

SAĞLAM VE PÜRÜLAN MENENJİTLİ ÇOCUKLARDA SERUM VE BOS BAKIR MİKTARLARI

Dr. Mustafa Savaş (x)
Dr. Gülten Gürel (xx)
Dr. Muzaffer Kürkcüoğlu (xxx).
Kim. Serpil Tuncel (xxxx)

GİRİŞ

İnsan sağlığında eser elementlerin önemi büyüktür. Eser elementlerle ilgili anormalliklerinin tesbiti klinisyenlerin ilgisini fazla çekmemiştir. Bu belkide insanda eser element anormalliklerinin ender olduğunun var sayılmış olmasındandır.

Bugün eser elementlerle ilgili gelişmeler oldukça hız kazanmıştır. Literatür taramalarımızda değişik hastalıklarda eser element miktar değişimleri incelenmiş olmasına rağmen, pürülen menenjitli hastalarda bakır değişimleri hakkında bir çalışmaya rastlayamadık,

Bu amaçla bölgemizdeki normal çocuklarda, serum Cu miktarları, bunların patolojik durumlarının mukayesesinde faydalı olacağı düşüncesiyle tesbit etmeye çalıştık. Ayrıca yüksek oranda mevcut olan akut pürülen menenjitlerde serum ve BOS bakır değerlerindeki değişimi tetkik etmek için bu çalışmayı yaptık.

MATERYAL METOD

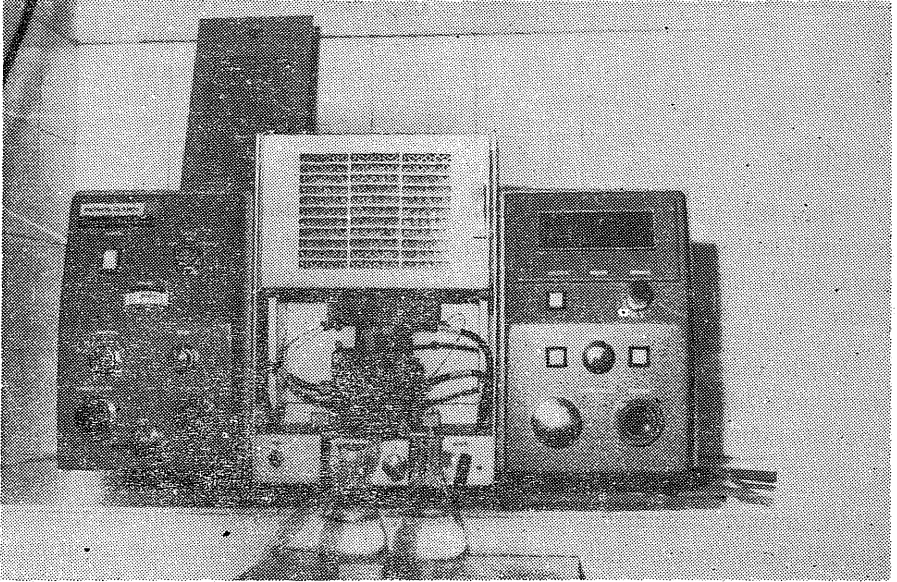
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği İntaniye Bölümüne Ekim 1979-Şubat 1980 tarihleri arasında yatırılan klinik ve laboratuvar bulgularla akut pürülen menenjit teşhis edilen hastalardan 6 kız 22 erkek toplam 28 çocuk tetkik edilmiştir. Bu çocukların anemisi ve OKÇ/BÇ oranına göre malnütrisyonlar yoktu. Yaşları 3-12 arasında değişmekteydi.

-
- (x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı
(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Profesörü
(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Profesörü.
(xxxx) Atatürk Üniv. Tıp Fakültesi Biokimya Uzmanı

Kontrol grubu olarak Erzurum Merkez ilkokullarından boy ve kiloları bulunduğları yaşla uygunluk gösteren (% 50 persantil) yaşlar 10-13 arasında değişen 16 kız 22 erkek toplam 48 çocuktan serum Cu konsantrasyonları tayin edildi.

