

T. C.  
DIYARBAKIR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BİOKİMYA KÜRSÜSÜ

TÜRLÜ LEPRO TIPLERİNDE İDRAR  
ARİLSULFATAZ A ve B  
DÜZEYİ DEĞİŞİKLİKLERİ

(Doçentlik Tezi)

Dr. Güneri ERDEM

Diyarbakır, 1979

FİŞLENDİ

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	
Tasnif No.	

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0038585
Tasnif No.	612.015 E20
	1979

## İ Ç İ N D E K İ L E R

	SAYFA
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
MATERYEL VE METOD	12
BULGULAR	17
SONUÇLAR	36
TARTIŞMA	38
ÖZET	41
LİTERATÜR	42

## GİRİŞ VE AMAÇ

Arilsulfataz kavramı, günümüzde yapılan yan ve derin incelemelerle bilgi bakımından bir hayli genişlemiş ve A,B,C gibi birbirinden her bakımdan kolayca ayrılabilen, belirli karakterleri olan gruplar içerdikleri ortaya konulmuştur(6, 21,24,27,45,79). Buna göre, arilsulfataz A, bu grupta molekül ağırlığı en büyük olan, asidik bir müko-glukoproteindir(12, 56). Ve vücuttaki doğal substratları, serebrosid 3-sulfat(70, 102), askorbik asit 2-sulfat(50,59,67,90), seminolipid ve psikosin sulfat(49,112) olduğu ortaya konmuştur. Buna karşılık, arilsulfataz B çok daha küçük molekül ağırlıklı, bazik bir müko-glukoproteindir(1,4). Bu enzimin doğal substratı ise UDP-asetil galaktozamin 4-sulfat'tır(48). Arilsulfatazların bu iki tipi de lizozomal kökenlidir. Arilsulfataz C ise, ikisinin arasında molekül ağırlığı olan, nötral bir müko-glukoproteindir(27), mikrozomal kökenli olup(22,92), doğal substratı streoid sulfat'tır(114).

Bütün vücut hücrelerinde bulunan ve olasılıkla bu doğal substratlara etki etmekle görevli bulunan arilsulfatazların, normal fonksiyonları henüz tam aydınlığa kavuşmamıştır(45). Buna karşın, eksiklik hallerinde meydana gelen patolojik durumların, bunların varlığı ile önlenemedikleri, primer veya sekonder olarak bu olayların meydana gelmesine engel olduklarının düşünüldüğü literatürde görülmektedir(7,10,14,39,51,67, 75,103).



Arilsulfataz kavramının uzun yıllar önce ortaya atılmış olmasına karşın patolojik durumlardaki değişiklikler üzerine olan bilgilerimiz, henüz sınırlı alanlara tekellenmiş olarak bulunur. Lipidozlarda, birçok normal ve patolojik vakalarda doku arilsulfataz düzeyi incelenmiştir(1,4,12,16,27,28,42,58,82,85,98,103,104,111). İdrar arilsulfataz A ve B düzeyi ise, arteriyosklerozlularda(108), kalb hastalıkları(33), karaciğer hastalıkları(33), ürogenital sistemin iltihabi hastalıkları(33), akciğer tüberkülozu(19), böbrek tüberkülozu(18,19) iyileşmekte olan yara ve cerrahi travmalarda(33,36), Hodgkin hastalığında(33), kwashiorkor'lularda(60), bilharziasiste(38), Myeloid lösemide(33), Crocker sarkomu(37), mesane kanserlerinde(18,19,83), Uterus, meme, prostat kanserlerinde(33,35), çeşitli kanserlerde (mide, kolon, deri)(35) incelendiği literatürde görülmüştür. Bu vakaların çoğunda arilsulfatazlarda bir artma görülmüştür.

Değişiklik gösteren bütün bu patolojik hallerde, değişikliğe neden olan koşul ve nedenler henüz tam bir yoruma kavuşmamıştır. Bunda; sulfatid metabolizmasının yeterince bilinmemesi(46) ve belkide arilsulfataz A ve B nin, türlü akut ve kronik patolojik durumlarda, örneğin infeksiyonlarda gereğince incelenememiş oluşunun bir rolü olsa gerektir. Gerçekten literatürde şimdiye kadar infeksiyon hastalığı olgusu olarak, sadece iyi koşullandırılmamış ve türleri ayrılmamış 6 akciğer tüberkülozunda ve 6'da böbrek tüberkülozunda kabaca idrar arilsulfataz etkisinin hafifçe arttığı söz konusu edilmiştir(18,19). Bu nedenle, probleme bir adım atabilmek üzere, vücuttaki türlü organları, sistemleri ve bu arada öncelikle de sinir sistemini tuttuğundan, arilsulfatazların doğal substratı olan sulfatid, serbrosit sulfatların, metabolizmasını etkileyen bir infeksiyon hastalığı ve ülkemizde de yer yer, özellikle bölgemizde çok görülen(105) lepralı hastalarda, arilsulfataz A ve B enzimlerini incelemeyi uygun bulduk. Bu tür hastalar türlü nedenlerle, sistemli kan incelemelerine



olanak vermediklerinden, ay rıca literatürde idrar konsantrasyonu incelemelerinin daha yaygın ve daha iyi sonuçlar verdiği görüldüğünden(18,19,34,36), bizde türlü lepra tiplerinde arilsulfataz A ve B davranışlarını ve değişikliklerini, idrar düzeyini incelemekle ortaya koymayı tercih ettik.

## GENEL BİLGİLER

Konumuzu biraz daha açabilmek amacıyla arilsülfatazlar ve lepra hastalığı hakkında özet bir bilgi vermeyi uygun bulduk.

### ARİLSULFATAZ'LAR

Doğada yaygın olarak bulunan ve invivo bazı aromatik sulfat esterlerini hidroliz eden bu enzimlere ilgi, serebrosit sulfatın beyinde, periferik sinirlerde, visseral organlarda yığılması ve demiyelinizasyonla belirlenen (Metakromatik lökodistrofi) de(6,8-11,29,73,85,86) arilsulfataz A eksikliğinin saptanmasıyla çok arttı(23,25,35,36,44,46,71).

Arilsulfatazlar (EC.3.1.6.1.) 2 grupta toplanabilirler(21,24,45,89).

1- Lizozomal Arilsulfatazlar: Arilsulfataz A ve Arilsulfataz B.

2- Mikrozomal Arilsulfataz: Arilsulfataz C (çok güç erimektedir).

Bu enzimlerin fiziko-kimyasal ve kinetik özellikleri hakkında pek çok araştırma yapılmıştır(13,16-19,22,25,26,34,45,53,57,62,73,74,79,89,93,94,98-102,110).

### ARİLSULFATAZ A

Lizozomal, asidik bir müko-glikoprotein olup(12,56) değişik kaynaklardan purifiye edilmiştir(12,20,28,42,43,57, 65,78,82,87,98-101,103). İsoelektrik noktası 3.8(56). Enzimin ortamın iyonik strencine ve protein konsantrasyonuna bağlı olarak pH. 7.4 de (mol ağır. 102.000) olan bir monomeri, pH. 5'de (Mol ağır. 410.000) olan bir tetrameri vardır(28,77)(Tablo 1). Monomerde mol ağır. 25.000 olan iki subunitin birleşmesinden oluşan (mol ağır. 50.000 civarında) 2 ünitte oluşmuştur. Bunlar birbirlerine çift disülfit ve hidrojen bağlarıyla bağlanmıştır(89,91). Sığır karaciğerinin % 10'u karbonhidrattır(56)(8 mol galaktoz, 14 mol. mannoz, 18 mol. siyalik asit, az fukoz ve glukoz). Koyun beyni ise % 25 nötral Karbonhidrat, % 0.5 siyalik asit kapsar(12). Bundan beyin arilsulfataz A'sının daha çok nötral karbonhidrat kapsadığı sonucu çıkarılabilir. İnsan karaciğeri(28), idrarı(20) ile sığır karaciğerinin(78) arilsulfataz A'larının amino asit yapıları da bilinmektedir. Aktif yerinde histidil artığı bulunmuştur(61, 66).

Arilsulfataz A'nın vücudun her yerinde bulunmasına karşın, doğal substratları serebrosit 3-sülfat(70,102), semino-lipid, psikosin sülfat(49,112) yalnız beyin, böbrek ve testislerde bulunmuştur. Sonradan askorbik asit 2-sülfat doğal substrat olarak bulundu(49,50,67,90). Metakromatik lökodistrotrofililerde bu son substrata karşı derin bir arilsulfataz A aktivitesi eksikliği saptandı(67,50). Yapay substratlarından 4-Nitrokatekol sülfat'a karşı(bilhassa idrarda) arilsulfataz A ve B büyük aktivite gösterirler(29,59).

### ARİLSULFATAZ B

Bu bazik (izoelektrik nok. 8.3) mükoglikoprotein insan karaciğerinden(1) sığır karaciğerinden(4), beyninden(15), tavşan böbreğinden(57), elde edilmiştir. Fiziko-kimyasal ve



kinetik bakımdan arilsulfataz A'dan büyük ayrıcalıklar gösterir(22,79), Mol ağırlığı 50-60.000 olan bu enzimin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> tiplerinin ayrılmasına karşın, önemleri belirlenememiştir(20, 47). Karbonhidrat yapısı da iyice bilinmemektedir. Amino asit yapısı A'ya benzemekle beraber bazik aminoasitler daha çoktur. Bunun da aktif yerinde bir histidil artığı bulunmuştur(41), Arilsulfataz A'nın enzim kinetiklerinin karışıklığına karşın(24), purifiye arilsulfataz B enziminin kinetikleri daha normaldir(79).

Şiddetli iskelet deformasyonları, korneal opasite, hepato-splenomegali, önemli gelişme bozukluğu ve idrarda dermaton sulfat atımı ile belirli Maroteaux-Lamy sendromunda derin bir arilsulfataz B eksikliği vardır(14,48,51,103). Sonraları insan plasentasından elde edilmiş purifiye enzimin UDP-N-Galaktozamin 4-sulfatı hidrolize ettiği gösterildi(48). Bu hayvan deneyleriyle de doğrulandı(40,57).

Bazı araştırmacılar arilsulfataz A'dan nöraminik asit çıkarılmasıyla, arilsulfataz B elde edileceğini ileri sürdülerse de, aralarındaki büyük kinetik ve fiziko-kimyasal farklar nedeniyle, pek ihtimal verilmemektedir(54). Son sıralarda arilsulfataz B'nin A'nın parçalanmasından oluştuğu ileri sürüldü(94).

#### ARİLSULFATAZ C

Mikrozoma sıkıca bağlı(22,92), son derece güç çözünen arilsulfataz C, insan karaciğeri(27) ve plasentası ile sığır karaciğerinden elde edildi(88). Doğal substratı steroid sulfatlardır(113). Fizyolojik önemleri bilinmiyor.

Mukosülfolipidozis'lerde arilsulfataz A,B,C yanında steroid sulfatazların tümünün yokluğu söz konusudur(7,39,72, 73,75). Birçok enzimin birlikte eksikliği görülen bu bozukluğun nedenini, hepsinin tek bir genin kontrolündeki ortak bir

subunit kapsadıkları görüşüne bağlayanlar oldu(72). Gerçektede arilsulfataz A'nın mol ağır. 50.000 civarında 2 subuniti(12, 91,99), arilsulfataz C'nin 47.000 ve 25.000 civarında 2 subuniti(82), bilinmektedir. Arilsulfataz B'nin ise mol ağır. 50.000 civarındadır(4). Bu gerekçe, ayrıca arilsulfataz A ve B'nin aktif yerlerinde bir histidil artığı kapsamaları(41,61, 66) prolinlerinin çok oluşu(92) arilsulfatazların mRNA'dan translasyonu sırasında mol ağır. 50.000 olan basit ve müşterek bir katalitik polipeptide sahip olabilecekleri sonradan A,B,C tiplerine dönüştüğünü düşündürmektedir. Arilsulfatazların değişik sulfat esterlerini hidroliz ettiklerinin iyice bilinmesine karşın, desulfasyon süreçlerinin önemi iyice bilinmemektedir. Sulfatid bileşiklerinin rolü ve metabolizmalarındaki hızlı gelişmeler, bu konuların açıklığa kavuşmasını sağlayacaktır.

