 10⁻⁵, 10⁻⁴ ve 10⁻³ M karbakol konsantrasyonlarını göstermektedir. *Korelasyon katsayısı anlamlı



Şekil 7. Karbakol kasılma boyları ile maksimum atropin gevşeme boyları arasındaki korelasyon katsayılarının sütun grafikleri. A, B, C ve D harfleri sırası ile 10⁻⁶, 10⁻⁵ ve 10⁻⁴ ve 10⁻³ M karbakol konsantrasyonlarını göstermektedir. *Korelasyon katsayısı anlamlı

Karbakol kasılmaları ile atropin gevşemeleri arasında ilişkiyi değerlendirme açısından korelasyon katsayısı r_3 saptandığında oluşan rakamlar 0.867 ile 0.286 arasında dağılım gösterdi. Bazı rakamlar anlamlılık arzetti (Şekil 7).

Karbakolün oluşturduğu kontraktürlerde özellikle 10^{-3} M konsantrasyonda belirgin olmak üzere 60.dakikanın son 20 dakikası içinde bir miktar gevşeme müşahade edildi. Bu gevşemenin atropinle oluşan gevşemeler üzerine muhtemel katkısı gözönüne alınarak, oluşan atropin gevşemelerinin karbakolün kendiliğinden oluşturduğu gevşemelerle karşılaştırılması sütun grafikleri çizilerek yapıldı (Şekil 4). Anlamlı bir ilişkinin mevcudiyetini telkin edebilecek görüntüler müşahade edilemedi.

Tartışma

İzole kurbağa akciğer dokusunda muhtelif farmakolojik ajanların hasıl ettiği kasılma ve/veya gevşeme tarzındaki cevaplardan bu yapıda varlığı saptanan (Campell ve ark. 1989) düz kas hücrelerinin birinci dercede sorumlu olması kuvvetle muhtemeldir. Aynı dokuda elektron mikroskopisi ve fluoresans teknikleri kullanılarak kolinerjik, adrenerjik ve non-kolinerjik non-adrenerjik sinir liflerinin mevcudiyetinin de gösterilmesi, düz kas ve sinir lifleri arasındaki fonksiyonel bütünleşme gözönüne alındığında, bu görüşü destekleyici niteliktedir. Ayrıca izole kurbağa akciğer şeritlerinde yapmış

olduğumuz bir çalışmada (Aksu ve ark. 1992) elektriksel uyarı ile oluşan gevşemelerin propranolol ile bloke edildiğini göstermek suretiyle adrenerjik sistemin mevcudiyeti dolaylı olarak saptanmıştır.

Downes ve Taylor'un (1983) iri tatlı su kurbağası (bullfrog) üzerinde yaptıkları bir çalışmada karbakolün kasıcı ve gevşetici etkilerini müşahade etmeleri ve düşük konsantrasyonlarda hasıl olan kasıcı etkiden kolinerjik, yüksek konsantrasyonlarda oluşan gevşetici etkiden non-kolinerjik non-adrenerjik mekanizmaların ve yine bu konsantrasyonlarda gözlemlenen gevşemeyi izleyen kasıcı etkiden monoamin içeren APUD hücrelerini sorumlu tutmaları yukarıdaki bulgu ve görüşlerle uyum halindedir.

Biz de çalışmamızda gözlemlediğimiz karbakol cevaplarında birden fazla mekanizmanın etkili olduğuna inanmaktayız. Kanaatimizce kasıcı cevap manifest bir etkidir ve aynı zamanda bu görüntü latent etki olan gevşetici cevabı da içerir; sonuncu komponent ancak yüksek dozlarda manifest şekle dönüşebilir. Karbakol kontraktürlerinin maksimal boylarının doza bağımlı olmaması da bu görüşümüzü doğrular mahiyettedir. Diğer yandan oluşmasında birçok mekanizmanın etkili olduğu düşünülen intrinsek tonus üzerine karbakol cevaplarının inzimam etmesi de doza bağımlı olmama durumunu izah eden diğer bir faktör olabilir.

r_1 , r_2 ve r_3 değerlerinin çok farklı rakamlar halinde - ve + istikamette dağılım oluşturmasını da ancak intrinsek tonus ve karbakol cevaplarında değişik birçok mekanizmanın katkısı olduğunu telkin etmek suretiyle izah etmek mümkündür. Atropin cevapları ile ilgili maksimal gevşeme değerlerinin doza bağımlı olmadığına saptanması ve atropinin etkileri ile karbakolün kendisinin neden olduğu gevşetici etkilerin görüntü olarak birbirinden bağımsız olması keza aynı şekilde izah edilebilir.

Karbakolün oluşturduğu kasıcı aktiviteden kolinerjik mekanizma sorumlu olabilir; diğer yandan gevşetici cevabın non-adrenerjik non-kolinerjik orjinli olması muhtemeldir. Yaptığımız preliminier bir çalışmada izole akciğer şeritlerinde KCl'ün gevşeme yaptığı ve bu gevşemelerin L-nitroarginin ile bloke edildiği gözlemlenmiştir. Ayrıca non-kolinerjik non-adrenerjik sinirsel yapıların kurbağa akciğerinde mevcudiyeti de gösterilmiştir (Campell ve ark. 1989). Bu bulgular non-kolinerjik non-adrenerjik mekanizmanın karbakol etkinliğinde katkısının olabileceğini düşündürür; ancak nitrik oksid sentaz inhibitörleri ve nitrik oksit prekürsörleri kullanılmak suretiyle söz konusu görüşün teyid edilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Aksu F, Öğüener N, Baysal F, Önder S (1992). İzole kurbağa akciğer şeritlerinde elektriksel olarak hasıl edilen gevşemelerde sempatik etkinliğin muhtemel katkısı ile ilgili bir çalışma. Ç.Ü. Sağlık Bil. Derg., 7 (1,2,3): 23-32.
- Campell G, Haller CJ, Rogers DC (1989). 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.
- Downes H, Taylor SM (1983). Distinctive pharmacological profile of nonadrenergic inhibitory system in bullfrog lung. Br. J. Pharmac., 78: 339-51.
- Öğüener N, Önder S, Atçı Ş, Göçmen C, Şingirik E, Dikmen A, Baysal F. İzole kurbağa akciğer şeritleri ve izoprenalin. Ç.Ü.Sağlık Bil. Derg., (Baskıda)
- Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V (1989). Biyoistatistik. Hatipoğlu Yayınevi, Ankara.

HEPATOSELLÜLER VE KOLANJİOSELLÜLER KANSERLİ HASTALARIN HBV VE HCV YÖNÜNDE ARAŞTIRILMASI

INVESTIGATION OF THE HBV AND HCV INFECTIONS IN THE PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR AND CHOLANGIOCELLULAR CANCER

Melek ERKİŞİ** Figen DORAN*** İsmail H. DÜNDAR* Melek ERGİN****

ÖZET

36 hepatosellüler ve 11 kolanjiosellüler kanserli hastanın serum, tümör ve karaciğer dokuları Hepatitis B ve C virüs (HBV, HCV infeksiyonları yönünden incelendi. Hepatosellüler kanserlilerde HBV pozitifliği % 63, HCV pozitifliği % 30, kolanjiosellüler kanserde ise HBV pozitifliği % 36, HCV pozitifliği %45 bulundu. Ulaşılan neticeler literatür verileri ile karşılaştırıldı ve konunun önemi tartışıldı.

Anahtar Sözcükler: *Hepatitis B virüs, Hepatitis C virüs, Hepatosellüler kanser.*

SUMMARY

Serum, tumour and liver specimens of the 36 patients with hepato-

cellular carcinoma and 11 patients with cholangiocellular carcinoma were tested for the presence of HBV and HCV infections. In patients with hepatocellular carcinoma HBV positivity was 63% and HCV positivity was 30%. These rates were 39% for HBV and 45% for HCV in patients with cholangiocellular cancers. These results were compared with the literature data and the importance of this matter was discussed.

Key Words: *Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Hepatocellular cancer.*

Giriş

Hepatosellüler kanser (HCC), özellikle Asya ve Avrupa ülkelerinde sık rastlanan malignitelerden biridir.

- * Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvar
** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Onkoloji Bilim Dalı
*** Yrd.Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
**** Arş.Gör.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 14.7.1993

Kronik hepatit ve karaciğer sirozu, bilinen predispozan faktörlerdir (Di-Bisceglie ve ark. 1991; Johnson ve ark. 1987). Amerika Birleşik Devletlerinde HCC'li hastaların çoğunun Hepatit B virus (HBV) antijen ve antikor yönünden (-) olduğu, üstelik son 10 yılda bu olguların sayısında 2 misli artış görüldüğü bildirilmektedir (Gilliam ve ark. 1984; Yu ve ark. 1990). Japonya'da 2. Dünya Savaşından sonra HBV enfeksiyonu oranı azaldığı halde Non-A, Non-B hepatit (NANBH) ve HCC görülme sıklığının artmış olması da enteresandır (Kiyosowa 1990). Avrupa, Afrika ve Kafkasya'da yapılan araştırmalarda HBV (+) ve özellikle de HBV (-) olan HCC'li olgularda anti-HCV'nin yüksek oranda bulunması HCV'nin kanserojenezdeki etiyolojik katkısını belirlemektedir. Kolanjiyosellüler kanserlerde ise böyle bir ilişki gösterilmemiştir (Hasan ve ark. 1990; Kew ve ark. 1990; Kiyosowa ve ark. 1990).

Biz de bölgemizde HCC ve kolanjiyosellüler kanserli hastalarda HBV ve HCV'nin mevcudiyetini hem doku hem de serum örneklerinde araştırdık ve elde ettiğimiz bulguların önemini literatür bilgilerinin ışığında tartıştık.

Materyal ve Metod

Ç.Ü. Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalına son 2 yıl içinde müracaat eden 36 hepatosellüler ve 11 kolanjiyosellüler kanserli hasta hepatit B ve C virus (HBV, HCV) enfeksiyonları yüzünden incelendi. Hastaların kara-

ciğer doku örneklerinde HBsAg ve HCV antijenlerinin, serumlarında ise HBsAg, anti-HBe, anti-HBc ve anti-HCV'nin varlığı araştırıldı.

Doku çalışmaları ABC immünperoksidaz tekniği ile HBcAg cat. No (AMO81-5M) (Biogenex), hepatit B yüzey antijenine karşı geliştirilmiş olan bir monoklonal antikor ve HCV Ag.Cat.No (CKHCS) (DPC) Poliklonal tavşan antikor yapıldı (Mac Sween ve ark.1991).

