

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi
MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine
University of Ankara



Cilt : 41

Sayı : 4

1988

YAYIN KOMİSYONU
BAŞKANI
Prof. Dr. Hayati EKMEK

YAYIN YÖNETMENİ
Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

ÜYE
Prof. Dr. Orhan Seyfi ŞARDAŞ

ÜYE
Prof. Dr. Sevgi GÖZDAŞOĞLU

ÜYE
Prof. Dr. Nuri KAMEL

ÜYE
Prof. Dr. Abdülkadir DÖKMECİ

ÜYE
Prof. Dr. Fikri İÇLİ

ÜYE
Doç. Dr. Çetin EROL

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI
A.Ü. Tıp Fakültesinin yayın organıdır. 1977 yılından itibaren
yılıda 4 sayı olarak yayınlanacaktır. Beher Sayısı 40.- TL. dir.

TEKNİK YÖNETİCİ : Fahrettin Şenkaragöz

**NOT : YAYIMLANACAK ESERLERİN BİLİM VE DİL BAKIMINDAN SORUMLULUĞU YAZAR-
LARA AİTTİR.**

YAZIŞMA ADRESİ :

A.Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı

Sıhhiye/ANKARA



Tıp Fakültesi MECMUASI

Cilt : 41

1988

Sayı : 4

İÇİNDEKİLER

ARAŞTIRMALAR :

- Faktör analizi yöntemi ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalara ait bulgulara uygulaması (*Ersöz Tüccar*) 589
- Tarih metodolojisi ve tıp tarihi (*Berna Arda*) 603
- Laringoskopi ve trakeal entübasyona bağlı kardiyovasküler yanıtlara intravenöz lidokainin etkisi (*Melek Tulunay - Çiğdem Tezcan - Hakkı Akalın - Asuman Uysalel - Ümit Özyurda - Yeşim Batislam - Tümer Çorapçıoğlu - Kemalettin Uçanok*) 611
- Akciğer kanserlerinin sitolojik özellikleri (*Bülent Mızrak - Salim Güngör - Cemil Ekinci - Hüseyin Üstün*) 629
- Yenidoğanda nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi (*Gönül Öcal - Güner Abal - Saadet Arsan - Necdet Kuyucu - Duygu Uçkan - Sevgi Başkan*) 657
- Arter yaralanmaları (*Ş. Aydınтуğ - A. Yaycıoğlu - İ. Alaçayır - M. Saryal - L. Bozathlı*) 647
- Sendrom X (7 olgu sebebiyle) (*Kenan Ömürlü - Erdem Diker - Derviş Oral - Çetin Erol*) 667
- Missed abortion ve intrauterin ölü fötüs olgularında maternal kan prostaglandin düzeyi (*Gülay Kurtay*) 673
- Cerrah olarak İbn Sina (*İsmail Kayabalı*) 681

Sağlıklı doğum ve perinatal ölümlerin diskriminant analizi ile sınıflandırılması (<i>Ersöz Tüccar</i>)	691
Trombo-embolik tip serebrovasküler olaylarda histamin metabolizmasında değişimler (<i>Mehmet Özmenoğlu - Hasan Gürhan - Ş.Ş. Komsuoğlu</i>)	703
Fallot tetralojisinde sağ süperior QRS aksının insidansı ve önemi (<i>Halil Gümüş</i>)	713

VAK'A TAKDİMİ :

Mesanenin paragangliomu (Bir vaka takdimi ve literatürün gözden geçirilmesi) (<i>Cemil Ekinci - Bülent Mızrak - Hüseyin Üstün</i>)	725
Tiroidin Hürthle hücreli karsinomu (Bir vaka münasebetiyle literatürün gözden geçirilmesi) (<i>Nural Erdoğan - Bülent Mızrak - Hüseyin Üstün</i>)	731

DERLEME :

Kolonun prekanseröz lezyonları - Kolon Kanseri Histopatolojisi (<i>Özden Tulunay</i>)	737
---	-----

ANKARA ÜNİVERSİTESİ



Tıp Fakültesi MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine
University of Ankara

Volüme : 41

1988

Number : 4

CONTENTS

RESEARCH WORKS :

- Factor analysis an its application on data from kidney transplanted patients
(*Ersöz Tüccar*) 589
- Methodology of history and medicine history (*Berna Arda*) 603
- The effect of intravenous lidocaine on cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation (*Melek Tulunay - Çiğdem Tezcan - Hakkı Akalın - Asuman Uysalel - Ümit Özyurda - Yeşim Batislam - Tümer Çorapçıoğlu - Kemalettin Uçanck*) 611
- Cytologic features of lung cancers (*Bülent Mızrak - Salim Güngör - Cemil Ekinçi - Hüseyin Üstün*) 629
- Nonhemolytic-nonphysiologic unkonjuge hyperbilirubinemia in newborn (*Gönül Öcal - Güner Abal - Saadet Arsan - Necdet Kuyucu - Duygu Uçkan - Sevgi Başkan*) 657
- Arterial injuries (*Ş. Aydınтуğ - A. Yaycıoğlu - İ. Alaçayır - M. Saryal - L. Bozathı*) 647
- Syndrome X (Report of seven cases) (*Kenan Ömürlü - Erdem Diker - Derviş Oral - Çetin Erol*) 667
- Maternal blood prostaglandin levels of in utero fetal death and missed abortion cases (*Gülay Kurtay*) 673
- İbn Sina, comme un chirurgien (*İsmail Kayabalı*) 681
- The classification of survivals and perinatal deaths by discriminant analysis
(*Ersöz Tüccar*) 691

Change in histamin metabolism in the Thrombo-embolic type of cerebrovascular disease (*Mehmet Özmenoğlu - Hasan Gürhan - Ş. Ş. Komsuoğlu*) 703

The incidence and significance of right superior QRS axis in Tetralogy of Fallot (*Halil Gümüş*) 713

CASE REPORT :

Paraganglioma of the urinary bladder (*Cemil Ekinci - Bülent Mızrak - Hüseyin Üstün*) 725

Hürthle cell carcinoma of the thyroid (*Nural Erdoğan - Bülent Mızrak - Hüseyin Üstün*) 731

REVIEWS :

Precancerous lesions of colon - Histopatology of colon cancer (*Özden Tulunay*) 737

FAKTÖR ANALİZİ YÖNTEMİ VE BÖBREK TRANSPLANTASYONU YAPILAN HASTALARA AİT BULGULARA UYGULAMASI

Ersöz Tüccar

Bütün değişkenlerin aynı anda bir bütün olarak ele alınıp incelendiği analize, çok değişkenli (Multivariate) analiz denilmektedir.

Faktör analizi de çok değişkenli analiz yöntemlerinden biri olup, birbirine bağımlı, ölçülebilir değişkenler arasındaki ilişkiyi inceleyerek, çok değişkenli sistemin işleyişi hakkında daha ayrıntılı bilgiler edinebilmek için kullanılır.

Önceleri genellikle sosyal bilimler alanında kullanılan Faktör Analizi yöntemi, bilgisayar olanaklarının artması ile birlikte pek çok bilim dallarında olduğu gibi tıp alanında da sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (3,8).

Bu araştırmada amaç kısa olarak faktör analizinin esaslarını açıklamak ve böbrek transplantasyonu yapılan hastalarda kan biyokimyası ve kan basınçlarındaki değişimleri inceleyerek faktör analizi yöntemini hekimlere tanıtmaktır.

MATERYAL ve METOD

Değişkenler arasındaki bağımlılığın incelenmesi denilince, istatistikte kovaryans ve korelasyonların incelenmesi anlaşılmaktadır. Faktör analizi ise bu korelasyon matrislerinin analizi için geliştirilen bir yöntem olup, sistemdeki kovaryans yapısını daha az sayıda değişkenler ile açıklayabilmek amacı ile yapılır. Herhangi bir bilgi kaybı olmaksızın kovaryans veya korelasyonları açıklayabilen bu yeni yapay değişkenlere «esas faktör» ya da «ortak faktör» denilir. Değişkenler arasında meydana gelen kümelenmelere bağlı olarak faktör sayıları da artar veya azalır. Eğer bir küme içindeki korelasyonlar fazla ise

* A.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı Doçenti

o kümeyi tek bir faktör temsil eder, daha sonra ikinci küme ile ilgili ikinci faktör oluşur ve böylece devam eder. (2,11)

1. Faktör Modeli :

Faktör analizinde bir modelden hareket edilir. Gözlemi yapılabilen herhangi bir x_j değişkenine ilişkin faktör modeli

$$x_j = a_{j1}f_1 + a_{j2}f_2 + \dots + a_{jp}f_p + e_j \quad \dots(1)$$

eşitliği ile verilebilir. Bu model i nci gözlem ve j nci gözlenen değişken için yazılırsa,

$$x_{ij} = \sum_{k=1}^m a_{jk}f_{ki} + d_j e_{ij} \quad \dots(2)$$

eşitliği elde edilir. Bu eşitlikte indisler; i gözlemleri, j değişkenleri, k ortak faktörleri göstermekte olup değişim aralıkları $i = 1,2,\dots,N$ $j = 1,2,\dots,p$, $k = 1,2,\dots,m$ dir. m ortak faktör sayısını, f_{ki} i'nci gözlem için k'nci ortak faktörü gösterir. a_{jk} ise j'nci değişkene ilişkin k'nci ortak faktörün yükünü (loading) belirler. e_{ji} özel faktördür, d_j ise bu özel faktörün varyans katkısını belirten başka bir faktördür. (1,5)

Günümüzde en çok kullanılan ve en geçerli faktör analizi yöntemlerinden biri Ana Faktör (Principle Factor) yöntemidir. Bu yöntemde x_j 'lerin korelasyon matrisinin köşegenlerinde 1 yerine h_j değerleri yer almaktadır ki bunlar değişkenlerin varyansını belirler. Bu yapıdaki korelasyon matrisi, R^* indirgenmiş (Reduced) korelasyon matrisi olarak adlandırılır ve bu varyanslar

$$\sigma_j^2 = \sum_{j=1}^m a_{ji}^2 + e_j \quad \dots(3)$$

şeklinde ifade edilebilir.

$h_j^2 = \sum_{j=1}^m a_{ji}$ değerleri değişkenlerin varyanslarının ortak faktörler ta-

rafından açıklanan kısmını yani toplam varyansa oranını gösterir (Communalities). h_j^2 değerleri aynı zamanda değişkenlerle faktörler arasındaki çoklu korelasyon katsayılarının kareleridir. Bu değerler herhangi bir değişkende 1'e yaklaşıyorsa o değişkenin mevcut faktörler tarafından iyi açıklanabildiğini, 0'a yaklaşıyorsa o değişkenin mevcut faktörler tarafından iyi açıklanamadığını gösterir. (5)

2. Faktör Yüklerinin (Loading) Tahminlenmesi :

Ana faktör yönteminde faktör yüklerinin hesaplanabilmesi için h_j^2 değerlerinin önceden bilinmesi gereklidir. R^* matrisinin özdeğer ve özvektörlerinin belirlenmesi esasına dayanır (9).

Önce birinci faktöre ait katsayılarını ortak varyansa (h^2_j) katkıları en yüksek olacak şekilde belirlenir. Böylece,

$$H_1 \sum_{j=1}^p a_{j1}^2 \quad \dots (4)$$

eşitliğinde H_1 değerini en yüksek yapacak biçimde a_{j1} katsayılarının bulunması gerekir. H_1 'in en yüksek değeri R^* 'in en büyük öz değerine eşittir. a_{j1} katsayıları ise bu öz değere karşılık gelen öz vektörün elemanları ile orantılıdır. R^* matrisinin en büyük öz değeri λ_1 ve öz vektör α_1 ise,

$\alpha_1' \alpha_1 = 1$ kısıtlaması altında

$$a_{11} = \sqrt{\lambda_1} \alpha_1 \quad \dots (5)$$

eşitliği elde edilir. Diğer basamaklarda a_j vektörleri

$$H_j = a_j' a_j \quad \dots (6)$$

değerini en yüksek yapacak şekilde belirlenir. Her defasında önceden belirlenen faktörlerin etkilerini ortadan kaldırmak gereklidir (7,9).

Faktör yükleri, ilgili faktör ile orijinal değişkenler arasındaki korelasyonlardır. Elde edilen yük matrisleri her faktörde bu korelasyonların büyüklüklerine ve işaretlerine göre isimlendirilir.

Elde edilen faktörlerin ne anlama geldiğini yorumlanması ve adlandırılması o konuda uzmanlaşmış kimselerce yapılması gerekir. Kişisel değerlendirmeler bazı yanlış yorumlara yol açabilir.

3. Faktör Döndürmesi (Factor Rotation) :

Faktör modelindeki faktör yükleri matrisine (a_j) uygulanacak ortogonal bir faktör döndürmesi, önemli olan faktör yüklerini maksimum yaparak bilimsel amaçlara daha uygun bir ayrışımı ortaya çıkarır. Bu döndürülmüş yük matrisinde matematiksel olarak herhangi bir farklılık yoktur ayrıca ortak varyanslar (h^2_j) da aynı kalır (5,6). Günümüzde en çok kullanılan faktör döndürme yöntemi Varimax yöntemidir. Bu araştırmada da Varimax yöntemi ile döndürülmüş yük matrisleri elde edilmiştir.

4. Faktör Skorları :

Eğer 1 nolu eşitlikteki faktör modelini aşağıdaki gibi gösterirsek

$$f_{1i} = a_{11} z_{1i} + a_{12} z_{2i} + \dots + a_{p1} z_{pi} \quad \dots (7)$$

eşitliğinde f_{1i} i'nci gözlemin birinci faktördeki faktör skorudur. Görüldüğü gibi faktör skorları yük matrislerinin orijinal değişken değerlerinin, standardize edilmiş değerleri (z) ile çarpımıdır. Böylece elde edilen faktör skorlarının mutlak değerleri, ilgili faktörün o gözlem-

deki önemini göstermektedir (4,10). Faktör skorlarının dağılımı standart normal dağılım olduğuna göre ortalaması 0, standart sapması ise 1 dir. Bir bireye ait faktör skoru herhangi bir faktörde 1.96 olarak bulunmuşsa, o faktörle ilişkili olarak bu bireyden daha düşük skorlu bireylerin o toplumdaki oranı % 97.5'dur anlamına gelir.

Bu araştırmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında böbrek transplantasyonu yapılan 54 hastanın kan biyokimyası ve kan basıncı değerleri değişken olarak ele alınmıştır. Transplantasyondan önce, transplantasyondan 1 ay sonra ve 3 ay sonraki değerlere 3 ayrı faktör analizi uygulanmıştır.

Bilim dalımızda mevcut olan faktör analizi programı ana faktör yöntemi ile faktör analizini yapmaktadır. Önce değişkenlere ait korelasyon matrisi oluşturulmakta, daha sonra faktör yükleri matrisi tahmin edilmektedir. Elde edilen yük matrisine Varimax döndürmesi yaparak döndürülmüş yük matrisini de vermektedir. Faktör skorları ise başka bir program hazırlanarak elde edilmiştir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

Böbrek transplantasyonu yapılmadan önce, transplantasyondan 1 ay ve 3 ay sonraki kan kimyası ve kan basınçlarına ilişkin ortalama ve standart saplamalar Tablo - I de gösterilmiştir.

Döndürülmüş yük matrisleri için 1'den büyük özdeğerler Tablo - II de, her faktör için açıklanabilen genel varyansın yüzdeleri Tablo - III de gösterilmiştir.

Tablo - III de görüldüğü gibi, transplantasyondan önceki değerlere uygulanan faktör analizinde özdeğerleri 1'den büyük olan 7 faktör vardır ve bu 7 faktör ile genel varyansın yaklaşık % 73'ü açıklanabilmiştir. 1 ay sonraki değerlere uygulanan analiz sonucunda 6 faktörlü bir çözüm elde edilmiş ve bu 6 faktör genel varyansın yaklaşık % 69 unu açıklamıştır. Transplantasyondan 3 ay sonraki verilere uygulanan faktör analizi de 7 faktörlü bir çözümle sonuçlanmış olup yaklaşık olarak genel varyansın % 71 ini açıklamıştır. Görüldüğü gibi 3 ayrı analiz sonucunda açıklanabilen varyans oranları birbirine oldukça yakındır.

Varimax döndürmesi yapılarak elde edilen faktör yükleri ve ortak varyans büyüklükleri (h^2_j) verilirken tablolarda 0.30 ve daha küçük faktör yükleri dikkate alınmamıştır. Transplantasyondan önceki değerlere ilişkin döndürülmüş yük matrisi ve ortak varyans büyüklükleri Tablo - IV de verilmiştir.

Tablo I : Değişkenlerin Ortalama ve Standart Sapmaları

No. Değişken	Transplantasyondan Önce		Transplantasyondan 1 ay Sonra		Transplantasyondan 3 ay Sonra	
	\bar{x}	S.D.	\bar{x}	S.D.	\bar{x}	S.D.
1. Sistolik Kan Basıncı	167.59	27.19	140.46	19.62	128.06	13.58
2. Diastolik Kan Basıncı	102.13	16.09	90.00	12.96	81.76	7.02
3. Hematokrit	23.91	4.61	34.00	5.44	39.31	8.36
4. Na ⁺	138.09	4.84	138.85	6.58	144.44	4.74
5. K ⁺	4.74	0.86	4.22	0.64	4.16	0.49
6. Cl ⁻	99.43	4.84	102.63	4.64	103.61	4.65
7. Ca ⁺⁺	8.81	1.16	9.16	0.87	9.57	0.95
8. Açlık Kan Şekeri	97.74	37.84	84.09	21.87	88.91	17.18
9. Albumin	3.00	0.88	2.82	0.80	3.32	0.87
10. Total Protein	4.85	1.62	4.62	1.41	5.11	1.63
11. BUN	78.93	31.63	29.61	13.86	22.26	10.30
12. Kreatinin	11.34	4.66	1.51	0.69	1.44	0.69
13. Alkalen Fosfataz	59.48	42.41	58.41	30.40	48.22	27.25
14. Total Bilurubin	0.72	0.34	0.95	0.40	0.87	0.38
15. Direkt Bilurubin	0.07	0.11	0.12	0.12	0.16	0.16
16. SGOT	22.24	9.67	34.41	25.30	25.80	12.44
17. SGPT	27.76	15.35	37.83	28.81	28.28	18.50
18. Ürik Asit	6.36	1.38	5.69	1.16	7.06	7.14

Tablo II : Üç ayrı faktör analizi için hesaplanan 1'den büyük özdeğerler

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII
Önce	2.266	2.063	2.206	1.828	1.823	1.521	1.497
1 Ay Sonra	2.772	2.178	1.960	1.945	1.959	1.557	—
3 Ay Sonra	2.194	2.067	1.946	1.590	1.952	1.611	1.351

Tablo III : Üç ayrı faktör analizinde faktörlerle açıklanabilen varyansların yüzdeleri

Gruplar	I	II	III	IV	V	VI	VII	Toplam
Önce	12.589	11.459	12.258	10.157	10.128	8.449	8.314	73.355
1 Ay sonra	15.398	12.102	10.889	10.807	10.884	8.648	—	68.728
3 Ay sonra	12.189	11.481	10.812	8.835	10.845	8.949	7.503	70.614

Tablo IV : Transplantasyondan önceki değerlere uygulanan faktör analizinde hesaplanan faktör yükleri ve ortak varyans büyüklükleri

No. Değişken	I	II	III	IV	V	VI	VII	h^2_j
1. Sistolik Kan Basıncı		0.92						0.86
2. Diastolik Kan Basıncı		0.89						0.84
3. Hematokrit					0.69			0.68
4. Na ⁺			0.56	-0.42	-0.30			0.75
5. K ⁺	0.52	0.37				-0.30		0.60
6. Cl ⁻			0.34		-0.62			0.60
7. Ca ⁺⁺						0.83		0.81
8. Açlık Kan Şekeri						-0.82		0.77
9. Albumin				-0.85				0.80
10. Total Protein				-0.82				0.75
11. BUN	0.84							0.76
12. Kreatinin	0.80							0.73
13. Alkalen Fosfataz							0.82	0.73
14. Total Bilurubin	-0.30						0.62	0.61
15. Direkt Bilurubin			0.39		0.57			0.63
16. SGOT			0.87					0.78
17. SGPT			0.86					0.79
18. Ürik Asit	0.60				0.44			0.72

Faktör I — Bu faktörün oluşmasında 5,11,12 ve 18 nolu değişkenler pozitif yükle katkıda bulunmuştur. Bu faktöre «Toksik Madde Faktörü» denilebilir.

Faktör II — «Kan Basıncı Faktörü»dür.

Faktör III — Bu faktörün oluşmasındaki en büyük katkısı 16 ve 17 nolu değişkenler yaptığı için «Karaciğer Enzim Faktörü» şeklinde adlandırılabilir.

Faktör IV — Proteinlerin negatif yükle yer aldığı bu faktör «Protein Faktörü»dür.

Faktör V — Bu faktörün oluşmasında rol alan değişkenlerin yüklerinden de görülebileceği gibi bu faktörü adlandırmak güçtür.

Faktör VI — Bu faktöre Ca⁺⁺ pozitif yükle, Kan şekeri ise negatif yükle önemli katkıda bulunmuş olmakla beraber anlam vermek ve adlandırmak mümkün olmamıştır.

Faktör VII — Bu faktör «Karaciğer Fonksiyon Faktörü» olarak açıklanabilir.

Transplantasyondan 1 ay sonraki değerlere uygulanan faktör analizinde bulunan döndürülmüş yük matrisi ve ortak varyans büyüklükleri Tablo - V de verilmiştir.

Tablo - V. Transplantasyondan 1 Ay Sonraki Değerlere Uygulanan Faktör Analizinde Hesaplanan Faktör Yükleri ve Ortak Varyans Büyüklükleri.

No. Değişken	I	II	III	IV	V	VI	h^2_j
1. Sistolik Kan Basıncı	-0.88						0.80
2. Diastolik Kan Basıncı	-0.84						0.79
3. Hematokrit			0.43	0.30		-0.59	0.68
4. Na+	0.51		0.31				0.57
5. K+				0.68			0.56
6. Cl-					0.72		0.65
7. Ca++		-0.57			0.53		0.67
8. Açlık Kan Şekeri		-0.33		-0.35			0.28
9. Albumin			0.84				0.74
10. Total Protein			0.87				0.77
11. BUN	-0.45	-0.35		0.48	-0.40	0.33	0.84
12. Kreatinin	-0.45			0.51	-0.44	0.33	0.81
13. Alkaleen Fosfataz					0.78		0.75
14. Total Bilurubin	-0.68						0.60
15. Direkt Bilurubin						-0.79	0.72
16. SGOT		0.80					0.70
17. SGPT		0.86					0.74
18. Ürik Asit				0.76			0.69

Faktör I — Bu faktörün oluşmasında büyük oranda ve negatif yükle 1 ve 2 nolu değişkenler rol oynamaktadır. Ancak az da olsa yine negatif yükle 11, 12, 14 nolu değişkenler de bu faktöre iştirak etmektedir. Bu faktöre «Kan Basıncı ve Toksik Madde Faktörü» denilebilir.

Transplantasyondan önceki değerlere uygulanan faktör analizinde I nolu faktörde yer alan toksik madde belirleyicileri, 1 ay sonraki değerlendirmede önemlerini kaybetmiş ve değişik faktörlere dağılmışlardır. 14 nolu değişken ise bilirubini etkileyen ilaçların kullanımından dolayı bu faktörde yer almış olabilir.

Faktör II — Bu faktör «Karaciğer Enzim Faktörü» olarak adlandırılabilir.

Faktör III — Bu faktöre de «Protein Faktörü» denilebilir.

Faktör IV — Bu faktörde 5, 11, 12, 18 nolu değişkenler etkin olduğu için «Toksik Madde Faktörü» denilmesi uygun olur.

Faktör V — 6,7 ve 13 nolu değişkenlerin pozitif yükle oluşturduğu bu faktöre «Elektrolit Faktörü» denilebilir. 13 nolu değişkenin bu faktöre giriş nedenini izah etmek güçtür.

Faktör VI — Bu faktöre 3 ve 15 nolu değişkenler negatif yükle katkıda bulunmaktadır. Hastanın hemapoetik sistemindeki iyileşmenin zamana bağlı olması nedeni ile hematokrit değerindeki artış da azdır ve bu faktöre girmiştir. Direkt bilirubin ise muhtemelen hastanın kullandığı immunosuppressive ilaçlara bağlı olarak yükselmiş ve negatif yükle bu faktöre girmiştir. Bu faktör de adlandırılmamıştır.