TABLO 1

ARİLSULFATAZ A, B VE C'NİN FİZİKO-KİMYASAL VE KİNETİK ÖZELLİKLERİ

	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	Arilsulfataz C
Bulunduğu yer	Lizozom		Lizozom	Mikrozom
Bileşim	Glikoprotein		Glikoprotein	Glikoprotein
İzoelek. nok.	3.8		8.3	6.8
Mol. Ağır.	$\frac{\text{pH},5}{410.000}$	$\frac{\text{pH},7.4}{102.000}$	50.000	105.000
Sedimentasyon Katsayısı	14.0	6.5	4.5	5.4
Diffüzyon Katsayısı (cm <sup>2</sup> san <sup>-1</sup> )	3.2x10 <sup>-7</sup>	4.9x10 <sup>-7</sup>	6.6 x 10 <sup>-7</sup>	
Kinetikler	Anormal		Normal	Normal
Sulfat'ın Etkisi	Kompetitiv inh.		Non-Kompetitiv İnhibisyon	Etkisiz
Ag <sup>+</sup> İyonlarının etkisi	İşaretlenmiş inh.		Önemsiz Yığılma	İnhibisyon
Doğal Substratları	Serebrozit 3-sulfat Seminolipit Askorbik asit 2-sul. Psikosin sulfat		UDP-asetil galaktozamin 4-sulfat	steroit sulfatlar



## LEPRA

İnsanlık tarihinin bu en eski ve en çok korkulan, çekinilen hastalığı, bugün primer olarak periferik sinirleri, sekonder olarak deri ve belli organları tutan bazı vakalarda enfeksiyöz olan kronik, mikobakteriyel bir hastalıktır(3,63, 96,109).

**Epidemiyoloji:** Bulaşma şekli kesin olmamakla beraber solunum yolu (damlacık intanı) kabul edilmektedir. Basilli, tedavisiz hastaların aksırık ve öksürükleri, yakınlarından müsait bünyeli olanlarda hastalığı oluşturmaktadır. Deri yolu, böcekler ve sindirim yolu bulaşmaları incelenmektedir. Hastalığa yakalanmada, yaş önemli bir faktör olup çocuklar ve genç erişkinler çok hassastırlar(80). 40 yaşından sonra yakalanma çok nadirdir. Evliler arasında bulaşmanın çok düşük oluşuda bunu desteklemektedir. İnkübasyon süresi 2-7 yıl olup (ortalama) genellikle çocukluk yaşlarında hastalığa yakalanılır, tanı genç erişkin yaşlarda konur. Çevre sağlığı uygun olmayan yerlerde kötü beslenme koşullarında, nüfus yoğunluğu fazla ülkelerin derdi olan bu hastalığa tutulanların, dünyada 15-20 milyon kadar olduğu sanılmaktadır. Yurdumuzda da kayıtlı 4.000 hastanın çok üstünde olduğu sanılmaktadır(96,105).

**Bakteriyoloji:** Etkeni "Mycobacterium leprae"dır (Hansen basili). Asido-rezistans olan bu basil, Erlich-Ziehl-Neelson metodu(30,63,96) ile kırmızıya boyanır. Basil, deri lezyonlarından, kaş, kulak, parmak üstü derisinden usulüne uygun alınan örneklerde aranmalıdır. Tedavi altında olan hastalarda ilk olarak burun mukozası basillerinin yok olması daima göz önünde bulundurulmalıdır. Boyanan basiller(63,96):

- a) Bakteriolojik: Basil sayısına göre (+1'den +6'ya kadar)
- b) Morfolojik: Basillerin tipine göre değerlendirilir.



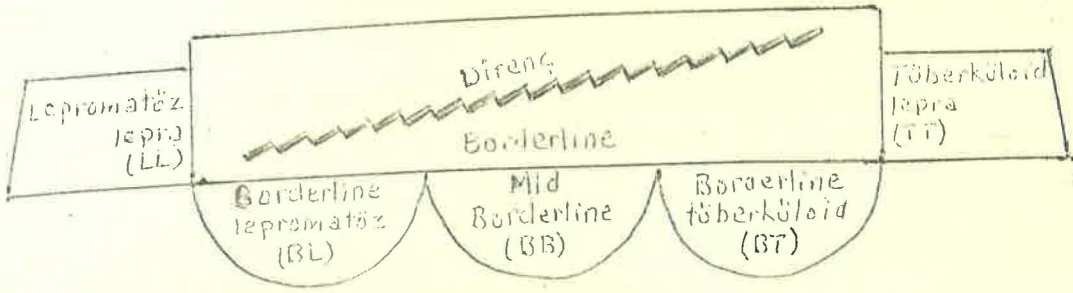
Morfolojik indeks tedavi ile 4-6 ayda sona erer. Bakteriolojik indeks ise lepramatöz leprada ilk yıl azalmaz, 3-4 yılda azalır.

İmmünopatoloji(95): İlk olarak sinirlerin Schwann hücrelerine yerleşen basil, organizmanın direnci iyi ise orada yok edilir. Lepranın endemik olduğu bölgelerde basili almış fakat immünolojik durumu belirlenmediği için hastalığın gelecekteki gidişinde bilinmediği (İndetermine Lepra) tipi vardır. Genellikle hipopigmente bir plak altına gizlenmiş basil yıllarca konak organizmanın immünolojik durumu izler. Sonunda ya yok edilir. Veya (Determine) tiplerden birine dönüşür (Lepromatöz, Tüberküloid, Borderline Lepra).

Tüberküloid tipte, organizmanın immünolojik durumu (Hücreyel immünite) çok yüksektir. Schwann hücrelerine giren basil, sinirde lokal bir kalınlaşma yakınındaki deride bir plak meydana getirir. Basil görülmez. Lepromin testi 3-4 hafta sonunda (+++) tir.

Lepromatöz leprada hücreyel immünitede defekt vardır. Timus T lenfositleri azalmıştır(32,52). Bu defekt yalnız lepra basiline karşı(107). Lepromatöz lepranın oluşumunda bunun dışında faktörlerde olsa gerektir(84). Lepromatöz leprada hücreyel immünitenin eksikliğine karşın, humoral immünite iyi çalışır(32,52). Lepromin testi (-) negatiftir.

Geniş bir spektrum gösteren Borderline tipi lepra, her ikisi arasında yer alır. Tüberküloid tipten az olmakla beraber, hücreyel immünite vardır. (++) , basiller az olup görülmez. Bu gruptaki hastalar immünolojik yönden stabil değildir. Hastalık reaksiyonlarla ya tüberküloid uca (BT), ya da lepramatöz uca (BL) gider.



ŞEKİL 1

LEPRA TIPLERİNİN ORGANİZMANIN DİRENCİ İLE İLGİSİ  
(T. Saylan'dan)(96)

LEPRA TIPLERİ(96,97)

Lepra vücuda hangi yolla girerse girsin periferik sinirlerin Schwann hücrelerine yerleşir. Organizmayla uzun yıllar süren savaşım sonunda kişinin direncine göre, bakteriler ya yok edilir veya çeşitli tipler ortaya çıkar.

Tüberküloid Lepra: Genellikle bir, nadiren 2-3 siniri tutar (Serin yerlerin yüz, kol, bacak, boyun sinirleri). Sınırlı lokal kalınlaşma, bölgede duyu kaybı, deride sınırlı, hafif kabarık, infiltrate, kuru, anestezi, kılsız bir plak oluşur. Sinir belirtileri ön planda olup, bazan kendiliğinden iyileşebilirse de, genellikle sinirlerde felçler ve deformiteler oluşur, basil görülmediğinden (kapalı tip lepra) da denir. Bazan da giderek borderline veya lepromatöz tiplere dönüşür.

Lepromatöz Lepra: Schwann hücrelerine gelen basil hücre immünitesi bozuk olan insanda alabildiğine üreyerek kan, lenf ve komşuluk yoluyla yayılarak deri ve iç organlarda çeşitli belirtiler yaparlar. Deri belirtileri açık bölgelerde (yüz, ekstremiteler, sırt) çok sayıda, parlak, net sınırlı makül, papül ve plaklardan oluşur. Burun tıkanır, ses çatallanır, duyu kusuru yoktur. Terleme, kılınma normaldir. Sinir kalın-

laşmaları ve anesteziiler geç devrelerde oluşur. Lepromin testi (-) negatiftir. Tedavisiz hastalarda gözler, retikülo-endotheliyal sistem, testisler(55), kemikler ve diğer organlar hastalanabilir.

Borderline Lepra: (BT, BB, BL) En sık görülen lepra tipi olup geniş bir spektrum gösterir.

Indeterminate Lepra: Lepranın endemik olduğu bölgelerde, hipopigmente lekelerle karakterize bu tip genellikle gençlerde görülür. Bu tipin immünolojik durumla ilgisi yoktur. Kendiliğinden kaybolabilen bu tip, determine tiplerden birine de dönüşebilir.

Leprada Hematolojik ve Serolojik Endokronolojik Bulgular: Lepromatöz ve daha az olarak Borderline leprada hafif anemi, sedimentasyon yüksekliği, gamaglobülinlerde artma, bulunabilir. Sifilis için serolojik testler, LE hücresi, soğuk aglutininleri saptanabilir. Testislerin harabiyeti sonucu, idrar ve kan düzeyinde endokrin değişiklikler saptanmış(5,64, 81), idrarda 17-ketosteroidlerin düştüğü gonadotropinlerle, östrojenin normal değerlerin üstüne çıktığı görülmüştür(69). Bunun sonucunda sekonder seks değişiklikleri oluşmaktadır(2). Lepralıların süt, sperma, idrar ve dışkılarında basil yoktur.

Kesin Tanı: Klinik görünüm, anamnez, aile taraması, duyu ve sinir incelemeleri, terleme testleri, basil araştırması (deri-burun), biopsi, lepromin testi ile konabilir.



## MATERYEL VE METOD

### 1- İdrar Sağlanması

a- Lepralı Hasta İdrarları: Bu çalışmanın idrar materyeli 1977-1978 yıllarında Elazığ Cüzzam Hastanesinde yatırılan, yataklı tedavi ve kontrol altında bulundurulmuş hastalardan alındı.

b- Sağlıklı Kişi İdrarları: Çevremizdeki türlü yaşlardan sağlıklı kişilerden sağlanarak kontrol için kullanıldı.

### 2- Kullanılan Araç ve Gereçler

- a- Steril numune şişeleri
- b- Soğutucu
- c- Makrosantrifüj (Janetzki)
- d- pH metre (Orion 701)
- e- Özel dializ kablari
- f- Magnetik ve mekanik karıştırıcı
- g- Elektrikli su banyosu
- h- Etüv
- j- A ayırıcı (pH:5)(13)

0.01 M Nitrokatekol Sulfat'ın (NCS. Ega-chemie, K.G. 85650-9).  $5 \cdot 10^{-4}$  M  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$  ve yaklaşık 10 w/v NaCl kapsayan 0.5 M. sodyum asetat-asetik asit tamponundaki eriyiği.

k- B ayıracağı (pH 6).

0.05 M Nitrokatekol Sulfat'ın,  $10^{-2}$  M baryum asetat kapsayan 0.5 M sodyum asetat-asetik asit tamponundaki eriyiği.

l- 1 N Sodyum hidroksit

m- Spektrofotometre (Jasco, UVİDEC-2 digital spektrofotometre).

#### METOD

1- Bu çalışmada, idrar Arilsulfataz A ve Arilsulfataz B düzeyini saptamak için, 1959 yılındanberi literatürdeki tüm incelemelerde(2,10,11,14,16,20,29,39,48,50,68,70,83,85,99,100,102) ortak olarak kullanılmış bulunan (Baum, H., Dodgson, K., Spencer, B.) metodu seçildi(13).

#### 2- Numunelerin Analize Hazırlanması:

a- Kontrol deneyleri için, sağlıklı kişilerden alınan idrarlarla taze olarak hemen çalışıldı.

b- Lepralı hastalardan alınan idrarlar,  $0^{\circ}$  civarında dondurularak uygun şartlarla Diyarbakır Tıp Fakültesi Biokimya kürsüsüne getirildi ve kısa sürede çalışılarak enzimatik değer kayıpları önlendi(19).

c- Bütün idrar numuneleri sabahın ilk saatlerinde (6-9 arası) alındı(68). Günün bu saatlerinde idrar arilsulfatazlarının düzeyinin yüksekliği tarafımızdan da saptandı.

d- İdrarı alınan bütün kişilerin, günlük total idrarları saptanarak rutin idrar tetkikleri yapıldı ve patolojik bulguya rastlanılmayan normal idrarlarla çalışıldı.

e- İdrarlar, 5000 rpm de 15 dakika santrifüj edilerek

hücre ve şekilli elementlerinden arındırıldı.

f- Dializ, Santrifüj edilmiş 4 ml. idrar 0-2° de çeşme suyuna karşı sonucu etkiliyen iyonlardan arındırılmak amacı ile 24 saat diyaliz edildi. Buzdolabına yerleştirilen magnetik ve mekanik karıştırıcılarla devamlı karıştırılan diyaliz suyu 7-8 defa değiştirildi. Soğutucudaki ısının artmasını önlemek amacı ile özel yapılmış diyaliz kabının hızla ve dolap kapağı kapalı iken dolup boşalması sağlandı.

