

M. İ. Ho.
L. 017
D. 01
Dicle Üniversitesi
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

T. C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİYARBAKIR TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Kürsüsü

Kürsü Başkanı, Prof. Dr. İlhami Nasuhioğlu

KARACİĞER HASTALIKLARINDA
Serum Demir Seviyesinin Değeri

(İhtisas Tezi)

Dr. M. Salih Yıldırım

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	10036800
Tasnif No.	616.362 512 1973.

1973

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayf a:

Ö N S Ö Z	1
G İ R İ Ş	3
Karaciğerin Anatomisi	4
Anatomik Anormallikler	7
Ultra-Strüktür ve Bioşimi	8
Karaciğer Sirozu	13
Etyoloji	15
Patogenez	18
Patoloji	19
Klinik Tablo	21
Laboratuvar.....	25
Karaciğer Fonksiyon Testleri.....	26
Serum Demiri	37
Teşhis	47
Komplikasyonlar.....	47
Prognoz	48
Tedavi	48
M A T E R Y E L	49
M E T O D	50
Bulgular	53
Hipersideremi	57
M Ü N A K A Ş A	60
S O N U Ç	66
Ö Z E T	67
L İ T E R A T Ü R	68

Ö N S Ö Z

Diyarbakır Numune Hastahanesi eskiden bir vilâyet hastahanesi niteliğinde idi.Fakat 1969 yılında Diyarbakır Tıp Fakültesi kurulunca,diğer sağlık kuruluşları meyanında bu hastahane de Fakülte'nin emrine verilmiştir.O günden bu yana geçen üç-dört yıl gibi kısa bir devre içerisinde,fakülte mensubu olan hocalarımızın ve onların mesai arkadaşlarının, halka dönük ve halk için olan müsbet çalışmaları,Diyarbakır Numune Hastahanesini bir " Şehir Hastahanesi " olmaktan kurtarmış;bütün Güney-Doğu Anadolu'ya hitap eden bir "Bölge Hastahanesi" niteliğini almasını sağlamıştır.

Diğer klinikleri bir tarafa bırakalım;çünkü mevzuumuz dışında kalır.Sadece Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları polikliniğine, 1970-1973 yıllarına ait 45 ay içerisinde (31.979) hasta müracaatte bulunarak, bu hastalar gerekliliğine ayene ve tedavilerini yaptırmışlardır.

Yatırılarak tedavi edilen (7050) hastanın (502) tanesinde karaciğer sirozu teşhis olunmuştur.Yani hastahaneye yatırılarak tedavileri cihetine gidilen hastaların % 6,1'i sirozludur.Bu rakam, gerek yabancı memleketlerde ve gerekse ülkemizin diğer bölgelerinde siroz üzerinde yapılan tetkikler neticesinde elde edilen sayılara nazaran bâriz bir yükseklik göstermektedir.Başka bir deyimle bu demektir ki:Güney - Doğu Anadolu'da karaciğer sirozuna yakalanma daha fazladır.

Hal böyle olunca;karaciğer sirozu üzerindeki çalışmalarımızı muhtelif yönlü olarak yoğunlaştırdık.Yönlerden birisi bizi, " Karaciğer Hastalıklarında Serum Fe⁺⁺ Seviyesinin Değeri " üzerinde lüzumlu tetkikleri yapmaya götürdü.Ve

ben, bu hususu, kliniğimizde yatarak tedavi gören hastalarımızda kılı kırk yaran bir titizlik ve dikkatle inceledim.

Her zaman olduğu gibi; bu ilmi çalışmamda da bana yol gösteren, her türlü yardımlarını esirgemiyen değerli Hocam Sayın Prof. Dr. İlhami NASUHİOĞLU' na, çalışmalarımı büyük bir titizlikle denetleyen Sayın Hocam Doç. Dr. Nedim Çobanoğlu' na ve Doç. Dr. Sıtkı Göral' a sonsuz teşekkürlerimi sunmayı ödenmesi mecburi bir vazife bilirim.

Diyarbakır, 10. Aralık. 1973

Dr. M. Salih Yıldırım .

G İ R İ Ş

Hiç şüphe yoktur ki, karaciğer hastalıklarına yakalanan şahıslar üzerinde, gerek memleketimizde ve gerekse, daha geniş mânâda, dünyanın birçok ülkelerinde pekçok sayıda ilmi çalışmalar yapılmış ve kıymetli neticeler elde edilmişlerdir.

Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları poliklinik ve kliniğine müracaatte bulunan hastalar arasında karaciğer hastalarının fazla sayıda bulunmaları, beni bazı noktalar üzerinde düşünmeye ve bu hususların araştırılmaları için çalışmaya sevketti. Acaba:

- a) Karaciğer parankim hücrelerinin akut dejeneresansının söz konusu olduğu hastalıklarda serum Fe^{++} seviyesinde ne gibi değişiklikler olmaktadır ?
- b) Serum Fe^{++} seviyesi değişiklikleri, akut hepatitlerin intrahepatik ve ekstrahepatik kolostatik tiplerinin ayırıcı teşhisinde söz sahibi midirler ?
- c) Kronik hepatitlerin akut eksaserbasyonlarında serum Fe^{++} seviyesinde bir değişiklik olmakta mıdır?
- ç) Serum Fe^{++} seviyesine bakarak, bir hepatitin kronikleşmeye olan meyli hakkında konuşabilir miyiz ?
- d) Ve yine serum Fe^{++} seviyesinin durumuna bakarak, yaptığımız tedaviden hastanın istifade durum ve derecesini kestirmemiz mümkün müdür ?

Zihnimde beliren bu soruların cevaplarını verebilmek için yaptığım ilmi çalışmaların inçeliklerine ve elde ettiğim bulguların analiz ve sentezine girmeden önce, mevzuun iyice kavranabilmesi için, kısaca da olsa, insan karaciğerinin etüd edilmesinde fayda mülâhaza etmekteyim.

KARACİĞERİN ANATOMİSİ

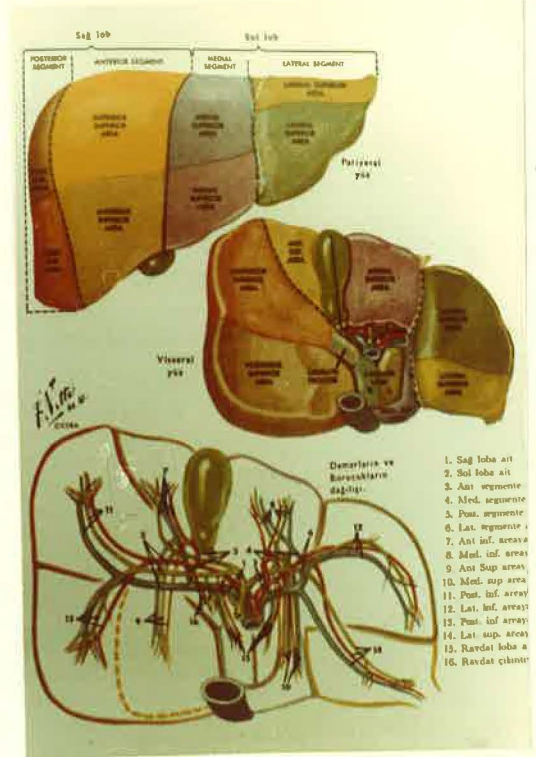
Karaciğer, insan organizmasında, karın boşluğunun üst tarafında, diyafragmanın altında, sağ hipokondriumun büyük bir kısmını doldurur ve sol hipokondriuma kadar uzanır. Bu suretle sağ epigastrium boşluğunun bir kısmını da işgâl etmiş olur. Karaciğerin sağ ve sol olmak üzere başlıca iki lobu vardır. Her iki lob da bir çok segmentlere ayrılmışlardır (Resim:1). Bunlar çok frajildirler; herhangi bir travmaya maruz kalacak olurlarsa kolayca parçalanırlar.

İnsan organizmasının en büyük bezi olan karaciğer, tartı itibariyle, erişkin ağırlığının 1/50'i kadar, yani 1 200-1 500 Gr. dır. Halbuki çocuklardaki nisbet, 1/18'dir. ve bunlarda karını dolduran, kolayca palpe edilen büyük sol lobdur.

Karaciğer, şekil itibariyle, bir piramide benzer; tepesi, Xyphoid'e doğru uzanır; üst kenarı, sağ meme ucuna kadar yükselir.

Erişkinde sağ lob, sola nazaran 1/6 kadar daha büyüktür. Çocuklardaki oran ise, 1/3'dür.

Karaciğerin üzerini, 50-60 mikron kalınlığında fibröz



Resim:1. Karaciğerin Loblara ve Segmentlere ayrılışı .

bir kapsül örter.Buna, "capsula fibrosa Glissoni" denir.Organın hilusunda bu kapsül kalınlaşarak buradan içeri girer ve bölmeler halinde organı loblara ayırır.Loblar arasından da,ilerliyerek en küçük üniteler (lobuluslar) aralarına kadar fevkâlade incelererek yayılır.Bundan dolayıdır ki, kapsulanın soyulması yahut kaldırılması mümkün değildir.

Karaciğer,üç yer dışında tamamıyla periton ile kaplıdır.Açık kalan kısımlar şuralardır:Vena Cava İnferiör 'ün sağ kenarı,Vena Cava İnferiör'ün alt kısmı ve bir de safra kesesinin altıdır.

Karaciğer,karın boşluğu içindeki pozisyonunun devamlılığını,peritoneal bağlar ve karın adalelerinin tonüsü ile oluşan intra-abdominal basınç ile korur ve tekadi ettirir.

Karaciğer,hem arteriel ve hem de venöz kanla beslenmektedir. Çünkü:Vena Porta,barsaktan ve dalaktan venöz;arteria Hepatica ise, Coeliac axis'den arteriel kanı getirmektedirler.Bu her iki damarın da karaciğere giriş yeri,Porta hepatis'dir;buradan girdikten sonra,her ikisi de kollara ayrılarak sağ ve sol loblara girerler.Vena Porta ve 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 saf ralarını taşıyan kollar, iki dal halinde karaciğeri hilusundan terkederler.Organa giren V.Porta ile A.Hepatica ve çıkan safra yolları ve lenfa damarları,hepsi bir arada,lobuluslar arasında seyrettikleri halde, Vena Hepatica isimli başka bir venin kolları burada değil,karaciğer parankim dokusu içinde ayrı bir yol tutar ve Vena Cava İnferiör(Caudalis)'a açılır.Bu sonuncuların çevresindeki bağ dokusu da ha da azdır.

A.Hepatica,karaciğerin besleyici damarıdır.Daha önce de söylendiği gibi,V.Porta'ya arkadaşlık ederek aynı yollar

dan geçer. Lobulusların çevresine gelen A. Hepatica dalları , kanını sinüzoidlere verir. Bazı kolları da doğrudan doğruya Vena Centralis'e ağızlanırlar. Böylece lobulusun iki yerinde arterio-venöz anastomoz husule gelmektedir: Biri sinüzoidler de; diğeri de V. Centralis'dedir. Karaciğer hücre kordonları biribirlerinden sinüzoidlerle ayrılmışlardır. Bunların lobulus içerisindeki seyirleri intizamsızdır. Sinüzoidler, biribirleriyle her istikamette anastomoz yapmak suretiyle bir retikü lum meydana getirirler.

Vene Centralis veya Intralobularis, lobulusun ortasında bulunur. Vena Porta ile Arteria Hepatica kollarından gelen ve çoğunlukla sinüzoidlerden geçen kan, Vena Centralis'de toplanır. Vena Centralis'ler biribirleriyle sublobüler veya toplayıcı venaları meydana getirirler. Sublobüler venler birleşerek, Vena Hepatica'yı meydana getirirler. Vena Hepatica, Vena Cava Caudalis'e ağızlanır. Karaciğer sinüzoidlerinin hepsi birden kanla dolmazlar; buradaki dolaşım, intermittent'dir. Bazı lobuluslardaki sinüzoidlerden kan geçtiği halde, bazıları tammamiyle istirahat halindedirler ve sadece eritrositlerle doludurlar. Bazıları da bu esnada tamamiyle boşurlar. Sinüzoid lumenlerinin değişik genişlikleri ve duvarlarındaki sfinkterler, miktar ve akış sür'ati bakımından kan dolaşımını ayarlamaya hizmet ederler.

Karaciğerin lenfa yolları, yüzeyde ve derinde olmak üzere iki bölgededirler. Yüzeyel olanlar, Glisson kapsülü altında zengin bir ağ meydana getirirler. Derinde bulunanlar ise, bağ dokusu şeritlerinde ve portal sahalarda, bilhassa damarlar ve safra yolları çevrelerinde lenfa kapillerleri halinde başlarlar, gittikçe büyüyen damarlara ve safra yollarına uyarak büyüyen lenfa yollarını teşkil ettikten sonra, hilusta karaciğeri terkederler. Diyafragmanın alt ve üstündeki Vena Cava İnferiör etrafında bulunan lenfa düğümlerine ağızlanırlar. Lobuluslar içinde lenfa yollarının bulunup bulunma

dıkları hususu, henüz halledilmiş değildir; münakaşalıdır.

Karaciğerin sinirleri, "Flexus hepaticus" dan gelmek tedirler. Bu plexus'u, T 7 - 10 sempatik sinirler (Flexus solaris), sağ ve sol N. Vagus telleri (Parasempatikler) ve sağ N. Phrenicus meydana getirirler. Bunlar da karaciğer hilusun- dan girerler, bağ dokusu şeritleri içerisinde damarları takip ederek lobuluslara ulaşırlar. Sinirlerin de lobuluslar içeri- sindeki varlıkları şüphelidirler.

Safra kesesi, sağ lobun altında ve sağ portal ven hiza- sında bulunur.

ANATOMİK ANORMALLİKLER

Accessory-Lob: İnsanlarda; karaciğerin alt tarafında teşekkül etmiş olabilir. Bugüne kadar, buna benzer (16) vak'a tarif edilmiş bulunmaktadır. Klinik olarak hiç bir belirti vermez; dolayısıyla de klinik bir kıymeti yoktur. Ancak operasyon ve otopsi esnasında tesbit edilebilmektedir. Çok nâdiren göğüs boşluğunda olduğu da görülmüştür.

Accessory-Lob, ayrı bir Vena Porta'ya, Arteria Hepatica'ya ve safra kesesi ile safra kanallarına sahip olabilir. Bazan bu lob, torsiyona uğrayacak olursa, mecburen cerrahi müdahale icap edebilir.

Riedel-Lobu: Oldukça sık rastlanan bir anomalıdır. Karaciğerin sağ lobunun altından Riedel-Lobu, bir dil gibi uzanır. Kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla tesadüf edilmektedir. Sağ hipokondriumda olduğu zaman, diyafragma hareketi ile yer değiştirerek mobil bir tümör intibasını verebilir. Bazan ise, Riedel-Lobu, sağ fossa iliaca'ya kadar iner ve o zaman hem bir tümör sanılabilir, hem de mobil sağ böbrek ile karışır. En iyi ve kat'i teşhis, Scanning ile mümkün olur. Fakat unutmamak lâzımdır ki, Riedel-Lobu'nun patolojik bir mânâsı yoktur.

Elbise Çizgili (Korsa) Karaciğer: Böyle karaciğerde sağ lob üzerinde, birbirine paralel 1 - 6 oluk bulunur. Otopsi materyalinde % 7 oranında bu şekil karaciğere tesadüf edilmiştir. Genellikle kadınlarda rastlanma oranı daha fazladır. Kanaat odur ki, sağ lob üzerinde görülen oluklar, hipertrofiye olan interkostal adalelerin baskıları ile husule gelmektedirler.

Sol Lob Atrofisi: Pek nâdir bulunan klinik bir varyasyondur. Sol lob küçülmüş, kapsülü büzülmüş ve fibrosis teşekkül etmiştir. Histolojik olarak portal mesafeler üst üste gelmiş olarak görülürler. Sebep, genel olarak portal venalardaki bozukluklardır. Bu durum, doğuştan olabildiği gibi, akkiz de olabilir. Ductus venosus tıkanır ve bu suretle sol lob için lüzumlu oksijen temin edilemezse, bu lobda dejeneresans başlar. Başlıyan dejeneresans, daha sonraları erişkin yaşlarında da devam edebilir. Bu şekildeki bir tıkanma, malign akciğer proçesleri sebebiyle de olabilir. Keza hepatik arter ve safra kanalı tıkanmaları da sol lob atrofisinin sebebi olabilirler.

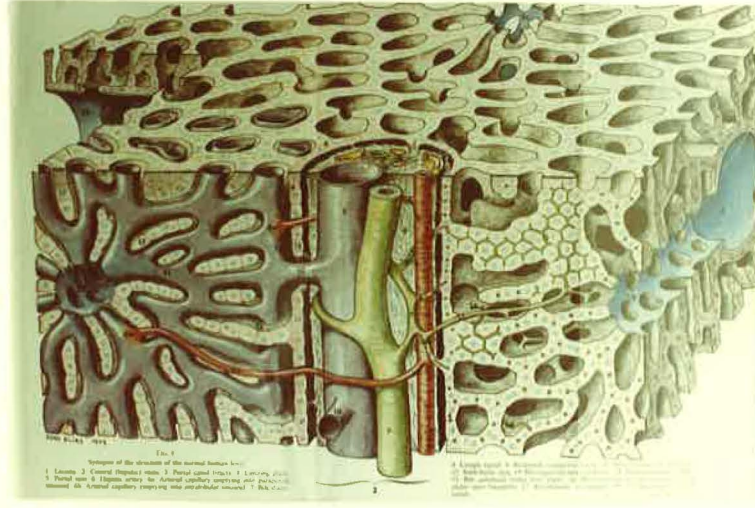
(A) KARACİĞER PARANKİM HÜCRELERİNİN
ULTRA STRUKTURU VE BİYOŞİMİSİ

Kiernan, 1833 yılında ilk defa olarak domuz karaciğeri nin yapısını tetkik etmiye muvaffak olarak, karaciğerde morfolojik ünit olan "Lobül Sistemi" ni tarif etmiştir. Daha sonraları elektron mikroskobundaki ve histoşimik muayene usullerindeki ilerlemeler, karaciğer parankim hücrelerinin yapıları ve fonksiyonları hakkındaki eski klâsik bilgilerimizin çoğunu tamamen değiştirmiştir. Parankim hücreleri dediğimiz karaciğerde ki o tip hücrelerin aslında epitel hücreleri oldukları anlaşılmıştır. Bugün, karaciğer içindeki hücreler üç esaslı grupta incelenmektedirler (Resim:2).

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) Kupffer Yıldız Hücreleri (Sinüzoidlerdeki makrofajlar).
- b) Lipocyt Hücreleri (Sinüzoidlerdeki Disse aralıkları - rında bulunurlar).
- 3- Bağ Dokusu Hücreleri:
- a) Fibroblastlar,
- b) Elâstik ve Kollajen lifler (Fasern).



Resim:2. Karaciğerin İnce Strüktürel Yapısı.

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 Kupffer hücreleri en önemlileridirler.

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

- a) % 80 Parankim hücreleri,
- b) % 16 Kupffer hücreleri,
- c) % 4 Diğer hücreler.

Yine bu araştırmacıya göre, karaciğerin en küçük fonksiyonel ünitesine, (Hepaton) denilmektedir.

Karaciğer hücresi hem harici görünüşü, hem de içindeki organellerin (partiküllerin) tanzimi bakımından diğer organizma hücreleriyle, g^udde hücrelerinden büyük farklar arz^etmektedir. Karaciğer hücrelerinin bu özel yapısı, bu organın 3 esas fonksiyonunu karşılayabilecek bir topografiye sahiptir. Bu organın üç esas fonksiyonu şunlardır:

- 1- İntermediyer Metabolizma,
- 2- Ekskresyon,
- 3- Depolama .

