

## Streptokinase - Streptodornase Trypsin'in Post Operatif Ödeme Tesiri

Aygen ILICALI

### G İ R İ Ş

Çalışmalarımızın esasını, cerrahi kliniğimizde ameliyatla alt 3. büyük azıların çekilmesinden sonra meydana gelen post-operatif ödem'e Streptokinase-Streptodornase ve Trypsin'in tesirlerini incelemek teşkil etmiştir.

Ödem, enfeksiyon için müsait bir ortam teşkil etmekte, ağrıyı meydana getirmekte, estetiği bozmakta, normal mesleki faaliyete tekrar başlamayı geciktirmektedir. Bütün bu durumlar operatörü' de müşkül duruma düşürmektedir.

Post-operatif ödemle mücadelede Kortikosürenal hormonlar, sentetik antihistaminikler, nonspesifik antiflojistikler ve proteolitik enzimler kullanılmıştır.

1939 dan beri - Chymotrypsin ödem tedavisinde kullanılmaya başlandı. Biz yalnız bu maddeyi değil, terkibi diğer enzimlerle zenginleştirilmiş olan bileşimleri kullandık ve tabletlerin kullanılma - sındaki kolaylığı düşünerek tercih ettik.

Ödem'in ehemmiyeti hastadan hastaya değiştiği gibi, bir hastada aynı müdahale için dahi değişmektedir. Bu durum ödem'in tedavisi ile meşgul olmaya bir mani teşkil etmez, Tıp'ta bütün travma ve hastalıklar için de varittir. Stomatologide de ödemden korunma daima dikkate alınmalı ve anestezi medikasyon gibi bunun tedavisine de aynı ehemmiyeti vermelidir.

Yaptığımız tecrübelerde proteolitik enzimlerin post-operatif ödem tedavisinde müsbet neticeler verdiğini gördük.

Yukarıda bahsedilen enzimlerin post-operatif ödem üzerine tesirini araştırmak gayesiyle incelemeler yaptık. Çalışmalarımızın neticesinde elde edilen sonuçlar bu tezde bildirilmektedir.

## VÜCUT SIVISI VE ELEKTROLİTLERİ

Organizmanın genç erkekte %60 ı, kadında % 50 si, yeni doğ - muşta % 77 si sudur. Vücut suyu intrasellüler, ekstrasellüler, intravasküler ve interstisiyel diye ayrılır. (2). Normal genç erkekte vücut sıvısının % 45'i intrasellüler, % 15'i ekstrasellüler, % 11'i interstisiyel kısımdadır. (2)

Intravasküler ve interstisiyel bölmelerdeki, ekstrasellüler sıvıların kimyevi yapıları aynıdır, hepsi yayılabilen elektrolitlerden ibarettir. Konsantrasyonu en yüksek olan sodyum ve klor iyonları, sonra bikarbonat iyonları, konsantrasyonu en düşük olanlar ise potasyum, magnezyum, kalsiyum, fosfat ve sülfat iyonlarıdır.

Sıvının küçük kısmını diffüz olmıyan protein ile diffüz olup elektrolit olmıyan glikoz ve üre teşkil eder. (2) Kan plazması ile interstisiyel sıvı arasındaki mühim fark, kan plazmasında fazla miktarda protein'in bulunmasıdır ki, bu da total katyon-anyon dengesinin korunması ve iyonların konsantrasyonun tanzimi için lüzumludur.(2)

Intrasellüler sıvı ise aksine yüksek miktarda potasyum küçük konsantrasyon sodyum ve klor, ekstrasellüler sıvıdan daha az miktarda fosfat, sülfat, magnezyum, protein ve bikarbonat ihtiva eder.

### Sıvı ve Elektrolit Balansı

Sıhhatin devamı için vücuda giren su miktarı ile elimine olan miktar arasında bir muvazene mevcuttur. Bu normal düzen vücut sıvılarının ve elektrolitlerinin muvazenesi için elzemdir.

Sıvı dengesi :

- 1 — Hidrostatik basınç
- 2 — Osmotik basınç

- 3 — Kapiller permeabilitesi
- 4 — Ekstrasellüler sıvının hidrostatik basıncı
- 5 — Ekstrasellülerdeki osmotik basınç
- 6 — Lenf yolları ile ilgilidir (31, 34)

Sıvı bölmelerindeki sabit durum suyu dinamik vaziyetinde muhafaza eder, bu da elektrolitlere ve proteinlere dayanır. Plazma ve interstisiyel sıvı arasındaki madde değişimi, semipermeabl kapiller endotelyumunda filtrasyon ve diffüzyon ile olur. Hücre membranından geçiş daha komplikedir.

Osmotik basınca göre su, intersellüler ve ekstra sellüler bölmeler arasında serbest olarak geçer. Diffüzyon ile elektrolitler hücre membranından serbest geçemezler. Hücre içine veya dışına aktif sellüler metabolizma neticesi naklolunurlar. (2)

Sıvı dengesindeki bozukluklar:

- 1 — Ödem
- 2 — Dehidratasyon meydana getirir. (34)

İnterstisiyel sıvı ve plazmanın normal mübadelesi :

Gibbs-Donnan dengesine göre plazma ve interstisiyel boşluklar arasındaki sıvı, elektrolit mübadelesi semipermeabl mambran olan kapiller endotelinden olur. Su ve kristaloitler kolay geçer. Büyük molekülli kolloidler (proteinler gibi) geçemezler fakat proteinlerin ufak parçaları doku aralarına geçebilirler. Plazma ve interstisiyel sıvı farklıdır. Plazma, fazla miktarda protein, diğeri az miktarda protein ihtiva eder. Plazmada yüksek konsantrasyonda katyon (m.s.Na<sup>+</sup>) düşük konsantrasyonda anyon (m.s.Cl<sup>-</sup>) vardır (2).