BOS Cu miktarlarını saptamak için ise, fizik muayene bulguları ile menenjit şüphe edilen, L.P. bulgular normal olan 2 kız 6 erkek toplam 8 çocuğun beyin omurilik sıvısı tetkik edildi.

Serum ve BOS bakır miktarları Norwalk/USA firmasının Perkin Elmer Model-107 atomik absorpsiyon spektrofotometresi kullanılarak tesbit edildi. (Resim 1).



Resim: 1- Atomik Absorpsiyon Spektro Fotometresi Model 107

BULGULAR

Çalışmamızda toplam 76 çocuk tetkik edilmiş olup, bunlar tablo 1 de özetlendiği gibi üç gruba ayrılmıştır.

Gruplar		Kız	Erkek	Toplam
Kontrol	Serum	16 % 33.4	32 % 66.6	48 % 100
	BOS	2 % 25	6 % 75	8 % 100
Akut Pürülan Menenjit		6 % 21.4	22 % 78.6	28 % 100

Tablo I Grupların Sayıca Dağılımı

Sağlam çocukların boy ve kilolarına göre persantil değerleri yaşlarına göre % 30-60 arasında değişmektedir.

Vakalarımızın hematolojik değerlerine göre anemileri yoktu (Tablo II). Ve serum protein miktarları normal sınırlar içindeydi. (Tablo III).

Cinsiyet	Sağlam Grup			Hasta Grup		
	Hb % gr	Eritrosit Milyon/mm ³	Lökosit bin/km ³	Hb % gr	Eritrosit Milyon/mm ³	Lökosit bin/mm ³
Kız	13.6	41	7.18	12.3	4.19	11.5
	(11.5-16)	(3-5.2)	(4,7-9)	(11,7-13,1)	(3,9-4.6)	(6.4-17,2)
	13.3	4.06	7.25	12.8	4.14	10.6
Erkek	(10.5-16.8)	(3-5.9)	(6-9)	(11.5-16)	(3.3-4.6)	(5.6-17.4)

Tablo II- Vakalarımızın Hemotolojik Değerleri

Gruplar	Kan Proteinleri (% gr)		
	Total protein	Albumin	Globulin
Kız	6.28	4.06	2.21
	(6-6.6)	(3.6-4.5)	(1.6-2.9)
Erkek	6.27	4.16	2.1
	(5-8)	(3.3-5.2)	(1.3-2.8)

Tablo III- Hastaların Kan protein miktarları

Hastaların yıkâyetleri ve fizik bulguları menenjit teşhis ettirici özellikteydi. L.P. tetkikleri hastahaneye gelişte, tedavinin 3 cü 10.cu ve 17 ci günü yapıldı. Bio-kimyasal tetkikler (Tablo 4) ve kültür neticeleri (Tablo 5) te özetlendiği gibi bulundu.

BOS	Geliş	3 ncü Gün	10 ncu Gün	17 nci Gün	24 ncü Gün
Hücre	Mebzul-30	3400-menfi	200-menfi	30 menfi	Menfi
Protein	50-382	40-182	35-125	45-60	45
Şeker	60-92	55-112	50-91	56-76	64
Cl	111-128	96-130	111-130	102-107	122
Pandy	Eser-(+++)	Menfi-(++)	Menfi-(+)	Menfi-(+)	Menfi
Basınç	170-390	160-380	110-210	100-180	160

Tablo IV- Hastaların BOS Bulguları

Mikroorganizma	Vak'a Sayısı	%
Meningokok	3	10.71
Pnomokok	1	3.57
Üretilmeyen	24	85.72
T O P L A M	28	100.00

Tablo V- BOS Kültürü Sonuçları

Hastalara penisilin + kloramfenikol + sulfizokzazol olmak üzere üçlü tedavi uygulandı.