Tablo VI : Transplantasyondan 3 ay sonraki değerlere uygulanan faktör analizinde hesaplanan faktör yükleri ve ortak varyans büyüklükleri

No. Değişken	I	II	III	IV	V	VI	VII	h^2_j
1. Sistolik Kan Basıncı	-0.77							0.68
2. Diastolik Kan Basıncı	-0.74			0.33				0.77
3. Hematokrit		0.36				0.44		0.55
4. Na ⁺		0.37			-0.64	0.36		0.70
5. K ⁺						0.69		0.52
6. Cl ⁻					-0.65			0.50
7. Ca ⁺⁺						0.72		0.59
8. Açlık Kan Şekeri		0.52			0.55			0.66
9. Albumin	0.70				-0.31			0.62
10. Total Protein	0.61				-0.58			0.74
11. BUN		-0.88						0.83
12. Kreatinin		-0.82						0.80
13. Alkale Fosfataz							0.82	0.78
14. Total Bilirubin				-0.87				0.80
15. Direkt Bilirubin				-0.76				0.75
16. SGOT			-0.93					0.89
17. SGPT			-0.91					0.88
18. Ürik Asit							0.72	0.65

Transplantasyondan 3 ay sonraki değerlere uygulanan faktör analizinde bulunan döndürülmüş yük matrisi ve ortak varyans büyüklükleri Tablo - VI da verilmiştir.

Faktör I — Kan basınçlarının negatif, proteinlerin pozitif yüklerle oluşturduğu bu faktöre «Kan Basıncı ve Protein Faktörü» denilebilir.

Faktör II — 11 ve 12 nolu değişkenlerin yüksek oranda negatif yüklerle oluşturduğu bu faktöre «Toksik Madde Faktörü» denilebilir. Transplantasyondan sonraki birinci ayda, toksik maddelerde gözlenen dalgalanmalar bu ayda görülmemektedir, ki bu da böbrek fonksiyonlarının stabilleştiğine işaretir.

Faktör III — Karaciğer enzimlerinin negatif yüklerle oluşturduğu bu faktör «Karaciğer Enzim Faktörü» şeklinde adlandırılabilir.

Faktör IV — Bilurubinlerin negatif yüklerle oluşturduğu bu faktöre «Bilurubin Faktörü» denilebilir.

Faktör V — Elektrolit ve proteinlerin negatif yüklerle oluşturduğu bu faktör adlandırılmamıştır.

Faktör VI — Bu faktöre «Elektrolit Faktörü» diyebiliriz.

Faktör VII — 13 ve 18 nolu değişkenlerin oluşturduğu bu faktör de adlandırılmamıştır.

Üç ayrı faktör analizi sonucunda elde edilen yük matrisleri yardımı ile (7) nolu eşitlikten hesaplanan faktör skorları Tablo - VII, Tablo - VIII ve Tablo - IX da verilmiştir. Bu faktör skorları bize herhangi bir bireyin, herhangi bir değişkenindeki aşırı sapmaları da gösterir. Örneğin;

Transplantasyondan önceki değerlere ait olan IV nolu tabloda birinci faktörü «Toksik Madde Faktörü» olarak adlandırılmıştır. Aynı faktör analizine ilişkin skorları veren VII nolu tabloda, 22. nolu bireyin I'nci faktördeki skoru 2.15 dir. Bu bireyin BUN, Kreatinin ve Ürik Asit değerleri sırası ile 150, 17.9 ve 9.9 olarak gözlenmiştir. Bu değerler Tablo - I deki ortalamalar ile karşılaştırıldığında çok yüksek oldukları açıkça görülmektedir.

Aynı analizde II nolu faktörü «Kan Basıncı Faktörü» olarak adlandırmıştık. Tablo VII de 38 nolu bireyin faktör skoru -2.52 dir. Bu bireyin sistolik Kan basıncı 130, diastolik kan basıncı 60 olarak gözlenmiştir. Bu değerlerin Tablo - I deki ortalamalardan çok düşük oldukları da hemen görülebilir.

Tablo VII - Transplantasyondan önceki Faktör Skorları

No	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	-0.03	0.42	-0.29	-1.42	0.24	-0.08	-0.06
2	1.11	0.21	0.57	-1.37	-1.88	0.38	-0.25
3	0.30	-0.27	1.02	-2.40	2.71	-0.56	-0.83
4	-1.06	0.92	-1.02	-1.82	-0.58	-0.10	1.16
5	0.39	-1.05	0.54	0.61	1.04	1.00	-0.67
6	-1.06	1.36	-0.29	0.62	0.67	-2.12	-0.56
7	-1.03	0.78	-1.18	0.10	0.77	0.25	0.35
8	-0.91	0.88	-1.08	0.44	0.81	0.76	-0.35
9	-0.32	0.19	2.14	0.35	2.51	-0.27	1.53
10	-0.54	0.41	-0.78	0.46	-0.18	0.60	-1.29
11	-0.84	0.72	-0.73	-0.32	0.01	0.26	-0.63
12	-0.86	0.81	3.05	0.64	2.08	-0.20	1.61
13	-1.33	-1.29	0.19	-0.74	-0.08	0.82	-0.82
14	-0.77	1.10	-0.52	-0.45	-0.10	0.02	0.58
15	-1.51	0.97	1.27	0.97	-2.07	0.05	-0.66
16	-0.36	1.07	-0.16	0.74	0.30	0.17	-0.42
17	1.15	1.38	0.25	0.78	-1.40	0.35	1.03
18	-1.18	0.16	-0.51	0.27	0.66	-0.45	1.07
19	-0.60	0.41	1.18	0.74	-1.46	0.29	0.21
20	-0.74	-0.64	0.30	-0.12	0.73	0.03	0.39
21	-0.37	1.55	0.82	-0.63	-0.07	-0.20	-0.71
22	2.15	0.06	0.51	-1.12	-0.20	-3.38	-1.23
23	-0.99	-1.24	0.26	-0.97	-0.21	0.46	-0.33
24	1.50	0.13	-1.96	1.36	0.74	0.56	-0.39
25	-0.74	-0.64	0.30	-0.12	0.73	0.03	0.39
26	1.62	0.23	0.80	1.45	-0.71	0.08	0.43
27	-0.20	1.60	-1.04	0.82	0.12	-0.41	-0.36
28	0.67	0.16	-1.08	-0.78	-0.37	-0.23	1.08
29	0.19	-0.62	0.09	-1.62	-1.12	-1.22	1.41
30	1.30	-1.08	-0.71	-0.85	-1.06	0.19	3.81
31	1.95	-0.09	-1.41	-1.57	1.58	0.84	-0.11
32	-0.15	0.09	1.64	-0.86	-0.05	1.33	-1.23
33	-0.64	0.67	-0.33	-0.55	-1.57	0.37	-0.95
34	0.27	0.93	0.05	0.05	-1.19	0.30	-0.37
35	0.24	-1.06	-0.22	-0.43	-0.28	0.74	-0.24
36	-0.05	1.21	0.93	0.02	-0.30	-0.11	-0.08
37	0.16	0.37	-1.23	1.31	1.17	-0.49	0.70
38	0.28	-2.52	-1.28	0.93	-0.20	-0.07	-0.43
39	-0.79	-1.30	-0.73	-0.31	-0.27	-3.58	-0.58
40	0.47	-0.42	1.16	1.84	-0.96	-0.58	0.58
41	-0.56	-0.85	-0.40	-1.42	-1.31	-0.10	0.32
42	-1.40	-1.02	0.48	0.10	-1.04	1.42	-0.66
43	1.35	0.68	-1.45	0.62	1.22	1.10	-0.32
44	0.63	-2.02	1.28	0.66	-0.07	-0.36	-1.09
45	-0.32	-1.43	-0.96	1.08	0.49	-1.22	-1.22
46	-0.07	0.94	-0.09	-0.71	0.10	0.67	-1.62
47	2.14	-1.36	1.78	0.12	0.11	1.49	-0.45
48	1.21	0.19	-0.06	1.42	-0.39	0.63	-0.45
49	-1.42	-2.00	-0.41	1.45	-0.48	-0.60	0.55
50	-0.70	-0.84	-0.18	1.24	0.55	-0.41	0.61
51	0.05	0.40	-0.19	0.26	-0.12	0.50	2.62
52	0.37	-0.19	-0.94	0.60	0.37	1.37	-0.28
53	2.26	1.29	0.65	0.27	-0.40	-1.53	-0.75
54	-0.25	-0.39	0.01	-1.77	0.41	1.21	-0.04

Tablo VIII - Transplantasyondan 1 ay sonraki Faktör Skorları

No	I	II	III	IV	V	VI
1	-0.23	1.42	0.94	2.27	0.41	-0.28
2	0.62	0.20	0.85	-0.13	-0.65	0.53
3	-0.69	0.08	2.76	-1.12	-0.00	-0.63
4	0.45	-1.85	0.83	-0.03	2.47	1.26
5	-0.82	-0.53	1.06	0.29	0.27	0.11
6	1.43	-0.17	-0.32	0.35	-0.97	-1.14
7	-0.88	0.45	-0.63	-0.82	-0.39	-0.04
8	-0.72	0.82	-0.27	-0.59	1.42	-0.30
9	0.61	-0.82	-1.15	0.06	0.96	-0.73
10	-0.11	1.76	-0.69	0.97	1.36	-0.74
11	0.36	-0.14	-0.68	0.24	-0.67	0.03
12	0.59	-0.34	-0.23	0.19	-0.16	0.40
13	-0.16	-1.22	0.51	-1.83	0.16	1.62
14	-0.87	-1.87	0.57	1.67	0.27	0.76
15	0.40	-0.17	-0.12	-0.52	0.04	1.33
16	0.62	-0.55	-1.80	0.57	1.40	-0.31
17	-0.06	-0.83	-0.24	0.87	1.41	-1.87
18	-1.69	-1.05	-0.70	-0.36	1.22	-3.26
19	-0.84	0.27	0.26	0.12	-1.03	-1.30
20	-0.67	3.15	-1.13	-0.21	-0.20	0.20
21	-1.42	0.35	-1.27	-0.90	0.54	0.63
22	-0.16	-0.49	0.67	-0.14	-0.64	-0.97
23	0.88	-0.65	-0.86	-0.51	0.03	0.75
24	-0.14	-1.60	0.41	-0.84	1.04	-0.32
25	-0.66	3.05	-1.12	-0.22	-0.22	0.21
26	-1.69	-0.21	-0.46	3.59	-0.45	1.55
27	0.68	1.28	-0.03	1.28	-0.56	-0.42
28	0.41	-1.24	-0.27	0.37	1.36	1.99
29	0.35	0.79	2.37	0.09	0.00	-0.62
30	1.14	2.32	1.53	0.45	0.03	0.49
31	1.65	-1.09	-0.47	-0.36	0.22	0.60
32	0.85	0.39	-0.26	-0.09	-0.21	-1.02
33	-0.67	-0.23	1.03	-0.51	0.58	0.43
34	0.40	-0.33	-0.58	0.06	-0.77	-0.02
35	0.85	0.39	-0.26	-0.09	-0.21	-1.02
36	1.83	-0.09	-0.60	-0.14	-0.93	-0.03
37	-1.09	-1.37	1.68	-0.51	0.35	-0.97
38	0.17	-0.23	-0.48	-0.47	-0.79	0.13
39	1.26	-1.03	1.28	0.30	1.79	0.13
40	0.64	0.68	-0.10	0.50	0.06	-0.10
41	0.22	-1.61	0.61	-0.84	0.50	-0.18
42	1.40	1.03	-0.26	-2.25	-0.12	1.05
43	0.35	-0.49	-0.89	1.33	0.06	0.31
44	-0.49	-0.40	-1.68	-1.23	0.79	0.63
45	-2.52	2.15	0.65	0.46	-2.56	1.85
46	0.89	-0.33	1.59	0.06	-0.22	1.07
47	-0.72	-0.89	-1.65	-1.13	-0.36	-0.59
48	0.35	1.29	-0.11	-0.36	-2.06	-1.68
49	1.98	-0.44	-0.14	1.71	-1.62	-0.87
50	1.12	1.16	0.89	-1.38	-1.99	-0.97
51	-1.04	1.64	-0.25	0.82	-0.38	-1.05
52	-0.49	0.15	-0.79	-0.81	0.27	0.58
53	-2.50	-0.78	0.26	-1.20	-0.71	-0.04
54	-0.10	-1.38	1.13	0.59	1.24	0.13

Tablo IX - Transplantasyondan 3 ay sonraki Faktör Skorları

No	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	1.60	0.55	0.41	-4.13	-0.26	-0.79	0.33
2	1.14	0.20	0.44	-0.30	-1.87	1.32	-0.54
3	0.94	0.71	-0.61	0.66	-1.03	-0.32	-0.40
4	1.43	1.10	0.42	-2.15	-1.52	0.49	-1.40
5	-1.13	0.60	-0.37	-1.07	-0.34	0.43	-0.13
6	-2.27	0.58	-4.05	-0.37	-1.21	-1.24	-0.37
7	-0.97	0.44	0.71	-0.22	-0.15	0.93	-0.26
8	0.92	0.67	0.15	0.28	-0.32	0.47	-0.68
9	-0.79	0.65	1.03	-0.51	-0.50	0.23	-0.85
10	0.27	0.62	1.23	0.12	0.97	0.22	0.51
11	0.60	-0.28	0.81	0.60	-0.04	-1.47	-0.42
12	0.13	-0.05	0.30	-0.46	1.14	0.45	-0.65
13	0.81	-0.49	0.95	0.73	-1.85	-0.97	-0.96
14	-0.54	-1.18	0.39	0.96	-1.26	0.92	-0.48
15	-0.81	-0.40	0.46	0.16	0.83	-0.35	2.28
16	0.12	0.61	-2.98	-0.46	0.48	1.60	0.68
17	-0.26	-0.31	-0.12	0.30	0.82	0.62	0.25
18	-0.10	0.63	-0.37	-2.12	1.15	0.47	-0.25
19	-0.50	-0.74	1.31	-0.40	-0.42	0.53	-0.62
20	-0.58	0.73	0.17	0.01	-0.28	0.58	-0.18
21	-0.18	-1.32	-0.48	0.91	-0.98	1.68	-0.62
22	-0.19	-1.05	-0.29	0.67	0.55	1.23	0.29
23	0.76	1.15	-0.12	0.54	1.75	1.05	-0.87
24	0.18	1.02	0.15	0.77	0.59	-0.13	0.18
25	-0.58	0.72	0.18	0.01	-0.28	0.63	-0.18
26	-1.93	0.70	0.16	0.08	0.20	0.32	-0.18
27	-0.23	1.03	-0.71	-0.19	0.43	-0.21	-1.11
28	0.96	0.30	-1.10	0.48	-1.42	-0.69	-0.39
29	0.93	0.01	-0.89	0.43	-1.71	-1.42	-0.25
30	0.74	0.54	0.39	-0.67	-1.89	0.62	5.26
31	0.62	0.37	0.42	0.65	-0.15	1.08	-0.77
32	0.82	-3.09	0.85	0.97	-0.33	0.65	-0.28
33	0.67	0.36	0.21	0.42	-0.65	-1.68	0.03
34	-0.19	0.41	0.05	0.07	1.07	-0.35	0.05
35	-0.14	0.91	0.79	0.78	-0.84	-0.73	1.61
36	0.95	0.39	0.03	0.06	1.60	0.64	-0.71
37	-0.62	-0.26	0.11	0.90	-0.06	0.42	-0.45
38	-1.14	0.20	-0.24	-0.97	0.17	0.07	-0.61
39	1.07	0.25	0.73	0.89	-0.03	-0.11	0.88
40	-0.50	0.34	-0.27	-0.33	0.59	-0.44	0.31
41	2.09	-2.20	-3.08	0.03	0.89	-0.25	0.43
42	-0.88	0.89	0.70	0.85	-0.42	-1.06	0.46
43	-1.04	-0.53	-0.22	0.11	-0.20	0.63	0.05
44	-0.87	-1.51	0.02	0.30	0.08	0.20	0.35
45	-2.25	-0.80	-0.06	-0.17	0.25	-0.59	0.66
46	0.26	0.25	-0.17	0.43	1.05	-0.62	0.79
47	-0.58	-3.08	0.79	-2.01	1.30	-2.28	-0.33
48	-0.45	-0.51	1.19	-1.89	0.74	0.89	-0.24
49	2.41	-0.93	-1.25	0.31	0.32	0.27	-0.65
50	1.01	1.78	0.17	1.57	2.36	-3.03	-0.21
51	-0.79	-1.61	0.30	-0.25	-0.86	-2.27	-0.13
52	-1.33	0.67	0.29	1.53	-0.41	0.11	-0.98
53	0.56	-0.43	0.16	0.69	1.98	1.30	1.40
54	-0.13	0.40	0.85	0.41	-0.03	0.44	0.35

ÖZET

Bu araştırmada, çok değişkenli istatistiksel analiz yöntemlerinden biri olan Faktör Analizi metodunun esasları açıklanmış ve böbrek transplantasyonu yapılan 54 hastanın kan biyokimyası ve kan basınçlarına ilişkin değerler, sözkonusu metodla değerlendirilmiştir.

Hastaların böbrek transplantasyonu öncesinde ve operasyon sonrası dönemin birinci ve üçüncü aylarında tespit edilen kan biyokimyası ve kan basınçlarına ait 18 değişken ile 3 ayrı Faktör Analizi yapılmıştır. Analizlerden birincisi 7, ikincisi 6, üçüncüsü ise yine 7 faktörlü bir çözümle sonuçlanmış ve bu faktörler her analizde ayrı ayrı adlandırılmış ve tartışılmıştır. Analiz sonuçlarından elde edilen faktör skorlarının nasıl değerlendirileceği açıklanmıştır.

SUMMARY

Factor Analysis an its application on data from kindey transplanted patients

In this study, the pripciples of Factor Analysis method which is one of the means for multivariate analysis are explained, and data related to blood biochemistry and blood pressure of 54 kidney transplanted patients have been evaluated by this method.

Three different Factor Analyses are carried out using 18 variables regarding the blood biochemistry and blood pressure of patients detected prior to, and, at the first and third months following the transplantation operation. The first, second and third analyses are resulted with 7, 6, 7 factors respectively, and these factors are individually discussed and named in each analysis. Finally, evaluation of factor scores derived from the analyses results is illustrated.

KAYNAKLAR

1. Bek, Y. : Faktör Analizi İle İlgili Bazı Problemler ve Psikiyatride Bir Uygulama. Doktora Tezi, Erzurum, 1976.
2. Blalock, H.M. : Social Statistics. Mc Graw-Hill Book Company, New York, pp : 383-389, 1960.
3. Child, D. : The Essentials of Factor Analysis. Holt, Rinehart and Winston, New York, 1972.

4. Comrey, A.L. : A First Course in Factor Analysis. Academic Press, New York, 1973.
5. Cooley, W.W. ve Lohnes, R.P. : Multivariate Procedures For The Behavioral Sciences. John Wiley and Sons, New York, pp : 151-172, 1962.
6. Gorsuch, R.L. : Factor Analysis. W.B. Saunders Company, London, 1974.
7. Harris, R.J. : A Primer of Multivariate Statistics. Academic Press, New York, pp : 205-224, 1975.
8. James, S.A. ve Kleinbaum, D.G. : Socioecologic Stress and Hypertension Related Mortality Rates in North Carolina. Amer.. J. Public Health, 66 (4) : pp : 354-358, 1976.
9. Kendall, M. ve Stuart, A. : The Advanced Theory of Statistics. Vol. 3., Griffin, London, 1976.
10. Kerlinger, F.N., ve Pedhazur, E.J. : Multiple Regression in Behavioral Research., Holth, Rinehart and Winston Inc., New York, pp : 360-370, 1973.
11. Kleinbaum, D.G. ve Kupper, L.L. : Applied Regression Analysis and Other Multivariate Methods., Duxbury Press, Massachusetts, pp : 376-405, 1978.

TARİH METODOLOJİSİ ve TIP TARİHİ*

Berna Arda**

Tarih Bilimi :

Tarih : İnsan toplumlarının yaşamını, kültürünü, zaman ve yer göstererek ve gerçeğe uygun (sahih) olarak inceleyen ve aktaran bilimdir. Terim İbranca «yarex» sözcüğünden gelmektedir, «ay» anlamındadır : Yunanca'dan Latince'ye «historia» olarak geçmiştir, araştırmayı ifade etmektedir. Araplar ise Tarih'e «üstüre» (efsane) demişlerdir (10).

Nasıl adlandırılmış olursa olsun, tarih, bir bilim olmanın gerektirdiği tüm niteliklere sahiptir ve dolayısı ile bir bilimdir; tıpkı diğer pozitif bilimlerde olduğu gibi pozitif bir gerçekten, yani insan toplumundan kaynaklanmıştır ve incelediği olayların mantığını yansıtmaktadır. Tarihin içerdiği bilgilerin güvenilirliği belgelerle değerlendirilebilir. Ayrıntılarda kesine yakınlık sağlamak tarih çalışmasının hedefidir. Fizikte, kimyada vb. olduğu gibi, tarihte de, ampirik gerçekleri tanıma kavuşturmak amaçtır. Tarih bilgisi kümülatiftir, eleştiriye ve kanıtların gözlemlenmesine açıktır. Kısacası, direkt gözlem ve deney yapma olanaklarından yoksun oluşu, tarihin bilimsel niteliğini ortadan kaldırmaz, zaten tarihçi de retrospektif bir bakış açısına ve bir tür «a posteriori» (sonradan) gözlem olanağına sahiptir.

Tarihin bilimsel yanını irdeledikten sonra, «tarih» sözcüğünün iki farklı anlamı üzerinde duralım : «Yaşayan tarih» ve «Tarih bilgisi» (4). Canlı tarih, toplum adı verilen sistemin hayatıdır; dinamik bir süreçtir.

Sözcüğün ikinci anlamı ise, bu doğa gerçeğinin sözel tanımıdır, yani tarih bilgisidir; anlamsal bir modeldir. Bu model aslına ne kadar uygunsa tarih bilimi de «ampirik gerçeği aydınlatma» amacına o kadar yaklaşmış demektir.

* «Konukevi Çevresi Seminerleri» programı çerçevesinde, A.Ü. Eczacılık Fakültesinde 15.4.1988 tarihinde sunulmuştur.

** Araştırma Görevlisi, A.Ü.T.F. Deontoloji Anabilim Dalı.

Tıp ve Tıp Tarihi :

Tarihin tanımı ve bilimsel niteliği üzerinde durduktan sonra tıbbın tanımını yapmaya çalışalım. Tıp nedir? Kısaca, «teknik bir disiplin» olarak tanımlayabileceğimiz tıp, hem bir insan etkinliği hem de bir bilgi ve beceriler bütünüdür (2). Bir insan etkinliği olarak tıp, hekimin geçimini sağladığı bir meslektir; pratik yarar amacı ile ve taşıdığı estetik kaygı ile bir sanattır. Bu anlamda tıp, sadece bireysel bir etkinlik olmayıp organize ve sistemleşmiş bir kurumdur.

Diğer yönüyle de tıp, engin bir bilgi birikimi olmaktan öte, «usta-çırak ilişkisi» çerçevesine dayalı becerileri de kapsamaktadır. Zaten bu nedendir ki, tıp öğreniminde sadece teorik bilgilerle yetinilmemekte, pratik yaklaşımlara da ağırlık verilmektedir.

Tıp öğrenimi içerisinde tıp tarihi eğitiminin işlevi ne olmalıdır?

Tarih «canlı bir süreç» olduğuna göre, tıp öğrencisi onu bu şekli ile algılamalı, kendini o süreç içine yerleştirebilmelidir. Yine bu eğitimle hekim adayı, her başarının bazı temellere oturduğunu, bir mesleki rolün hangi evrelerden geçerek geliştiğini ve yapılaştığını öğrenmiş olur. Ana amaç, geleceğin hekimine «retrospektif düşünme» alışkanlığının kazandırılmasıdır (1).