Herhangi bir vücut sıvısının osmotik basıncı onun aktif kimyevi bileşiklerinin, bilhassa elektrolitlerinin konsantrasyonuna bağlıdır. (2, 31) Plazmada osmotik basınç diffüz olmıyan proteinlerle sarfedilir (Kolloid osmotik basınç) ve osmotik basıncın küçük kısmını yapar, fakat fizikman total basınçtan daha mühimdir, Gibbs-Donnan dengesinin plazma kolloidosmotik basıncının meydana gelmesinde tesiri vardır. (2)

Plazmanın kolloid osmotik basıncı ile interstisiyel sıvının düşük kolloid osmotik basıncı arasındaki fark tesirli kolloid osmotik basınçtır. Tazyik suyu damarlara iter. Kapiller damar basıncı (hidrostatik basınç) suyu kapiller mambranından doku aralarına iten

basıncıdır. İnterstisiyel sıvının hidrostatik basıncı çok küçüktür, kapillerlere karşı koyar. İkisi arasındaki fark tesirli hidrostatik basınçtır ve sıvıyı kapiller duvarından dışarı iter (filtrasyon basıncı). (2, 31)

Kapillerlerin arteriyel nihayetinde kan basıncı kolloid osmotik basınçtan daha büyüktür. Böylece sıvı plazmadan interstisiyel boşluklara süzülür. Venöz nihayette kapillerlerdeki hidrostatik basınç kolloid osmotik basınçtan düşüktür ve sıvının tekrar plazmaya emilmesini temin eder. Arteriel nihayette sıvı kaybı neticesi kapillerlerde plazma proteinlerinin konsantrasyonu artar, kan basıncı kapillerlerin nihayetinde düşünce sıvının damarlara geçişi de artar. İnterstisiyel sıvının kendine has sirkülasyonun muhafazası için mühim faktör lenfatik drenajdır. Doku sıvısı kan içine tekrar yalnız, direkt emilmez lenfatik damarlardan da geçer ve venöz sirkülasyonla geri döner.

Kan plazmasından ve hücelerin metabolik aktivitesinden çıkarılan sıvılar, doku sıvısını teşkil eder. İnterstisiyel suyun bir kısmı ve onun diffüz maddesi kapiller duvarından kana geçer ki, bu sıvının bir kısmı protein ihtiva eder. Dokunun fizyolojik aktivitesi ve basıncı kapiller endotelyumunun permeabilitesinin artması ile çoğalır. (2)

Sabit kan hacminin muhafazası için kapiller endotelyumu elzemdir. Endotel semipermeabl zar gibi hareket eder ki, buradan vasküler sistem ile doku boşlukları arasında su ve elektrolit nakli mümkün olur.

## T A H R İ Ş

Hücreler ve dokular sık sık reaksiyon hasil edici durumlarla karşılaşır bunlar; mekanik, termik, şimik v.s. olabilir. Mekanik tahriş bir kuvvet tatbiki veya bir zor kullanma ile meydana gelir.

Tahriş hücre ve dokularda fazla tahribat yapar. Parçalanan veya kesilen her iki tarafta dokular yerlerini değiştirmişlerdir, kontinüteleri bozulmuştur. (2, 24) Eğer vücut hareket eden bir madde ile tahriş ediliyorsa, zedelenme veya yaralanma hareket eden maddenin dokuları tahrip etme yönüne ve tahriş kapasitesine bağlıdır. Bilhassa hareket eden maddelerde hız dokuya akselere eder, yarahusulünde bu tesirin rolü büyüktür.

Tahrişte sellüler değişiklikler şunlardır: Protoplazmanın katılaşması, hücre mambranlarının lipoproteinlerinin çözülmesi, hücre yüzeyinin permeabilitesinin çoğalması ve hücre maddelerinin çözülmesi, hücre maddelerinin hücre dışına kaçmasıdır. (2)

Mekanik tahrişte sekonder tesirlerden birisi de hırpalanan damardan kanın çıkmasıdır. Kan kaybı ile beraber kanın vücudun intestisiyel ve seröz kısımlara kaçması zararlı olabilir, çünkü, muhtevanın sahaya yaptığı basınç ciddi bir fonksiyonel tahriş yapar, Dokularda damar dışına çıkan kan kütlesi yabancı cisim gibi rol oynar ve aseptik iltihabi reaksiyonlara sebebiyet verir veya rezistansı azalan bir lokus meydana getirir ki, burası bakterilerin lokalizasyonuna ve gelişmesine müsaittir. (24)

Mekanik tahrişin diğer bir neticesi enfesiyondur, dokudaki ufak tahriş enfeksiyon rezistansının artmasına sebep olur. Zarara uğrayan bir dokudan bir çok enfeksiyon amili geçip enfeksiyon yapabilir (24) Bu enfeksiyon travmatik emilin kendisi tarafından, immediat muhit tarafından olabilir, m.s. pıhtı veya bölgenin normal florası ile yakındaki enfeksiyon foküsünden veya kan dolaşımında bulunan mikroorganizmalardan olur. Böylece enfeksiyöz organizmalar travmatik tahriş esnasında yayılır.

Travma şu neticelere sebep olur:

1 — Enfeksiyon için bir kapı teşkil eder ve enfeksiyon amilinin içeri girmesini sağlar.

2 — Sekonder enfeksiyona sebep olur.

A — Yalnız giriş kapısı meydana getirir.

B — Doku değişimi yapar, enfeksiyona istidat temin eder.

a) Direkt olarak tahriş olan doku ile, dokuyu cansızlaştırarak,

b) Toplanan kan tehlikesiyle,

c) Ödem ve hemoraji meydana getirerek,

d) Vücudun tabii defans mekanizmasını toksinlerle veya travmadik amilin zehiri ile kırarak,

C — Sebep olan enfeksiyon amilinin kan yolu ile tahriş edilen sahanın kenarlarında lokalize olması ile.

D — Lokal enfeksiyonu yaymak veya şiddetlendirmek ile (24)

Mikroorganizmaların tesiri bakımından anatomik durumlar çok mühimdir.

Ağızda zengin bir bakteriel flora bulunduğundan buradaki yaralarda kuvvetli enfeksiyon olur, anatomik bağlantılardan dolayı enfeksiyon kolaylıkla yayılır.

## Ö D E M

Genel olarak ödem ekstrasellüler, ekstrasvasküler sıvı hacminin artması manasına gelir. Kapiller filtrasyonu damarlara dönmez dokular aralıklarında ve vücut boşluklarında birikirse ödem meydana gelir. Sıvı dengesini sağlayan filtrasyon ve osmosda değişiklik meydana getiren etkiler ödeme sebep olur. Ödem birkaç gruba ayrılır:

I — Lenf ödem, lenf akımındaki tıkanıklık ile meydana gelir.

II — Kapiller endotelyumunda permeabilitenin artması ile ilgili ödem 3 e ayrılır:

- a) İltihabi ödem
- b) Allerjik ödem
- c) Angio nörotik ödem

III — Plazma proteinlerinin azalması ile husule gelen ödem.

- a) Renal ödem
- b) Nutrisyonel ödem

IV — Venöz basıncın artması ile meydana gelen ödem.

a) Kardiak ödem

V — Tuz retansiyonu.