Karaciğer hücre grupları, aslında birbirlerinden kesin olarak ayırd edilemeyen dört strüktürel sistem içinde dağılmışlardır:

- 1- Parankima sistemi (K.C.hücreleri),
- 2- Drenaj sistemi (Safra kanalikülleri),
- 3- Kan Damarları Sistemi ,
- 4- Retikülo-endotelial sistem(R.E.S. = Müdafaa ve depolama).

Karaciğer Hücresinin Organelleri:

Hücrenin içinde metabolik olayları başaran mebzul bulunan spesifik organeller vardır. Bundan başka karaciğer hücresinin büyüklüğü; karbonhidrat, protein, yağ ve vitaminler gibi pek çok sayıda hayat için lüzumlu maddelerin depo edilmesine müsaittir.

Hücrelerin kan akımına bakan taraflarında, yanyana dizilmiş sayısız girinti ve çıkıntılardan ibaret Mikrovilli'ler bulunurlar. Barsak villi'lerine benzetilen bu çıkıntılar hücrenin rezorbe edici sathını ziyadesiyle genişletmiye 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. Porta'nın nihai uçları olan sinüzoidler arasında bulunur ve bir nevi endotel fonksiyonu (R.E.S.) icra ederler. Dis sé mesafesi denilen kapiller aralık, Kupffer yıldız hücrele-

ri sistemi ile parankim hücreleri arasındaki kapiller yarıktan ibarettir. Evvelce bir kısım otörler tarafından münakaşa mevzuu olan Dissé mesafesinin mevcut olduğu bugün, elektronik mikroskop yardımı ile tamamen ispat edilmiştir. Dissé mesafesindeki kanın akım hızı oldukça yavaşlamış bulunduğundan, kan ve hücre arasındaki madde mübadelesi gayet rahat ve yeterli derecede olur.

Safra Kapillerleri: Bunlar, birbirine komşu iki karaciğer hücrelerinin birbirleriyle temas eden dokunma yüzeyleri arasında ince borucuklar halinde başlarlar. Karaciğer hücrelerinin, düzgün satırlı cidarlarından safra kanalcıklarının lumenine doğru pek çok sayıda mikrovilliler uzanırlar. Safra kapillerlerinin iki yanında (Desmosom) lar bulunurlar. Bunlar, hücre membranının iç tarafında bulunan hudutları belli kalınlasmalardır.

Hücre Nüvesi: Burada ince bir örgü şeklinde tanzim edilmiş olan chromatin ile hücrenin gen ihtiva eden materyali bulunur. Çekirdek şimik olarak "Desoxy-ribo-nucleo-protein" den müteşekkildir. Çekirdeğin chromatin ağı içinde bir veya birkaç çekirdek cisimciği bulunur.

Mitochondriumlar: Her bir karaciğer hücresinde sitoplazma içinde, sayıları iki bini bulan çok sayıda mitochondriumlar bulunurlar. Bunlar çift konturlu olup, hücre teneffüsü, yağ asitleri oksidasyonu ve üre hazırlanması gibi bazı oksidatif ve metabolik hadiseler için birer "reaksiyon odası" vazifesi görürler. Enerji veren sayısız proçesler, reaksiyon odası dediğimiz mitochondriumlar içinde olurlar. Bu proçeslerin en önemlisi oksidatif fosforlanmasıdır. Fosfolipidlerden çok çok zengin olan mitochondriumlar, cytochrom-oxydase ve succin-oxydase gibi teneffüs fermentlerinden de çok zengindirler. Bu enzimler yağ asitleriyle Krebs siklusunun ara ürünlerini okside ederler. Bu olaylar sonucu burada açığa çıkan ve kullanılmaya hazır bir vaziyette bulunan enerji, enerjisi fazla olan adeno-

sintrifosfat gibi fosfatlara çevrilir.

Endoplazmik Reticulum :Karaciğer hücresinin bu elemanı,hücrenin büyük bir kısmını işgâl edip,hem dışarıda sinüzoidler ve Dissé mesafesi ile hem de içeride hücre nüvesi ile irtibat halindedir. E.Reticulum bu bakımdan özel bir yapıya sahiptir.Bu yapı,kanallar ve balon şeklinde yuvarlak oluşumlar dan ibarettir.Bu yuvarlakların mikrozomlara tekabül ettiği ve ya Mikrozomların bu yuvarlak granülalardan teşekkül ettiği söylenmektedir.

Mikrozomlar: Kolesterolin sentezi,drogların ve diğer substansların detoksikasyonu ve bilirubinin konjugezonu mikrozomların içinde husule gelir.Mikrozomlar glikojen yıkımına ve yapımına da iştirak ederler.Mikrozomlardaki glikoz-6-fosfataz noksanlığı bir nevi glikojen depo hastalığına sebep olur.Kanserijen maddelerin veya boyaların karaciğer hücresi üzerine kötü etkilerinin mikrozomların yapısı ile ilgili olduğu bildirilmektedir.

Lizozomlar:Bunlar,hücre içinde bulunan ve enzim taşıyan sitozomlardır.Elips şeklindedirler.Lipoproteinlerden ibaret basit bir zarları vardır.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 substanslar da burada depo edilirler.

Hücre Plâzması:Buraya kadar saydığımız bütün bu organellerin arasında bulunan plazma,homojen değildir.Glikojen,yağ ve diğer çeşitli substanslardan ibaret sayısız granülalar ihtiva eder.

Kuppfer Hücreleri:Bunlar,girintili çıkıntılı bir çekirdek ve pek az sayıda mitokondriumlar ve lizozomlar ihtiva eden, satırları gayri muntazam uzunca teşekküllerdir.Bu hücrelerin içinde fagositer elemanlar da bulunurlar.

Karaciğerin morfolojisini bu şekilde özet olarak inceledikten sonra, Karaciğer Sirozu'nu da kısaca gözden geçirmek faydalı olacaktır.

9 KARACİĞER SİROZU

Tarihçe:İlk defa,Milâttan 300 sene kadar önce Erisistratus von Alexandrien organizmada su tutulması ile birlikte taş gibi sert bir karaciğerin varlığından bahsetmiştir (38).

1685'de Jhon Browne,karaciğerin büyümesine dikkati çekmiş; 1793'de de Matthew Baille,karaciğer tümöründen siroz olduğunu söylemiştir (12).

Cirrhosis tâbiri ilk defa 1819 yılında Laënnec tarafından kullanılmıştır.Bu terim, yunanca turuncu renk mânâsına gelen "Kirrhos" kelimesinden alınmıştır(96).Daha sonraları, Rokitansky karaciğer bağ dokusunun enflamatuvar değişikliği sonucu siroz geliştiğini ifade etmiş olup,bu husus başka otörler tarafından da desteklenmiştir (12).

Tarif ve Sınıflandırma:Siroz,muhtelif otörler tarafından çeşitli şekillerde tanımlanmıştır:

Mac Callum:"Siroz,dokunun sikatrize olmasıdır." demiştir.

Moor ve Karsner'e göre siroz:Karaciğerin diffüz,kronik,progressif enflamasyonu ve bunu takip eden fibrosis ile parankim destrüksiyonudur.

Malloryi kısaca:"Siroz,karaciğerin skleroze olmasıdır" diye tanımlamıştır (12).

Gall ise: Siroz,der, parankimal nekroz veya sürüp giden iltihaptan ileri gelen,karaciğer içinde ileri derecede yayılmış bir fibrosisten ibarettir.

Bugün en çok tutulan tanım, Rössle'ninkidir.Rössle sirozu,paranşimal hücre harabiyeti,yeni fibröz doku teşekkülü ve parankimanın rejenerasyonu ile birlikte seyreden bir hastalıktır,diye tarif etmiştir (12,38,96).

Sirozun, bütün otörler tarafından kabul edilen ve tenkid dışı kalan bir sınıflandırması henüz bugüne kadar yapılamamıştır.

Flessinger, bir zamanlar sirozu, asitojen ve non-ikterojen olarak ikiye ayırmıştır(96).

Bockus ise bu hastalığı Portal, Toksik ve Biliyer Siroz diye üç grupta toplamıştır (12).

Sherlock da sirozları anatomik olarak yine üçe ayırmaktadır: 1- Portal, 2- Biliyer, 3- Post-nekrotik siroz(96).

Dr. Peter Schever isimli otör ise sirozların sınıflandırılmasında tesbit ettiği anatomik nodülleri kriter olarak almıştır: 1- Makro-nodüler siroz, 2- Mikro-nodüler siroz, 3- Mikst-siroz.

1956 yılında toplanan V. Pan-Amerikan Gastro-Enteroloji Kongresi'nde sirozların morfolojik, etyolojik ve fonksiyonel olarak ayrılımlarının uygun olacağı teklif edilmiştir. Buna göre:

I- Morfolojik Tasnif:

a) Portal, b) Post-nekrotik, c) Biliyer .

1- Ekstrahepatik safra kanalı tıkanması ile ,

2- Ekstrahepatik safra kanalı tıkanması olmadan .

II- Etiyolojik Tasnif:

a) Malnütrisyon ,

b) Etil-alkol etkisi ile,

c) Viral hepatit,

ç) Kalb yetersizliği,

d) Hemokromatosis,

e) Konjenital sifilis,

f) Ekstra-hepatik safra kanallarının tıkanmaları.

III- Fonksiyonel Tasnif:

a) Karaciğer hücrelerinin yetersizliği: (Sarılık, asit, koma, serum albümininde azalma ve protrombin noksanlığı).

b) Portal hipertansiyon : (Splenomegali, özofagus varisile-

ri,portal basıncın yükselmesi).

c) Hastalığın aktivitesi:(İlerlediği,gerilediği,değişmediği)(96).

Bunlardan özellikle etyolojik tasnife, şimik hepatotoksik ajanları,konstitüsyonel faktörleri ve bir de bu sebeplerden hiç birisi olmadan husule gelebilen Sherlock'un "Cryptogenik"sirozlarını katmak istiyoruz(12).

E T Y O L O J İ

Fek çok faktörün karaciğer sirozunda etken oldukları bilinmektedir. Bunlardan en çok itham edilenler:Malnütrisyon ve viral hepatitlerdirler (12,38,112).

Malnütrisyon:Eksperimentel çalışmalar,diyet tatbiki ile karaciğerde yağlanma ve nekroz meydana gelebileceğini göstermişlerdir(96).

Best ve ark. 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.

Bununla beraber,siroz ile karaciğer yağlanması arasında sıkı bir münasebet olduğunu göstermek her zaman mümkün olamamıştır.

Leevy isimli müellif, etyolojik faktörlerin yağlı karaciğeri siroza dönüştürdüğünü iddia etmiştir (12).

Dubin ise,fazla miktardaki yağın,insan karaciğerinde , fibrosise sebep olmadan toplanabileceğini göstermiştir(96).

Sherlock da,karaciğerde başka patolojik değişiklikler olmaksızın yağlanmanın tek başına siroza sebep olamayacağına inanmaktadır.

O halde karaciğer yağlanması, sirozun meydana gelmesin de mutlak şart değil, ancak önemli bir risk faktörüdür.

ALKOL: Siroz ile alkol arasındaki ilişki, eskidenberi dikkati çekmekte ve bu ilişkinin alkolün kullanılış süresi ve kalitesi ile yakından ilgili olduğu bilinmektedir (101).

Ratnoff ve Patek isimli müellifler yaptıkları çalışmalarda, kendi serilerinde, % 20-85 oranında alkolün etkisini tesbit etmişlerdir. Yapılan başka bir incelemede de alkolik olanların, alkol almayanlara nazaran 6 misli daha fazla siroza yakalandıkları belirtilmektedir (96).

Kalk isimli otör, alkolik yağlı karaciğerin, alkol alınmasına son verildiği takdirde lezyon itibariyle geriliyebileceğini kaydetmekte ve karaciğerdeki değişiklikleri üç grupta mütalea etmektedir (12).

- 1- Yağlı karaciğer,
- 2- Kronik yağlı karaciğer,
- 3- Siroz .

Kalk, 526 vak'alık bir seride yaptığı incelemelerde : Vak'aların % 37'sinin 1.gruba, % 14'ünün 2.gruba, % 15'inin 2. ve 3.gruba ve % 12'sinin de 3.gruba dahil olabilecek durumda olduklarını tesbit etmiştir

Başka bir araştırmacı da, kronik alkoliklerde % 10-30 oranında siroz beklenmesi lâzım geldiğine işaret etmektedir (61). Fakat bugün alkolün, ancak kifayetsiz bir beslenmeyle beraber olduğu takdirde siroz husulünde etken olabileceği kabul edilmektedir (12,38,57,96). Alkolün zararlandırıcı etkilerini şöylece özetlemek mümkündür:

- 1- Malnütrisyonu sebep olmak,
- 2- Hepatotoksik etki göstermek,
- 3- Yağ asitleri sentezini stimüle etmek ve depolardaki lipidlerin nakillerinde değişiklikler yapmak,
- 4- Pankreas fonksiyonlarını bozarak proteinlerin parçalanmalarına mani olmak.

VİRAL HEPATİT:İster infeksiyöz,ister serum hepatiti olsun , bunların her ikisi de,genellikle, "viral hepatit" olarak tanımlanırlar.Her iki hastalıkta da etyolojik ajanı,doku kültürü veya diğer metodlarla bir laboratuvar çerçevesinde göstermek için yapılan çalışmalar müsbet bir neticeye varamamışlar ve bunların viral bir etyolojiye malik oluşlarının ispatı,ancak, gönüllü insanlarda yapılan bir takım deneylere münhasır kalmıştır.

Bu bakımdandır ki;Avustralya antijeninin keşfi büyük bir önem taşımaktadır.Çünkü bu,serum hepatiti virüsünün mevcudiyetine güzel bir işarettir.

Genel istatistik verileri,karaciğer sirozunun etyolojisinden % 7-14 oranında viral hepatitin sorumlu olduğunu göstermektedirler.Sherlock'un serisinde bu oran, % 33-35;Eppinger'in serisinde % 12-14;Howand ve Watson'un serisinde ise % 17'dir (12,38,94,57,96,112).

Frandis isimli bir otör de,karaciğer sirozunun etyolojisinde herpes hominis'e bağlı adult fulminant hepatitin ve massif karaciğer nekrozunun rol oynayabileceğini iki makalelik bir neşriyatla teyit etmiştir (32).

DIĞER SEBEFLER: olarak metabolik faktörler,çeşitli infeksiyon ajanları,paraziter infestasyonlar,hepatotoksik ajanlar,diabetes mellitus,tirotoksikosis ,güneş çarpması,safra yolları obstrüksiyonları,kollajen doku hastalıkları,neoplazmalar,kromozom anomalileri sayılabilirler (11,26,34,54,58,67,64,57,73,77,83,106,107,108,117,47,99,116).

× Bütün bunlara rağmen,bugün bile,etyolojileri bilinmiyen sirozların yüzde oranı bir hayli yüksektir.Sherlock,"Kryptojenik 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 hâlen az bilgiye sahip bulunmaktayız. Bir kısım araştırmacılar, sirozun bağ dokusunun iltihabi bir dejenerasyonu olarak başladığını, diğer bir kısım müellifler ise ilkönce karaciğer parankimasında bir harabiyetin meydana geldiğini ve bunu takiben de bağ dokusunun iltihabi reaksiyonunun başladığını iddia etmektedirler.

Rössle sirozun teşekkülünde hem bağ dokusunun iltihabi reaksiyonunun ve hem de parankim harabiyetinin rolü bulunduğunu ileri sürmektedir (12, 96). Siroz, farklı etyolojik faktörlerin etkisiyle meydana gelebildiğine göre, patogeneze de pekâlâ farklı olabilir.

Her şeyi bir tarafa bırakalım, bazı vak'alarda paransim hücrelerindeki nekrozun, sirozun başlangıç lezyonu olduğu bir hakikattir. Bu ilk lezyon ve daha sonra kan teminindeki zorluğun husule getirdiği oksijen noksanlığı, karaciğer hücrelerindeki enzimatik reaksiyonları bozarak harabiyetin ilerleyici bir şekil almasına sebebiyet verirler.

Herkes tarafından kabûl edilmemekle beraber, karaciğer yağlanması "ilk hadise" olduğunu kabul edenler de mevcuttur (38).

Hepatik fibrosis, karaciğer sirozunun karakteristik manzarasıdır; fakat bunun teşekkül tarzı, tam olarak aydınlatılmamıştır. Bağ dokusu çoğalmasının, harabiyete uğrayan hücrelerin hemen yanından başladığı ve retiküler liflerin kondansasyonuna yardımcı bir faktör gibi rol oynadığı zannedilmektedir (12).

Mac Donald, fareler üzerinde, az proteinli bir beslenme ile yaptığı tecrübelerden sonra şöyle bir görüş ortaya atmıştır: Hücre şişmesi, portal ven ve santral ven arasındaki kan

ve lenf akımının tıkanmasına sebep olur.Böylece;ilk reaksiyon,venlerdeki endotel proliferasyonu şeklinde görülür. Bu proliferasyon,her iki ven arasında yeni yeni bir takım kanalların teşekkülünü sağlar. Bu kanallar sonradan tıkanırlar ve fibröz bant şeklini alırlar.Bantlar da parankim hücrelerini sıkıştırdıkları için iskemi ve nekroza sebep olurlar (12).

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 ilâveten;normalde kan damarlarının arasındaki intizamın tamamen bozulmasına da yol açar.Bu şekilde küçük portal retiküller,tedricen kapanarak, karaciğer hücrelerinin, kandan mahrum kalmalarına sebep olurlar.

Rejenerasyon hâdisesi ilerledikçe,rejenerasyon nodülü büyür.Neticede;yeni damarların teşekkülü ortaya çıkar.İşte bunlar,yani yeni teşekkül eden damarlar,portal ven ile santral ven arasında internal bir şanta sebep olurlar(12,38,74).

P A T O L O J İ

Karaciğer sirozunda organın ağırlığının değişik olması çok karakteristiktir.Karaciğerin ağırlığı, 900-4000 Gr. arasında değişmektedir.Bunun sebebi,karaciğerin yağ muhtevasının artması ve bir de rejeneratif hiperplazidir.Post-nekrotik sirozda göze çarpan bir büyüme,portal siroza nazaran daha az görülmektedir.

Karaciğerin üzerinde oldukça küçük üniform nodüller bulunurlar.Bu nodüller post-nekrotik sirozda oldukça büyüktürler ve şekil itibariyle üniform degillerdir.Fibröz doku art-

tığı için, netice olarak karaciğer sertleşir. Mikroskopik muayenede karaciğer hücrelerinde dejenerasyon ve fibröz doku da artma görülür. Fibröz doku şeritleri, bir portal mesafeden diğerine doğru uzanırlar. Değişik sayıdaki lobüller, bu fibröz doku halkası içerisinde bulunurlar. Fibröz doku çok diffüz -dür. Lobülleri veya lobül gruplarını sardığı gibi, lobülün içini de istilâ eder.

Fibrosisin ilk devrelerinde fazla sayıda polinükleer ve mononükleer hücre infiltrasyonları görülürler. Fakat bu infiltrasyon, fibröz doku arttıkça azalır.

Farankim hücrelerinde de dejeneratif değişiklikler görülürler. Bu, hücrelerde hyalin damlacıklarının teşekkülü şeklinde olur. Daha sonraları bu damlacıklar, bir araya gelerek kaba bir hyalin şebekesi husule getirirler. Diğer bazı vak'alarda da âşikâr bir yağ metamorfozu görülür.