Yöntem Kavramı ve Tarihsel Metodoloji :

Metodoloji; «yöntem bilgisi» anlamına gelir. Metot ya da yöntem «herhangi bir amaca ulaşabilmek için kabul edilmiş yol» olarak tanımlanabilir (2). Yöntemler, ya davranış kalıpları halinde ortaya çıkarlar, ya da düşünsel bazı eylemler yöntem halini alırlar. Yöntemler bilgi üretiminde veya pratik sorunları çözmekte kullanılırlar. Nasıl olursa olsun bütün metotların kökeninde «sınama-yanılma yöntemi» vardır. Yani ancak deneyimle yönetime ulaşılır (2,3).

Tarih metodolojisi; tarihsel bilgiyi toplama, ayıklama ve onu düzenleyerek, canlı tarihe olabildiğince yakın bir model oluşturmanın yoludur. Buna : «tarihte bilimsel araştırma» denir.

Ülkemizde, tarih araştırmalarında yöntem kaygısını ilk kez duyanlardan biri M. Fuad Köprülü'dür. O, daha 1913'de tarihin bilimsel yöntemlere, yani pozitif ve bilimsel bir anlayışa sahip olması gerektiğini görmüştü (6). Ona göre, tarihsel olayların gerçekten anlaşılabilir olması için, olayların geçtiği zamandaki yaşam biçimleri, düşünüş tarzları, toplumların ekonomik düzeyleri... göz önüne alınmalıdır. Ya-

ni süreç, o dönemin perspektifi eşliğinde incelenmelidir. Köprülü tarih araştırmalarında filolojinin önemini özellikle vurgulamıştır. O, ayrıca, tarihinin nitelikleri üzerinde durarak, tarihinin objektifliğini ve olayları «neden-sonuç ilişkisi» çerçevesinde açıklaması gerektiğini belirtmiştir (7).

Tarih Bilgisinin Kaynakları :

Tarih insan toplumu denen ampirik gerçeği pozitif yaklaşımla incelediğine göre, tarihçi gerçeğe nasıl ulaşacaktır?

Gerçeğin saptanması, ancak daha önce yapılmış nakillerle mümkündür. Bu nakiller, tarihsel bilginin kaynaklarıdır. Tarihinin kaynakları, primer ya da sekonder olabilir. Bütün kaynakların kaynağı, «ilk saptamalar» denilebilecek, çağdaş kayıtlardır. Bunlara varmak, mümkünse, tercih edilir. Çağdaş kaynaklar (elden haber içeren belgeler); gözlem notları, günceler (journal'ler), mektuplar, transaksionlar (toplantı tutanakları), gazete haberleri, senetler, akitler, vakfiyeler, mali kayıtlar (tahsisat belgeleri), seyahatnameler, otobiyografiler, çağdaş kişilerin biyografileri, ders kitapları ve (özellikle tıp tarihi açısından) bilimsel makaleler, yasalar, meclis tutanakları, kurul kararları ve mevzuat, antlaşma metinleri ve diplomatik yazışmalar, istatistikler (ana trendleri göstermesi açısından) ve benzeri bütün çağdaş kayıtlardır. Bu tip kaynakların bir kısmı matbu, bir kısmı arşiv belgesidir (1). Sekonder kaynaklar ise; kitabeler, şecereler, tarihi şiirler, destanlar, gezici hikâyeler, mitler, menkıbeler, anekdotlar, şekilli kaynaklar diyebileceğimiz resimler, heykeller, eski yapı ve obje kalıntıları, fotoğraflar, filmler ve haritalar ile insan vücudu kalıntıları (iskeletler, mumyalar...), günümüzde kullanılan veya kullanılmayan diller ve coğrafi isimler, âdet ve örfler ve yazma eserler... gibi kalıtlardır.

Kritik Yaklaşım ve İntikad Teknikleri :

Yararlanılan naklin güvenilirliğini araştırmakta en önemli ölçütlerden biri «mantık»tır. Çünkü mantığa aykırı olan, gerçeğe de aykırıdır ve böyle bir haberin olguları yansıtmadığı açıktır. «Otantisite», yani kaynağın yetkisi de bir diğer ölçüttür. Kaynağın sağlamlığını belirlemede kullanılan bilimsel yöntem, «intikad» yani kritiktir (10). İntikad iki türlü olur :

1 — Dış intikad

2 — İç intikad

«Dış intikad» (kaynağın fiziksel ve aktüel tanıklığı); bir kaynağın söz konusu olayda tanıklık için kabul edilmeye değer olup olmadığını incelemektir. Yani kaynağın sahte olup olmadığı, sahte değilse hataları araştırılır. Tarihte adi sahtekârlıklara sık rastlanmaktadır. Para kazanmak, bir mülkü ele geçirmek, kendi mezhebini yüksek göstermek, dalkavukluk etmek... bu gibi sahtekârlıkların gerekçesi olmuştur.

Tarihi kaynaklardaki sahteliğin belirlenmesinde dikkatli olunmalıdır. Çünkü gerçek kaynakların düzmece zannedilmesi de mümkündür (10. ve 12. yüzyıldaki Alman hükümdarlarından Büyük Otto ve Friedrich Barbarossa hakkında yazılan kaynaklar gibi). Böyle yanlışlara düşmemek için; incelencek kaynak dil, yazı, anlatım biçimi, içerik ve olayların sıralanışı yönünden, aynı zamanlarda ve yerlerde yazılan veya gerçek olduğu şüphesiz olan eserlere uymalıdır. Kaynağın yine yukarıda anlatılan nitelikleri, kaynağın meydana geldiği iddia edilen çevrenin karakterine ve gelişmişlik düzeyine uymak zorundadır.

Kaynağın yazarı bilinmiyorsa, o eserin kaleme alındığı dönemdeki yazarlardan birine ait olabileceği varsayımından yola çıkılır. Dil, anlatım ve olayların işleniş şekli karşılaştırılarak, yazar saptanmaya çalışılır.

Kaynağın yazıldığı yerin ve dönemin belirlenmesi de dış intikadta önemlidir. Tarihi belirsiz bir eserde, yazar, ne zaman ve nerede meydana geldiği başka kaynaklardan bilinen bir olayı kendi zamanında gerçekleşmiş bir olay gibi anlatmış olabilir. Bu şekilde zaman saptanmış olur. Ya da kaynakta güneş tutulması, deprem gibi doğal olaylardan söz edilmişse, bunların tarihteki oluş zamanlarını belirlemiş ayrı ve özel eserlere başvurularak, zamanın tesbit edilmesi mümkündür.

Kaynakların birbirinden kopya edilip edilmediğini anlamak için «karşılaştırma yöntemi» (methode comparative) kullanılır. Sözcüklerin yanlış anlaşılacak, yanlış okunarak yazılmış olmaları, asıl eserin kısaltılması veya eklemeler yapılarak kopya edilmesi de sahte eserleri ele verir.

Bilim tarihi, felsefe ve filoloji gibi kültür bilgisi kaynaklarından yararlanmak da tarih araştırmalarında güvenilirliğin belirlenmesinde kullanılır (1940'lı yıllarda Türk edebi çevrelerinde yaşanan «Rabia Hatun» olayında olduğu gibi) (4).

«İç intikad» (vakıalar intikadı); kaynağın güvenilirliği belirlendikten sonra, o kaynağın kanıtlama gücünün saptanmasıdır. Haberler hakkında karar verebilmek için yazarın kişiliği, çevre-zaman etkileri incelenmelidir. Tarafsız ve güvenilir olmayan (görmediği yerleri görmüş gibi gösteren, yaptığı alıntıların kökeninden hiç söz etmeyen) kaynaklar aldatıcıdır. Bir konu hakkında, bir başkası bulununcaya ve geçersizliği kanıtlanıncaya kadar, tek bir kaynak temel alınabilir ve ulaşılan yargı kesin kabul edilir. Bir tek kaynakta sözü edilen önemli bir olaya, onun çağdaşı diğer kaynaklar sessiz kalıyorlarsa, bu haber mutlaka şüphle ile karşılanmalıdır (10).

Kaynak ifadelerindeki zıtlıklar, farklı bakış açılarını yansıtıyor olabilir. Bunlar zorla yok edilmeye çalışılmamalı, sorun çözümlenmiyorsa, konu o aşamada bırakılmalıdır. Birbirinin karşıtı olan haberlerin doğruluklarının belirlenmesinde karşılaştırma yöntemi uygulamak ve yanlış sayısına bakmak önemli bir ölçüttür.

Bir diğer önemli kriter de, kronolojinin yardımı ile, olaylar araşındaki ardısırallık ilişkisinin incelenmesidir. Kısacası, «eski kaynak yeni haberi içermez» ilkesi her zaman hatırlanmalıdır.

Belgesel Analiz Tekniklerine Yeni Katkıları :

Tarih araştırmasında her türlü kaynak, son analizde, belgelere indirgenmelidir. Belgeler (primer kaynaklar) tarihsel çalışmanın en değerli verileridir. Belgesel gözlem, ya da doküman analizi, araştırıcının en geniş gözlem tekniğidir (4)

Belge analizinde belgeler, hem yukarıdaki açılardan irdelenir (yani intikad onlara da uygulanır), hem de belgenin içeriği analiz edilir. Çalışma sırasında lengüistik ve semantik sorunlar mutlaka çözümlenmelidir. Bu aşamada, belge analizini üst düzeyde yapmamızı sağlayan yöntemlere değinmemiz gerekiyor;

1— Strüktürel analiz : Bu yöntemde anlatım kalıpları kategorilere ayrılır; tutarlılık-tutarsızlık, gramatikal formlar, cümle yapıları... belirlenir ve belgenin otansitesi hakkında bilgi edinilir. Görülüyor ki bu teknik de iç intikadın yardımcısidir. Bugün yapısal analiz bilgisayarlar yardımı ile gerçekleştirilmektedir (Tevrat'ın birkaç yüzyıllık bir zaman diliminde yazılmış olduğunun saptanması gibi).

2— Tematik analiz : Belge içeriği temalara ayrılarak sayısal analiz yapılır. Böylece temaların ağırlığı (trendler) ortaya konmuş ve iç intikadın yorumu gerçekleştirilmiş olur. Kültür tarihi ve tıp tarihi araştırmalarında, çağlara göre temaların neler olduğu bu yöntemle saptanır (Ferruh Dinçer ve arkadaşlarının on yıllık bir zaman dilimini inceleyen «mass media'da folklorik tıp» çalışması gibi).

3— Enformatik analiz : Metinlerin bilgi değerini sayısal kodlama ile ortaya koyan yöntemdir; karşılaştırma yapabilir, korelasyonlar çıkarabilir, faktöriyel analiz yapabilir. Böylelikle tarihsel olayın parametreleri (değişkenleri) analiz edilebilir.

Historiografi :

Tarihsel bilginin toplanıp ayıklanmasından sonra, düzenlenerek canlı tarihe olabildiğince yaklaşık bir model oluşturulması, historiografi (tarih yazmacılığı) adı ile anılır. Bu konuda Zeki Velidi Togan'ın (10) sınıflandırması şu şekildedir :

1. Rivayetçi (nakli) tarih : Olayları doğrudan doğruya aktarır; felsefi yönden ya da başka bir açıdan incelemez, sistemleştirmekle uğraşmaz. Herodot tarihi, Illiada ve Odisseia ile, bir çok İslam kronikleri bu gruptadır.

2. Öğretici (pragmatik) tarih : Felsefi esasla yazılan tarihtir, olaylardan faydalı bir sonuç çıkarmayı amaçlar. Bu tür tarih yazmacılığında kişilikler ön plandadır, boyalı tablolar yapılmaktadır. Eski Yunan'da Thukydides, Polybios, Roma tarihçilerinden Tacitus; çok sonraları Machiavelli, Carlyle bu şekilde yazmışlardır.

3. Neden-nasıl (genetik, tekevvüni) tarih : Olayların gerisindeki nedenleri araştırır. Tarihsel olaylar, insan hayatının gelişme dönemleri dikkate alınarak ve özellikle bu olayları doğrudan nedenler araştırılarak yazılır. Çağdaş tarih yazmacılığı da budur.

4. İçtimai (sosyal) tarih : Tarihi olayların arkasındaki kanunları belirginleştirmeyi esas alır. Pragmatik yöntemden farkı, sübjektifliği ve duygusalılığı bir kenara bırakmasıdır. Marxist ve materyalist tarihçiler ile Karl Lamprecht ve Oswald Spengler bu yöntemi yeğlemişlerdir. Buna «sosyolojik tarih» de diyebiliriz. On dördüncü yüzyılın büyük tarihçisi İbni Haldun, bu yaklaşımın öncüsü kabul edilir (11).

Tarih Bilgilerinin Sistematizasyonu; Lokalizasyon, Odaklama, Bölümleme

Tıp tarihi alanında historiografi çalışmaları yapacak isek, anlatımımızı belirli karakteristik çizgiler ve belirli karakteristik dönemler çevresinde düzene sokmak zorundayız (5). Ancak böylelikle tarihsel olaylar arasındaki neden-sonuç ilişkilerini, okul ve yaklaşım farklarını, önemli dönüşüm olgularını ve kilit olayları anlayabiliriz (8).

Tıp tarihi çalışmalarında, tıbbi, çeşitli görünümleri ve tanımları ile ele almak mümkündür. Örneğin; tıbbın bir sosyal kurum olarak incelenişi daha çok klasik tanımına yaklaşır. Onu bir bilgi ve beceriler bütünü olarak incelersek, çalışmamız kültür tarihi niteliği taşır. Bu araştırma, bilim tarihinin ve teknoloji tarihinin desteğiyle yürütülmek zorundadır. Tıbbın normatif yönleri konu edinildiğinde ise, ahlâk ve hukuk tarihinin katkıları zorunludur.

Burada tarih araştırmacısı için yardımcı disiplinlerden de söz etmeliyiz. Bunlar; siyasi ve askeri tarih, ekonomi tarihi, bilimler tarihi, teknoloji tarihi, antropoloji, kronoloji, prehistorya, arkeoloji, lengüistik, coğrafya ve toponimi, psikohistorya, sosyoloji... gibi bilimsel disiplinlerdir. Tıp tarihi açısından çağdaş tıp bilgisinin de tarih çalışmasına katkısı yadsınamaz.

Bütün tarih çalışmalarında olduğu gibi tıp tarihinde de, «özelleştirme», sık başvurulan bir analitik yöntemdir (4). Tarihsel analizde transversal ve longitudinal özelleştirmeye gidilir. Transversal olanı, tarihsel olguyu çağlara bölerek zaman kesitleri içinde incelemektir (Antikite tıbbi, ortaçağ tıbbi, rönesans tıbbi, 19. yüzyıl tıbbi gibi). Longitudinal yöntem; tıbbın belli başlı gelişim çizgilerini, boylamasına birbirinden ayırıp, bağımsız dilimler halinde incelemek ve anlatmaktır. Coğrafi bölümleme buna bir örnek olarak gösterilebilir (Anadolu tıbbi, Mısır tıbbi, Uzakdoğu tıbbi... gibi).

Canlı tarihte genellikle çağlar ve yerler birbirleri ile kesişerek, sınırları az çok belirli antiteler oluşturabilirler. Örneğin; «Hipokratik tıp»; İstanköy okulu ile M.Ö. 5. yüzyıldan Helenistik çağa kadar olan dönemi kapsar (9). «İslam tıbbi»; doğuda 7. yüzyıldan 18. yüzyıla kadar yer alan bir antiteyi belirtir.

Çağ ve yer özelliği taşımadan, ana karakteristikleri açısından özelliği olan tıp tarihi çizgileri de vardır. Örneğin; okul tıbbi-halk tıbbi, iç hastalıkları-dış hastalıkları, obstetrik, ilaç hazırlama teknikleri

gibi spesifik disiplinler veya uğraş alanları tıp tarihi açısından özgül «tarihsel varlık alanları» sayılabilir.

Historiografide tarihçinin seçimine ve yaklaşımına göre bütün bu analitik yöntemler, farklı ağırlıklarla, yer alabilirler. Tarihsel çalışma açısından önemli olan nokta, incelenen konunun anlaşılabilirliği, yani anlatımın neden-sonuç ilişkilerini ortaya koyabilecek karakteristik bir anlam bütünlüğü taşımasıdır. Hangi yaklaşım ve tercih ağırlık kazanmış olursa olsun, tıp tarihi metodolojisinde bu amaç gözden uzak tutulamaz.

Tıp Tarihinde Metodolojinin Amacı :

Sonuç : Yukarıda etraflıca özellikleri belirtilmiş olan tarihsel çalışma yöntemiyle elde edilmiş ve düzenlenmiş olan, sağlam, aslına uygun ve anlaşılabilir bir bilgi bütünü oluşturabilmek ve onu her aşamada biraz daha yetkinleştirmek, tıp tarihinin amacıdır.

KAYNAKÇA

1. Göksel, F.A. : Tıp tarihinde yöntem. Psikiyatri Bülteni 1 : 5-23, 1980.
2. Göksel, F.A. : Deontoloji repetitoryumu (s. 6,15), Ankara, 1986.
3. Göksel, F.A. : Davranış bilimleri repetitoryumu (s. 5-8,72). Ankara, 1987.
4. Göksel, F.A. : «Özel görüşme». Ankara, 1988.
5. Kışlalı, A.T. : Siyaset bilimi (s. 5-7), A.Ü. Basımevi, Ankara, 1987.
6. Köprülü, M.F. : Türk Edebiyat tarihinde usul. Bilgi mecmuası 1 : 3-52, İstanbul, 1913.
7. Köprülü, M.F. : Türk Edebiyatı tarihi (s. 1-5). Ötüken, İstanbul, 1981.
8. Loon, H.W., van : İnsanlığın kurtuluşu (s. 33-35, 105-108, 163-164), (2. baskı), Çağ Matbaası, Ankara, 1986.
9. Singer, C. : A short history of medicine. Oxford U.P., London, 1944.
10. Togan, A.Z.V. : Tarihte usul (4. baskı). Enderun, İstanbul, 1985.
11. Tokath, A. : Tarih boyunca politika (s. 73-76), Hürriyet yayınları, İstanbul, 1980.

LARİNGOSKOPI VE TRAKEAL ENTÜBASYONA BAĞLI KARDİYOVASKÜLER YANITLARA İNTRAVENÖZ LİDOKAİNİN ETKİSİ

Melek Tulunay* Çiğdem Tezcan** Hakkı Akılan*** Asuman Uysale****
Ümit Özyurda***** Yeşim Batislam** Tümer Çorapçıoğlu***** Kemalettin Uçanok*****

Yüksek doz narkotik anestezi kardiyovasküler sistem üzerine minimal etki oluşturması nedeni ile koroner arter bypass greft (KABG) cerrahisi geçiren hastaların anesteziinde en çok tercih edilen yöntemlerden biridir. Bu yöntemde oldukça yüksek dozda narkotik analjezik kullanımına karşın her hastada yeterli anestezi sağlanamamakta ve buna bağlı olarak entübasyon, sternotomi ve cerrahi maniplasyonlar sırasında hipertansiyon, takikardi ve ritm bozukluklarına sık rastlanmaktadır (16,3,18).

Narkotik anestezi sırasında karşılaşılan bu sorunların ortadan kaldırılması amacı ile pekçok yöntem denenmektedir. Bunlar arasında narkotiklerin, nitroz oksit, diazepam, halotan gibi potent inhalasyon ajanları, sodyum nitropüsid veya nitrogliserin ile kombine edilmeleri sayılabilir. Ancak bu yöntemlerin kullanımı, çeşitli nedenlerle sınırlı kalmaktadır. Örneğin, narkotiklerin nitroz oksit, diazepam veya halotan ile kombinasyonu ciddi miyokard depresyonuna yol açmakta (19,13), miyokard iskemisini önlemek için nitrogliserin ile kombine edilmeleri hakkında ise çelişkili bilgilere rastlanmaktadır (7,25).

Son yıllarda topikal olarak trakeaya uygulanan veya intravenöz (iv) yolla verilen lidokainin, laringoskopi ve entübasyona bağlı refleks sempatoadrenal yanıtları baskıladığını bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (8,2,1,11,14). Lidokainin santral sedasyon oluşturduğu (22), inhalasyon anesteziyelerinin minimal alveolar konsantrasyonunu (MAK) düşürerek anesteziye yardımcı olduğu (12) ve kardiyak cerra-

* A.Ü. Tıp Fak., Anesteziyoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

** A.Ü. Tıp Fak., Anesteziyoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

*** A.Ü. Tıp Fak., Kalp ve Damar Cerrahisi Bilim Dalı Başkanı

**** A.Ü. Tıp Fak., Anesteziyoloji Bilim Dalı Yardımcı Doçenti

***** A.Ü. Tıp Fak., Kalp ve Damar Cerrahisi Bilim Dalı Yardımcı Doçenti.

hide diazepam-nitroz oksit anestezisinde yardımcı ajan olarak morfinden üstün olduğu bildirilmektedir (17).

Bu klinik çalışma, KABG cerrahisi için yüksek doz morfin-diazepam anestezisi (dengeli anestezi) uygulanan hastalarda, laringoskopi, entübasyon ve cilt insizyonuna bağlı refleks hemodinamik yanıtların baskılanmasında iv lidokainin etkin olup olmadığını ve kullanılan dozda lidokainin güvenilirliğini saptamak amacı ile yapılmıştır.

MATREYAL ve METOD

Çalışma, koroner arter hastalığı (KAH) nedeni ile elektif KABG cerrahisi uygulanan NYHA (New York Heart Association Functional Classification) a göre class II-III, 18 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastalar preoperatif medikal tedavileri arasında beta blokür bulunanlar arasından seçilmiş olup, sistolik kan basıncı 100 torr, diyastolik kan basıncı 50 torr'dan düşük olanlar çalışmanın kapsamına alınmamıştır. Preoperatif beta blokür tedavisi cerrahi girişim gününe kadar uygulanmıştır.

Çalışmanın kapsamına alınan hastalar iki gruba ayrılmıştır : I. Grupta bulunan hastalar iv lidokain uygulanmayan kontrol grubunu, II. Gruptaki hastalar ise entübasyondan 3-4 dakika önce iv yolla 1.5 mg/kg lidokain (% 2 lik solüsyondan) uygulanan çalışma grubunu içermektedir. Grupların klinik özellikleri Tablo I'de sunulmaktadır.

Tablo I : Hastaların Klinik Özellikleri

	Kontrol Grubu	Lidokain Grubu
Yaş (yıl)	47.67 ± 8.09*	51.22 ± 10.35*
Cins (E/K)	9/0	9/0
Vücut Ağırlığı (kg)	78.33 ± 10.38*	69.78 ± 6.78*
Boy (cm)	170.33 ± 6.86*	161.11 ± 7.25*
Vücut yüzey alanı (m ²)	1.90 ± 0.14*	1.74 ± 0.12*
Ortalama bypass süresi (dk)	60.67 ± 30.60*	64.33 ± 25.76*

* Ortalama ± standart sapma

Anesteziden 45 dakika önce hastaların tümüne intramüsküler olarak 0.15 mg/kg morfin ve 10 mg diazepam ile premedikasyon yapılmıştır. Hastalar ameliyat salonuna alındıklarında, elektrokardiografik

monitorizasyona başlanmış ve kol venlerinden birine perkütan olarak geniş çaplı bir venöz kateter yerleştirilmiştir. Sürekli sistemik arteriyel basınç monitorizasyonu için lokal anestezi altında radial arter kataterizasyonu yapılmış, ayrıca pulmoner arter ve santral venöz basınç ölçümleri için, sağ internal juguler ven yolu ile Cordis introducer'i kullanılarak 7 F balonlu bir termodilüsyon pulmoner arter katateri (Model 93A-131, American Edwards Laboratories) perkütan yolla pulmoner artere yerleştirilmiştir. Çalışma sırasında kaydedilen direkt ölçümler şunları içermektedir : Kalp hızı (KH), sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB), ortalama arteriyel basınç (DAB) sistolik pulmoner arter basıncı (SPAB), diyastolik pulmoner arter basıncı (DPAB), ortalama pulmoner arter basıncı (DPAB), pulmoner kapiller wedge basınç (PKVP) ve santral venöz basınç (SVB). Standart formüllerden elde edilen hemodinamik parametreler ise hız-basınç çarpımı (rate-pressure product : HBÇ) ve üçlü indeks (triple index : Üİ) i içermektedir. Hemodinamik parametreler için kullanılan kısaltmalar ve formüller aşağıda yer alan kutu içinde gösterilmektedir.