VI — Eksternal basıncın azalması ile meydana gelen ödem (34)

## İ L T İ H A B İ Ö D E M

Tahrişle kapiller permeabilitesinde artma veya kanda staz başlar. İltihabi ödem sırasında plazma proteinlerinin konsantrasyonu yüksektir, eğer kapiller cidarı permeabilitesi fazla ise ödem sıvısı fibrinojen ihtiva eder, az miktarda polimorf nüveli lökositler bulunur. (34)

## Ödemin meydana geliş mekanizması

Damarlardan mayi çıkması arteriel ve venöz kapillerlerden olur. Kapiller cidarı elektrolitlere ve suya karşı permeabl olmakla beraber proteinlere karşı daha az permeabl dir. İltihapta damar endoteli afete uğradığından proteinler damardaki kan akımından dolayı çıkarlar. Protein kaybı ile osmotik basınç düşer ve basınçlar arasındaki denge bozulur. Hidrostatik basınç yükselir, damar içi osmotik basıncı düşer, eksuda olarak bilinen protein ihtiva eden mayi damar dışına çıkar ve dokularda toplanır. Damar dışına çıkan kan proteinler, hücre ve bakterilerde metabolizma mahsulleri serbest hale geçen hücrevi fermentlerin tesiri ile parçalanır, dolayısıyla mevcut moleküllerin sayısı artar bu da dokularda osmotik basıncı arttırır. (34) Artan osmotik basınç mayileri damar dışına çeker, neticede ödem husule gelir. Plazma proteinleri kapiller cidarından, endotel hücrelerinin sitoplazmalarından ve bu hücreler arasından geçerek dışarı çıkar.

Kapillerler başlangıçta yalnız plazma proteinlerine karşı permeabl oldukları halde şiddetin artmasıyla beyaz kan hücreleri, eritrositlerde kandan dokulara geçer. Histamin, serotinin, bradykinin, Menkin'in leucotaxine'i ve kallikreine gibi permeabilite faktörleri de lökositlerin diapedezi üzerinde tesirlidirler. (34, 38)

Bu mevzuuda çeşitli izahlar yapılmıştır :

Ricker'e göre hafif tahriş arteriel dilatasyon, kapiller ve vende hiperemi yapar yani ödem teşekkül eder. Lewis bu olaylarda zarara uğrayan dokulardan çıkan ve kapiller permeabilitesini arttıran, Histamin ihtiva eden maddeye (H) maddesi adını vermiştir. (24)

Menkin tahriş sahasının kenarlarında kristalize edebildiği bir polipeptit bulmuş ve bunun lokal olarak protein metabolizmasını felce uğrattığına kanaat getirmiştir. Menkin'e göre bu madde Histamin ihtiva etmez, travmadan dolayı dokulardaki lökosit yayılmasını stimüle eder. Müellif bu polipeptide «Leukotaxine» ismini vermiştir. (24)

İlaveten 5-hydroxytryptamine (9), dilüe plazmada globulin permeabilite faktörü (10, 11), kininler (12) tahrişde vasküler rol oynar. (2) Eksperimental şartlarda değişiklik, kallikrinogen plazma da aktif madde Kallikreni (enzime benzer madde) aktive eder, Kallikrein iki polipeptit salgılar Bradykinin (Kallidin I) ve Kallidin (Kallidin II) plazma globulinleridir. Bu maddeler vasküler permeabiliteyi arttırır ve iltihabın tipik maddelerindendir. (2)

Tahriş olan sahada mast hücrelerinden salgılanan Heparinin antikoagülen özelliği vardır. İltihabın ilk safhasının akıcılığını muhafaza eder.

Tahrişin meydana gelmesinden bir kaç dakika sonra kanın beyaz hücrelerinin marginasyonu görülür. Lökositler genişleyen kapiller endotelyumuna yapışır. Hasara uğrayan doku içinde endotelyal hücreler arasında lökositlerin göç etmesi eğer sellüler tahriş yapılmışsa bir saat içinde görülür. (24) Ödem iltihaplı dokuda şiş meydana getirir.

### **İltihaplı dokuda ödem sıvısının karakteristikleri**

Yüksek spesifik ağırlık, kalınlık, fazla protein, çabuk kaogüle olabilme (fibrinojenden dolayı). Ödem iltihaplı dokunun kan damarlarından kaçan lökositleri ihtiva eder.

Ödem enfeksiyonun teşekkülü için müsait bir ortamdır. Albuminli sıvı canlı etkenler için bir kültür ortamıdır. Ödem bölgesinde sirkülasyonun azalması enfeksiyonlara karşı direnci azaltır. Uzun süren ödem bilhassa deri altı dokusunda ise fibröz doku proliferasyonuna sebep olur. Bakteriler preforme sıvıya bir giriş yolu bulabilirse plörit, perikardit ve peritonit yaparlar. (34)

### **Mekanik Tahrişden Sonra Meydana Gelen İltihap**

Dokuların mekanik tahrişi ile serbest hale geçen veya aktive edilen endojen kimyasal maddelerin tesiri ile iltihap husule gelir. İltihap mekanik, kimyasal, hormonal, bakteri ve onların toksinleri ile husule gelir, iki gayesi vardır:

- 1 — İltihaba sebep olan tahriş elemanını tahrib etmek,
- 2 — Dokularda meydana gelen harabiyet tamir etmek.

İltihap reaksiyonu vasküler değişiklikler ve neticeleri, doku değişiklikleri ile izah edilir.

Vasküler değişiklikler: Tahriş ile hücre ve dokularda serbest hale geçen kimyasal maddeler, arter, ven, kapillerlere direkt ve indirekt tesir ederek iltihap reaksiyonunu başlatırlar. (2) Bu değişiklikler şu şekilde olur.

- 1 — Her vasokonstriksiyondan sonra bir vazodilatasyonun meydana gelmesi,
- 2 — Vaskülerpermeabilitenin artması,



- 3 — Venöz, arteriel kapillerlerden mayi eksüdasyonu,
- 4 — Eritrositlerin kapillerlerde konsantrasyonu,
- 5 — Kan akımının yavaşlaması ve stazı,
- 6 — Kapillerlerde beyaz kan hücrelerinin kapiller lumenlerinin kenar kısmında yer alması,
- 7 — Beyaz kan hücrelerinin damarlardan iltihap mihrakına çıkmasıdır.