Bu hadiseler ilâveten, aktif rejenerasyon göze çarpar. Böylece yeni yeni safra kanalları teşekkül ederler. Bunlar muhtemelen iltihabi reaksiyonların neticeleridirler.

Bütün bu olaylar, önceden de belirtildiği gibi, lobülün yapısının değişmesine ve kan damarlarının intizamının bozulmasına sebep olurlar (12,38, 74,96).

ENSİDANS: Siroz, nisbeten sık görülen bir hastalıktır. Otopsineticelerine göre: Görülme nisbeti, % 2-6'dır (74).

YAŞ-CİNS: Siroz, her yaşta görülen bir hastalıktır. Portal siroz en çok 40-60 yaşları arasında görülür. Erkeklerin hastalığa yakalanma şansı, kadınlara nazaran üç defa daha fazladır.

Buna mukabil, biliyer siroz, 30-40 yaşlar arasındaki kadınlarda daha yüksek bir ensidans göstermektedir (12,96).

K L İ N İ K T A B L O

Siroz, son derece sinsi bir hastalıktır. Bu sebeptendir ki semptomlar ortaya çıkıncaya kadar hastalık son safhaya in tikal etmiş olur^{*} (12). Kolayca anlaşılacağı veçhiyle hastalığın latent safhadaki teşhisi tesadüfen olur.

Başlangıç Semptomları: Genellikle asit, hematemez ve sarılık gibi esas semptomlar ortaya çıkmadan önce hastaların hiçbir şikâyetleri yoktur.

^{*} Başlangıç semptomları arasında müphem şikâyetlerin çoğunluğunu, gastro-intestinal sistem şikâyetleri teşkil ederler: İştihatsızlık, hazımsızlık, flatülans, bulantı, kusma en sık görülürler. Bunlara bağlı olarak kilo kaybı olur (12,74).

Ratnoff ve Patek inceledikleri 386 karaciğer sirozunda başlangıç semptomu olarak ka rın şişliğini % 28 oranında tes bit etmişlerdir (Resim:3).



Resim:3. Sirozda Karın Şişliği.

^{*} Gece körlüğü, görme alanında renk bozukluğu (68), hematemez, karın ağrısı, ödem ve sarılık ise başlangıç semptomu ola rak % 10 oranında görülmüşlerdir (12,96).

^{*} Hastalık, klinikman manifest hale geldikten sonra aşağıdaki belirtilerle dikkati çeker:

ASİT: Siroz hastalarının % 50-80 inde görülür. Portal sirozlarda ki görülme oranı, post-hepatik ve post-nekrotik sirozlara nazaran daha yüksektir (12). Âşikâr karın şişliği teşekkül ettiği devrede

Söğüt
370

periton boşluğu içindeki likidin miktarı 10-15 litre civarında, bazan da daha fazladır. Likit içine bromsülfalein zerketmek ve sonradan ponksiyonla alınan asitte boyanın dilüsyon derecesine göre, karında toplanmış bulunan suyun hacmini tayin etmek kabildir. Fazla asit toplandığı zaman, karın çevresi, 125 Cm. veya daha fazla olabilir. Göbek dışa doğru tebarüz etmiş, bazan umbilical hernia ve diastasis recti husule gelmiştir. Karın duvarı adaleleri atrofiye olmuş, verjetürler teşekkül etmişlerdir (Resim: 4 ve 5).



Resim:4. Sirozlu Hastada
Göbeğin Dışa Doğru Tebarüz Etmesi.



Resim:5. Sirozlu Hastada
Karın Duvarı Adaleleri
Atrofisi ve Verjetürler.

HİDRO-THORAX: Çok kere sağ taraflıdır; fakat bilateral de olabilir. Sirozlu hastalardaki görülme oranı, % 3-6 arasında değişir.

ÖDEM: Genellikle ayaklarda, genital organlarda ve karın duvarında görülür (Resim:6). Düşük albümin, su retansiyonu ve lokal dolaşım stazı en önemli etkenlerdirler. Sirozlu hastalardaki gö-



Resim:6. Sirozlu Hastanın Karır Derisinde Ödem.

rülme oranı, % 60'dır.

BÖBREĞE AİT BOZUKLUKLAR:Efektif kan volümünün azalmasına bağlı olarak meydana gelen oligüri, anüri, hipo-ve hiperpotasemi, hiponatremi, prognozun kötülüğüne delâlet ederler (41).

SARILIK:Biliyer sirozlarda daima, diğer sirozlarda ise, % 65 oranında görülmektedir (22). Bilirubinün konjugasyon kusuru regürjitasyona ve hemoliz de iktere neden olarak gösterilirler(11 , 12).

DERİ LEZYONLARI:Spider angioma-ta, Vena Cava Superiör sahasında görülen arteriyel telenjiektaziler vardır. Bunların östrojen metabolizmasının bozulmasına

bağlı olarak meydana geldikleri tahmin edilmektedir.

PALMAR ERİTEM:Ellerin tenar ve hipotenar bölgelerinde kırmızılık görülür. Bunun da östrojen metabolizması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Çomak parmak, beyaz tırnak, pruritus, koltuk altı ve pubis bölgesi kıllarında azalma, siyanoz(93). sık görülen belirtilerdir.

ENDOKRİN BOZUKLUKLAR:Erkeklerde libidonun azalması, testislerde atrofi, prostat hipertrofisi ve jinekomasti; kadında amenore, oligomenore, endometrial hiperplazi ve libido azalması görülebilirler. İdrarda 17-ketosteroid itrahi azalır,

KARDİYO-VASKÜLER BOZUKLUKLAR:Fritz isimli otör bunları aşağıda belirtildiği şekilde özetlemiştir: 1- Nabız başıncının artması, 2- Arteriyel Oksijen saturasyonunda azalma, 3- Sür'atli

nabız, 4- Aortik kan akımında artma, 5- Vasküler rezistansın azalması, 6- Kan volümünde artma, 7- Dolaşım zamanında kısalma, 8- Siyanoz, 9- Çomak parmak (11,12). Ayrıca sebebi izah edilemeyen kalb hipertrofisi ve konjestif kalb yetmezliğinin görülebileceği de zikredilmektedir. Fakat miyokard infarktüsü sirozlularda az görülmektedir.

HEMATOLOJİK BOZUKLUKLAR:Hipersplenizme bağlı anemi, lökopeni, trombositopeni görülebilirler. Ayrıca plazma hacminin artması, eritrositlerin yaşama süresinin kısalması, absorpsiyon kusuru, kanamalar, aneminin genel sebeplerindendirler.

K-vitamini, dependent faktör olan cristmas faktörü, faktör VII, Stuart faktör ve protrombinin sentez kusuruna bağlı koagülasyon defektlerine rastlanılabilir (116). Protrombin zamanı uzar. Ayrıca trombositopeni, fibrinojen sentez yetersizliği ve fibrinolitik aktivitede artma, koagülasyon bozukluklarına sebep olan diğer faktörlerdirler.

• HEPATOMEGALİ: Portal sirozda % 75 oranında görülmektedir. Halbuki post-nekrotik sirozda karaciğer, genellikle, küçülmüştür.

• SPLENOMEGALİ: Portal sirozda % 80 oranında görülmektedir.

PEPTİK ÜLSER: Sirozlarda % 10 oranında görülmektedir.

• KARIN AĞRISI: Tahminlere göre, doğrudan doğruya pankreatite bağlı olarak husule gelmektedir.

ATES: Sirozlarda % 25 oranında görülmektedir. Nekroza ve steroidlerin metabolize edilememesine bağlıdır.

• ABDOMİNAL HERNİ: Bunun sebebi olarak konnektif dokudaki bozukluk ve husule gelen fazla miktardaki asit gösterilmektedirler.

• KOLLATERAL DOLAŞIM: Bir kompanzasyon mekanizmasıdır; portal basıncı düşürmek gayesini güder.

• DUPUITREN KONTRAKTÜRÜ: Bu, palmar fasianın kalınlaşması ve kısalmasına bağlıdır.

PAROTİD BÜYÜMESİ: Sebebi bilinmemektedir. Alkolik sirozda sık olarak görülmektedir. Malnütrisiyona bağlı olabilir.

NÖROLOJİK BULGULAR: Oriyantasyon bozuklukları, tremor ve periferik nörit halinde görülebilirler.

FOETOR HEPATICUS: Fare veya kadavra kokusunu andıran bu koku, karaciğer sirozlu hastaların nefeslerinde bazan erken ve bazan da geç bir belirti olarak görülmektedir. Methionin metabolizmasının bozukluğuna bağlı olarak teşekkül eden ara ürün olan "Methyl-Merkaptan"ın bu kokudan sorumlu olduğu kabul edilmektedir (12,38,74,96).

L A B O R A T U V A R

Çok defa normositer-normokrom bir anemi vardır. Kan kaybı ve besi karansı, hipokrom-mikrositer bir aneminin görülmesine sebep olmaktadır. Dalağın büyük olduğu vak'alarda bu durum, hipersplenizme bağlıdır. Nâdir olarak otoimmün hemolitik olan bir anemi ve B₁₂ vitamini absorpsiyonu ile depolanması kusuruna bağlı makrositer bir anemi de görülebilir (3).

Protrombin zamanı genellikle uzundur. K-vitamini absorpsiyonu kusuruna bağlı K-vitamini dependent faktörlerinin eksik olması bunun nedenidir (116,120). Sirozlu 104 hastadan 7 tanesinde hematokrit, % 48 vol. den daha yüksek olarak tesbit edilmiştir. Bu durum, eritropoezi stimüle eden faktörün yıkılışının azalmasına bağlanmıştır (72,89).

Sirozda ekstrasellüler volüm artımı vardır. Hastalarda su yükleme testi retansiyon göstermektedir (110,119). Difüzyonel hiponatremi de olabilir. Serum kalsiyumu genellikle azalmıştır. Amonyağın kandaki seviyesi ise, ekseriyetle normal değerlerin üzerindedir. Serum Mg. seviyesi bir çok vak'alarda düşük olarak tesbit edilmiştir (29).

İdrarda ürobilin ve ürobilinojen itrahi artmıştır. Direkt bilirubinin % 2 mg. veya daha yüksek olduğu vak'alarda bilirubinüri görülür. Safra tuzlarının barsağa geçişleri azalmışlardır. Gaita ile itrah edilen sterkobilinojen artmıştır. Karında asit bulunan vak'alarda idrarda sodyum itrahi azalmış bulunur. İdrarda östrogenaz ve aldosteron itrahi artmış; 17-ketosteroid miktarı azalmıştır.

EKG: Kesin olmamakla beraber sağ ventrikül hipertrofisi, sağ aks deviasyonu, ventriküler ekstrasistol ve intraventriküler blok görülebilir. Fakat bunlar siroz hastalığı için patognomonik değildir. Total popülasyona göre sirozlu hastalarda infarktüs görülme şansı, 5 misli daha azdır. Bu durum, östrojenazın rölâtif artmış olmasına bağlanmaktadır (12).

KARACİĞER FONKSİYON TESTLERİ

1- BİLİRUBİN METABOLİZMASI İLE İLGİLİ TESTLER:

Normalde serumdaki total bilirubin, % 1 mg. dır. Bunun 0.2 mg.'ı direkt, geriye kalanı da indirekt bilirubine aittir. Hepato-sellüler dejeneresansa, serumda, her iki cins bilirubin de artmaktadır. Çünkü; karaciğerin hasta hücreleri, kan dan bilirubini temizliyemeyeceklerinden bir kısım direkt ve indirekt bilirubin retansiyona uğramaktadır.

Karaciğer hücrelerinin harap oldukları vak'alarda ince safra yolları da hasara uğrayacaklarından bilirubin, direkt olarak kana regürjite olmaktadır. Biliyer sirozlarda safra yollarındaki yırtılmalar ve basınç artışının husule getirdiği regürjitasyon sebebiyle hastalığın erken safhalarından itibaren direkt bilirubin serumda artmaktadır.

Hepato-sellüler dejeneresansa geçici olarak safranın barsağa akışı durabilir. Bu gibi hallerde idrarda ürobin, ürobilinojen ve gaitada da sterkobilinojen menfi olur (12, 35, 74, 96).

2- PROTEİN METABOLİZMASI İLE İLGİLİ TESTLER:

Karaciğer, hem protein sentezinde ve hem de önemli proteinlerle aminoasitlerin yıkımlarında dominant bir rol oynamaktadır. Dezaminasyon ve üre sentezi, organ hasta olsa dahi, uzun müddet yapılabilmektedir. Bu iş için % 10 oranında sağlam kalan parankim kâfi gelmektedir. Bundan dolayıdır ki; pro

tein metabolizma bozuklukları, karaciğer yetersizliklerinin , ancak, son safhalarında görülmektedirler (35). Serumda total protein miktarı, normalde: % 6,3-7,9 arasında değişmektedir. Albumin-globulin oranı, normalde: % 1,5-2,5 Gr.dır (Albumin: % 4,5-5,5 Gr. - Globulin: % 1,5-3 Gr.). Karaciğer hastalıklarında genellikle serum albümini azalır; globulin ise artar.

Richter, Khün ve ark., hastalarda yaptıkları karaciğer biopsileri ve farelerdeki tecrübi araştırma neticelerinde görmüşlerdir ki, bilhassa, protein sentezinde belirli bir artma olmaktadır (60,91).

Biyosimik metodlarla ölçülebilen karaciğer hücrelerinin hiperfonksiyonu, elektron mikroskobik tetkikte endoplazmik retikülüm hipertrofisi ile birlikte bulunur. Buna, "patolojik anabol reaksiyonu" denilmektedir (6,18,44,56).

Sirozda hipotalbüminemi az; hiperglobülinemi ise sık görülmektedir. Bu sıklık, parankimal harabiyetten ziyade, büyük ölçüde, fibrosis ile birlikte bulunan mezankimal bir reaksiyonun neticesidir. Yüksek gamma-globülinemi, aktivite durduğu zaman yine normale döner. Protein elektroforezinde: Albüminde azalma, alfa-1, alfa-2 ve beta-globülinde artma görülür. Gamma-globülin artımı, normalin 5-7 katını bulur.

Serum immün globülinlerinde hem akut seyirli olanların da ve hem de kronik karaciğer hastalıklarında geçici olarak bir yükselme olmaktadır (22,19). Özellikle immün globülinler:

- 1- İlâç alımına bağlı allerjik hepatit vak'alarında,
- 2- Primer biliyer sirozda,
- 3- Ve kronik aktif hepatitlerde belirgin yüksek değerler göstermektedirler (10,85).

PROTEİN FLOKÜLASYON TESTLERİ: Bunlardan hiçbirisi kesin bir karaciğer fonksiyon testi olarak kabul edilemezler. Çünkü bunlar, karaciğer hastalıkları dışında, diğer bir çok sistemik hastalıklarda da pozitif bulunurlar. Bununla beraber; hepatosellüler rahatsızlıklarda ve keza sarılıklarda da bu testler

den bir kısmının neticelerini dikkatli olarak ve belirli bir sınırdaki değeri değerlendirmek mümkündür.Önemli olanlar şunlardır:

Sefalin-kolesterol flokülasyon testi:

Bu testte koyun beyininden elde edilen sefalin ile toz ha lindeki kolesterol ayıraç olarak kullanılır.Bu test,normalde negatiftir.Albumin/Globulin oranının değıştiğı hallerde po zitifleşir.Karaciğer parankim harabiyetini göstermesi bakımın dan önemlidir.Testin pozitif olma sebepleri kısaca şöylece ö zetlenebilir:

- a) Gamma-globülin fraksiyonunda ,flokülasyon reaksiyonunu in hibe eden normal albümin miktarlarının bu önleyici tesiri ni ortadan kaldıracak kadar bir artma;
- b) Albümin konsantrasyonunda azalma;
- c) Serum albüminlerinin,flokülasyon reaksiyonunu inhibe edi ci tesirlerinin azalmaları.

Tıkanma sarılıklarında,gamma-globülin fraksiyonu yüksel mediğı için test negatiftir.Akut hepatitlerde % 80-90 oranın da bu karaciğer fonksiyon testi pozitif netice verir.Karaciğer hücreleri harabiyetini hassas olarak göstermesi bakımından kıy metli bir testtir.Sirozda bu testin müsbetlik derecesi, % 50- 80 arasında değışmektedir.Bilhassa sirozun aktif devresinde ö nemle dikkate alınır;prognoz tayininde de yardımcı rol oynar. Ancak unutmamak icap eder ki, bu test, hipergammaglobülinemi ile birlikte seyreden bazı hastalıklarda (malarya,infeksiyöz mononükleosis,ülseratif kolit,regional enterit) da pozitif o labilmektedir (13,12,38,96).

Timol-Bulanıklık Testi :

Akut hepatitlerdeki harabiyetin derecesini tayin bakımın dan önemli bir testtir.Sarılık göstermeyen hepato-sellüler de jeneresans vak'alarında diğeri testlerden daha hassastır. 0 -4 üniteye kadar olan değeri,normal kabul edilirler.Ayrıca bu test, infeksiyöz hepatitin nüks edip etmiyeceğı hususunda da değeri bilgileri verir.

Bu test,portal sirozda normale nazaran,yüksek değerler verir;halbuki tıkanma sarılıklarında değerlerinde normal dışı hiçbir değişiklik olmaz.

Hepatitlerin başlangıcında bu test, Sefalin-kolesterol flokülasyon testine nazaran daha geç olarak patolojik değerler vermekte ve normale dönmesi de daha uzun zamanı icap ettirmektedir.

Patolojik reaksiyon,globülin artmasına bağlı olduğundan,globülinlerin arttıkları diğer hastalıklarda da görülebilmektedir (13, 12,74).

Çinko-sülfat bulanıklık testi: Test neticeleri ünite olarak ifade edilirler. 15 üniteye kadar olan değerler normal sayılırlar.Bu testte, serum albümin seviyesinin bâriz bir etkisi görülmez. Alfa-globülin artması ile birlikte olan diğer hastalıklarda da test patolojik netice vereceğinden karaciğer hastalıkları için spesifik sayılmaz.

İnfeksiyöz hepatitte bu test, hatta nekahat devresinde bile uzun sür'e yüksek değerler gösterir.Böyle olduğu içindir ki,infeksiyöz hepatitten sonra karaciğerde bir ârıza kalıp kalmadığını göstermek bakımından da bu testin değeri büyüktür. Hepato-sellüler ikter ile tıkanma ikterlerinin ayırıcı teşhislerinde çinko-sülfat bulanıklık testi, sefalin-kolesterol flokülasyon testi ve keza aynı şekilde timol bulanıklık testi kadar kıymetli değildir (13,12).

Hipoprotrombinemi:

Protrombin, karaciğerde K-vit. muvacehesinde sentez edilmektedir.Hepato-sellüler dejeneresanstaki sentez, tıkanma ikterlerinde ise K-vit. absorpsiyon kusuruna bağlı olarak hipoprotrombinemi meydana gelir ve protrombin zamanı uzar.Tıkanma ikterlerinde K-vit. injeksiyonu bunu normale dönderir.

Bu test,karaciğer hastalıkları için spesifik değildir . İnce barsak hastalıkları (Malabsorpsiyon Sendromu,ince barsak rezeksiyonları),antikoagülan tedavisi ve neonatal hipopro-

trombinemi hallerinde de test pozitif netice vermektedir (13, 12, 38, 74, 96, 116).

Kan Amonyacı:

İnsan organizmasındaki amonyağın 3 menşei vardır:

- 1- Barsaklarda proteinlerin bakteriler tarafından parçalanmaları sonucu açığa çıkan ve portal dolaşıma karışan amonyak.
- 2- Karaciğerde aminoasitlerin dezaminasyonu ile meydana gelen amonyak .
- 3- Böbreklerde husul bulan amonyak .

