

T. C.
DİYARBAKIR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI KÜRSÜSÜ
Kürsü Başkanı : Doç. Dr. Nedim ÇOBANOĞLU

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

**KARACİĞER SİROZU VAKALARINDA
İDRARDA
ÜROPEPSİNOJEN TAYİNİ**

FİŞLENDİ

(İHTİSAS TEZİ)

Dr. Eyüp DURMUŞ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Kitap No.	0026802
Tarih No.	616.762
	D1112
	1976

Diyarbakır — 1976

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa :

ÖNSÖZ	1
GİRİŞ	2
Karaciğerin Anatomisi	3
Karaciğerin Parankimal Yapı ve Bioşimi.	6
Karaciğer Sirozu	10
Etyoloji	11
Patogenez	12
Klinik Görünüm	14
Laboratuvar	16
Karaciğer Fonksiyon Testleri	18
Teşhis	24
M A T E R Y A L	26
M E T O D	27
Teknik	27
Bulgular	28
D İ S K Ü S Y O N	34
S O N U Ç	36
L İ T E R A T Ü R	37

Ö N S Ö Z

Diyarbakır Numane Hastanesi, Diyarbakır Tıp Fakültesi kuruluncaya kadar bir il hastanesi niteliğinde idi. 1969 yılından bu yana geçen zaman içerisinde fakülte mensubu hekimlerin, halka dönük çalışmaları Diyarbakır Numane ve Tıp Fakültesi Hastanesini bir "İL HASTANESİ" olmaktan çıkarmış tüm Güneydoğu Anadolu'ya hizmet eden bir bölge hastanesi niteliğini almasını sağlamıştır.

Sadece Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Polikliniğine, son üç yıl içinde elli binin üzerinde hasta müracaatta bulunarak gerekli muayene ve tedavilerini yaptırmışlardır.

Yatırılarak tedavi edilen hastaların yedi yüz kadarında karaciğer sirozu teşhis olunmuştur. Bu rakam, hastaneye yatırılarak tedavi gören hastaların aşağı-yukarı %6 sını geçmektedir. Bundan anlaşıldığı üzere : Güneydoğu Anadolu'da karaciğer sirozuna yakalanma oranı diğer bölgelere karşın çok daha fazladır.

Durum böyle olunca: Karaciğer sirozu üzerindeki çalışmalarımızı çeşitli yönlerde yoğunlaştırdık. Bu yönlerden biriside "KARACİĞER SİROZU VAKALARINDA İDRARDA ÜROPEPSİNOJEN TAYİNİ" oldu. Kliniğimize yatarak tedavi gören hastalarda bu açıdan gerekli incelemelerde bulundum.

Her zaman olduğu gibi, bu bilimsel araştırmayı yaptığım sırada da bana yol gösteren her türlü yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nedim Çobanoğlu'na çalışmalarımı büyük bir titizlikle denetliyen hocam Sayın Doç. Dr. Sıtkı Göral'a sonsuz teşekkürlerimi sunmayı ödenmesi gerekli bir borç bilirim.

Diyarbakır, Ekim 1976.

Dr. Eyüp Durmuş

G İ R İ Ş

Şüphesiz karaciğer hastalıklarına ve siroza yakalanmalar üzerinde memleketimizde ve dünyanın bir çok yerinde bir çok sayıda bilimsel araştırma yapılarak değerli sonuçlara varılmıştır.

Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları poliklinik ve kliniğimize müracaatta bulunup tedavi yaptıran hastalar arasında karaciğer sirozu vakalarının fazla sayıda bulunmaları beni bazı noktalar üzerinde düşünmeye sevk etti. Bunun sonucu olarak "Karaciğer sirozu vakalarında idrarda üropepsinojen tayini" ne karar verdim. Acaba:

a) Karaciğer parankim hücrelerinin akut veya kronik dejeneresansının söz konusu olduğu karaciğer hastalıklarında idrar üropepsinojen miktarında bir değişiklik olmaktadır ?.

b) Karaciğer sirozu vakalarında idrar üropepsinojen miktarına bakarak, yaptığımız tedaviden hastanın istifade durumu ve derecesini kestirmek mümkün müdür ?.

Zihnimde beliren bu sorular cevaplarının verilebilmesi için yaptığım bilimsel çalışmaların inceliklerine ve elde ettiğim bulguların analiz ve sentezine girmeden önce konunun iyice kavranabilmesi için kısa da olsa insan karaciğerinin etüd edilmesinde fayda görmekteyim.

KARACIĞERİN ANATOMİSİ :

Karaciğer insan organizmasında karın boşluğunun üst tarafında diyafragmanın altında sağ hipokondriumun büyükce bir kısmını doldurur ve sol hipokondriuma kadar uzanır. Bu suretle sağ epigastrium boşluğunun bir kısmını da işgal etmiş olur. Karaciğerin sağ ve sol olmak üzere başlıca iki lobu vardır. Her iki lob da bir çok segmentlere ayrılmıştır. Lobların kendileri ve segmentleri çok fragil olup herhangi bir travma ile kolayca parçalanırlar.

İnsan organizmasının en büyük bezi olan karaciğer, ağırlık bakımından erişkin ağırlığının $1/50$ si kadar, yani 1200-1500 gramdır. Halbu ki çocuklarda bu oran $1/18$ i kadar olup karını dolduran ve kolayca palpe edilen büyük sol lobdur.

Karaciğer şekil bakımından bir piramide benzer. Tepesi Xyphoid'e doğru uzanır, üst kenarı sağ meme ucuna kadar yükselir. Erişkinde sağ lob sola oranla $1/6$ kadar daha büyüktür. Çocuklardaki oran $1/3$ tür.

Karaciğer üzerini 50-60 mikron kalınlığında fibröz bir kapsül örter. Buna "Capsula fibrosa Glissoni" denir. Organın hilusunda bu kapsül kalınlaşarak buradan içeri girer. Böylece bölmeler halinde organı loblara ayırır. Loblar arasından da ilerliyerek en küçük üniteler (Lobulus) aralarına kadar fevkaleda inclerek yayılır. Bundan dolayıdır ki kapsülün soyulması veya kaldırılması mümkün değildir.

Karaciğer üç yer dışında tamamen periton ile kaplıdır açık kalan kısımlar şunlardır: Vena Cava İnfieriör'ün sağ kenarı, Vena Cava İnfieriör'ün alt kısmı ve bir de safra kesesinin altıdır.

Karaciğer karın boşluğunda içindeki pozisyonun devamlılığını peritoneal bağlar ve karın kaslarının tonüsü ile oluşan intra-abdominal basınç ile korur ve sağlar.

Karaciğer hem arteriel hemde venöz kanla beslenmektedir. Çünkü : Vena Porta barsaktan ve dalaktan venöz arteria hepatica ise Coeliac axis'den arteriel kanı getirmektedir. Bu iki damarın da karaciğere giriş yeri portahepatistir. Buradan girdikten sonra her ikisi de kollara ayrılarak sağ ve sol loblara girerler. Vena porta arteria hepatica'nın gittikçe küçülen kolları lobuluslar arasında seyrederek, Safra yolları ve lenfa damarları da bunlara refakat ederler. Lenfa yolları ile sağ ve sol lobun safralarını taşıyan kollar iki dal halinde karaciğeri hilusundan terk ederler. Organı giren V. Porta ile A. Hepatica ve çıkan safra yolları ve lenfa damarları hepsi bir arada lobuluslar arasında seyrettikleri halde V. Hepatica isimli başka bir venin kolları burada değil karaciğer parankim dokusu içinde ayrı bir yol tutar ve Vena Cava Inferiör (Caudalis)'e açılır. Bu sonuncuların çevresindeki bağ dokusu daha da azdır.

A. Hepatica karaciğerin besleyici damarıdır. Daha önce de söylendiği gibi V. Porta'ya arkadaşlık ederek aynı yoldan geçer, Lobulusların çevresine gelen A. Hepatica dalları kanını sinüsoidlere verir. Bazı kolları da doğrudan doğruya Vena Centralis'e ağızlanır. Böylece lobulusun iki yerinde arterio-venöz anastomoz husule gelmektedir. Birisi Sinüzoidlerde diğeri V. Centralis'dedir. Karaciğer hücre kordonları, birbirinden sinüzoidlerle ayrılmışlardır. Bunların lobulus içerisindeki seyirleri intizamsızdır. Sinüzoidler birbirleriyle

her istikamette anastomoz yapmak suretiyle bir rektikülüm meydana getirirler.

Vena Centralis veya İntralobülaris lobulusun ortasında bulunur. Vena porta ile Arteria Hepatica kollarından gelen ve çoğunlukla sinüzoidlerden geçen kan vena centralisde toplanır. Vena Centralisler birbirleriyle sublobüler veya toplayıcı venaları meydana getirirler. Lobüler olan bu subvenler birleşerek vena hepaticayı meydana getirirler. Vena hepatica Vena cava caudalisle ağızlaşır. Karaciğer sinüzoidlerinin hepsi birden kanla dolmazlar buradaki dolaşım intermittenttir. Bazı lobülüslerdeki sinüzoidlerden kan geçtiği halde bazıları tamamen istirahat halindedirler. Ve sadece eritrosidlerle doludurlar. Bazıları da bu esnada tamamen boştur. Sinüzoid lumenlerinin değişik genişlikleri ve duvarlarındaki Sifinkterler miktar ve akış hızı bakımından kan dolaşımını ayarlamaya hizmet ederler.