Pratik olarak şöyle de sıralıyabiliriz: Vasküler değişiklikler, mayi eksüdasyonu, hücre eksüdasyonu. (34)

İltihabın meydana geldiği bölgedeki arterlerde evvelâ kısa bir vazokonstriksiyon, sonra arter ve kapillerlerde uzun bir vazodilatasyon olur. Tahriş eden maddenin tesiri devam ettikçe plazmanın dışarı çıkması fazlalaşır. Kan hücreleri damar içinde kalır, kanın lokal olarak yapışkanlığı artar, staz meydana gelir.

Mayi eksüdasyonu: Vazodilatasyonu takiben, normalde damarlardan çok az miktarda çıkan plazma proteinleri (albumin, globulin, fibrinojen, lipoprotein) kolaylıkla ve çok fazla damarlardan çıkar ve neticede iltihabi ödem teşekkül eder.

Hücre eksüdasyonu: Vazodilatasyon olduğunda eritrositler daha büyük kümeler hasıl ederek santral kısma doğru ilerlerler. (34) Stazın meydana gelmesi ile bu hücreler damar cidarı endoteli ile temas eder. (34)

Daha sonra plazma proteinlerinin kaybı ile nötrofiller, polimorf nüveli lökositler amiboid hareketlerle damar dışına çıkarlar.

Eritrositlerin çıkması: Artan kapiller permeabilitesi ve artan hidrostatik basınç eritrositlerin dışarı çıkmasını temin eder.

Lenf eksüdasyonu: İltihapta lenf damarları genişler ve dokularda bir miktar daha sıvı toplanmasını sağlar.

Bağ dokusu değişiklikleri: Bağ dokusu homogen bir madde içinde kollagen, elastin, retikülün liflerinden ibaret fibröz proteinlerden, bağ dokusu hücrelerinden, mast hücrelerinden ve gezginci makrofajlardan ibarettir. Bağ dokusu ara maddesi nonfibriler, proteinler, mukosakkaridler, mukopoliasidler'dir. Bunlar suyun geçmesini engeller ve permeabiliteyi azaltır. (34)

İltihabi eksüda içinde nötrofiller, eozinofil, bazofil, mast hü-

releri, lenfosit, monosit, plazma hücreleri, fibroblastlar, dev hücreleri vardır. İltihabın semptomları: Rubor, tumor, dolor color ve fonksiyon bozukluğudur.

İltihap iki şekilde sınıflandırılır:

1 — İltihabın süresine göre,

- a) Akut iltihap
- b) Subakut iltihap
- c) Kronik iltihap

II — Eksudanın karakterine göre,

A — Akstüdatif prestaz uzun, staz kısa, post staz uzun

a — Cerahatli iltihap

b) Fibrinli iltihap

c) Seröz iltihap (ödem)

B — Alternatif iltihap prestaz kısa, staz çok uzun

C — Probiferatif iltihap, iltihap granülasyon dokusunun teşekkülü ile karakteristiktir.

## ENZİMLER

Bütün biokemikal reaksiyonlar tabii katalizatörlerin tavassutu ile çok süratli meydana gelirler ki, bu katalizatörlere enzim denir. (37) Enzimler yüksek spesifiteleri ve müthiş tesirleri olan biolojik orijinli kompleks katalizatörler olarak da tarif edilebilirler.

Fermetler özel maddelere yani sübstratlarına etki ile muayyen reaksiyonların husulünü katalize ederler. Bir fermentin reaksiyonaşabildiği maddelere o fermentin sübstratı denir. Bir fermentin birden fazla sübstratı olabilir.

Fermentler yapılarında bileşim ve ödev bakımından iki farklı kısım ihtiva eder. Bunlardan birine koferment veya ko-enzim, diğerine apoenzim veya apoferment denir. Her ikisini birden ifade etmek için koloenzim terimi kullanılır. (37)

Apoferment büyük molekülü bir proteindir ve fermentlerin özelliğini spesifikliğini temin eder ve fermentten fermente değişir. (37)

Koferment ise ufak bir moleküldür, fermentin etkili kısmını teşkil eder ve hararete dayanıklıdır.

Fakat lipaz, pepsin, trypsin, kimotrypsin v.s. gibi sindirim sistemine ve diğer dokulara ait birçok enzimlerde ayrı bir koferment kısmı tesbit etmek mümkün değildir.

Enzimler eaksiyon sonunda değişmeden kalır, etkinin husulü ve hızı birçok şartlar bağlıdır. Ferment miktarı reaksiyonda çok önemlidir, reaksiyon hızı ile ferment miktarı doğru orantılıdır.

- 1 — Fizikokimyasal ortam
- 2 — Enzim miktarı
- 3 — Ortamdaki sübtrat miktarı
- 4 — Tuz muhtevası
- 5 — PH
- 6 — Temparatür
- 7 — Aktivatör, inhibitör maddeler.

48°C kadar fermentlerde her 10°C için iki misli tesir hızlanması görülür, bunun üzerinde azalma başlar. En iyi etki görülen PH optimal PH derecesi adını alır. (37, 38)

PH ya bağlılığın sebebi: Fermentlerin elektrolit karakterli olması, fermentin ya iyon hali veya enzimin dissosiyeye olmanın hali tesirlidir. Sübstratında (—) veya (+) yüklenmesi, fakat hakiki sebep bilinmemektedir. (34)

Fermentlerin faaliyetleri için ortamda bulunması icab eden iyonlara aktivatör denir ve apofermentin fizikokimyasal özelliğinde değişiklik yapar. İyonlardan başka aktivatörlerde vardır muayyen fermenti aktive ederler, kinase'ler bunlardandır.

İnhibitörler yapı bakımından fermentin sübtratına benzerler, onunla fermente bağlanmak hususunda yarış eder ve fermentinhibe edilmiş olur buna (competitive inhibisyon) denir. Etki mekanizması ise: İki maddenin birbiriyle reaksiyonlaşabilmesi için aktive edici enerjiye ihtiyaç vardır. Fermentin işe karışması gerekli enerjinin miktarını azaltır. Fakat bunun meydana gelmesi için reaksiyona giren iki cisim gibi fermentin de sübtratı ile spesifik bir bağlantı yapması ve ferment-sübtrat kompleksi denilen ara bileşik husule getirmesi şarttır. (37)

a) Apoenzim, sübtratu ve kofermentine sıkı ve aralarında reaksiyona girmelerine imkân verebilecek spesifiklikte bir bağla bağlanmalıdır.

b) Apoferment, enzim aktivitesi için bazı gruplara sahiptir. Enzim ile sübtratu arasında köprü kurabilen kofaktor veya koenzimler vardır.

Fermentler başlıca şu gruplara ayrılır:

1 — Hidrolazlar-sübstratların bir grubunu suya ve diğer maddeye aktarabilen fermentlerdir.

