

TÜBERKÜLOZ MENENJİT'TE LIQUOR CEREbroSPINALIS'TE İYONİZE CALCIUM TAYİNİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ (*)

Dr. Münevver Akman (**)

Calcium :

Calcium, organizma için pek luzumlu bir elemandır. Sıvıların ve sulp dokuların terkinbinde bulunur. Büyüklerde ağırlığın % 2 sini teşkil eder. Bunun % 97 si Kalsiyum Fosfat ve Kalsiyum Karbonat halinde iskelette bulunur Plazmada Total Ca % 9 - 11 mg. dır. Eritrositlerde yok gibidir. Diğer vucut sıvılarında kandan daha azdır. Cerebrospinal sıvıda % 5 mg. dır. Bir çok fizyolojik proçeslerde rol oynar: 1) Kanın pıhtılaşması, 2) Kemik teşekkülü 3) Kalbin ritmik çalışması 4) Nöro-müsküler eksitabilitenin normal kalması 5) Zarların permeabiliteleri (Permeabiliteyi azaltır) öedm ve iltihaba karşı gelir. 6) Ca ionlarının üstünlüğü sempatiğin tembihine muadildir. Burada Ca ile K arasında antagonizm mevcuttur. Kanda normalde $K : Ca = 2$ nispetinin değışmeleri sempatik veya Parasempatik tonüsünün ne tarafa kaydığını gösterir. Vagotonik hallerde, anafilâksi şokunda astmada yükselir. Sempatikotinde düşer.

Calcium metabolizması : Organizmadaki Ca'un total miktarı alışı ve atılışı arasındaki dengeye bağılıdır. Yiyeceklerde organik ve inorganik şekilde bulunan Calcium hazım yollarında organik şekilden = inorganik şekle değışir ve ince barsakların yukarı kısmından absorbe olunur. Barsakta asit vasat absorpsiyonu kolaylaştırır. (Şekerli gıdalar gibi) Yağlar, erimeyen Ca - tuzları yaparak absorpsiyonu güçleştirirler. Fazla miktarda Fosfor'lu rejimde, Ca - Fosfat suda erimez olduğundan, Ca absorpsiyonunu azaltır. $CaCl_2$ ve Ca-Glukonat gibi eriyen tuzlar tamamıyla absorbe olunur. Ve serumda miktarı geçici olarak çoğalır. Organizmaya giren Ca'un miktarı diyetdeki miktarına tabidir. Buda normalde günlük 1,0 gr. dır. Bunun % 25 - 50 si absorbe edilir.

(*) Şişli Çocuk Hastanesi Bilimsel toplantısında 5.5.1976'da tebliğ edilmiştir.

(**) Şişli Çocuk Hastanesi Biokimya Laboratuvarı Şef muavini, Şef: Mürvet Bilen.

Kâfi derecede Ca absorpsiyonu için D vitaminine ihtiyaç vardır. Ca idrar ve feçesle atılır. Dışkı Ca'u barsaklara ifraz edilen fakat absorbe olmayan Calciumdur.

Barsaklardaki Ca ister eksojen ister endojen orijinli olsun fazla miktarda Fosfat yağ asidi veya Fitat (Hububattan) iyonları ile çözünmez hale getirilirler. Oral fosfatlar terapötik olarak Ca'un absorpsiyon ve reabsorpsiyonunu kontrol maksadı ile kullanılır. Barsak lümeninde yağ asidlerinin bir fazlası Ca'un mal absorpsiyonuna sebep olur. Yüksek fitat diyeti aynı hali meydana getirir. Feçeste mutad gıdada günde 0,4 - 0,8 gr. çıkar. Büyük kısmı endojen metabolizma sonucudur.

İdrar Ca'u : Glomerullardan ıtrah olunan miktarına, Paratiroid hormonu seviyesine ve az da idrarla fosfat ıtrahına tabidir. Glomerullere sirküle olan Ca'un miktarı Ca alındıktan sonra artar veya kemiklerin dekalsifikasyonu esnasında Ca eksikliğinden değil (Osteoporozis veya Asidozis). Bu gibi dekalsifikasyonlar, hızlı renal klerensinden dolayı nadiren hiperkalsemiye sebep olur. İdrarla çıkan günde 0,15 gr. dır. Gelişme devrelerinde gebelikte, Akromegalide ve Ca eksikliğini takip eden normal bir rejimde (+) tir. Rahitiste, Osteomaside, açlıkta ve emzirmede (—) dir.