Karaciğer lenfa yolları yüzeyde ve derinde olmak üzere iki bölgededirler. Yüzeyel olanlar Glisson kapsülünün altında zengin bir ağ meydana getirirler. Derinde bulunanlar ise bağ dokusu şeritlerinde ve portal sahalarda özellikle damarlar ve safra yolları çevrelerinde lenfa kapillerleri halinde başlarlar gittikçe büyüyen damarlara ve safra yollarına uyarak büyüyen lenfa yollarını teşkil ettikten sonra hilusta karaciğeri terk ederler. Diyafragmanın alt ve üstündeki Vena Cava İnferiör etrafında bulunan lenfa düğümlerine ağızlanırlar. Lobuluslar içinde lenfa yollarının bulunup bulunmadıkları hususu henüz halledilmiş değildir, münakaşalıdır.

Karaciğerin sinirleri "Plexus hepaticus" dan gelmek-

tedirler. Bu plexus'u T 7-10 sempatik sinirler (Plexus solaris), sağ ve sol N. Vagus telleri (Parasempatikler) ve sağdaki N. Phrenicus meydana getirirler. Bunlar da karaciğer hilusundan girerler, bağ dokusu şeritleri içerisinde damarları takip ederek lobuluslara ulaşırlar. Sinirlerin de lobuluslar içerisindeki varlıkları şüphelidir.

Safra kesesi sağ lobun altında ve sağ portal ven hizasında bulunur.

ANATOMİK ANOMALİ :

Anatomik anomali olarak Accessory-Lob, Riedel-Lobu Elbise çizgili (Korsa) Karaciğeri ve sol lob Atrofisi görülebilirler.

KARACİĞERDE PARANKİMAL YAPI ve BİOŞİMİ:

Kiernan, 1833 yılında ilk defa olarak domuz karaciğerinin yapısını tetkik etmeye muvaffak olarak karaciğerde morfolojik ünit olan "Lobül Sistemini" tarif etmiştir. Daha sonraları elektron mikroskopundaki ve histoşimik muayene metodlarındaki ilerlemeler karaciğer parankim hücrelerinin yapıları ve fonksiyonları hakkındaki eski klasik bilgilerimizin çoğunu tamamen değiştirmiştir. Parankim hücreleri dediğimiz karaciğerdeki o tip hücrelerin aslında epitel hücreleri oldukları anlaşılmıştır. Bugün, karaciğer içindeki hücreler üç esas grupta incelenmektedir.:

1- Epitel Hücreleri:

- a) Karaciğer epitel hücreleri (Parankim H), aslında karaciğer hücresi denilince daima bu hücreler akla gelir.
- b) Safra yollarındaki epitel hücreleri.

2- Mezansim Hücreleri:

- a) Kuppfer Yıldız Hücreleri (Sinüzoidlerdeki Makrofajlar).
- b) Lipocyt Hücreleri (Sinüzoidlerdeki Disse aralıklarında bulunurlar).

3- Bağ Dokusu Hücreleri:

- a) Fibroblastlar,
- b) Elastik ve Kollajen lifler (Fazern).

Bir miligram insan karaciğer dokusunda ortalama olarak 202×10^3 hücre bulunmaktadır. Bunun 171×10^3 kadarı epitelial parankim hücreleri, 31×10^3 kadarı da mezansimal orijinli hücrelerdir. Bu sonuncular arasında endotel hücreleri ve Kuppfer hücreleri en önemlileridir.

Brühl'e göre karaciğer hücreleri yüzde itibariyle şu oranlarda sıralanırlar.:

- | | |
|-----------------------------|---|
| a) % 80 parankim hücreleri, | Bu araştırmacıya göre |
| b) % 16 Kuppfer hücreleri, | karaciğerin en küçük |
| c) % 4 Diğer hücreler. | fonksiyonel ünitesine
(Hepatom) denir. |

Karaciğer hücresi hem dış görünüşü ve hemde içindeki organellerin (Partiküllerin) tanzimi bakımından diğer organizma hücreleriyle beze hücrelerinden büyük farklar arz etmektedir. Karaciğer hücrelerinin bu özel yapısı bu organın üç esas fonksiyonunu karşılayabilecek bir topografiye sahiptir. Bu organın üç esas fonksiyonu şunlardır :

- 1- İntermediyer metabolizma,
- 2- Eskresyon,
- 3- Depolama.

Karaciğer hücre grupları aslında birbirlerinden kesin olarak ayırt edilmeyen dört yapı sistemi içinde dağılmışlardır.:

- 1- Parankim Sistemi (K.C.Hücreleri),
- 2- Drenaj Sistemi (Safra kanalikülleri),
- 3-Kan damarları sistemi,
- 4- Retikülo-endotelial sistem (R.E.S.Savunma ve depolama).

KARACIĞER HÜCRELERİNİN ORGANELLERİ:

Hücrenin içinde metabolik olayları başaran bol sayıda özel organeller vardır. Bundan başka karaciğer hücresinin büyüklüğü karbonhidrat, protein, yağ ve vitaminler gibipek çok sayıda hayat için gerekli maddelerin depo edilmesine elverişlidir.

Hücrelerin kan akımına bakan taraflarında yan yana dizilmiş sayısız girinti ve çıkıntılardan ibaret mikrovilliler bulunurlar. Barsak villilerine benzetilen bu çıkıntılar hücrenin rezorbe edici yüzeyini fazlasıyla genişletmeye yararlar. Mikrovilliler kan akımı içine serbest olarak uzanmayıp, Kupffer yıldız hücrelerinden ibaret bir tabaka veya onların yelkene benzeyen protoplazma çıkıntıları tarafından örtülürler. Yıldız hücre sistemi karaciğer parankim hücreleriyle V. Portanın nihayi uçları olan sinüzoidler arasında bulunur ve nevi şahsına münhasır özel bir endotel fonksiyonu (R.E.S.) icra ederler. Dissé mesafesi denilen kapiller aralık Kupffer yıldız hücreleri sistemiyle parankim hücreleri arasındaki kapiller yarıktan ibarettir. Evvelce bir kısım otörler tarafından münakaşa edilen Dissé mesafesinin mevcut olduğu elektronik mikroskop yardımı ile bu gün tamamen isbat edilmiştir. Dissé mesafesindeki kanın akım hızı oldukça yavaşlamış olduğundan kan ve hücre arasındaki madde değişimi gayet rahat ve yeterli derecede olur.

SAFRA KAPİLLERLERİ:

Biribirine komşu iki karaciğer hücresinin biribirine dokunan yüzeyleri arasında ince borucuklar halinde başlarlar.

Karaciğer hücrelerinin düzgün satırlı cidarlarından safra kanalcıklarının lumenine doğru pek çok sayıda mikrovilliler uzanırlar. Safra kapellerlerinin iki yanında Desmosomlar bulunurlar. Bunlar Hücre membranının iç tarafında bulunan hudutları belli kalınlıklardır.

HÜCRE NÜVESİ: Chromatin ile hücrenin gen ihtiva eden materyali birlikte bulunur. Çekirdek şimik olarak "Desoxyribo-nucleo-protein" den ibarettir.

MİTOCHONDRIUMLAR: Her bir karaciğer hücresinde sitoplazma içinde sayıları iki bini bulan çok sayıda mitochondriumlar bulunurlar. Bunlar çift konturlu olup hücre solunumu yağ asitleri oksidasyonu ve üre hazırlanması gibi bazı oksidatif ve metabolik olaylar için birer reaksiyon odası görevini görürler. Enerji veren sayısız süreçler reaksiyon odası denilen mitochondriumlar içinde olurlar. Bu süreçlerin en önemlisi oksidatif fosforlanmasıdır. Fosfolibitlerden çok zengin olan mitochondriumlar cytochromoxydase ve succin-oxydase gibi solunum fermentlerinden de çok zengindirler. Bu enzimler yağ asitleriyle Krebs siklusunun ara ürünlerini okside ederler.

ENDOPLAZMİK RETİCULUM: Özel bir yapıya sahiptir. Bu yapı kanallar ve balon şeklinde yuvarlak oluşumlardan ibarettir. Bu yuvarlakların mikrozomlara tekabül ettikleri veya mikrozomların bu yuvarlak granülalardan teşekkül ettikleri söylenmektedir.

MİKROZOMLAR: Kolesterolin sentezi droguların ve diğer substansların detoksikasyonu ve bilirubinin konjuge hale değişimi mikrozomlar içinde husule gelmektedir. Mikrozomlar glikojen yıkımına ve yapımına da iştirak ederler. Kanse-

rojen maddelerin veya boyaların karaciğer hücresi üzerine kötü etkilerinin mikrozomların yapısı ile ilgili olduğu bilinmektedir.