2 — Transferazlar

3 — Oksidoredüktazlar

4 — İzomeraz rosemazlar

5 — Senteaz ve liyazlar

Hidrolazlar sübstratların eter, ester, peptit gibi tipik bağlarının kopup su kısımları ile reaksiyona girmesini sağlar. 3'e ayrılır.

a) Esterazlar

b) Karbohidrazlar

c) Proteazlar (proteolitik enzimler) ve amidozlar, Proteazlar protein peptitlerinin peptit bağına hücumla amino asit bakiyelerini suya veya diğer bir alıcıya aktaran fermentlere denir, iki tipidir. (37)

1 — Proteinazlar: Gastrointestinal sistemde proteinlerin iç bağlarına tesir eden fermentlerdir ki, endopeptidaz adını alırlar.

2 — Ektopeptidazlar: Peptit zincirlerinin nihayetindeki peptit bağlarını hidrolize eder, bunlar da amine, karboksi, depeptidazlardır.

## TRYP SIN

Fizyolojisi-Proteolitik pankreatik olan Trypsin 1836 da Purkinj ve Pappenheim tarafından biliniyordu. 1862 de Danilewski adsorbisyon ile proteinase'i amylasdan ayırmaya muvaffak oldu. 5 yıl son-

ra Kuhne Trypsin'i istihsal etti. 1932 de Northrop ve Kunitz trypsin' kristalize ettiler. (1)

Trypsin pankreas tarafından inaktif trypsinojen şeklinde ifraz edilir, amid zincirlerine hidrolize olarak protein bölünür ve bu amidler (benzoyl-argininamid, hippuryl-lysinamide) amonyak, esterler (benzoyl-l-arginine metil ester'e) ayrılırlar. (1)

Trypsinogen barsakta intestinal mukozanın enzimi olan enterokinase ile veya kendi katalizi ile trypsine çevrilir. Ca ve Mg iyonları seyri hızlandırır, siyanit, sülfid, sitrat ve florid enzimi inhibe eder. Trypsinin molekül ağırlığı 34.000, PH'ı 8-9.

Ünitesi-Wilstatter ünitesi 20 dak. 30° de PH 8,4 deki kazein maddesinin 0,1 Ml'in KOH'in 2,1 ml. sine eşit karboksil grupları çıkaran enzim miktarıdır. Bir Armour ünitesi standart Armour preparasyonunun 0,154 Mg aktivitesidir. Bir Willstätter ünitesi tahminen 100 Armour ünitesine eşittir. (1)

Farmakoloji-1916 da Douglas ve Calebrook tarafından trypsinin kan plazmasını koagüle edebildiği kaydedilmiştir. Bu tesir ile protrombini trombine çevirir. (1)

Tecrübe hayvanlarında intra venöz verilen trypsin kan basıncının düşmesine sebep olur, yüksek dozlar şok meydana getirir ve öldürücüdür.

Trypsin'in antiinflamauvar tesiri yalnız trypsin'e has değildir, diğer proteinazlar için de varittir. (1)

Trypsin pıhtılaşmayı inhibe eder, fibrinojen ve protein seviyeleri düşer.

Trypsin'in ağız mukozasında absorbe edildiği dikkate değer bir noktadır. Brendel ve onun mesai arkadaşları trypsin'in bukal verilmiş ile % 55 protein ödemi azaltmaya muvaffak olmuşlardır. (1)

Parenteral trypsin, kan-serbral sıvı hududunun permeabilitesini azaltır. Terpötik tatbiki-Trypsin preparasyonları şu maksatlarla kullanılır:

#### İltihabi Hallerde

- 1 — İltihabi ahllerde: Parenteral, intramüsküler, intravenöz.
- 2 — Mevzii olarak: Nekrotif, süpüratif yara ve yanıklarda,
- 3 — Ciğer hastalıklarında trypsin'in aerosoldeki şekli kullanılır.

4 — Pleural empiyem ve hemotoraksda enzim doğrudan doğruya pleural kaviteye verilir. Trypsin üroloji, otorinolaringoloji ve dişhekimliğinde kullanılır. Ölü doku ve irini hazmederek yaraların çabuk debridömanını sağlar, ölü doku ve irini hazmeder. Proteinlerin peptit ve aminoasitlere indirilmesini temin eder, besleyici vasattaki bakterileri fazla miktarda kaybettirir ve tahrip eder, antibiotiklere mukavemet etmekten korur. Granülasyonu kolaylaştırır, iyileşme ameliyesini süratlendirir.

Trypsin, tedavide ağrı azaltmakta dolayısıyla analjezik ihtiyacı da azaltmaktadır. Kukules ve Dizuba, trypsin ile sinüzit, sinüs empiyemasını tedavi edip tatminkâr neticeler aldılar. (1)

Dizuba ve Wolf tonsillit angina-plaut vincenti, difteri, stomatitis aftoza da kullandılar. (1)

Dişhekimliğinde Auslander ve Roth kronik kök akselerinin tedavisinde kullandılar.

Olinger, periodontal lezyonları konsantre trypsin solüsyonu ile ıslanmış süngerle tedavi edip, iltihabın azalmasındaki çabukluğu kaydetmiştir.

Bieger ve Cram trypsin antibiotik kombinasyonu ile gingivit, aft, stomatit ve poş tedavisinde muvaffak oldular. (1)

Innerfield Schwartz ve Angrit intravenöz trypsin hayvanlarda tatbik etmekle fibrinolyze sebep olduğunu gördüler.

Innerfield ve arkadaşları parenteral trypsinin iltihabi semptomları 2-3 gün içinde azalttığını ve bir müddet sonra da fibrinolyz meydana gelmediğini görmüşler ve enziminde trombüs'ü eritmediğini kaydetmişlerdir.

İltihabı yok edici tesirinin mekanizması şöyledir: Enzim, organizmanın iltihabi fokus etrafında teşekkül ettirdiği duvarı yıkar, afferent ve efferen kan ve lenf kapillerlerinde trombozing yaparak gedik açar, intersellüler aralıktaki fibrin ağızda tromboz yapar. Trypsin fibrini degrade eder, kapillerlerdeki trombüs'ü yok eder, böylece iltihabi ödem sıvısının dağılmasını mümkün kılar. Vücudun defans mekanizması bilhassa fagositlerin iltihabın kıyılarına gelmesini temin eder. (1)

Innerfield ve yardımcıları başlangıçta trypsin intravenöz şe-

kilde kullanıp daha sonra aynı tesiri veren fakat tatbiki daha kolay olan intramüsküler enjeksiyonu tatbik etmişlerdir.