Hastaların hastahanedeki kalış süreleri, şifa ve komplikasyon durumu tablo 6 da belirtildiği gibi saptandı.

Kalış Süresi	Sayı	%
10 gün	21	75
17 gün	6	21.43
24 gün	1	3.57
TAM ŞİFA	23	82.15
KOMPLİKASYON	5	17.85

Tablo VI- Hastahanedeki Kalış Süreleri

Sağlam çocuklarda serum Cu miktarları (Tablo 7) de, hasta çocuklardaki değerler ise Tablo 8 de özetlenmiştir.

Grup	Sayı	Dağılım	Ortalama + SD
Kız	16	72—110	93.56+10.16
Erkek	32	70—136	95.93+16.03
Toplam	48	70—136	95.14+14.27
Kız-erkek ortalama farkı için $t=0,622$ $p > 0.05$			

Tablo VII- Sağlam Çocuklarda Serum Cu Değerleri (% mikrogram)

Yaşın ve cinsiyetin serum Cu miktarlarına etkisinin olmadığı istatistiksel olarak tesbit edilmiştir.

Grup	Hastahaneye Gelişte			Çıkışta	
	Dağılım	Ortalama	\mp SD	Dağılım	Ort. \mp S.D.
Kız	170—216	202.66	\mp 16.86	130—190	165.66 > 23.57
Erkek	170—250	206.09	\mp 25.57	140—196	160.72 > 18.57
Genel	170—250	205.35	\mp 23.73	130—196	161.78 > 19.73
Kız-Erkek Ort. arası fark $t=0.390$ $P>0.05$				$t=0.474$. $p > 0.05$	

Tablo VIII- Hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum bakır ortalama değerleri.

Sağlam çocukların serum bakır ortalaması hastaların tedavi öncesi serum Cu değeri ile mukayese edildiğinde $t = 22.33$ ve $p \leq 0.001$ saptandığından, akut devrede serum Cu nun normale göre önemli derecede yükseldiği kanısına varıldı. (Tablo 9).

Hastanın tedavi sonrası serum Cu miktarı sağlam çocuk değeri ile mukayese edildiğinde $t = 15.86$ $p < 0.001$ olarak yine önemli derecede yüksek bulundu.

Hastanın tedavi öncesi ve çıkarken tesbit edilen serum Cu ortalamaları arası fark için ise $t = 7.53$ $p < 0.001$ olarak tesbit edildi. Buna göre sifada akut safhaya göre önemli bir düşüş mevcuttur.

Kontrol
95.14±14.27

$t = 22.33$ Hasta Gelişte
 $p < 0.001$ 205.35±23.73

$t = 15.86$ $t = 7.53$ Hasta çıkışta
 $p < 0.001$ $p < 0.001$ 161.78±19.37

Tablo IX- Hasta ve Sağlam Çocukların Serum Cu Ortalama Değerlerinin Mukayesesi.

Kontrol BOS Cu değerleri tablo 10 da hastaların BOS Cu değerleri ise tablo 11 de gösterilmiştir.

Grup	Dağılım	Ortalama SD
Kız	16—18	17.00±1.41
Erkek	16—19	17.16±1.18
Genel	16—19	17.12±1.12

Tablo X- Kontrol grubunun BOS Cu miktarları (% µg)

Kız-erkek BOS Cu miktarları ortalamalar fark önemli değildi. ($t = 0.144$ $p > 0.05$)

Grup	Sayı	Gelişte		çıkışta	
		Dağılım	Ort.+SD	Dağılım	Ort.±SD
Kız	2	16—25	20.5+3.95	22—23	22.5±0.7
Erkek	7	20—25	22.5+3.53	12—23	16.7±3.45
Genel	9	16—25	21.33+3.70	12—23	18.0±3.93
Gelişte ve çıkıştaki ortalamalar farkı için				$t = 1.860$	$p > 0.05$

Tablo XI- Hastaların BOS Cu Değerleri.

Serum total protein ile serum bakır arası korrelasyon katsayısı $r = 0.151 + 0.193$ idi.