LİZOZOMLAR: Hücre içinde bulunan ve enzim taşıyan sitozomlardır. Elips şeklindedirler lipoproteinden ibaret basit yapıda bir zara sahiptirler. Çok defa safra kanalcıkları civarında lokalize olurlar Lizozomlar hidrolitik enzimler ihtiva ederler bu enzimler patolojik hallerde hücreyi tahrip eden bir tesir gösterirler. Ayrıca ferritin lipofussin safra boyası ve bakır gibi bazı substanslarda burada depo edilirler.

HÜCRE PLAZMASI: Buraya kadar saydığımız bütün bu organellerin arasında bulunan plazma homojen değildir. Glikojen, yağ ve diğer çeşitli substanslardan ibaret sayısız granülalar halindedir.

KUPFER HÜCRELERİ: Girintili çıkıntılı bir çekirdek ve pek çok sayıda mitokondriyumlar ve lizozomlar ihtiva eden yüzeyleri muntazam olmayan uzunca teşekküllerdir. Bu hücrelerin içinde fagositer elemanlarda bulunurlar.

Karaciğerin morfolojisini bu şekilde özet olarak inceledikten sonra Karaciğer Sirozunda kısaca gözden geçirmek faydalı olacaktır.

K A R A C İ Ğ E R S İ R O Z U

Tarihçe: İlk defa Milattan 300 yıl kadar önce Erisiratus von Elexandien organizmada su tutulması ile birlikte taş gibi sert bir karaciğerin varlığından bahsetmiştir (1).

Cirrhosis terimi ilk defa 1819 yılında Laennec tarafından kullanılmıştır. Bu terim Yunan'ca turuncu renk anlamına gelen "Kirrhos" kelimesinden alınmıştır (2). Daha sonraları Rokitansky karaciğer bağ dokusunun enflamatuvar

değişikliği sonucu siroz geliştiğini ifade etmiş olup bu husus başka ötürler tarafından da desteklenmiştir.(3)

Karaciğer sirozunu muhtelif ötürler tarafından çeşitli şekilde tarifleri yapılmıştır.Bugün en çok tutunan tanın Rössle'ninkidir.Rössle sirozu parankimal hücre harabiyeti yani fibröz doku teşekkülü ve parankimanın rejenerasyonu ile birlikte seyreden hastalıktır diye tarif etmiştir.(1,2,3).Sirozun bütün ötürler tarafından kabul edilen ve tenkit dışı kalan bir sınıflandırılması henüz bu güne kadar yapılamamıştır.

E T Y O L O J İ :

Karaciğer sirozunun oluşmasında pek çok faktörün etkili olduğu bilinmektedir.Bunlardan en çok itham edilenler Malnütrisyon ve viral hipatitlerdir.(1,3,4).

Malnütrisyon: Experimentel çalışmalar diyet tatbiki ile karaciğerde yağlanma ve nekroz meydana gelebileceğini göstermişlerdir.(2).

Best ve arkadaşları bazı maddelerin (Lipotropik ajanların),karaciğerde yağ deposunu azalttıklarını ve yağın organdan atılmasını kolaylaştırdığını tesbit etmişlerdir.Bu maddeler "Cholin ve Methionin"dirler.Bunların yanında B-Kompleks vitaminleri ve Alfa-Tokoferol yetersizliklerinde de karaciğer hücrelerinde bazı değişikliklerin meydana gelebilecekleri belirtilmektedir.Leevy isimli müellif etyolojik faktörlerin yağlı karaciğeri siroza dönüştürdüğünü iddia etmiştir (3).Sherlock ise karaciğerde başka patolojik değişiklikler olmaksızın tek başına yağlanmanın siroza sebep olamayacağına inanmaktadır.

Alkol: Siroz ile alkol arasındaki ilişki eskiden beri dikkati çekmekte ve bu ilişkinin alkolün kullanılış süresi ve kalitesi ile yakından ilgili olduğu bilinmektedir.(5).

Ratnoff ve Patek isimli araştırıcılar yaptıkları çalışmalarda kendi serilerinde % 20-85 oranında alkolün etkisini tesbit etmişlerdir.Yapılan başka bir incelemede de alkolik olanların alkol almayanlara oranla altı misli daha fazla siroza yakalandıkları belirtilmektedir (2).Kalk isimli otör ise alkolik yağlı karaciğerin alkol alınımına son verildiği taktirde lezyon itibariyle geriliye bileceğini kaydetmekte ve karaciğerdeki değişikliklere değinmektedir (3). Bugün kabul edilen görüş alkolün ancak yetersiz bir beslenme zemininde siroz oluşturabileceği şeklindedir (1,2,3,6).

Viral Hepatit:Genel istatistik verileri karaciğer sirozunun etiyojisinden %7-14 oranında viral hipatitin sorumlu olduğunu göstermektedirler.Sherlock'un serisinde bu oran % 33-35,Eppinger'in serisinde % 12-14, Howand ve Watson'un serisinde ise %17 dir (1,2,3,4,6,7).

Diğer Sebepler:Metabolik faktörler çeşitli infeksiyon ajanları paraziter infestasyonlar,hepatotoksik ajanlar diabetes mellitus,tirotoksikosis,güneş çarpması, safra yolları obstrüksiyonları,kollajen doku hastalıkları ,neoplazmalar kromozon anomalileri sayılabilirler (6,8,9,10,11,12,-13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24).

Bütün bunlara rağmen bugün bile etiyojileri bilinmeyen sirozların % oranı bir hayli yüksektir.Sherlock "Kryptojenetik siroz" adını verdiği bu sirozların oranının % 45 olduğunu belirtmektedir.

P A T O G E N E Z

Sirozun patogenezi yani karaciğer hücresinin zedelenmesinden sonra sirozun teşekkül tarzı hakkında halen az

bilgiye sahip bulunmaktayız. Bir kısım araştırmacılar sirozun bağ dokusunun iltihabi bir dejenerasyonu olarak başladığını diğer bir kısım müellifler ise ilk önce karaciğer parankimasında bir harabiyattan meydana geldiğini ve bunu takiben bağ dokusunun iltihabi reaksiyonunun başladığını iddia etmektedirler.

Rössle sirozun teşekkülünde hem bağ dokusunun iltihabi reaksiyonunun ve hemde parankim harabiyetinin rolü bulunduğunu ileri sürmektedir. (2,3). Siroz farklı etiyolojik etki-lerle meydana gelebildiğine göre patogeneizde pek ala farklı olabilir.

Her şeyi bir tarafa bırakalım bazı vakalarda parankim hücrelerindeki nekrozun sirozun başlangıç lezyonu olduğu bir hakikattir. Bu iki lezyon ve daha sonra kan teminindeki zorluğun husule getirdiği oksijen noksanlığı karaciğerdeki hücrelerin enzimatik reaksiyonlarını bozarak harabiyetin ilerleyici bir şekil almasına sebep olurlar.

Herkes tarafından kabul edilmemekle beraber karaciğer yağlanması "İlk Olay" olduğunu kabul edenlerde vardır (1). Hepatik fibrozis karaciğer sirozunun karakteristik manzarasıdır. Fakat bunun teşekkül tarzı tam olarak aydınlatılamamıştır. Bağ dokusu çoğalmamasının harabiyete uğrayan hücrelerin hemen yanında başladığı ve retiküler liflerin kondansasyonuna yardımcı bir faktör gibi rol oynadığı zan edilmektedir (3). Mac Donald fareler üzerinde az proteinli bir beslenme ile yaptığı tecrübelerden sonra şöyle bir görüş ortaya atmıştır. Hücre şişmesi portal ven ve santral ve arasındaki kan ve lenf akımının tıkanmasına sebep olur böylece ilk reaksiyon venlerdeki endotel proliferasyonu şeklinde görülür. Bu proliferasyon her iki ven arasında yeni bir takım kanalların teşekkülünü sağlar. Bu kanallar sonradan

tıkanlıklar ve fibröz bant şeklini alırlar, Santlarda parankim hücrelerini sıkıştırdıkları için iskemi ve nekroza sebep olurlar (3).

Sirozun önemli sonuçlarından birisi lobül içerisindeki yapının değişmesi diğeri de damarlar arasındaki münasebetin bozulmasıdır. Parankim harabiyeti fibröz dokunun kontraksiyonu ve parankim hücrelerinin rejenerasyonuna bağlı olarak teşekkül eden yeni nodüller, santral venin lobül içerisindeki yerinin değişmesine sebep olurlar. Ven portal mesafeye doğru itilmiş olur. Buna ilaveten normalde kan damarlarının arasındaki intizamın tamamen sozulmasına da yol açar. Bu şekilde küçük portal vetiküler tedricen kapanarak karaciğer hücrelerinin kandan mahrum kalmalarına sebep olurlar. Rejenerasyon olayı ilerledikçe rejenerasyon nodülü büyür neticede yeni damarların teşekkülü ortaya çıkar işte bunlar yani yeni teşekkül eden damarlar portal ven ile santral ven arasında internal bir şanta neden olurlar (1,2,25).

K L İ N İ K G Ö R Ü N Ü M :

siroz san derece sinsi bir hastalıktır. Semptomlar ortaya çıkıncaya kadar hastalık son dönemine gelmiş olur(3). Bu bakımdan hastalığın latent safhasının teşhisi tesadüfen olur.