Portal sistem ile karaciğere gelen amonyak, işlenerek üreye kadar yıkılır. Karaciğer sirozunda kan amonyak seviyesi yükselir. Bunun nedenleri şunlardır:

- 1- Kollateraller nedeni ile, portal kanın karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma karışması;
- 2- Parankim harabiyeti nedeni ile amonyağın üreye çevrilememesi.

Normal şartlarda kandaki amonyak seviyesi, % 40-70 mcgr. dır (12, 13).

3- KARBONHİDRAT METABOLİZMASI İLE İLGİLİ TESTLER:

Galaktoz-Tolerans Testi: Testin esası, karaciğerin galaktozu glikoz haline çevirmesidir. Hastalara 40 Gr. galaktoz verilir ve 5 saat müddetle idrar toplanır. Normal şartlarda, idrar ile itrah edilen galaktoz, 3Gr.'ı geçmez (86). Bu testin üstünlüğü, oral olarak kolay tatbik edilir olmasındadır (49). Hepato-selülüler dejeneresans ile birlikte olan karaciğer hastalıklarında elde edilen değer 3 Gr. dan büyüktür. Halbuki; tıkanma ikterlerinde bu değer, 3 Gr.'ın altındadır (4, 8, 13, 12).

Karaciğer hastalıklarında karbonhidrat metabolizması bozukluğu ve hiperinsülinemi sık olarak tesbit edilmektedir. Hiperinsülinemi, pankreas langerhans adacıklarının hipersekresyonuna bağlanmaktadır (48).

Unutulmamak icap eder ki, icap ettiği hallerde galaktoz tolerans testi, intravenöz olarak da yapılabilir. O zaman intra

venöz yüklemeden 2 saat sonra serumda galaktoz konsantrasyonu % 0-10 mg.'a kadar inerse normal sayılır; % 10 mg.'ın üstünde ki değerler, karaciğer fonksiyonlarının bozulduklarını gösterirler. Serumdaki galaktoz retansiyonu yüksekliği, karaciğerdeki retmezlik ile paralellik gösterir.

4- LİPİD METABOLİZMASI İLE İLGİLİ TESTLER: Karaciğer, kolesterol ve fosfolipidlerin kaynağıdır. Hepato-sellüler dejenerasyonlarda hem kolesterol ve hem de lipid azalması olur; tıkanma ikterlerinde ise durum terstir, her iki fraksiyonda da artma vardır.

Endojen kolesterol karaciğerde sentez edildikten sonra, işlenir, esterleştirilir. Folik aside çevrilerek safra ile it - rah edilir veyahutta depolanır. Ki bu suretle kandan da temizlenmiş olur. Kandaki normal miktar, % 260 mg.'a kadar olan değerlerdir. Bunun % 60-70 mg.'ı esterleşmiş olan fraksiyondur. Karaciğer hastalıklarında özellikle bu fraksiyonda azalma olur. Çünkü karaciğer hücreleri harap olmuşlardır(13,36).

Öte yandan hemen hemen bütün fosfolipidler karaciğerde yapılmaktadırlar. Fosfolipidlerin serumdaki normal değeri, % 250 mg. dır. Hepato-sellüler dejenerasyonlarda bu değerde azalma olur; biliyer sirozda ise artar (53).

5- DETOKSİKASYON İLE İLGİLİ TESTLER: Karaciğer, detoksifikasyon işini oksidasyon, birleştirme, hidroliz ve redüksiyon yolları ile yapmaktadır. Bu maksatla kullanılan testlerin hepsi, Hippurik Asit Testi hariç, terkedilmişlerdir.

Hippurik Asit Testi:

Bu testin esası, sodyum benzoatin, glisin ile birleşerek hippurik asite çevrilmesi ve bunun da idrar ile itrahıdır. Testin sıhhatli olabilmesi için, böbrek fonksiyonlarının normal olması lâzımdır. Damar yolu ile 1,77 Gr. sodyum benzoat verildikten sonra, bir saat zarfında toplanan idrardaki hippurik asit miktarı tayin edilir. Normalde bu miktar, 0.7 Gr. dan daha

fazladır. Hepato-sellüler dejeneresansa, iki haftayı geçkin tıkanma ikterlerinde ve karaciğer kanserlerinde bu test pozitifdir(13).

6- BOYA İTRAHI İLE İLGİLİ TESTLER: Safra ile endojen ve ekzojen 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 , konjugasyona uğrar ve sonra da safra ile itrah edilir. İtrah olayı, karaciğerde bir amino-asit olan Gluthation ile birleşme sonucu vukua gelmektedir. İtrah fonksiyonunu yapan parankim hücreleridirler.

Damardan verilen BSP, proteine bağlanır ve % 80 nisbetinde karaciğer tarafından tutulur. % 2 kadarı idrarla atıldıktan sonra, geriye kalan kısmı da adalelerde bulunur. Az bir kısmı ise sindirim kanalına geçebilmektedir.

Test için kilo başına 5 mg. Bromsülfalein verilir. Verilme intra-venöz yolla olmaktadır. Bu verilikten 45 dakika sonra kan alınmak suretiyle, kandaki boya miktarı, spektro-elektro-fotometre ile tayin edilir.

% 4'ün altındaki değerler normal olarak kabullenilirler. Bromsülfalein , bazan , istenmiyen bir takım allerjik reaksiyonlara sebep olabilmektedir.

Bu test, karaciğer fonksiyonlarının durumunu tayinde mükemmele yakın bir testtir.

Siroz vak'alarının % 93'ünde patolojik değerler bulunmaktadır. Boya retansiyon derecesi ile karaciğer harabiyesinin derecesi arasında kat'i bir paralellik mevcut değildir. Gastrointestinal sistem kanamalarında bu testin değeri-

vardır. Ayrıca; hemokromatosis, toksik hepatitte, Dubin-Johnson Sendromu'nda da bu test, patolojik kıymetler vermektedir. Böyle bir durum, bazen kolesistitte de görülebilmektedir. Keza şişmanlık, infeksiyonlar, malarya, Cushing hastalığı, diabet, ekzersizler, ihtiyarlık ve kalb rahatsızlıkları da BSP testinin normal dışı değerler vermesine sebep olmaktadır. Bu hususların dikkate alınmaları ayırıcı teşhiste unutulmamalıdır (12,13,58,92,96,46).

ROSE-BENGAL TESTİ:

Faydaları ve mahzurları bakımından tıpkı BSP testine benzerlik göstermektedir. Damara verilince hafif bir şekilde proteinlere bağlanır. Ve sonra karaciğer parankim hücreleri, injekte edilen boyayı, safra ile barsağa itrah eder.

Testin tatbikinde I^{131} ile işaretlenmiş Rose-Bengal, 2-5 Cm³ serum fizyolojik içinde intravenöz olarak verilir. Serum içindeki Rose-Bengal, 10-25 mikro-curie I^{131} ile işaretlidir. İnjesiyonu müteakip 25 dakika müddetle özel sayaçlarla radyoaktivite sayılmaktadır. Normalde boyanın % 50' si bu müddet zarfında kaybolur. Şayet kanda bundan daha fazla olan bir miktar kalacak olursa, o zaman hepato-sellüler bir dejeneresans düşünülür.

Karnın sol alt tarafına konulan ikinci bir sayaç ile de barsağa itrah edilen radyoaktif Rose-Bengal miktarı tesbit olunmaktadır. Bununla da ekstra-hepatik bir tıkanmanın bulunup bulunmadığı anlaşılır (12,13).

7- SERUM ENZİMLERİNİN TAYİNİ İLE İLGİLİ TESTLER:

Transaminazlar:

SGOT (Glütamik-Oksalasetik asid-Transaminaz) ve SGPT (Glutamik-Pirüvik asid-Transaminaz) kalb, karaciğer, adale ve böbreklerde bulunmaktadır. SGOT, en çok kalbte, daha sonra sırası ile karaciğer, iskelet adalelerinde bulunmaktadır. SGPT ise, en çok karaciğer, daha sonra da kalb ve iskelet adalelerinde bulunmaktadır.

SGOT'nin normal değeri, 4-40 ünite;SGPT'ninki ise,1-45 ünite arasındadır.Transaminazlarla ilgili en yüksek değerler, toksik hepatitlerde (özellikle C Cl₄ 'e bağlı olanlarda) görülmektedirler. 30.000 ünite gibi pek yüksek değerler de elde edilebilmişlerdir.

İnfeksiyöz hepatitlerde bu enzimler,mutad olarak,yüksek bulunurlar.İleri derecelerdeki karaciğer harabiyetinde SGOT seviyesi, SGPT'ye nazaran daha düşüktür. Hepatit vak'alarında iyileşmeye paralel olarak bu enzimler de patolojik değerlerden normale doğru yaklaşırlar.

Yapılan histo-şimik çalışmalar,serum transaminaz seviyesindeki yükselmelerin,karaciğer hücrelerindeki nekroz durumu ile bir paralellik gösterdiklerini ispatlamıştır.

Akut hepatitlerde,şayet bir komplikasyon husule gelecek olursa SGPT seviyesinde tekrar bir yükselme olmaktadır.Bu enzimlere ait değerlerin normale avdet etmemeleri,bir komplikasyonu,nüksü veya kronikleşmeyi düşündürürler.

Sirozlarda da, hepatitlerdeki kadar olmamakla beraber, SGOT 'de bir yükselme olmaktadır. SGPT'deki değişiklik ise umumiyetle minimaldir.Ekstra-hepatik sarılıkların bazılarında SGOT seviyesi, en fazla 300 üniteye ve SGPT seviyesi de 50 - 100 üniteye kadar yükselebilir.Tıkanma ortadan kalktıktan sonra bir hafta zarfında enzim seviyesi normale dönmektedir. Bu bakımdan transaminazların,tıkanma sarılıkları ile hepato-sellüler sarılıkların ayırıcı teşhislerinde önemli yerleri vardır.SGOT'nin 400 ünitenin üzerinde olması, hepato-sellüler ikteri düşündürmelidir.Karaciğer-Ca'da da hücre harabiyetine paralel olarak transaminaz seviyeleri yükselirler.

Alkali Fosfatazlar:

Bunlar,organik fosfatları hidrolize ederek inorganik olan fosfatlar haline çevirirler;kemik,karaciğer ve barsak mukozasında mevcuttur.Normal değer: 0.5-4 Bodansky ünitesi veya 3-15 King-Armstrong ünitesidir.

Tıkanma sarılıklarında normal değerlerin bulunması mutad bir hal olmadığı halde,hepato-sellüler sarılıklarda normal değerlere rastlanabilir.

Şayet hastada sarılık mevcut değilse ve buna rağmen Alkali Fosfataz seviyesi yüksek ise, karaciğer kanserini düşündürmelidir.Metastatik karaciğer kanserlerinde bu yükselme daha fazladır.İlaçlara bağlı (bilhassa Klor-Promazin grubu) toksik hepatitlerde alkali fosfataz seviyesi yükselir.

Viral hepatitlerde belirgin bir alkali fosfataz artımı görülmez.Intra-hepatik kolestazla birlikte olan hepatitlerde de enzim seviyesinde yükselmeler tesbit edilebilir.Biliyer Siroz vak'alarında 30-100 Bodansky ünitesi gibi değerler görülmürler.Sirozlarda ise, % 44 normal; % 56 da orta derecede yükselmiş değerler elde edilirler (12,13).

Leucine-Aminopeptidase (LAP) :

Intra- ve ekstra-hepatik tıkanmalarda artış gösteren bu enzimin değeri,özellikle alkali fosfataz durumu ile bir paralellik gösterir.Her ikisinin de yüksek bulunduğu vak'alarda , karaciğerin hasta olduğuna dair olan kanı,daha da kuvvetlenmiş olur.

Laktik-Dehidrogenaz:

Bu enzim,piruvatların laktatlara değişmelerini reversibl olarak katalize eder.Hepatoma,hepatit ve sirozlarda artış gösterilebilir.

Aldolase:

Hepatik nekrozun âşikâr olarak göze çarptığı hallerde oldukça yüksek değerler gösterir.Dermatomyozitis ve progressif müsküler distrofi vak'alarında da değerler yükselmişlerdir.

Kolinesteraz:

Bu enzim, esterleri çeşitli organik asitlere hidrolize eder.Bilhassa Asetilkolin üzerine etkisi vardır.Birçok esterleri de tıpkı Asetilkolin gibi hidrolize eder.Bu sebeple bu

enzime "Psödo-kolinesteraz" da denilmektedir. Normal değeri, 0.62-1,26 Ph arasındadır. Ve karaciğer tarafından yapılmaktadır. Hepato-sellüler hastalıklarda bunun sentezi bozulacağından, serumdaki kolinesteraz aktivitesi azalır. Bilhassa sirozlarda ve hepatitlerde bu azalma pek belirgindir. Tıkanma sarılıklarında ise, değer normal sınırlardadır (12,13).

Serum İzositrik Dehidrogenaz:

Viral hepatitlerde normalin 40 misli kadar artmaktadır. Sirozda, metazotetik 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 ikterlerinde yükselme daha bârizleşir.

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 (13,31).

Arginase:

Hepatitlerde yükselme olduğu halde, sirozlarda bu yükselme olmaz (13,20).

Serum Bakır:

Alfa-globülinler arasında olan Seruloplazman seviyesinin düşüklüğüne bağlı olarak serum bakır seviyesinin altına düşer. Hipokupremi meydana gelir. Serum bakır normalde, % 105-116 gama 'dır. İdrarda bakır itrahi artarsa, dokularda bakır miktarı çoğalır.

S E R U M D E M İ R İ

Karaciğer hastalıklarından sirozun teşhis ve prognozunda, serum demir seviyesinin değerini belirtmeden önce, demir metabolizmasının ana hatlarını gözden geçirelim.

İNSAN ORGANİZMASININ DEMİR MUHTEVİYATI:

İnsan vücudünde total demir miktarı, 2-6 Gr.dır. Bu miktar, vücudün büyüklüğüne ve serum hemoglobin seviyesine göre değişiklikler gösterir. Demir metabolizması, ileride değineceğimiz veçhiyle, çeşitli problemler yaratır. Serbest demir, vücutta enzimatik, sellüler veya jeneralize bir takım reaksiyonlara yol açmak suretiyle toksik etkiler gösterdiğinden, genel olarak organizma içerisinde bir yerden diğer yere nakli sırasında muayyen bazı maddelere bağlanarak zararsız hale sokulmuş olur. Bu durum depolanma hali için de böyledir: Demir proteine bağlı olarak depo edilmektedir.

Vücudümüzde demir, iki şekilde bulunur: Birinci halde perfirin halkası içindedir; böylece husule gelen Hem, daha sonraki fazlarda yine bir proteine bağlanır. İkinci şekilde ise, demir doğrudan doğruya proteine bağlanmıştır. Yani Hem yoktur. Birinci haldeki demirli maddeler, oksijenin nakil, depolanma ve aktivasyonu ile (hemoglobin, miyoglobin ve sitokrom) meşgulken ikinci haldeki demirli maddeler, demirin nakil ve depolanması ile alâkalıdır. Serumdaki demiri bağlayan protein, ferritin ve hemosiderin'dir. Genel olarak söylenebilir ki, hayvanlar âleminde, enzimoloji konusunda miktar itibarıyla en önemli yegâne biyo-katalitik madde, demirdir.

Vücut demirinin büyük bir kısmı (takriben $\frac{2}{3}$ kadarı) kan içerisindeki hemoglobin veya dışarıda miyoglobindedir. Bunlardan başka pek az miktarlarda teneffüs enzimlerinde ve demir bağliyan diğer proteinlerde de bulunur. Demirin geriye kalan kısmı, karaciğer, dalak, kemik iliği, adalede ya ferritin veya hemosiderin şeklinde depolanmıştır. Bunlar içerisinde en ö

nemlisi hemoglobindir. Ayrıca hergün, yüksek miktarlarda hemoglobin organizmadan çekilip, yerine yenisi konduğu için de, total vücut demir ekonomisi cihetinden de hemoglobinin metabolizması büyük bir önem taşır. Vücudümüzde her saniyede 3 milyon eritrosit tahrip edilip, bunların yerine yenileri yapılmaktadırlar. Her 24 saatte, içinde 21 Gr. demir bulunan 6.3 Gr. lık hemoglobin parçalanır ve yerine yenisi yapılır. Bu böyle olduğu içindir ki, organizmadaki çeşitli demir fraksiyonlarının sa bitliğinin muhafaza ve devamı için, vücudumuzda çok hassas ba zı mekanizmalar mevcuttur.

DEMİR DENGESİ VE BESLENME

Bundan anlaşılan vücudümüze giren ve çıkan demirler arasındaki dengedir. Bu konuda yıllardanberi çeşitli incelemeler yapılmıştır. Bilhassa son yıllarda radyoaktif maddelerle çalışabilme imkânlarının doğması, bir takım değerli sonuçların alınmasını ve bir takım problemlerin hallini sağlamıştır.

Normal olarak insanlar, besi içerisindeki demirin % 5-10 kadarını absorbe ederler. Normal şartlarda, hergün, gıdalarla e lemental demir olarak 10 ilâ 15 mg. vücudümüze girdiğine göre barsaklardan absorbe edilen kısım, 1-1,5 mg. demektir.

Aynı şekilde hergün çok ufak miktarlarda demir kaybedilmektedir. Bu kayıp çeşitli yollardan olur. Bilindiği ve ç hiyle, hücrelerimizde demir ihtiva eden enzimler vardır. Böylece örneğin, lökositler ve epitel hücreleri vücut mayileri i çeri sinde atılırlarken, deri veya barsak mukoza hücreleri normal o larak dökülüp yerlerine yenileri gelirken ve hatta saç ve tırnakların büyümeleri esnasında vücuttan bir miktar demir kay be dilir. Safra ile de az miktarda demir atılır ve bu tekrar vü cü da girmez. Terde de demir bulunduğu gösterilmişse de, bunun bi z zat terden mi, yoksa tere karışan epitel hücrelerinden mi ge ldiği kat'i olarak bilinmemektedir. Radyoaktif tetkiklerle, her gün kaybedilen demir miktarının 0.5-1.5 mg. arasında olduğu

gösterilmiştir. Erkekler günde 1-1,5 mg. kadar demir alacak olurlarsa günlük kayıplarını karşılamış olmaktadırlar. Halbuki büyümekte olan çocuklarda yani demir kompartımanları artmakta olan kişilerde ve hamile olan kadınlarda aynı problem, biraz daha farklıdır.

DEMİR ABSORPSİYONU

Gıdalarımızdaki demir, genel olarak, ferri-hidroksit kompleksleri şeklinde bulunur. Yani demir, ya direkt olarak proteinlere, aminoasitlere ve organik asitlere bağlanmıştır. Veya hatta Hem şeklinde proteinlerle birlikte bulunur. İnsanların demiri 2 kıymetli demir şeklinde absorbe ettiği gösterilmiştir. Bu sebeple gıdalarla gelen demirin, bağlı bulunduğu maddelerden çözülmesi ve şimik olarak redükte olması gerekir. Bu iş, midede başlar ve barsaklarda devam eder. Midedeki absorpsiyon çok az miktardadır. Demir en çok ince barsakların yukarı kısımlarında absorbe olmaktadır; barsaklarda aşağıya doğru gildikçe absorpsiyon miktarı azalmaktadır. Bu azalmanın neye bağlı olduğu bilinmemekte ise de, yol boyunca solübl olmayan demir tuzlarının teşekkülüne olduğu kadar, mukoza hücrelerindeki intrinsik değişikliklere de bağlı olduğu düşünülmektedir.