Serum albumini ile serum bakır arası korrelasyon katsayısı $r = 0.049 + 0.195$ idi.

Serum total protein ortalamasının serum bakır ortalamasına oranı gelişte 0.030, çıkışta 0.039 olarak tesbit edildi.

BOS bakır ortalamasının BOS protein ortalamasına oranı gelişte 0.151, çıkışta 0.346 olarak tesbit edildi.

BOS bakır, BOS proteini arası korrelasyon $r = 0.470 + 0.333$ olarak bulundu.

Hastalarda serum Cu ile BOS Cu arası korrelasyon kat sayısı gelişte $r + 0.354 + 0.352$ çıkışta $r = 0.141 + 0.374$ olarak hesaplandı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kullandığımız atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile toprak alkali ve eser elementlerin ölçümü hızlı ve spesifik olarak yapılmaktadır. Seri çalışma imkanı, az miktarda numune kullanılması, hassas sonuçların alınması bu aletle mümkün olmaktadır (1,2).

Sağlıklı çocuklarda % 70-136 μg (ortalama % 95,14+14,27) olan serum bakır değerimiz değişik kaynaklarla benzerlik göstermektedir (3-9). (Tablo 12 de aynı metodla elde edilmiş diğer kaynakların sonuçları özetlenmiştir. Tablo 13 te ise farklı metodlarla elde edilmiş normal serum bakır miktarları verilmiştir.

Kaynak	Vak'a Sayısı	Yaş	Nümune	Metod	Bakır
Gürses (14)	15	2.5—17	Serum	A.A.S.	103. 00 \pm 4.71
	106	10	Serum	A.A.S.	134. 6 \pm 20.95
Tessmer veark	77	11	Serum	A.A.S.	124. 9 \pm 24.11
	52	12	Serum	A.A.S.	120. 4 \pm 19.68
	10	10	Serum	A.A.S.	95.30 \pm 13.88
Bizim	16	11	Serum	A.A.S.	94.12 \pm 15.89
	12	12	Serum	A.A.S.	94.16 \pm 16.38
	10	13	Serum	A.A.S.	97.20 \pm 10.75

Tablo XII- Çeşitli kaynaklara göre ve bizim bulduğumuz sağlıklı çocuklardaki Serum bakır değerleri (% μg).

K A Y N A K	Normal Serum Bakır Değerleri	
	% μ g	
	Yeni doğan	20—70
	Bebek-Çocuk	30—150
Nelson (3)	Çocuk yetişkin	90—150
	Daha Büyük	70—120
Abaoğlu-Aleksenyana (4)		70—140
İmren (5)		70—140
Holvey (22)		100—200
Eatham (6)		68—143
	Yeni doğan	15—65
John-Baver (7)	Erken Çocukluk	30—150
	Kadınlarda	80—160
	Erkeklerde	70—150
Baysal (16)		90—150
	Yeni doğan	45—110
	Süt Çocukları	125—170
Soysal-Heyzi-Gürsen (8)	Çocuklar.	80—235
	Erişkin Erkek	70—140
	Erişkin Kadın	84—165
	6 Aylığa Kadar	70 den az
	6 ay - 6 yaş	90—100
Tietz (9)	7 Yaş - 12 Yaş	80—160
	Erişkin	70—140
Yenson (23)		65—165

Tablo XIII- Çalışmamızdan Farklı Metodlarla Yapılan Çeşitli Kaynaklara Göre Normal Serum Bakır Değerleri.

Bakırın, demirin mukozadan kana geçmesinde, depo demirinin serbest bırakılmasında hem teşekkülündeki rolü bilinmektedir.

Bu sebeptendir ki bakırın çok azaldığı durumlarda demir absorpsiyonu bozulmakta, kısa yaşama süreli eritrosit olmaktadır. (3,16-18).

Uzun süre süt ve unlu gıdalarla beslenmelerde hipokrom mikrositer bir anemi görülmektedir. Tedavisinde bakırdan istifade edilmektedir (19-21).