Serum örneklerinde ise HBV enfeksiyonunu araştırmak için HBsAg antijeni; HBV yüzey antijenlerine karşı hazırlanmış monoklonal fare antikorlarının peroksidaz konjugatları (Auszyme-monoclonal Abbott Lab.) kullanıldı. Bu 3.jenerasyon bir ALISA testi olup spesifisite %99,4'tür (Drouet ve ark. 1981).

Anti-HBe analizleri kalitatif olarak sensitivite ve spesifisite %100'e yakın bir enzim immünoassay (EIA) tekniği ile (Abbott Lab. HBe (rDNA) kiti kullanılarak yapıldı (Mushahwa ve ark. 1981). Ayrıca hastaların serumlarında HBV core antijenine karşı oluşan antikorlar (corzyme-Abbott kiti kullanılarak) EIA metodu ile arandı. Enfeksiyonun en erken döneminde yükselebilen bu antikoru saptayan bu testin spesifisite %98 olarak bildirilmektedir (Nati Com.Clin.Lab.Stand. 1986).

Serumdaki HCV antikorları ise spesifitesi %99 olarak bildirilen ve bir EIA metodu olan Abbott HCV EIA 2nd generation kiti ile rekombinant

non-strüktürel bir antijen olan C-100-3 antijenine karşı oluşmuş olan antikorlar ölçülerek saptanmıştır (Kuo ve ark. 1989).

Bulgular

Hepatosellüler Kanser:

Bu gruptaki 36 hastanın 10'u kadın, 26'sı erkek olup, ortalama yaş 59 idi. Olguların 7'sinde son 15 yıl içerisinde kan transfüzyonu yapıldığı hikayesi vardı. Tümör dokuları incelendiğinde örneklerin 23'ünde HBcAg, 1'inde HCV, 5'inde her 2'si pozitif, 7'sinde ise her 2 parametre de negatif bulundu.

Karaciğer biopsi örneklerinden 17'sinde siroz, 5'inde ise kronik hepatit tabloya eşlik ediyordu. Sirozlu olgulardan 15'i seropozitif idi.

Hastaların serumlarından 6'sında HBcAg, 21'inde anti-HBc, 20'sinde anti-HBe, 11'inde ise anti-HCV pozitif. Bir olguda anti-HBv (-) olduğu halde, anti-HBvc (+), iki olgunun tümöründe HBsAg (+) olduğu halde hastalar seronegatif bulundu.

HCV (+) olan 11 olgudan 10'unun serumunda anti-HCV (+)'ti. İki olguda ise dokuda HBcAg ve HCV (+) olduğu halde serum değerlendirmeleri negatif idi ve hastalardan pansitopeni, birinde ise kemik iliği tutulumu vardı.

Kolanjiyosellüler Kanserliler:

Bu gruptaki 11 hastadan 5'i kadın olup yaş ortalaması 53 idi. Doku örneklerinden 4'ünde HBcAg, 5'inde

HCV, 2'sinde her ikisi (+), 4 olguda ise her ikisi de (-) idi. Sadece 1 olguda siroz ve 5 olguda ise kronik hepatit tabloya eşlik ediyordu.

Hasta serumları incelendiğinde 4 olguda anti-HCV, 1 olguda HBcAg, 3 olguda anti-Hbc ve anti-HBe pozitif idi. Gruptaki 4 olgu ise sero (-) idi. İki hastada ise anti-HCV (+)'liğinde anti-HBe ve anti-HBc pozitifliği eşlik etmekteydi.

Tartışma

HCC'li hastalarda HBV enfeksiyonu ile ilgili serum testleri sıklıkla pozitif bulunmaktadır. Ayrıca son 10 yılda Japonya ve batı ülkelerinde HBV enfeksiyonlarında azalma olmasına rağmen kan ve kan ürünlerinin klinik kullanıma daha sık girmesiyle birlikte NANB hepatit enfeksiyonlarında artış görülmektedir (Gilliam ve ark. 1984). Gelişmiş ülkelerde HCC'li olgularda HCV (+)'liğinin yüksek oranda bulunması virütik enfeksiyonların karaciğer kanseri gelişimindeki önemini gündemde tutmaya devam etmektedir (Hasan ve ark. 1990; Kiyosowa ve ark. 1990; Yu ve ark. 1990).

Japonya'da 58 olgukul NANB hepatitli bir grupta 7 yıl içinde 10 olguda HCC gelişmiştir (Yuki ve ark. 1986). Levvero ve arkadaşları serumlarında HBsAg (+) olan 53 HCC'li hastanın %28.3'ünde HBcAg (-) olan 114 HCC'li hastanın % 71.9'unda serum anti-HCV'sini (+) bulmuşlardır (MacSween ve ark. 1991). Bu çalışmada anti-HBe evya anti-HBc bakılsa idi hastalarda hem HBV enfeksiyonu yüzdesi, hem de HBV ve

HCV birikteliği oranı daha doğru ev yüksek olarak belirlenebilirdi. Yine ABD'de yapılan bir çalışmada 59 HCC'li hastanın %34'ünde anti-HCV (+) ve anti-HBc ve anti-HBe (+), %19'unda anti-HCV (-), anti-HBc ve anti-HBe (+), %36'sında ise HBsAg, anti-HBc ve anti-HBe (-) bulunmuştur (Hasan 1990).

Bizim grubumuzda ise serumlarında HBsAg (+) olanların sayısı (4), hem anti-HBc ve/veya anti-HBe (+) olanlardan (21/36), hem de anti-HCV (+) olanlardan (10/36) daha düşüktü (DiBisceglie ve ark. 1991; Johnson ve ark. 1987; Kiyosawa ve ark. 1990; Yuki ve ark. 1986; Yu ve ark. 1990). Anti-HCV (+)'liği (%39) literatür verilerine uygunluk gösteriyordu. Fakat anti-HBV ile ilgili seropozitiflik oranımız (%63), Japonya ve gelişmiş batı ülkelerinde gözlenenlerden hayli yüksekti (DiBisceglie ve ark. 1991; Johnson ve ark. 1987; Kiyosawa ve ark. 1990; Yuki ve ark. 1986; Yu ve ark. 1990). Serum antikör çalışmalarımız tümör ve karaciğer dokularındaki immünohistokimyasal verilerle uyumluluk göstermiş olup HBV enfeksiyonu sıklığını kanıtlamaktaydı. HBV enfeksiyonunun bu kadar yüksek olması oldukça düşündürücü olup bölge olarak bu konuda özellikle koruyucu hekimlik alanında kat edilecek uzun bir yol olduğunu göstermektedir.

Öte yandan 2 olguda hem HbsA, hem de HCV (+) olduğu halde seronegativite olması ve bu olguların ayrıca lökopenik olmaları hastalığın yol açtığı immünosupresyonun bir

parçası olarak değerlendirildi. Bu konudaki bir başka hipotez de hastalığın yol açtığı immün bozukluğun virütik enfeksiyonları kolaylaştırması ve HBV ile HCV enfeksiyonlarının, olguların bir kısmında hastalıkta sekonder olarak bulunabileceğidir.

Serotik bulguların seropozitif olgulardan 15'inde bulunup 11'inde ise negatif oluşu, virütik enfeksiyonun siroz gibi proliferatif bir olaya yol açarak malign değişime sebep olabileceği ve viral etkinin direkt olarak onkogen amplifikasyonlar yoluyla da kanserogeneze bir kofaktör olarak etki edebileceğini göstermektedir.

Kolanjiosellüler kanserde HBV ve HCV enfeksiyonları genelde predispozan bir faktör olarak kabul edilmezler. Bizim grubumuzdaki olguların %36'sının hem tümör, hem karaciğer dokusu hem de serumlarında HBV, %45'inde HCV (+) bulundu. Bu çalışmada PCR (Polymerase chain reaction) tekniğini kullanmadık. Bu teknikte pozitiflik oranımız belki daha da yüksek olabilirdi (Garson 1990). Ortaya çıkan bir başka gerçek bölgemizde sık görülen HBV ve HCV enfeksiyonlarının kolanjiosellüler kanser gelişimine yol açıp açmadığının araştırılması gereken bir konu olduğudur.

Bu verilerin ışığında Çukurova Bölgesinde HCV ve özellikle HBV enfeksiyonlarının sıklıkla HCC ve kolanjiosellüler kansere eşlik ettiği bölgemizde HBV ve HCV yönünden bir tarama yapılmasının zorunlu olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- DiBisceglie AM, Order SE, Klein JL, et al (1991). The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States. *Am. J. Gastroenterol.*, 8 (3): 335.
- Drouet J, Courouze AM, Kalil J, Ropars C, Fellous M (1981). Monoclonal antibodies in the detection of hepatitis infection. *Med. Lab. Sci.* 38: 341-8.
- Garson JA, Ring C, Tuke P, Tedder RS (1990). Enhanced detection by PCR of hepatitis C virus RNA. *Lancet.*, 336: 878.
- Gilliam JH, Gissinger KR, Richter JE (1984). Primary hepatocellular carcinoma after chronic non-A, non-B transfusion hepatitis. *Ann Intern. Med.*, 101: 794.
- Hasan F, Jeffers CJ, DeMedina et al (1990). Hepatitis C associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 12 (3): 489.
- Johnson PJ, Williams R (1987). Chirrhosis and the aetiology of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.*, 4: 140.
- Kew MC, Houghton M, Choo QL, Kuo G (1990). Hepatitis C virus antibodies in Southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 335 (8694): 873.
- Kiyosawa K, Tanaka E, Sodeyama T, et al (1990). Transition of antibody to hepatitis C virus from chronic hepatitis to hepatocellular carcinoma. *Jpn. J. Cancer Res.*, 81 (11): 1089.
- Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al (1989). An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*, 244: 362.
- Levrero M, Tagger A, Balsano C, Marzio E (1991). Antibodies to hepatitis C virus in patients, with hepatocellular carcinoma. *Hepatol.*, 12:60.
- Mac Sween RNM, Antony PP, Scheuer PJ. Eds (1991). *Pathology of the liver*. Edinburgh, Churchill Livingstone Company, 458-463.
- Mushahwai IK, Overby LR (1981). An enzyme immunoassay for hepatitis B antigen and antibody. *J. Virol. Methods*, 3:89-97.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (1986). *Clinical Laboratory hazardous waste. Proposed Guideline*. NCCLS document GP S-P. Villanova PA. NCCLS.
- Yuki N, Hayasahi N, Kasahara A, et al. (1990). Expression of hepatitis B virus (HBV) markers in chronic liver disease positive for antibody to hepatitis C virus (HCV). *Nippon Shokabyo Gakka Zasshi* 87a (11): 2466.
- Yu MC, Tong MJ, Coursaget P, Ross RK; Govindarajan S, Henderson BE (1990). Prevalence of hepatitis B and C viral markers in black and white patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Natl. Cancer*, 82 (18): 1038.

**ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA BAZI PLAZMA
PROTEİNAZ İNHİBİTÖRLERİNİN (AT-III, α_2 -AP, α_2 MG)
İNCELENMESİ**

**DETERMINATION OF SOME PLASMA PROTEINASE INHIBITORS
(AT-III, α_2 -AP, α_2 -MG) IN PATIENTS WITH SICKLE CELL
DISEASE**

M. Reza DEYHİM* Nurten DİKMEN** Güneş T. YÜREGİR***

ÖZET

Orak hücre anemili hastalardaki morbidite ve mortaliteden sorumlu olan başlıca belirtiler, gelişen vazooklusif krizler sonucu oluşur. Vazooklusif krizlere neden olan en önemli faktörlerden birisi koagülasyon sistemindeki bozukluktur. Bu çalışmada, orak hücre anemili hastalarda koagülasyon kontrolünde rol oynayan plazma proteinaz inhibitörlerinden α_2 -makroglubulin (α_2 -MG), Antitrombin-III (AT-III) ve α_2 -antiplazmin'nin (α_2 -AP) plazma seviyesi incelendi. Sonuç olarak hasta grubunda (H) plazma AT-III'ün kontrol grubuna göre (K) anlamlı olarak azaldığı; (H: 277.0 ± 81.5 mg/L, K: 375 ± 53 mg/L, $p < 0.01$), plazma α_2 -AP seviyesinin ise anlamlı olarak yükseldiği (H: 92.9 ± 23.7 mg/L, K:

62.7 ± 18.9 mg/L, $p < 0.001$) saptandı. α_2 -MG seviyesinde hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (H: 3294 ± 694 mg/L, K: 3143 ± 637 mg/L, $p > 0.05$).

Anahtar Sözcükler: Orak hücre anemisi, Antitrombin-III, Alfa2-antiplazmin, Alfa 2-makroglubulin.

ABSTRACT

The vasoocclusive crisis are the principal symptoms of sickle cell disease. These crisis are responsible for the morbidity and the mortality in these patients. It is thought that, the defect in the coagulation system is one of the cause of the vasoocclusive crisis. In this study, the hematologic manifestation of 20 patients with HbSS and 20 normal persons with

* Prof.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı
** Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı
*** Y.L. Öğr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 14.9.1993

HbAA, also plasma proteinase inhibitors (AT-III, α_2 -AP, α_2 -MG) that are responsible for the control of the coagulation mechanisms were evaluated. The results obtained shows, there is a decrease in plasma AT-III levels of patient groups (P) when compared to control groups (C) (P: 277.0 \pm 81.5 mg/L, C: 375 \pm 53 mg/L, P<0.01) an increase α_2 -AP levels (P: 92.9 \pm 23.7 mg/L, C: 62.7 \pm 18.9 mg/L, P<0.001). No significant change were observed in the level of α_2 -MG between the patient and the control groups (P: 3294 \pm 694 mg/L, C: 3143 \pm 637 mg/L, P>0.05).

Key Words: *Sickle cell Disease, Antithrombin-III, Alpha 2-antiplasmin, Alpha 2-macroglobulin.*

Giriş

Orak hücre anemisi dünyada en sık rastlanan hemoglobinopati türüdür. Otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalıkta, hemoglobin molekülünün β globin zincirinde 6. amino asit olan glutamik asit, valin olarak değişmiştir. Bu durum 11.kromozomda bulunan β globin geninde GAG kodunun GTG'ye dönüşmesi sonucu oluşan nokta mutasyonu ile meydana gelmiştir. (Bunn ve Forget 1986). Orak hücre anemisine Türkiye'de, özellikle Çukurova yöresinde oldukça sık rastlanmaktadır. Burada yaşayan toplumun değişik gruplarında ve bölgenin farklı yörelerinde yapılan çalışmalarda

hastalığın taşıyıcılığı %0.5-44.2 arasında değişmektedir (Yüreğir ve Ark 1987). Orak hücre anemili hastalarda ortaya çıkan semptomlar 4 büyük kategoride sınıflandırılabilir, bunlar; a.kronik hemolitik anemi, b.büyüme ve gelişmenin geri kalması ve enfeksiyona karşı duyarlılık artışı, c.vücudun değişik kısımlarını etkileyen vazo-oklüsif ve ağrılı krizler d.multip vazo-oklüsif olayların ve kronik aneminin sebep olduğu organ harabiyetidirler (Bunn ve Forget 1987). Birçok araştırmacı tarafından orak hücre anemili hastalarda koagülasyon mekanizmasında meydana gelen anormalliklerden söz edilmiştir (Laslie ve ark 1975; Chiu ve ark. 1981; Babiker ve ark. 1987). Bu hastaların sakın döneminde trombin aggregasyonu ve fibrin formasyonunda önemli artış olduğu, Antitrombin III (AT-III), protein C ve serbest protein S gibi bazı antikoagülanların plazma düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir (Francis ve Johnson 1991). Hastalarda plateletlerin disfonksiyonu söz konusudur, platelet aggregasyonu ve yarı ömrü değişmiştir (Haut ve ark. 1973; Sturt ve ark. 1974). Sonuçta hiperkoagülopati ve tromboz meydana gelmektedir. Bu parametreler hastalarda meydana gelen morbidite ve mortaliteden en fazla sorumlu tutulan vazo-oklüsif krizlerin oluşumunda önemli rol oynamaktadırlar (Francis ve Johnson 1991).

Plazma proteinaz inhibitörleri; albumin ve immunoglobulinlerden sonra miktarsal olarak en fazla olan

insan plazma proteinleridir. Koagülasyon, fibrinolizis, kompleman aktivasyonu ve enflamatuvar reaksiyonlar gibi birçok kritik durumu kontrol ederler (Williams 1986; Gregor ve ark. 1987). AT-III bir plazma glikoproteini olup, 432 aminoasit ihtiva etmektedir. Bu protein iki aktif bölge içermektedir; birincisi heparin ile etkileşebilen bölge, ikincisi ise trombin inaktivasyonundan sorumlu olan bölgedir. 64000 d olan bu protein, fizyolojik şartlarda kan pıhtılaşma mekanizmasını inhibe etme özelliğine sahiptir (Petersen ve Dudek 1979). Plazma proteinaz inhibitörlerinden alfa 2-antiplasmin (α_2 -AP) veya alfa 2-plazmin inhibitörü ise, 67000 d molekül ağırlığında tek zincirli bir glikoproteindir. Plazmadaki konsantrasyonu ise 60.9 \pm 6.0 mg/L'dir. Koagülasyonda rol oynayan serin proteazlarını inhibe edebilir (Aoki ve ark. 1977; Aoki 1979). En önemli fonksiyonu fibrinolizis regülasyonundaki rolüdür (Aoki ve ark. 1979). α_2 -MG ise bütün endopeptidaz grubuna giren proteazları inhibe edebilir, immunoregülatör aktiviteye de sahip olmasına karşın bir akut faz reaktanı değildir. En büyük plazma proteinlerinden olup, 725.000 d ağırlığındadır (James 1980). Tetramerik yapıda olan bu glikoproteinin her bir monomeri 1450 amino asitten meydana gelmektedir. Çok büyük boyuta sahip olduğundan intravasküler kompartmanda kalmaktadır. Plazmadaki konsantrasyonu yaşa göre değişkenlik göstermekte olup (Ganrot ve Schersten 1967), ortalama 2920 \pm 980 mg/L

dolayındadır (Wilding ve ark. 1967). Organizmanın ekstrinsik veya intrinsik proteolitik enzimlerden korunmasında, hücrenin savunma mekanizmasına yardımcı olmaktadır (James 1980).

Bu çalışmada ise koagülasyon faktörlerinin orak hücre anemisindeki değişiklikleri gözönüne alınarak, hastalarda koagülasyon kontrolünden sorumlu olan plazma proteinaz inhibitörlerinden α_2 -MG, α_2 -AP ve AT-III'ün kantitatif incelemesi yapıldı.

Materyal ve Metod:

Araştırmada kullanılan kan örnekleri, Hatay ve Adana Yumurtalık yöresinden sağlandı. Bunun için daha önceden homozigot orak hücre anemisi tanısı alan ve yaş ortalamaları 14 \pm 8 arasında değişen 20 hastadan (13 kız, 7 erkek) 10'ar ml kan alındı. Alınan kan iki bölüme ayrıldı. Bunun 5 ml'si antikoagülanlı (1mg/ml EDTA) tüplere konuldu. Bunun yanısıra sağlıklı, yaş ortalamaları 14 \pm 6 arasında değişen 20 kişiden (14 kız, 6 erkek) aynı şekilde kan örnekleri alınıp kontrol grubu olarak incelendi. Na₂ EDTA içeren tüplerdeki tam kan örneklerinde kan sayımı (Coulter Counter) yapıldıktan sonra, tüpler 100 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmalar ayrıldı; fibrinojen (Yensoy 1977), AT-III ve α_2 -AP tayinleri yapıldı. Antikoagülansız tüpler yine 1000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlar ayrıldı, α_2 -MG'nin incelenmesinde kullanıldı. α_2 -MG, α_2 -AP ve AT-III'ün

kantitatif tayinleri radyal immuno-diffüzyon plaklarda (The Binding Site), (Faley ve Mckalvey 1965) yapıldı.