Midedeki hidroklorik asitin 3 kıymetli demiri, 2 kıymetli haline redükte etmekte bir rolünün bulunmadığı gösterilmiştir.

Demirin büyük bir kısmı, kana direkt olarak geçmektedir. Yani bu hususta lenfatik yollar kullanılmamaktadır. Demirin, mukoza hücrelerine ne şekilde girdiği ve hücre içinde ne şekilde nakledildiği hemen hemen tamamiyle meçhuldür. Senelerden beri bu hususta kullanılan Graniç'in "mukozada blokasyon teorisi", bugün artık kabûl edilmemektedir. Demirin hücre içine ne şekilde alındığı bilinmemekle beraber, son yıllarda çalışmalar ile Dowdle isimli bir araştırmacı, demirin hücre içine dahil olduktan sonra aktif bir nakil sistemi ile nakledildiğini ileri sürmüştür. Kendisi fare barsakları üzerinde araş-

tırmalar yaparak bu aktif transportun oksidatif bir metabolizmaya dayandığını, fosfat bağları ile alâkalı enerjiye ihtiyaç gösterdiğini ve muayyen bir kapasite çerçevesinde çalıştığını iddia etmiştir. Bu durumun insanlarda invivo olarak da yer aldığını iddia etmek için, henüz vakit erken ise de, yapılan deneylerde, proksimal duodenal kısımda aktif transport ameliyesinin âzâmi seviyede bulunmuş olması, barsağın aşağı kısımlarına inildiğinde bunun azaldığının gösterilmesi, yukarıda bahsedildiği şekilde normal demir absorpsiyonu deneylerinde elde edilen bulgulara uygunluk göstermektedir. Aynı araştırmacı midedeki aktivitenin son derece düşük olduğunu da göstermiştir.

Bu konuda daha ileri safhalara geçmeden önce bir kaç kelime ile de olsa ferritin'den bahsedeceğim. Ferritin, apoferritin denilen protein tabiatında bir maddenin demir ile birleşmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Apoferritin barsaklarda bulunduğu gibi, başka dokularda da bulunmaktadır. Bu şekilde ortaya çıkan ferritinin molekül ağırlığı, 465.000 ve ferri-hidroksit + fosfat bileşikleri şeklinde % 17-23 nisbetlerinde demir ihtiva eden şeklidir. Ferritin molekülünün ortasında demir ihtiva eden kısım ve etrafında da kabuk vardır.

Barsak mukozası üzerinde bulunan ferritin, mukoza hücresi içinde demirin, barsak lümeni tarafından damarların bulundukları tarafa doğru naklinde bir rol oynadığı düşünülebilir. Fakat şu husus muhakkaktır ki, iddia edildiği gibi demir absorpsiyonu ferritin tarafından kontrol ve bloke edilmemektedir.

Her ne kadar barsak lümenine giren demirin, barsak mukozası içine ne şekilde girdiği ve hücre içinden kana ne şekilde verildiği bilinmemekte ise de, demir absorpsiyonuna etkili bazı mekanizmaları bilmekteyiz:

- a) Demir depoları ve demir enzimleri mevcuttur,
- b) Eritropoetik aktivite vardır,
- c) Hipoksi rol oynar,
- ç) Demir bağliyan doymamış protein seviyesi.

Demir eksikliği hallerinde demir absorpsiyonunun arttığı bilinmektedir. Ayrıca demir depolarının azaldığı yani henüz aneminin ortaya çıkmamış olduğu devrede de demir absorpsiyonunun arttığı bilinmektedir. Hiç şüphe yoktur ki, bu husus da gıdaların terkipleri de etkili olmaktadırlar. Redükte maddeler, absorpsiyonu çoğaltmaktadırlar. Örneğin, askorbik asit absorpsiyonu 2-3 misli arttırmaktadır. Halbuki fosfatlar, karbonatlar ve fitatlar, erimiyen bir takım demir bileşikleri husule getirmek suretiyle absorpsiyonu azaltırlar. Pankreas ifrazatı da aynı şekilde inhibe edici bir rol oynamaktadır. Zira pankreas yollarının bağlanmaları halinde, demir depolarının arttıkları görülmektedir. Mideleri kısmen veya total olarak çıkarılan kimselerde absorpsiyon azalır. Bu belki de lokal sekretuvar faktörlere veya intestinal motilitenin artmasına bağlıdır. Safranın bu hususta bir rolü yoktur. Malabsorpsiyon hallerinde, demir absorpsiyonu mukoza hücrelerindeki değişiklikler dolayısıyla azalır. Aksine pridoksin eksikliği ve idyopatik familial hemokromatosis hallerinde demir depolarının yüklü olmalarına rağmen, absorpsiyon artmıştır. Tedavi edilmiş pernisiyöz anemi ve yine çeşitli hemolitik anemi hallerinde depolar demirle dolu oldukları halde absorpsiyon artmaktadır. Fakat bu iki durum arasında direkt bir bağlantı kurulamamıştır. Aneminin, oksijen taşıma kudretindeki azalmaya ve böylece mukoza hücrelerine tesir etmek suretiyle demir absorpsiyonunun artımına sebep olduğu ileri sürülmüş ise de ispat edilememiştir. Çünkü demir eksikliği anemisi gösterenler, tatbik edilen transfüzyonla hemoglobin seviyesinin normale getirilmesinden hem evvel ve hem de sonra eşit nisbette demir absorbe etmektedirler. Aynı şekilde demir eksikliği gösteren köpeklerin, yüksek veya alçak oksijen konsantrasyonlu atmosferlerdeki yaşantılarında bir demir absorpsiyonu değişikliği tesbit olunmamıştır.

Genel olarak; demir eksikliği gösteren şahısların daha

fazla demir absorbe ettikleri ve bir de eritrosit yapımının arttığı hallerde yine absorpsiyonun çoğaldığı bilinmektedir amma,bunun neden böyle olduğu henüz tam mânâsiyle izah edilememiştir.

DEMİR TRANSPORTU

Demir mukoza hücrelerinden geçtikten sonra,spesifik bir transport proteini tarafından yakalanır.Bu protein,bir globulindir ve molekül ağırlığı, 90.000'dir.Buna çeşitli adlar verilmiştir.Örneğin,Transferritin gibi.Bu,demiri bağliyerek bir kompleks teşkil eder.Bu kompleks fizyolojik pH seviyelerinde çok sağılâmdır.Ayrılması ancak düşük pH seviyelerinde olmaktadır.Normal şahıslarda,demir bağliyan proteinin, 100 cc. plazmadaki miktarı, 300 mikrogram demir bağlama kapasitesi şeklindedir.

Demir bağliyan proteinin yarı hayat süresi, takriben 8 ilâ 12 gündür.Demiri bu kadar kısa bir müddet için sıkı bir şekilde bağliyan bu maddenin muayyen dokulara vardiktan sonra orada demiri ne şekilde bıraktığı ve tekrar plazmaya yine ne şekilde döndüğü iyice bilinmemektedir.Bilinen husus şudur ki:Bu protein,tıpkı hemoglobinin oksijeni taşıdığı gibi demiri taşımaktadır.

Plazmada demir bağliyan protein seviyesinin aşağıdaki etkenlerle sabit tutulduğu ileri sürülmektedir:

- a) Eritropoiesis,
- b) Eritropoietin teşekkülü,
- c) Dokulardaki oksijen konsantrasyonu.

Son yıllarda yapılan tetkikler, demir bağliyan bu beta-globülinlerin,genetik olarak kontrol altında bulunan, en aşağı dokuz çeşidinin bulunduğunu göstermişlerdir.Maamafih bunların hepsinin de antijenik etki ve fonksiyon bakımlarından birbirlerinden farksız oldukları gösterilmiştir.Ayrıca son yıllarda ailevi olarak transferrine sahip olmayan 3

vak'a da bildirilmiştir (Congenital Antransferinemia).

Plazmadaki normal demir konsantrasyonu, 100 cc. de 100 mikrogram yahutta total plazmada 4 miligramdır. Bu aslında mi de-barsak kanalında hemoglobinin parçalanmasından ve demir depolarından kana geçen demir ile Hem biyosentezi esnasında hücre metabolizmasında kullanılan ve atılan demir ile depo e dilen 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 de akşamın geç saat lerinde olmaktadır. Hastalık hallerinde bu günlük değişiklikler görülmezler.

Çeşitli hastalıklarda demir metabolizması hakkında bir fikir sahibi olabilmek için şu 4 noktaya dikkat edilir:

- a) Plazma demir seviyesine,
- b) Total demir bağlama kapasitesine,
- c) Doymamış demir bağlama kapasitesine,
- ç) Ve satürasyon yüzdesine bakmak icap eder.

Normalde 300 miligramlık total demir bağlama kapasitesinin 1/3'i satüredir; geriye kalan 2/3'si doymamış halde bulunur. Demir eksikliği anemisinde, plazma demir seviyesi düşük tür. Total demir bağlama kapasitesi artmıştır. Ve dolayısıyla de satürasyon yüzdesi yükselmiştir. Enfeksiyonlarda plazma demir seviyesi düşüktür; fakat total demir bağlama kapasitesin deki düşüş daha azdır. Yüzde (%) satürasyon durumu ise orta de recede bir azalma göstermektedir. Vücutta demirin fazla bulun duğu hallerde ise, plazma demir seviyesi yükselir. Demir bağla ma kapasitesi hafifçe alçalır ve satürasyon yüzdesi ise çok yükselir.

Evvelce demir bağlama kapasitesinin demir absorpsiyonu nu kontrol ettiği zannedilmiş ise de, daha sonraları hem bu nun ve hem de plazma demir seviyesinin bu hususda bir rol oy namadıkları ispat edilmiştir.

Her ne kadar plazma demir seviyesi ve demir bağlama kapasitesi, bu aktif transport mekanizması hususunda iyi bir fikir vermekte ise de, demirin radyo-aktif-izotoplarının ufak miktarlarda kullanılmaları ile daha dinamik bir intiba elde edilebilir. Uygun miktarlarda radyo-aktif-demir, invitro olarak plazmaya katılınca doymamış demir, transport proteinine yapışmaktadır. İntra-venöz zerki müteakip, zaman zaman, hastadan kan nümuneleri almak suretiyle, vücudün muayyen ve muhtelif bölge lerindeki radyoaktiviteyi ölçmek mümkün olmaktadır.

Normalde verilen bütün demir, başlangıçta plazmadadır . 7-10 gün gibi bir zaman sonra, demirin % 90'ı yani hemen hemen tamamı eritrositlere geçmektedir. Daha inceden inceye tetkik edilirse, radyo-aktif-demir injeksiyonundan 5-8 saat sonra, plazmadaki radyo-aktif -demir miktarının sür'atle azaldığı görülmektedir. Öyleki; 90 dakika içerisinde, verilen demirin % 50' si plazmadan çekilmiş olmaktadır. Bu durum çeşitli hastalıklarda değişiklikler gösterir. İlk 5-8 saatlik devreden sonra plazmadan çekilmede bir yavaşlama olur ve 2. günün sonunda bu yavaşlama çok daha artar. Genel olarak klinikte teşhis konusunda kullanılan husus, % 50 klerens zamanıdır. Plazma demir muhteviyatı ve plazma volümü biliniyorsa radyoaktif metodlarla elde edilen klerens (plazmadan çekilme) nisbeti, muayyen zaman ünitesinde plazmadan geçen "absolü demir miktarını" verir; ki günde 32 miligramdır. Buna Plazma demir değişimi (Plazma iron turnover, PIT) denilmektedir. Bu, 24 saatte miligram veya saatte kilo başına miligram olarak ifade edilir.

Verilen radyo-aktif-demirin gittiği yerler, vücudün dışından da radyo-aktiviteyi ölçen dedektörler ile ölçülebilir. Bu şekilde elde edilen bilgilere göre, enjekte edilen demir , sür'atle plazmadan kemik iliğine gitmektedir. Örneğin, sakrum kemiği üzerinde yapılan ölçümlerde enjeksiyondan sonra radyo aktivite artarken, dalak ve karaciğerde azalır. Kemik iliğine gelen demir, burada 24 saat kadar kalıp, müteakip 4-6 gün için

de buradan ayrılarak eritrositlere geçer. Normal kimselerde verilen demirin % 90'ından fazlası, 8-10 gün zarfında eritrositlere geçmiş bulunmaktadır. Periferik kandan muayyen aralıklarla kan nümuneleri almak suretiyle, verilmiş olan radyo aktif demirin ne nisbetlerde eritrositlere geçmiş olduğu ölçülebilir. Yani daha doğrusu: Demirin ne nisbette hemoglobin yapımında kullanıldığı hesaplanabilir. Buna, "yüzde olarak demirin kullanılma nisbeti" denilir. Çeşitli hastalıkların teşhislerinde ve ayrıca patofizyolojik mekanizmaların anlaşılma-
malarında önemli bir yer tutar.

Demir, kemik iliğinde, eşit miktarlarda hemosiderin ve ferritin kompleksleri halinde bulunur. Normal şartlarda total demir depolarından $\frac{1}{3}$ 'i karaciğerde bulunur. Kemik iliğinde ki miktar daha azdır.

Eritrositler normal hayatlarını yaşayarak ölünce, hemoglobin hücreden çıkar ve Hem kısmı yıkılarak ürobilinojen siklusuna girerek itrah edilir. Bu arada açığa çıkan demir, muhafaza edilir; plazmada demir bağliyan proteine katılarak taşınır. Bunun hemen hepsi de tekrar yeni hemoglobin yapımı için kullanılır. Burada demirin neden depolara gitmeyip tercihen yeni hemoglobin yapımı için kullanıldığı silinmemektedir.

Sonuç olarak denilebilir ki, radyo-aktif maddelerle çalışılarak şu hususlarda fikir sahibi olmak mümkündür:

- a) Demirin, plazmadan çekilme ve yeni eritrositlerin yapımında kullanılma sür'atini tayin,
- b) Plazmadan çekilen ve eritrositlerin yapımlarında kullanılan demir miktarını tesbit ,
- c) Demirin gittiği anatomik bölgeleri, toplandığı ve kullanıldığı yerleri tayinle demir naklinin ve metabolizmasının anlaşılması.

DEMİRİN DEPOLANMASI

Yukarıda demirin vücade girdikten sonra depolara gitmeyip, hemen hepsinin kemik iliğine gittiğini ve yeni eritrosit

lerin yapımlarında kullanıldığını kaydettik. Bu şekildeki demir, organizmadaki demir depolarına karışmamaktadır. Bizzat ke mik iliğindeki demir ise, hemoglobin yapımında kullanılan la bil demir olması bakımından demir depolarının durumunu tayin hususlarında kullanılamaz.

Normal hallerde, total olarak 600-1 500 miligram demir, intra-sellüler olarak, ferritin, hemosiderin şeklinde karaciğer, dalak, kemik iliği, adale dokusu ve diğer dokularda depo edilmektedir. Ferritin ve hemosiderin şeklinde depolanma, hemen he men, eşit miktarlardadır. Total depo demirinin $1/3$ 'i karaciğer de dir. Ferritin, demir ile apoferritin birleşmesinden husule ge lir. Barsak mukoza hücreleri üzerlerinde bulunur. Ferritin molekülleri âdi mikroskop ile görülmezler. Prusya mavisi ile bo yanmazlar % 17-23 nisbetlerinde demir ihtiva ederler. Elektrok mikroskop ile ferritin molekülünde 6 tane nokta ve etrafında da proteinden bir kapsül görülür. Bu koyu noktacıklar, ferri-fosfat kristalleridirler; kapsül ise proteindendir. Fare lerdeki ferritin molekülünün karaciğerdeki biosentezi 4-5 da kika kadar sürmektedir. Hemosiderine gelince, aslında kelime o larak yanlış kullanılan bir isimdir. Eskiden bunun hemoglobin parçalanması ile meydana çıktığı zannedildiğinden bu isim ve rilmıştır. Hemosiderin granülleri daha büyüktürler. Adı mikros ko p ile görülebilirler. Demir ihtiva etme oranları % 37'dir ve Prusya mavisi ile boyanırlar, suda erimezler. Eskiden bunların ferritinden ayrı maddeler oldukları zannedilirken, son zamanlarda ferritin moleküllerinin biraraya gelmelerinden ibaret oldukları gösterilmiştir. Maamafih şimik ve foto-spektrometrik analizler, hemosiderinde az miktarlarda da olsa, porfirin ve diğer pigmentlerin mevcut olduklarını ve fakat ferritinde bulunmadıklarını göstermişlerdir. Sonuç olarak fiziko-şimik ba kından hemosiderinin homojen bir madde olmadığı söylenebilir. Fonksiyonel farklar da mevcuttur. Örneğin, normalde depo de mirinin yarısı ferritin ve diğer yarısı hemosiderin iken, de

mir depolarının arttıkları hallerde ,hemosiderin nisbeti yükselir.Bu husus, teşhis bakımından da kliniklerde kullanılmak tadır.Aksine kan almak suretiyle demirin vücuttan çekildiği zamanlarda,ferritinin yeni hemoglobin teşkili sür'atli bir şekilde görülmektedir.

Demir depoları hakkında kat'i malûmat verecek bir metod mevcut değildir.Maamafih;kemik iliğinin demir granülleri bakımından boyanması ve tetkiki,bu hususta semikantitatif bir fikir verebilir.

Demir eksikliği teşhisinin en kat'i şekli,demir depolarının boşalmış olduklarının gösterilmesidir.Aşağıdaki hallerde demir depoları artmış olarak bulunurlar:

- 1- İdyopatik familyal hemokromatosis:Anormal bir absorpsiyon mevcuttur.
- 2- Transfüzyon hemosiderosisi:Transfüzyon esnasında fazla miktarlarda demir verilmiştir.
- 3- Pernisiyöz anemide:Periferik kandaki hemoglobinden demirin dokulara geçmesi (kronik ve akut hemolitik anemiler, kronik infeksiyonlar) mekanizma olarak rol oynamaktadırlar (12,13,110,118),

T E Ş H İ S

Karaciğer hestalıklarında,dolayısıyla karaciğer sirozunda teşhis:Anamnez,klinik ve laboratuvar bulguları,özofagoskopi,gastroskopi,splenoportografi,vena porta basıncı ölçümü,biopsi ve skenning ile konulmaktadır (12,13,38,74,85,96,111).

K O M P L İ K A S Y O N

1- Prekoma,koma, 2- Özofagus variskanamaları, 3- Peptik ülser, 4- Sistemik koagülasyon defektleri, 5- Peritoneal ve plevral-Tbc., 6- Pnömoni, 7- Karaciğer-Ca., 8- Hepato-renal sendrom, 9- Vena porta trombozu, 10- Herni ve ileus (12,15,23, 38,74,81,88,96,111).

P R O G N O Z

Bugün için karaciğer sirozu, progressif gidişi, her vak'ada durdurulamıyacak olan bir hastalık olmaktan çıkmıştır. Yerinde ve zamanlı yapılan bir tedavi bu hususta büyük bir et - ken olmaktadır.

Patek tedavisinden önce, iki seneden fazla yaşayan hasta o ranı % 22 iken, bugün bu oran % 50'nin üstüne çıkmıştır. Patek ve Rattnof verdikleri istatistiklerde asit teşekkül ettikten sonra 1 yıllık yaşama şansını % 32, kanama ortaya çıktıktan son ra ise bu şansı % 28 olarak vermektedirler.

Ölüm sebebi olarak koma, % 35; kanama, % 25 ;pnömoni, %10; karaciğer-Ca., % 10; böbrek yetersizliği, % 11 olarak gösteril mektedir (12, 14, 38, 40, 61, 71, 96, 111).