### 3- İdrar Arilsulfataz A Düzeyinin Saptanması

Diyalize edilen idrarlar dikkatle bir ölçülü tüpe alınıp, çeşme suyu ile 6 ml.'ye tamamlandı. Bu idrardan alınan 0.5 ml. numune, 0.5 ml. A ayıracı ile karıştırılarak 37.5° de 1 saat enkübe edildi. 1.5 ml. N NaOH eklenerek 1 sm'lik kuvars küvetlerde Jasco, UVİDEC-2 digital spektrofotometrede 515 mμ da absorbansı okundu (N). Kontrol için 0.7 ml. dializ edilmiş idrar ile 0.5 ml. A ayıracı 37.5° de 1 saat ayrı ayrı enkübe edildi. Bunlardan alınan 0.5 ml. idrar, 0.5 ml. A ayıracı ile karıştırılıp, 1.5 ml. N NaOH eklenerek derhal 515 mμ da absorbansı okundu (K). Okumadaki çatışmalar ile zaman kaybının önlenmesi için, kontrol deneylerinin enkübasyonuna, nüneden 15 dakika sonra başlanıldı. Bulunan değerler, aşağıdaki formüle uygulanarak idrarır 1 mililitresinde serbest kalan 4-Nitrokatekol sulfatın miktarını μg olarak saptandı.

$$\frac{(N-K) \times 155 \times 10^6 \times 2.5 \times 6}{12.400 \times 10^3 \times 0.5 \times 4} = (N-K) \times 94$$

155 = 4-Nitrokatekol sulfatın mol ağırlığı

12.400 = 4-Nitrokatekol sulfatın extinction katsayısı

Diğer faktörler, çalışmalar sırasında çeşitli sulandırma ve alınan miktarlarla ilgili.

Bulunan sonuç, aynı kişinin günlük total idrar miktarı ile karşılaştırılarak 24 saatlik miktar bulundu.



4- İdrar Arilsulfataz B Düzeyinin Saptanması

1,2 ml. diyalize edilmiş idrar, 1.2 ml. B ayırıcı ile karıştırılıp 37.5° de enkübe edildi. 30. dakika sonunda bu karışımdan 1 ml. alınıp 1.5 ml. N NaOH ile karıştırılıp spektrofotometrede 515 mμ de absorbansı okundu (N<sub>1</sub>). 90. dakika sonunda enkübe edilen karışımdan tekrar 1 ml. alınarak, 1.5 ml N NaOH ilavesi ile spektrofotometrede aynı dalga boyunda absorbansı okundu (N<sub>2</sub>). Kontrol deneyleri için 1.2 ml. Diyalize edilmiş idrar, ile 1.2 ml. B ayırıcı ayrı ayrı 37.5° de enkübe edildi. 30. ve 90. dakikalar sonunda alınan 0.5 ml. diyalize edilmiş idrar ile 0.5 ml. B ayırıcı karıştırılıp 1.5 ml. N NaOH ilavesiyle derhal spektrofotometrede 515 mμ, de absorbansı okundu. (K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>). Ve aşağıdaki formüle uygulanarak idrarın 1 ml.'sinde serbest kalan 4-Nitrokatekol sulfat μg. olarak saptandı. Sonuç 24 saatlik total idrar miktarı ile çarpılarak 24 saatlik miktar bulundu.

$$(E_{90} - E_{30} - 0.2X) \times 94$$

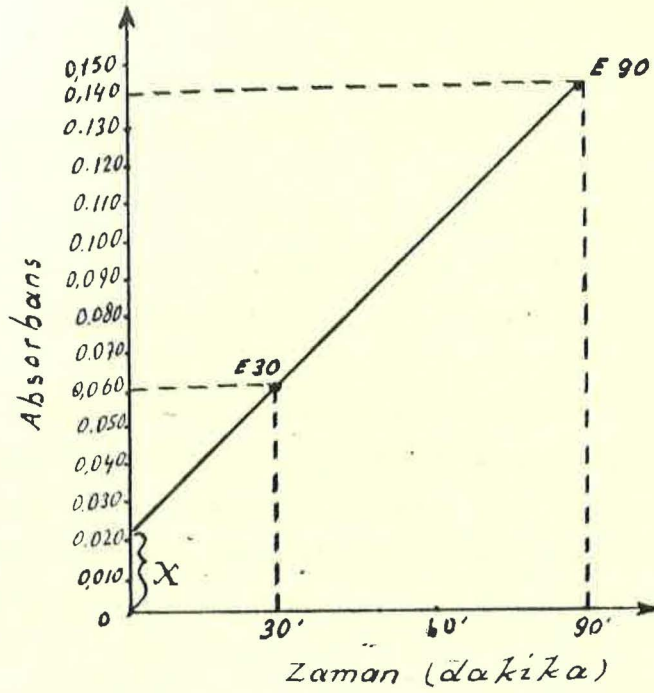
$$E_{90} = (N_2 - K_2)$$

$$E_{30} = (N_1 - K_1)$$

X = E<sub>90</sub> ile E<sub>30</sub> dan geçen doğrunun o zamana doğru uzatılmasıyla elde edilen değer (Şekil 2). Bu değer beşe bölünmesi ile elde edilen miktar Arilsulfataz A.'nın katkısından ileri gelmektedir. Doğru sonuçlar için bu, sonuçdan çıkarılmaktadır (Ampirik faktör).

5- Lepralı Hastalara (Lepromin Testi) Uygulamaları(63):

Tablo 7'de sonuçları görülen lepromin testi uygulanım, yorum ve sonuç kıyaslamalarıyla yakından ilgilenilmiş ve her uygulamaya katkıda bulunulmuştur.



ŞEKİL 2

ARİLSULFATAZ B DÜZEYİNİN SAPTANMASINDA  
ARİLSULFATAZ A KATKISININ ÇIKARILMASI

6- Bulguların Bio-İstatistik Değerlendirilmesi:

- a- (t testi) (31,110).
- b- Varyans analizi(110).
- c- Tukey-W testi(31) uygulandı.

- BULGULAR -

A. KONTROL DENEYLERİ BULGULARI

- 1- Kontrol için seçilen türlü yaşlardaki sağlıklı kişilerin rutin idrar tetkiklerinde önemli bir patolojik bulguya rastlanılmadı.
- 2- Arilsulfatazların idrarla atılımının, günün belli saatlerindeki oranını incelemek amacı ile 10 kişi üzerinde deneyler yapıldı (Tablo 2). Bu deneyler sonunda, literatüre uygun olarak(68) gece yükselen idrar arilsulfataz A ve B düzeyinin, sabahın erken saatlerinde de düzeyini koruduğu görüldü.

TABLO 2

SAĞLIKLI KİŞİLERİN İDRARLARINDA GÜNÜN BELİRLİ SAATLERİNDEKİ ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYİ

Vaka No	Arilsulfataz A ( $\mu\text{g/ml}$ )					Arilsulfataz B ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	7	12	17	22	Ort.	7	12	17	22	Ort.
1	10.75	7.12	5.87	9.90	8.41	1.12	0.51	0.71	0.74	0.77
2	12.50	9.50	6.82	11.70	10.13	1.25	0.79	0.78	0.98	0.95
3	12.15	8.75	6.90	11.20	9.75	1.75	1.12	1.05	1.32	1.31
4	14.71	10.10	8.09	13.50	11.60	1.35	0.75	0.73	0.97	0.95
5	17.15	11.25	9.88	15.72	13.50	1.95	0.88	0.72	1.17	1.18
6	19.15	13.95	10.45	15.45	14.75	2.14	1.18	1.15	1.43	1.45
7	13.90	7.55	5.29	12.70	9.75	2.71	1.44	1.54	1.95	1.91
8	21.72	10.27	9.20	15.29	14.12	1.54	1.17	1.32	1.45	1.37
9	29.15	13.75	12.09	16.21	17.80	1.95	1.25	1.14	1.54	1.47
10	21.47	12.75	10.80	14.55	14.90	2.65	1.58	1.54	1.95	1.93
Ort.	17.26	10.49	8.54	13.92		1.84	1.06	1.07	1.35	



3- (A-2) bulguları ve literatüre dayanılarak, sabah 7 do-  
laylarında alınan idrarlarda, Arilsulfataz A ve B dü-  
zeyleri bekletilmeksizin saptandı (Tablo 3).

TABLO 3

SAĞLIKLI KİŞİLERDE İDRAR ARİLSÜLFATAZ A VE B DÜZEYİ

Vaka No	Yaş	Cins	Günlük Total İdrar (ml)	Arilsülfataz A		Arilsülfataz B	
				µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
1	2	E	600	4.50	2.70	0.54	0.33
2	3	E	630	5.60	3.53	0.71	0.45
3	4	K	720	7.42	5.34	0.63	0.45
4	4	E	750	7.81	5.86	0.75	0.56
5	5	K	670	6.95	4.66	0.88	0.59
6*	7	K	750	8.41	6.31	0.77	0.58
7*	9	E	950	10.13	9.62	0.95	0.90
8	10	K	1050	11.30	11.87	1.31	1.37
9*	12	E	1150	9.75	11.20	0.95	1.09
10*	12	K	1150	11.60	13.30	1.18	1.36
11*	14	E	1300	13.50	17.6	1.45	1.89
12*	15	K	1250	14.75	18.40	1.91	2.39
13*	17	E	1400	9.75	13.60	1.37	1.92
14*	20	E	1400	14.12	19.77	1.47	2.06
15*	20	K	1350	17.80	24.03	1.93	2.61
16*	21	K	1250	14.90	18.62	1.87	2.39
17	21	E	1450	11.30	16.38	1.46	2.12
18	21	E	1400	12.70	17.78	2.11	2.95
19	22	K	1350	14.30	19.30	1.36	1.84
20	22	K	1300	12.70	16.51	1.72	2.24
21	23	E	1400	11.10	15.54	1.47	2.06
22	23	E	1350	12.70	17.15	1.13	1.53
23	24	K	1200	10.80	12.96	1.81	2.17
24	26	E	1400	9.80	13.72	1.95	2.73

TABLO 3

(devam)

Vaka No	Yaş	Cins	Günlük Total İdrar (ml)	Arilsülfataz A		Arilsülfataz B	
				µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
25	27	E	1350	14.10	19.04	1.93	2.60
26	28	K	1250	9.10	11.38	2.19	2.74
27	29	K	1300	13.80	17.94	1.73	2.25
28	33	E	1400	15.10	21.14	1.75	2.45
29	35	K	1275	10.80	13.77	1.05	1.34
30	37	E	1400	13.85	19.39	1.48	2.07
31	39	E	1450	11.92	17.28	1.77	2.57
32	42	K	1300	18.71	24.32	1.75	2.27
33	44	E	1500	15.44	23.16	1.91	2.87
34	45	E	1450	14.85	21.53	0.95	1.38
35	47	K	1300	8.60	11.18	1.32	1.72
36	47	E	1400	10.32	14.45	1.18	1.65
37	49	K	1350	9.75	13.16	1.44	1.94
38	51	E	1350	18.31	24.72	1.23	1.66
39	55	K	1200	14.75	17.70	1.17	1.40
40	59	E	1300	11.36	14.77	1.03	1.34
41	61	E	1350	10.90	14.72	1.24	1.67
42	62	E	1300	9.80	12.74	0.83	1.08
43	64	K	1250	8.95	11.19	0.95	1.19
44	65	K	1250	11.08	13.85	1.31	1.64
45	65	E	1300	13.50	17.55	1.15	1.50
46	67	E	1350	8.70	11.75	0.87	1.17
47	69	K	1150	8.80	10.12	0.94	1.08
48	70	E	1300	8.90	11.57	0.65	0.85
49	71	K	1250	6.50	8.12	0.78	0.98
50	74	E	1350	5.40	7.29	0.57	0.77
Ortalama				11.34	14.40	1.30	1.65

(\*) İşaretli vakalar, Tablo 2'de gösterilen günün belirli saatlerindeki idrar arilsülfataz A ve B düzeyini saptama için seçilen vakalar.

4- Kontrol deneylerinde kadın-erkek farklılığının incelenmesi (Tablo 4).