Total Ca seviyesi (Serumda) 3 ayrı fraksiyonun toplamını gösterir: a) Proteine bağlı Ca (CaPr) : Bilhassa Albumine bağlı olan Ca' takriben total Ca'un yarısıdır. Fizyolojik olarak inaktiftir. Calcium'un taşınan şeklidir. Diffüze olmaz. b) Diffüze olan Ca - kompleksi (CaR) ve c) Ca^{++} ionu. Total ultra filtre Ca, İonize Ca^{++} ve diffüze Ca'u gösterir. Moor'un 27 normal serum üzerindeki çalışmalarına göre: a) Diffüze olmayan (CaPr) % 39,5 b) Ultra filtre olan % 60,5 = Ca^{++} , % 46,9 + % 13,6 CaR, Ca dağılmıştır. CaR fraksiyonu Sitrat kompleksi, Fosfat, Bikarbonat ve Sulfat kompleksinden teşekkül etmiştir. Total serum Ca'unun % 17 si serbest ionize ve tesirlidir. İonize Ca terimi literatürde serbest Ca ionu olarak geçer. Bu fraksiyon fizyolojik aktif olmasından dolayı önemlidir. 1882 de Reviger'in çalışmaları, Ca^{++} ionlarının kurbağa kalbi ventrikülünün kontraksiyonu üzerindeki rolünü göstermiştir.

Mc lean ve Hostings serum Ca'unun izole edilmiş kurbağa kalbi kullanarak tayin edildiğini göstermişlerdir. Ca^{++} ionlarına ihtiyaç gösteren diğer mühim fizyolojik reaksiyonlar enzim aktivasyonu (Suksinat dehidrogenaz ve Adenozin Tri fosfataz gibi) ve kan pıhtı-

laşmasıdır. Mc lean ve Hostings 1935 de sarumda Ca ve Protein arasında (Pr) 25°C de pH = 7,35 de bir münasebet olduğunu göstermişlerdir. Kütlelerin tesiri kanununa göre:

$$\frac{(Ca^2) + (Pr^2) +}{(CaPr)} = K = 10 \quad - 2,22 + 0,07$$

PH, ısı ve Mg, Sitrat konsantrasyonları bu reaksiyonda çok küçük tesirleri vardır. — 2,22 eksponenti Albumin ve Globulin için faktördür, Albumin

normal olarak 1,8 kabul edilir. — = Nispeti Moor (CaPr) Globulin

Linear olarak Albumin ile münasebettar olduğunu bulmuştur.

$$(CaPr) \text{ mmol / Lit} = 0,11 + 0,019 (\text{Alb}) \text{ gr./Lit.}$$

CaPr % 81 i Ca - Alb. dir. Geri kalan kısım Ca - Glob. dir. Ca'un proteine bağlanmasına pH ın tesiri olduğu kabul edilir. pH = 6,8 de ortalama % 54,3 Serum Ca'u ionizedir. Serum ionize Ca'u her 0,1 Ünite pH artmasında % 4 azalır. Serum 25°C de Ultrafiltre veya Ultrasantirifüje edilirse 37°C dekinden % 5-6 daha yüksektir. Bunun aksine daha evvel Ultrafiltre Ca 10°C veya 37°C de ölçülürse netice aynıdır. İonize Ca, bir taraftan H ionlarının kesafetine diğer taraftan Bikarbonat ve Fosforik asid ionlarına tabidir

Aşağıdaki formül bunu ifade eder :

$$\text{İonizasyon konstantı (K)} = \frac{(Ca^{++}) \cdot (HCO_3^-) \cdot (HPO_4^{--})}{H^+}$$

Şu halde kanda Ca ionu, asidozda çoğalır. Fosfat ve Bikarbonat çoğalmasında azalır. Tetaninin belirmesinde bu şartların önemi vardır.