Başlangıç Semptomları: İştahsızlık, hazımsızlık, flatülans, bulantı, kusma en sık görülürler. Kilo kaybı vardır (3,25). Gece körlüğü, görme alanında renk bozukluğu (26), hematemez kanın ağrısı, ödem ve sarılık ise başlangıç semptomu olarak % 10 oranında görülmüşlerdir (2,3).

Hastalık klinikman manifest hale geldikten sonra aşağıdaki belirtiler dikkatı çeker.:

Asit: Siroz vakalarının % 50-80 kadarında görülür. Portal sirozlarda görülme oranı post-hepatitik ve post nekrotik sirozlara nazaran daha yüksektir (3). Belirgin karın şişliği teşekkül ettiği dönemde periton boşluğu içindeki likidin miktarı 10-15 litre civarında bazen daha da fazladır. Karın duvarı kasları atrofiye olur verjetürler teşekkül eder

Hidro-Toraks: Çok kere sağ taraflıdır fakat bilateralda olabilir. Sirozlu hastalardaki görülme oranı % 3-6 arasında değişir.

Ödem: Genel olarak ayaklarda genital organlarda ve karın duvarında görülür. Düşük albumin sure tansiyonu ve lokal dolaşım sızması en önemli etkenlerdir. Sirozlu hastalardaki görülme oranı % 60 dır.

Böbrek Bozuklukları: Efektif kan volümünün azalmasına bağlı olarak meydana gelen oligüri, anüri, hipo ve hiperpotasemi, hiponatremi prognozun kötülüğüne işaret ederler (27).

Sarılık: Biliyer sirozlarda her zaman diğer sirozlar da ise % 65 oranında görülmektedir (28). Bilirubinün konjugasyon kusuru regürjitasyona ve hemoliz de iktere neden olarak gösterilirler (3,29).

Deri Lezyonları: Spider angiomata, Vena Cava Superior sahasında görülen arteriyel telenjektaziler vardır. Bunların östrojen metabolizmasının bozulmasına bağlı olarak meydana geldikleri tahmin edilmektedir.

Palmar Eritem: Ellerin tenar ve hipotenar bölümlerinde kırmızılık görülür. Bunun da östrojen metabolizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bundan başka çomak parmak, beyaz tırnak, pruritus, koltuk altı ve pubis bölgesi kıllarında azalma siyanoz sık görülen belirtilerdir (30). Bunların yanı sıra hastalarda endokrinijen bozukluk?

lar, kardiyovasküler, düzensizlikler hematolojik patolojik belirtiler müşahade olunurlar.

Hepatomegali: Portal sirozda % 75 oranında görülmektedir halbuki post negrotik sirozda karaciğer genellikle küçülmüştür.

Splenomegali: Portal sirozda % 80 oranında görülmektedir.

Peptik Ülser: Sirozlarda % 10 oranında görülür karın ağrısı tahminlere göre doğrudan doğruya pankreatite bağlı olarak husule gelmektedir. Vücut Hararetinin yükselmesi sirozlarda % 25 oranında görülmektedir. Negroza ve siteroidlerin metabolize edilememesine bağlıdır. Abdominal Herni : nin nedeni konnektif dokudaki bozukluk ve husule gelen fazla miktardaki asittir. Kolleteral Doluşım, bin konpanzasyon mekanizmasıdır. Portal basıncı düşürmek amacını güder. Dupuytren kontraktürü, palmar fasiyanın kalınlaşması ve kısalmasına bağlı olarak meydana gelir. Parotid büyümesinin nedeni bilinmemektedir. Nörolojik Bozukluklar, kendilerini oryantasyon naksanlığı tremor ve periferik nörit halde gösterirler. Foetor Hepaticus, tan sorunlu olarak metionin metabolizmasının bozulmasına ilişkin ara madde şeklin oluşan "Methyl-Merkaptan" gösterilmektedir (1,2,3,25).

L A B O R A T U V A R

Çok defa normo siter -normokron bir anemi vardır. Sebep: Kan kaybı, besi karansı veya hiper siplenizim dir. Protrombin zamanı genellikle uzamıştır. Ekstra sellüler volümde artım dikkati çeker. Serum kalsiyum seviyesi genellikle azalmıştır. Amanyağın kandaki seviyesi ise çoğu kez normal değerlerin üzerindedir. Serum Mg. seviyesi bir çok vakalarda düşük olarak tesbit edilmiştir(31).

İdrarda ürobilin ve ürobilinojen itrahi artmıştır. Direkt bilirubin % 2 miligram veya daha yüksek olduğu vakalarda bilirubinüri görülür. Safra tuzlarının barsağa geçişleri azalmıştır gaita ile itra edilen sterkobilinojen artmıştır. Karında asit bulunan vakalarda idrarda sodyum itrahi azalmış bulunur. İdrarda östrogenaz ve aldosteron itrahi artmış 17-ketosteroid miktarı azalmıştır.

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ BİLİRUBİN METABOLİZMASI İLE İLGİLİ TESTLER

Normalde serumdaki total bilirubin % 1 mg. dir. Bunun 0,2 mg. direkt geriye kalanı ise indirekt bilirubine aittir. Hepato-sellüler dejenerasyonsta serumda her iki cins bilirubinde artmaktadır. Çünkü karaciğerin hasta hücreleri bilirubini kandan temizliyemeyeceklerinden bir kısım direkt ve indirekt bilirubin retansiyona uğramaktadır. Hepatosellüler dejenerasyonsta geçici olarak safranın barsağa akışı durabilir. Bu gibi hallerde idrarda ürobilin ürobilinojen ve gaitada da sterkobilinojen menfi olur (3,2,25,32).

PROTEİN METABOLİZMASI İLE İLGİLİ TESTLER

Karaciğer hem protein sentezinde ve hemde önemli proteinlerle amino asitlerin yıkımlarında dominant bir rol oynamaktadır. Desaminasyon ve üre sentezi organ hasta olsa dahi uzun müddet yapılabilmektedir. Bu iş için % 10 oranında sağlam kalan parankim yeterli olmaktadır. Bundan dolayıdır ki protein metabolizması bozuklukları karaciğer yetersizliklerinin ancak son döneminde görülmektedirler (32). Karaciğer hastalıklarında genellikle serum albumini azalır globülin ise artar.

Sefalin-kolesterol flokülasyon Testi: Normalde negatifdir. Albumin/Globulin oranının değiştiği hallerde pozitifleşir. Karaciğer parankim harabiyetini göstermesi bakımından önemlidir.

Timol-Bulanıklık Testi: Akut hepatitlerdeki harabiyetin derecesini tayin bakımından önemli bir testtir. Sarılık göstermeyen hepato-sellüler dejeneresans vakalarında diğer testlerden daha hassastır. 0-4 üniteye kadar olan değerler, normal kabul edilirler. Ayrıca bu test, infeksiyöz hepatitin bir daha nüks edip etmiyeceği hususunda da değerli bilgiler verir.

Bu test portal sirozda normale nazaran, yüksek değerler verir; halbuki tıkanma sarılıklarında normal değerler dışında hiç bir değişiklik olmaz.

Çinko-sülfat bulanık testi: Test sonuçları ünite olarak ifade edilirler. 15 üniteye kadar olan değerler normal sayılırlar. İnfeksiyöz hepatitte bu test nekahat devresinde bile uzun zaman yüksek değerler gösterir. Dolayısıyla infeksiyöz hepatitten sonra karaciğerde bir arıza kalıp kalmadığının anlaşılması bakımından bu testin değeri büyüktür.

Hipoproteinemi: Protrombin, karaciğerde K-vit, muvacesinde sentez edilmektedir. Hepato-sellüler dejeneresansa sentez tıkanma ikterinde ise K-vit absorpsiyon kusuruna bağlı olarak hipoprotrombinemi meydana gelir ve protrombin zamanı uzar. Tıkanma ikterinde K-vit enjeksiyonu bunu normale dönderir.

Kan amonyağı: İnsan organizmasındaki amonyağın üç kaynağı vardır. Ya barsakta proteinlerin bakteriler tarafından parçalanması veya karaciğerde amino-asitlerin dezaminasyonu yahut böbreklerdeki olaylar sonucu amonyak oluşur. Normal şartlarda kandaki amonyak seviyesi % 40-70 mcgr. dir.

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI İLE İLGİLİ TESTLER:

Galaktoz-Tolerans Testi : Testin esası karaciğerin galaktozu glikoz haline çevirmesidir. Testin uygulanışında normalde idrar ile itrah eden galaktoz üç gramı geçmez bu testin üstünlüğü oral olarak kolay tatbik edilir olmasındadır. Hepato-sellüler dejeneresans ile birlikte olan karaciğer hastalıklarında elde edilen değer üç gramdan daha büyüktür. Halbuki tıkanma ikterlerinde bu değer üç gramın altındadır..

LİPİD METABOLİZMASI İLE İLGİLİ TESTLER

Karaciğer kolesterol ve fosfolipidlerin kaynağıdır. Hepato-sellüler dejeneresanslarda hem kolesterol hemde lipid azalması olur. Tıkanma ikterlerinde ise durum terstir. Her iki furaksiyonda da artma vardır.