T E D A V İ

^ Bugün için pek çok ilâç ve cerrahi girişim tedavi vasıta sı olarak kullanılmaktadırlar (1, 28, 25, 54, 74, 70, 82, 87, 95, 96 , 104, 109, 115, 111).

Muting, modern siroz tedavisinin şu esaslar dahilinde ya pılması lâzım geldiğini belirtmektedir (38).

- 1- Etiyolojik faktörler bertaraf edilmelidirler; bu mümkün olma dığı takdirde tedavileri cihetine bakılmalıdır.
- 2- Yatak istirahati ve diyet .
- 3- Araya giren infeksiyonların tedavileri,
- 4- Sirotik değişikliklerin ve yeni iltihabi hecmelerin durdu rulmaları; bunun için de:
 - a) İmmüno-süpressif bir tedavi ,
 - b) Kortiko-steroid tedavisi .
- 5- Portal hipertansiyon ve komplikasyonlarının tedavileri:
 - a) Özofagus varis kanamalarının tedavisi,
 - b) Asitin tedavisi .
- 6- Diğer Terapötik Tedbirler: (Anabolizanlar, Karaciğer ekstre- leri ve hidrolizatları, Ess. amino-asitler).

M A T E R Y E L

Bilindiği gibi: Karaciğer sirozunun teşekkülünde gerek sosyal ve gerekse ekonomik faktörler büyük ölçüde etkili olmaktadır. Bölgemizde, yani Güney-Doğu Anadolu'da karaciğer sirozu oldukça sık rastlanan bir hastalık niteliğindedir.

1970-1973 yıllarına ait 45 ay içerisinde Fakültemiz İç Hastalıkları polikliniğine 31 979 hasta müracaatte bulunmuşlardır. Bunlardan 502'si sirozlu olmak üzere 7050 hasta İç Hastalıkları kliniğine yatırılarak tedavi edilmişlerdir. Bu suretle görüldüğü gibi: Sirozlu hastaların, yatan hastalara oranı, % 6.1 'dir. Halbuki yabancı memleketlerdeki otopsi materyeli siroz yüzdesi % 2-6 arasında değişmektedir (96). Memleketimizde İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patolojik Anatomi Enstitüsünde ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan araştırmalarda, otopsi materyeli siroz oranı, ortalama olarak % 4,5 bulunmuştur (78).

Görülmektedir ki; Fakültemiz hastahanesinde klinikman tesbit olunan siroz vak'aları, gerek memleketimizde bölgemiz dışındaki ve gerekse yabancı ülkelerdeki ensidansa nazaran oldukça yüksek değerler göstermektedirler. Hele siroz vak'alarının % 50 kadarının post-mortem tesbit ve teşhis olunabilecekleri hususu da hatırlanacak olursa, bölgemizdeki oranın daha da yükseleceği kolayca anlaşılır.

Bu hususları dikkati çekici bulduğumuzdan, klinik çalışmalarımızda sirozu ve sirozla alakalı bir takım problemleri kendimize sorun edindik (39,78,79).

Bu arada, karaciğer sirozunda meydana gelen serum Fe^{++} seviyesi değişikliklerinin, hastalığın teşhis, tedavi ve prognozunda bir değer ifade edip etmediği hususlarını tetkik etmekte fayda mülâhaza ettik. Bunun için :

- 1- 1972-1973 yıllarında Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıklar kliniğine yatarak tedavi gören 52 karaciğer sirozu (31 erkek ve 21 kadın) hastada ,
- 2- 1973 yılının ilk 9 ayı içerisinde Fakültemiz İntaniye Kliniğine yatarak tedavi gören 10 âdet infeksiyöz hepatitisi hastada,
- 3- Ve 10 âdet de normal kontrol şahsında tetkiklerimizi yaptık.

M E T O D

Hastalarımızın serum demir seviyelerini tesbitte, "Serofer ile serum demirini tayin" metodunu kullandık. Bunda:

Prensip: Kan serumu, sulandırılmış klorhidrik asit ile 37°C de bir sür'e tutularak demir, serum proteinlerinden ayrılır. Bundan sonra Askorbik asit ile 2 değerli demir haline indirgenir. Proteinlerin çökeltilmelerini müteakip demirin, TPTZ miyarı ile meydana getirdiği renkli solüsyonun renk konsantrasyonu, bir fotometre yahut bir kalorimetre ile ölçülür.

Testten önce dikkate alınacak hususlar:

- a) Kan Alımı: Plazma yahut serum elde etmek için gereken kan, sabah kahvaltısından önce alınır. Kan alırken, hemoliz husu le getirmemiye ve staz yapmamaya dikkat edilir. Tamamen kuru, çelik yahut gümüş-nikel karışımı özel bir iğne kullanılır. İğneden akan kan, demirsiz, kuru ve steril bir tüpte toplanır. Plazma üzerinde çalışılacak ise, antikoagülan olarak sodyum sitrat kullanılır; fakat serum üzerinde çalışmak daha tercih edilmelidir. Ve serum yahut plazma âzami bir saat içerisinde kandan ayrılmış olmalıdır.
- b) Cam malzemenin temizlenmesi: Kullanılması gerekli bütün cam malzeme, önce bol sabunlu su ile yıkandıktan sonra, sıcak su ile çalkalanır ve distile su ile yıkanır. Bundan sonra da 1/2 oranında sulandırılmış Nitrik asit içerisinde bir gece bekletilir. Tekrar bol distile su ile yıkanır ve bir

kurutma dolabında yahut kapalı bir yerde toz almayacak durum da kurumaya bırakılır. Bu malzemeler, kapalı bir kutuda saklanırlar .

Miyarlar:

- 1- Askorbik Asit Solüsyonu: 8 ml. distile suda, 10 mg. askorbik asit eritilir. Bu eriyiğe 2 ml 1 N klorhidrik asit solüsyonu ilâve edilir. Bu solüsyon buz dolabında muhafaza edilecek olursa bir kaç gün dayanıklıdır. Şayet askorbik asit bulunmayacak olursa , böyle bir solüsyonun hazırlanması için, piyasada mevcut Vitabiol C gibi askorbik asit ampullerinden faydalanmak da mümkündür; hatta bu şekil daha da pratiktir.
- 2- TCA (Triklorasetik asid solüsyonu): Oda ısısında süreksiz dayanıklıdır.
- 3- TPTZ Solüsyonu: Oda ısısında bozulmaz.
- 4- Redistile Kloroform : Oda ısısında bozulmaz.
- 5- Amonyum Asetat Solüsyonu: Oda ısısında bozulmaz.
- 6- Standart Demir Solüsyonu: Oda ısısında bozulmaz.

Teknik:

1. Önce askorbik asid solüsyonu hazırlanır. Vitabiol C gibi, 2 ml sinde 100 mg. askorbik asit ihtiva eden bir C vitamini ampulu açılır. Ampuldeki solüsyon, küçük ve renkli bir şişeye tamamen boşaltılır. Boşalan ampule, 1 ml. distile su konulur ve çalkalanır; bu çalkantı suyu da renkli şişeye ilâve edilir. Şişeye 5 ml. distile su ilâve edildikten sonra çalkalanar karıştırılır ve ağzı sıkıca kapalı olarak buz dolabında saklanır.
2. Yukarıda açıklandığı gibi, daha önceden demirden arıtılmış bulunan iki santrifüj tüpü alınarak, "nümune" ve "standart" olarak işaretlenir. Ve her birisine 1 ml. askorbik asit solüsyonu konulur.

Nümune tüpüne 2 ml. serum ve standart tüpüne de 2ml. standart demir solüsyonu ilâve edilir. Tüpler çalkalanarak

karıştırılırlar ve 5 dakika kendi hallerine bırakılırlar.

3. Her bir tüpe 1 ml. TCA solüsyonu ve 1 ml. redistile kloroform ilâve edilir. 15-20 saniye alt-üst edilerek iyice karıştırıldıktan sonra, 2 500 devirli santrüfuj âletinde 10 dakika santrüfujeye edilir; veyahutta iyi kaliteli bir süzgeç kâğıdından süzülür.
4. "Nümune", "Standart" ve "Blank" (kör) işaretli 3 âdet deney tüpü alınır. Nümune ve standart tüplerine, kendi santrifüz sıvıları yahut berrak süzüntülerinden 2 ml. konulur. Blank tüpüne ise 1 ml. distile su, 0.5 ml. askorbik asid solüsyonu ve 0.5 ml. TCA solüsyonu ilâve edilip karıştırılır.
5. Her üç tüpe de 0.2 ml. TPTZ solüsyonu ve 0.8 ml. amonyum asetat solüsyonu ilâve edilir, karıştırılır. Renk reaksiyonu hemen meydana gelir ve bu mavi renkli solüsyon uzun müddet bozulmaz.
6. Fotometrik Değerlendirme: Spektrofotometreler 590 milimikron ışık dalga boyuna getirilirler. Filtreli fotometreler kullanılırlarsa, turuncu renkli filtre takılır. Blank (kör) ile sıfır ayarı (% 100 transmisyon) yapıldıktan sonra, nümune ve standart tüplerindeki solüsyonların optik dansite değerleri okunurlar.

Hesabı:

100 ml. serumda, mikrogram olarak demir miktarını bulmak için, aşağıdaki eşitlik formülünden faydalanılır.

$$\frac{\text{Nümunenin Optik Dansitesi } (D_u)}{\text{Standart'ın Optik Dansitesi } (D_s)} \times 100$$

Örnek:

Nümunenin optik dansitesi (D_u) : 0.260

Standart'ın optik dansitesi (D_s) : 0.201 bulunmuş olsun.

$$\frac{260}{201} \times 100 = 125 \text{ Mikrogram (100 ml. serumda demir)}.$$

Normal Değerler:

Bu metoda göre serum demiri, 100 ml kan serumunda:
Erkek, 90 -110 (ortalama 100 mikrogram),
Kadın, 80 -100 (ortalama 90 mikrogram) dır ,

B U L G U L A R

YAŞ-CİNS:

52 âdet karaciğer sirozlu hastamızın (31 erkek,21 kadın), % 60'ı erkek, % 40'ı kadındır. İki cins arasındaki bu oran, 3/2 olup,bölgemiz için bir özsellik teşkil etmektedir. Zira yabancı memleketlerdeki erkek/kadın oranı,3-5/1'dir.İnfeksiyöz hepatit vak'alarımızda ise,ki bunlar 10 âdettirler, erkek/kadın oranı, 1/1'e eşittir.Çünkü hastaların % 50'si kadın, % 50'si de erkektirler.

İnfeksiyöz hepatitli hastalarımızın yaş ortalaması,25 olup, en genç hasta 18, en yaşlı hasta ise 35 yaşındadır.

Karaciğer sirozlu erkek hastalarımızın yaş ortalaması, 38'dir;en genç hastamız 12 ve en yaşlı hastamız da 60 yaşlarındadır.Bu gruptaki kadın hastalarımızın yaş ortalaması 39'dur. En genç hastamız 15, en yaşlı hastamız ise,65 yaşlarındadır.

Vak'alarımızda karaciğer sirozu,orta yaş hastalığı görünümündedir;bu,klâsik değerlendirmeye göre erken yaş grubuna tekabül etmektedir (96).

Kliniğimizde tetkik ettiğimiz 52 karaciğer sirozlu hastamıza ait yaş-cins- ve yüzde dağılımını toplu bir halde olarak Tablo: I'de görmekteyiz.

T A B L O : I

(Yaş ve Cins Dağılımı)

<u>Yaş :</u>	<u>Erkek :</u>	<u>Kadın :</u>	<u>% de :</u>
10 - 20	4	2	11,5
20 - 40	13	13	50
40 - 60	14	6	38,5
<u>Yekûn :</u>	<u>31</u>	<u>21</u>	<u>100</u>

SOSYO-EKONOMİK DURUM VE COĞRAFI DAĞILIM:

Hastalarımızın tümünün sosyo-ekonomik durumu ve kültürel seviyesi,normalin çok altındadır.Hiç şüphe yoktur ki,bu basit bulgunun,etyolojide büyük ve önemli katkısı vardır.

Bilindiği gibi,Diyarbakır Nümune Hastahanesi,Tıp Fakültesi emrine geçtiğinden bu yana, bir bölge hastahanesi niteliğindedir.Nitekim bizim vak'alarımızın da % 50'si Diyarbakır'dan; % 25'i Mardin'den;% 17,5'u Siirt'ten ve % 7,5'u da Urfa'dan gelerek kliniğimize müracaatte bulunmuşlardır.

ETYOLOJİ:

Hastalarımızdan 39'u (% 75),geçirilmiş bir ikter tarif etmektedirler. 13 hastamız ise (% 25),bir geçirilmiş ikter anamnezi vermemektedirler,Hastalarımızdan 1 tanesi,Fik sirozludur; 8 yıldan beri kronik konjestif kalb yetmezliğinden muzdariptir.

Karaciğer sirozlu bu hastalarımızın hiç biri de ömürlerinde hiç alkol kullanmamışlardır.

Kanaatimizce etyolojide tek neden anikterik,subklinik veya manifest olarak geçirilmiş hepatitis'dir.İmmünolojik ve genetik araştırma yapmak için olanağa sahip bulunmadığımızdan,maalesef, kriptojenik sirozlar hususunda bir şeyler söylemek imkânımız mevcut değildir.

Hijyen ve sanitasyon tedbirlerinin eksikliklerini,fena beslenmeyi,çok sayıda doğumu,paraziter infestasyonların bol-

luğunu,bölgemiz sirozları için,önemli risk faktörleri olarak kabullenmek mecburiyeti vardır.Klâsik kitaplardaki bu hususlara ait değerler,hepatitisler için, % 7-33 arasında değişmektedirler (12,96).Halbuki bizim hastalarımızdaki bu oran, % 90'ın üzerindedir.

KLİNİK BULGULAR

Hastalarımızın % 60'ı, dekompanze safhaya girdikten sonra kliniğimize müracaatte bulunmuşlardır.

En sık rastlanan klinik bulgu,asit olup bunu splenomegali ve ikter takip etmektedir.Hepatomegali,venöz kollateral,ödem,zayıflama,ateş,fleping tremor sıklık sıralarına göre bu şekilde sayılmaya değer bulgularlardır.Gelişme geriliği,hemoroid,umbilikal herni,parotitis,spider angiomata gibi bulgulara da 1'er vak'ada rastlanılmıştır.

Vak'alarımızda tesbit edilen bulguların,asit hariç,klâsik verilere olan oranları oldukça düşüktürler;bu husus,bilhassa dikkati çekmektedir.Ayrıca parotitis,spider angiomata,dupuitren kontraktürü ve jinekomasti gibi,özellikle alkolik sirozlarda bulunan bulgular,bizim vak'alarımızda minimal olarak görülmektedirler.Klinikman tesbit ettiğimiz bulgular,toplu olarak Tablo: II'de görülmektedirler.

LABORATUVAR BULGULARI

Bizim vak'alarımızda;histopatolojik ve klinik bulgulara paralellik gösteren anemi,bilirubinüri,ürobilinojenüri ve sedimantasyon yüksekliğidir.

Laboratuvarda elde ettiğimiz bulguları,bunların hasta sayısı ile olan münasebetlerini ve yüzde durumlarını topluca Tablo: III'de görmekteyiz.

T A B L O : I I .
(Toplu Olarak Klinik Bulgular)

B u l g u :	Vak'a Sayısı :	% de :
Asit	31	60
Splenomegali	24	46
İkter	18	34,6
Hepatomegali	16	30,1
Venöz Kollateral	9	17,3
Ödem	5	9,6
Zayıflama	2	3,84
Ateş	2	3,84
Fleping tremor	2	3,84
Hemoroid	1	1,92
Gelişme geriliği	1	1,92
Umbilikal Herni	1	1,92
Spider Angiomata	1	1,92
Parotitis	1	1,92

T A B L O : III .
(Laboratuvar Bulguları)

B u l g u :	Vak'a Sayısı:	% de :
Bilirubinüri	26	50
Ürobilinojenüri	22	42,2
Yüksek Sedimentasyon..	18	34,6
Anemi	16	30,4
Proteinüri.....	7	13,5

H İ P E R S İ D E R E M İ

Hastalarımızdaki hipersideremi durumunu tablolar halin de göstermeden önce, kontrol şahsı olarak seçtiğimiz 10 şahsa ait serum demir seviyelerini Tablo: IV' de görmekteyiz.

T A B L O : I V .

(10 Kontrol Şahsında Sideremi Durumu)

Hastanın Adı :	Serum Demir Mik.
A. Bozan	82 mikrogr./100ml
A. Okumuş	71 " "
Ş. Kılıç	88 " "
A. Kahraman	70 " "
Y. Arpak	93 " "
H. Kurt	76 " "
Ö. Dana	80 " "
M.S. Yıldırım	89 " "
M. Vurgun	86 " "
S. Keskin	80 " "

Kadınlar için bulunan ortalama değer, 83 mikrogram/100 ml.; erkekler için olan ise 81,1 mikrogram/100 ml. dir. Kadın/ erkek ortalama değeri ise, 81,5 mikrogram olarak tesbit olunmuştur.

İnfeksiyöz hepatitisli 10 hastaya ait serum demir seviyeleri, normale nazaran çok yüksek bulunmuşlardır. En yüksek değer, 412 mikrogram/ 100 ml. dir. Ve bir kadın hastaya aittir. Hastalarımıza ait en düşük değer ise, 190 mikrogram/ 100 ml . olup bir erkek hastada tesbit olunmuştur. İnfeksiyöz hepatitisli hastalarımızın serumlarında tesbit ettiğimiz hipersideremi yi Tablo: V'de toplu bir halde göstermekteyiz.

T A B L O : V .

((İnfeksiyöz Hepatitisi Hastalarda Hipsideremi)

Prot.No:	Adı-Soyadı :	Yaşı :	Memleketi:	Serum De.:
138	Y.Demirel	30	Dicle	253 Mikrogn.
156	F.Kardeş	18	Ergani	191 "
237	M.Şener	24	Isparta	190 "
313	M.Güzel	26	D.Bakır	319 "
396	M.Kaplan	35	D,Bakır	231 "
539	S.Solgun	25	Hazro	412
661	G.Alpay	26	Denizli	281 "
679	S.Şimşek	30	Kozluk	318 "
695	F.Özdal	22	Hani	278 "
804	T.Yıldız	18	D,Bakır	230 "

T A B L O : VI .