Plazma Calcium'unun kontrolü : Sirkülasyondaki ionize Ca'un seviyesi dar hudutlar içinde Paratiroid hormon tarafından kontrol edilir. Tiroid bezi tarafından salgılanan Calcitonin Ca seviyesi üzerinde PTH nın aksi tesiri vardır. Bu hormonun Ca' hemostazındaki ehemmiyeti Parathormondan daha azdır. Bu iki hormon Plazma ionize Ca seviyesini artırır. Plazma Ca ve P seviyesi üzerine iki direkt tesiri

vardır: 1) Direkt olarak Osteaklastlar üzerine tesir ederek ekstra sellüler sıvıya kemik tuzlarının verilmesini temin eder. 2) Renal tubuler hücrelerine tesir ederek glomeruler filtrattan fosfatların reabsorpsiyonunu azaltır ve fosfatüriye sebep olur. Plazma fosfat seviyesi düşer. Bu da fosfat tuzlarının (ve Ca tuzlarının kemiklerden ayrılmasını artırır. PTH sekresiyonu insulin gibi diğer bir endokrin bezi tarafından kontral edilmez. Kanda sirküle olan Ca ionu konsantrasyonu tarafından müteessir edilir. Bu ionun azalmasında hormonun ifrazı artar ve bu artma ionize Ca seviyesi normale dönünceye kadar devam eder. Her hangi bir sebeple Ca konsantrasyonu artarsa (PTH fazlası müstesna hormon ifrazı kesilir ve Fosfat seviyesinin yükselmesine sebep olur.

D Vitaminin tesiri ve metabolizması : D vitamini Ca'un barsaktan absorpsiyonunu artırır. P/Ca kompleksinin kemiklerde tespit olunmasına yarar D vitamini (D_3 Cholecalciferol) Ultraviyole ışınların tesiriyle deride 7- Dehydrocholesterol'den teşekkül edebilir, bu hayvanı dokularda bilhassa Karaciğerde olur. Aynı şekilde bitkilerden Ultraviyole ışınların tesiriyle Ergocalciferol'den (D_2) vitamini meydana gelir. Bu vitamin D ler kanda özel taşıyıcı proteinlerle bağlanarak nakledilirler. Bunlar metabolize oluncaya kadar inaktiftirler. Karaciğerde molekül, 25 — Hydroxycholecalciferol hidroksile olur ki bu da vitaminin sirküle şeklidir. Vitaminin bir fazlası organlarda depo edilir veya inaktif şekline çevrilir ve itrah edilir. İnaktivasyon antikonvülsan ilaçlarla stimüle edilir. Hipokalsemi ve kemik hastalığı bu gibi ilaçların uzun zaman alınması ile görülür. 25 — Hydroxycholecalciferol'un eksikliği karaciğer hastalıklarında gösterilmemiştir. 25 — Hydroxycholecalciferol böbreklerde 1 : 25 Dihydroxycholecalciferole çevrilir. Bu da barsaklarda Ca absorpsiyonunu artırır. Buna bağlı olarak PTH Ca'u kemiklerden ayırır. Böylece böbrek bir endokrin organdır. 1 : 25 DHCC yi imal eder ve açığa çıkarır. Bu maddenin son hidroksilasyon bozukluğunda hipo kalseminin böbrek hastalıklarında olmasını izah eder. Ca' hemostazı organizma muhtevasının regülasyonu ile ve plazma seviyesi ile takip edilir. Normal bir Paratiroid mevcudiyetinde, normal bir böbrek ve barsak fonksiyonunda ve kâfi derecede Ca ve D vitamini temin edildiği zaman bu umumiyetle kâfidir. Bunlardan bir veya ikisinin yokluğunda plazma seviyesinin kontrolü vücutta total Ca sarfında müessir olur.

Calcium metabolizmasının bozukluğunun klinik tesiri :

Fazla ionize Ca'un klinik tesirleri : 1) Böbrekler üzerinde : De-

vamlı orta derecede hiperkalseminin en tehlikeli neticesi böbrek bozukluğudur. Yüksek ionize Ca plazmada Ca-fosfat tuzlarının çökmesine sebep olur ve bu tuzlar ekstra oseus kısımlarında çöker. En mühim bölge böbrektir ki bu da böbrek harabiyetine sebep olur. Renal tubulusların kalsifikasyonunun erken bir safhasında su absorpsiyon kabiliyeti azalır. Böylece hiperkalsemi ile mevcut olan semptom poliüri olabilir. Bundan dolayı hiperkalsemi erken safhada tedavi edilmelidir. Glomerulus filtratta yüksek ionize Ca konsantrasyonu idrarda Ca tuzlarının çökmesine sebep olur. Hastada böbrek taşı görülür. Bu hal bariz bir böbrek parankiması bozukluğu olmadan meydana gelir. Böbrek taşı olan bütün hastalar mutlaka Ca tayini yaptırmalıdırlar.