Bulgular

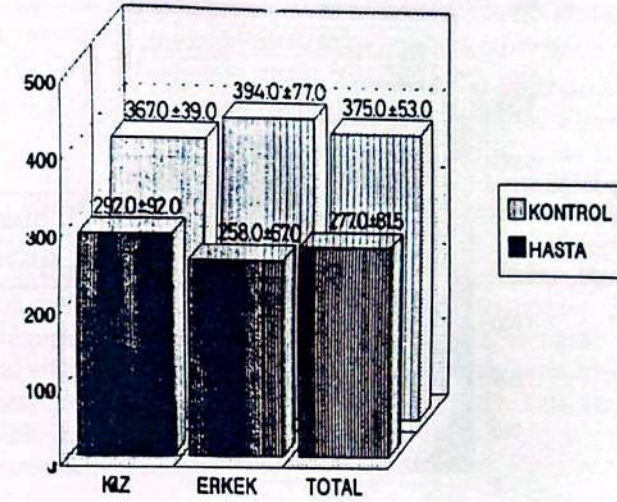
Olgularımızın ve kontrol grubunun eritrosit ve hemoglobin profilini gösteren; hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), eritrosit sayısı (RBC), ortalama eritrosit hacmi (MCV), ortalama eritrosit hemoglobini (MCH), ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) ile lökosit sayısı (WBC) ve trombosit sayısı (PLT) Coulter Counter otomatik kan sayımı cihazında çalışıldı, bu değerlere ait ortalama (x) ve standart sapmalar (SD) tablo l'de verildi. Örneklerin α_2 -AP, AT-III, α_2 -MG ile fibrinojen sonuçları da aynı tabloda gösterildi. Student t-

testi ve önem kontrolü sonuçları da bu tabloda gösterildi. Plazma AT-III düzeyleri, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük bulundu ($t=3.26$, $p<0.01$) (Şekil 1). Plazma α_2 -AP düzeylerinde, hasta grubunda anlamlı bir artış gözlemlendi ($t=4.33$, $P<0.001$) (Şekil 2). Serum α_2 -MG düzeyleri ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamadı ($t=0.75$, $p>0.05$) (Şekil 3). Ayrıca çalışılan plazma proteinaz inhibitörlerindeki değişimlerin aralarındaki ilişkiyi incelemek için regresyon ve korelasyon analizleri uygulandı, bunun sonucunda AT-III ve α_2 -AP arasında pozitif bir korelasyon bulundu ($r=0.600$, $t=3.19$, $p<0.001$).

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubuna ait parametrelerin ortalama ve standart sapma değerleri

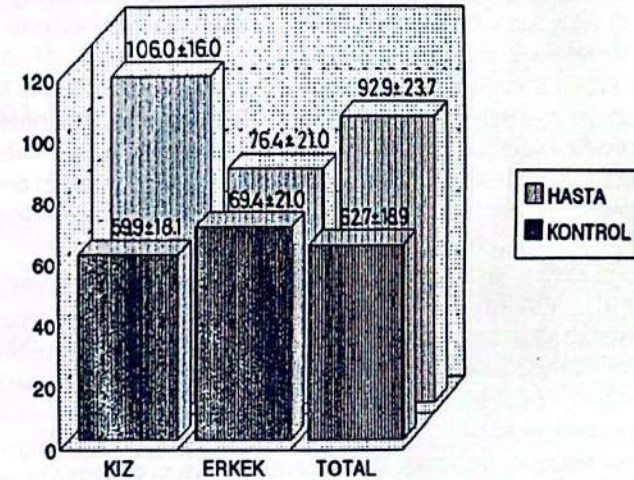
Parametre	Hasta (X \pm SD)	Kontrol (X \pm SD)	P
Hb (g/dL)	8.18 \pm 1.35	13.4 \pm 1.20	P<0.001
RBC (1012/L)	2.69 \pm 0.51	4.71 \pm 0.50	P<0.001
WBC (10o/L)	16.9 \pm 6.0	8.5 \pm 1.5	P<0.001
Hct (%)	25.2 \pm 3.7	40.6 \pm 3.3	P<0.001
MCV (fl)	94.9 \pm 8.9	85.9 \pm 4.4	P<0.001
MCH (pg)	30.7 \pm 3.6	28.4 \pm 1.6	P<0.02
MCHC (g/dL)	32.3 \pm 1.2	33.0 \pm 0.9	P>0.05
PLT (10o/L)	615 \pm 207	324 \pm 101	P<0.001
Fibrinojen (mg/dl)	571 \pm 160	399 \pm 71	P<0.001
α_2 -MG (mg/L)	3294 \pm 694	3143 \pm 637	P>0.05
α_2 -AP (mg/L)	92.9 \pm 23.7	62.7 \pm 18.9	P<0.001

AT-III mg/L

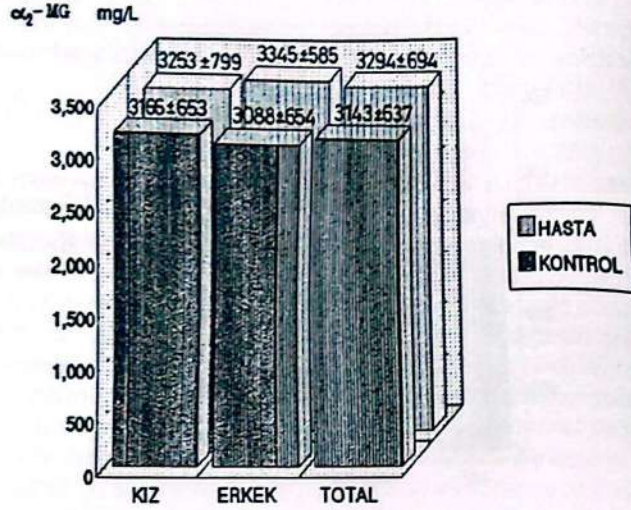


Şekil 1. AT-III verilerine ait sütun grafiği (x \pm SD)

α_2 -AP mg/L



Şekil 2. Alfa 2-Antiplazmin verilerine ait sütun grafiği (x \pm SD)



Şekil 3. α_2 -MG verilerine ait sütun grafiği ($x \pm SD$)

Tartışma ve Sonuç

Orak hücre anemisi, Çukurova'da ilk kez 1955 yılında saptanmıştır (Aksoy 1955). Bu konuda yapılan çok sayıda çalışma ile yöre için önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ortaya konulmuştur. Orak hücre anemili hastalarda koagülasyon mekanizmasındaki bozuklukların araştırıldığı çalışmalar, plazma trombin-antitrombin miktarının ve fibrin seviyesinin arttığını, prokoagülan aktivitesinin yüksek olduğunu göstermiştir. Olgularda trombin jenerasyonunun arttığı ve fibrinolizis sistemindeki bozukluğun hiperkoagülopatiye neden olabileceği düşünülmektedir (Kurantsin ve ark. 1992). Gerçekten çalışmamızda hastalarda AT-III düzeyleri, kontrol gruba göre anlamlı olarak düşük bulun-

muştur ($P < 0.01$). Bu koagülasyon sistemindeki bozukluğa, AT-III düzey değişiminin de katkıda bulunduğunu göstermektedir. AT-III düzeyindeki azalma hepatic sentez kapasitesindeki değişikliğe bağlanmıştır (Damus ve Wallace 1975) ve trombotik fenomen- de AT-III değişiminin önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (Karayalçın ve ark. 1984).

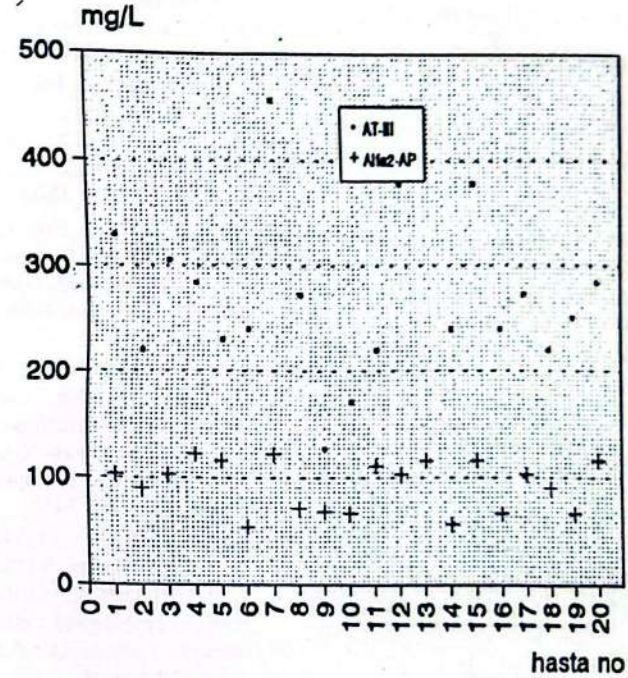
Hastalarda fibrinolitik mekanizma- da rol oynayan plazma α_2 -AP etkinliği incelendiğinde, molekülün plazma düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği ($P < 0.001$) görüldü. α_2 -AP artışı plazmadaki aktif plazmin miktarının azalmasına, dolayısıyla fibrinolizisin azalmasına yol açabilir. Buna ek olarak AT-III ve α_2 -AP arasında korelasyon

araştırıldığında her iki molekülün plazma değişimlerinde pozitif korelasyon olduğu saptandı ($r=0.600$, $t=3.19$, $p < 0.001$) (Şekil 4).

Plazmada majör proteinaz inhibitörü olarak tanınan ve hem koagülasyon hem de fibrinolizis aşamalarında etken olan α_2 -MG'nin serum düzeyi incelenmesinde hasta ve kontrol grup arasında fark bulunmadı ($p > 0.05$). α_2 -MG'nin trombin ile oluşturduğu kompleks, trombinin fibrin oluşumunu engellediği halde, fibrin polimerizasyonuna mani clamaz (Williams, 1986). Ayrıca α_2 -MG, plazmin ile 2:1 oranında bağlanarak plaz-

min aktivasyonu engellenir (Christense ve ark. 1984). Ancak hastalarda α_2 -MG düzeyi etkilenmemiştir.

Sonuç olarak orak hücre anemili hastalarda vazo-oklüsif krizlerin meydana gelmesinde, platelet sayısı, lökosit sayısı, plazma fibrinojen miktarı yanında, plazma proteinaz inhibitörlerinin de büyük etkinliğe sahip olduğu görülmektedir. Çalışmaya hastaların sakin dönem (Steady State) ve kriz anındaki verileri karşılaştırılarak devam edilmesi daha somut değerlerin elde edilmesini sağlayacaktır.