Bu noktaları göz önüne alarak hastalarımızın anemi ve beslenmelerini tetkik ettik. Sağlam ve menenjitli çocukların anemisi yoktu yaşitlarına göre % 30-60 persantilde boy ve ağırlığa sahiptirler.

Bölgemiz, 20-60 yaşlar arasındaki 117 sağlıklı erişkinde serum bakır değerleri aynı metodla ortalama % 112+20 μ g olarak bulunmuştur (10).

Adolesan dönemde serum bakır seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (11). Biz yaşla bir ilgi tesbit edemedik ($p > 0.05$). Cinsinde bakır miktarına etkisi olmadığını bulduk ($t = 0.622$, $p < 0.05$). Akut bakteriyal menenjitli hastaların hastahaneye gelişlerinde tedavi öncesi serum bakır miktarları kontrole nazaran önemli derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$). (Grafik I) enfeksiyöz hastalıklarda serum bakır değerleri artış eğilimi gösterir. Bu artış akut enfeksiyonun erken döneminde başlar (5,7,11-15).

Akut kronik enfeksiyonlar, lösemi, lenfoma Hodgkin, aplastik anemi, pernisiöz anemi, demir eksikliği anemisi, Ş.L.E. akut romatizmal ateş Hipertroidi, psoriasis, karaciğer hastalıkları sırasında serum bakır miktarı yükselmektedir (6). Yaptığımız literatür taramasında özellikle akut bakteriyal menenjitte serum ve BOS bakır değerleri ile ilgili bir araştırmaya rastlayamadık. Bölgemizde akut pürülen menenjit hastalığına sık rastlanmakta olduğundan bu konu ile ilgili bir araştırma olmadığından bu çalışmayı yapmış bulunmaktayız. Serum bakır miktarını akut dönemde yüksek bulmamızı şu şekilde izah edebiliriz. kanısındayız.

Enfeksiyon sırasında fagositoz yapan lökositler tarafından serumda hormona benzer özellikleri olan bir madde salgılanmaktadır. Bu maddeye lökositler endojen mediyatörü (LEM) adı verilmiştir.

LEM karaciğere direkt etki ederek çinko, demir bakır metabolizmalarına önemli ölçüde tesir eder. Bakırın karaciğerden salınımını sağlar (15).

LEM endojen pirojene benzeyen bir proteindir. Endojen pirojen serumda fagositoz yapan lökositler tarafından salgılanır. Bu beynin hipotalamik bölgesinde yer alan ısı düzenleyici merkezlere etki ederek ateşli bir cevabı başlattığında bilinmektedir. (15)

Bakır-Seruloplazmin kompleksi konakçının savunma görevlerine katılabilen enzimatik oksitatif özelliklere sahiptir. Bakır bir çok enzimin yapısına girer. Bu sebeplede enfeksiyon sırasında solunumda yükselmiş olabilir.