2) *Nöromüsküler eksitabilite üzerinde:* Yüksek ionize Ca seviyesi iradî ve gayri iradî kaslar üzerinde nöromüsküler depresiyon yapar. Hasta konstipasyondan ve abdominal ağrılardan şikâyet eder. Aynı zamanda müsküler hipotonimevcuttur. Hiper Calcemide anorexie, baş dönmesi ve kusma, muhtemelen santral tesirden ileri gelir.

3) *Kalp üzerinde :* Hiper kalsemi elektrokardiogramda değişikliklere sebep olur. Eğer ağırsa (Kaba bir rehber olarak % 15 mg. dan daha fazlası) ani kardiyak arrest riski taşır ve bu sebepten aciliyeti sebebi ile tedavi edilmelidir.

Azalmış ionize Ca seviyesinin klinik tesirleri :

Düşük ionize Ca seviyesi (Alkalozda normal total Ca seviyesi olur). Tetaniye kadar gider nöromüsküler eksitabiliteye sebep olur. Uzun zaman devam eden ionize hipokalsemi Lens metabolizmasını bozar ve kataraktlara sebep olur. Katarakt tehlikesinden dolayı asemptomatik hipokalsemi paratiroid bezlerinde malum arızalar görülür. (Parsiyel veya total Tireodektomiden sonra)

Calcium metabolizmasındaki bozukluklar : Bu kısımda Ca metabolizmasının sirkülasyondaki paratiroid hormonla münasebeti nazarı itibare alınır: 1) Yüksek PTH seviyesi ile müterafık hastalıklar (Yükselmiş plazma Ca konsantrasyonu. 2) Düşük PTH seviyesi ile alâkalı hastalıklar (Düşük plazma Ca konsantrasyonu).

Plazma proteinleri : Ca'un hemen % 50 si proteinlere bağılı olduğundan, protein miktarında herhangi bir azalma Ca seviyesine tesir ederek total Ca seviyesini düşürür. Bu azalma başlıca difüze olmayan fraksiyona tesir eder ve bu şartlarda tetaniye nadir olarak rastlanır. Multipl Myeloma da olduğu gibi protein miktarı artacak olursa total Ca seviyesi artar, difüze olan Ca seviyesi değişmez.

Plazma Fosfatları : Ca ile fosfatlar arasında yakın bir münasebet vardır. Serum fosforunun artması, serum Ca'unun azalmasına sebep olur. Buna en iyi misal fosforun böbrek retansiyonunda serum fosfor seviyesi artar (Üremie) Ve neticede Ca seviyesi azalır. Üremide Ca seviyesinin düşmesi asidoz sebebiyle proteine bağılı Ca'un dissosiyasyonuna sebep olduğundan ileri gelir. Ca'un bir kısmı böbrekler tarafından ıtrah edilerek İyonize Ca'un seviyesi sabit tutulur.

Metod : Serebrospinal sıvıda iyonize Ca tayini için Flynn photometreyi kullandık. 5 cc i Serebrospinal sıvı distile su ile 100 e iblâğ edilir. (1:20 sulandırarak) ve Flynn photometre de miktarı tayin edilir. Ayrıca kan serumunda total Ca ve total protein tayin edildi ve serumdaki iyonize Ca Mc Lean ve Hosting formülüne uygulayarak bulundu.

$$\text{mg. \% Ca}^{++} = \frac{6 (\text{Ca}) - (\text{P}/3)}{\text{P} + 6} \quad (\text{P} = \text{gr. \% Protein})$$

Kan serumunda Total protein Biuret reaction'una dayanarak yapıldı. Ve Bio - Gram firmasının hazır solüsyonları kullanıldı.

Materyel : Vak'alarımızı hastanemiz infeksiyon servisinde temin ettik. 30 tanesi Tüberküloz Menenjit olup, bunların da 14 ü kız, 16 sı Erkek çocuklardı. Yaşları 2 - 6 arasında bulunuyordu.