Şekil 4. Hastalarda AT-III ve α_2 -AP düzeylerinin karşılaştırılması

KAYNAKLAR

- Aksoy M (1955). Sick cell trait in South Turkey, *Lancet*, 19, 589.
- Aoki N (1979). Natural inhibitors of fibrinolysis, *Prog Cardiovas Dis.*, 21:267-86.
- Aoki N, Maroi M, Matsuda M, Tachika K (1977). The behavior of α 2-plasmin inhibitor in fibrinolytic states, *J. Clin. Invest.*, 60:361-69.
- Aoki N, Saito H, Kamia T, Koie K, Sakata Y, Kobakura M (1979). congenital deficiency of α 2-Plasmin inhibitor associated with severe hemoragic tendency, *J. Clin. Invest.*, 63:877-884.
- Babiker M.A, Ashong E.F, Bakahim H, Gader AM (1987). Coagulation changes in sickle cell disease in early childhood, *Acta Haematol.*, 77: 156-60.
- Bunn HF, Forget BG (1986). Hemoglobin: Molecular genetic and clinical aspects, Saunders, London.
- Chiu D, Lubin B, Rolelosfen B, van Deenen LL (1981). Sick cell erythrocytes accelerate in vitro; an effect of abnormal membrane lipid asymetry, *Blood*, 58:398-401.
- Christensen U, Sottrup L (1984). Mechanism of α 2-macroglobulin proteinase interactions. Studies with trypsin and plasmin, *Biochemistry*, 23:6619-26.
- Damus PS, Wallace GA (1975). Immunological measurement of antithrombin III-heparin cofactor and α 2-macroglobulin is disseminated intravascular coagulation and hepatic failure coagulopathy, *Thromb. Res.*, 6:27-38.
- Faley JL, Mckalvey EM (1965). Quantitative determination of serum immunoglobulins in antibody-agar plates, *J. Immunol.*, 94:84-90.
- Francis RB, Johnson CS (1991). Vascular occlusion in sickle cell disease: Current concept and unanswered questions, *Blood*, 77:1405-14.
- Ganrot PO, Gydell K, Ekelund H (1967). Serum concentration of alpha 2 macroglobulin, haptoglobin and alpha 1-antitrypsin in diabetes mellitus, *Act. Endoc.*, 55:537-544.
- Grant GH, Siverman LM, Christense RH (1987). Amino Acid and Proteins. In Tietz NW (ed): *The Fundamentals of Clinical Chemistry*, 3 Ed, W.B. Saunders Company.
- Haut MJ, Cowan DH, Harris JW (1973). Platelet function and survival in sickle cell disease, *J. Lab. Clin. Med.*, 82:44-52.
- James K (1980). Alpha 2-macroglobulin and its possible importance in immune system, *TIBS*, 5:43-47.
- Karayalçın G, Chung D, Pinto P, Lanzkowsky P (1984). Plasma AT-III levels in children with homozygous sickle cell disease, *Pediatr. Res.*, 18:242-A.
- Kurantsin L, Frederick A, Tofic S, Sieyel RS, Lessin LS (1992). Plasma factor VII and thrombin-antithrombin III levels indicate increase tissue factor activity in sickle cell patient, *Br. J. Haematol.*, 81:539-544.
- Laslie J, Langler D, Serjeant G.R, Serjeant BE, Desai P, Gordon B (1975). Coagulation change during the steady state in homozygous sickle cell disease, *Br. J. Haematol.*, 30:159-166.
- Petersen TE, Dudek G (1979). Primary structure of antithrombin-III (heparin Cofactor), in Collen D, Wiman B (eds): *The physiological inhibitors of coagulation and fibrinolysis*, Amsterdam, The Netherland, Elsevier, 43-45.
- Starkey PM, Barrett AJ (1977) Alpha 2 Macroglobulin, a physiological regulator of proteinase activity. In Barrett AJ (ed): *"Proteinases in mammalian cells and tissues*, North Holland Biomedical Press, 663-96.
- Stuart M, Stockman JA, Ski FA (1974). Abnormalities of platelet aggregation in the vasoocclusive crisis of sickle cell anemia, *J. Pediatr.*, 85:629-32.
- Wilding P, Adham NF, Mehl JW, Haverback B (1967). Alpha 2-macroglobulin concentrations in human serum, *Nature*, 214: 1226-7.
- Williams JW (1984). Control of coagulation mechanisms, In "Hematology", 3 Ed, Eds: Williams JW, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA, 1249.
- Yenson M (1977). Uygulamalı Klinik Biyokimya çalışmaları, *İst.Tıp Fak*, 310-12.
- Yüregir GT, Donma O, Dikmen N, İsbir T, Çınar M (1987). Population studies of hemoglobin S and other variants in Çukurova the southern part of Turkey, *Act. Hematol. Jap.*, 50: 757-65.

DERLEME

GLOKOMDA LASER UYGULAMALARI

LASER APPLICATION ON GLAUCOMA

Nusret ÖZDEMİR*

ÖZET

1917'de Albert Einstein'in uyarılmış emisyon teorisini ortaya atmasından sonra laser çağı başlamıştır. Bu çağda tıbbi amaçla üretilen laserlerden en büyük oranda istifade eden oftalmoloji dünyası olmuştur.

Oftalmik laserler glokomlu hastaların tedavisinde büyük avantajları olan cihazlardır. Laserin kontrollü yüksek enerji yayması, dokuda kontraksiyon, fotokoagulasyon, fotovaporizasyon ve fotodisrupsiyon gibi etkilerin oluşmasına neden olur. Oftalmik laserlerin bu farklı etkileri nedeniyle ön segment laser cerrahisinde çeşitli işlemler ve değişik teknikler kullanılmaktadır.

Bu yazıda glokomlu hastaların tedavisinde kullanılan laserler ve onların uygulama alanları sunulmuştur.

AnahtarSözcükler: *Laser, Glokom, Iridotomi, Trabekülasti.*

ABSTRACT

The laser period has begun at 1917 after the stimulated emission theory of Albert Einstein. At this time the ophthalmology world benefited from the lasers that has been done for medical use.

The ophthalmic lasers have great advantages at treatment of glaucoma patients. The emission of controlled high energy of laser does contraction, photocoagulation, photovaporization and photodisruption effect on tissue. Different technics and various procedures are used for anterior segment laser applications because of different effect of ophthalmic lasers.

In this paper, the lasers that are used for glaucoma patients' therapy and their application procedures are discussed.

Key Word: *Laser, Glaucoma, Iridotomy, Trabeculoplasty.*

* Yrd. Doç.Dr., Ç.Ü. Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı
Kabul tarihi: 1.4.1993

DAR AÇILI GLOKOMDA LASER TEDAVİSİ LASER İRİDEKTOMİ

1973'DE Khuri'nin tavşan irislerinde argon laser ile yaptığı başarılı iridektomi uygulamaları, Beckman ve Sugar'ın insan irislerindeki uygulamalarıyla devam etti (Khuri CH 1973; Beckman H; Sugar HS 1973). 1980'lerde argon laser iridektomi, açılı kapanması glokomunda iridektomi seçeneklerinden biri haline geldi. Günümüzde ise dokularda mekanik parçalanmaya neden olan Nd: YAG laser ile açık ve koyu renkli irislerde bile güvenli ve başarılı iridektomi sonuçları elde edilmeye başlandı (Klapper RM 1984; Schwartz LW ve ark. 1986).

Laser iridektomi konvansiyonel cerrahi iridektomiye alternatif olarak, pupiller bloğunun neden olduğu bütünü açılı kapanması glokomlarında ve iridektomi gerektiren durumların büyük çoğunluğunda seçilebilecek olan etkili ve güvenli bir metoddur (Ritch R 1979).

Bu yöntemle hem intraoküler cerrahide ve retrobulber anestezide oluşabilecek komplikasyonlardan korunmuş olur, hem de ileride filtran cerrahi düşünülüyorsa konjonktiva sağlam kalmış olur. Yapılan çalışmalarda başarılı olan %60-96 olarak bildirilmektedir (Atmaca L 1988; Gücükoğlu A 1988; Öge F ve ark. 1987; Köker ÖF ve ark. 1990; Bilgiç S ve ark. 1988; Erbakan G ve Andaç K 1986; Ar S ve ark 1986; Gelişken Ö ve ark. 1987).

Orta derecede korneal ödem, korneal opasifikasyon, dar ön kamara, tam olarak kapanmış açılı üveit, neovasküler glokom, ICE gibi primer sineşilerin neden olduğu açılı kapanması glokomunda uygulanması kontrendikedir.

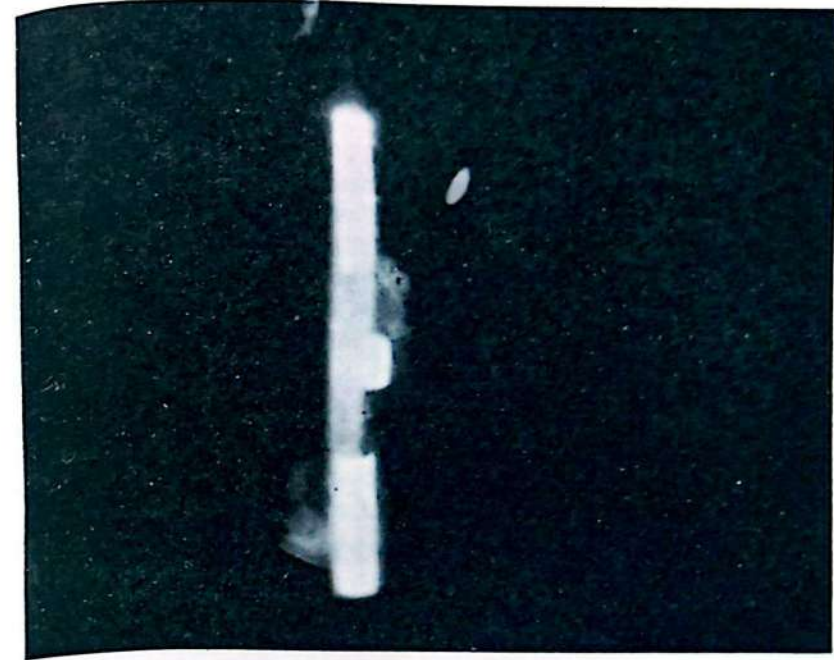
Argon Laser İridektomi:

İrisler çeşitli renklerde ve kalınlıkta, bu özellikle komplikasyonları ve teknik zorlukları minimize etmekte dikkate alınmalıdır. İris renkleri açık maviden koyu kahverengiye kadar değişmektedir. Genellikle orta kahverenkli irisler argon laserle kolay penetre edilirler. Laser enerjisi iris pigmenti tarafından absorbe edilir. İridektomi yeri pupil kenarından iris köküne doğru 2/3'lük veya 3/4'lük bir uzaklığa yapılır. En iyi iridektomi yeri saat kadranına göre 10:30 ve 1:30 pozisyonudur (Bilgiç S ve ark. 1988).