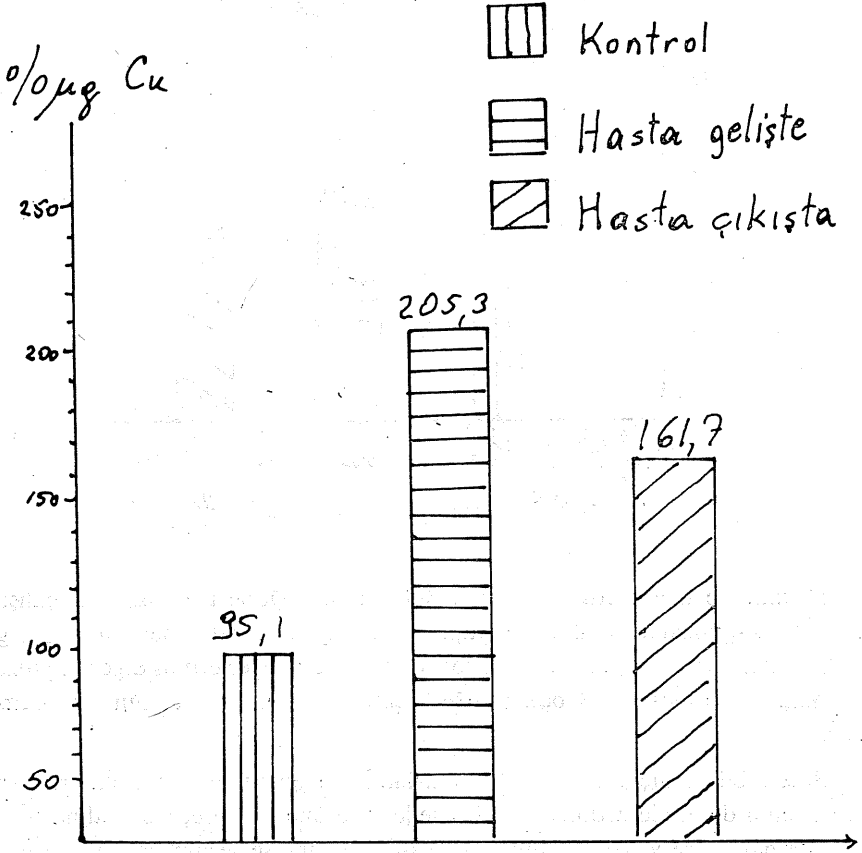
Hastaların hastaneden çıkış sırasında serum bakır miktarları akut döneme nazaran önemli derecede azalmasına rağmen kontrollere göre istatistikî anlamda yüksek tesbit edildi.

Bu durum enfeksiyonlarda yukarıda açıkladığımız sebeplerle yükselen kupremi seviyesinin çinko ve demir değerlerinin aksine nekahat döneminde nisbeten uzun süre yüksek kalmaya devam etmesiyle açıklanabilir (15).

Serum bakırı ile serum proteini arası bir korrelasyon tebit edilmemiştir. ($r = 0.151 + 0.193$) Hastaların gelişlerinde serum total protein ortalamasının serum bakır ortalamasına oranı 0,030, çıkışlarında 0.039 bulunmuştur. Bütün bunlar serumda bakır artmasının serum proteini ile ilgili olmadığını göstermektedir.

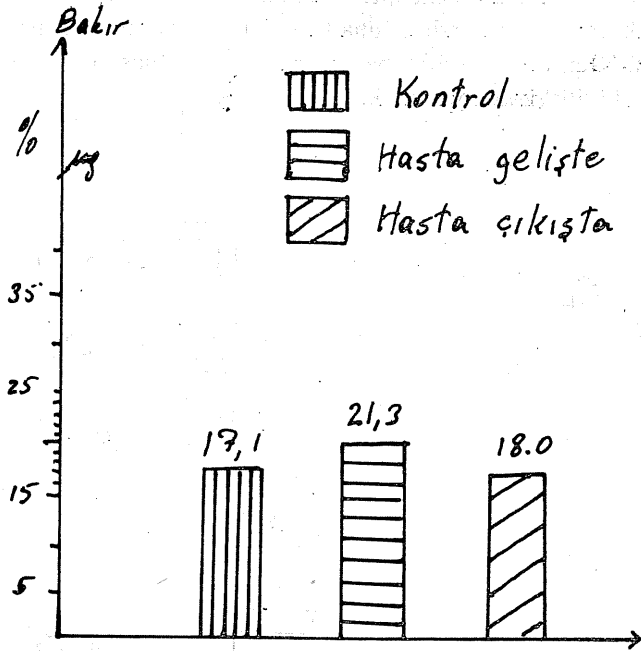
Hasta BOS bakırı ile BOS protein oranı gelişte 0,151 çıktı. 0,346 idi. Oran aynı olsaydı menenjitte BOS proteini yükselmesine bağlı BOS bakırda yükselmek-

tedir denilebilirdi. Pürülan menenjitte bazı enzimlerde BOS proteinini yükselmesine paralel olarak artma olmaktadır. Buna benzer bir durumu bakır için tesbit edemedik. Ayrıca BOS proteinini ve BOS bakırı arasında korrelasyon aradık. Hem gelişte hemde çıkışta bir ilişki saptayamadık.