Endojen kolesterol karaciğerde sentez edildikten sonra işlenir. Esterleştirilir. Folik aside çevrilerek safra ile itrah edilir veya depolanır. Kandaki normal miktar % 260 mlg. a kadar olan değerlerdir. Bunun % 60-70 mlg. esterleşmiş olan fraksiyondur. Karaciğer hastalıklarında özellikle bu fraksiyonda azalma olur. Çünkü karaciğer hücreleri harap olmuşlardır (33,34). Öte yandan hemen, hemen bütün fosfolipidler karaciğerde yapılmaktadırlar. Fosfolipidlerin serumdaki değeri % 250 mlg. Hepato-sellüler dejeneresansda bu değerde azalma olur biliyer sirozda ise artar.(35).

DETOKSİKASYON İLE İLGİLİ TESTLER

Karaciğer detoksikasyon işini oksidasyon birleştirme hidroliz ve redüksiyon yolları ile yapmaktadır. Bu maksatla kullanılan testlerin hepsi Hippurik Asit testi hariç

terkedilmişlerdir. Hippurik asit testinin sıhhatli olabilmesi için böbrek fonksiyonlarının normal olması gerekir. Damar yolu ile 1,77 gram sodyum benzuat verildikten sonra bir saat zarfında toplanan idrardaki hippurik asit miktarı tayin edilir. Normalde bu miktar 0,7 gr. dan daha azdır. Hepato-sellüler dejenerasyonsta iki haftayı geçkin ikterlerde ve karaciğer kanserlerinde bu test pozitifdir.

BOYA İTRAHI İLE İLGİLİ TESTLER

Safra ile endojen ve eksojen maddelerin itrahları karaciğerin mühim bir fonksiyonudur. Sarılığı olmayan hastalarda bu testin kıymeti büyüktür.

BSP (Bromsülfalein) Testi: Toksik olmayan bir boyayı karaciğer kandan temizler damar yolu ile verilen BSP karaciğer tarafından tutulur depo edilir konjigasyona uğrar ve sonrada safra ile itrah edilir. İtrah olayı karaciğerde bir amino-asit olan Gluthation ile birleşme sonucu vukua gelmektedir. İtrah fonksiyonunu yapan parankim hücreleridir. Test için kilo başına 5 mlg. Bromsülfalein verilir verilme intravenöz yolla olmaktadır verimden 45 dakika sonra kan alınmak suretiyle kandaki boya miktarı spektro-elektro fotometre ile tayin edilir. % 4 ün altındaki değerler normal olarak kabul edilir. Bromsulfalein bazen istenmeyen bir takım allerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

Rose-Bengal Testi: Damardan verilince hafif bir şekilde proteinele bağlanır. Sonra karaciğer parankim hücreleri enjekte edilen boyayı safra ile barsağa itrah eder. Testin tatbikinde 1^{131} ile işaretlenmiş Rose bengal 2-5 Cm³ serum içerisinde intrevenöz olarak verilir. Serum içindeki Rose Bengal 10-25 mikro-curie 1^{131} ile işaretlidir. Enjeksi-

yonu müteakip 25 dakika müddetle özel sayaçlarla radyoaktivite sayılmaktadır. Normalde boyanın % 50 si bu müddet içinde kaybolur. Şayet kanda bundan daha fazla olan bir miktar kalacak olursa o zaman hepato-sellüler bir dejenerasyon düşünülür. Karnın sol alt tarafına konulan ikinci bir sayaç ile de barsağa itrah edilen radyoaktif rose bengal miktarı tesbit edilmektedir. Bununla ekstra-hepatik bir tıkanmanın bulunup bulunmadığı anlaşılır.

SERUM ENZİMLERİNİN TAYİNİ İLE İLGİLİ TESTLER

Transaminazlar: SGOT (Glütamik-Oksalasetik asid-Transaminaz) ve SGPT (Glütamik-Piruvik asid-Transaminaz) kalb karaciğer kas ve böbreklerde bulunmaktadır. SGOT'nin normal değeri, 4-40 ünite; SGPT'ninki ise, 1-45 ünite arasındadır. Transaminazlarla ilgili en yüksek değerler toksik-hepatitlerde görülmektedir. Hepatit vakalarında iyileşmeye paralel olarak bu enzimler patolojik değerlerden normale doğru yaklaşır. Yapılan histo kimik çalışmalar serum transaminaz seviyesindeki yükselmelerin karaciğer hücrelerindeki nekroz durumu ile ilgili bir paralellik gösterdiği ispatlanmıştır.

Alkali Fosfatazlar: Bunlar organik fosfatları hidrolize ederek inorganik olan fosfatlar haline çevirirler. Kemik, karaciğer ve barsak mukozasında mevcuttur. Normalde değeri 0,5 - 4 Bodansky ünitesi veya 3-15 King-Armstrong ünitesidir. Tıkanma sarılıklarında normal değerlerin bulunması mutlak bir hal olmadığı halde hepato-sellüler sarılıklarda normal değerlere rastlanabilir.

Leucine-Amino-peptidase (LAP) : İntra ve ekstra hepatit tıkanmalarda artış gösteren bu enzimin değeri özellikle alkali fosfataz durumu ile bir paralellik gösterir. Her ikisinin de yüksek bulunduğu vakalarda karaciğerin hasta olduğuna dair olan kanı dahada kuvvetlenmiş olur.

Laktik-Dehidrogenaz: Bu enzim piruvatların laktatlara değişmelerini reversibl olarak katalize eder. Hepatoma, hepatit ve sirozlarda artış gösterebilir.

Aldolase : Hepatik nekrozun belirgin olarak göze çarptığı hallerde oldukça yüksek değerler gösterir.

Kolinesteraz: Bu enzim, esterleri çeşitli organik asitlere hidrolize eder. Bilhassa Asetilkolin üzerine etkisi vardır. Bir çok esterleri de tıpkı asitilkolin gibi hidrolize eder normal değeri 0,62-1,26 Ph arasındadır. Karaciğer tarafından yapılmaktadır. Hepato-sellüler hastalıklarda bunun sentezi bozulacağından serumdaki kolinesteraz aktivitesi azalır. Bilhassa sirozlarda ve hepatitlerde bu azalma pek barizdir. Tıkanma sarılıklarında ise değer normal sınırlardadır (3,33).

Serum izositrik Dehidrogenaz: Viral hepatitlerde normalin 40 misli kadar artmaktadır. Sirozda metastatik karaciğer kanserlerinde ve tıkanma sarılıklarında orta derecede bir artma olabilir.

Malik dehidrogenaz: Karaciğer nekrozunda ve miyokard zararlanmasında serumda bir artış göstermektedir.

Serum-5-Nükleotidaz: Yalnız Hepato-biliyer hastalıklarda yükselmektedir. Tıkanma ikterinde yükselme daha belirgindir.

Ornitin Karbamil Transferaz : Karaciğer hücrelerinde yüksek konsantrasyonda bulunur. Barsak mukozası müstesna diğer dokularda da az miktarda vardır. Özellikle akut viral ve toksik hepatitlerde yüksek değerler göstermektedir. ...

Arginase: Hepatitlerde yükselme olduğu halde sirozlarda bu yükselme olmaz.

Serum Bakır: Alfa-globülinler arasında olan seruloplazmin seviyesinin düşüklüğüne bağlı olarak serum bakır seviyesinin altına düşer. Hipokopremi meydana gelir. Serum bakır normalde % 105 - 116 gama'dır. İdrarda bakır itrahi artarsa dokularda da bakır miktarı çoğalır.

Serum Demiri: İnsan organizmasındaki total demir miktarı 2-6 gramdır. bu miktar vücudun büyüklüğüne ve serum hemoglobin seviyesine göre değişiklikler gösterir. Vücut demirinin büyük bir kısmı (Takriben 2/3 kadarı) kan içerisindeki hemoglobinin veya dışarıda miyoglobinde dir. Bunlardan başka pek az miktarlarda teneffüz enzimlerinde ve demir bağliyan diğer proteinlerde bulunur. Demirin geriye kalan kısmı karaciğer , dalak, kemik iliği, adelede ya ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanmıştır. Bunlar içerisinde en önemlisi hemoglobindir. Her 24 saatte içinde 21 gram demir bulunan 6-3 gramlık hemoglobin parçalanır ve yerine yenisi yapılır.

Plazmadaki normal demir konsantrasyonu 100 cc. de 100 mikrogram veya total plazmada 4 miligramdır. Bu aslında mide barsak kanalında hemoglobinin parçalanmasından ve demir depolarından kana geçen demir ile hem biyosentezi esnasında hücre metabolizmasında kullanılan ve atılan demir ile depo edilen arasındaki bir dengenin sonucudur. Yani kan demir seviyesi çeşitli faktörlerin etkisi altındadır. Normal kimselerde gündüz ve gece seviyeleri arasında farklar mevcuttur. En yüksek seviye sabahleyin ve en düşük seviyede akşamın geç saatlerinde olmaktadır. Hastalık hallerinde bu günlük değişiklikler görülmezler.

T E Ş H İ S

Karaciğer Hastalıklarında dolayısıyla karaciğer sirozunda teşhis anamnez klinik ve laboratuvar bulguları özafagoskopi, gastroskopi, siplenoportografi, venaporta basıncı ölçümü, biyopsi ve skening ile kohulmaktadır.