Nd: YAG Laser İridektomi:

Nd: YAG laser optik parçalanma yerinde elektron ve serbest iyonlardan oluşan bir plazma oluşturur. Bu fotodisrupsiyon da dokuda mekanik olarak reptüre neden olan şok dalgaları yayar. Argon laser iridektomi tekniğinde çok önemli olan iris rengi burada etkili değildir.

Önerilen enerji 1-10mJ arasında değişmektedir. (Ar S ve ark 1986; Gelişken Ö ve ark. 1987; Gücükoğlu A 1988; Öge F ve ark. 1987; Köker ÖF ve ark. 1990). Başlangıç için 1.5-3 mJ denenmelidir. Periferde bir yer seçilmesi ve ön iris stromasının odaklanması lens hasarı olasılığını azaltır



Resim 1. Laser iridektomi yapılan olguda transillüminasyon ile iridektomi yerinden tipik kırmızı refle alınması. (Ç.Ü.T.F. Göz Kliniği Arşivinden)

(Resim 1).

Nd: YAG ve Argon laserin iridektomi uygulamalarındaki etkilerini eşit olduğu belirtilmektedir (Moster MR ve ark. 1986; Schwartz LW ve ark. 1986).

Laser iridotomi komplikasyonları; (Moster MR ve ark. 1986; Kublin J ve Simmons RJ 1987; Öge F ve Öge I 1988; Schwartz LW ve ark. 1986; Karjalainen K ve ark. 1986).

1. Görme bulanıklığı geçicidir. Retinal pigment solması, pigment dispersiyonu, ön segment inflamasyonu ve metil sellüloza bağlı olarak ortaya çıkabilir.

2. Pupilla anomalileri: Pupilla iridektomi yerine çekilebilir (pupillaya yakın iridektomiler, yumuşak iris, kullanılan enerji etkilidir). Argonda Nd: YAG'a göre daha fazladır. Genellikle kozmetik olarak etkiler ve görme problemi yaratmaz.

3. Diplopi ve glare, iridektomi yeri nazale veya temporale kaydırılırsa ortaya çıkar. Kornea hasarı, epitel ve endotelin termal yanıkları, kornea ödemi, abrazyonlar ve opasitelerdir.

4. Ön üveit

5. Posterior Sineşi Nd: YAG laserde daha azdır.

6. Hemoraji, Argon laserde nadirdir fakat günler sonra hifema görülebilir. Nd: YAG'da % 50 vakada hemoraji olur.

7. GIB artışı: Maksimal yükselme %70 vakada ilk bir saatte ortaya çıkar. %40 vakada 6 mmHg ve daha fazla artış olur. %30 vakada 30 mmHg'dan daha fazla artış olur. GIB artışı bakımından Argon ve Nd: YAG laser arasında bir-fark yoktur.

8. Lens opasiteleri, fokal anterior subkapsüler opasiteler şeklinde ortaya çıkabilir. İnsidensi %45'dir, fakat grömeyi etkilemez ve progressif değildir.

9.İridektomi yerinin kapanması, erken ve geç dönemde olabilir. Erken kapanma debris ile ve landsliding ile, geç kapanma pigment proliferasyonu ile olur. Proliferasyon Argon laserde daha belirgindir (6-12hf. sonra). Nd:YAG laserde ise %16 vakada görülür. Fibröz membran ve posterior sineşi diğer nedenlerdir.

10.Retina hasarı: bir çok çalışmada oftalmoskopik olarak tespit edilemeyen periferel retinal hasar tespit edilmiştir fakat bu gözlerde çok yüksek enerji kullanılmıştır. Bazı vakalarda foveal fotokoagulasyon ve bazı manoftalmik gözlerde koroid ve retina dekolmanı bildirilmiştir. Retinanın 2-3mm yakınına fokus edilirse Nd: YAG retinada mikroporasyonlara neden olabilir.

11. Diğer komplikasyonlar: Steril hipopiyon, kistoid maküler ödem, merkezi görme kaybı (açıklanamayan), malign glokomdur.

ARGON LASER PERİFERAL İRİDOPLASTİ

Bazı durumlarda iridektomi ya yapılamaz yada fiziksel olarak apozisyonel kapanmayı ortadan kaldıramaz. Argon laser periferel iridoplasti irise çepeçevre kontraksiyon yanıkları yaparak yanık yeri ile açı arasındaki iris stromasının kontrakte olması ve böylece açının açılmasından ibarettir.

Kapalı açının açılmasında etkili ve basit bir yöntemdir, tıbbi tedavinin yetersiz olduğu açı kapanması atağının düzeltilmesinde son derece yararlıdır.

Kimbrough ve arkadaşları Gonioskopi lensi kullanarak periferel irisin tedavi için bir teknik tarif etmişler ve bu yönteme gonioplasti adını vermişlerdir. Bu teknik halen kullanılmakta olan yöntemlerin temelini teşkil etmektedir (Kimbrough RL ve ark. 1979). (Spot size 500mikron, 0.5sn, 200-400mW

Endikasyonları:

1.Tıbbi tedavi ile düzeltilemeyen açı kapanması atağı Tıbbi tedaviye cevap vermeyen ve kornea ödemi, sığ önkamara veya belirgin inflamasyon nedeniyle laser iridektomi yapılamayan akut açı kapanması atağı periferel iridoplasti ile etkili olarak tedavi edilebilir. Bu işlemin etkili olması için PAS gelişmemiş olmalıdır.

2.Plato Iris Sendromu Bu durum herhangi bir pupil bloğuna bağlı olmayıp anormal iris konfigürasyonuna bağlı bir durumdur.

Kesin tanı konabilmesi için herhangi bir pupil bloğu komponentini bertaraf etmek amacıyla bir iridektomi şarttır.

3.Lense bağlı açı kapanması glokomu Silier blok, şişkin lens, lensin öne subluksasyonu, panretinal fotokoagulasyon yada serkilaj ameliyatlarından sonra silier cisim ödemi ve lensin öne doğru itilmesi sonucu ortaya çıkan durumlarda iridoplasti etkilidir.

4.Laser trabeküloplastiyeye yardımcı (ilave) olarak Plato Iris konfigürasyonu varsa, iriste irregülerite nedeniyle veya intra epitelial kist nedeniyle fokal darlıklar varsa fokal kontraksiyon yanıkları yapılır.

5.Nanoftalmus

Nanoftalmik gözler açı kapanmasına predispozedir.

AÇIK AÇILI GOKOMDA LASER TEDAVİSİ LASER TRABEKÜLOPLASTİ

İnsan gözündeki ilk laser trabeküloplastisi 11 Şubat 1976'da Dr. Wise tarafından yapılmıştır. Wise ve Witter'in trabeküler ağa çepeçevre eşit aralıklı non-penetrant argon laser yanıkları uygulamalarıyla ilk olarak tutarlı, uzun vadeli sonuçlar elde edilmeye başlandı (Wise JB ve Witter SL 1979). Bu yazarlar kollajen büzülmesi ve daha sonra nedbeleşme ile her laser yanığı yerinde trabeküler ağın sıkılaştığını ve tedavi edilmeyen yerlerdeki inter trabeküler aralıkların tekrar açıldığını ileri sürdüler.

İnsanlarda yapılan tonografi çalışmalarından LTP'nin aköz dış akım kolaylığını artırmak suretiyle GIB'nı düşürdüğü bilinmektedir (Schwartz AL ve ark. 1981; Wilensky JT ve Jampol LM 1981). Aköz dış akımındaki artışın laserle oluşturulan mikro-nedbelere komşu olan tedavi edilmemiş trabekulum alanlarından olduğu varsayılmaktadır. Aköz dışakım kolaylığındaki bu artışın kesin mekanizması bilinmemektedir. Laser enerjisinin trabekulumun yapı elementleri üzerindeki diğer potansiyel etkileri açıklanmamıştır. Argon laser yaydığı yeşil dalga boylarının kromozom ve mitokondri gibi birçok hücre organeliyle etkileştiği bilinmektedir. Bu nedenle mikroirradiasyonun trabekülümün sellüler ve ekstrasellüler bileşiminde submikroskopik değişimlere yol açmak suretiyle dışakım kolaylığında artışa yol açması mümkündür (Reiss GR ve ark. 1991).

Trabeküler ağın ön yarısına eşit aralıklarla spotlar uygulanır. Kornea yada silier banda kazayla laser uygulanmasını önlemek için her noktada açı yapıları belirlenebilmelidir. 50 mikron spot çapı 0.1sn süreyle 800mW güç ile tedaviye başlanır. İstenen yanıt trabeküler ağda solma±minimal bül oluşumudur.

Gonioskopi ile evvelce laser uygulanan yerlerin tespiti sıklıkla güç olmaktadır. Bundan dolayı daima açının temporal dikey yarısı tedavi edilmelidir. Yanlışlıkla açının aynı yarısına iki kez laser uygulanacak olursa, bu aşırı tedavinin açının ilk

kez tedavi gören kısmında dış akım kolaylığını düşürmesi mümkündür ve bu nedenle yukarıda bahsedilen sistem yararlı olacaktır. 360 dereceye 100 yanık yerine 180 dereceye 50 yanık uygulamakla uzun vadeli GIB düşürücü etki değişmez ancak erken postoperatif devredeki maksimum GIB artışı azaltılabilir. Yanıkların yeri postoperatif PAS miktarını etkiler. Traverso ve ark.'nın çalışmasına göre ön trabeküler ağa tedavi uygulanan gözlerin %12'sinde, arka trabeküler ağa tedavi uygulanan gözlerin %43'ünde PAS gelişmiştir. Ön trabeküluma laser uygulaması erken post laser basınç artışını ve PAS gelişimini minimize etmektedir (Traverso CE ve ark. 1984).

Trabeküloplasti 1976'dan beri yapılmakta beraber, yöntemin endikasyon ve kontrendikasyonlarının tümü henüz tayin edilmiş değildir. Halen genel olarak glokomun tolere edilebilen maksimum tıbbi tedaviye rağmen kontrol altına alınmadığı olgularda glokom cerrahisini önlemek amacıyla yapılması kabul edilmektedir. Gelecekte tıbbi ve laser tedavilerinin nisbi önemlerinde değişiklikler meydana gelebilirse de, glokomun ilaçlarla kontrol riski trabeküloplasti riskinden daha fazla olduğu gösterilmedikçe, trabeküloplastinin tıbbi tedaviden önce yapılması haklı gösterilemez.