Anestezi süresince basınç dalgaları ve basınçların dijital değerleri bir Hewlett-Packard ossiloskop monitorü (Model 783538) yardımı ile sürekli olarak izlenmiştir

KISALTMALAR VE FORMÜLLER

KH	Kalp hızı (vuru/dakika)
SKB	Sistolik kan basıncı (torr)
DKB	Diyastolik kan basıncı (torr)
DAB	Ortalama arteriyel basınç (torr)
SPAB	Sistolik pulmoner arter basıncı (torr)
DPAB	Diyastolik pulmoner arter basıncı (torr)
OPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı (torr)
PKVB	Pulmoner kapiller wedge basınç (torr)
SVB	Santral venöz basınç (torr)
HBÇ	Hız-basınç çarpımı (Rate-pressure product)
Üİ	Üçlü indeks (Triple index)

FORMÜLLER

$$HBÇ = KH \times SKB$$

$$Üİ = KH \times SKB \times PKVB$$

Transducer'lar ve monitarizasyon donatımının yerleştirilmesinden sonra hastalar 5 dakika dinlendirilmiş ve başlangıç değerlerini elde etmek üzere ilk ölçümler kaydedilmiştir. Hastalar maske ile % 100 oksijen solurken iv 5 mg haloperidol ve 20 mg diazepam uygulanarak anesteziye başlanmıştır. Bunu takiben 20 mg iv morfin bolus (6-7 mg/dakika) ile indüksiyona devam edilmiş ve 1.5 mg/kg süksinilkolin ile entübasyon gerçekleştirilmiştir. II. Grupta bulunan hastalara diazepam'ı takiben iv olarak 1.5 mg/kg lidokain uygulanmıştır. Bu grupta entübasyon ve lidokain uygulaması arasındada geçen süre ortalama 3-4 dakika olacak şekilde ilaç uygulamaları yapılmıştır. Her iki grupta da anestezi idamesi kardiyopulmoner bypass başlayıncaya kadar total 1 mg/kg olacak şekilde morfin infüzyonu ile sağlanmış, idame kas gevşemesi ise gerektiğinde pankuronium bromid ile sürdürülmüştür. Kardiyopulmoner bypass bitinceye kadar ayrıca 5 mg lık dozlar halinde total 50-60 mg diazepam uygulanmıştır.

İki grup hastada da hemodinamik ölçümler şu periyotlarda yapılmıştır : 1) Monitorizasyon donatımının yerleştirilmesinden 5 dakika sonraki stabilizasyon periyodunda, yani anestezi indüksiyonundan önce (başlangıç ölçümler), 2) Entübasyondan 1 dakika önce, yani morfin bolustan sonra, 3) Entübasyondan 1 dakika sonra, 4) Cilt insizyonundan 1 dakika önce, 5) Cilt insizyonundan 1 dakika sonra, 6) Sternotomiden 1 dakika önce, 7) Sternotomiden 1 dakika sonra, 8) Sternotomiden 5 dakika sonra.

Lidokain uygulanan II. Grup hastalarda bu ölçümlere ilave olarak, lidokainden hemen sonra yani morfin bolustan önce de ölçümler yapılmıştır.

SKB, DKB, DAB, SPAB, DPAB, OPAB, PKVB, SVB ve KH'nı içeren direkt ölçümlerin ekspirasyon sonunda yapılmasına özen gösterilmiştir. Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, grup içi karşılaştırmalarda «Student's paired t test» gruplar arası karşılaştırmalarda «Unpaired t test» kullanılmış ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Veriler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir.

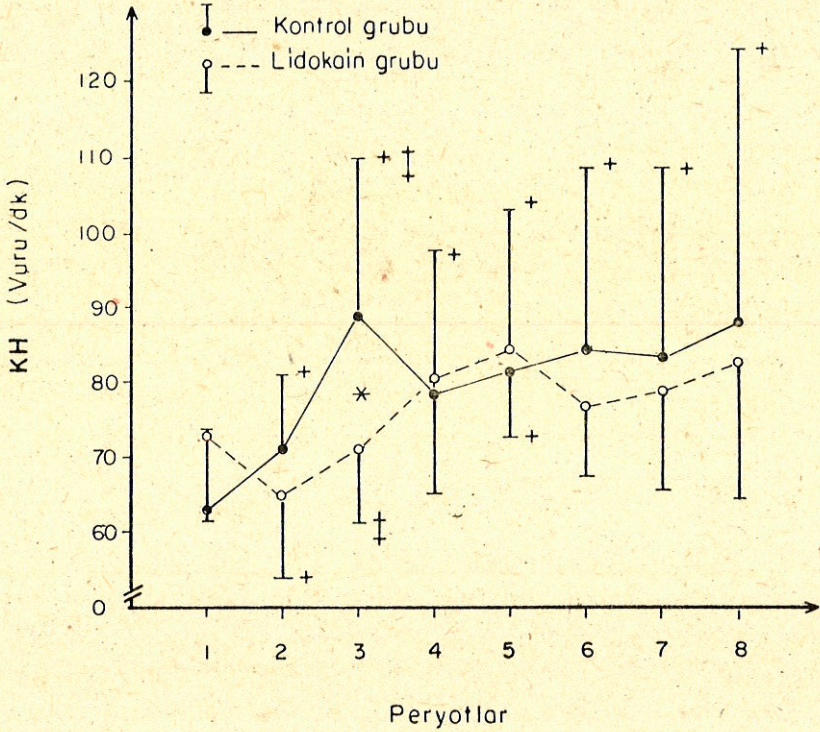
BULGULAR

Tablo I'de de görüldüğü gibi yaş, vücut yüzey alanı, ortalama bypass süresi gibi klinik özellikler bakımından önemli bir farklılığa rastlanmamaktadır. Direkt olarak ölçülen ve standart formüllerden elde edilen hemodinamik parametrelerin gruplara ve peryotlara göre dağılımı Şekil 1,2,3,4,5 te görülmektedir. Hemodinamik parametrelerin başlangıç değerleri bakımından gruplar arasında önemli bir farklılık bulunmamaktadır.

Kontrol grubunu oluşturan I. Grupta laringoskopi ve entübasyonu takiben (3. peryot), KH, SKB, DKB, DAB, SPAB, DPAB, OPAB, PKVB, SVB, HBC ve Üİ'de önemli artışlara rastlanmaktadır ($p < 0.05$) (Şekil 1,2,3,4,5). Lidokain uygulanan II. Grupta ise, laringoskopi ve entübasyonu takiben yalnızca SVB başlangıç değerlerinden yüksek bulunmakta ($p < 0.05$) (Şekil 4), buna karşın KH, SKB, DKB başlangıç değerlerinin altına düşmekte ($p < 0.05$) (Şekil 1,2,3), SPAB, DPAB, OPAB, PKVB ise başlangıç değerlerine yakın düzeylerde bulunmaktadır (Şekil 3,4,5). Bu durum iv lidokainin laringoskopi ve entübasyona bağlı sempatoadrenal yanıtları baskıladığını göstermektedir.

Haloperidol ve diazepamı takiben uygulanan lidokainden hemen sonra yapılan ölçümler (morfin bolustan önce), lidokainin SKB ve DAB'da başlangıç değerlerine göre önemli düşmelere yol açtığını ($p < 0.05$) göstermektedir (Şekil 6). HBC ve Üİ'de ise önemli bir değişikliğe rastlanmamaktadır (Şekil 7). Morfin bolusu takiben, KH'nin kontrol grubu hastalarda arttığı, lidokain uygulananlarda ise belirgin düşüşler gösterdiği, SKB ve DAB'da her iki grupta, lidokain uygulananlarda daha belirgin olmak üzere önemli düşüşler olduğu saptanmaktadır.

Cilt insizyonundan önce ve sonraki KH değerleri arasında iki grupta da önemli bir farklılık bulunmamakta, SKB, DKB, OKB, HBC ve Üİ'de görülen bu artışlara ilave olarak DPAB, OPAB ve PKVB'ta da artışlar olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 3,4). Bu bulgular entübasyondan önce verilen lidokainin cilt insizyonuna bağlı sempatoadrenal yanıtların baskılanmasında etkin olmadığını göstermektedir.

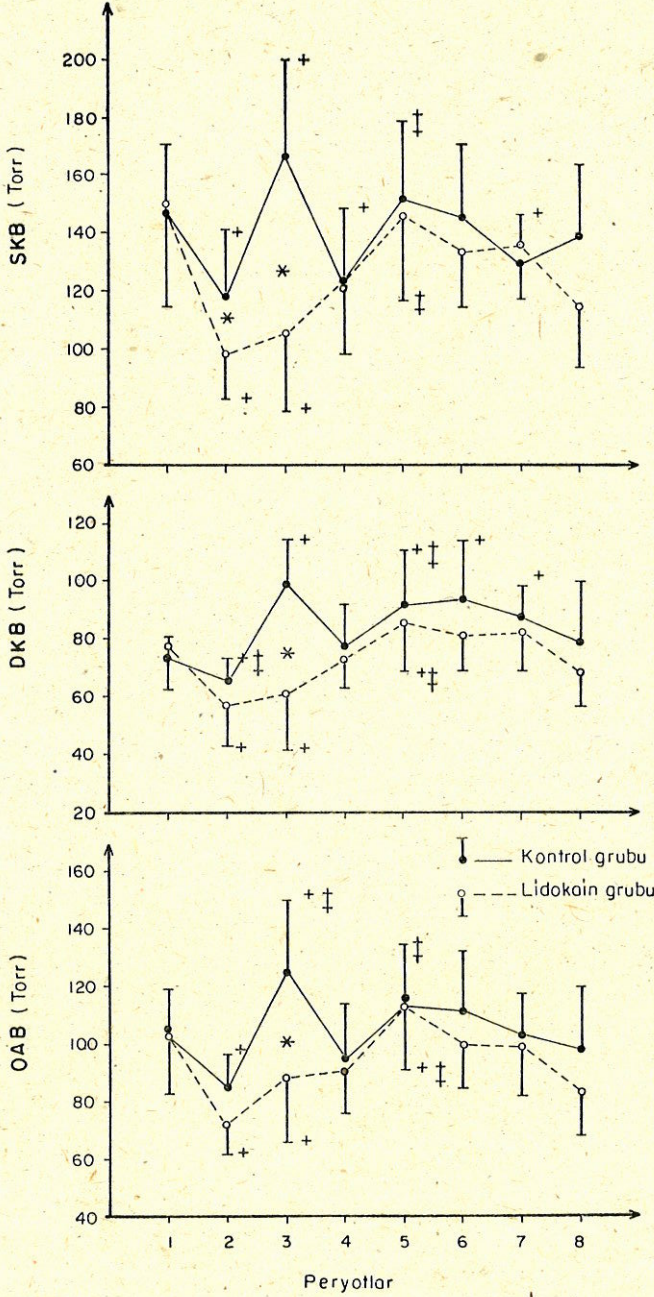


Şekil 1 : Kalp hızı değişiklikleri. KH : Kalp hızı vuru/dk). Peryotlar : 1. Başlangıç değerleri (indüksiyondan önce); 2. Entübasyondan 1 dk önce (Morfin bolustan sonra); 3. Entübasyondan 1 dk sonra; 4. Cilt insizyonundan 1 dk önce; 5. Cilt insizyonundan 1 dk sonra; 6. Sternotomiden 1 dk önce; 7. Sternotomiden 1 dk sonra; 8. Sternotomiden 5 dk sonra.

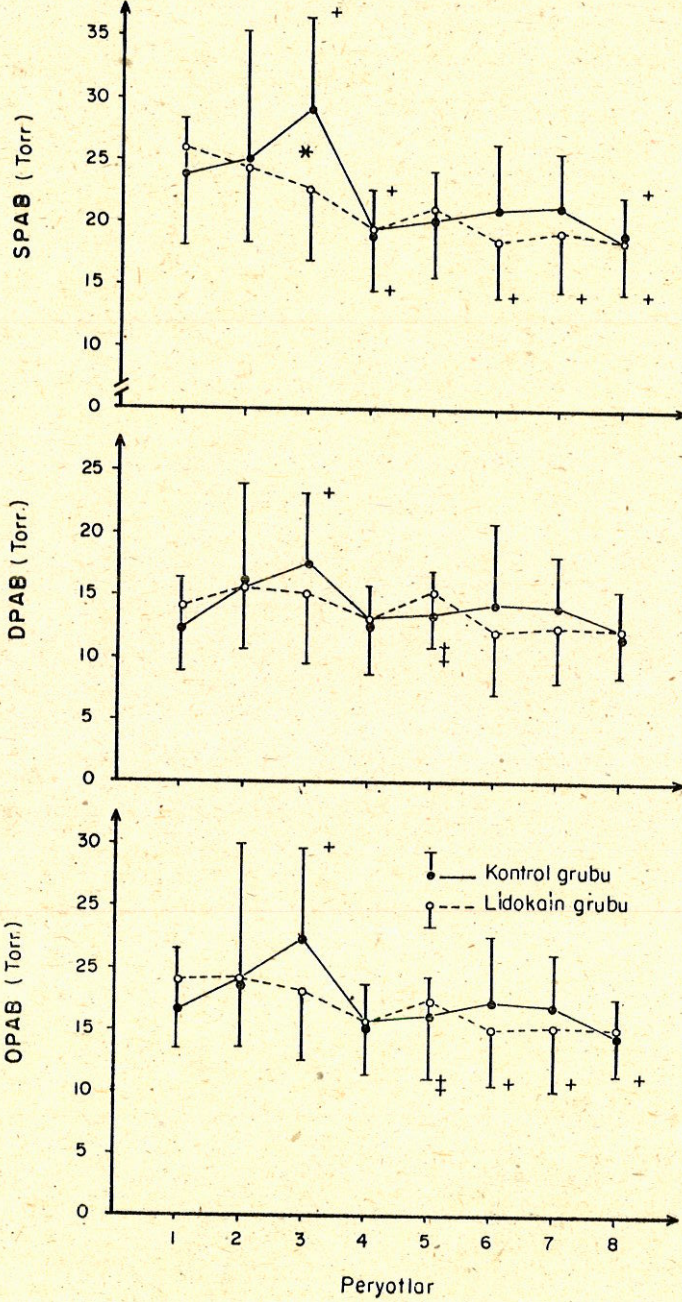
* $p < 0.05$ Gruplar karşılaştırıldığında; + $p < 0.05$ Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında; + $p < 0.05$ Kendinden önce gelen değerler ile karşılaştırıldığında.

TARTIŞMA

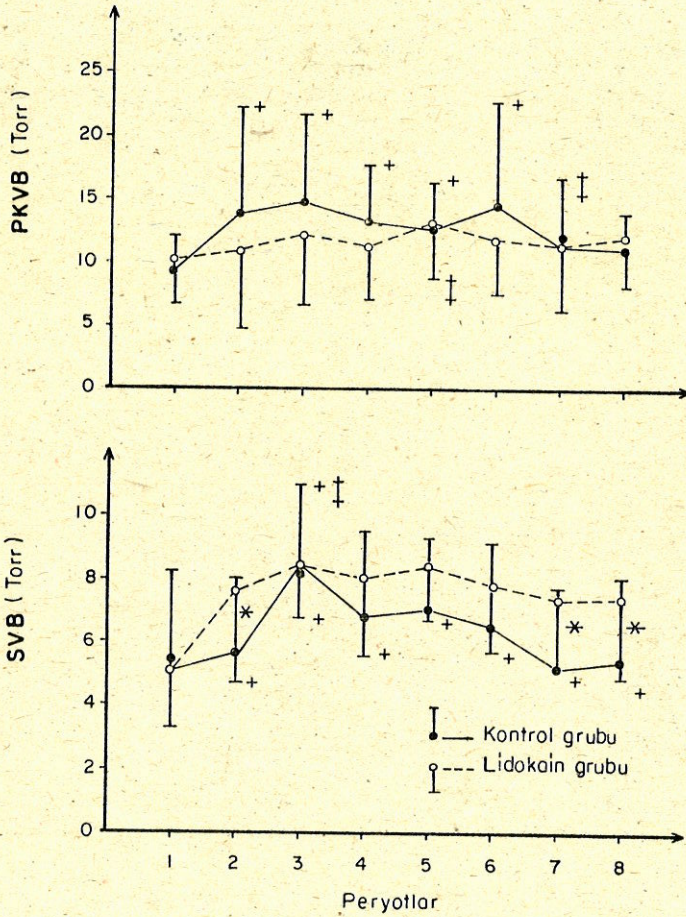
Bu klinik araştırma, dengeli anestezi altında KABG cerrahisi geçiren hastalarda, entübasyondan önce uygulanan lidokainin laringoskopi ve entübasyona bağlı semptoadrenal yanıtların baskılanmasında etkin olduğunu, cilt insizyonuna bağlı yanıtları ise baskılamadığını göstermektedir. Çalışmada dengeli anestezi de kullanılan ajanların tek tek hemodinamik etkileri araştırılmamış, buna karşın ajan kombinasyonlarından hemen sonra ölçümler yapılarak başlangıç değerleri ile karşılaştırılmıştır.



Şekil 2 : Sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı değişiklikleri. Kısaltmalar metin içindeki kutuda görüldüğü gibidir. İstatistiksel simgeler Şekil 1'de sunulduğu gibidir.



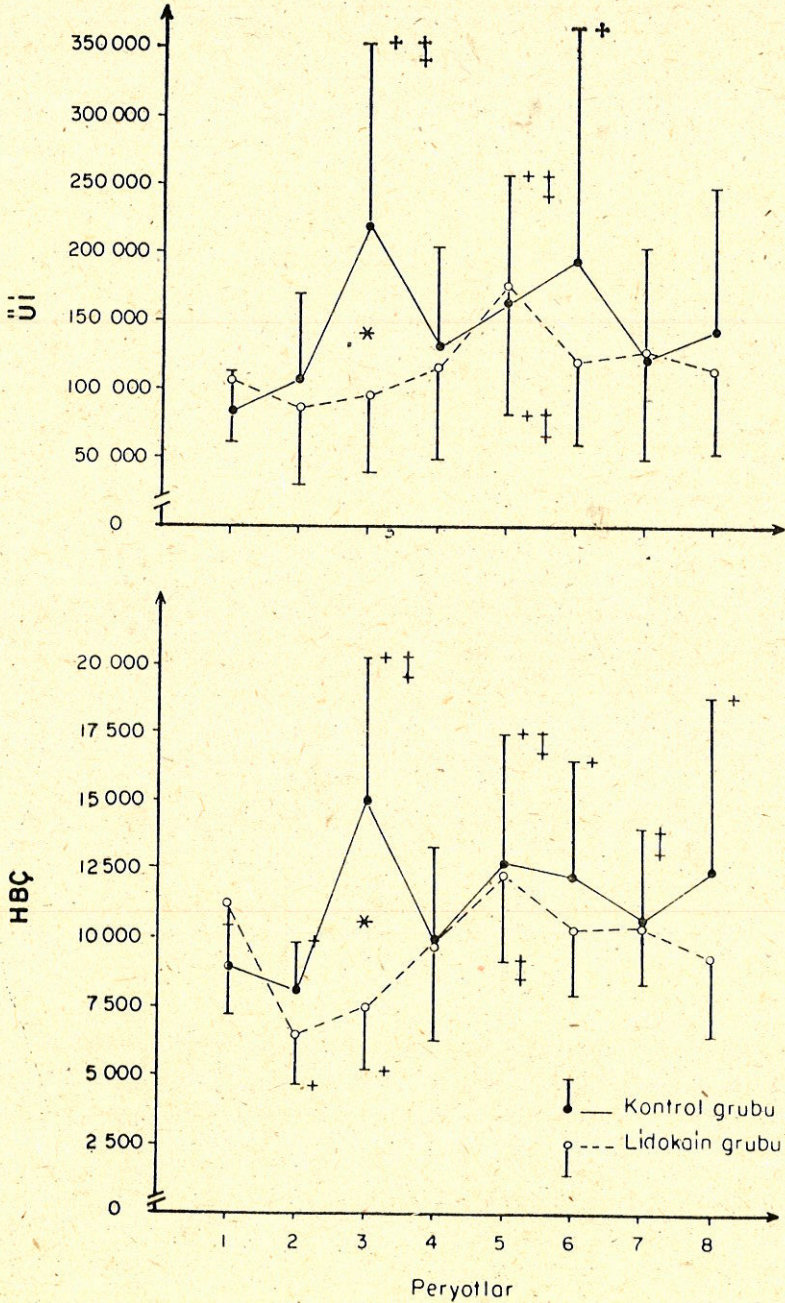
Şekil 3 : Sistolik, diyastolik ve ortalama pulmoner arter basınç değişiklikleri. Kısaltmalar metin içindeki kutuda görüldüğü gibidir. İstatistiksel simgeler Şekil 1'de sunulduğu gibidir.



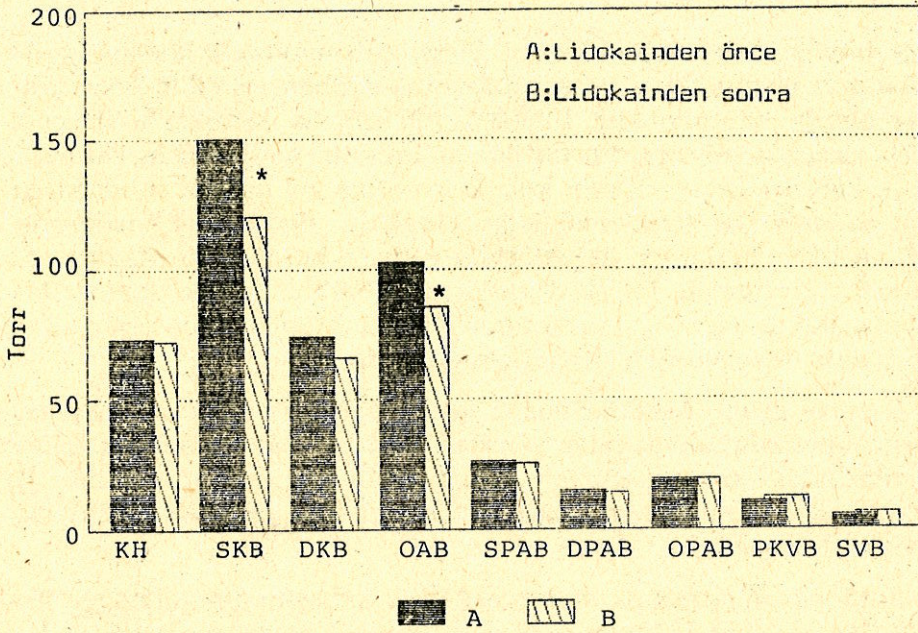
Şekil 4 : Pulmoner kapiller wedge basınç ve santral venöz basınç değişiklikleri. Kısaltmalar metin içindeki kutuda görüldüğü gibidir. İstatistiksel simgeler Şekil 1'de sunulduğu gibidir.

Kontrol grubu hastalarda laringoskopi ve entübasyon KH, SKB, DKB, SPAB, DPAB, OPAB, PKVB, SVB, HBC ve Üİ'de önemli artışlara yol açarken lidokain uygulanan hastalarda bu artışlara rastlanmamıştır.

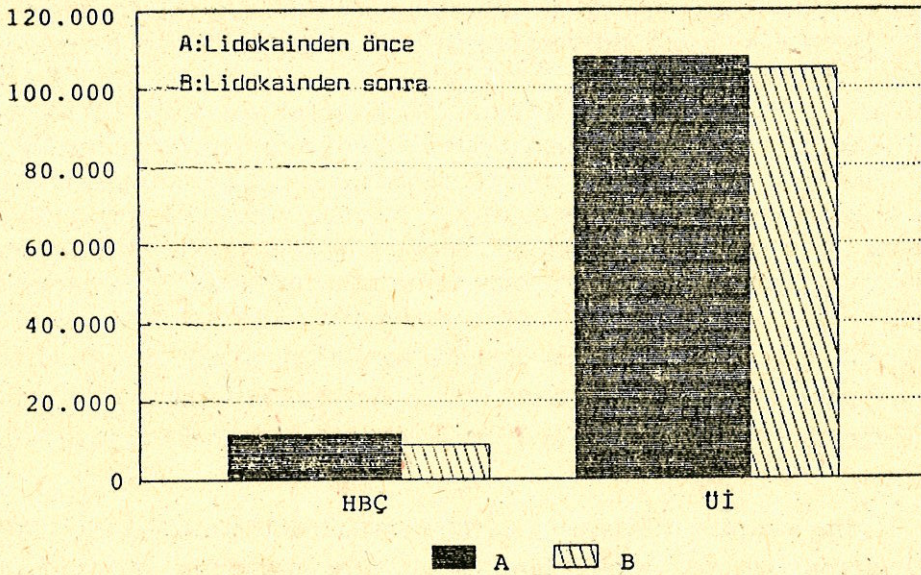
Kontrol grubu hastalarda, KH, SKB ve PKVB da görülen artışlar miyokardın oksijen tüketiminin indeksi olarak kabul edilen HBC ve Üİ'de artışlara yol açmıştır. HBC, rejyonel miyokardial oksijen desteği-gereksinimi arasındaki ilişki hakkında fikir veremesede içerdiği komponentler (KH ve SKB), iskemik kalp hastalığı olanların tedavi-



Şekil 5 : Üçlü indeks ve hız-basınç çarpımı değişiklikleri. Kısaltmalar metin içindeki kutuda görüldüğü gibidir. İstatistiksel simgeler Şekil 1'de sunulduğu gibidir.