Prognoz ve Tedavi Prensipleri:

Bu gün için artık karaciğer sirozu progresif gidişi her vakada durdurulamıyacak olan bir hastalık olmaktan çıkmıştır. Yerinde ve zamanlı yapılan bir tedavi bu hususta büyük bir etken olmaktadır. Patek tedavisinden önce iki sebepten fazla yaşayan hasta oranı %22 iken bugün bu oran %50 nin üstüne çıkmıştır. Patek ve Rattnof verdikleri istatistiklerde asit teşekkül ettikten sonra bir yıllık yaşama şansını %32, kanama ortaya çıktıktan sonra ise bu şans %28 olarak vermektedirler. Ölüm nedeni olarak koma, %35 kanama, %25 pnömoni, %10 karaciğer Ca., %10 böbrek yetersizliği, %11 olarak gösterilmektedir.

Hastalığın tedavisi hususunda pek çok ilaç ve cerrahi girişim kullanılmaktadır. Muting isimli araştırmacı Modern siroz tedavisinin şu esaslar dahilinde yapılması lazım geldiğini belirtmektedir (1).

- 1- Etiyolojik faktörler yok edilmelidir. Bu mümkün değil ise tedavileri cihetine gidilmelidir.
- 2- Yatak istirahati ve diğer,
- 3- Araya giren enfeksiyonların tedavileri,
- 4- Sirotik değişikliklerin ve yeni iltihabi hecmelerin durdurulmaları bunun için de :

- a) İmmüno-süpressif bir tedavi,
 - b) Kortiko-steroid tedavisi.
- 5- Portal hipertansiyon ve komplikasyonların tedavileri:
- a) Özofagus varis kanamalarının tedavisi.
 - b) Asitin tedavisi.
- 6- Diğer Terapötik tedbirler (Anabolizanlar, karaciğer ekstreleri ve hidrolizatları, Ess.amino-asitler).

M A T E R Y A L

Karaciğer sirozunun oluşmasında sosyal ve ekonomik faktörlerin büyük ölçüde etkili oldukları bilinen bir husustur. Bu bakımdan araştırmamızı yaptığımız güneydoğu anadoluda karaciğer sirozuna pek sık olarak rastlanmaktadır.

Güneydoğu Anadolu'da bir bölge hastanesi niteliğine kavuşmuş olan Diyarbakır Numune ve Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine yatarak tedavi gören hastalar içerisinde karaciğer sirozlu oranı %7 civarındadır. Bu rakam küçümsenecek bir oranı göstermemektedir. Buna karşın yabancı memleketlerdeki oran memleketine göre değişmek üzere %2-6 arasında değişmektedir (2). Bizim memleketimizde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Enstitüsünde ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılan araştırmalarda otopsi materyali siroz oranı ortalama olarak %4,5 bulunmuştur (36).

Görülmektedir ki Fakültemiz Hastanesinde klinikmen tezbit olunan siroz vakaları gerek memleketimizde bölgemiz dışındaki ve gerekse yabancı ülkelerdeki ensidansa nazaran oldukça yüksek değerler göstermektedirler. Hele siroz vakalarının %50 kadarınının post-mortem tesbit ve teşhis olunabilecekleri hususu da hatırlanacak olursa bölgemizdeki oranın daha da yükseleceği kolayca anlaşılır. Dolayısıyla Klinik ve laboratuvar çalışmalarımızda sirozu ve siroz ile alakalı bir takım problemleri kendimize sorun edindik.

Bu arada , karaciğer sirozunda idrar üropepsinojen miktarında ne gibi değişiklikler olduğu hususunun incelenmesini düşündük. Bunun için

1- Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine yatarak tedavi gören 50 karaciğer sirozlu (32 erkek 18 kadın) hastada.

2- 10 adet de normal kontrol şahsında tetkikimizi yaptık.

M E T O D

Hastaların idrarında üropepsinojen tayini için çeşitli metodlar vardır. Biz incelemelerimizi DIAGNEX BLUE Azuresin Diagnostic test (E.R.Squibb Sons, Inc. Nev York, N.Y 10022) ile yaptık Squibb Firma'sının 50 testlik paketi içerisinde:

- a) 50 adet DIAGNEX Blue Azuresin Diagnostic Test vardır. Bundaki küçük paketin içerisinde iki tablet bulunur. Büyük paket ise granülleri ihtiva eder.
- b) Paket içerisindeki bir şişede 100 adet 300 mgr. lık Ascorbic Acid kapsülleri vardır.

T E K N İ K : Test bitinceye kadar hastaya yemek yemesi yasaklanır. Eğer o esnada hastanın idrar yapmak ihtiyacı olursa idrar yaptırılarak özellikle sabah idrarı atılır. Diagnex blue azuresin diagnostic test içindeki ufak pakette bulunan iki adet ufak tablet bir bardak su ile yutulur. Bir saat sonra hastaya idrar yaptırılır ve bu idrarda atılır. Bundan sonra Diagnex Blue azuresin Diagnostic test içindeki büyük pakette bulunan granüller 1/4 bardak suya dökülerek iyice karıştırılır ve hastaya içirilir. Erimiyen granüller çiğnenmemelidir. Eğer bardakta granül kalırsa bunların bir parça su ile karıştırılarak içilmeleri gerekir. Granüllerin içiminden iki saat sonra hastaya idrar yaptırılır. İdrar hepsi temiz bir şişeye konulur idrar mavi renkli olabildiği gibi renksizde olabilir. Eğer renksiz ise dilüe %10 luk HCI kullanılır veya ısıtılarak okside edilmek suretiyle mavi renk oluşturulur. Bundan sonra hastanın yemek yemesine müsaade edilir.

Deney tüplerinin konulması için üç gözlü bir âlet vardır. Bundaki üç yerden ortadakine hastadan alınan idrar dan 10 cc. konulur. Bu tüpün sağında ve solunda 0.3 mgr. ve 0.6 mgr. Azuresin yoğunluklu idrar bulunur. Bunların herbi risinin içerisine 300 mgr. lık Ascorbic Acid kapsüllerin - den birer tane boşaltılır. Bundan sonra bir ışık kaynağı - nin önünde renk mukayesesi yapılır: Eğer test tüpündeki id rarin rengi, 0.6 mgr. konsantrasyonlu tüpten daha koyu ise test (+) demektir.

B U L G U L A R

Uygulamalarımızı İç Hastalıkları Kliniği'ne yatarak tedavi gören 50 hasta (18 kadın, 32 erkek) üzerinde yaptık. Sonuç olarak 17 hastamızda Diagnex Mavisii ile yapılan de- neyda idrarda üropepsinojen (+) , 33 hastamızda ise (-) o- larak bulundu.

Bu hususta bir fikir vermiş olmak için 10 âdet vaka mızı aşağıda zikretmekte fayda bulmaktayız:

VAKA : 1 .

Ş.İ. (Protokol No: 3503).

Şikâyeti: Karnındaki ağrı ve şişlik, kabızlık.

Bulgu : Batında serbest asit. Splenomegali. Kaslarda erime. Caput maedusa. Spider angioma. Asit, tran süda vasfında.

İdrar : Dansite, 1019. Sedimentte: 3-4 epitel hücresi. Ürobilinogen: + ..

Kan : Hb = %79.
KK = 3 700 000
BK = 6 700

K.C.Fonksiyon Testleri:

Thymol Bul.Testi: 8 Ü.
SGPT = 50 Ü.
Serum Bil: : Normal .

ÜROPEPSİNOJEN : (+) .

Teshis : Dekompanze Portal Hipertansiyon (Kriptojenetik siroza bağlı).

VAKA : 2 .

K.T. (Protokol No: 3461).

Şikâyeti : Karnında ağrı, şişkinlik, hazımsızlık ve halsizlik.

Bulgu : Batında serbest asit mevcut. Hepato-spleno megali var. Adale erimesi ile birlikte karın venöz kollaterallerinde artma dikkati çekiyor. Asit, transüde vasfında.

İdrar : Dansite, 1015. Ürobilinojen: + .

Kan :

Hb = % 68 .
KK = 3 469 000 .
BK = 6 700 .

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Thymol Bul. testi : 9 Ü .
SGPT = 50 Ü .

ÜROPEPSİNOJEN : (-) .

Teshis : Dekompanze Portal Hipertansiyon (Post-hepatitik siroza bağlı) .

VAKA : 3 .

S.C. (Protokol No: 2814) .

Şikâyeti : Karnındaki şişlik, ağrı ve melena .

Bulgu : Batın distansiyone. Serbest asit mevcut. Adalelerde erime var. Spider angioma. Spleno megali tesbit olunuyor.

İdrar : Sedimentte 2-3 lökosit, 1-2 eritrosit. Bilirubin: +, Ürobilinogen: +.

Kan : Hb. = % 70 .
KK = 3 440 000
BK = 3 500
Sed. = 30 mm/Sa .

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Thymol Bul.testi = 11 Ü .
SGPT = 50 Ü .

ÜROPEPSİNOJEN : (-) .

Teşhis : Dekompanze portal hipertansiyon (Post-hepatitik siroza bağlı) .

VAKA : 4 .

M.A. (Protokol No: 3404) .