6 Vak'amız Pürülan menenjit. Bunların da 3 ü kız 3 ü de erkek olup yaşları 1 - 5 arasında idi. 4 Normal vak'amızın da 2 si kız, 2 si de erkek. Yaş ortalamaları da 3 idi.

Vak'alarımızda Kan serumunda Total Calcium, İyonize Calcium, Liqueur'da iyonize Calcium miktarlarını tayin ederek aşağıdaki tabloda belirtilmiştir:

Vak'alar :	Serumda Ca. Total % mg.	İyonize Ca++ % mg.	Liquor'da Ca++
V: 1 A.Ç(K)	9 mg. 4,5 m.Eq/L	4,5 mg/2,75 m.Eq	6,2 mg./3,1 m.Eq
V: 2 Ö.T(K)	10 mg. 5,0 m.Eq/L	4,6 » /2,3 »	7,8 » /3,9 »
V: 3 H.T(E)	11 mg. 5,5 m.Eq	4,8 » /2,4 »	8,8 » /4,4 »
V: 4 S.B(K)	10,8 mg. 5,9 m.Eq	5,48 » /2,74 »	8,8 » /4,4 »
V: 5 İ.K(E)	9,6 4,8 m.Eq/L	4,43 » /2,22 »	6,8 » /3,4 »
V: 6 M.T(E)	10,2/5,1 mEq/L	5,4 » /2,7 »	8,3 » /4,15 »
V: 7 A.K(E)	11,0/5,5 »	5,6 » /2,8 »	8,4 » /4,2 »
V: 8 S.K(E)	11,6/5,8 »	4,8 » /2,4 »	7,9 » /3,95 »
V: 9 H.V(E)	11,2/5,6 »	5,53 » /2,76 »	8,2 » /4,1 »
V: 10 Ü.Ö(K)	10,0/5,0 »	5,3 » /2,65 »	8,4 » /4,2 »
V: 11 S.S(K)	10,2/5,1 »	5,2 » /2,6 »	8,3 » /4,15 »
V: 12 M.D(E)	10,4/5,2 »	5,3 » /2,65 »	8,3 » /4,15 »
V: 13 N.K(K)	10,4/5,2 »	5,5 » /2,75 »	9,6 » /4,8 »
V: 14 K.Z(E)	9,2/4,6 »	4,26 » /2,13 »	6,6 » /3,3 »
V: 15 E.Y(K)	9,6/4,8 »	4,7 » /2,35 »	7,8 » /3,9 »
V: 16 A.A(E)	9,8/4,9 »	5,0 » /2,50 »	7,2 » /3,6 »
V: 17 T.M(K)	10,8/5,4 »	5,62 » /2,81 »	9,6 » /4,8 »
V: 18 B.Y(K)	11,0/5,5 »	4,8 » /2,4 »	9,2 » /4,6 »
V: 19 C.K(E)	10,8/5,4 »	5,73 » /2,86 »	9,2 » /4,6 »
V: 20 A.G(K)	9,4/4,7 »	4,53 » /2,76 »	6,6 » /3,3 »
V: 21 Ö.Y(E)	9,6/4,8 »	4,9 » /2,45 »	7,7 » /3,85 »
V: 22 M.A(E)	11,0/5,5 »	5,51 » /2,75 »	8,0 » /4,0 »
V: 23 R.A(E)	8,8/4,4 »	4,55 » /2,28 »	6,0 » /3,0 »
V: 24 G.D(K)	9,8/4,9 »	4,73 » /2,36 »	6,2 » /3,1 »
V: 25 S.H(E)	10,2/5,1 »	4,8 » /2,4 »	7,6 « /3,8 »
V: 26 E.Y(E)	10,5/5,25 »	5,2 » /2,6 »	7,7 » /3,85 »
V: 27 N.K(K)	11,2/5,6 »	5,34 » /2,67 »	8,4 » /4,2 »
V: 28 D.B(K)	9,8/4,9 »	4,9 » /2,45 »	7,8 » /3,9 »
V: 29 F.A(K)	9,6/4,8 »	4,84 » /2,42 »	7,2 » /3,6 »
V: 30 G.G(E)	11,8/5,9 »	5,58 » /2,79 »	8,2 » /4,1 »
V: 31 R.E(E)	9,8/4,9 »	4,5 » /2,25 »	6,0 » /3,0 »
V: 32 Y.C(E)	10,2/5,1 »	5,2 » /2,6 »	4,8 » /2,4 »
V: 33 Y.G(K)	11,0/5,5 »	4,27 » /2,13 »	6,2 » /3,1 »
V: 34 G.T(K)	9,8/4,9 »	4,73 » /2,36 »	5,8 » /2,9 »
V: 35 B.B(E)	10,2/5,1 »	5,0 » /2,50 »	6,6 » /3,3 »
V: 36 H.G(K)	9,8/4,9 »	5,3 » /2,65 »	4,64 » /2,32 »
V: 37 M.U(E)	11,0/5,5 »	5,5 » /2,75 »	5,0 » /2,5 »
V: 38 B.K(E)	10,5/5,25 »	5,5 » /2,25 »	4,2 » /2,1 »
V: 39 N.T(K)	9,8/4,9 »	5,2 » /2,6 »	5,0 » /2,50 »
V: 40 E.U(K)	12,0/6,0 »	5,4 » /2,7 »	5,2 » /2,6 »