Şekil 6 : Lidokainden önce ve sonraki kardiyovasküler değişiklikler. Kısaltmalar metin içindeki kutuda görüldüğü gibidir. * $p < 0.05$



Şekil 7 : Lidokainden önce ve sonraki hız-basınç çarpımı ve üçlü indeks değerleri. Kısaltmalar metin içindeki kutuda görüldüğü gibidir.

sinde büyük önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu hastalarda laringoskopi ve entübasyonu takiben PKVB'te önemli artışlar olduğu saptanmıştır. PKVB'in yükselmesi özellikle KAH olanlarda, yalnızca miyokardın oksijen tüketimini arttırmakla kalmayıp küçük koroner arteriyollerin kompresyonuna yol açarak subendokardiyal iskemiye de tetiklemektedir. Lidokain uygulanan hastalarda HBC ve Ü'ın başlangıç değerlerinin altında bulunduğu dikkati çekmektedir. Bu durum, PKVB değerleri istatistiksel öneme sahip olmasa da başlangıç değerlerinin üstünde bulunduğundan daha ziyade SKB ve KH'daki düşmelerden kaynaklanmaktadır.

Kontrol grubu hastalarımızda laringoskopi ve entübasyonu takiben görülen kardiyovasküler yanıtlar, alfa ve beta adrenerjik sistem aktivitesindeki artışa bağlı olup, kullanılan anestezi yönteminin laringoskopi ve entübasyona bağlı sempatoadrenal yanıtları baskılamadığını göstermektedir (16,3,18,13).

Entübasyon sırasında laringoskopi ile üst solunum yollarının mekanik stimülasyonu, tüpün trakeaya yerleştirilmesi ve hava yolları aspirasyonu, sempatik sistem aktivasyonuna aşırı kardiyovasküler refleksler ile yanıt veren hastalarda olduğu gibi, normal refleks aktiviteye sahip olanlarda da sirkülatuar değişikliklere yol açabilmektedir. Sempatik sistem aktivasyonuna bağlı değişiklikler ise hipertansiyon, takikardi ve ritm bozukluklarını içermektedir (21,15,9). KAH olanlarda veya aort kapağı darlığına bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisi gelişen hastalarda, laringoskopi ve entübasyonun oluşturduğu hipertansiyon ve takikardi miyokard oksijen gereksiniminde artışa yol açmakta, ancak bu artış çoğu kez yetersiz miyokard perfüzyonu nedeni ile tolere edilememektedir. Sonuç olarak bu hastalarda, laringoskopi ve cerrahi girişim sırasında hastanın uyarılması ST-T segment değişiklikleri ile kendini belli eden miyokard iskemisine yol açmaktadır (17,15,6). Bu nedenle peroperatif miyokard iskemi ve infarktüs insidansının azaltılmasında hava yolları manipülasyonları ve cerrahi uyarılara bağlı refleks yanıtların baskılanması büyük önem taşımaktadır.

Laringoskopi, entübasyon ve cerrahi manipülasyonlara bağlı sempatoadrenal yanıtların baskılanmasında, maalesef ideal bir yöntem henüz mevcut değildir. Son yıllarda larinks veya trakeaya topikal olarak uygulanan veya iv yolla verilen lidokainin, laringoskopi ve

entübasyona bağlı takikardi, hipertansiyon ve ritim bozukluklarını önlediğini bildiren çalışmalara rastlanmaktadır (8,2,1,11,23). Lidokainin entübasyon, ekstübasyon, bronkoskopi, bronkografi, uyanık fiberoptik entübasyon ve laringoskopiye bağlı öksürük refleksinin bas-kılanmasında da etkin olduğu bildirilmektedir (10,24,4,26). Bizim bulgularımızda diğer araştırmacıların bulguları gibi, iv lidokainin laringoskopi ve entübasyona bağlı sempatoadrenal yanıtları baskıladığını göstermektedir. Lidokainin bu etkiyi hangi mekanizmalar aracılığı ile yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Lidokainin sinaptik transmisyon ve/veya miyokardi etkileyerek bu etkileri oluşturduğu var sayılmaktadır (2). Nitekim lidokainin miyokardi deprese ettiği ve plazma düzeyi ile ilişkili olarak negatif inotropik etki oluşturduğu bildirilmektedir (17,5). Lidokainin santral sedasyon oluşturduğu ve anesteziğin MAK'u düşürdüğü bilinmektedir (22,12). Bu nedenle laringoskopi ve entübasyona bağlı refleks yanıtları önlemedeki etkinliği kısmende olsa anestezi derinliğini arttırmasına bağlı olabilir.

Lidokain yarılanma ömrü kısa olan ajanlardan biri olup plazma düzeyi iv bolustan kısa süre sonra terapötik düzeyin altına düşmektedir. Biz bu çalışmada plazma lidokain düzeyini saptayamadık. Abou-Madi ve ark. (2), 1.5 mg/kg iv lidokainden 2-3 dakika sonra plazma düzeyinin 2.1 g/ml ye çıktığını ve 15 dakika sonra plazma düzeyinin terapötik düzeyin altına düştüğünü bildirmektedirler. Biz bu bulgulara dayanarak, laringoskopi ve entübasyon sırasında, hastalarımızda plazma lidokain düzeyinin terapötik sınırlar içinde olduğunu düşünüyoruz.

Cilt insizyonunu takiben gerek kontrol grubu ve gerekse lidokain uygulananlarda hemodinamik parametreler arasında önemli bir farklılık bulunmaması, cilt insizyonu sırasında plazma lidokain düzeyinin terapötik düzeyin altına düşmesinden kaynaklanabilir.

Bu çalışmada, lidokain uygulanan grupta daha belirgin olmak üzere SVB'nin tüm evrelerde başlangıç değerlerinden yüksek veya ona yakın düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu durum anestezi altındaki hastalarda ventilasyon şekline bağlı olarak intratorasik basınç artışından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda, entübasyondan 3-4 dakika önce uygulanan 1.5 mg/kg iv lidokainin laringoskopi ve entübasyona bağlı yanıtları baskıladığını saptadık. Ancak, lidokainin SKB ve OAB da önemli düşmelere yol açtığı ve morfine bağlı hipotansiyon ve bradikardiyi derinleştir-

diği dikkatimizi çekti. Lidokainin kalp üzerindeki elektrofizyolojik etkilerinin çoğunun direkt etki ile meydana geldiği bilinmektedir. Öte yandan lidokainin proplanalolün miyokard depresyonu yapıcı etkisini potansiyalize ettiği (5), beta blokürlerin ise karaciğer kan akımını azaltarak, lidokain metabolizmasını yavaşlattığı ve plazma lidokain konsantrasyonunda artışa yol açtığı bildirilmektedir (20). Bizim hastalarımızın tümü preoperatif evrede beta blokür tedavisi gören hastalar arasından seçilmişti. Bu nedenle hastalarımızda SKB ve OAB da görülen önemli düşmelerin miyokard depresyonuna bağlı olması olasıdır. Lidokainin oluşturduğu negatif inotropik etki hastalarımızda, laringoskopi ve endtübasyona bağlı hiperadrenerjik durum mevcut olduğundan kısmende olsa baskılanmış olabilir.

Sonuç olarak, KABG cerrahisinde, yüksek doz morfin-diazepam anestezisi uygulanan hastalarda, laringoskopi ve entübasyona bağlı sempatoadrenal yanıtın baskılanmasında lidokainin etkin olduğunu söyleyebiliriz. Bununla beraber, özellikle beta blokür kullanan hastalarda veya miyokardiyal rezervi az olanlarda lidokain kullanımının, ciddi miyokard depresyonu olasılığı nedeni ile sınırlı tutulmasının akılcı olacağını düşünürüz.

ÖZET

Bu klinik çalışma laringoskopi, trakeal entübasyon ve cilt insizyonuna bağlı hemodinamik yanıtların baskılanmasında intravenöz lidokainin etkinliğini saptamak amacı ile planlanmıştır. Elektif koroner arter bypass cerrahisi geçiren 18 hasta iki gruba ayrılmıştır : I. Grup, lidokain uygulanmayan kontrol grubunu, II. Grup ise entübasyondan önce 1.5 mg/kg iv lidokain uygulanan çalışma grubunu içermektedir. Anestezi yüksek doz morfin-diazepam ile sağlanmış olup, hastalar cerrahi girişim gününe kadar beta blokür almaya devam etmişlerdir.

Kontrol grubunda, lidokain uygulanan hastaların aksine, laringoskopi ve entübasyonu takiben kalp hızı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı, sistolik pulmoner arter basıncı, diastolik pulmoner arter basıncı, pulmoner kapiller wedge basınç ve myokard oksijen tüketimini yansıtan hız-basınç çarpımı ve üçlü indekste önemli artışlar olmuştur ($p < 0.05$). Ancak lidokain cilt insizyonuna bağlı kardiyovasküler yanıtları baskılamamıştır. Bu çalışmada, 1.5 mg/kg lidokainin sistolik kan basıncı ve ortalama kan basıncında önemli düşmeler oluşturduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, entübas-

yondan önce verilen lidokainin laringoskopi ve entübasyona bağlı kardiyovasküler yanıtları azalttığı, ancak özellikle beta blokür alan veya miyokard rezervi düşük hastalarda kardiyovasküler depresyona yol açabileceğini göstermektedir.

ABSTRACT

The effect of intravenous lidocaine on cardiovascular responses to laryngoscopy and tracheal intubation

This clinical study was designed to evaluate the effect of intravenous lidocaine in preventing hemodynamic responses to laryngoscopy, tracheal intubation and skin incision. Eighteen patients undergoing elective coronary artery bypass surgery were divided into two groups. Patients in Group I did not receive lidocaine (control group) while those in Group II were given 1.5 mg/kg of intravenous lidocaine prior to intubation. The patients were anesthetized with high doses of morphine-diazepam anesthesia and received beta blocking therapy until the day of surgery. Following laryngoscopy and tracheal intubation, patients in control group had significant ($p < 0.05$) increases in heart rate, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, systolic pulmonary arterial pressure, diastolic pulmonary arterial pressure, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary capillary wedge pressure, central venous pressure as well as rate-pressure product and triple index which reflect myocardial oxygen consumption compared with patients given lidocaine. In contrast to these findings, lidocaine did not depress cardiovascular responses to skin incision. In addition, 1.5 mg/kg of lidocaine produced marked decreases in systolic blood pressure and mean arterial pressure. These results demonstrated that lidocaine given before intubation attenuates cardiovascular responses to laryngoscopy and intubation, but can cause cardiovascular depression, especially in patients receiving beta blocking drug or critically ill patients with decreased myocardial reserve.

KAYNAKLAR

1. Abou-Madi MN, Keszler H, Yacoub O : A method for prevention of cardiovascular reactions to laryngoscopy and intubation. *Can Anaesth Soc J* 1975; 22 : 316.
2. Abou-Madi MN, Keszler H, Yacoub JM : Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24 : 12-9.

3. Arens JF, Benbow BP, Ochsner JL, Theard R : Morphine anesthesia for aorto coronary bypass procedures. *Anesth Analg* 1972; 51 : 901-9.
4. Bidwai AV, Bidwai VA, Rogers CR, Stanley TH : Blood pressure and pulse rate response to endotracheal extubation with and without prior injection of lidocaine. *Anesthesiology* 1979; 51 : 171-3.
5. Boudoulas H, Schaal SF, Lewis RP, Welch TG, DeGreen P, Kates RE : Negative inotropic effect of lidocaine in patients with coronary arterial disease and normal subjects. *Chest* 1977; 71 : 170-5.
6. Braunwald E : Control of myocardial oxygen consumption : physiologic and clinical considerations. *Am J Cardiol* 1971; 27 : 416-32.
7. Coriat P, Daloz M, Bousseau D, Fuscuardi J, Echter E, Viars P : Prevention of intraoperative myocardial ischemia during noncardiac surgery with intravenous nitroglycerin. *Anesthesiology* 1984; 61 : 193-6.
8. Denlinger JK, Ellison N, Omisky AJ : Effects of intratracheal lidocaine on circulatory responses to tracheal intubation. *Anesthesiology* 1974; 41 : 409-12.
9. Forbes AM, Dally FG : Acute hypertension during induction of anaesthesia and endotracheal intubation in normotensive man. *Br J Anaesth* 1970; 42 : 618-24.
10. Gefke K, Andersen LW, Friesel E : Lidocaine given intravenously as a suppressant of cough and laryngospasm in connection with extubation after tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27 : 111-2.
11. Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR : Lidocaine before endotracheal intubation : Intravenous or laryngotracheal?. *Anesthesiology* 1981; 55 : 578-81.
12. Himes RS, DiFazio CA, Burney RG : Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane. *Anesthesiology* 1977; 47 : 437-40.
13. Hoar PF, Nelson NT, Mangano DT, Bainton CR, Hickey RF : Adrenergic response to morphine-diazepam anesthesia for myocardial revascularization. *Anesth Analg* 1981; 60 : 406-11.
14. Kasten GW, Owans E : Evaluation of lidocaine as an adjunct to fentanyl anesthesia for coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1986; 65 : 511-5.
15. Katz RL, Bigger JT Jr : Cardiac arrhythmias during anesthesia and operation. *Anesthesiology* 1970; 33 : 193-213.

16. Kistner JR, Jr Miller ED, Lake CL, Jr Ross WT : Indices of myocardial oxygenation during coronary artery revascularization in man with morphine versus halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1979; 50 : 324-30.
17. Knight PR, Kroll DA, Nahrwold ML, Denlinger JK, Kirsh MK, Welter LO, Hill AG, Cohen PJ, Ronfeld RA : Comparison of cardiovascular responses to anesthesia and operation when intravenous lidocaine or morphine sulfate is used as adjunct to diazepam-nitrous oxide anesthesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 1980; 59 : 130-9.
18. Moffit EA, Sethna D, Bussel JA, Raymond M, Matloff JM, Gray RJ : Myocardial metabolism and hemodynamic responses to halothane or morphine anesthesia for coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1982; 61 : 979-85.
19. Moffit EA, Scovil JE, Barker RA, Imrie DD, Glenn JJ, Cousins CL, Sullivan JA, Kinley CE : The effects of nitrous oxide on myocardial metabolism and hemodynamics during fentanyl or enflurane anesthesia in patients with coronary disease. *Anesth Analg* 1984; 63 : 1071-5.
20. Nies AS, Shand DG, Wilkinson GR : Altered hepatic blood flow and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1 : 135-55.
21. Prys-Roberts C, Greene LT, Maloche R, Foex P : Studies of anaesthesia in relation to hypertension II : hemodynamic consequences of induction and endotracheal intubation. *Br J Anaesth* 1971; 43 : 531-47.
22. Skabe T, Mackawa T, Ishikawa T, Takeshita H : The effects of lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to the electroencephalogram. *Anesthesiology* 1974; 40 : 433-41.
23. Stoelting RK : Circulatory response to laryngoscopy and tracheal intubation with or without prior oropharyngeal viscous lidocaine. *Anesth Analg* 1977; 56 : 618-21.
24. Sutherland AD, Williams RT : Cardiovascular responses and lidocaine absorption in fiberoptic-assisted awake intubation. *Anesth Analg* 1986; 65 : 389-91.

25. Thomson IR, Mutch WA, Culligan JD : Failure of intravenous nitroglycerine to prevent intraoperative myocardial ischemia during fentanyl-pancuronium anesthesia. *Anesthesiology* 1984; 61 : 385-93.
26. Yukioka, H, Yoshimato N, Nishimura K, Fujimori M : Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg* 1985; 64 : 1189-92.

AKCİĞER KANSERLERİNİN SİTOLOJİK ÖZELLİKLERİ*

Bülent Mızrak*

Salim Güngör**

Cemil Ekinci***

Hüseyin Üstün****

Akciğer kanseri, günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Artan sigara kullanımıyla birlikte kadınlarda da sık olarak izlenmeye başlanan bu tümörlerde tek umut karsinogenlerin eliminasyonu ve eğer mümkünse hastalığın erken devrede teşhis edilmesidir. Bu amaçla kullanılan tanı yöntemleri; radyolojik inceleme, bronkoskopi ve sitolojik incelemedir, bu yöntemlerin herbirinin avantaj ve dezavantajları vardır (10). Sitolojik inceleme yöntemleriyle malignitelerin tanınabilmesi ve altgruplara ayrılabilmesi mümkündür, ancak bunun için materyalin uygun bir şekilde alınması ve yayma preparat hazırlanması, öte yandan da deneyimli ve dikkatli gözlemcilerin bulunması gerekmektedir (1,6,7,8,10,11,14,15).

Akciğer kanserlerinin sitolojik olarak tanınmasında bazı sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Bunlardan ilki, bazı benign süreçlerde malign izlenimi verebilecek hücrelerin görülmesi veya bazı malign olaylardaki tümöral hücrelerin benign hücrelerle karışabilmesidir. İkinci husus ise, malign hücreleri kesin olarak altgruplara ayırmaktır (1,6,7,8,10).

Bu çalışmada A.Ü.T.F. Patoloji anabilim dalında 18 aylık bir süre içinde incelenen akciğere ait 1504 sitolojik preparat değerlendirilerek balgam, bronş lavajı ve fırçalama örneklerinde izlenen akciğer kanserlerinin sitolojik özellikleri saptanmış, bunlardan histolojik örnekleri bulunanlar da değerlendirilerek korrelasyon hesaplanmış, tüm bulgular literatür verileriyle karşılaştırılmış, elde edilen sonuçlara dayanarak ayırıcı tanıya yardımcı olacak özellikler saptanmaya çalışılmıştır.

* A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

*** A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

**** A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

* Bu çalışma Türk Kanser Araştırma ve Savaş Vakfı'nca desteklenmiştir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya temel alınan vakalar Mayıs 1986 - Ekim 1987 tarihleri arasında A.Ü.T.F. Patoloji anabilim dalına gönderilmiş olan, akciğere ait sitolojik materyallerdir. Onsekiz aylık bir süre içinde incelenen balgam, bronş lavajı ve bronş fırçalama örneklerinden malignite tanısı verilenler incelenmiştir. Bunlardan histolojik kesitleri de bulunanlar korrelasyon yönünden değerlendirilmiştir. Hem balgam örneği hem de bronş lavajı bulunan malignite vakaları tek vaka şeklinde kabul edilmiştir. Vakalara ait klinik bilgiler patoloji istem formlarından elde edilmiştir. Aynı süre içinde, patolojiye gelen materyallerin kaydının incelenmesiyle, aynı hastaların biyopsi örneği ve/veya ameliyat materyali bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Malignite tanısı verilen vakaların dışında kalan vakaların klinik akıbetleri öğrenilememiştir.

Toplam 1504 sitolojik materyalden 154'ünde malignite tanısı verilmiştir. Ayrıca 15 vakada doku kesitlerinde tümör olmasına rağmen sitolojik olarak tümör izlenememiştir. Öte yandan seriye katılmayan 12 vakanın ne sitolojik ne de histolojik preparatlarında tümör gözlenmemiştir.

Doku kesitlerinin hepsi hematoksilin-eozin boyalı kesitlerle değerlendirilmiştir. Balgamlardan hazırlanan yayma preparatlar Papanicolau tekniğiyle boyanmış, lavajlardan hazırlanan yaymaların büyük kısmı da gene aynı teknikle boyanmış olup bir kısmında ilaveten May-Grünwald-Giemsma tekniğiyle boyanmış preparatlar da mevcuttur. Bronş fırçalama örnekleri ise genellikle sadece May-Grünwald-Giemsma ile boyanmış yaymalar içermektedir.

BULGULAR

Toplam 18 aylık bir sürede Patoloji anabilim dalına gelen, akciğere ait 1504 sitolojik materyale verilen tanılar Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 2'de karsinom vakalarının tiplere ve materyalin alınma şekline göre dağılımı gösterilmiştir. Tablo 3'de vakaların cinsiyetlerine göre dağılımı, Tablo 4'de ise yaş gruplarına göre dağılımı görülmekte-

dir. Tablo 5'de yalnız sitolojik preparatı bulunanlar ile ilaveten doku kesitleri de bulunanlar, alınma şekillerine göre verilmiştir. Tablo 6'da tümör pozitif çıkan vakaların sitolojik ve histolojik olarak farklı sonuçlarına ve tiplerine göre dağılımı bulunmaktadır. Tümörü tiplendirmede sitoloji ile histolojinin korrelasyonu Tablo 7'de gösterilmiştir. Tablo 8'de sitolojik örnek alınma sayısı ile tümör pozitif çıkması arasındaki ilişki görülmektedir. Tablolar incelendiğinde tümörlerin dört ana kategori halinde değerlendirildiği izlenmektedir. Adenokarsinom başlığı altında papiller ve bronkioloalveoler karsinomlar da bulunmaktadır (Bir tane papiller ve sekiz tane bronkioloalveoler karsinom olmak üzere). Büyük hücreli anabaşlığı altında bir adet «large cell» ile bir adet «giant cell» karsinom değerlendirilmiştir.

Yassı hücreli karsinomda balgamın değerlendirilmesinde preparat zemini granüler nekrotik bir nitelik gösterir. Hücreler genellikle tek tek durmasına karşın gevşek kümeler de bulunabilir. Hücreler oldukça değişik şekil ve boyutlarda olabilir (Resim 1 ve 2). Uzun, in-

Tablo 1 : Belirlenen süre içinde incelenen sitolojik materyalin alınma şekilleri ve vakaların tanı gruplarına göre dağılımı

	Balgam	Lavaj	Balgam-Lavaj	Fırçalama	Toplam Vaka
Class II	875	425	10	25	1335
Class III	12	3	0	0	15
Class IV	4	2	0	0	6
Class V	74	57	13	4	148
Toplam	965	487	23	29	1504

Tablo 2 : Karsinom vakalarının histopatolojik tiplere göre dağılımı

	D O K U							
	Balgam	Lavaj	Balgam - Lavaj	Fırçalama	Toplam	Biyopsi	Ame-liyat	Toplam
Yassı hücreli ca	45	40	8	4	97	38	10	48
Adeno ca	20	8	4	0	32	7	1	8
Küçük hücreli ca	12	10	1	0	23	9	2	11
Büyük hücreli ca	1	1	0	0	2	0	1	1
Toplam	78	59	13	4	154	54	14	68*

* Toplam 70 tane doku örneğinin ikisinde tümör bulunmamaktadır.