Şikâyeti: Karın şişkinliği ve ağrı.Kuvvetsizlik .

Bulgu : Karında serbest asit mevcut.Adale erimesi ve venöz kollateral artımı ,spider angioma görülüyor.

İdrar : Densite, 1018 . Sedimentte 2-3 lökosit,1-2 epitel. Ürobilinojen:+ .

Kan : Hb. = % 80 .
KK = 4 470 000 .
BK = 5 000
Sedimentasyon: 33 mm/Sa .

Karaciğer Fonksiyon Testleri :

Thymol Bul.testi : 8 Ü .
SGPT : 40 Ü .

ÜROPEPSİNOJEN : (-) .

Teşhis : Dekompanze portal hipertansiyon(Sirotik süreç) .

VAKA : 5 .

Z.A. (Protokol No: 2239) .

Şikâyeti : Hematemez,melena .

Bulgu : Cilt soluk,anemik.Hepato-splenomegali mevcut.Hematemez ve melena .

İdrar : Dansite, 1016 . Sedimentte 3-4 lökosit, 5-6 epitel hücresi .

Kan : Hb. = % 45 .
KK = 2 120 000 .
BK = 5 300 .
Sedimentasyon : 86 mm/Sa.
Gaitada gizli kan: +++

Karaciğer Fonksiyon Testleri :

Thymol Bul.testi = 18 Ü .

SGPT = 80 Ü .

Serum bilirubin konsantrasyonu normal.
Kan proteinlerinde azalma var .

ÜROPEPSİNOJEN : (-) .

Teshis : Post-nekrotik siroz .

VAKA : 6 .

M.A. (Protokol No: 2442) .

Şikâyeti : Karın şişkinliği, nefes darlığı, konstipasyon ve kuvvetinde azalma.

Bulgu : Her iki akciğer kaidelerinde sesler azalmış, batında serbest asit var. Venöz kollateral dolaşım, karında artmış. Tibial gode bırakan ++ ödemi mevcut .

İdrar : Dansite, 1022 . Ürobilinojen: + .
Sedimentte: 3-5 epitel hücresi ;
1-3 lökosit .

Kan : Hb. = % 83 .
KK = 4 500 000 .
BK = 6 700
Sedimentasyon : 40 mm/Sa .

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Thymol Bul. testi = 8 Ü .
SGPT = 45 Ü .

Serumda indirekt bilirubin % 0.1 mgr. Kolesterol: % 360 mgr. Total lipid : % 800 mgr.
ÜROPEPSİNOJEN : (-) .

Teshis : Dekompanze Portal Hipertansiyon (Post-nekrotik siroza bağlı) .

VAKA : 7 .

M.A. (Protokol No: 1548) .

Şikâyeti : Karın şişkinliği, burun kanaması ve melena.

Bulgu : Batında serbest asit. Splenomegali, adalelerde erime, epistaksis ve melena . Batın mayii transüda vafında.

İdrar : Dansite ,1019 . Bilirubin: + . Ürobilinojen: ++ . Sedimentte 3-4 epitel hücresi.

Kan : Kayda değer önemli bir bulgu yok .

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Thymol Bul. Testi = 15 Ü .

SGPT = 70 Ü .

Total kan proteinlerinde azalma var .Serum bilirubin konsantrasyonu normal .

ÜROPEPSİNOJEN : (+) .

Teşhis : Dekompanze Portal Hipertansiyon (Kriptojenik siroza bağlı) .

KA : 8 .

Y.P. (Protokol No: 497) .

Şikâyeti : Karın şişkinliği, ağrı, ayaklarda ödem ve halsizlik .

Bulgu : Batında serbest asit .Hepato-splenomegali. Tibial ++ ödem .Batın sıvısında dansite 1009 ,Rivalta(-) .

İdrar : Dansite, 1020 , ürobilinojen ++. Sedimentte: 3-4 lökosit, 1-2 eritrosit ve tek-tük epitel hücreleri.

Kan : Hb. = % 80 .
KK = 4 360 000 .
BK = 4 100 .
Sedimentasyon : 13 mm/Sa .

Karaciğer Fonksiyon Testleri :

Thymol Bul. testi : 8 Ü .

SGPT : 40 Ü .

Serumda direkt bilirubin yok, indirekt bilirubin % 1 mgr.

ÜROPEPSİNOJEN : (+) .

Teşhis : Dekompanze portal hipertansiyon (Sirotik süreçte bağlı) .

KA : 9 .

N.C. (Protokol No: 2994) .

Şikâyeti : Karnında ağrı, şişkinlik ve genel kuvvetsizlik.

Bulgu : Karında serbest asit.Splenomegali.Karında venöz kollateralde artma .Tibial gode bırakan bir + ödem .

İdrar : Dansite, 1020. Bilirubin + , Ü-
robilinojen ++ .

Kan : Hb. = % 67 .
KK = 3 450 000 .
BK = 5 600 .

Sedimentasyon: 15 mm/Sa .

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Thymol Bul. testi = 9 Ü .

SGPT = 45 Ü .

Serumda indirekt bilirubin % 1,5 mgr.
Kan proteinleri normal. Asit sıvısı ,
transüda vasfında .

ÜROPEPSİNOJEN : (-) .

Teşhis : Dekompanze Portal Hipertansiyon (Sirotik
proçese bağlı) .

VAKA : 10.

A.Y. (Protokol No: 912) .

Şikâyeti : Karnında şişkinlik, ağrı, nefes darlığı, tibi-
al gode bırakan ++ ödem.

Bulgu : Karın bombe , karın üzerinde venöz kollate -
ral artımı dikkati çekiyor. Tibial bölgeler
ödemli. Kostal kenarı iki parmak geçen bir
splenomegali mevcut. Umbilikal herni görülüyor.
Asit sıvısında dansite 1012, Rivalta (-).

İdrar : Dansite, 1015 . Sedimentte 2-3 erit
rosit. Ürobilinojen ++, Bilirubin +.

Kan : Hb. = % 74 .
KK = 3 760 000 .
BK = 6 900 .

Sedimentasyon : 45 mm/Sa .

Karaciğer Fonksiyon Testleri:

Thymol Bul. Testi = 9 Ü .

SGPT = 24 Ü .

Direkt bilirubin % 0.6 mgr. İndirekt biliru-
bin % 0.1 mgr. Total protein % 5 gr. Albumin
2,8; Globulin 2,2 gr. olarak tesbit olundu.

ÜROPEPSİNOJEN : (-) .

Teşhis : Dekompanze Portal Hipertansiyon (Sirotik pro-
çese bağlı) .

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 10 şahısta ise idrarda Üropepsinojen (-) bulunmak suretiyle portal hipertansiyonlu hastalardan elde edilen bulgularla mukayese imkânı doğmuştur.

D İ S K Ü S Y O N

Bilindiği gibi:Pepsin,mide suyunda bulunan başlıca proteolitik enzimdir.Bu enzimin inaktif ön maddesi olan ve esas hücreler tarafından ifraz olunan pepsinojen,asid mili yöde,aktif pepsin haline çevrilir.Pepsin,molekül ağırlığı 35.500 olan bir proteindir. pH) 7'de irreversibl olarak denatüre olur.Pepsinojen kanda,doku sıvılarında bulunur ve idrarla itrah edilir.İdrardaki pepsinojene, "Üropepsin" denilir.Pepsinojen sekresyonu hemen daima,mide sekresyonunun ayrılmaz bir parçasıdır(37).

Pepsinojen başlıca iki şekilde salgılanır:

1- Bazal şartlardaki "bazal sekresyon":İnsanlarda bazal şartlarda pepsinojen devamlı olarak ifraz olunur.Bazal sekresyonda kolinerjik mekanizma en çok olmak üzere birlikte gastrin de rol oynar.

2- Çeşitli stimüluslara cevap olarak:Pepsinojen sekresyonunda esas itibariyle HCl ifrazında rol oynayan (vagal,antral ve intestinal) mekanizmalar rol oynarlar.Bunlar içinde vagal stimülasyon,insan dahil ,bütün canlı türlerinde pepsinojen sekresyonuna sebep olan en önemli ve kuvvetli mekanizmadır.Antral ve intestinal mekanizmaların insan midesinin pepsinojen sekresyonundaki yeri ve rolleri hakkında birbirine aykırı düşen çeşitli görüşler ve düşünceler vardır (37).

İdrarda üropepsinojen ilk defa 1861 yılında bulunmuş tur. Yapılan araştırmalarda idrardaki üropepsinojen ile mide salgısı arasında bir ilişki tesbit edilememiştir. Hastalarda gerek histamin ve gerekse pilokarpin ile yapılan stimülasyonla idrardaki üropepsinojen miktarında bir artma olmadığı gibi, atropin enjeksiyonu ile de bir azalma tesbit edilmemiştir. Ülserlilerde, adrenal-ve hipofizer hiperaktivitede, mental streslerde ve kortison kullanımında idrardaki üropepsinojen miktarında bir artma görülmüştür. Ülserlilerdeki artma, 1,5 ilâ 4 misli arasında değişmektedir. İdrara nasıl geçtiği kesin olarak bilinmeyen üropepsinojen, Addison ve Pernisiyoza'da bir azalma göstermektedir. Üropepsinojeni tek başına idrarda ölçmek çoğu kez yanıltıcı olabilir (38) .