Parenteral trypsin ilk olarak Innerfield, Fisher ve Wilensk, Ried ve Wilkinson, Bernardi kullandılar.

Golden, akut ve kronik bronşitte, sellülit, perialveoler absede kullandı.

Yan tesirleri: Emphyem ve hemoteraktsda geçici ateş, baş ağrısı, bulantı yapar. Bunun için pleural kavitede fazla tutulmaz.

Innerfield % 2 vak'ada intravenöz trypsin enjeksiyonlarında kanın başa hücum ettiğini, umumi ateşli hal meydana geldiğini gördü.

Seligman birkaç vak'ada allerjik reaksiyonlara rastladı. (1)

Kontre endikasyonları: Trypsin aerosol tb. de kullanılmaz, çünkü pıhtıyı eriterek kanama yapar. Intravenöz trypsin kalp hastalarında, kaşekside, kanamaya istidatlı hastalarda, anfizemde, mide ülserlerinde kontrendikedir. Parenteral verilisinde karaciğer hastalıklarında kontrendikedir, çünkü kan ve dokuları inhibe eder.

## CHYMOTRYPSİN

Bu pankreatik enzim aktive ve mahiyet bakımından trypsin'e benzer, trypsin'in tesiriyle arasında bir fark yoktur.

## STREPTOKİNASE — STREPTODORNASE

1933 de Tillet ve Garner, memeli hayvanların streptokoklarının hemolitik silsilelerinin kültürlerini filtre ederek bir madde elde ettiler (Grup A ve C Lancefield). Bu madde insan fibrinini eritme-ye muktedir ki, streptokinase olarak bilinir. 1941 de Milstone bu maddenin fibrinolitik aktivitesinin olmadığını göstermiştir. (37). Fibrinolizis streptokinase'in insan plazmasındaki plazminojeni aktif plazmine çevirir bu da fibrini degrade etmesi ile olur. Optimum PH'sı 7, 3-7,6 (37)

Streptodornase pankreastaki deoxyribonükleas ile aynıdır. 1903 den beri sıcak kanlı hayvanlarda biline nenzimdir. Bakteriel

enzimi pankreatik olandan ayırmak için (pankreatik dornase, pankreatik DNA-se) deyimini kullanılır.

Tillet ve arkadaşları streptodornase'ı isimlendirdi, optimum PH'ı 7. Üniteleri Christensene göre streptokinase'ın bir ünitesi 35°C da 10 dak. standart fibrini eriten kâfi plazminojeni plazmine çeviren miktardır. Streptodornase'ın bir Christensen ünitesi 30°C da 1 visansity ünite de % 0,15 - % 0,25 deoxyribonükleik asit solüsyonunun viskozitesini azaltan miktardır.

Farmakoloji-Streptodornase nükleik asitlerin çabuk depolimerizasyonuna ve irinin erimesine sebep olur, Fibröz dokular, kolla-gen, mukoproteinler ve kazeöz tüberküller, irin streptokinase-streptodornase ile müteessir olmaz.

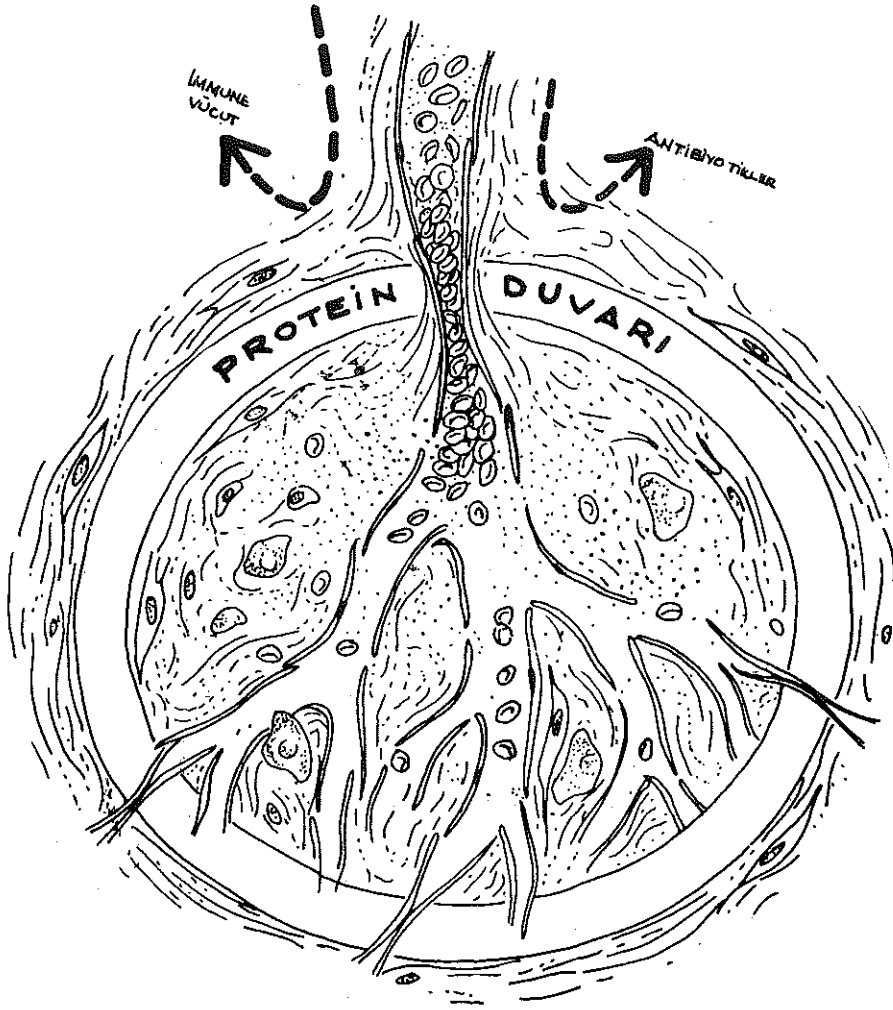
Streptokinase-streptodornase'in antijenik hassaları vardır, spesifik antikor teşekkülüne sebep olur. Bu da enzimlerin aktivitesini inhibe eder. Enzimler verildikten 9-31 gün sonra kan ve serebrospinal sıvıda antikorlar teşekkül eder, 1-3 ay kalır. (37)

Tillet ve yardımcıları streptokinase'ın 7500-15000 ünitesini intravenöz verdiklerinde hemoglobin miktarında, kanama ve pıhtılaşma zamanlarında bir değişme olmadığını gördüler.