Tablo 3 : Vakaların cinsiyetlerine göre dağılımı (Sitoloji negatif vakalar dahil)

	Erkek	Kadın	Toplam
Yassı hücreli ca	94	15	109
Adenokarsinom	26	7	33
Küçük hücreli ca	23	2	25
Büyük hücreli ca	2	0	2
Toplam	145	24	169

Tablo 4 : Vakaların yaş gruplarına göre dağılımı

	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	Toplam
Yassı hücreli ca	2	9	12	42	34	9	1	109
Adenokarsinom	0	5	3	14	8	3	0	33
Küçük hücreli ca	0	0	1	13	11	0	0	25
Büyük hücreli ca	0	0	0	1	1	0	0	2
Toplam	2	14	16	70	54	12	1	169

Tablo 5 : Malignite vakalarının alınma şekli, histolojik kesitlerinin varlığına göre dağılımı

	Balgam -				Toplam	Biyopsi	Ameliyat
	Balgam	Lavaaj	Lavaaj	Fırçalama			
Sitolojik preparat	57	28	10	4	99	0	0
Sitolojik / Histolojik	29	38	3	0	70	54	16
Toplam	86	66	13	4	169	54	16

Tablo 6 : Tümör pozitif çıkan vakaların sitolojik ve histolojik olarak dağılımı

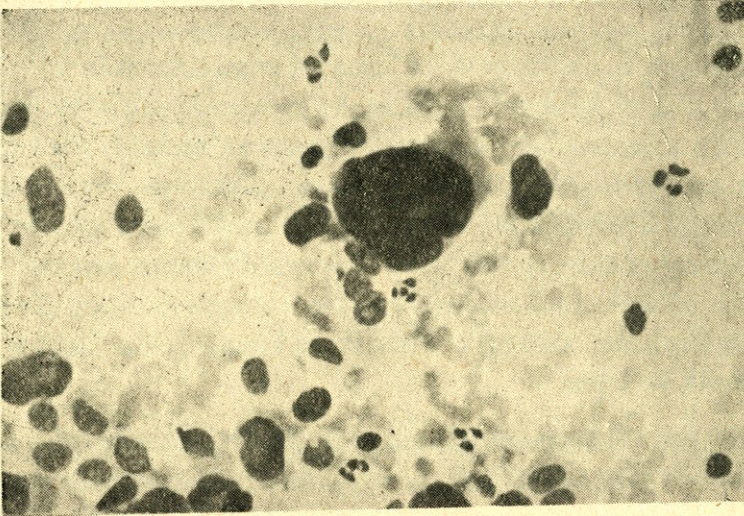
	Yassı Hücreli ca	Adenoca	Küçük Hücreli ca	Büyük Hücreli ca	Toplam
Sitoloji-Histoloji pozitif olan vakalar	36	7	9	1	53
Sitoloji negatif, histoloji pozitif olan vakalar	12	1	2	0	15
Sitoloji pozitif, histoloji negatif olan vakalar	2	0	0	0	2
Sadece sitolojisi olan ve pozitif çıkan vakalar	59	25	14	1	99
Toplam	109	33	25	2	169

Tablo 7 : Tümör pozitif çıkan vakalarda sitolojik ve histolojik tiplendirmede korrelasyon

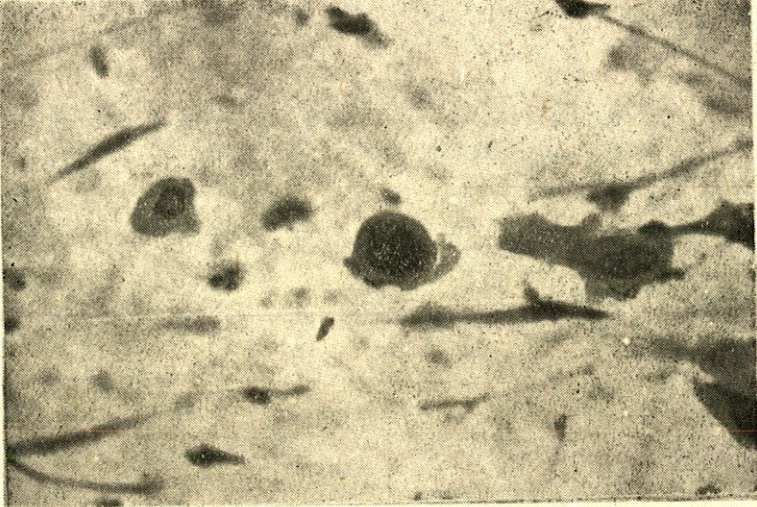
	SİTOLOJİ TANILAR					Sitolojik tiplendirme doğruluk oranı
	Yassı Hücreli ca	Adenoca	Küçük Hücreli ca	Büyük Hücreli ca	Spesifiye edilmeyen	
Yassı Hücreli ca	33	0	0	0	3	% 91
Adenoca	1	5	0	0	1	% 71
Küçük Hücreli ca	0	0	8	0	1	% 88
Büyük Hücreli ca	0	0	0	1	0	%100
Toplam	34	5	8	1	5	% 88

Tablo 8 : Sitolojik inceleme yapılan vakalarda örnek alınma sayısı ve tümör pozitif çıkan vakalar

Alınan Örnek Sayısı	Bütün Vakalar	Tümör Pozitif Çıkanlar	Oranı (%)
1 kez örnek alınanlar	1215	125	10,2
2 kez örnek alınanlar	92	12	13,4
3 kez ve daha fazla	189	17	8,9
Toplam	1504	154	



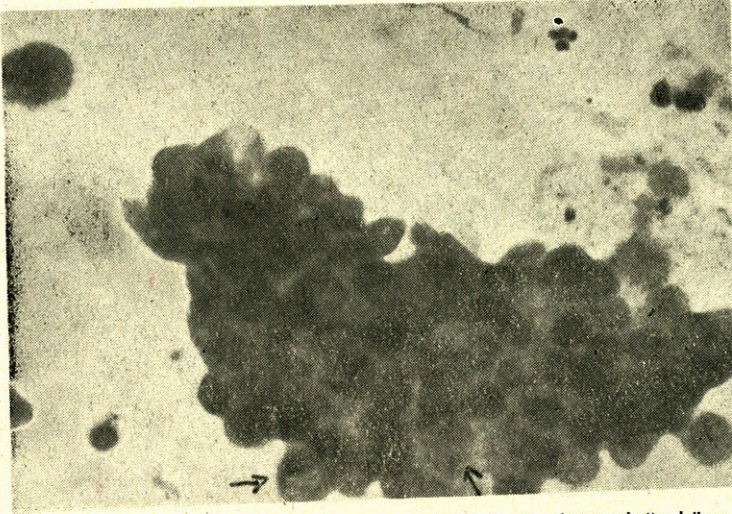
Resim 1 : Yassı hücreli karsinom. Kirli bir zeminde yeralan, tek tek duran, keskin sınırlı tümör hücreleri. Sitoplazmanın uzayıp gittiği görülüyor (ok) (Balgam, Papanicolau, 250 x)



Resim 2 : Yassı hücreli karsinom. Tek tek duran tümör hücrelerinde pleomorfik ve hiperkromatik nukleuslar izleniyor (Balgam, Papanicolau, 250 x)

ce iğsi şekilde kanser hücreleri «fiber cell» oldukça karakteristiktir. Hücre sınırları keskin hudutlu ve belirgindir. Sitoplazma keratin içerir ve parlak koyu orangofil renktedir. Nukleus/sitoplazma oranı değişik olabilir, büyük nukleuslar yanı sıra piknotik ve küçük nukleuslar da görülebilir. Pleomorfik nukleuslu hücrelerde kaba ve koyu orangofil renktedir. Nukleus/sitoplazma oranı değişik olabilir, büyük nukleuslar yanı sıra piknotik ve küçük nukleuslar da görülebilir. Pleomorfik nukleuslu hücrelerde kaba ve koyu kromatin izlenir, buna «india ink» çini mürekkebi forünüm de denilmektedir. Nadiren mitoz gözlenebilir. Lavajlardaki tümöral hücrelerin sitolojik görünümü biraz daha farklıdır. Zemin kirli olabileceği gibi temiz de olabilir, hücre kümelenmesi izlenebilir, sitoplazma oranjofil veya pembe renktedir (Papanicolau boyası ile). May-Grünwald-Giemsa boyasıyla sitoplazma cam göbeği mavi renkte boyanır. Lavajda nükleer plemorfizm daha az belirgindir, kromatin gene koyu boyanmakla birlikte granüller bir nitelik sergiler.

Sadece adenokarsinom denilen ve herhangi bir altgruba ayrılmayan vakalarda balgamda büyük, yuvarlak ve bazen poligonal hücre kümeleri izlenir. Preparat zemini genellikle temizdir. Kümeler süperimpoze olmuş hücrelerden oluşmuştur (Resim 3). Bu kümelerdeki

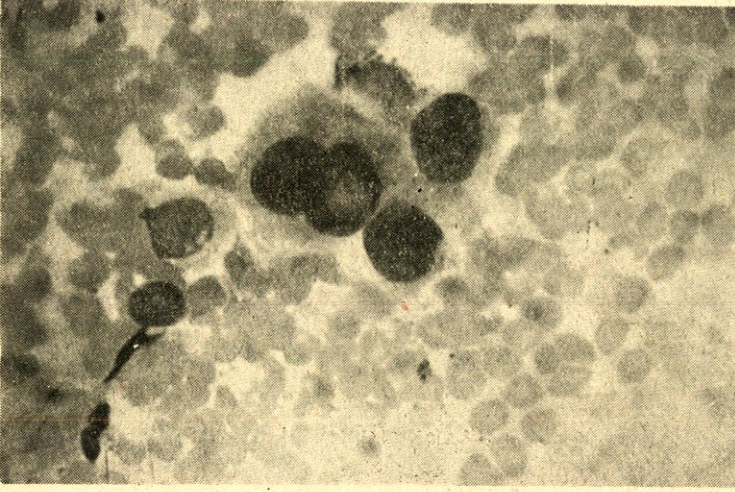


Resim 3 : Adenokarsinom. Süperimpoze olmuş hücrelerin oluşturduğu hücre kümesi izleniyor. Hücrelerin bazısında nukleoller seçilebiliyor (ok) (Balgam, May-Grünwald-Giemsa, 250 x)

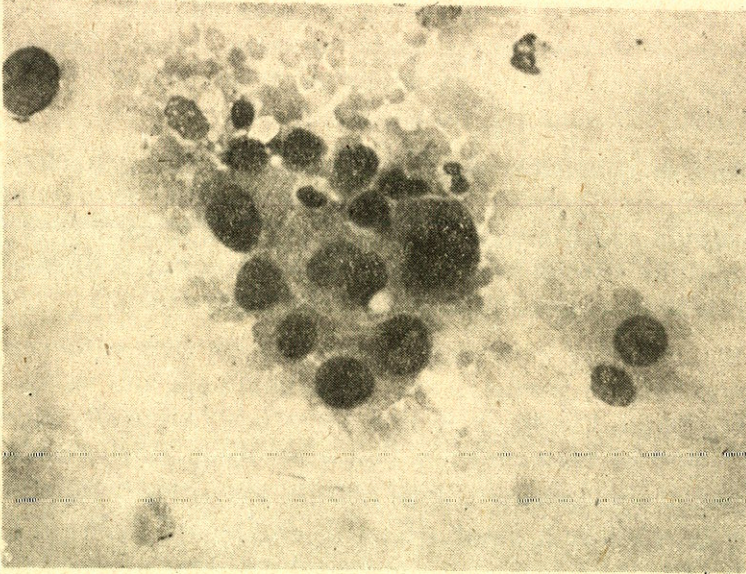
hücreler oldukça üniform bir yapı gösterirler, ancak tek tek duran tümör hücrelerinin daha pleomorfik oldukları dikkati çeker. Sitoplazma soluk boyanır. Nukleus veziküler görünümündedir, nukleer membran incedir ve hücrelerde nukleoller belirgin olabilir. Lavaj yaymalarında sitoplazmanın daha geniş olması ve nukleusun daha açık seçilmesi dışında fazla bir değişiklik yoktur.

Papiller adenokarsinom vakasında papiller kümeler oluşan hücre kümeleri görülür. Bu hücrelerin arasında psammom cisimcikleri tarzında kalsifikasyon bulunur, yanısıra intranükleer inklüzyon saptanabilir (Resim 4). Diğer özellikler bakımından, salt adenokarsinom denilen vakalarla aynı özellikleri gösterir.

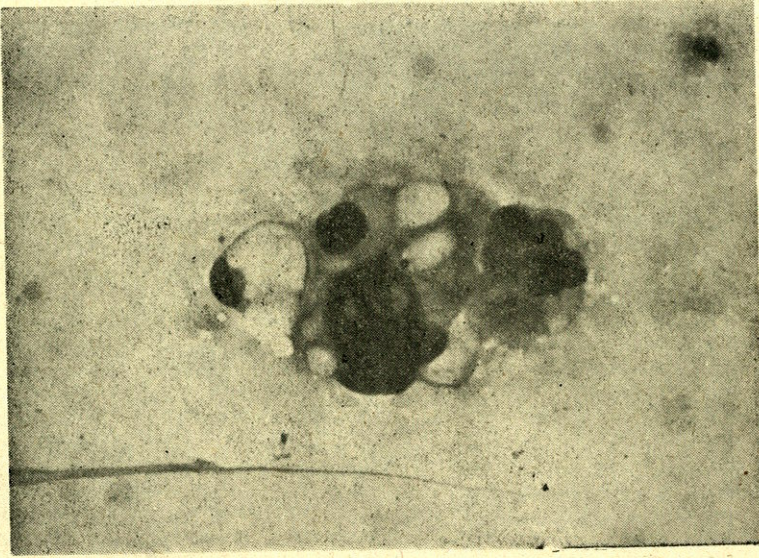
Bronkioloalveoler karsinoma gelince; en iyi tanı verilecek sitolojik materyal balgam yaymalarıdır. Genellikle değişken sayıda ve bazen çok miktarda, küçük, iyi sınırlı, yuvarlak veya oval, süperimpoze olmuş hücre kümeleri izlenir. Soluk bazofilik sitoplazmada bazen geniş vakuoller ile fagosite edilmiş nötrofil lökositler bulunabilir (Resim 5,6 ve 7). Nükleer kromatin düzenli dağılmıştır, belirgin nukleoller içerirler. Binükleer formlar izlenebilir. Kümeler içindeki hücreler, adenokarsinomdakine göre daha pleomorfiktir. Daha az diferansiye formlarında kümeler daha az kohezivdir.



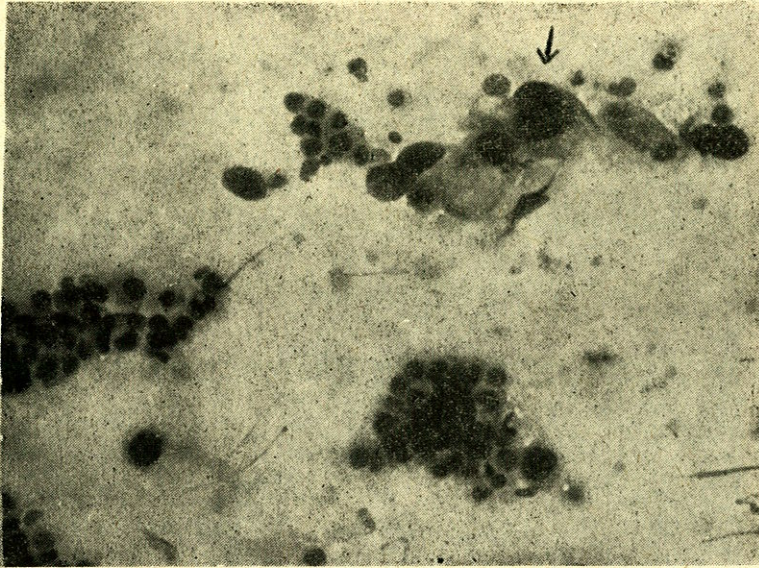
Resim 4 : Papiller adenokarsinom. Hücrenin birinde intranükleer inklüzyon dikkati çekiyor (Lavaj, May-Grünwald-Giems, 400 x)



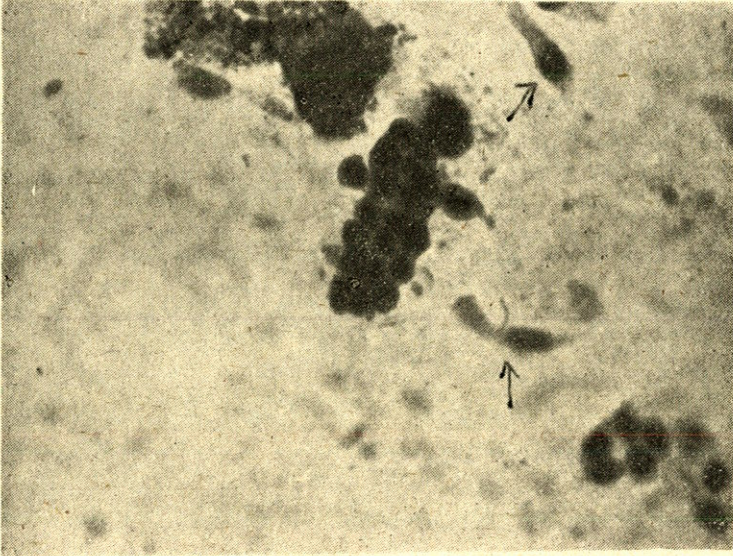
Resim 5 : Bronkioloalveoler karsinom. Genişçe sitoplazmalı hücrelerde nukleusların farklı büyüklükte olduğu ve ortadaki hücrede binükleer yapı bulunduğu dikkati çekiyor (Lavaj, May-Grünwald-Giems, 250 x)



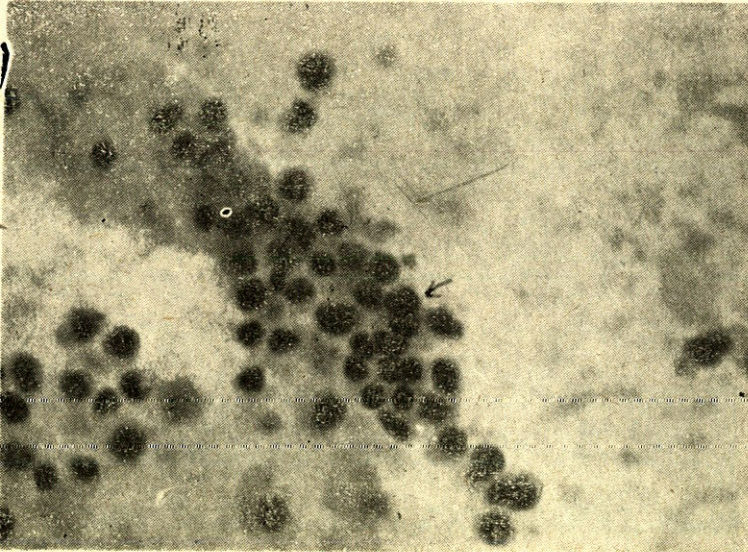
Resim 6 : Bronkioloalveoler karsinom. Sitoplazmalarında geniş vakuoller bulunan hücre kümeleri izleniyor (Lavaj, May-Grünwald-Giemsma, 250 x)



Resim 7 : Bronkioloalveoler karsinom. Hücrelerde belirgin büyüklük farkları görülüyor. Dev nukleuslar dikkati çekiyor (ok) (Lavaj, May-Grünwald-Giemsma, 100 x)



Resim 8 : Küçük hücreli karsinom. Hücrelerin sıkı küme oluşturduğu görülüyor. Ayrıca bronş epitel hücreleri izleniyor (ok) (Lavaj, Papanicolau, 400 x)



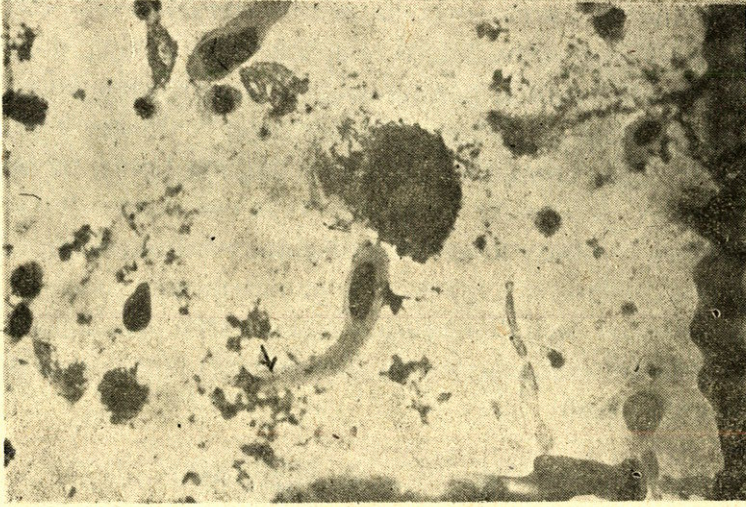
Resim 9 : Küçük hücreli karsinom. Küme halinde tümör hücreleri izleniyor. Nükleer molding dikkati çekiyor (ok) (Lavaj, Papanicolau, 400 x)

Küçük hücreli karsinomda balgam materyallerinde değişik boyutta, lenfositlerden daha büyük, tek tek veya gevşek düzenlenmiş kümeler tarzında hücreler dökülmüştür. Buna karşılık bronş lavaj ve aspiratlarında daha sıkı hücre kümeleri izlenir (Resim 8 ve 9). Nisbeten büyük, hiperkromatik nükleuslar dağınık nokta tarzında kromatine sahiptir. Sitoplazma ya yoktur veya çok dardır. Bazen nükleusların birbiri üzerinde kenar oluşturması, yani «molding» görülür. Bazen de nükleuslar yassı hücreli karsinomdaki gibi piknotik olabilir. Materyalin alınma biçimine bakılmaksızın bütün örneklerde nükleer parçalanmaya sık rastlanır; bu da leke ve çizgi tarzında dağınık materyal şeklinde izlenir.



Resim 10 : «Large cell» karsinom. Gevşek bir küme oluşturan, genişçe sitoplazmalı tümör hücreleri izleniyor. Mitoz görülüyor (ok) (Lavaj, May-Grünwald-Giemsa, 250 x)

«Large cell» karsinomda düzensiz, dağınık küçük kümeler veya tek tek hücreler şeklinde bir görünüm vardır (Resim 10). Hücreler oldukça pleomorfiktir, azdan orta miktara değişen soluk amfofilik sitoplazmada ince vakuoller bulunabilir. Düzensiz nükleer membran görülür, kromatin kaba granülerdir, belirgin bir nükleol izlenebilir. Mitoz bulunabilir.



Resim 11 : «Giant cell» karsinom. Dar sitoplazmalı, dev nükleuslu tümör hücresi izleniyor (Lavaj, May-Grünwald-Giems, 250 x)

«Giant cell» karsinom yaymasında tek tek duran, çok büyük, sıklıkla mültinükleer ve dev nükleuslu hücreler görülür (Resim II). Nükleer membran belirgindir, makronükleoller izlenebilir. Kromatin kaba kümeler şeklindedir. Granüler olan sitoplazma yer yer ince vakuollerdir. Sitoplazmasında fagositik materyal bulunabilir.

Yöntemin spesifite ve sensitivitesinin hesaplanmasına gelince; seride bulunan 15 vakada dokuda tümör bulunup sitolojik olarak tümör bulunmamaktadır ve false negatif kabul edilebilir. (Ancak bu yaymaların yeniden gözden geçirilmesinde hiçbirinde tümöral hücre bulunmamıştır, yani bir gözlemci hatası söz konusu değildir). Seriyeye katılmamış olan 12 vakada ne doku ne de sitolojik preparatlarda tümör gözlenmemiştir, bunları da negatif kabul edebiliriz. Öte yandan 2 vakaya sitolojik olarak malign denilmiş, ancak doku örneğinde tümör bulunmamıştır, bunları da false pozitif kabul edebiliriz; ancak bu preparatların yeniden değerlendirilmesinde kesinkes malignite kriterleri gösteren hücreler bulunmuştur, ayrıca bu vakalarda klinik olarak kuvvetle malignite düşünüldüğü için false pozitif kabul etmemek gerekmektedir. Olayın açıklanması dokuların uygunsuz yerlerden ve yetersiz miktarda alınmasıyla yapılabilir. Böylece :

$$\text{Sensitifite} : \frac{\text{negatif}}{\text{negatif} + \text{false pozitif}} : \frac{12}{12+0} \times 100 : \% 100 \text{ olur.}$$

$$\text{Sensitivite} : \frac{\text{pozitif}}{\text{pozitif} + \text{false negatif}} : \frac{12}{53+15} \times 100 : \% 77 \text{ olur.}$$

TARTIŞMA

Önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelen akciğer kanseriyle mücadelede erken tanının belirgin bir yeri vardır, bunu sağlamak için radyolojik inceleme, bronkoskopi ve sitolojik incelemenin kombine bir şekilde kullanılması en iyi sonuçları vermektedir (10). Balgamla gelen hücreler, tümörün büyük bronşlara en yakın kısımlarından ve tümör hücrelerinin en gevşek bağlı olduğu kısımlardan dökülür, böylece nekrotik hücreler sahaya egemen olabilir. Bronş lavajı ve fırçalama örneklerinde ise tümörün nekroze kısımları yanı sıra aktif bölgelerinden de hücreler gelir; böylece nekroz olmadığından hücrelerde dejenerasyon ve piknozis gibi «tanısal» artefaktlar görülmez (8,10). Balgam incelenirken öncelikle iyi bir örnek olmasına dikkat edilmelidir, bu nedenle tükürkten ayrımı yapılmalıdır. Burada en iyi kriter, balgam yaymasında alveoler makrofajların varlığıdır.