1 - 30 vak'alarımız Tüberküloz Menenjit teşhisi ile 31 - 36 ıncı Vak'alarda Pürülan menenjit teşhisiyle yatan hastalardır. 37 - 40 ıncı Vak'alar da normaldir.

Tartışma : Vak'alarımızın tetkikinde: Menenjit Tbc. teşhisi konmuş hastalarda Liquor'da iyonize Ca^{++} seviyesi normal değerlerin üstünde bulunduğu görülmüştür ki bu da literatüre uymaktadır. Pürülan menenjitli hastalarda Liquor'da iyonize Ca^{++} normal hudutlarda tespit edilmiştir. (Normal: 2,42 m.Eq/L - 2,78 m.Eq/L).

Sonuç : 30 Menenjit Tbc. lu vak'ada kan serumunda ve Liquor cerebrospinaliste iyonize Ca^{++} miktarı tayin edildi: Liquor cerebrospinaliste iyonize Ca^{++} seviyesi normalin üstünde bulundu. (3,1 - 4,8 m.Eq/L) 6 Pürülan menenjit vak'asında da normal değerler bulundu. (2,10 - 3,0 m.Eq) Bu çalışmamız bize, diğer klinik bulgular ve analizler yanında, Liquor'da iyonice Ca^{++} tayininin Tbc. Menenjit teşhisinde yardımcı olabileceği kanaatini verdirdi.

Özet

30 Menenjit Tbc., 6 Pürülan Menenjit ve 4 normal vak'a serumunda ve Liquor cerebrospinaliste iyonize Ca^{++} miktarı tayin edildi:

1) Tbc. Menenjit vak'alarında Liquorda iyonize Ca seviyesi normalin üstünde bulundu.

2) Pürülan menenjit vak'alarında Liquorda iyonize Ca^{++} seviyesi normal hudutlarda bulundu. Bu deneylerimizden Liquor da Ca^{++} tayininin teşhise yardımcı olabileceği kanaatine varıldı.

Summary

We estimated plasma and Cerebrospinal fluids Ca^{++} ions amount in 30 Menengitis Tuberculous cases and 6 Purulent menengitis cases and 4 normal cases. We found: 1) In C.S.F Ca^{++} ions level is found higher than normal levels at menengitis tuberculoses.

2) In C.S.F Ca^{++} ions level is found equal to normal level for menengitis purulent cases.

We agreed that Ca^{++} ions levels in C.S.F. may help full for diagnosis of menengitis Tbc. and purulent diagnosis.

LİTERATÜR

- 1 — Atasagungil Muzaffer, Klinik Laboratuar Araştırma metodları, 1962.
- 2 — Yenson Mutahhar, Tıpsal ve Klinik Kimya Laboratuar çalışmaları, 1971.
- 3 — Tietz, Fundamental Clinical Chemistry, 1970.
- 4 — Richard - Henry, Clinical Chemistry, 1974.
- 5 — Zilva, Pannal Clinical Chemistry in Diagnosis and Treatment, 1975.
- 6 — Harold Varley, Pratical Clinical Biochemistry, 1967.