TABLO 4

İDRAR ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYİNİN KADIN-ERKEK DAĞILIMI

Cins	Sayı	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	
		µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
Kadın	22	11.44	13.81	1.37	1.66
Erkek	28	11.26	14.84	1.24	1.65

Bio-istatistik Bulgular

1- Arilsulfataz A enzimi (24 saatlik idrarda)

$$t = 0.1956 \quad SD = 48 \quad p > 0.5$$

2- Arilsulfataz B enzimi (24 saatlik idrarda)

$$t = 1.023 \quad SD = 48 \quad 0.2 < p < 0.5$$

Sağlıklı kişilerde idrar arilsulfataz A ve B düzeyi kadın-erkek farklılığı göstermemektedir. (6,25)

5- Kontrol deneyleri sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımının incelenmesi.

TABLO 5

KONTROL DENEYLERİ SONUÇLARININ  
YAŞ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMININ İNCELENMESİ

Yaş Grubu	Sayı	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	
		µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
< 19	13	9.34	9.54	1.03	1.06
20-24	10	13.24	17.84	1.63	2.19
25-44	10	13.26	18.07	1.63	2.39
45-64	10	11.76	15.61	1.13	1.50
65+	7	8.98	11.46	0.90	1.14



Bio-istatistik Bulgular

a) Arilsulfataz A (24 saatlik idrar)

Varyans Analizi

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
Genel	49	1458.83	-		
Grup arası	4	636.11	159.0275	F = 8.699	P < 0.01*
Grup içi	45	822.72	18.28		

(\*) İdrar arilsulfataz A enziminin yaş grupları arasında dağılımında önemli (significant) farklılık vardır.

V.K. = Varyans kaynağı

P = Olasılık

SD = Serbestlik derecesi

K.T. = Kareler toplamı

K.O. = Kareler ortalaması

Tukey-W Testi:

$$SH_x = 1.358$$

$$Q = 4.026$$

$$D = SH_x$$

$$Q' = 5.468$$

Yaş Grupları	X	SH <sub>x</sub>	
< 19	9.54	1.185	A
20 - 24	17.84	1.352	C
25 - 44	18.07	1.352	C
45 - 64	15.61	1.352	B C
65 +	11.46	1.615	A B

(< 19) ve (65 +) grupları ile (20 - 24), (25 - 44) yaş grupları arasında oldukça önemli, (45 - 64) yaş grubu ise önemli fark vardır. (6)

b) Arilsulfataz B enzimi (24 saatlik idrar)

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
Genel	49	24.34	-	F = 17.57	P < 0.01*
Grup. arası	4	14.83	3.707		
Grup içi	45	9.51	0.211		

(\*) İdrar arilsulfataz B enzimi yaş grupları arasında önemli ayrılık göstermektedir.

Tukey-W Testi

$$SH_x = 0.146 \quad Q = 4.026 \quad D = SH_x \cdot Q = 0.587$$

Yaş Grupları	X	SH <sub>x</sub>	
< 19	1.06	0.127	A
20 - 24	2.19	0.145	B
25 - 44	2.39	0.145	B
45 - 64	1.50	0.0843	A
65 +	1.14	0.122	A

(< 19) ve (45-64), (65 +) grupları ile (20 - 24), (25 - 44) yaş grupları arasında önemli fark vardır. (6)

B- LEPRALI HASTA İDRAR TETKİKLERİ BULGULARI

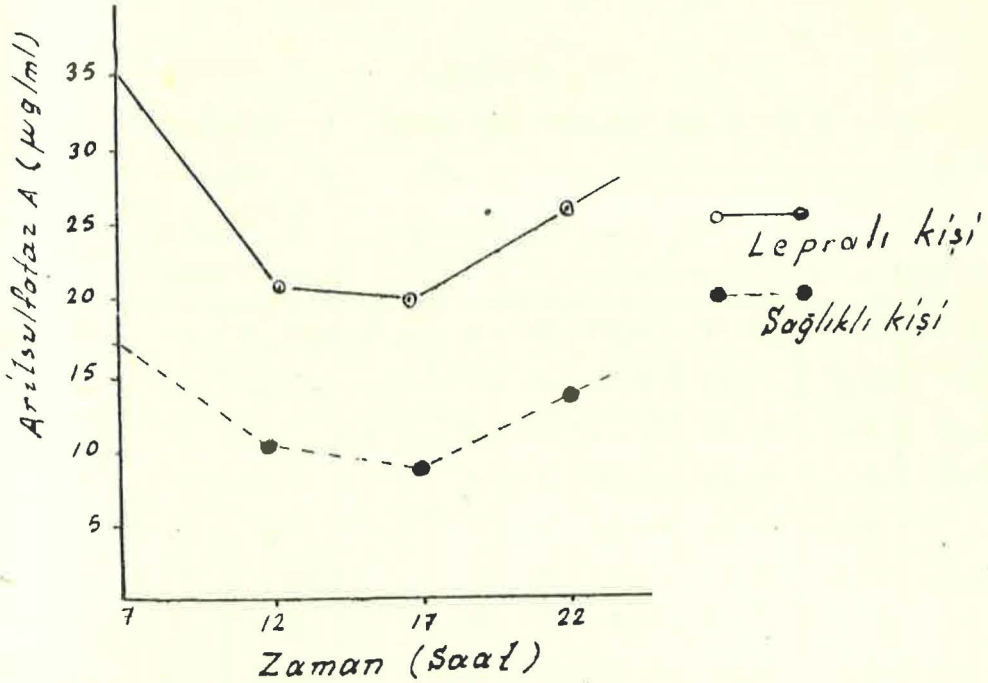
- 1- Lepralı hastaların yapılan rutin idrar tetkiklerinde önemli bir patolojik bulguya rastlanmadı.
- 2- Lepralılarda idrar arilsulfataz A ve B düzeyinin günün belli saatlerinde incelenmesi bulguları.

10 lepralı idrarında yapılan ölçümlerde A-2 ve (68) e paralel sonuçlar elde edildi (Tablo 6).

TABLO 6

LEPRALI HASTA İDRARLARINDA  
GÜNÜN BELİRLİ SAATLERİNDEKİ ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYİ

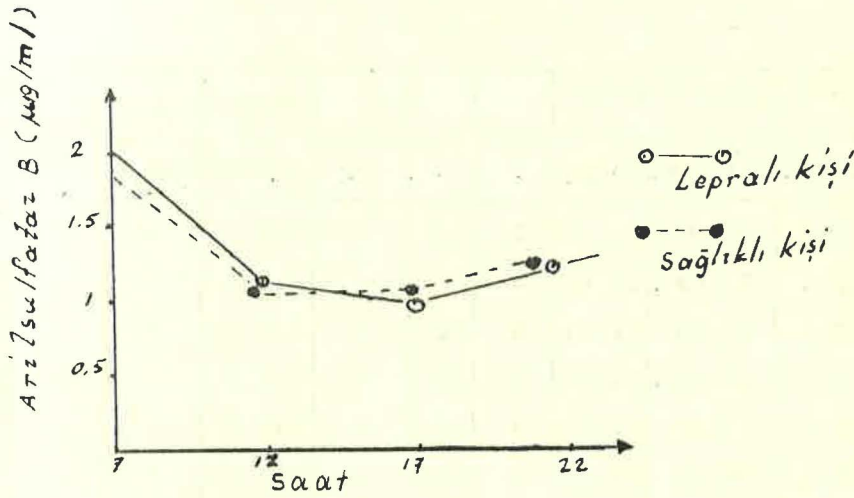
Vaka No	Arilsulfataz A ( $\mu\text{g/ml}$ )					Arilsulfataz B ( $\mu\text{g/ml}$ )				
	7	12	17	22	Ort.	7	12	17	22	Ort.
1	30.94	17.20	17.10	21.16	21.60	1.45	1.05	1.02	1.20	1.18
2	38.64	24.83	24.42	27.15	28.76	1.70	0.92	0.75	1.15	1.13
3	26.45	11.74	13.54	15.95	16.92	2.10	1.25	1.20	1.45	1.50
4	29.75	17.51	15.21	20.35	20.68	2.55	1.55	1.41	1.85	1.84
5	33.85	17.95	17.13	23.55	23.12	1.70	0.92	0.78	1.20	1.11
6	34.45	18.53	17.25	25.25	23.87	1.95	1.15	1.14	1.32	1.39
7	61.35	47.42	42.47	46.92	49.54	1.62	0.76	0.62	0.92	0.98
8	27.15	11.43	10.51	15.95	16.26	1.95	1.15	1.14	1.32	1.39
9	37.05	21.55	19.56	27.44	26.40	2.15	0.79	0.89	1.35	1.42
10	38.95	25.75	26.95	27.55	29.80	2.12	1.38	1.13	1.45	1.52
Ort.	35.86	21.39	20.41	25.65		1.93	1.12	1.03	1.35	



ŞEKİL 3

GÜNÜN BELLİ SAATLERİNDE, LEPRALI VE SAĞLIKLI KİŞİLERDE  
İDRAR ARİLSULFATAZ A DÜZEYİ





ŞEKİL 4

GÜNÜN BELLİ SAATLERİNDE LEPRALI VÉ SAĞLIKLI KİŞİLERDE İDRAR ARİLSULFATAZ B DÜZEYİ

3- A-2 ve B-2 bulgularına dayanılarak, 103 lepralı hastadan sabahları 7 dolaylarında alınan idrarlarda Arilsulfataz A ve B düzeyleri ölçüldü (Tablo 7).

TABLO 7

LEPRALI HASTALARDA İDRAR ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYİ

Vaka No	Lepra Türü	Lep-ramin Testi	Hastalık Süresi	Basil	Yaş	Cins	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	
							µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
1	T	+++	13 Gün	(-)	19	E	15.60	32.74	1.32	1.98
2	L	-	30 Gün	(-)	30	E	43.80	59.13	1.33	1.80
3	L	-	2 Ay	(-)	49	E	40.42	52.55	1.37	1.78
4	L	-	3 Ay	+ 6	34	E	30.36	40.99	1.99	2.69
5	L	-	3 Ay	+ 5	12	E	22.09	26.50	1.01	1.22
6	L	-	4 Ay	-	12	E	13.60	17.77	0.99	1.20
7	L	-	4 Ay	-	20	E	21.99	26.39	1.56	2.10
8	L	-	4 Ay	+ 5	28	E	36.19	50.66	1.32	1.84
9	L	-	4 Ay	+ 6	37	E	29.50	39.85	1.39	1.88

TABLO 7

(devam)

Vaka No	Lepra Türü	Lep-ramin Testi	Hastalık Süresi	Basil	Yaş	Cins	Arilsülfataz A		Arilsülfataz B	
							µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
10*	L	-	1 Yıl	-	17	E	21.60	30.22	1.18	1.78
11*	L	-	1 Yıl	-	17	K	28.76	40.17	1.13	1.58
12*	L	-	1 Yıl	-	34	K	16.92	20.13	1.50	1.80
13*	L	-	1 Yıl	-	35	K	20.68	26.88	1.84	2.40
14*	L	-	2 Yıl	-	24	E	23.12	33.53	1.11	1.61
15*	L	-	2 Yıl	-	33	E	23.87	26.26	1.60	1.76
16*	L	-	2 Yıl	-	15	E	49.54	66.88	0.98	1.32
17*	L	-	2 Yıl	-	42	K	16.26	22.76	1.39	1.95
18*	L	-	3 Yıl	-	23	K	26.40	39.62	1.42	2.13
19*	I	+	4 Yıl	-	20	K	29.80	44.69	1.52	2.28
20	L	-	5 Yıl	-	18	K	10.00	14.00	1.42	1.99
21	T	+++	6 Yıl	-	49	K	25.85	36.19	1.07	1.50
22	T	+++	6 Yıl	-	57	E	21.62	29.19	1.07	1.45
23	L	-	6 Yıl	-	34	K	26.40	34.32	1.99	2.59
24	I	+	10 Yıl	-	40	K	25.85	33.60	2.16	2.81
25	L	-	10 Yıl	-	60	E	7.80	9.37	1.13	1.36
26	L	-	10 Yıl	-	66	K	12.98	17.50	0.62	0.84
27	L	-	10 Yıl	-	20	E	83.85	125.77	1.49	2.24
28	I	+	11 Yıl	-	46	E	34.50	48.30	2.48	3.47
29	L	-	11 Yıl	-	44	K	22.99	29.82	1.41	1.90
30	T	++	12 Yıl	-	25	K	33.46	46.85	1.54	2.15
31	L	-	12 Yıl	-	31	K	13.82	18.55	1.64	2.21
32	L	-	12 Yıl	-	48	E	14.35	18.70	1.13	1.47
33	I	+	13 Yıl	-	30	E	18.42	23.00	1.56	1.95
34	L	-	13 Yıl	-	34	E	22.93	29.82	1.32	1.72
35	I	+	13 Yıl	-	44	E	20.00	28.00	1.99	2.79
36	T	+	14 Yıl	-	28	K	24.25	32.74	1.99	2.69
37	L	-	14 Yıl	-	36	E	27.35	38.29	1.56	2.18
38	L	-	14 Yıl	-	36	E	24.50	34.32	1.54	2.16