Seriye bakılacak olursa, en büyük tümör grubunu yassı hücreli karsinomun oluşturduğu görülmektedir ve bu da literatür verileriyle uyum göstermektedir; sitohistolojik korrelasyon ise % 91'dir, bu oran diğer gruplardan yüksek olup gene literatür verileri ile uyumludur (1,6,16,17). Yassı hücreli karsinomda hücrelerin tek tek düşme eğilimi vardır, ancak bronş fırçalama ve lavaj örneklerinde kümeler oluşabilir; öte yandan az diferansiye bir yassı hücreli karsinomda balgamda da kümeler izlenebilir. Bu durumda az diferansiye adenokarsinom ile ayırım güç olabilir ve sitolojik preparatların dikkatli bir şekilde taranarak tanısal olan hücrelerin aranması gerekmektedir (1, 6,7).

Mevcut seride adenokarsinom tanısı alan vakalarda sitohistolojik korrelasyon % 71 hesaplanmıştır ve serideki en düşük oranı temsil etmektedir, bu bulgu da literatür verileriyle uyum göstermektedir (1,

6,16,17). Adenokarsinomlarda balgam örnekleri ile bronş lavaajı ve fırçalamalarında çok fazla değişiklik gözlenmeyip hücrelerin daha büyük olmaları ve sitoplazmanın daha iyi korunması balgamdaki görünümünden farklılığı teşkil etmektedir. Bu grup içinde görülen bir adet papiller adenokarsinoma gelince; papiller karsinomlarda psammom cisimcikleri ve intranükleer inklüzyon mevcudiyeti iyi bilinen bir özelliktir, tümör primer olabileceği gibi, over, tiroid veya endometriyum gibi bir odaktan metastaz olasılığının da düşünülmesi gerekir (4, 8).

Bronkioloalveoler karsinom grubundaki sekiz vakanın üçünde doku kesitleri de bulunmaktadır, bunlar normal akciğer yapısını hatırlatacak bir görünüme sahiptir. İki vakada mukus salgılanma belirtisi göze çarpmıyordu. Bronkioloalveoler karsinomların heterojen bir grup olduğu söylenmektedir (4). Mukus salgılamayan tümörlerde ve çapı üç cm. den küçük olanlarda daha iyi bir gidiş gözlenmektedir. Bu grubun sitolojik olarak tanınmasında bazı yazarlar yüksek oranlar bildirirken (14), bir kısmı ise düşük oranda tannabildiklerini söylemektedir (8). Bizim serimizde izlenen sekiz vaka tümörlerin % 4,7'sini oluşturmaktadır. Literatür incelendiğinde birçok araştırmacının sınıflamada bronkioloalveoler karsinomu ayrı bir antite halinde değerlendirmedikleri dikkati çekmektedir (1,6,11,16,17). Ayırıcı tanıda önemli sorunlardan birisi, astım, bronşiektazi gibi benign bazı lezyonlarda dökülen hücrelerin tümör sanılmasıdır; öte yandan adenokarsinom ile ayırıda güç olabilir (6,8,14). Burada önemli kriterler şunlardır. Yaymada papiller kümelerin sık olarak izlenmesi, nukleuslarda katlanma ve çentik bulunabilmesi, dev hücrelerin gözlenmesi, sitoplazmanın geniş olması ve vakuoller bulundurabilmesi, nukleolün çok belirgin olmaması bronkioloalveoler karsinom lehinedir.

Küçük hücreli karsinomda sitohistolojik korrelasyon % 88 bulunmuştur. Balgamda bu karsinomun hücreleri gevşek olarak dizelenmiş halde izlenirken lavaaj ve fırçalama örneklerinde daha sıkı kümeler yapması dikkat çekicidir. Balgam örneklerinde tümör hücrelerinin mukus içinde ardarda sıralanmış tarzda bulunabileceği gözden uzak tutulmamalıdır. Az diferansiye yassı hücreli karsinom ile ayırıda şu özelliklere bakılmalıdır (10) : Yassı hücreli karsinomda hücreler daha hacimlidir, nukleusları daha düzensizdir ve kromatini de küçük

hücreli karsinomdakinin aksine nonhomojendir. Küçük hücreli karsinomun alttiplere ayrılmasının herhangi bir prognostik önemi olmadığı bildirilmektedir (4). Bu çalışmada da sitolojik olarak alttiplere ayırma yoluna gidilmemiştir.

Küçük hücreli karsinomda hücreler, tecrübesiz bir gözlemcinin gözünden kolayca kaçabilir, ancak bir kere görüldükten sonra tanı konulması kolaydır, bu da cerrahi tedavi gerektirmeyen bu hastalıkta oldukça önemlidir (10). Ayırıcı tanıda, bronş mukozasında bazal hücre hiperplazisi ile yüksek grade'li maligniteler de gözönünde tutulmalıdır (2,6,8,10). Ancak hücrelerin dizilimi, kromatin yapısı ve hasta yaş grubu dikkate alındığı zaman, ayırım kolayca yapılır.

Seride bulunan bir adet «large cell» karsinom, bazı yazarlarca tam tanımlanamayan antitelerin konulduğu bir «çöp sepetidir» (10). Gerçekten bu tümörün sitolojik özellikleri, az diferansiye yassı hücreli bir karsinom ile adenokarsinom arasında yer almaktadır. Bir vaka halinde izlenen «giant cell» karsinom ise spesifik bir antite olarak kabul edilmekte ve sitolojik olarak tanı konabileceği bildirilmektedir (3,5). Prognozu çok kötü olan bu antite, primer akciğer karsinomlarından bronkioloalveoler karsinoma benzeyebilir, ancak dikkatli bir değerlendirme ile yaymada bronkioloalveoler karsinom özellikleri gösteren diğer hücreler bulunabilir.

Akciğer maligniteleriyle ilgili literatürler incelendiğinde, malign lenfomaların da sitolojik olarak tannabildiği gözlenmektedir (12,13). Seride böyle bir vaka bulunmamaktadır. Ancak ayırıcı tanıda hatırd tutulmalı ve lenfoma hücrelerinin tek tek düşeceği bilinmelidir.

Tartışmada diğer bir husus, akciğerin metastatik bir maligniteyle ilgilidir. Özellikle adenokarsinomların birçoğunda salt Histolojik ve sitolojik özelliklere dayanarak primer veya sekonder olduğuna karar verilemez (4,6,8). Bu nedenle klinik bilgilerin yetersiz kaldığı vakalarımızda da bu şekilde bir ayırım yapılmamıştır. Aynı şekilde, klinik takip yetersizliği nedeniyle malignite tanısı verilmeyen 1335 vakanın sonraki durumu bilinmemektedir. Literatürde tümör hücrelerinde uzamış nukleusların bulunmasının kolon karsinom metastazını, hücrelerin tek tek durmaya eğilimli olmasının meme karsinom metastazını düşündürmesi gerektiği bildirilmektedir (9).

Mevcut serideki sensitivite ve spesifite oranlarına bakıldığında literatür verilerine yakın oldukları görülmektedir (16,17). Gene sitolojik korrelasyon oranları da yassı hücreli karsinomda yüksek, adenokarsinomlarda düşük olarak literatür verileriyle benzeşmektedir (16,17).

Sonuç olarak, akciğer karsinomunda erken tanıya gitmek için yüksek risk gruplarında sitolojik incelemenin ilkin balgam incelemesi, daha seçilmiş vakalarda lavaj ve fırçalama yöntemleri ile gerçekleştirilmesi ve tümörlerin alttiplere ayrılması büyük oranda mümkündür. Bunun için uygun materyal alınması sağlanmalı ve yayma preparatlar dikkatle taranarak sitolojik kriterlere göre değerlendirilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Bu çalışmada onsekiz aylık bir süre içinde incelenen, akciğere ait 1504 adet sitolojik materyal değerlendirilmiştir. Materyalin 965'i balgam, 487'si lavaj, 29'u fırçalamalara ait yaymalar olup 23 vakada hem balgam hem de lavajlara ait yaymalar mevcuttur. Ayrıca 15 vakada sitolojik olarak tümör bulunmamasına rağmen dokuda tümör izlenmektedir ve hepsi yassı hücreli karsinom tanısı almıştır. Seride 154 adet sitolojik malignite tanısı, 169 adet toplam malignite tanısı bulunmaktadır. İki vakada sitolojide malign denilmiş, ancak biyopside tümör saptanmamıştır. Vakaların 145'i erkek, 24'ü kadındır. Altıncı ve yedinci dekaddaki vakalar seride çoğunluğu oluşturmaktadır. Akciğer karsinomlarının tanısında ve altgruplara ayrılmasında sitolojik incelemenin değeri tartışılmış, sitolojik özellikler ve ayırıcı tanı kriterleri belirtilmiştir. Sonuç olarak bu yöntemin yararlı olduğu kanısına varılmıştır.

SUMMARY

Cytologic Features of Lung Cancers

In this study we evaluated 1504 pulmonary cytologic slides observed during an eighteen months' period. There were 965 sputum specimens, 487 bronchial washings, 29 bronchial brushings, and 23 cases having both sputum specimens and bronchial washings. In addition, 15

cases were cytologic ally diagnosed as benign despite the fact that histologic slides of these cases showed cancer, and all of them being squamous cell carcinoma. In this series there are 154 cytologic diagnoses of cancer and 169 total cases of malignancy. Using cytologic examination two cases were reported as malignant, but their tissue specimens did not have cancer. There were 145 male and 24 female patients. Most of the patients were in sixth and seventh decades. We discussed the value of the cytologic examination to diagnose and to determine the specific subtype of lung cancer, and we expressed the cytologic features of each subtype and criteria important in differential diagnosis. Finally we concluded that cytologic examination in the diagnosis of lung cancer is beneficial.

LİTERATÜR

1. Bedrossian CWM, Rybka DL : Bronchial brushing during fiberoptic bronchoscopy for the cytodiagnosis of lung cancer; *Acta Cytol*; 20 : 446-453, 1976.
2. Bell WR, Jonston WW, Bigner SH : Cytologic diagnosis of occult small-cell undifferentiated carcinoma of the lung; *Acta Cytol*; 26 : 73-77, 1982.
3. Broderick PA, Corvese NL et al : Giant cell carcinoma of lung : A cytologic evaluation; *Acta Cytol*; 19 : 225-230, 1975.
4. Carter D, Eggleston JC : Tumors of the lower respiratory tract, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1980.
5. Craig ID, Desrosiers P, Lefcoe MS : Giant cell carcinoma of the lung. A cytologic study; *Acta Cytol*; 27 : 293-298, 1983.
6. Erozan YS, Frost JK : Cytopathologic diagnosis of lung cancer. In lung cancer, pp 113-123, 2nd edition, Grune-Stratton, 1983.
7. Gagneten CB, Geller CE, Saenz MD : Diagnosis of bronchogenic carcinoma through the cytologic examination of sputum, with special reference to tumor typing; *Acta Cytol*; 20 : 530-536, 1976.
9. Kern WH, Schweizer CW : Sputum cytology of metastatic carcinoma of the lung; *Acta Cytol*; 20 : 514-520, 1976.
10. Koss LG : Diagnostic cytology and its histopathologic bases, 3rd edition, pp 359-475, Lippincott, 1979.
11. Lange E, Hoeg K : Cytologic typing of lung cancer; *Acta Cytol*; 16 : 327-330, 1972.
12. Manoharan A, Ford J, Hill J et al : Sputum cytology in the diagnosis of pulmonary non-Hodgkin's lymphoma; *Thorax*; 39 : 392-393, 1984.

13. Reale FR, Variakojis D, Compton J et al : Cytodiagnosis of Hodgkin's disease in sputum specimens; *Acta Cytol*; 27 : 258-261, 1983.
14. Roger V, Nasiell M, Linden M et al : Cytologic differential diagnosis of bronchial-alveolar carcinoma and bronchogenic adenocarcinoma; *Acta Cytol*; 20 : 20 : 303-307, 1976.
15. Sassy-Dobray G : Possibilities of early diagnosis of bronchogenic carcinoma; *Acta Cytol*; 19 : 351-357, 1975.
16. Tanaka T, Yamamoto M, Mamura T et al : Cytologic and histologic correlation in primary lung cancer; *Acta Cytol*; 29 : 49-56, 1985.
17. Truong LD, Underwood RD, Greenberg SD et al : Diagnosis and typing of lung carcinomas by cytopathologic methods. A review of 108 cases; *Acta Cytol*; 29 : 379-384, 1985.

ARTER YARALANMALARI

Ş. Aydınтуğ***

A. Yayıcıoğlu**

İ. Alaçayı*

M. Saryal*

L. Bozatl*

Modern hayat ile birlikte insan sađlıđını tehlikeye dűşüren kazalar da artmıřtır. Ancak yođun bakım hizmetlerinin iyileřmesi, transportun műkemmelleřmesi ve daha etkin tedavi olanaklarının ortaya çıkması ile bűyűk travmalardaki mortalite ve morbidite oranı dűřműřtűr.

űzellikle arter yaralanmalarında, kaza ile etkin tedavi arasında geçen sűre çok űnemlidir. Erken teřhiř ve etkin tedavi prognoz űzerindeki űnemini korumaktadır.

Serimiz arter yaralanması olan 64 hastayı içermektedir.

MATERYAL ve METOD

Ocak 1979 - Kasım 1987 yılları arasında Ankara űniversitesi Genel Cerrahi Kliniđi'ne arter yaralanması nedeniyle başvuran 64 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların adreslerine mektup yazılarak uzak takipleri yapıldı, şikayeti olanlar kontrole çağrıldı. Takip sűresi en az 2 ay, en çok 7 yıl olarak tesbit edildi.

Travmaya maruz kalan hastaların çođu 15-30 yař grubunda idi, bu grupta da erkekler çođunlukta ydı. (Tablo I) Ateřli silahlarla oluřan arter yaralanmaları 35 vakada (% 54.6) tesbit edildi. Bunu 18 vaka ile kűnt travmalar izliyordu. (Tablo II)

*** A.ű. Tıp Fakűltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzm. Doktoru

** A.ű. Tıp Fakűltesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı űđ. űyesi

* A.ű. Tıp Fakűltesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı Arařtırma Gűr.

TABLO I - Hastaların yaş ve cinse göre dağılımı (1979-87) iatrojenik yaralanmalardan birisi translüminal anjioplasti diğeri de ortopedik girişim sırasında oluşmuştu. 31 vakanın (% 48.4) kliniğimize ilk 6 saat içinde başvurduğu tesbit edildi, 29 vakanın ise (% 45.3) travmanın üzerinden 12 saat geçtikten sonra kliniğimize baş vurdukları veya gönderildikleri tesbit edildi (Tablo III).

	15 Yaş Altı	15 - 30 Yaş	31 - 50 Yaş	50 Yaş Üstü	Toplam	%
Erkek	8	27	13	3	51	78.12
Kadın	1	7	4	1	13	21.87
Toplam	9	34	17	4	64	100

TABLO II - Yaralanma şekli.

Künt yaralanma	Delici-kesici alet yaralanması	Kurşun yaralan.	Saçma yaralan.	Iatro. yaralan.
28.12	% 14.06	% 48.40	% 6.25	% 3.12
18	%14.06	%48.40	%6.25	%3.12

TABLO III - Yaralanma ile kliniğimize başvuru arasında geçen süre : Tablo IV'te görüldüğü gibi yaralanmaların çoğu kasık bölgesinde oluşmuştu ve en çok yaralanan arter a. femoralis com. ti. (% 46.87). Bunu % 18.75 ile a. brchialis izliyordu. Tam veya parsiel transeksiyon en sık yaralanma şekli olarak karşımıza çıktı (% 67.1).

0 - 6 saat	31 kişi	% 48.4
6 - 12 saat	4 kişi	% 6.25
12 saatten faz.	29 kişi	% 45.3

İzole arter yaralanmasının olduğu iatrojenik yaralanmaları ve oluşması kaçınılmaz yumuşak doku yaralanmalarını bir kenara bırakırsak, 45 vakada (% 70.3) beraberinde eşlik eden yaralanma olduğunu görmekteyiz. (Tablo VI) Eşlik eden yaralanmalarda 20 vaka ile (% 44.4) ven yaralanmalarının ilk sırayı aldığı gözlenmiştir.

TABLO IV - Yaralanmaların anatomik dağılımı.

A. carotis com.	4 Vaka	% 6.25
A. subclavia	1 Vaka	% 1.56
A. axillaris	2 Vaka	% 3.12
A. brachialis	12 Vaka	% 18.75
A. femoralis com.	30 Vaka	% 46.87
A. fem. profunda	4 Vaka	% 6.25
A. poplitea	8 Vaka	% 12.5
A. tibialis post.	2 Vaka	% 3.12
A. iliaca com.	1 Vaka	% 1.56
A. renalis	1 Vaka	% 1.56
TOPLAM	64 Vaka	% 100

Tablo V - Yaralanma şekli

İntimal flep	2	% 3.12
Kontüzyon	2	% 3.12
Kısmi transeksiyon	6	% 9.3
Tam transeksiyon	6	% 57.8
Yalancı anev.	3	% 10.9
A-V fistül	3	% 4.68
Belirlenemiyen Greft	1	% 1.56
Ligasyon	6	% 9.3
TOPLAM	64	% 100

Klinik bulgular 3 vaka (% 4.68) dışında tüm vakalarda arteriel bir yaralanmanın varlığına işaret eder nitelikte tesbit edilmiştir. (Tablo VII). Bunlar arasında 48 vakada (% 75) tesbit edilen nabız yokluğu ve distal iskemi en önde gelen bulgu olmuştur. Hematom ve/veya aktif eksternal kanama 6 vakada (% 9.3) tesbit edilmiştir.

Burada ilginç olan durum 9 hastada arter atımları olduğu halde arter yaralanmasının varlığıydı. Bu vakalarda kanama, hematom veya yaralanmanın major artere çok yakın olması eksplorasyon için endikasyon teşkil etmiştir.

Tablo VI - Eşlik eden yaralanmalar.

Kemik ve eklem	12	% 26.66
Ven	20	% 44.44
Sinir	6	% 13.33
Abdom. organlar	4	% 8.88
Toraks	1	% 2.22
S.S.S.	2	% 4.44
TOPLAM	45	% 70.3

Tablo VII - 64 vakada klinik belirti ve bulgular

Nabız yokluğu ve distal iskemi	Hematom	Hipotansiyon	Belirti yok	TOPLAM
	ve/veya aktif kanama			
48	6	7	3	64
% 75	% 9.3	% 10.9	% 4.68	% 100

TEDAVİ : Hastalar kristaloid ve/veya tam kan transfüzyonu ile resüsite edildikten sonra fizik muayeneleri yapmış ve ameliyata alınmışlardır.

Uçuca anastomoz ve safen ven grefti ile interpozisyon en çok uygulanan yöntemler olmuşlardır. (Tablo VIII). Uçuca anastomoz 20 (% 31.2) safen ven interpozisyonu 17 (% 26.56) vakada uygulanmıştır. 5 vakada (% 7.82) sentetik greft uygulanmış ve bunlardan 3 tanesi (% 60) enfeksiyon nedeniyle başarısızlıkla sonuçlanmıştır. 13 vakada (% 20.31) yaralı arter bağlanmıştır. Bu vakaların altısında kliniğimize gelmeden önce başka hastanelerde kanamanın kontrolü amacıyla bu girişimin gerçekleştirilmiş olduğu tesbit edildi.

Primer amputasyon 2 vakada (% 3.12) uygulandı. Her iki vakada künt travma sonucu arter yaralanması gelişmişti. Birine başka bir hastanede popliteal artere sentetik tüp greft konmuş ve greft tıkanmıştı. Hasta kliniğe başvurduğunda bacakta gangren gelişmişti, bu nedenle diz üstü amputasyon yapıldı.

Diğer vakada ise başka bir hastanede femoral arterin distal kısmına primer sütün konmuş olduğu tesbit edildi. Hasta kliniğimize kabul edildiğinde tüm alt ekstremitede inguinal bölgeye kadar gazlı gangren olduğu saptandı, definitif tedavi olarak kalça ekleminden dezartikülasyon yapıldı.

Fasiotomi, bizim serimizde 12 (% 18.75) vakaya ek tedavi yöntemi olarak uygulanmıştır.

Tablo VIII - 64 vakada tedavi şekilleri

Uçuca anastomoz	20	% 31.2
Safen ven inter. greft	17	% 26.56
Ven yama grefti	2	% 3.12
Arterin veya A-V fistülün bağlanması	13	% 20.31
Primer tamir	5	% 7.82
Sentetik greft	5	% 7.82
Primer amputasyon	2	% 3.12
Toplam	64	% 100
Fasiotomi	12	% 18.75

SONUÇ : Bu 64 vakalık serimizde 11 vaka (% 17.18) kaybedilmiştir. 11 hastanın ikisi kliniğimize boyun yaralanması ile getirilmiş ve bu sırada serebral ölüm gelişmişti. Kaybedilen hastaların dördünde eşlik eden ciddi abdominal ve torasik yaralanmalar mevcuttu. Bu hastaların hepsi de eşlik eden yaralanmalar sonucu kaybedilmiştir.

Bu 6 hasta dışında diğer 5 vakanın hepsi yaralanmadan 6 saat sonra kliniğimize getirilmişler veya başvurmuşlardı.

Sentetik greft konan 2 hastamızda erken greft trombozisi gelişmiş ve yapılan trombektomilerin başarısızlıkla sonuçlanmasına rağmen ekstremitte kaybı olmamıştır. Bu durumun ekstremitenin kollateral akımla beslenmesi sonucu olduğu düşünüldü. 8 vakada (% 12.5) uygulanan tedavilerin başarısızlığı sonucu sekonder amputasyon gerçekleştirilmiştir. (Tablo IX). Enfeksiyon ve sepsis sadece 2 vakada (% 3.12) gözlenmiştir.

Tablo IX - Komplikasyonlar

Greft trombozisi	Gangren ve Primer	amputasyon Sekonder	Sütür yetmezliği	Enfeksiyon ve sepsis
2	2	8	1	2
% 3.12	% 3.12	% 12.5	% 1.56	% 3.12

Yaşayan 53 hastanın 35'i (% 66.03) hiç bir sekel olmaksızın normal yaşamlarına dönmüşlerdir. 8 hastada (% 15.09) eşlik eden sinir, kemik ve ven yaralanmalarına bağlı olarak sekel kalmıştır. 2 tanesinde sekel sebebi kronik venöz yetmezlik olarak saptanmıştır. 10 hastada ise (% 18.86) ciddi işgücü kaybı olmuştur ki amputasyonların hepsi bu gruptadır (Tablo XI).

Tablo X - 64 vakada işgücü kaybı

İntraabdominal kanama	1	% 1.56
Yara sepsisi	2	% 3.12
Böbrek yetmezliği	3	% 4.68
Akut pankreatit	1	% 1.56
S.S.S. hasarı	2	% 3.12
Pulmoner emboli	1	% 1.56
Peritonit	1	% 1.56
TOPLAM	11	% 17.18

Tablo XI - 64 vakada işgücü kaybı

Normal yaşama dönenler	35	% 66.03
Orta derecede sekeli olanlar	8	% 15.09
Ciddi işgücü kaybı olanlar	10	% 18.86
TOPLAM	53	% 100

TARTIŞMA

Tüm vasküler travmalarda zaman çok önemlidir (1). Bizim serimizde de görüldüğü gibi arter yaralanmalarında zamanın önemi bir kez daha ortaya konulmuştur. İlk 6 saatte ve daha uzun sürede gelen hastalar karşılaştırıldığında, erken gelen grupta hiç amputasyon ya-

pılmamıştır. Geciken grupta ise 6 sekonder, 2 de primer amputasyon gerekmiştir. Gecikme ile mortalite arasında da kesin bir ilişki vardır.