Grafik I Kontrol ve hastaların serum bakır miktarları

Serum bakırı ile BOS bakırı arası korrelasyonda tesbit edemedik. Kontrol grubunda BOS bakır değeri ortalama % 17, 12 + 1,12 /gr, olduğu pürülan menenjitte tedavi öncesi % 21, 33 + 3,70 gr. Hastahanedен taburcu olurken % 18,00 + 3,93 gr olduğu tesbit edildi. Grafik II



Grafik II Kontrol ve hastaların
BOS bakır miktarları

Normal ve menenjitli hastalarda BOS bakır değerleri ile ilgili bir çalışmaya rastlayamadığımızdan mukayese yapamamaktayız. ancak metodumuzun güvenilirliği, aynı metodla çalışılan kontrol serum bakır değerlerinin diğer kaynaklarla uygunluk göstermesi BOS bakır değerlerimizin güvenilir olduğunu kanıtlamaktadır.

Bütün bu sonuçlara göre akut pürülan menenjitte serum bakırı normale göre önemli derecede artmakta, iyileşmede yine önemli derecede azalmasına rağmen normale göre yüksek kalmaktadır. BOS bakırı ise serum bakırı gibi etkilenmemekte hastalık süresince normal kalmaktadır, sonuca varılmıştır.

Ö Z E T

28 Akut bakterial menenjitli, 48 sağlam olmak üzere 76 çocuk tetkik edilmiştir. Sağlam çocuklarda serum bakır ortalaması $95,14 \pm 14,27$ % mg BOS bakır ortalaması $17,12 \pm 1,12$ % mg olarak bulunmuştur. Cinsin yaşın ortalamâ değerlere etkisi olmadığı istatistiki olarak tesbit edilmiştir.

Menenjitli hastalarda ise tedavi öncesi serum bakır $205,35 \pm 23,73$ % mg gibi önemli derecede yüksek tesbit edildi ($p < 0.001$). Hastalar şifa ile taburcu olur-

ken yapılan kontrolda ise 161,78+19,73 % mg gibi kontrollere nazaran yine önemli derecede yüksek (p 0.001) serum bakır miktar saptanmıştır. BOS bakır değerleri ise tedavi öncesi 21,33+3,70 % mg tedavi sonrası 18,0+ 3,93 % mg olup kontrole göre bir değişiklik göstermemiştir.

Sonuç olarak pürülen menenjitte serum bakır değerinin yükseldiği ve uzun süre yüksek kaldığını BOS bakır değerinin hastalıktan etkilendiğini söyleyebiliriz.

S U M M A R Y

The serum and cerebrospinal fluid copper values in acute bacterial meningitis.

In this study, the copper values of serum and CSF was presented in 48 normal and 28 acute bacterial meningitis children.

The normal serum copper values was found 95,14+14,27 % mg and normal CSF copper values was found 17,12+ 1,12 % mgr.

In patients we found that serum copper values was 205, 35+23,73 % mgr. and CSF copper values was 21,33+ 3,7 % mgr. After treatment the serum copper values was 161,78+19,73 % mgr; CSF copper values was 18,0+ 3,93 % mgr.

As a result we could say that the serum copper was increased in acute bacterial meningitis but the CSF copper was not changed.

K A Y N A K L A R

1- Bhagavan, N., V.: Biochemistry, A Comprehensive ve Review, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, London 1974, p: 700-701.

2- Tessmer, C., F., Krohn, W., Johnston, D., Thomas, F.,B., Hrgovic, M., Brown, B.: Serum Copper in Children (6-12 years old), An age Correction Factor, Am. j. Clin. Path, 1973, 60: 870.