TABLO 7

(devam)

Vaka No	Lepra Türü	Lep-ramin Testi	Hastalık Süresi	Basil	Yaş	Cins	Arilsülfataz A		Arilsülfataz B	
							µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
39	L	-	14 Yıl	-	34	K	11.75	15.86	1.50	2.03
40	L	-	15 Yıl	-	64	K	14.10	15.51	1.13	1.24
41	L	-	15 Yıl	-	30	K	19.36	27.10	1.03	1.45
42	T	+++	15 Yıl	-	38	K	20.68	29.99	1.50	2.10
43	L	-	16 Yıl	-	49	E	8.08	10.50	0.96	1.25
44	L	-	17 Yıl	-	47	E	14.47	18.81	1.35	1.73
45	L	-	17 Yıl	-	49	E	34.31	48.03	1.39	1.95
46	L	-	18 Yıl	-	58	E	12.03	15.64	1.00	1.30
47	L	-	18 Yıl	-	35	E	21.99	32.99	2.03	3.05
48	L	-	19 Yıl	-	37	K	10.90	14.18	0.98	1.17
49	I	+	20 Yıl	-	49	E	15.98	21.57	1.33	1.80
50	L	-	20 Yıl	-	34	E	26.13	35.28	1.49	2.01
51	L	-	20 Yıl	-	40	K	19.36	27.11	1.50	2.10
52	L	-	20 Yıl	-	56	K	13.72	18.52	0.99	1.35
53	L	-	20 Yıl	-	32	E	28.50	40.00	1.00	1.40
54	L	-	20 Yıl	-	56	K	14.85	20.00	1.33	1.80
55	L	-	21 Yıl	-	39	E	69.85	94.03	1.99	2.79
56	L	-	21 Yıl	-	62	E	10.43	12.52	0.98	1.17
57	L	-	21 Yıl	-	60	K	28.57	38.57	0.81	1.09
58	L	-	21 Yıl	-	26	K	12.03	18.05	1.64	2.46
59	L	-	21 Yıl	-	56	E	16.45	24.67	1.64	2.45
60	I	+	21 Yıl	-	61	E	23.78	29.72	0.53	0.66
61	L	-	22 Yıl	-	39	K	37.98	53.17	1.24	1.74
62	L	-	23 Yıl	-	38	E	31.30	43.82	1.49	2.09
63	L	-	23 Yıl	-	49	K	14.47	19.54	1.00	1.35
64	L	-	23 Yıl	-	42	K	23.21	33.66	1.56	2.26
65	L	-	23 Yıl	-	79	E	16.63	19.96	1.09	1.31
66	L	-	23 Yıl	-	52	E	16.35	22.08	0.92	1.24
67	L	-	24 Yıl	-	43	K	16.83	21.03	1.52	1.90



TABLO 7

(devam)

Vaka No	Lepra Türü	Lep-ramin Testi	Hastalık Süresi	Basil	Yaş	Cins	Arilsülfataz A		Arilsülfataz B	
							µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
							68	L	-	24 Yıl
69	L	-	24 Yıl	-	42	E	12.78	17.25	1.39	1.88
70	L	-	24 Yıl	-	78	E	15.32	18.39	1.45	1.74
71	I	+	25 Yıl	-	59	K	20.11	24.14	0.77	0.92
72	L	-	25 Yıl	-	73	K	30.55	38.18	1.49	1.86
73	L	-	25 Yıl	-	36	K	14.85	20.80	1.32	1.84
74	L	-	26 Yıl	-	59	K	7.80	9.75	1.49	1.85
75	L	-	26 Yıl	-	53	E	15.88	20.65	1.33	1.74
76	I	+	26 Yıl	-	45	E	45.59	61.55	1.33	1.80
77	L	-	26 Yıl	-	36	E	16.73	22.58	1.42	1.92
78	L	-	27 Yıl	-	44	E	27.35	34.20	1.32	1.65
79	L	-	27 Yıl	-	55	E	15.70	20.40	1.00	1.30
80	L	-	27 Yıl	-	42	K	15.79	21.32	1.56	2.11
81	L	-	27 Yıl	-	30	E	34.31	46.32	1.54	2.08
82	L	-	27 Yıl	-	40	K	23.87	33.43	1.42	1.98
83	I	+	28 Yıl	-	79	E	16.16	17.78	2.03	2.23
84	L	-	29 Yıl	-	44	E	11.47	15.48	1.13	1.52
85	L	-	29 Yıl	-	34	E	9.58	14.38	2.03	2.00
86	L	-	29 Yıl	-	52	K	14.19	19.16	0.75	1.01
87	L	-	29 Yıl	-	49	E	22.37	29.08	1.41	1.83
88	L	-	29 Yıl	-	43	E	24.16	33.82	0.85	1.19
89	I	+	30 Yıl	-	47	K	29.80	40.22	1.32	1.77
90	L	-	30 Yıl	-	51	K	21.15	28.55	0.97	1.35
91	L	-	30 Yıl	-	48	E	51.13	71.59	1.05	1.47
92	L	-	30 Yıl	-	55	E	13.35	18.69	0.88	1.23
93	L	-	30 Yıl	-	47	E	17.30	22.49	0.92	1.19
94	L	-	31 Yıl	-	55	K	15.23	20.55	1.33	1.79
95	L	-	31 Yıl	-	56	E	14.10	20.45	0.99	1.44
96	L	-	31 Yıl	-	77	K	15.51	19.39	0.66	0.82

TABLO 7

(devam)

Vaka No	Lepra Türü	Lep-ramin Testi	Hastalık Süresi	Basil	Yaş	Cins	Arilsülfataz A		Arilsülfataz B	
							µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
97	L	-	32 Y11	-	57	E	26.41	38.30	0.73	1.06
98	L	-	32 Y11	-	57	E	15.13	20.43	1.18	1.60
99	L	-	32 Y11	-	52	E	12.12	16.37	1.00	1.35
100	L	-	33 Y11	-	42	E	15.04	21.50	1.52	2.13
101	L	-	35 Y11	-	50	E	12.31	16.00	0.96	1.25
102	L	-	36 Y11	-	51	E	30.46	41.11	1.24	1.68
103	L	-	38 Y11	-	51	K	11.66	15.74	1.28	1.73
Ortalama							22.24	30.67	1.31	1.77

(\*) işaretli vakalarda, günün belirli saatlerinde idrar arilsulfataz A ve B düzeyini saptama çalışmaları yapılmıştır (Tablo 6).

T : Tüberküloid lepra

L : Lepromatöz lepra

I : İndetermine lepra

4- Türlü lepra tiplerinde idrar Arilsülfataz A ve B düzeyi bulguları

TABLO 8

LEPRA TIPLERİNDE ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYLERİ

Lepra Tipi	Hasta Sayısı	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	
		µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
İndetermine	11	25.45	33.87	1.55	2.04
Tüberküloid	6	23.57	33.06	1.41	1.98
Lepromatöz	86	21.62	29.44	1.28	1.78

İstatistik Bulgular

a) Arilsulfataz A (24 saatlik, idrar) Varyans Analizi.

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
Genel	102	29915.00			
Grup arası	2	246.11	123.055	F = 0.4148	P > 0.05
Grup içi	100	29668.89	296.689		

b) Arilsulfataz B

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
Genel	102	28.322			
Grup arası	2	1.23	0.615	F = 2.27	P > 0.05

Lepranın 3 tipi arasında idrar arilsulfataz A ve B değerleri açısından önemli farklılık yoktur.

5- Lepralı hastaların, idrar arilsulfataz A ve B enzim düzeylerinin, basil (+) ve basil (-) oluşuna göre incelenmesi.

TABLO 9

BASIL (+) VE (-) LEPRALILARDA ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYİ

Basil	Vaka	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	
		µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
(+)	4	29.54	39.50	1.43	1.91
(-)	99	21.95	29.84	1.31	1.77



Bio-istatistik Bulgular

a) Arilsulfataz A.

$$t = 1.1142 \quad SD = 101 \quad F = 1.24 \quad P > 0.05$$

b) Arilsulfataz B.

$$t = 0.052 \quad SD = 101 \quad P > 0.05$$

Basil (+) ve (-) lepralılar arasında, idrar arilsulfataz A ve B düzeyi açısından önemli bir fark yoktur.

6- Lepralılarının idrar arilsulfataz düzeylerinin kadın-erkek farklılığı bulguları.

TABLO 10

LEPRALI İDRAR ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYİNİN KADIN-ERKEK DAĞILIMI

Cins	Sayı	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	
		µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
Kadın	41	19.80	26.85	1.36	1.80
Erkek	62	23.86	32.43	1.31	1.75

Bio-istatistik Bulgular

a) Arilsulfataz A.

$$t = 1.65 \quad SD = 101 \quad P > 0.05$$

b) Arilsulfataz B.

$$t = 0.481 \quad SD = 101 \quad P > 0.05$$

Lepralılarda, idrar arilsulfataz A ve B düzeyinde kadın-erkek farklılığı önemli değildir.

7- Lepralılarda idrar arilsulfataz A ve B düzeyinin, hastalığa yakalanma süresine göre incelenme bulguları.

TABLO 11  
LEPRAYA YAKALANMA SÜRESİNE GÖRE  
İDRAR ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYİ

Yakalanma Süresi	Sayı	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	
		µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
< 1	9	28.17	38.5	1.36	1.83
1- 5	11	24.27	33.19	1.38	1.97
5- 9	3	24.62	33.23	1.38	1.51
10-15	19	23.79	32.80	1.51	2.02
16 +	61	20.40	27.49	1.24	1.67

Bio-istatistik Bulgular

a) Arilsulfataz A. Varyans Analizi.

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
Genel	102	1459.78	-		
Grup arası	4	626.35	156.5875	F = 1.102	P > 0.05
Grup içi	98	13923.43	142.0758		

b) Arilsulfataz B.

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
Genel	102	27.18	-		
Grup arası	4	2.168	0.542	F = 2.125	P > 0.05
Grup içi	98	25.012	0.255		

Lepralılarda hastalığa yakalanma süresinin idrar arilsulfataz A ve B üzerine bir etkisi olmadığı anlaşıldı.

8- Lepralı idrar arilsulfataz A ve B düzeylerinin yaş gruplarına göre incelenmesi.

TABLO 12

LEPRALI İDRAR ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYLERİNİN YAŞ GRUPLARINA DAĞILIMI

Yaş Grubu	Sayı	Arilsulfataz A		Arilsulfataz B	
		µg/ml	mg/24 h	µg/ml	mg/24 h
< 19	7	23.02	32.61	1.16	1.58
20-24	5	37.03	54.00	1.42	2.07
25-44	43	23.76	32.02	1.54	2.09
45-64	42	19.28	26.12	1.125	1.49
65 +	6	17.86	21.86	1.22	1.46

Bio-istatistik Bulgular

a) Arilsulfataz A. Varyans Analizi

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
Genel	102	29338.77	-		
Grup arası	4	4158.62	1039.635	F = 3.967	P < 0.01*
Grup içi	98	25680.15	262.04		

(\*) İdrar arilsulfataz A ve B düzeyi, lepralılarda yaş grupları dağılımı önemli farklılık göstermektedir.