((Karaciğer Sirozlu 52 Hastada Serum Demiri)

Prot. No:	Adı-Soyadı :	Yaşı:	Memleketi:	S e r u m	D e m i r i :	
				I	II	III Sonuç
177	I.Geızgin	32	Siirt	100	100	- Salâh
227	G.Özkan	35	D.Bakır	90	62	- "
419	A.Alp	45	Mardin	68	213	- Koma
1091	H.Toprak	35	Siirt	112	147	- Vefat
1187	A.Merhan	38	Siirt	67	85	- Salâh
1196	O.Duman	50	Mardin	108	112	- Halile
1653	B.Yalçinkaya	37	D.Bakır	46	44	47 Salâh
2218	M.Dağ	60	Siirt	82	88	- Salâh
2247	H.Uğuluk	42	D.Bakır	66	71	- "
2250	T.Şerbetçi	60	D.Bakır	70	68	- "
2741	H.Polat	50	D.Bakır	105	90	- "
2323	H.Bulut	50	Mardin	120	143	- Halile
2813	Z.Doğan	25	Urfa	63	68	- Salâh
14	t	40	(Lütfen sayfayı çeviriniz!)			"
31		35		105		"
3459		35		103		"

(Bir önceki sayfanın devamı)

Prot. No:	Adı-Soyadı:	Yaşı:	Memleketi:	S e r u m		D e m i r i :	
				I	II	III	Sonuç
2914	S.Arat	40	D.Bakır	105	102	-	Salâh
3193	M.Oluk	35	D.Bakır	103	-	-	"
3469	B.Çiftçi	35	D.Bakır	93	92	-	"
3538	M.Karagöz	45	D.Bakır	123	-	-	"
3676	A.Akçay	29	Mardin	105	120	-	"
3681	H.Çelik	48	D.Bakır	74	70	-	"
3743	R.Kaya	45	D.Bakır	123	121	-	"
3912	M.Ulak	30	D.Bakır	105	112	108	Halile
3940	H.Demir	30	Mardin	44	44	-	Salâh
4170	F.Kırıcı	45	D.Bakır	198	-	-	Halile
4186	Ş.Kaya	16	D.Bakır	92	128	-	Halile
4200	N.Baş	36	Mardin	170	106	-	Salâh
4385	M.Ektiren	18	Siirt	196	238	-	Koma
4426	A.Akçam	34	D.Bakır	118	-	-	Salâh
4587	M.Baykal	55	D.Bakır	129	144	-	Vefat
4605	C.Altun	38	D.Bakır	243	-	-	Koma
4682	F.İnan	50	Mardin	102	103	-	Salâh
4694	H.Şenol	35	D.Bakır	83	126	-	Halile
4707	F.Ceylan	40	D.Bakır	80	79	80	Salâh
4756	Ö.Söğüt	55	D.Bakır	108	-	-	"
4799	E.Barut	13	D.Bakır	108	62	-	"
4819	M.Yılmaz	37	Mardin	171	-	-	"
4855	H.Doğan	45	Urfa	102	-	-	"
4913	R.Eral	21	Mardin	92	-	-	"
4928	A.Öğün	12	D.Bakır	78	-	-	"
4982	E.Yıldırım	30	Mardin	101	-	-	"
4988	N.Güler	22	D.Bakır	93	91	-	Halile
5086	B.Akgül	49	Mardin	107	-	-	Salâh
5103	K.Oluk	34	D.Bakır	132	117	91	"
5119	A.Şükrü	55	Siirt	169	104	-	"
5140	A.Ceylan	35	D.Bakır	102	108	-	"
5268	H.İden	45	Mardin	93	87	-	"
5364	Ş.Akça	50	D.Bakır	83	97	-	"
5438	R.Özaslan	53	Urfa	138	-	-	"

(Bir önceki sayfadan devam)

Prot. No:	Adı-Soyadı :	Yaşı :	Memleketi:	S e r u m			D e m i r i :	Sonuç
				I	II	III		
5454	H.Aslan	20	Urfa	58	61	-	Salâh	
5456	B.Karahan	45	Siirt	68	102	-	"	
5532	A.K.Özcan	35	Siirt	68	94	-	Halile	
5761	Z.Balcı	65	Siirt	66	129	-	"	
5904	R.Özer	54	Siverek	181	-	-	Koma	.

Tablo: VI'nın tetkikinden anlaşılacağı veçhiyle:Komada o lan 4 ve vefat eden 2 hastamızda serum demir seviyeleri yüksel miş olarak tesbit olunmuşlardır.

Ayrıyeten klinik olarak ağır bir durumda bulunan 7 hasta mızın 4 tanesinde yükselmiş serum demir seviyeleri bulduk.Geri ye kalan hastalarımızın % 23'ünde de serum demir seviyelerinde bir yükselme vardır.Hipersideremi ile hastalarımızın yaş ve cins durumları arasında bir korelasyon tesbit edemedik.

M Ü N A K A Ş A

Karaciğerin,insan organizmasında,demir metabolizmasının düzenlenmesinde çok önemli bir yeri vardır.Bu nedenle hepato - sellüler dejeneresans hallerinde demir metabolizmasının bozul ması gayetle tabiidir.

Kanaatimce:İnsan vücudünde,hepato-sellüler dejeneresansa bağlı olarak husule gelen demir metabolizma bozukluklarının a raştırılmaları,tesbit olunmaları,gerek teşhis ve prognoz ve ge rekse tatbik edilen tedaviye alınan cevap bakımlarından bir ta kım ip uçları verdiklerinden,kıymetli diyagnostik,prognostik ve terapötik yollardırırlar.

İlk defa 30 yıl kadar önceleri,karaciğer hastalıkları i le serum demir seviyesi arasındaki ilişki dikkati çekmiştir : Karbon-tetra-klorür zehirlenmesine maruz kalmış köpeklerde se rum demir seviyesinde bir yükselme olduğu tesbit olunmuştur(12)

Daha sonraları Mortenseu, Christian, Hemmeler isimli o-törler ,karaciğer hastalıkları ile serum demir seviyesi ara -sındaki münasebetleri araştırdılar veelde ettikleri neticele-ri ve bulguları neşrettiler.

1956 yılında Schamroth ve ark.ları, 1957 'de Seligson, karaciğer hastalıklarında serum demir seviyesi değışiklikleri nin diagnostik değerine işaret etmişlerdir (13).

1961 Yılında Gietter,Heilmeyer,subkronik ve kronik he -pato-patilerde serum demir seviyesinde pek farklılık olamaya-cağını ,çünkü karaciğerin yüksek fonksiyon kapasiteli bir or-gan olduğunu belirtmişler ve bu tür vak'alarda serum bakır se- viyesinde hafif bir yükselme ile hafif bir hipo-sideremi göröl- mesinin daha normal olacağını da ifade etmişlerdir(35).

Hemen aynı yılda bir çalışmasını neşreden Hegglin,karaci-ğer parankim harabiyeti ile müterafık olan vak'alarda,serum de- mir seviyesinin yükselmesi lâzım geldiğini iddia etmiştir(42).

Bundan sonra birçok ilim adamları ve bu arada,bilhassa , Rechenberger,karaciğer parankim hücresi zararlanmalarında,kara- ciğerin depo yapma fonksiyonunun zararlandığını ,harap olan ka- raciğer hücrelerinin muhtevi oldukları demiri kana verdikleri- ni ispatlamıştır.

Diğer taraftan zararlanmış olan parankim hücrelerinin,a- similasyon kabiliyetlerini kaybetmeleri dolayısıyla,harap olan eritrositlerden açığa çıkan demir de aynı zamanda pre-hepatik bir staza maruz kalır.Ki işte;bu iki mekanizmanın serum demir seviyesini yükselten önemli iki faktör oldukları hususlarına i- şaret edilmekte ve inanılmaktadır.

Serumdaki demir seviyesinin,özellikle akut hepatitli has- talarda yüksek bulunması,dikkat çekicidir.En yüksek serum de- ğerlerine ,hastalığın 12-31.günleri arasında tesadüf edilmekte- dir.

Serum demir seviyesinin tesbiti,karaciğer hastalıkların- da önemli bir noktadır.Zira;akut hepatitis vak'alarında trans-

aminaz değerlerine nazaran (özellikle SGOT), serum Fe^{++} seviyesi daha uzun sür'e yüksek kalmaktadır(12). Bu durum, genellikle le sarılığın başlangıcından bitimine kadar devam eder. Yapılan çeşitli istatistikler, sarılıklı hastalarda % 90-98 oranında serum demir seviyesinin yüksek bulunduğunu teyit etmektedirler (13).

Ancak bu şekildeki belirgin bir yükselişi, kronik karaciğer rahatsızlıklarında her zaman tesbit etmek mümkün değildir. Kronik vak'aların akut eksaserbasyonlarında serum demir seviyesinin yükselişi müşahade edilmekte olup, değerli bir kriterdir.

Bunun yanında gerek akut ve gerekse kronik vak'alarda yapılan tedaviye alınan cevabın değerlendirilmesinde de kıymetli bir bulgudur.

Karaciğerdeki patolojik durum ile serum demir seviyesi arasında yakın bir münasebetin varlığı, alkolik siroz vak'alarında da ortaya konulmuştur. Kronik alkol müptelası olan kişilerin karaciğerlerinde sıklıkla rastlanan karakteristik morfolojik cihet, karaciğer hücrelerinde, bilhassa Kupfer hücrelerinde, demir biriktiğinin tesbit edilmesidir. Ancak; bu biriken demir miktarı ile karaciğer hücrelerindeki nekroz arasında bir paralellik yoktur. Ve karaciğer hücrelerinde bir defa demir yerleştikten sonra, artık bu hücrelerde rejenerasyon mevzu bahis değildir. Bu şekildeki demir depolanmasının genezi, bugün için, tam mânâsıyla aydınlanmamıştır, bilinmemektedir(52,45).

1971 yılında yapılan bir çalışmada, 150 âdet sirozlu olan hastada, karaciğerin Fe^{++} depolama durumu, histo-patolojik yönden, analize tâbi tutulmuştur. Görülen şudur ki: Yaş, seks, alkolizm derecesi ve sirozun histo-patolojik tipi ile hücrelerdeki sideroz arasında değişik bir korelasyon mevcut değildir (94).

Hepatik dejeneresansla birlikte seyreden vak'alarda , üzerinde durulması icap edecek derecelerde bir hemoliz işa-

reti bulunmadığına ve demir rezorpsiyonunda da herhangi bir artma olmadığına göre hipersideremi, karaciğer parankim hücrelerinin deki bir bozukluktan başka bir sebeple izâh edilemez. Hipersideremi'da rol alan faktörleri şu şekilde sıralamak mümkündür:

- 1- Nekroze olan karaciğer parankim hücrelerindeki demir, kana dökülmektedir.
- 2- Âfete uğramış olan karaciğer parankim hücreleri, barsaktan rezorbe olan demirle, fizyolojik hemoliz neticesi açığa çıkan demiri alarak normal depolama fonksiyonunu yapamamaktadır.
- 3- Karaciğerde bilhassa başlıca ferritin şeklinde depo edilen demir, hasta olup zararlanmış bulunan parankim hücrelerinde ki bir takım enzimlerin aşırı faaliyet göstermeleri sonucu redüksiyona uğrayarak (ferritindeki demir, 3-kıymetli demir hidroksit halindedir), serbest hale geçmekte ve böylece kana dökülmüş olmaktadır.
- 4- Karaciğer parankim hücrelerinin permeabilitesindeki artmada, nekroz husule gelmiş olsa dâhi, muhtevassından bir kısım maddelerin ve bu arada demirin kana geçmesine sebep olabilmektedir.

İşte; bu çeşitli patolojilerden bir veya bir kaç mekanizmanın bir arada çalışmasıyla, hepatik dejeneresansla müterafık olan hastalıklarda, bir hipersideremi tesbit edilmektedir (13, 96). Ve bu tesbitin, değerli bir takım sonuçlar vereceği de tabii olmak lâzım gelir.

Laboratuvar metodları arasında, karaciğer hastalıklarını teşhis hususunda kullanılan fonksiyon testleri, karaciğerin değişik fonksiyonları hakkında fikir vermektedirler. Bugünkü bilgilerimizle kat'i olarak biliyoruz ki, tatbik ettiğimiz karaciğer fonksiyon testlerinin hiç birisi de tek başına, karaciğerde ki hastalık hakkında tam bir fikir veremez. Bu nedenle, birden fazla testin birden kullanılmaları zorunluğu vardır. Kullanılacak testlerin dikkatlice seçilmeleri, onların diyagnostik kudre

tini arttırır. Bir karaciğer hastalandığında bütün fonksiyonları aynı zamanda bozulmayacağı gibi, iyileşmeye yüz tuttuğunda da bu fonksiyonların hepsi birden düzelmezler. Bu böyle olduğu içindir ki, bazı fonksiyon testlerinin hastalığın başında, bazı ların da hastalığın sonunda diagnostik değerleri vardır.

Bütün bunlara rağmen, karaciğer fonksiyon testlerinin değerlerinin mahdut bulunduklarını belirtmek isterim. Zira; bu testler, karaciğer rahatsızlıkları dışındaki bazı hastalıklarda da müsbet olabilecekleri gibi, karaciğer hastalıklarında menfi de olabilirler.

Serum demir seviyesinin karaciğer hastalıklarında, fonksiyon testi olarak kullanılması son 30 yıldan beridir. Normal şartlarda serum demir seviyesi, Barkin ve Walker'e göre: 100 ml. de 70-170 mikrogramdır. Coldstein, serum demiri için üst hududu, 100 ml. de 150 mikrogram olarak tesbit etmiştir(12).

Hastalarımıza uyguladığımız serofer set metodunda, serum demir seviyesinin 90-110 mikrogram (100 ml. de) olması lâzım geldiği belirtilmektedir. Bizim vak'alarımızda bulduğumuz orta lama değer, 100 ml./ 81,5 mikrogramdır. Biz, vak'alarımızda bulduğumuz, 100 ml./120 mikrogram üstündeki değerleri patolojik olarak kabullendik.

Hepatopati vak'alarındaki serum demir metabolizmasına , daha önceki bölümlerde detaylı olarak inceledik. Özellikle akut parankim nekrozu ile birlikte olan karaciğer hastalıklarında, serum demir seviyesinin yükseleceğini tebarüz ettirdik.

Bu grup hastalığın en güzel örneği olan infeksiyöz hepa titli hastamızın 10'unda da yükselmiş serum demir seviyesi tesbit ettik. Vak'alarımız bakımından bu testin müsbetlik oranı, % 100 dür. Halbuki klâsik değerlerde bu oran, % 90 olarak aksettirilmektedir. Vak'a âdedinin artması veya metod değişikliği yukarıdaki rakam farklılığının sebebi olabilir. Bu müm kündür.

İnfeksiyöz hepatitli hastalarımızda tesbit ettiğimiz serum demir seviyesi ile klinik seyrin ağırlığı arasında bir paralellik tesbit ettik: Serum demir seviyesi en yüksek (100 ml. de 412 mikrogram) olan hastamız, fulminant hepatit klinik tablosu göstermekteydi.

Ancak; karaciğer hastalıklarında serum demir seviyesinin bir kıymet ifade edebilmesi için, serum demirini yükselten hemokromatosis, transfüzyon hemosiderosisi ve pernisiyöz anemi gibi bir durumun bulunmaması şarttır. Bu grup hastalıklarda ayırıcı teşhis bakımından kriter, serum demir bağlama kapasitesinin, saturasyon değerine yakınlık göstermesidir.

Ayrıyeten; hiposideroz ve sekonder infeksiyon hallerinde gerek akut ve gerekse kronik karaciğer parankim hücreleri harabiyetine rağmen, serum demir seviyesinin yükselmeyeceğini de belirtmek isterim.

Kronik hepatitli hastalarımızın % 23'ünde serum demir seviyesini yüksek olarak tesbit ettik. Tedaviyi müteakip, klinik tablonun düzelmesine paralel olarak serum demir seviyesi normal hudutlara indi.

Hastalarımızdan % 20'sinde (11 vak'a), klinik tablonun ağırlaşması ile birlikte serum demir seviyesinde de yükselme görüldü. Bunlardan iki tanesinde eksitus oldu. 4 tanesi ise komaya girdi; 5 vak'a da halile taburcu edildiler.

Şunu da bilhassa belirtmek isteriz ki: Vak'alarımızın bir çoğunda önceden mevcut olan anemi ve karansın, serum demir seviyesi artışının yüksek oranda olmasına mâni olduğu kanısında yız. Bu nedenle, karaciğer fonksiyon testleri yapırlarken:

- 1- Protein flokülasyon testlerinin,
- 2- Transaminazların,
- 3- Ve serum demir seviyesinin de birlikte yapılmalarının diag nostik bakımdan lüzümlü olduğu fikrindeyiz.

S O N U Ç

- 1- Akut hepatit vak'alarının teşhislerinde, serum demir seviyesinin diyagnostik değeri büyüktür.
- 2- Serum demir seviyesi, akut hepatitlerin kolostatik tipinde, serum demir seviyesinin henüz yükselmediği sekonder biliyer sirozun erken fazında ve post-hepatik ikter kliniğinin ayırıcı teşhisinde önemli bir kriterdir.
- 3- Kronik hepatitlerin ilerleyici tiplerinde ve akut eksaserbasyonlarında serum demiri yükselmektedir.
- 4- Kronik hepatitlerin bazılarında da serum demir seviyesi yüksek olabilir.
- 5- Serum demir seviyesine bakılarak, yapılan tedavi - den hastanın istifade edip etmediğini tayin mümkün olabilmektedir.
- 6- Ve yalnız başına serum demir seviyesi, hepatopatiler için, mutlak bir teşhis kriteri değildir.

Ö Z E T

Bölgemizde karaciğer sirozlu hastaların pek çok sayıda olmaları dolayısıyla, siroz hastalığı üzerindeki çalışmalarımızı yoğunlaştırdık. Yönlerden birisi bizi, "Karaciğer Hastalarındaki Serum Fe^{++} Seviyesinin Değeri" üzerinde tetkikler yapmaya götürdü. Bunun için :

- 1- 1972-1973 yıllarında Diyarbakır Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğine yatarak tedavi gören 52 karaciğer sirozlu (31 erkek ve 21 kadın) hastada ,
- 2- Fakültemiz İntaniye kliniğine yatarak tedavi gören 10 âdet infeksiyöz hepatitli hastada ,
- 3- Ve 10 âdet de normal kontrol şahsında tetkiklerimizi yaptık .

Hastalarımızın serum demir seviyelerini tesbitte, "Serofer ile serum demirini tayin" metodunu kullandık. Elde ettiğimiz neticeleri, muhtelif yönlerden analiz ve senteze ederek tablolar halinde gösterdik; mevcut literatür verileri ile mukayese ve münakaşasını yaptık .

L I T E R A T Ü R

1. Abuna, G.M. : Improved technique of exchange transfusion for hepatic coma. Surg.gynec.Obs - tet. 134/4658 .
2. Abune, G.M. : Hepatic support therapy by intermittent Liver perfussion and exchange blood transfusions. 3/4 , 1589-1596 (1971).
3. Acocella, G.M., Gatti, E., Ucellu, B.: Recurrent intrahepatic jaundice clinical and labarotory findings in three siblings .Rep.Rianimaz intens ,14/ 46-58 (1971).
4. Alberti, K.G., Record, C.O., Williamson, D.H.: Metabolic changes in active chronic hepatitis . Clin.Sci. 42/5, 591-605 (1972).
5. Alter, H.J., Holland, P.V., Schmid, P.J., Plotz, P.H.: Gamma globulin for hepatitis virus B. Lancet I/7760, 1110-1111 (1972).
6. Altman, H.W. : Allgemeine morphologische pathologie des cytoplasma . Handb.der allg.Pathologie , 48/6 , 908-1007 (1972),
7. Antiga, E., Chavarrie, O, Grezzi, R.: Volvolus of gallblader Chirurg Uruguay ,41/3, 333-336 (1971).
8. Averenarius, H.J., Gutjhar, L.: Oraler galactose tolerans test als leber funktionsprobe, dosierung und normalwerte. Med.Klin. 66/50, 1734 - 1738 (1971).
9. Berenguer, J. Sala, T, Barrios, J.: Estudio controlado de la lactulose en la encefalopatio hepatica. 66/392, 266-273 (1971).
10. Berg, P.A., Doinach, D., Roitt, T.M.: Immunologia bei Leberkrankheiten. Die Bedeutung mitochondrialer Antikörper. Klin.Wschr. 47-1297(1969).
11. 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).
12. Bockus, L.H. : Gastroenterologie .Volume 3 W.B. Saunders company , London-1965, 87-378 .
13. Bölükoğlu, M.A., Göksel, V. : Karaciğer fizyopatolojisi ve başlıca sendromları. Bornova , Ege Üniversitesi Matbaası, İzmir-1967 (117-217).