Terapötik tatbik: İrini eritmekte veya fibrinöz eksudayı eritmekte, fibrin ve kan pıhtılarının çökmesini izale için kullanılır. Streptokinase kan plazmasında plazminojen mevcut olduğu zaman tesirlidir. Streptokinase-streptodornase enfekte ve süpüre yaraların tedavisinde kullanılır, antibiyotiklerin kemoterapik hareketlerini kolaylaştırır.

Streptokinase'ın iltihabi ödemde tesir mekanizması şöyledir: İltihabın mekanizması. (33)

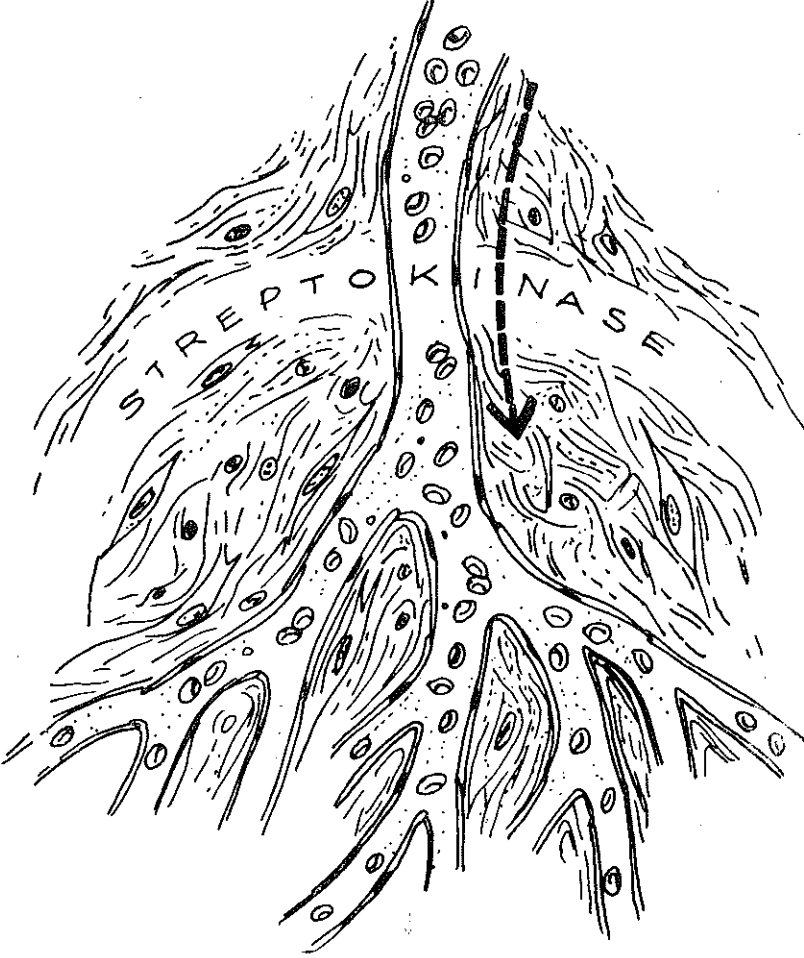




### İltihapta:

1. Lokal vazodilatasyon
2. Artan kapiller permeabilitesi
3. Zarar gören sahaya lökosit hücumu
4. Kapiller endotelinde şiş
5. Sirkülasyonda tedrici düşme
6. Polimerize protein makromoleküllerinin formasyonu
7. Tahriş olan sahada staz

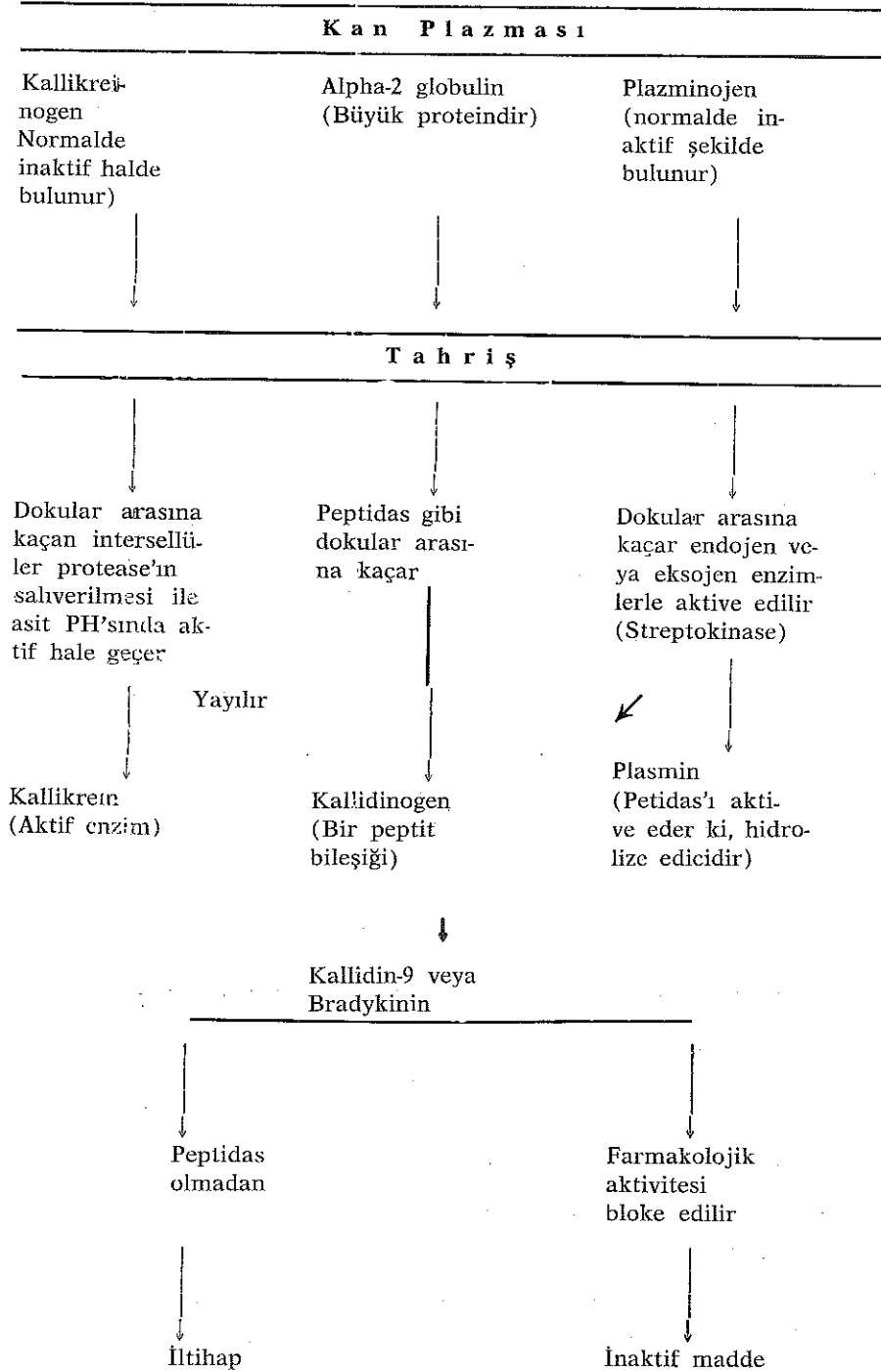
Enzimin tesiri. (33)