Tukey-W Testi

$$SH_x = 3.429 \quad Q = 4.765 \quad D = SH_x \cdot Q = 16.339$$

Yaş Grupları	X	SH <sub>x</sub>		
< 19	32.61	6.62	A	P < 0.01
20 - 24	54.00	18.20	B	
25 - 44	32.20	2.195	A	
45 - 64	26.12	2.179	A	
65 +				

20-24 yaş grubu diğer yaş gruplarıyla önemli fark göstermektedir.

b) Arilsulfataz B (Varyans Analizi)

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
Genel	102	27.85	-		
Grup arası	4	8.794	2.198	F = 11.30	P < 0.01*
Grup içi	98	19.056	0.194		

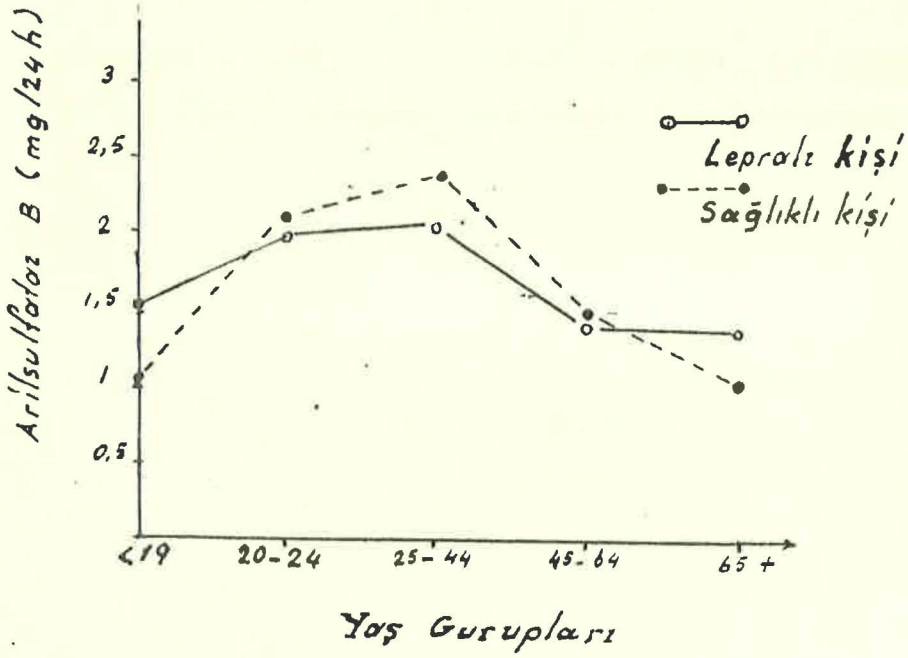
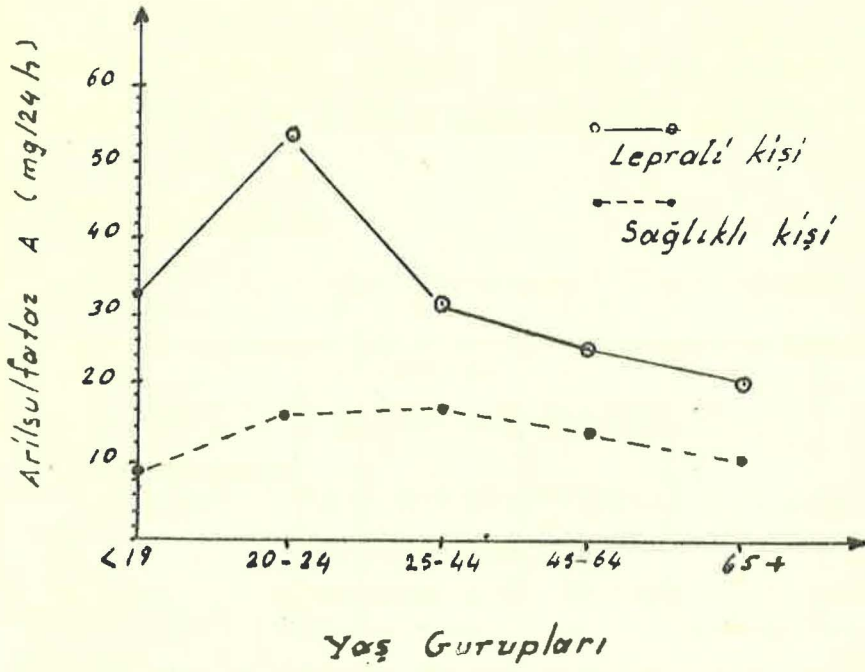
(\*) Lepralılarda, idrar arilsulfataz B düzeyinin yaş gruplarına göre farklılığı önemli düzeydedir.

Tukey-W Testi

$$SH_x = 0.093 \quad Q = 0.368 \quad D = SH_x \cdot Q = 0.342$$

Yaş Grupları	X	SH <sub>x</sub>	
< 19	1.58	0.13	A
20 - 24	2.07	0.119	B
25 - 44	2.09	0.065	B
45 - 64	1.49	0.0714	A
65 +	1.46	0.234	A

(20-24) ve (25-44) yaş grupları diğer yaş grupları ile önemli fark göstermektedir. (6)



ŞEKİL 5

Arilsulfataz A ve B nin Lepralı ve Sağlıklı Kişilerde Yaş Gruplarına Dağılımı

C. LEPRALI HASTALARLA, NORMAL SAĞLIKLI KİŞİLERİN İDRAR ARİLSULFATAZ A VE B DÜZEYLERİNİN BİO-İSTATİSTİK BULGULARI

1- Arilsulfataz A

V.K.	SD	K.T.	K.O.		
1- Genel	152	18992.44	-		
2- Grup arası	9	5802.623	644.735		
a) Hasta-sağlam grupları	(1)	3957.663	3957.663	F = 17.16	P < 0.01**
b)	(8)	1844.960	230.62		
3- Grup içi	143	13189.817	92.236	F = 2.5	P < 0.05*

(\*\*,\*) Lepralı ve sağlıklı kişiler arasında idrar arilsulfataz A enzim düzeyi açısından önemli farklılıklar vardır.

2- Arilsulfataz B

t = 0.05      SD = 151      P > 0.5

Lepralı ve sağlıklı kişiler arasında arilsulfataz B enzim düzeyi bakımından önemli farklılık yoktur.



## SONUÇLAR

1- Normal ve sağlıklı insanlarda yapılan kontrol deneylerinde, günlük idrar arilsulfataz A ve B düzeylerinin en yüksek konsantrasyonları, literatüre uygun olarak(68) sabah miksiyonunda yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

2- Yine normal insanlarda yapılan deneylerde, arilsulfataz A ve B enzimlerinin idrarla çıkışlarının yaşla ilişkili olduğu bulgusu(6) incelemelerimizde de doğrulanmıştır (Tablo 5).

Nitekim incelemelerimizde, genç yaşlarda(19) ve yaşlılıkta (65+), yetişkinlere göre, daha aşağı düzeyde, Yetişkin-yaşlı arası grupta (45-64) ise değerler her iki grup arasında bulundu.

3- Normal, sağlıklı kadın ve erkeklerde, idrar arilsulfataz A ve B değerleri bakımından bir paralelizm olduğuda doğrulandı (Tablo 4). (6,25)

4- Lepralılarda da arilsulfataz A ve B nin idrar düzeyinin günlük en yüksek konsantrasyonları, tıpkı kontrol deneyi olarak kullanılan normal sağlıklı kişi idrarları ile uyumlu, aynı zaman miksiyonuna rastladığı saptandı (Tablo 6).

(Şekil 3,4)

5- Lepralı hastalarda da arilsulfataz A ve B açısından, kadın-erkek farklılığı saptanamamıştır (Tablo 10).

6- İncelemelerimize göre, üç tür leprada da (Tüberküloid, Lepromatöz, İndetermine) idrar arilsulfataz A ve B düzeyleri aynı davranışı gösterdiği, ancak yaş grupları arasındaki ilişkinin devamedegeldiği saptandı (Tablo 8). (Şekil 5)

7- Türlü yaş gruplarındaki sağlıklı kişilerin idrar arilsulfataz A düzeyleri, lepralı hastalarınkilerle kıyaslandığında, lepralıların idrar arilsulfataz A düzeylerinde genel ve istatistik olarak significant olan bir artış bulunduğu görülmüştür. Buna karşılık, arilsulfataz B'de significant bir fark saptanamamıştır (Tablo 7) (Bulgular C). (Şekil 5)

8- Tedavi altına alınmış, basil (+) ve basil (-) lepralıların idrar arilsulfataz konsantrasyonları arasında önemli bir fark görülmemiştir (Tablo 9).

9- Lepra tiplerinin basil saptanabilenlerle, tedavi altına alınıp basilleri negatif duruma getirilmiş olanlarında da, idrar arilsulfataz A ve B düzeyleri normalin üstündeki yüksek değerlerini korumaktadırlar.

10- Lepranın en hafif tiplerinde pozitif bulunan lepromin testinin negatifleştiği, en ileri lepra tipi olan lepromatöz leprada da idrar arilsulfataz A ve B enzimi yüksek konsantrasyonlarını sürdürmektedir. Buna göre, en habis lepra tiplerinde, lepromin testi bulguları ile idrar arilsulfataz düzeyinin bir haçlanma göstermesi ilginçtir.

## TARTIŞMA

Arilsulfatazların normal insanlara göre, klinikce en hafif türü olarak kabul edilen tüberküloid lepradan en ağır türü olan lepromatöz lepraya kadar idrar arilsulfat düzeyinin artmış olması, infeksiyon hastalıklarında da artabileceğini düşünmekte haklı olduğumuzu göstermiştir. İdrar arilsulfataz A ve B düzeyinin, türlü lepra tiplerinde, normal insanlara göre artmış olduğunun saptanması, literatürde gösterilen türlü hastalıklardan sonra, ağır ve kronik infeksiyon hastalıklarında da artabileceğine tipik bir örnek sayılabilir.

Gerçekten lepra patolojisi gözönüne alınırsa, organizmada meydana gelen tahribatın büyüklüğü hücrelerin lizozomlarında yerleşmiş olan bu enzimlerin harap olan hücrelerden kolayca dışarı çıkabilmesi ve kandan böbrekle dışarı atılması en lojik olması gereken bir ihtimaldir. Diğer taraftan, lepranın en hafif türünü gösteren tüberküloid leprada ve en ağır şekli olan lepromatöz leprada aşağı-yukarı birbirine yakın arilsulfataz A ve B düzeyi yüksekliklerinin saptanışı, klinik tabloya rağmen infeksiyonun başlangıç sayılabilen vakalarda da, bu enzimlerin metabolizmasının şiddetli olduğu ihtimalini düşündürmektedir. Klinikçe şifa bulmuş lepralılarda halâ idrar arilsulfataz düzeyinin yüksek olması, bu hastalarda anatomik bir şifanın çok geç veya hiç meydana gelmediğini düşündürmektedir. Bu nedenle, özellikle lepromatöz lepralılarda,



tedavinin bütün ömür boyu devamı istenmektedir(96). Ayrıca, literatürde iyileşmekte olan yaralar ve cerrahi travmalardan sonra yükselmiş bulunan arilsulfataz idrar düzeyinin kısa bir sürede normale indiği kaydedilmiştir(33,36). Nitekim allerji esasına dayanan, Lepromin testinin en hafif lepra tiplerinde de pozitif oluşu, vücuttaki karşı yanıtın pek erken ve şiddetle başladığını düşündürür. Buna karşılık anerji durumuna geçmiş olan lepramatöz leprada bu testin negatif olarak saptanması, organizmadaki tahribatın pek ileri gelişmelere vardığını gösterir. Bu son durumdaki lepra vakalarında arilsulfataz düzeyinin idrarda halâ yüksek oluşu ve lepromin testi sonuçlarıyla bir haç oluşturması bu bakımdan çok ilginçtir. Arilsulfataz metabolizmasınının allerjik olaylarla paralel gitmemesi immünluk dışında kalabilen ayrı bir metabolizmaya bağlılığını düşündürür.

Şimdiye kadar saptanmış olan idrarda arilsulfataz A ve B artışı, türlü vakalarda türlü nedenlere bağlanmak istenmiştir. Leprada basilin sinir sistemine, özellikle schwann hücre sistemine yerleşmesi, burada verilen büyük savaşlar sonucu sinirde büyük değişiklikler meydana getirir(63,96). Sinir sistemindeki bu erken büyük değişiklik, serebrosid ve sulfatid metabolizmasında yakından ilgilendirir. Bu nedenle arilsulfatazların leprada pek erken olarak idrarda büyük konsantrasyonlara vardığınının saptanması, kanımızca bunun doğal bir sonucu gibi görülebilir. İleri lepra tiplerinde yüksek idrar arilsulfataz A ve B düzeyinin sürmesi ise, yeni sinirlerin saldırıya uğraması yanında, diğer organlardaki tahribatın devam etmesinin de yeni kaynaklar oluşturduğu kuşkusuzdur.

Leprada arilsulfatazlardan yalnız A'nın idrar düzeyinin yüksek bulunması ilginçtir. Arilsulfataz A ve B'nin her ikisinin de lizozomal kaynaklı, üstelik arilsulfataz A'nın molekül ağırlığınının daha büyük olmasına karşın, arilsulfataz B'ye gösterdiği bu artış üstünlüğünü yorumlamak kolay görül-

müyor. Bununla beraber bazı araştırıcıların arilsulfataz B'nin, arilsulfataz A'nın yıkılmasından meydana geldiği iddiası(94), belki bir dereceye kadar bu bakımdan düşündürücü olur. Lepralı dokularda bu parçalanmayı önleyen bir inhibitörün mevcut olması ihtimali akla gelebilir. Bunun yanında, arilsulfataz A'dan B'nin oluşumunu hazırlayan özel veya özgün bir enzimin koşul değişikliği nedeniyle oluşamaması veya faaliyet göstermemesi de bir neden olarak düşünülmeğe değer.