Trabeküloplasti açının en az 180 derecesinin açık olduğu fakik, afak ve psödofoak gözlerde endikedir. İleri katarakt ve glokomlu hastalarda, tıbbi tedavi ile glokom kontrolü sınırdadır ise,

katarakt ekstraksiyonundan önce LTP endikedir. LTP'den sonra 4-8 hafta beklenmesi uygundur.

40 yaşın altındaki hastalarda trabeküloplasti rölatif bir kontrendikasyondur, çünkü beklenebilecek basınç düşüşü minimaldir ve tedavi sonrası basınç yükselmelerinin sıklığı daha yaşlı gruba göre daha yüksektir (Thomas JV ve ark. 1982).

LTP'nin potansiyel komplikasyonları; Minimal göz ağrısı, geçici görme bulanıklığı, kornea yanıkları (%25 ciddi değil), kornea ödemi, iritis, hemoraji (%2-5 mikroskobik ani ve Laser spotunun yerinden), PAS (%20-47), geçici GIB yükselmesi (%25'inde LTP'den sonra 3.hf. içinde), kalıcı GIB yükselmesi (1-25 mmHg kadar, 40y altında sık), görme alanı kaybıdır.

LTP'nin sonuçları filtran cerrahi ile kıyaslandığında oldukça iyidir, kısa vadeli başarının %65-97 olduğu bildirilmiştir. Filtran cerrahinin bildirilen başarı oranları %68.2 ile %85.4 arasında değişmektedir. Filtran cerrahinin komplikasyon oranı LTP'ninkinden daha yüksektir (Reiss GR ve ark. 1987).

Açık açılı glokomun tedavisinde Nd:YAG laser ile trabeküloplasti, trabekülotomi/sklerostomi, goniotomi alternatif laser tedavileri olarak henüz deneme aşamasındadır denilebilir (Kitazawa ve ark. 1985).

GLOKOMDA DİĞER LASER KULLANIM ALANLARI

TRANSPUPİLLER ARGON LASER SIKLOFOTOKOAGULASYON

Sililer proseslerin direkt fotokoagülasyonu, hem tedavi edilen proseslerin tam sayıların bilinmesinde, hem de hedef doku üzerinde direkt bir etki elde edilmesinde kesinlik sağlamaktadır. Bu yöntem özellikle maksimum tıbbi tedavi ile kontrol altına alınamayan afak glokomda, neovasküler, üveitik ve habis glokomda yararlıdır. Laser parametreleri, her prosesin ucunda yoğun bir beyazlanma ile merkezi bir krater sağlanmasına ayarlanır. Bir seansta en az 10-15, en çok 35 prosese (180 derece) tedavi uygulanmalıdır. Yöntemin başarısı birkat faktöre bağlı olabilir. Tedavi edilen proses sayısı, uygun laser parametreleri, ışın demetinin proseslere tatbik edilme açısı önemlidir. Son olarak glokom türü önemli olabilir, çünkü sadece afak hastalara tedavi uygulandığında başarı şansı daha yüksek görünmektedir (Lee PF 1979). (Spot size 50,200 mikron, 0.1-0.2sn, 600-1000mW)

Nd: YAG TRANSSKLERAL SIKLOFOTOKOAGULASYON

Transskleral laser siklo tahribi sağlam sklera yoluyla derin dokulara ışık enerjisi vermek suretiyle uygulanabilir. Son zamanlarda termal modlu Nd:YAG laserlerin geliştirilmesi, bu yöntemde olan ilgiyi artırmıştır. Bu yöntemde serbest işleyen termal

modlu bir Nd: YAG laser ile 360 dereceye eşit aralıklı 32-40 yanık uygulanır (Schuman JS ve ark. 1990). Beckman neovasküler glokomda %53'lük, afak açık açılı glokomda ise %86'lık başarı oranları, Schwartz ve Devenyi sırasıyla %69, %62.5'lük başarı oranları bildirmişlerdir (Beckman H ve ark. 1986; Devenyi RG ve ark. 1987). En sık komplikasyonu konjonktiva ödemi ve intraoküler inflamasyondur (Spot size 70 mikron, 20 milisaniye, 0.5-4.2J, 32-40 şut)

FILTRAN FİSTÜLLERİN TEKRAR AÇILMASI

1. Argon laserle transkonjonktival tedavi: Başarısızlığa uğramış tam kalınlıktaki filtrasyon ameliyatlarından sonra uygulanır (Kurata F ve ark. 1984). (Spot size 50-100 mikron, 0.1-0.2 sn, 300-1000mW)

2. Sklerostomi yerinin Argon laser ile internal tedavisi: Glokom filtrasyon yerinde blokaj pigmentli dokuyla olursa bu yöntem uygulanabilir. (Spot size 50 mikron, 0.1 sn, 700-1500mW)

3. Sklerostomi yerinin Nd:YAG laser ile internal tedavisi: Internal blokaj sıklıkla lens kapsülü, korteksi, vitreus veya fibröz doku gibi pigment-siz dokuya bağlıdır. Nd:YAG laserle doku pigmentasyonu ile ilgisiz olarak fototahribat yapılabilmesi, Nd:YAG laseri bu amaç için ideal laser haline getirmektedir (Cohn HC ve Aron-Rosa D 1983; Praeger DL 1984). (fotodisruptif mod, 3.5-5 ml. 100-400 şut)

ARGON LASER PUPILLOPLASTİ

Iris dokusunda kontraksiyon yanıkları meydana getirerek pupillanın şekli, büyüklüğü ve pozisyonu değiştirilebilir. Böylece tedavi uygulanan iris bölgesine göre pupilla ya genişletilebilir (spot size 500 mikron, 0.05-0.2sn, 200mW), ya da daha iyi bir optik pozisyona çekilebilir (koreoplasti). (Resim 2,3) (Spot size 200-500 mikron, 0.2-0.5sn, 150-600mW)



Resim 2. Pupillanın saat 12'ye retraksiyonu (Ç.Ü.T.F.Göz Kliniği Arşivinden)

ARGON LASER SİFİNKTEROTOMİ

Wise pupillanın genişletilmesinde alternatif bir metod bildirmiştir (Wise JB 1985). Bu methodda yüksek şiddetli kısa süreli spotlarla lineer insizyon tekniği kullanılmak suretiyle argon laserle iris sifinkteri kesilmektedir. Bu tekniğin sonuçları fotomidriazisten daha az komplikasyonla daha kalıcı olmaktadır (spot size 50 mikron, 0.01-0.05sn, 800-1500mW)



Resim 3. Laser tedavisinden sonra pupilla açıklığının vizüel aksa çekilmesi (Ç.Ü.T.F.Göz Kliniği Arşivinden)

ARGON LASERLE SÜTÜR KESİLMESİ

Trabekülektomiden sonra erken postoperatif devrede GİB yükselmesi güç bir problemdir. Bazı olgularda bu durum sklera flebinin fazla sıkı kapatılmış olmasıyla ilgili olabilir. Sklera flebi naylon suture ile kapatıldıysa, sağlam konjonktivadan suture eritmek ve flep üzerindeki gerginliği azaltmak için argon laser kullanılabilir

(Javage JA ve Simmons RJ 1986). Ancak laser tedavisinden önce GİB yükselmesinin başka nedenleri (internal sklerostomi blokajı, koroid kanaması, habis glokom) bertaraf edilmelidir. Bu işlem operasyondan sonra 1-2 hafta içinde yapılmalıdır. Muhtemelen sklera flebinin nedbeleşmesinden dolayı 2-3 hf. sonra uygulanan laser etkisiz kalır. (spot size 50-100 mikron, 0.02-0.1sn, 200-600mW)

SIKLODIALİZ YARIĞININ ARGON LASERLE KAPATILMASI

Siklodializ yarıkları planlanmış bir cerrahinin sonucunda bir komplikasyon olarak, ya da travma sonucunda ortaya çıkabilirler. Meydana gelen hipotoni koroid effüzyonu, optik disk ve makula ödemesi neden olabilir. Siklodializ yarıkları bazen spontan olarak kapanabilir, bazanda cerrahi tedavi (direkt sütürasyon, diatermi, lokalize anterior skleral buckling) sıklıkla gerekli olabilir. Laser tedavisi yarığın hem kenarlarına hem de derinliğine uygulanarak doku soldurulur (Voandeph HC 1980; Harbin TS 1982). (spot size 50-200 mikron, 0.1-0.2sn, 300-800mW)

Sonuç olarak: Oftalmik laserlerin kullanımı, hem çeşitli klinik araçların kullanımındaki alışkanlığı hem de laserlerin oküler yapılarıdaki etkisi ve biofizik mekanizmalarının bilinmesini gerektirir. Laser'in glokom cerrahisine karşı avantajları pek çoktur. Laser, enfeksiyon ve anestezi komplikasyonları gibi bilinen operatif risklerin önlenildiği kısa ve etkili bir yöntemdir. Göz içi cerrahi seçeneği potansiyel komplikasyonlarından korkularak reddedilebildiği için, laser hem doktor, hem de hastaya bir alternatif sağlamaktadır.

Laser tekniğinin daha fazla geliştirilmesi, uzun vadeli sonuç ve komplikasyonlarının daha iyi bilinmesi ve hayat boyu tedavinin risklerinin daha iyi anlaşılması ile ileride glokom olgularında Laser'in tıbbi tedavi alternatifini olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

Atmaca L (1988). Laser iridotomi. I. Aralık semp. (Glokom Cerrahisi) bült. Konya: Ceylan Ofset.

Ar S, Özkan Ş, Gürün R, Müftüoğlu G, Akar S ve ark (1986). Q-switched Nd: YAG laser iridotomi. XX. Ulus. Türk Oft. Kong. Bursa Uludağ Üni. Basımevi 1989, s.300

Beckman H, Sugar HS (1973). Laser iridectomy therapy of glaucoma. Arch. Ophthalmol., 90:453.

Beckman H, Sugar HS (1973). Neodymium laser cyclocoagulation. Arch Ophthalmol, 90:27.

Bilgiç S, Kozakoğlu H, Irkeç M (1988). Kliniğimizde uygulanan Argon laser iridektomiden alınan geç sonuçlar. T.Oft. Gaz. 18:374.

Cohn HC, Aron-Rosa D (1983). Reopening blocked trabeculotomy sites with the YAG laser. Am J Ophthalmol, 95:293-6.

Devenyi RG, Trope GE, Hunter WH, Badeeb O (1987). Neodymium: YAG transscleral cyclocoagulation in human eyes. Ophthalmology, 94:1519.