1. Mide suyu plazminojen proaktivatör ihtiva eder.
2. Enzim aktivatör mide suyundaki pasminojen proaktivatörü pasminojen aktivatöre çevirir.
3. Plazminojen aktivatör iltihaba sebep olan biokimyasal uzlaştırıcının hareketini antagonize eder.
4. Tahriş sahasının etrafındaki duvarı parçalıyarak tahrip eder.

İltihapta önemli rol oynıyan Bradykinin denilen kimyasal maddenin teşekkülü ve tahribini şöyle izah edebiliriz:

## Biokimyasal Tabiatlı Bradykinin Təşəkkül və Təhriri. (16)



Bradykinin kırmızılık ve şiş'in büyük unsuru olan permeabiliteyi meydana getirir, aynı zamanda iltihabın yayılmasına sebep olur. Enzim aktivatör Bradykinin'in bu tesirini inhibe eder. (16)

Bradykinin iltihabi sahayı doldurur, bir polipeptit uzlaştırıcıdır, ağrıyı meydana getirir. Enzim aktivatör Bradykinin'in tesirini antagoniz ederek ağrıya tesir eder. Denilebilirki, enzim aktivatörün analjezik tesiri vardır. Bradykinin kırmızılık, şiş, ağrı yapar. (16)

Beahrs ve Jourdan enfekte ve operatif yaraların enfeksiyondan korunmasında Wright hematoma tedavisinde kullandılar.

Innerfield ve arkadaşları parenteral olarak iltihabi ödemde tatbik ettiler.

Yan tesirleri: Intra spinal, intra plöral kullanıldığında ateş, baş ağrısı, titreme.

Kontrendikasyonları-Allerjide, kan plazması mevcut olmadığında (m.s. kuru gangren) kullanılmaz. (1)

1955 de Charles D. Cogger, M.D., Warren E.C. Wacker M.D. ve Monroe J. Romansky M.D., Streptokinase ve Streptodornase'in yara tedavisinde spray ve suda eriyebilen jell halinde 50 hastada kullandılar ve muvaffakiyetli neticeler aldılar. (8)

1957 de Joseph M. Miller ve Milton Ginsberg, M.D. Varidas'ı tb. de, osteomyelit, post operatif vak'alarda ve abselerde tatbik edip iyi neticeler aldılar. (21)

1957 de Ole Sosted alveolit tedavisinde trypsin'i lokal olarak kullandı ve bir avantaj olduğunu söyledi. (32)

1959 da Ciuffreda e Bandettin trypsin ve chymotrypsin'i intramüsküler olarak dişhekimliği cerahisinde postoperatif ödem

Tedavisinde kullanmış ve başarılı neticeler almıştır. (7)

1959 da Schneider Paul trypsin'i post operatif ödemin tedavisinde intra müsküler olarak kullandı. Ödemi azaltmakta tesirli olmakla beraber enjeksiyonların hasta için ızdıraplı olduğunu belirterek tavsiye etmedi. (29)

1960 da Carlier, Caron et Harere, maksillo fasial cerrahide chymotrypsin enjeksiyonlarının post travmatik ödemin tedavisinde faydalı olduğunu kaydettiler. (6)

1960 da Erik Hjoerring alveolit tedavisinde trypsin'i lokal olarak kullandı ve antibiotiklerden daha iyi netice aldığını belirtti. (15)

1960 da Monica Woodrow S. iltihabi vak'alarda, alveolit, perikoronaritte bukal amylas kullandı ve olumlu neticeler aldı. (23)

1961 de Braccini e Sierva, pankreatik enzimi paradontolojide gingivitis tedavisinde kullandı ve müsbet sonuçlar aldı. (4)

1961 de Gustafson ve Wallenius alveolit tedavisinde kullandı, ağrının azaldığını tesbit etti. (14)

1961 de Krause Jerome alt çift taraflı. 3. büyük azaların cerrahi çekiminde Orenzyme tabletleri kullandı, fevkâlâde neticeler aldığını, dişhekimliği cerrahisinde kullanılmasını tavsiye etti. (17)

1961 de Peccatorie e Pignanelli, inflamatuvar durumlarda ağız mukozasında trypsin'i kullandı, müsbet neticeler aldı. (26)

1961 de Schneider Paul, 3. azaların cerrahi çekiminde post operatif komplikasyonlar için trypsin tabletlerini kullandı ve hastalarda daha az ağrı, komplikasyon daha az ödem ve çabuk yara iyileşmesi tesbit etti. (30)

1962 de Dr. Luis Abomez Cadena, strptokinase-streptodornase'in solüsyonunu kronik sinüzitte kullandı ve çok az sinüzitin bu tedaviden sonra cerrahi müdahaleye ihtiyaç gösterdiğini tesbit etti. (5)

1962 de Dr. Matti K. Lappänen, meme iltihabında abselü kavite içinde Varidase solüsyonunu enjekte ederek tedavi ettiler ve fevkâlâde neticeler aldılar. (18)

1962 de Miller Varney-Burch M., ağız cerrahisinde trypsin-chymotrypsin tabletlerini kullandı, ödem ile ağrının azaldığını rapor etti. (35)

1962 de Rose K.D. chymotrypsin enjeksiyonlarından sonra anafilaktik reaksiyonların meydana geldiğini tesbit etti ve çok dikkatli kullanılması icab ettiğini söyledi. (28)

1963 de Deplagne, H. et Al. maksillo fasial cerrahide ağızdan verilen trypsin-chymotrypsin ile ödemin çok azaldığını, bilhassa burun ve yanak plâstiklerinden sonra fevkâlâde neticeler aldığını açıkladı. (9)