## ÖZET

Türlü lepra tiplerinde idrar arilsulfataz A düzeyinin, normale göre 3-4 kat yükseldiği, buna karşılık arilsulfataz B düzeyinin normal değerlere yakın olduğu saptanmıştır. İdrarda arilsulfataz A ve B konsantrasyonu yükselişinin, en hafif tip sayılan tüberküloid lepradan, en ağır şekli olan lepromatöz lepraya kadar hemen hemen hepsinde aynı şiddette olduğu görülmüştür. Hansen basili pozitif olan vakalarla, tedavi ile basil negatifleştirilmiş vakalarda idrar Arilsulfataz A düzeyi, idantik değerlerde bulunmuştur.

İmmunluk esasına dayanan lepromin testi değerleri ile arilsulfataz A değerleri, klinikçe hafif sayılan tiplerde paralel gitmesine karşın, lepromin testinin negatifleştiği habis lepromatöz leprada idrar arilsulfataz A değerlerinin yüksek kalışı bu paralellliği bozar ve haçlaşırlar.

Lepraya yakalanma süresinin bu enzimlerin idrar düzeyini etkilemediği, ayrıca erkek ve kadın lepralı hastaların idrar arilsulfataz A ve B düzeylerinin sağlıklı kişiler gibi paralel gittiği saptanmıştır.

Bunlardan başka, çocuk, genç ve yaşlıların idrar arilsulfataz A ve B düzeyi, normallerde olduğu gibi, genç erişkin ve erişkinlere göre oranla düşüklük göstermektedir.



## LİTERATÜR

- 1) AGOGBUA, S.I.O., WYNN, C.H.: Purification and properties of arylsulphatase B of human liver. *Biochem.J.*, 153:415 - 421, 1976.
- 2) AKÇABOY, A., YAMAN, L.S., TÜRKERİ, Y.: Lepralı hastalarda genital sistem fonksiyonu ve testis biopsileri (Ön rapor). *A.Ü.Tıp.Fak.Mec.*, 21:2, 415, 1968.
- 3) AKKAYA, A.: Lepranın patolojisi. *Lepra Mec.*, 4:2-3, 96, 1973.
- 4) ALLEN, A., ROY, A.B.: The sulphatase of ox liver, the isoelectric focussing of a purified preparation of sulphatase B. *Biochim.Biophys.Acta*, 168:243-251, 1968.
- 5) ALP, H., DEVRİM, S., ERDOĞAN, G., GÖRPE, A., SENCER, E.: Endokrin ve metabolik hastalıklar. İstanbul Ü.İst.Tıp Fak. Yayını, No: 106, Sermet matbaası, İstanbul, 416, 1976.
- 6) AMMON, R., NEY, K.H.: Arylsulfatase des menschlichen Harns, *Arch.Biochem.Biophys.*, 69:178-185, 1957.
- 9) AUSTIN, J.H.: Multiple sulphatase deficiency. *Archs.Neurol.* Chicago, 28:258-264, 1973.

- 10) AUSTIN, J.H., BALASUBRAMANIAN, A.S., PATTABIRAMAN, T.N., SARASWATHI, S., BASU, D.K., BACHHAWAT, B.K.: A controlled study of enzymic activities in three human disorders of glycolipid metabolism. *J. Neurochem*, 10:805-816, 1963.
- 11) AUSTIN, J.H., McAFEE, D., SHEARER, L.: Metachromatic form diffuse cerebral sclerosis. *Arch. Neurol*, 12:447-455, 1965.
- 12) BALASUBRAMANIAN, K.A., BACHHAWAT, B.K.: Purification properties and glycoprotein nature of arylsulphatase A from sheep brain. *Biochim. Biophys. Acta*, 403; 113-121, 1975.
- 13) BAUM, H., DODGSON, K.S., SPENCER, B.: The assay of arylsulphatases A and B in human urine. *Cli. Chim. Acta*, 4:453-455, 1959.
- 14) BERATIS, N.G., TURNER, B.M., WEISS, R., HIRSCHHORN, K.: Arylsulphatase B deficiency in Maroteaux-Lamy syndrome: Cellular studies and carrier identification. *Ped. Res.*, 9:475-480, 1975.
- 15) BLESZYNSKI, W.S., ROY, A.B.: Some properties of the sulphatase B of ox brain. *Biochim. Biophys. Acta*, 317:164-171, 1973.
- 16) BOOTH, C.W., CHEN, K.K., NADLER, H.L.: Cerebroside sulfatase activity in cultivated human skin fibroblasts and amniotic fluid cells. *J. Pediatric*, 86:4, 560-564, 1975.
- 17) BOYLAND, E., MANSON, D., SIMS, P., WILLIAMS, D.C.: The biochemistry of aromatic amines, the resistance of some o-aminoaryl sulphates. *Biochem. J.*, 62:68-71, 1956.

- 18) BOYLAND, E., WALLACE, D.M., WILLIAMS, D.C.: Activity of the enzymes sulphatase and glucuronidase in the urine of normal and cancer patients. *Biochem.J.*, 56, XXIX, 1954.
- 19) BOYLAND, E., WALLACE, D.M., WILLIAMS, D.C.: The activity of the enzymes sulphatase and  $\beta$ -glucuronidase in the urine, serum and bladder tissue. *Br.J.Cancer*, 9:62-79, 1955.
- 20) BRESLOW, J.L., SLOAN, H.R.: Purification of arylsulfatase A from human urine. *Biochem.Biophys.Res.Commun*, 46:2, 919-925, 1972.
- 21) DODGSON, K.S., ROSE, F.A.: Sulphoconjugation and sulphohydrolysis "Metabolic Conjugation and Metabolic hydrolysis", Editör: WILLIAMS, R.T., Fischman, H., Academic Press, New York, 239-325, 1970.
- 22) DODGSON, K.S., ROSE, F.A.: Sulphohydrolases "Metabolic Pathways", Academic Press, New York, 3. bası, 7:359 - 431, 1975.
- 23) DODGSON, K.S., SPENCER, B.: An examination of human serum for the presence of arylsulphatase. *Biochem.J.*, 56: XIII, 1954.
- 24) DODGSON, K.S., SPENCER, B.: Assay of sulphatase in methods, *Biochem.Analysis*, 4:211-255, 1957.
- 25) DODGSON, K.S., SPENCER, B.: Studies on sulphatases, the arylsulphatases of human serum and urine. *Biochem.J.*, 65:668-673, 1957.
- 26) DODGSON, K.S., SPENCER, B.: The occurrence of arylsulphatases A and B in human urine. *Clin.Chim.Acta*, 1:478-480, 1957.



- 27) DODGSON, K.S., SPENCER, B., WYNN, C.H.: Studies on sulphatases of human tissues. *Biochem.J.*, 62:500-507, 1956.
- 28) DRAPER, R.K., FISKUM, G.M., EDMOND, J.: Purification, molecular weight, amino acid and subunit composition of arylsulphatase A from human liver. *Arch.Biochem.Biophys.* 171:525-538, 1976.
- 29) DUBOIS, G., TURPIN, J.C., BAUMANN, N.: p-nitrocatechol sulfate for arylsulfatase assay: Detection of metachromatic leukodystrophy variants. *Adv.Exp.Med.Biol.*, 68:233-237, 1976.
- 30) DURUSU, Z.: *Mycobacterium Leprae*, *Lepra mec.*, 2:4, 176, 1971.
- 31) DÜZGÜNEŞ, O.: Bilimsel araştırmalarda istatistik prensipleri ve metodları, *Ege Üniv.Matb.*, İzmir, 1963.
- 32) DWYER, J.M., BULLOCK, W.E., FIELDS, J.P.: Disturbances of the blood T:B Lymphocyte ratio in lepramatous leprosy, *N. Engl.J.Med.*, 288:1036, 1973.
- 33) DZIALOSZYNSKI, L.M.: The clinical value of arylsulphatase estimation in urine. *Clin.Chim.Acta*, 2:542-547, 1957.
- 34) DZIALOSZYNSKI, L.M., FROCHLICH, A., KONTEK, M.: Aktywnose sulfatazy arylowej W surowicy krwi w niektórych stanach chrobowych. *Pat.Polska*, XVII:4, 503, 1966.
- 35) DZIALOSZYNSKI, L.M., KROLL, J.L., FROCHLICH, A.: Arylsulphatase activity of some malignant tumors. *Clin.Chim.Acta*, 14:450-453, 1966.
- 36) DZIALOSZYNSKI, L.M., SZULZYCKA, J.G.: Some clinical aspects of arylsulphatase activity. *Clin.Chim.Acta*, 15:381-386, 1967.

- 37) DZIALOSZYNSKI, L.M., ZAWIELAK, I.J.: Sulfataza arylova miesaka crockera u myszy narzadow myszy obarczonych tym nowotworem. Acta Biochim.Polon., II:4, 429, 1955.
- 38) EKRAM, Z.I.K., SHALABY, F.Y.: Urinary arylsulphatases in bilharziasis, Cli.Chim.Acta, 40:298-300, 1972.
- 39) ETO, Y., RAMPINI, S., WIESMANN, U., HERSCHKOWITZ, N.N.: Enzymic studies of sulphatases in tissues of the normal human and in MLD with multiple sulphatase deficiencies. J. Neurochem., 23:1161-1170, 1974.
- 40) FAROOQUI, A.A.: The sulphation of hexosamine sulphates by arylsulphatase B. Experientia, 32:10, 1242-1244, 1976.
- 41) FAROOQUI, A.A.: Evidence of essential histidyl residue in arylsulphatase B. Experientia, 32:1377-1379, 1976.
- 42) FAROOQUI, A.A.: Purification and properties of arylsulphatase A from human placenta. Archs.Int.Physiol.Biochim., 84:479-492, 1976.
- 43) FAROOQUI, A.A., BACHHAWAT, B.K.: Purification and properties of arylsulphatase A from chicken brain. Biochem.J., 126:1025-1033, 1972.
- 44) FAROOQUI, A.A., MANDEL, P.: The clinical aspects of arylsulphatases. Cli.Chim.Acta. 74:93-100, 1977.
- 45) FAROOQUI, A.A., MANDEL, P.: On the properties and role of arylsulphatases A, B and C in mammals. Int.J.Biochem., 8:685-691, 1977.
- 46) FAROOQUI, A.A., REBEL, G., MANDEL, P.: Sulfatide metabolism in brain. Life Sci., 20:569-584, 1977.

- 47) FAROOQUI, A.A., ROY, A.B.: The sulphatase of ox liver. XX. The preparation of sulphatases  $B_{I\alpha}$  and  $B_{I\beta}$ . Biochim. Biophys. Acta, 452;431-439, 1976.
- 48) FLUHARTY, A.L., STEVENS, R.L., FUNG, D., PEAK, S., KIHARA, H.: UDP-N-Acetyl-galactosamine-4-sulfate sulphohydrolase activity of human arylsulfatase B and its deficiency in the Maroteaux-Lamy syndrome. Biochem. Biophys. Res. Commun, 64:3, 955-962, 1975.
- 49) FLUHARTY, A.L., STEVENS, R.L., MILLER, R.T., KIHARA, H.: Sulfoglycerogalactolipid from rat testis: A substrate for pure human arylsulfatase A. Biochem. Biophys. Res. Commun, 61:1, 348-354, 1974.
- 50) FLUHARTY, A.L., STEVENS, R.L., MILLER, R.T., SHAPIRO, S.S., KIHARA, H.: Ascorbic acid 2-sulphate sulphohydrolase activity of human arylsulphatase A. Biochem. Biophys. Acta, 429, 508-516, 1976.
- 51) FLUHARTY, A.L., STEVENS, R.L., SANDERS, D.L., KIHARA, H.: Arylsulfatase B deficiency in Maroteaux-Lamy syndrome cultured fibroblasts, Biochem. Biophys. Res. Commun. 59:2, 455-461, 1974.
- 52) GAJL-PEEZALSKA, K.J., LIM, S.D., JAKOBSON, R.R., GOOD, R.A., N. Engl. J. Med. 288:1033, 1973 (Ref: Lite. 84).
- 53) GLICK, D., STEKLEIN, H.R.: Studies in histochemistry: Effects of stress conditions, ACTH, Cortisone, Desoxycorticosterone and hypohysectomy on the quantitative histological distribution of phenolsulfatase and acetylcholinesterase in the rat adrenal, Endocrinology, 58:573, 1956.