Erbakan G, Andaç K (1986). Laser Iridektomi. XX. Ulus. Türk Oft. Kong. Bursa Uludağ Üni. Basımevi 1989, s.279.

Gelişken Ö, Ertürk H, Özçetin H (1987). Neodymium: YAG laser uygulama sonuçlarımız. T.Oft.Gaz 17:596.

Gülcükoğlu A (1988) Iridotomide YAG laser. I. Aralık semp. (Glokom Cerrahisi) bült. Konya Ceylan Ofset.

Harbin TS (1982). Treatment of cyclodialysis clefts with argon laser photocoagulation. Ophthalmology, 89:1082-3.

Javage JA, Simmons RJ (1986). Staged glaucoma filtration surgery with planned early covesion from skleral flap to full-thickness operation using argon laser. Ophthalmic Laser Ther, 1:201-4.

Karjalainen K, Laittakainen L, Raitta C (1986). Bilateral nonrhegmatogenous retinal detachment following neodmium-YAG laser iridotomies. Arch Ophthalmol., 104:1134.

Khuri CH (1973). Argon laser iridectomies. Am. J. Ophthalmol., 76-490.

Kimbrough RL, Trempe CS, Brockhurst RJ, Simmons RJ (1979). Angle-closure glaucoma in nonophthalmos. Am J Ophthalmol., 88:572.

Kitazawa Y, Yumita A, Shirato S, Mishima S (1985). Q-switched Nd:YAG laser for developmental glaucoma. Ophthalmic Surg, 16:99.

Klapper RM (1984). Q-switched neodymium: YAG laser iridotomy. Ophthalmology, 91:1017.,

Köker ÖF, Genç N, Soylu M, Özdemir N (1990). Nd: YAG laser iridotomi uygulamalarımız. TOD XXIV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kong. Bült., Ankara Yıldırım Ofset Basımevi Cilt 1:454.

Kublin J, Simmons RJ (1987). Use of tinted soft contact lenses to eliminate monocular diplopia secondary to laser iridectomies. Ophthalmic Laser Ther., 2:111.

Kurata F, Krupin T, Kolker AE (1984). Reopening filtration fistulas with transconjunctival argon laser photocoagulation. Am J Ophthalmol, 93:340-3.

Lee PF (1979). Argon laser photocoagulation of the ciliary processes in causes of aphakic glaucoma. Arch Ophthalmol, 97:2135-42.

Moster MR, Schwartz Spaeth GL, Wilson RP, McAllisten JA, Poryzees EM (1986). Laser iridectomy: A controlled study comparing argon and neodmium: YAG. Ophthalmology, 93:20

Öge F, Öge I, Kandemir B (1987). Neodymium: YAG laser ile deneysel iridotomi. Ondokuz Mayıs Tıp Derg., 1:105.

Öge F, Öge I (1988). Nd:YAG ve Argon laser karşılaştırılması. I. Aralık sem. (Glokom Cerrahisi) bült. Konya Ceylan Ofset.

Praeger DL (1984). The reopening of closed filtering blebs using the neodymium: YAG laser Ophthalmology, 91:373-5.

Reiss GR, Wilensky JT, Higginbotham EJ (1991). Laser trabeculoplasty. Surv Ophthalmol 35: 407-28.

Ritch R (1979). The treatment of angle-closure glaucoma (editorial). Ann Ophthalmol, 11:1373.

Schwartz LW, Moster MR, Spaeth GL, Wilson RP, Pohyzees E (1986). Neodymium-YAG laser iridectomies in glaucoma associated with closed of occludable angles. Am. J. Ophthalmol., 102:41.

Schuman JS, Puliafito CA, Allingham RR, Belcher CD, Bellows AR, Latina MA, Shingleton BJ (1990). Contact transscleral wave Nd: YAG laser Cyclophotocoagulation. Ophthalmology, 97:571-80.

Schwartz AL, Whitten ME, Bleiman B, Martin D (1981). Argon Laser Trabeculoplasty in uncontrolled phakic open-angle glaucoma. Ophthalmology, 88:203-12.

Schwartz LW, Moster MR (1986). Neodymium: YAG laser transscleral cyclophotocoagulation. *Ophthalmic Laser Ther*, 1:135.

Thomas JV, Simmons RJ, Belcher CD (1982). Complications of argon laser trabeculoplasty. *Glaucoma*, 4:50-2.

Traverso CE, Greenidge KC, Spaeth GL (1984). Formation of peripheral anterior synechiae following argon laser trabeculoplasty: a prospective study to determine relationship to position of laser burns. *Arch Ophthalmol*, 102:861.

Veldman E, Greve EL (1987). Glaucoma Filtering Surgery, a retrospective study of 300 operations. *Documental Ophthalmologica*, 67:151-70.

Voandeph HC (1980). Management of postoperative and posttraumatic cyclodialysis clefts with argon laser photocoagulation. *Ophthalmic Surg*, 1:86-90.

Wilensky JT, Jampol LM (1981). Laser therapy for open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 88:213-17.

Wise JB, Witter SL (1979). Argon laser therapy for open-angle glaucoma: A pilot study. *Arch Ophthalmol*, 97:319-27.

Wise JB (1985). Iris Sphincterotomy, iridotomy, and synechiotomy by laser incision with the argon laser. *Ophthalmology*, 92:641.

1. Dergide, temel veya uygulamalı bilim dallarında hazırlanmış, orijinal araştırma makaleleri ile son araştırmalara yönelik ve bu araştırmalarla ilgili yeterli bilimsel makaleler taranarak hazırlanmış derleme makaleler yayınlanır.
2. Gönderilecek eserin daha önce başka yerde yayınlanmamış olması gerekir.
3. Eserler, A-4 boyutundaki beyaz kağıtlara sayfanın solunda, altında ve üzerinde 3'er, sağında ise 1.5 cm. boşluk bırakılarak 1.5 aralıkla daktilo edilmeli ve yayın kurulu başkanlığına üç kopya olarak verilmelidir.
4. Orijinal araştırma makaleleri ve derlemeler (tablo ve şekiller dahil) 10 sayfayı geçmemelidir. Her sayfanın sağ üst köşesinde sayfa numarası ve ilk yazarın ismi yazılmalıdır. Eser aşağıda verilen düzene göre hazırlanmalıdır.
 - Özet (en çok 200 kelime) ve en çok 5 anahtar sözcük,
 - Abstract (en çok 200 kelime) ve en çok 5 anahtar sözcük,
 - Giriş, önceki çalışmalar bu bölümde incelenmelidir.
 - Materyal ve metod
 - Bulgular
 - Tartışma
 - Kaynaklar

(Araştırmayı destekleyen ve katkıda bulunan kurum ve kişilere kaynaklardan önce birkaç satırlık teşekkür yazılabilir. Ancak, üniversite araştırma fonundan desteklenen projeler mutlaka numarasiyla bildirilmelidir).

Ayrı bir sayfada makale başlığı, yazarlar ve yazarların imzaları ile yazışma adresi bildirilmelidir.
5. Eserin başlığı, metne uygun, kısa ve açık ifadeli olmalı ve büyük harflerle yazılmalıdır. Eser Türkçe hazırlandığında başlığın hemen altında, eserin yabancı dildeki başlığı verilmelidir. Yazarın adı, başlığın alt sol kenarına konulmalı, yazarlar birden fazla ise isimler yanyana yazılmalı ve sağ üst köşelerinden numaralandırılmalıdır. Numaralar ilk sayfada dipnot olarak; sırayla ünvan, üniversite, fakülte, bilim veya anabilim dalı şeklinde açıklanmalıdır.
6. Ana bölüm başlıkları her bölümün sol üst kenarına gelecek şekilde, Özet ve Abstract için büyük, diğer başlıklar için küçük harflerle yazılmalıdır.

7. Metin içinde yer alan resim, şekil, grafik ve haritalar "Şekil" adı altında gösterilmeli; şekil, grafik ve haritalar çini mürekkebi ile aydınlar kağıdına veya beyaz kuşe kağıdına çizilmeli, fotoğraflar parlak fotoğraf kağıdına, siyah beyaz net basılmış olmalı. Tüm şekil, grafik, resim ve haritaların üst ve alt pozisyonları şeklin arkasına kurşun kalemle işaretlenmelidir. Bütün şekiller sırasıyla numaralandırılmalı ve şekil alt yazıları ayrı bir kağıda küçük harfle yazılmalıdır. (Şekillerin konulması istenen yerler metin içinde bir boşlukla belirtilmelidir).
- 8- Tablolar, metin içinde yerlerine yerleştirilerek numaralandırılmalı ve tablo başlığı tablonun üst tarafına küçük harfle yazılmalıdır.
- 9- Metinde kaynak bildirme, numaralama sistemine göre yapılmalıdır. Kaynaklar, ilk yazarın soyadına göre alfabetik olarak sıralanmalı ve bu sıraya göre numaralanmalıdır. Kaynak bildiriminde sıra; yazar ya da yazarların soyadları ve adlarının baş harfleri, eserin adı, yayın tarihi, cilt, sayfa numaraları, basımevi ve basıldığı yer şeklinde olmalıdır. Birden fazla yazar sırası virgül ile ayrılmalı, ilk üçü yazıldıktan sonra diğerleri et. al. olarak belirtilmelidir. Metin içinde verilmemiş kaynaklar bu listede gösterilmemeli, kaynağın yazarı belli değilse yerine "Anonymous" yazılmalıdır.

Örnek:

Makale

Stuart M, Stockman JA, Ski FA. Abnormalities of platelet aggregation in the vasoocclusive crisis of sickle cell anemia, J Pediatr 1974; 85:629-32.

Kitap

Bunn HF, Forgat B. Hemoglobin Molecular genetic and clinical aspects. 2nd ed. pp 130-135, 1986, Saunders, London.

Kitap içinde makale veya bölüm:

Starkey PM, Borret AJ. Alpha 2 Macroglobulin, a physiological regulator of proteinase activity. In Barret AJ (ed): Proteinases in mammalian cell and tissues. 2nd ed, 663-96, 1977. Biomedical Press, North Holand.

Baskı için gönderilen fakat kabul edildiğinde dair bilgi alınmayan yazılar: (yayınlanmamış veriler) olarak kabul edilir. Kabul edilmiş fakat basılmamış olanlar (baskıda) olarak nitelendirilir.

- 10- Eserde kullanılan kısaltmalar Uluslararası Standartlara ve SI sistemine uygun olmalıdır.

Çukurova Üniversitesi Basımevi - Adana