Chachar ve ark. ları tarafından gastrik ülserli 36 âdet hasta üzerinde, Dureperidolin verildikten sonra yapılan incelemelerde, kortikoidlerin sonraki 3-4 gün sırasında 17-hidroksi-corticoidlerin ve 3-metoksit, 4-hidroksi mandelik ile birlikte üropepsinojende bir azalma tesbit etmişlerdir (39) Halbuki Mosora ve Boeriu'ya göre : Peptik ülserli hastalarda, eksakserbasyon fazında kan histamin seviyesinde bir yükselme olmaktadır. Bu sırada hastalarda yükselmiş bazal sekresyon bakımından midenin sekretuar ve enzimatik fonksiyonlarında bir fazlalaşma görülmektedir. Saat başına isabet eden serbest HCl konsantrasyonu ve pepsinojen seviyesi yükselmekte, idrarda fazla miktarda üropepsinojen bulunmaktadır (40) .

Bizim vakalarımızın ancak 1/3'ünde idrarda üropepsinojen (+) olarak tayin olunmuştur.

S O N U Ç

Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine yatarak tedavi gören 50 hastada (18 kadın, 32 erkek) idrar da üropepsinojen tayini yaparak bundan, dekompanze portal hipertansiyon teşhis edilmiş olan hastalarda gerek teşhis ve gerekse tedavi bakımından bir neticeye varmaya çalıştık. Literatür verilerini gözden geçirdik.

Literatür verilerine ve bizim elde ettiğimiz sonuçlara göre: İdrardaki üropepsinojen miktarına veya (+) olup olmamasına bakılarak dekompanze portal hipertansiyon vakalarında teşhis ve tedavi bakımından bir takım ip uçları elde etmenin mümkün olamayacağı kanısına varılmıştır.

L I T E R A T Ü R

1. Gürakar, M. : Karaciğer Hastalıkları 2. Altınova Matbaacılık limited Şirketi. İstanbul, 1973, 337-442 .
2. Sherlock, S. : Disease of the liver and biliary system. Fourth edition Alden and Mowsbray Ltd. London (1968).
3. Bockus, L.H. : Gastroenterologie. Volume 3 W.B. Saunders company, London, 1965, 87-378 .
4. Turney, C. : İnfeksiyöz Hastalıklara Yeni Bir Bakış: Hepatit Araştırma-4. İltiş 5 (1973) .
5. Sereny, G. : Portal fibrosis in alcoholic disease. Amer. J. Gastroent. 57/5 , 429-434 (1972).
6. Lalach, J., v. Oldershausen, H.F., Springer, E. : Der Einfluss oraler Alkoholzufuhr auf den Blutalkoholspiegel von gewohnheitstrinkern und Leberkranken unter verschiedenen alimanteren Bedingungen. Klin. Wschr. 50/15. 732-738 (1972) .
7. Santigo, C.M., Patron, M., Ribas, O.B. : Hepatic siderosis in cirrhosis. 11/5 531-446 (1971) .
8. Bianchi, L., Ohnacker, H., Beck, K., Zimmerli, N.M. : Liver damage in heat stroke and its regression A biopsi study. Hum. Pat. 3/2, 237-248 (1972) .
9. Delin, K., Welin, G. : Laxermedel och hepatit Lakartidningen. 69/49 . 4529-4534 (1972) .
10. Gascard, E., Picaud, R., Gallinier, L. : Hyperlipidemia anemia anemie hemolitique syndrome steatose hepatique chez Marseille med. 108/5 , 387-392 (1971) .
11. Kreuzer, W., Schueller, E.F., Schenk, Jr. W.G. : Hemodynamic studies of cirrhosis in the dog. Surg. Gynec. Obst. 135/1, 89-93 (1972) .
12. Laubenthal, F. : Zur Frage einer Leberschädigender Wirkung von carbennoxolon. Dtsch. med. Wschr. 97/36 , 1351-1354 (1972) .

13. Lucresio, T., Caporicci, D., Carlotto, M.: In tema die epati te lupoido e luposa-Rass. Ital. Gastroent. 15 /5-6. 253-272 (1972) .
14. Liehr, H., Grun, M., Leinweber, B., Kuhn, H.A.: Zur Frage der Leberparenchymschädigung und portalen hypertention bei granulomatöser hepatitis. Acta Hepatobleno (Stut) 18/4, 320-328 (1971) .
15. Meeker, Jr. W.R., Nighberg, E.J.: Associated cystic dilatation of intrahepatic and common bile ducts with Lau Laurence Moon biebl Bardet Syndrome. Amer. J. Surg. 122/6, 822-824 (1971) .
16. Morris, J.S., Htut, T., Read, A.E.: Scleroderma and portal hypertention Ann. Rheumdis. 31/4, 316-318 (1972) .
17. Otto, P., Krause, P.H., Jester, H.G.: Idiopathische portale hypertention. Med. Klin. 67/13, 447-451/1972 /
18. Spesivseva, V.G., Zaichikova, V.I., Rubin, M.P., Prokhorov, V.V.: The state of the liver patients with diabetes mellitus (According to data of scanning and punch biopsi). Klin. Med. 9/6. 109-114 (1971).
19. Stefanescu, D.T., Moagna, M., Teodorescu, M., Brucher, J.: Chromosome abnormalities in chronic active hepatitis. J. Clin. Path. 25/8, 705-707 (1972) .
20. Tada, S.S., Takashima, T.: Diffuse capillary hemangiomatosis of the spleen as a cause of portal hypertension. Radiology 109/1 63-64 (1972) .
21. Williams, C.N., Kaye, R., Baker, L.: Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism. Jb Pediat. 81/3, 493-500 (1972) .
22. Hegglin, R.: Differential diagnose innerer Krankheiten. Achte unveränderte Auflage, Georg-Thieme Verlag-Stuttgart, 1961 .
23. Schoen, U.: Budd chiari syndrom bei retroperitonealem neurinom. Dtsch. Med. Wschr. 97/9, 335-338 (1972) .
24. Wiennikowski, A.: Proba hipoprotrombinemii sprow okowanej w marskoszki w atrobry 23/11, 713-717 (1971) .

25. Mentesh, N.K.: Klinik Gastroenteroloji 2. Ege Üniversitesi Matbaası. İzmir, 1972, 291-373 .
26. Lukaszewicz, B., Wysocky, J., Worzy, J.: Zaburzenia poźucia barw polu widzenia u choryhna ostre zapalenie watroby. Klin. oczna 42/1a, 617-620 (1972).
27. Hall, R.R.: Hyperkalaemia following temporary occlusion of the portal ven and hepatic artery. Brit. J. Surg. 59/2, 125-128 (1972) .
28. Cookskey, W.G., Powel, L.W., Kerr, J.F., Bhalhal, P.S.: Cholestasis in active chronic hepatitis. Amer. Dig. Dis. 17 17/6, 495-504 (1972) .
29. Bianchi, L., Ohnacker, H., Beck, K., Zimmerli, N.M.: Liver damage in heat stroke and its regression A biopsi study. Hum. Pat. 3/2, 237-248 (1972).
30. Rutishauser, M., Egli, F., Wyler, F.: Juvenile leberzirrhose mit multi tublen arteriovenosen der lunge. Schweiz. Med. Wochenschr. 102/14, 514-517 (1972).
31. Elfstrom, J.P.: Pillerinduced icterus efter galloperation. Opusc. med. 17/4, 180-183 (1972).
32. Gitter, A., Heilmeyer, L.: Taschenbuch Klinischer Funktionsprüfungen. Siebente unveränderte Auflage. Gustav Fischer Verlag-Stuttgart, 1961 .
33. Bölükoğlu, M.A., Göksel, V.: Karaciğer fizyolojisi ve bağlica sendromları. Bornova, Ege Üniversitesi Matbaası, İzmir, 1967 (117-217) .
34. Gosselin, L.: Feature of the hyperlipidemia associated with infectious hepatitis in children. Rev. Europ. Etud. Clin. Biol. 16/8, 795-800 (1971) .
35. Kolmokov, V.N., Kuleba, V.A.: Cholinesterase activity of rabbit blood serum in the course of obstructive jaun jaundice. Vop. Med. Khimi 18/1, 40-42 (1972).
36. Nasuhioğlu, İ., Yıldırım, M.S.: Güney-Doğu Anadolu Bölgesinde (Diyarbakır ve çevresi) karaciğer vakalarının özellikleri, 2.2. 195-205 (1973).
37. Coggil, C.F., Shields, R.P.: Plasma arginase as a liver function test 81/4, 147-154 (1971) .

38. Zuckerman, A.J.: Laboratory investigations into the aetiology of human viral hepatitis. Brit. Med. Bull. 28/2, 134-137 (1972) .
 39. Chachaj, W., Cieslinska, A.: The effect of droperidol. Klin. Chor. Wewn. Ins. AM. 27/41 (1972) .
 40. Deineko, N.F., Shustval, N.F.: Some characteristics of the histamine metabolism. III Kaf. Ter. Ukrain. InstbUsoyer 50/11, 42-47 (1972).
-