- 54) GOLDSTONE, A., KONECNY, P., KOENIG, H.: Lysosomal hydrolases: conversion of acidic to basic form by neuraminidase. *Febs lett.*, 13:68-72, 1971.
- 55) GRABSTALD, H., SWAN, L.L.: Genitourinary lesions in leprosy, *J.A.M.A.*, 149:14, 1287, 1952.
- 56) GRAHAM, E.R.B., ROY, A.B.: The sulphatase of ox liver. XVII. Sulphatase A as a glycoprotein. *Biochim.Biophys.Acta*, 329:88-92, 1973.
- 57) HELWIG, J.J., FAROOQUI, A.A., BOLACK, C., MANDEL, P.: Purification and some properties of arylsulphatases A and B from rabbit kidney cortex. *Biochem.J.*, 165:127-132, 1977.
- 58) HIRSHMAN, A., HIRSHMAN, M.: Soluble sulfatase in growing bone of rats, *Science*, 164:834-835, 1969.
- 59) HUGGINS, C., SMITH, D.R.: Chromogenic substrates. III. p-nitrophenyl sulfate as a substrate for the assay of phenolsulfatase activity. *J.Biol.Chem.*, 170:391-398, 1947.
- 60) ITTREYAH, T.R., DUMM, M.E., BACHHAWAT, B.K.: Urinary excretion of lysosomal arylsulfatases in Kwashiorkor, *Clin. Chim.Acta*, 17:405-414, 1967.
- 61) JERFY, A., ROY, A.B.: The sulphatase of ox liver: An essential histidyl residue in sulphatase A, *Biochim.Biophys. Acta*, 371:76-88, 1974.
- 62) JERFY, A., ROY, A.B.: The sulphatase of ox liver: XVI. A comparison of the arylsulphatase and cerebrosid sulphatase activities of sulphatase A, *Biochim.Biophys. Acta*, 293:178-190, 1973.

- 63) JOPLING, W.H.: Handbook of leprosy, William Heinemann Medical Books Ltd. London 2. baskı, 1978.
- 64) KINNEAR, A.A., DAVISON, A.R.: Hormon excretion and liver fonction in the gynecomastia of leprosy, *Int.J.Lepr.*, 25:2, 110, 1957.
- 65) LEE, D.G., VAN ETTEN, R.L.: Purification and properties of a homogenous arylsulphatase A from rabbit liver. *Arch. Biochem. Biophys.*, 166:280-294, 1975.
- 66) LEE, D.G., VAN ETTEN, R.L.: Evidence for an essential residue in rabbit liver arylsulphatase A, *Arch. Biochem. Biophys.*, 171:424-434, 1975.
- 67) MANOWITZ, P., SHAPIRO, S.S.: Ascorbate 2-sulfate levels in metachromatic leucodystrophy patients, *Trans. Am. Soc. Neurochem.* 7:203, 1976.
- 68) MARUHN, D., STROZYK, K., GIELOW, L., BOCK, K.D.: Diurnal variations of urinary enzyme excretion, *Cli. Chim. Acta*, 75:3, 427-433, 1977.
- 69) MARTIN, F.I.R., MADDOCKS, I., BROW, J.B.: HOUDSON, B.: Leprous Endocrinopathy, *Lancet*, 21:1320, 1968.
- 70) MEHL, E., JATZKEWITZ, H.: Cerebroside 3 sulfate as a physiological substrate of arylsulfatase A, *Biochim. Biophys. Acta*, 151:619-627, 1968.
- 71) MOSER, H.W.: Sulpholipidosis: Metachromatic leucodystrophy "Metabolic Basis of Inherited Diseases" Editör. Stanbury, J.H., Wyngaarden, J.B., Fredrickson, D.S., McGraw-Hill, New York, 3. baskı, 688-729, 1972.

- 72) MOSER, H.W., SUGITA, M., HARBISON, M.D., WILLIAMS, M.: Liver glycolipid steroid sulphatases in a form of MLD associated with multiple sulphatase deficiencies. "Sphingolipids, Sphingolipidoses and Allied disorders. Editor. Volk, B.W., Aronson, S.M., Plenum Press, New York, 429-450, 1972.
- 73) MRAZ, W., FISHER, G., JATKEWITZ: The activator of cerebroside sulphatase: Lysosomal localization, Hope-Seyler's Z.Physiol.Chem., 357:1181-1191, 1976.
- 74) MRAZ, W., FISCHER, G., JATKEWITZ, H.: The activator of human cerebroside sulfatase activating effect on the acidic forms of the sulfatases from intervertebrates, Hope - Seyler's Z.Physiol.Chem., 357:2, 201-206, 1976.
- 75) MURPHY, J.V., WOLF, H.S., BALAZS, E.A., MOSER, H.W.: A patient with deficiency of arylsulphatases A, B and C and steroid sulphatase associated with storage of sulfatide, cholesterol sulphate, and glycos-aminoglycan. "Lipid Storage Diseases" editor: Brensohn, J., Grosman, H.J., Academic Press, New York, 67-110, 1971.
- 76) NEUBERG, C.: SIMON, E.: Über sulfatase. V.Mitteilung: Tri-erische sulfatase, Biochem.Z., 156:365-373, 1925.
- 77) NICHOL, L.W., ROY, A.B.: The sulfatase of ox liver. IX, The polymerization of sulfatase A, Biochemistry, 4:386-395, 1965.
- 78) NICHOL, L.W., ROY, A.B.: The sulfatase of ox liver. The sedimentation of purified sulphatase A, J.Biochem. Tokyo, 55:643-651, 1964.
- 79) NICHOLLS, R.G., ROY, A.B.: The Enzymes, Editor: Boyer, P., Academic Press, New York, Vol.5, 21-40, 1971.



- 80) NOUSSITOU, F.M., SANSARRICQ, H., WALTER, J., BROWNE, S.C.:  
Leprosy in children, World Health Organization,  
Geneva, 11-24, 1976.
- 81) PALALI, Z.: Leprada androjenlerin durumu, Lepra Mec., 1:27,  
1970.
- 82) PERUMAL, A.S., ROBINS, E.: Arylsulphatases in human brain  
purification and characterization of an insoluble aryl-  
sulphatase. J. Neurochem., 21:459-471, 1973.
- 83) POSEY, L.E., MORGAN, L.R.: Urine enzym activities in patients  
with transitional cell carcinoma of the bladder, Cli.  
Chim. Acta, 74:7-10, 1977.
- 84) PRABHAKARAN, K., HARRIS, E.B., KIRCHHEIMER, W.F.: HAIRLESS  
Mice, Human Leprosy and Thymus derived Lymphocytes,  
Experienta 31/7:784, 1975.
- 85) RINDERKNECHT, H., GEOKAS, M.C., CARMACK, C., HAVERBACK, J.:  
The determination of arylsulfatases in biological  
fluids. Cli. Chim. Acta. 29:481-491, 1970.
- 86) ROSENFELD, L.: Über das vorkommen und Verhalten der sulfa-  
tase in menschlichen organen, VI, Mitteilung über sul-  
fatase, Biochem. Z, 157:434-437, 1925.
- 87) ROY, A.B.: The purification and properties of sulphatase A,  
Biochem. J. 55:653-661, 1954.
- 88) ROY, A.B.: The sulphatase of ox liver sulphatase C, Biochem.  
J., 64:651-657, 1956.
- 89) ROY, A.B.: The enzymes: Editör: Boyer, P., Academic Press,  
New York, Vol. 5, 1-19, 1971.

- 90) ROY,A.B.: Ascorbic acid 2-sulphate a substrate for mammalian arylsulphatases Biochim.Biophys.Acta, 377:356-363, 1975.
- 91) ROY,A.B., JERFY,A.: The subunit structure of sulphatase A, Biochim.Biophys.Acta, 207:156-163, 1970.
- 92) ROY,A.B., TRUDINGER,P.A.: Biochemistry of Inorganic Compounds of sulfur, Cambridge Uni.Press, London, 133-139, 1970.
- 93) RUTENBURG,A.M., SELIGMAN,A.M.: Colorimetric estimation of arylsulfatase: Enzyme kinetics and distribution of the enzyme in seven mammals and in tumors, Arch.Biochem. Biophys., 60, 198-214, 1956.
- 94) SANGHAVI,P., KOENIG,H.: Autophagy related changes of arylsulphatases A and B in rat lysosomes, Biochem.J., 155: 725-728, 1976.
- 95) SAYLAN,T.: Leprada immünopatoloji: Genel kavramlar, 1st. Tıp Fak.Mec., 40:971-977, 1977.
- 96) SAYLAN,T.: Lepra, (broşür-CIBA), 1979.
- 97) SONG,Y.K.: The classification of leprosy, Ethiop Med.J., 9:123, 1971.
- 98) STEVENS,R.L., FLUHARTY,A.L., KILLGRAVE,A.R., KIHARA,H.: Microheterogeneity of arylsulfatase A from human tissues.Biochim.Biophys.Acta, 445:661-671, 1976.
- 99) STEVENS,R.L., FLUHARTY,A.L., SKOKUT,M.H., KIHARA,H.: Purification and properties of arylsulfatase A from human urine, J.Biol.Chem. 250:7, 2495-2501, 1975.

- 100) STEVENS, R.L., HARTMAN, M., FLUHARTY, A.L., KIHARA, H.: A second form of arylsulfatase A in human urine, *Biochim. Biophys. Acta*, 302; 338-344, 1973.
  
- 101) STINSHOFF, H.: Kinetic properties of the arylsulphatase a from human kidneys, *Biochim. Biophys. Acta*, 276:475-488, 1972.
  
- 102) STINSHOFF, K., JATZKEWITZ, H.: Comparison of the cerebroside sulphatase and the arylsulphatase activity of human sulphatase A in the absence of activators, *Biochim. Biophys. Acta*, 377:126-138, 1975.
  
- 103) STUMPF, D.A., AUSTIN, J.H., CROCKER, A.C., LAFRANCE, M.: Mucopolysaccharidosis type VI. (Maroteaux-Lamy Syndrome), *Am. J. Dis. Child.*, 126:747-755, 1973.
  
- 104) SZULZYCKA, J.G., KOMOZYNSKI, M.: Immunelectrophoretically homogeneous preparation of arylsulphatase A from human placenta, *Acta biochim. Pol.*, 17:185-190, 1970.
  
- 105) TAT, A.L., AKÇABOY, A., ERBAKAN, N., OR, A.N., TAŞPINAR, A., GÜRLER, A.: *Deri ve Zührevi Hastalıklar*, A.Ü.Tıp Fak. Yayını No: 97, Yargıçoğlu Mat. 128, 1977.
  
- 106) TAT, A.L.: Bugünkü lepra bilgisine göre Türkiye için Lepra savaşı, *Lep. Mec.*, 7:1, 7, 1976.
  
- 107) TALWAR, G.P., KRISHNAN, A.D., MEHRA, V.I., BLUM, E.A., PEARSON, J.M.H.: Evaluation of cell mediated immune responses in untreated cases of leprosy, *Clin. Exp. Immunol.*, 12:195, 1972.
  
- 108) UTERMANN, D., LORENZEN, F., HILZ, H.: Die bestimmung der  $\beta$ -glucuronidase und nitrocatecholsulfatase in serum gesunder und arteriosklerotischer personen, *Klin. Wochschr.* 42:352-357, 1964.



- 109) UTKU,E.: Lepra ve Modern anlamı, San Mat., Ankara, 1961.
- 110) VELİCANĞİL,S.: Bioloji tıp ve eczacılık bilimlerinde İstatistik Metodları, Formül Matb., İstanbul, 200-206, 1979.
- 111) WORTMAN,B.: Arylsulfatase activity in beef and rabbit corneal extracts, Arch.Biochem.Biophys., 97:70-74, 1962.
- 112) YAMATO,K., HONDA,S.: YAMAKAWA,T.: Purification of arylsulphatase A from bear testis and its activities toward seminolipid and sulphatide, J.Biochem. Tokyo, 75:1241-1247, 1974.
- 113) YENSON,M.: Uygulamalı klinik biyokimya çalışmaları, Sulhi Garan Matb.Koll.Şti., İst., 123, 1977.
- 114) ZUCKERMAN,N.G., HAGERMANN,D.D.: The hydrolysis of estrone sulphate by rat kidney microsomal sulphatase, Arch. Biochim.Biophys., 135, 410-415, 1969.