3- Nelson, W. E.: Textbook of Pediatrics, tenth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1978, Çeviri, Gedikoğlu, G., Cilt 1: s: 222-226, cilt: 3, s: 1027-1028, 1043-1044.

4- Abaoglu, C., Aleksenyan, V.: Teşhisten tedaviye, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından, Rektörlük No: 1476 Fakülte No 75, Sermet Matbaası, 1969, s: 794-1209.

5- İmren, H.: Klinik tanıda laboratuvar, Mentş Matbaası İstanbul 1977, s: 178, 189-191.

- 6- Eastham, D., R., R.: Biochemical Values in Clinical Medicine Bristol 1975, p: 36, 57,58.
- 7- John , D., Bayer, P., G. Ackerman Gelson Toro Seventh Editio Sacit Levis, Bray's Clinical Laboratory Methods, 1968, p: 336.
- 8- Soysal, Ş., S., Gürson, C., T., Neyzi, O.: Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yenigün matbaası, İstanbul 1971, s: 93,256,257,259,681,776
- 9- Tietz, N., W.: Fundamentals of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Company, Philadelphia -London- Toronto, 1976, p: 48,929-932
- 10- Tuncel, S.: Erzurum ve çevresinde sağlam şahıslarda serum magnezyum, demir, çinko, ve bakır değerleri, uzmanlık tezi, Erzurum 1980
- 11- Çavdar, O., Arcasoy, A., Gözdaşoğlu, S., Cin, Ş., Erten, J.: Türk çocuk ve gençlerinde anemi oranı, demir eksikliği, iz elementler, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği araştırmalarından, Ankara 1976, s: 61-63.
- 12- Erdoğan, Z., Bozbora, M., Alver, A., Pala, S.: Malnütrisyonlu Çocuklarda bakır metabolizması, Şişli Çocuk Hastahanesi Tıp Bülteni sayı: 3, s: 246-250, Temmuz 1976.
- 13- Wintrobe, M.: Clinical Hematology, Philadelphia 1967, p: 124-127.
- 14- Gürses, M.: Raşitizmlili hastaların serum ve idrarlarında çinko, bakır, magnezyum düzeyleri ve D vitamini tedavisinin etkisi, Doçentlik tezi, Samsun 1979.
- 15- Biesel, W., R.: Alter Ations Copper Metabolism Durring Infection The Medical Clinics of North America 60: 840-846, 1976.
- 16- Baysal, A.: Beslenme Hacettepe Üniversitesi Yayınları A 13 2. baskı, 1977, s: 112-113.
- 17- Saka, M.O.: Fiziopatoloji, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, Cilt 2 s: 1427,1469.
- 18- Marrie, V., Krause, B., S., Food, M., S.: Nutrition and diet Therapy fourt Edition, Philadelphia and london 1966, p: 85.
- 19- Harper, A., H.: Fiziyojik Kimyaya Bakış, Çeviri Menteş, N.K., Menteş, G., Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından No 100 Ege Üniversitesi Matbaası İzmir 1976, s: 572-574.
- 20- Aksoy, M.: Hematoloji -1 , İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yayınlarından, Rektörlük No 2091, Fakülte No 94, Sermet Matbaası, İstanbul 1975. s: 170, 171, 190. .

- 21- Arthur, C., G.: Fizyoloji, İngilizceden 5. Baskı Türkçeye Çeviri Cilt 3, Güven Kitabevi yayınları, Ankara 1978, s: 296
- 22- Holvey, D., M.D. Editor The Merck Manual of Diagnosis and therapy, 1972, p: 257, 1828, 1831
- 23- Yenson, M.: İnsan genel biokimyası, İstanbul Üniv. Tıp Fak. Biokimya Kürsüsü Adnan Kitabevi, İstanbul 1968, s: 291, 292, 374,426,480
- 24- Gürel, G., Kobanoğlu , M.: Akut Pürülan Merenjitli hastalarda serum ve beyin omurilik sıvısında psodokolinesteraz miktarları Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni cilt 9: 41977