14. Burski, A. : Radom przyczyn zgonów i choroby towardszys-
zace marskosci watroby w swietle obserwacji
sekcyjnych. Pol. tyg. lec. 27/13, 488-491 (1972).
15. Crismer, R. : Le coma hepatique etude clinique Ann. Gastro-
ent. Hepat. 7/4, 327-329 (1971).
16. Crabanu, S. : Timisora unele probleme ale chirurgiei de ex-
creta parenchimala hepatic. Rev. Med. Chir.
Iasi 75/2, 391-398 (1971).
17. Cohen, L. Lewis, C. : Pregnancy oral contraceptives and chronic
familial jaundice with predominantly conjugated
hyperbilirubinemia. Gastroenterology, 62/6,
1182-1190 (1972).
18. Cohen, S., Otha, G., Binger, E. J., Popper, H. : Immunocytochemical
study of gamma globulin in liver in hepatitis
and postnecrotic cirrhosis. J. Exp. med. III/
285 (1960).
19. Cohen, S., Otha, G., Singer, E. J., Popper, H. : Immunocytochemical
study of gamma-globulin in liver hepatitis
and postnecrotic cirrhosis. J. Exp. Med. III/
285 (1960).
20. Coggil, C. F., Shields, R. P. : Plasma arginase as a liver func-
tion test 81/4, 147-154 (1971).
21. Corney, M. W. P. : Mental Symptomlarla beraber olan hepatik
Porfiriya. Araştırma- 4, 17 (1973).
22. Cookskey, W. G., Powel, L. W., Kerr, J. F., Bhalhal, F. S. : Cholestasis
in active chronic hepatitis. Amer. Dig. Dis.
17/6, 495-504 (1972).
23. Cuschieri, A., Brearly, R., Bradley, J., Moossa, A. R. : Recurrent
venous thrombosis and portal hypertension.
New-Engl. med. 287/21, 1083-1085 (1972).
24. Rass, M. Look, D., Henning, H. : Chronische hepatische Porphyrien
Klin. biochem. 9/6, 471-477 (1971).
25. Terblanche, J. : Human liver transplantation an interim
evaluation. Safr. Med. 46/ 19, 577-579 (1972).
26. Delin, K., Welin, G. : Laxermedel och hepatit Lakartidningen
69/40. 4529-4534 (1972).
27. Dobenneck, R. C. : A comparison of hemosiderosis and hematopoie-
sis and end to end and side to side porta-
caval shunt 70/3, 428-432 (1971).
28. Donini, L., Bresadola, F., Anfossi, A. : Il drenaggio interno del
dotta toracico nella terapia chirurgica dell'
ipertensione portale notall la lenfodinamia
nell'ascite sperimentale dopo transposizi-
one del dotta toracica Minerva Chir. 26/23,
1327-1330 (1971).
29. Elfstrom, J. P. : Pillerinducerad icterus efter galloperation
Opusc. med. 17/4, 180-183 (1972).

30. El Khanary, H.A., Akkary, S.A. Kandil, W.: Ammonia tolerans tezt in compensated and decompasated bilharzial hepatic fibrosis Alexandria med. J. 17/4, 330-336 (1971)
31. Ferrain, G.S., Erb, G., Rizzo, A.: Ornitrine carbamyl transferase in chronic liver disease. Guad. Sclavo Diagn. Clin. Lab. 61, 222-226 (1970).
32. Francis, T.L., Osuntokun, B.O., Kemp, G.E.: Fulmunant hepatitis due to herpes hominis in an adult human Amer. J. Gastroent. 57/4, 329-332 (1972).
33. Gallus, A.S., Lucas, C.R., Hirsh, J.: Coagulation studies in Patients with acute infectious .Brit. J. Haemat. 22/6, 761-771 (1972).
34. Gascard, E., Picaud, R., Gallinier, L.: Hyperlipidemia anemie hemolytique syndrome steatose hepatique chez un grand ethyigffes syndrome de zieve. Marseille med. 108/5, 387-392 (1971).
35. Gitter, A., Heilmeyer, L.: Taschenbuch Klinischer Funktionsprüfungen. Siebente unveränderte Auflage. Gustav Fischer Verlag-Stuttgart, 1961.
36. Gosselin, L.: Feature of the hyperlipidemia asso ciated with infectious hepatitis in children. Rev. Europ. Etud. Clin. Biol. 16/8. 795-800 (1971).
37. Grasedyck, K. Ropohl, D., Szarvas, F. Lindner, J.: Collagen peptidase activity of human serum in cirrhosis . 49/3, 163-164 (1971).
38. Gürakar, M.: Karaciğer hastalıkları 2. Altınova matbaacılık limited Şirketi, İstanbul, 1973, 337-442 .
39. Göral, M.S.: Güney-Doğu Anadolu Bölgesinde HAA ensidansı (Doçentlik Tezi)-1972 .
40. Haapanen, E., Tiula, E.: Plasmapheresis with albumin as main substitute in acute hepatic coma. Scand. J. Gastroent. 7/1, 75-83 (1972).
41. Hall, R.R.: Hyperkalaemia following temporary occlusion of the portal ven and hepatic artery. Brit. J. Surgb 59/2, 125-128 (1972).
42. Hegglin, R.: Differential diagnose innerer Krankheiten. Achtte unveränderte Auflage, Georg-Thieme Velag-Stuttgart-1961.
43. Hoensch, H.: Die Behandlung der chronischaggressiven hepatitis. Fortschr. med. 88/33, 1290-1293 (1971)
44. Hübner, G.: Die Pathologischen Reaktionen des Lebergewebes. G. Fischer, Stuttgart, 1968 .
45. Irsigler, K.: Alkoholische Leberschaden. Med. Klin. 44, 1419-1424 (1972).
46. Ishikawa, T.; Kaneko, A.: Mechanism of transportation of BSP through liver cells. 39/1, 71-81 (1971).

47. Jean, R., Bonnet, H., Pages, P.: Hepatite medicamentose au cours d'un traitement associant isoniazide et rifampicine. Sem. Hop. Paris. 48/16, 307-311 (1972).
48. Kawaki, K. : An experimental study of the dynamics of insulin in liver injury. J. Jap. Diabet. Soc. 14/4, 237-244 (1971).
49. Kikuchi, S., Kato, K., Shiga, O.: Studies on galactose tolerance test in patients with liver disease Nagoya. J. Med. Scib 35/1, 19-24.
50. Kommerel, M., Sala, T., Seelinger, M.: Kronik hepatitis immunosuppressif ilaçlarla tedavisi. Araştırma-4. İltis-18 (1973).
51. Kloft, R.S.: Hepatic hemosiderosis after portokaval shunt surgery in alcoholic cirrhosis. Gastroenterology, 63/5, 834-836 (1972).
52. Klotz, H.G., Irsigler, K.: Eisenkinetik bei alkoholisch geschädigter Leber. Acta hepato-splenol (Stuttgart), 18:73 (1971).
53. Kolmukov, V.N., Kuleba, V.A.: Cholinesterase activity of rabbit blood serum in the course of obstructive jaundice. Vop. Med. Khimi 18/1, 40-42 (1972).
54. Kreuzer, W., Schueller, E.F., Schenk, Jr. W.G.: Hemodynamic studies of cirrhosis in the dog. Surg. Gynec. Obst. 135/1, 89-93 (1972).
55. Kuntz, E. : Modern diagnosis of liver funktion in the chemical laboratory. Münch. Med. Wschr. 114/17, 830-835 (1972).
56. Kühn, H., Richter, E.: Pathophysiologie und Klinik der intrahepatischen Cholestase. Med. Klin. 1:1-8/1970/.
57. Lalach, J., Von Oldershausen, H.F., Springer, E.: Der Einfluss oraler Alkoholfuhr auf den Blutalkoholspiegel von gewohnheitstrinkern und Leberkranken unter verschiedenen alimateren Bedingungen. Klin. Wschr. 50/15. 732-738/1972/.
58. Laubenthal, F.: Zur Frage einer Leberschädigender Wirkung von carbennoxolon. Dtsch. med. Wschr. 97/36, 1351-1354 (1972).
59. Leigh, P.G.A., Saron, I.J.: Pyogenic liver abscess following appendicitis. Safr. J. Surg. 9/3. 147-153 (1971).
60. Leinweber, B., Richter, E., Kühn, H.A.: Histologische Befunde und Protein-synthese der Rattenleber bei ant-cholestase. Verh. Dtsch. ges. inn. med. 17:444 (1968).
61. Leibach, W.K. : Die alkoholische fettenleber, ihre Rückbildung durch Alkoholabstinenz. Münch. med. Wschr. 113/46, 1549-1557 (1971).

62. Lepore, M. J., Stutman, L. J., Bonano, C. A.: Plasmapheresis with plasma exchange in hepatic coma Fulminant viral hepatitis as is systemic disease. Arch Intern. Med. 129/6, 900-907 (1972).
63. Liehr, H., Grun, M. H.: Portale hypertention der Ratte durch protrahierten Gefäßverschluss. Z. ges. Exp. med. 155/3, 267-272 (1971).
64. 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).
65. Lippi, U., Villa, A., Povan, R.: Significance of changes of ornithine carbamyl transferase in hepatic pathology. Guad. sclava. dgrclin. lab. 6/1, 178-194 (1970).
66. London, W. T., Sutznick, A. I., Millman, I.: Australia antigen and hepatitis Recent observations on the serum protein polymorphism infectious agent hypotheses, .Canad. Med. ass. J. 106/ 480-488 (1972).
67. Lucresio, T., Caporicci, D., Carletti, M.: In tema die epatite lupoide e luposa-Rass. Ital. Gastroent. 15/5-6 253-272 (1972).
68. Lukaszewicz, B., Wysocky, J., Worzy, J.: Zaburzenia poczucia barw polu widzenia u choryhna ostre zapalenie watroby .lin. oczna 42/1a, 617-620 (1972).
69. Marchi, A. G., Borrone, C.: Epatite chronica attiva nel bambino presentazione di quattro casi e ricerche in epatopatie croniche infantili diverse, Minerva Pediat. 23/42, 1753-1761 (1971)
70. Mc. Bermott Jr. W. V., Norman, Jr. J. C.: Metabolic considerations in treatment of liver function failure with particular reference to use of ex vivo perfused pig liver Transplant. Proc. 3/4, 1509-1517 (1971).
71. Mc. Evin, Gb. R.: Portal hypertension in childhood, Aust. paediat. 7/4, 203-208 (1971).
72. Mc. Fadzean, A. J. S., Tod, D., Tso, S. C.: Ectrocytosis associated with hepatocellular carcinoma Blood .13:808 (67).
73. Meeker, Jr. W. R., Nighberg, E. J.: Associated cystic dilatation of intrahepatic and common bile ducts with Laurence Moon biebl Bardet Syndrome. Amer. J. Surg. 122/6, 822-824 (1971).
74. Montes, N. K.: Klinik Gastroenteroloji 2. Ege Üniversitesi Matbaası, İzmir-1972 (291-373).
75. Meyer zum Büschenfelde, K. H.: Diskussion in Auto-immune liver disease studies on Pathogenesis and Therapy In: Ricken, D., Schumacher, K. Medicamentöse Immunosuppression. G. Thieme, Stuttgart, 1971 .

76. Morgan, M.H., Read, A.E.: Antidepressants and liver disease
Univ. Bristol 69/40 697-701 (1972)
77. Morris, J.S., Htut, T., Read, A.E.: Scleroderma and portal
hypertension Ann. Rheumdis 31/4 316-318 (1972)
78. Nasuhioğlu, İ., Değertekin, H.B.; Güneydoğu Anadolu Bölgesinde
(Diyarbakır ve çevresi) karaciğer vakalarının
özellikleri. 2.2, 195-205 (1973)
79. Nasuhioğlu, İ., Yıldırım, M.S.: Diyarbakır Tıp Fakültesi İç
Hastalıkları Kliniğinin altı aylık materyali
üzerinde bir inceleme, Nester 1-2-3-8-13 (1970)
80. Ocaranza Anaya, R., Salinas, C.: The ilca test in the diffe-
rential diagnosis of jaundice, Rev. Gastro.
Mex. 36/211 45-50 (1971)
81. Opolon, R., Huguet, C., Hachouel, P., et al: Coma hepaticue ex-
perimental par necrose ischemique aigue de foie
chez le porc tentatives de prevention et de
traitment par hemodialyse croisee, Ann. med.
intern. 122/8-9 819-832 (1971)
82. Ortiz, H.H., Zornova, G., Prez C.J., et al: Tratamiento de la in-
suficiencia hepatica experimental por perfus-
ion hepatica extracorporea, Rev. med. univ. Na-
varra 15/1 33-43 (1971)
83. Otto, P., Krause, P.H., Jester, H.G., et al: Idiopathische porta-
le hypertension, Med. Klin. 67/13 447-451 (1972)
84. Özer, A.; Pratik Hematoloji I Ege Üniversitesi Matbaası İz-
mir (1969) 135-142
85. Paronetto, F., Woolf, N., Koffler, D., Popper, H.: Response of
the liver to soluble antigen-antibody complex-
es Gastroenterology 43/539 (1962)
86. Perreo, P., Joubaud, F., Cheguillaume, J., et al: Exploration dy-
namique du metabolisme des hydrates de carbone
au cours de la cirrhosis hepaticue dosage des
acides gras libres et de l'insulinemie, Sem.
Hop. Paris 48/14 957-966 (1972)
87. Pignattari, S., Sarti, F., Toscana, S.D.: La morte clinical re-
sults with or association of total liver ext-
ract vitamine B 12 and krebs cycle aminoacides
in 30 cases of acute, subacute and chronic li-
ver disease, Minerva Med. 63/53 2861-2872 (1972)
88. Plomteux, G.: Le coma hepaticue etude biologique, Ann Gastro-
ent. hepat. 7/4 341-359 (1971)
89. Reissman, K.R.: Proceedings on the conference on erythropoe-
tin, San Francisco Jan. 1962 In Jacobsen, L. O.
Doyle, M. Erythropoiesis grune and Strattin
New York (1962) Zit n 10
90. Reynolds, J.D.H., Wilber, R.D.: Chronic active hepatitis as-
sociated with oxyphenisatin, Amer. J. Gastroent.
57/6 566-570 (1972)
91. Richter, E., Clauditz, S., Leinweber, B., Kühn, A.H.: Erhöhte
proteinsynthese in lebrpunktaten von patien-
ten mit akuter hepatitis. Acta hepatosplenol
(Stuttg) 15/376 (1968)
92. Rode, J., Zubizarreta, A., Bruguera, M.: Metabolisma of the
bromsulfoleuin in Dubin Johnson syndrome
diagnostik value of the paradox ial increase
in plasma levels at BSP, Amer. J. Dig. Dis.
17/6 545-552 (1972)

93. Rutishauser, M., Egli, F., Wyler, F.: Juvenile leberzirrhose mit multi tiblen arteriovenosen aneurysmen der lunge, Schweiz. Med. Wschr. 102/14 514-517 (1972)
94. Santiago, C.M., Patron, M., Ribas, O.B.: Hepatic siderosis in cirrhosis. 11/5 531-546 (1971)
95. Saubier, E.C., Brault, J.A.: Resultat eloigne de 25 anastomoses splenorenales pour hypertantion portale. Lyon Med. 227/6 516-524 (1972)
96. Sherlock, S.: Disease of the liver and biliary system. Fourth edition Alden and Mowsbray Ltd. London (1968)
97. Sherlock, S.: The course of long incubation (virus B) hepatitis. Brit. Med. Bull. 28/2 109-113 (1972)
98. Schneider, C., Blumenstein, G., Schlesinger, E.: Der mesenteriko kavale shunt unter vewendung eines autologen venetransplantats eine beiadlungsmöglichkeit des pfortaderhochdrucks. Zbl. Chir. 97/8 234-241 (1972)
99. Schoen, U.: Budd chiari syndrom bei retroperitonealem neurinom. Dtsch. Med. Wschr. 97/9 335-338 (1972)
100. Sereny, G., Kalat, H., Endrenyl, L.: Evaluation of high dose BSP clarence test in the diagnosis of minimal alcoholic liver disease. J. Med. 3/1 41-51 (1972)
101. Sereny, G.: Portal fibrosis in alcoholic disease. Amer. J. Gastroent. 57/5 429-434 (1972)
102. Schmidt, M., Eisenburg, J., Stich, W.: C 14 bilirubin clearance in liver cirrhosis. Klin. Wschr. 49/6 345-348 (1971)
103. Solis, H.J.A., Pardo, R.J.: Estudio de la function renal en los enformos cirroticos v. reabsorcion maxima de agua libre y flujo sangu ineo medular. Rev. Clin. Esp. 123/5 461-470 (1971)
104. Soulier, J., Blatix, C., Courource, A.M., et al: Prevention of virus B hepatitis (SH hepatitis). Amer. J. Dis. Child. 123/4 429-431 (1972)
105. Spahn, U., Lehnert, U., Plenert, W.: Die serum lipide bei der hepatitis infektiösa im kindesalter Wschr. Kinderheilk 120/4
106. 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)
107. Stefanescu, D.T., Moagna, M., Teodorescu, M., Brucher, J.: Chromosome abnormalities in chronic active hepatitis. J. Clin. Path. 25/8 705-707 (1972)
108. Tada, S.S., Takashima, T., et al: Diffuse capillary helangiomas of the spleen as a cause of portal hypertension. Radiology 109/1 63-64 (1972)
109. Tareev, E.M., Galperin, E.L., Semendyaeva, M.E.: Treatment of acute hepatic failure. Sovet. Med. 35/1 10-16 (1972)
110. Titiz, I., Oktay, S., Aktan, H.: İç hastalıkları semptomatolojisi ve tedavi, üçüncü baskı, Bilgi basımevi Ankara (1970) 543-549
111. Tisdale, W.A., Isselbacher, K.J.: Principles of internal medicine, sixth editon, Mc Graw Hill Book Company New York (1970) 1544-1546

112. Turney, C.C.: İnfeksiyöz hastalıklara yeni bir bakış: Hepatit Araştırma-4 İltis 5 (1973)
113. Ulutin, Ş.B.: Normal ve sirozlu şahıslarda karaciğerin fibrinolitik mekanizmayı düzenleyici rolü üzerine bir araştırma I. Kağıt ve basım işleri A.Ş. İstanbul (1970) 13-15
114. Viard, H., Briet, S., Charra, M.: La chirurgie d'urgence dans les hemorrhagies inco erciples de l'hypertension portale place de l'anostomose porto cava d'urgence (a propos de 10 observations) 25/15-18 895-900 (1971)
115. Vinogradov, V.V., Pautkin, Y.P.: Denervation of the common hepatic artery as a metod of surgical correction of chronic hepatitis and liver cirrhosis 48/7 112-115 (1972)
116. Wiennikowski, A.: Proba hipoprothrombonemii sprow okowanej w marskoschi w atroby 28/11 713-717 (1971)
117. Williams, C.N., Kaye, R., Baker, L., et al.: Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism J. Pediat. 81/3 493-500 (1972)
118. Wintrobe, M.M.: Clinical hematology, Lea and Febiger Company sixth edition, (1967) 731-787
119. Zaky, A., Zaher, R., Abdel, S.Y., Hurzain, A.: A study concentrating capacity of the kidney in bilharzial hepatic fibrosis, Alexandria Med. J. 17/4 306-325 (1971)
120. Zuckerman, A.J.: Laboratory investigations into the aetiology of human viral hepatitis, Brit. Med. Bull. 28/2 134-137 (1972)