Tablo II'de görüldüğü gibi, bizim serimizde yaralanmaların çoğunu teşkil eden ateşli silah yaralanmaları arasında saçma yaralanmaları az bir orandadır. Sivil hayatta rastlanan ateşli silah yaralanmaları arasında saçma yaralanmalarının özel bir yeri vardır. Çoğunlukla yakın mesafeden ateşlenen silahtaki bütün partiküller kinetik enerjilerinin tamamını çarptıkları yerde bırakırlar (4,7,10). Arterlerin yanında ciddi yumuşak doku harabiyeti, ven, sinir, kemik ve eklem yaralanmaları sıklıkla görülür, enfeksiyon riski çok yüksektir ve hastalar çoğu zaman birden fazla ameliyat geçirmek zorunda kalırlar (1,4,7,10). Bütün bu sayılan nedenlerden dolayı, yapılan çok başarılı arteriel rekonstrüksiyonlara rağmen iş gören bir ekstremitede elde etmek zordur (4,7,10,11). Nitekim bizim serimizdeki 4 saçma yaralanmasının ikisi amputasyon, birisi de greft trombozu ile sonuçlanmıştır.

Arter yaralanmalarına eşlik eden major ven yaralanmaları mutlaka surette öncelikle tamir edilmelidir. Çünkü geç dönemde gelişebilecek flebitis ve postflebitik sendrom, arteriel rekonstrüksiyon mükemmel olsa da sekele neden olacaktır. Bizim serimizde 2 hastada kronik venöz yetmezlik saptanmıştır.

Çalışmamızda da görüldüğü gibi distal iskemi ve nabız yokluğu arter yaralanmasına işaret eden tek bulgu değildir. 9 vakamızda distal nabızların olmasına rağmen cerrahi girişim yapılmış ve arter yaralanması olduğu gözlenmiştir. Bu vakalarda endikasyonlarımız :

a) Hematom b) Aktif eksternal kanama c) Arterin yara yerine çok yakın komşuluğu olmuştur.

Nabız yokluğunun ve iskeminin her vakada olmaması, preoperatif arteriografinin ne kadar önemli olduğunu ortaya çıkarmaktadır (2,6,8,10).

Reperfüzyona bağlı kompartman sendromu ve bu durumun fark edilmemesine bağlı olarak gelişen sekeller başarılı bir arteriel rekonstrüksiyonu nadir olmayarak gölgeler (5,8). Özellikle 6 saatten uzun süren iskemilerde, eşlik eden ven ve yumuşak doku, kas yaralanmalarında kompartman sendromu beklenmelidir. Yaralanma yerine göre, baldır yada kolda hareketle ağrı ortaya çıkması, parestезinin varlığı geç belirtiler olabilir.

En güvenilir belirti Wick kateteri ile fasial kompartman basıncını ölçmektir (3). 25 mmHg'yı aşan basınç ölçüleri fasiotomi için mutlak endikasyondur. Bizim serimizde fasiotomi yapılan hastalarda basınç ölçümü yapılmamıştır. Uzamış iskemi, kompartmanda ödem, hematoma olan yaralanmalarda, ven ve yumuşak doku harabiyeti olanlarda tereddüt etmeden fasiotomi uygulandı. Çoğunlukla üç kompartmanı serbestleştirdikten sonra cildi primer kapadık. Bu nedenle fasiotomiye bağlı morbidite görülmedi.

SONUÇ

Serimizdeki yaralanmaların yarıya yakınının 12 saat geçtikten sonra kliniğimize başvurusu ve bunların bir kısmında çeşitli sağlık kuruluşlarında tanınmamış ya da tedavi edilememiş olması, ülkemizin önemli bir sorununu ortaya koymaktadır. Sıkı bir haberleşme ağı ile tüm sağlık kuruluşlarına bağlanmış referans vasküler cerrahi merkezlerinin bölge merkezleri biçiminde çalışması problemin çözümü için faydalı olabilir.

Çalışmamızda arter yaralanmalarında dikkat edilmesi gereken ana hatları şu şekilde belirledik :

Anjiografiden de yararlanılarak çabuk cerrahi girişim, kırık stabilizasyonu, tüm yaralanan büyük arterlerin tamiri, venaların rekonstrüksiyon, özellikle saçma yaralanmalarında geniş debritleme ve fasiotomi.

Rekonstrüksiyonlarda sentetik greftlerin hemen hiç yeri yoktur. Mümkün olduğunca otojen ven grefti kullanılmalıdır.

Bu sayılan faktörlerin dikkate alındığı durumlarda yüz güldürücü sonuçlar beklenebilir.

ÖZET

Bu seride 64 arteriel yaralanması olan hasta incelenmiştir. Mortalite % 17.18 olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışma ile, arteriel yaralanmalarda zamanın önemi bir kez daha ortaya konmuş ve otojen ven grefti kullanımı, kırık stabilizasyonu, eşlik eden major venlerin yara-

lanmalarının tamiri, yeterli debridman ve gerektiğinde fasiotominin prognoz üzerine etkili diğer önemli unsurlar olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

In this paper we reviewed 64 patients with arterial injuries. The mortality rate was 17,18 percent.

We emphasized the importance of period between the time of injury and the time of hospital admittance. We also conclude that the use of autogenous vein graft, fracture stabilization, repair of concomittantly injured major veins, adequate debridment and decompression fasciotomy are the other important prognostic parameters.

KAYNAKLAR

1. Brink E.B : Vascular Trauma Surg. Clinic North Am 57 : 190-96, 1977.
2. Gelberman R.H, Menon J, Fronek A : The peripheral pulse following arteriel injury. J. Trauma 20 : 948-50, 1980.
3. Kortz J.W, Lumb P.D : Surgical Intesive Care : A Parctical Guide. Year Book Medical Publisher, Inc. Chicago. p : 275, 1984.
4. Ledgerwood A.M : The management of shotgun wounds : Surg. Clinic North Am 57 : 111-20, 1977.
5. Lee R.E, Obeid F.N, Horst H.M, Bivins B.A : Acute penetrating arterial injuries of the forearm. Ligation or Repair? The American Surgeon 51 : 318-24, 1985.
6. Lim L.T, Pankovich A.M, Majob K : Management of complex vascular injuries to the extremities. Surg Annu. 12 : 53, 1980.
7. Meyer J.P, Lim L.T, Shuler J.J, Castronuovo J.J, Buchbinder D, Woefel G.F, Flanigan P : Peripheral vascular trauma from closerange shotgun injuries. Arch Surg 120 : 1126-31, 1985.
8. Patman R.D, Poulos E, Shires G.T : The management of civilian arteriel injuries. Surg Gynecol Obstet 118 : 725-38, 1964.

9. Perry M.O, Thal E.R, Shires G.T : Management of arterial injuries Ann Surg 173 (3) : 403-8, 1971.
10. Raju S : Shotgun arterial injuries of the extremities. Am J Surg 138 : 421-25, 1979.
11. Roberts R, String T : Arterial injuries in extremity shotgun wounds : Requisite factors for successful management. Surgery 96 (5) : 902-8, 1984.

YENİDOĞANDA NONFİZYOLOJİK-NONHEMOLİTİK UNKONJUGE HİPERBİLİRUBİNEMİ

Gönül Öcal*

Güner Abal*

Saadet Arsan**

Necdet Kuyucu**

Duygu Uçkan**

Sevgi Başkan**

Yenidoğan döneminde sık rastlanan bir problem olan unkonjuge hiperbilirubinemi, yaşamın ilk günlerinde tehlikeli olabilecek boyutlara yükselebilmektedir (17). Bilirubin metabolizması pekçok yönleriyle iyi bilinmesine ve yenidoğan sarılıkları üzerinde yıllarca pekçok araştırma yapılmasına karşın, fizyolojik sınırı aşan ve hemolitik özellik göstermeyen olguların pekçoğu açıklığa kavuşmamaktadır (4,14, 18). Bu çalışmada, 5 aylık dönem içinde A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniğinde doğan 921 bebekten fizyolojik sınırı aşan unkonjuge hiperbilirubinemileri nedeniyle kliniğimiz yenidoğan servisinde izlenmelerine gerek görülen zamanında doğmuş 50 bebeğin unkonjuge hiperbilirubinemi nedenleri araştırıldı.

OLGULAR VE YÖNTEM

Fakültemiz Kadın-Doğum Kliniğinde doğan gebelik yaşları 37 haftanın üzerinde olan ve doğum ağırlıkları 2500 gr. ve üzerinde bulunan unkonjuge hiperbilirubinemili bebeklerde sarılıklarının fizyolojik sınırdan olup olmadığı aşağıdaki kriterlere göre belirlendi ve fizyolojik sınırı aşan 50 bebeğe ait sonuçlar değerlendirildi.

Fizyolojik sarılık kriterleri : 1. Sarılığın 24 saatten sonra ortaya çıkması; 2. Bilirubin günlük yükselme hızının 5 mg/dl'yi aşmaması; 3. En yüksek bilirubin değerinin zamanında doğan bebekte 12.9 mg/dl'yi, prematürede 15 mg/dl'yi aşmaması; 4. Sarılık süresinin zamanında doğanda 1 haftayı, prematürelere 2 haftayı aşmaması; 5. Hemoliz kriterlerinin olmaması; 6. Bebeğin canlı ve hareketli olması (8,21).

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı

Anahtar Kelimeler : Yenidoğan, indirekt hiperbilirubinemi.

Key Words : Newborn, Unkonjuge hyperbilirubinemia.

Unkonjuge hiperbilirubinemileri fizyolojik sınırı aşan bebeklerde aşağıdaki hemoliz kriterleri araştırıldı :

Hemolitik Sarılık Kriterleri : 1. Hemogloblin, hematokrit değerleri düşerken, bilirubinün yükselmesi; 2. Isoimmünizasyonda Coombs pozitifliği; 3. Retikülositoz; 4. Periferik yaymada her 100 lökosit karşı 10'unun üzerinde normoblast; 5. Eritrositlerde morfolojik değişiklikler; 6. Gerekli durumlarda G6PD değerlendirilmesi (6,12). Bu grupta özellikle grup uygunsuzlukları, G6PD eksikliği, alfa thalassemia, eritrosit membran defektleri olasılığı üzerinde duruldu. Bilirubinün en yüksek değeri fizyolojik sınırı aşan ve hemoliz kanıtları göstermeyen bebekler, hemolitik ve fizyolojik kriterlere uymayan unkonjuge hiperbilirubinemi grubuna alındı (nonfizyolojik-nonhemolitik hiperbilirubinemi).

Yukarıda adı geçen değerlendirmelerin yapılabilmesi için tüm bebeklerde; sarılığın başlama zamanı, kliniğe kabulündeki total bilirubin düzeyi (American Optical mikroyöntem bilirubinometer), bilirubin fraksiyonları, en yüksek bilirubin düzeyi, günlük bilirubin yükselme hızı (mg/dl/gün), hemogloblin, hematokrit, retikülosit değerleri, periferde normoblastların bulunup bulunmadığı, bebeğin aktivitesi, moro ve emme refleksleri, beslenme şekli, hidrasyon durumu, dışkılaması, diz çekirdeklerinin maturitesi, fototerapi altında bilirubin iniş temposu belirlendi. Grup uygunsuzluğu ve/ya da hemoliz kriterleri olanlarda direkt Coombs testi, total bilirubin (mikroyöntem) ve hematokrit değerlerinin 2 saatte bir belirlenmesi, hızlı bilirubin düzeyi yükselmesi gösterenlerde (1 mg/dl/saat ya da 5 mg/dl/gün) serbest indirekt bilirubin fraksiyonunu ortaya çıkarmak amacı ile sephadex gel kolon kromatografisi yapıldı (23).

Bebeklerde; annenin gebelik öyküsü, Dubowitz yöntemine göre gebelik yaşı, doğum ağırlığı, doğumu izleyen 1. ve 5 inci dakikalarda APGAR değerleri, doğum şekli (travmatik doğumlar, sezeryan, oksitosin uygulanması) anne ve bebeğin kan grupları, diğer kardeşlerde sarılık, ailede yineleyen unkonjuge hiperbilirubinemi gibi kavram dikkatle belirlendi.

Nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi grubunda; polisitemi, travmatik doğum ve hematomlar, annenin Tip I diabeti, anoksi, doğumda anneye oksitosin uygulanması (1), hipoglisemi, kabızlık ve gastrointestinal bozukluklar, anne sütü sarılığı, dehidrasyon, hipotroidi, Gilbert Sendromu, Lucey Driscoll Sendromu olası-

lıkları üzerinde duruldu. Bu grupta önemli yeri olan, anne sütü sarılığı tanısı ise aşağıdaki kriterlere göre koyuldu (9,10,14,15,16,18,19,20,24) : 1. Genellikle üçüncü günden sonra ortaya çıkan ve en yüksek değeri fizyolojik sınırı aşan indirekt hiperbilirubinemi; 2. Hemoliz bulgularının olmaması; 3. Bebeğin canlı ve aktif olması; 4. Fototerapi altında 3 günlük uygulama ile yeterli düşüş sağlanamaması; 5. Anne sütünün kesilmesini izleyen 24-72 saat içinde bilirubin düzeyinde % 50 yada daha fazla düşüş sağlanması; 6. Anne sütünün kesilmesinin sadece tanı için kısa süreli olması, sürekli kesilmeyi gerektirmemesi.

Yenidoğan döneminde kalıcı yada geçici hipotroidi sarılık nedeni olabileceğinden, nonfizyolojik-nonhemolitik sarılık kriterleri gösteren, diz epifiz çekirdekleri yetersiz gelişmiş olan bebeklerde Total T₃ (Amerland Kit RIA) ve TSH (Amerland Kit RIA) düzeyleri Fakültemiz Endokrinoloji Laboratuvarında çalışılmış ve bu düzeyler 2 ayda bir yinelenmiştir.

Tedavi Protokolü (7) : Tüm bebeklerde Ohio Firmasının geliştirdiği aygıtta, beyaz floresan ışığı ile (20 watlık 10 lamba ile 450 nm. ışık kaynağı), fototerapiye alındı. Bebekler fototerapi nedeni ile günlük sıvı gereksinimlerine ek olarak 15-20 ml/kg/gün sıvı verildi. Dört bebeğe kan değişimi gerekti. Hipotiroidi bulguları gösteren 4 bebeğe fototerapiye ek olarak 7 ug/kg/gün hesabı ile oral tiroksin başlandı. Anne sütü sarılığına anne sütü 3 gün süre ile kesildi. Bu tanı, anne sütünün uzun süreli kesilmesi için bir indikasyon kabul edilmedi.

Taburcu edilen bebeklerde iki aylık dönemde haftalık kontrollerle sarılığın yineleyip yinelemediği denetlendi.

BULGULAR

Materyal ve metod bölümünde verilen kriterlere göre izlediğimiz 50 bebekten 43'ü nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi, 7'si ise kan grubu uygunsuzluğuna bağlı hemolitik sarılık gösteriyordu. Nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi grubu içine giren 43 bebekte 13'ünde kan grubu uygunsuzluğu (ABO ve/yada Rh) mevcut olmasına karşın, hemolitik bulgular gelişmedi.

Nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi gösteren bebeklerin özellikleri tablo I'de, bu grubun tanısall dağılımı ise tablo II'de verilmiştir. Anne sütü sarılığı gösteren bebeklerin özellikleri ise tablo III'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Yenidoğanda fizyolojik ya da patolojik pekçok nedene bağlı olarak unkonjuge hiperbilirubinemi gelişebilmektedir (5,6,8,13,19,21). İmmatür karaciğer hücresine bilirubin yükü fizyolojik sarılığın en önde gelen nedenidir. Pek çok faktör bu yüklemeyi arttırmakla ve/yada karaciğerin maturasyonunu geciktirmekle fizyolojik sarılığın patolojik karakter kazanmasına neden olmaktadır (25). Yenidoğanda kan volümünün fazla olması, eritrosit yaşam süresinin kısalığı, ineffektif

Tablo I : Nonfizyolojik-Nonhemolitik Unkonjuge Hiperbilirubinemi Gösteren Bebeklerin Özellikleri

Sarılığı başlama zamanı (Saat)	58.06 ± 3.93
Bilirubin Peak Değeri (mg/dl)	16.16 ± 0.52
Bilirubin Günlük Yükselme Hızı (mg/dl/gün)	5.12 ± 1.72
Hematokrit	61.0 ± 5.89
Sarılığın Süresi (gün)	5.05 ± 0.63
Sarılığın Yenilenmesi	Hiçbirinde yinelemedi

Tablo II : Nonfizyolojik-Nonhemolitik Unkonjuge Hiperbilirubineminin Tanısal Dağılımı

Tanı	No	Oran (%)	TOPLAM
Anne sütü sarılığı	6	13.95	% 55.79
Geçici hipotiroidi	3	6.98	
Kalıcı hipotiroidi	1	2.32	
Sefal hematom	2	4.65	
Polisitemi (Ht 65)	8	18.60	% 44.21
Dehidratasyon	1	2.32	
Oksitosin + Anoksi	2	4.65	
Diabetik anne bebeği	1	2.32	
Nedeni belirlenemeyen	19	—	Gilbert Send? Lucey-Driscoll? İdyopatik?
TOPLAM	43		% 100

Tablo III : Anne Sütü Sarılığı Gösteren Bebeklerin Özellikleri (n : 6)

Sarılığı başlama zamanı (gün)	3 ± 1.4
Total bilirubin Peak değeri (mg/dl)	17.2 ± 11.86
Hemoliz kriterleri	0/6
Hematokrit (%)	58.16 ± 4.3
Bebegin canlı ve aktif olması	6/6
Fototerapide bilirubin düşüş hızı (mg/dl/gün)	0.55 ± 0.36
Anne sütü kesilmesini izleyen 72 saatte bilirubin (mg/dl)	7.91 ± 1.56
Anne sütü kesildikten sonra bilirubin düşüş hızı (mg/dl/gün)	2.91 ± 0.58
Anne sütü sarılığının nonfizyolojik nonhemolitik sarılıklar içindeki oranı	% 13.95

eritropoez ve entero hepatik dolaşımın hızlı olması, karaciğere bilirubin yükünü arttırmaktadır. Polisitemi, göbek kordonunun geç klampe edilmesi, hematomlar, barsak mobilitesindeki azalma sarılığının fizyolojik sınırı aşmasına neden olabilmektedir.

Fizyolojik sarılıkta önemli rolü olan, konjugasyon sağlayan glukoronil transferaz enzimindeki yetersizlik hipoglisemide, hipokside, yetersiz kalori alımında, hipotiroidide, Crigler Najjar Sendromunda, anne sütü sarılığında, Lucey-Driscoll Sendromunda patolojik ve direngen özellik kazanmaktadır (8,21,25). Hipokside, konjenital kalp hastalıklarında hepatik perfüzyonun bozulması unkonjuge hiperbilirubinemi yönünden risk yaratmaktadır.

Neonatal dönemde fizyolojik sarılık hernekadar en sık görülen indirekt hiperbilirubinemi nedeni ise de, bebeğin yenidoğan servisine alınıp izlenmesini gerektiren grup nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemidir. Bizim izlediğimiz fizyolojik sınırı aşan unkonjuge hiperbilirubisnaemili 50 olgunun % 86'sını nonfizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi, % 14'ünü hemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi oluşturuyordu.

Nonhemolitik-nonfizyolojik indirekt hiperbilirubinemili olguların 24'ünde (% 55.79) sarılığa neden olabilecek etyolojik neden saptanabilmiş; 19'unda (% 44.21) ise spesifik bir tanı mümkün olmamıştır (Tablo III).

Yenidoğanın indirekt hiperbilirubinemisinde, anne sütü sarılığının yeri giderek daha iyi tanımlamakta ve önem kazanmaktadır (9,

10,14,15,16,18,19,20,24). Sebebi belirlenemiyen unkonjuge fiperbilirubinemilerde düşünülmesi gereken bir durumdur. Fizyolojik sınırı aşan unkonjuge hiperbilirubinemi gösteren ve bu duruma yol açabilecek öteki olasılıklar ekarte edilen, üç günlük fototerapi ile istenilen bilirubin düşüşü sağlanamıyan bebeklerimizde en fazla 48-72 saat anne sütü kesilerek bilirubin düzeyinde % 50 düşüş olup olmadığını denetlendiğinde, % 13.9 oranında anne sütü sarılığı saptanmıştır.

Anne sütü sarılığı tanısı, anne sütünün sürekli kesilmesi için kesinlikle bir indikasyon olmamalıdır. Ancak etyolojik nedeni belirlenemiyen unkonjuge hiperbilirubinemilerde tanı için 48-72 saat süre ile ve bu süre içinde anne sütü sağılarak devam ettirilmek koşuluyla, denetlenmesinin yararlı olduğu kanısındayız.

Anne sütü sarılığı tanısı alan bebeklerimizde, anne sütünün kesilmesini izleyen üçüncü günden sonra, yeniden anne sütü ile beslenmeye geçilmiş ve bebeklerin bilirubin düzeyleri 3 gün süre ile kontrol edilmiştir. Bu tanıyı alan 6 bebekten sadece birinde 36'ncı saatte fototerapiyi gerektiren bilirubin yükselmesi (13.6 mg/dl) saptandı. İndirekt hiperbilirubinemi 24 saatlik fototerapi ve anne sütü kesilmesi ile kontrol altına alındı. Yeniden anne sütüne başlanması ikinci yükselmeye neden olmadı. Anne sütü sarılığında emzirme kesilmeden sürdürüldüğünde hiperbilirubineminin başlangıçtaki kadar yüksek düzeylerde olmamakla beraber, uzun süre devam ettiği (3-10 hafta) ve kısa süreli ara vermenin bu düşüşü hızlandırdığı bildirilmektedir (14,18). Emzirme 3 günden fazla kesilmemelidir, yeniden başlama hafif yükselmeye neden olabilirse de bu artış hiçbir zaman başlangıçtaki değerlere ulaşmamaktadır. Anne sütü sarılığında sorumlu tutulan bazı faktörler ileri sürülmüştür. Daha önceleri konjugasyonu inhibe ettiği düşünülen 5 B-pregnane, 3, 20 B diol maddesinin anne sütü sarılığı ile ilgisi bugün için kabul edilmemektedir (14,18). Nonessterifiye yağ asitleri (NEFA) bilirubinün karaciğer hücresine girişini ve konjugasyonunu engellediği bilinmektedir (14,18). Anne sütü sarılığında süttteki lipoprotein lipaz aktivitesinin ve buna bağlı olarak NEFA yoğunluğunun yüksek olduğu dikkati çekmektedir (18). Normal anne sütü barsakta bilirubinün geri emilimini engellemesine karşın, anne sütü sarılığında enterehepatik dolaşımı hızlandırdığı ve dışkı ile atımını geciktirdiği gösterilmiş (10,14,18,20). Gartner ve arkadaşları yetişkin sığırcılar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 5 saatlik dönemde bilirubin ve fosfat tampon karışımı uygulandığında barsaktan bilirubin emilimini % 25; bilirubin ve normal anne sütü yada inek sütü

uygulandığında % 2; bilirubin ve sarılığa yol açan anne sütü karışımında ise % 25-65 olarak bulmuşlardır (20). Anne sütü bebek beslenmesinde vazgeçilemeyecek bir besin ögesidir. Annenin sütüm sarılık yapıyor diye bir korkuya uğratılmaması son derece önemlidir. Anne sütü sarılığı, anne sütünün değerini azaltan bir kavram değildir. Anne sütü sarılığına bağlı kern ikterus tanımlanmamıştır. Tanısının konması diğer patolojilerin ekarte edilmesi ve hiperbilirubineminin düşüş hızını arttırmak bakımından önem göstermektedir.

Yenidoğan döneminde geçici yada kalıcı hipotiroidi fizyolojik sınırı aşan ve uzun süren unkonjuge hiperbilirubinemide düşünülmelidir (11,21). Yenidoğanlarda tarama yöntemi ile belirlenen konjenital hipotiroidlerin yaklaşık % 1-2'sinin daha sonraki izlemelerde geçici özellik gösterdiği belirlenmiştir (17). Geçici hipotiroidinin nedeni tiroid hormonu sentez basamaklarındaki maturasyon gecikmesi olarak kabul edilmektedir (11). Hipotiroidi konjugasyonu inhibe etmekle ve kabızlık yoluyla enterohepatik sirkülasyonu arttırmakla etken olmaktadır. İzlediğimiz 43 nonhemolitik-nonfizyolojik unkonjuge hiperbilirubinemili olgudan üçünde ilk 6 ay içinde geçici özellik gösteren, birinde ise 1 yıldır halen süren hipotiroidi saptandı. Tanı sarılık, diz epifiz çekirdeklerinde immatürite, düşük total tiroksin düzeyi ve TSH yüksekliği ile kondu. Hipotiroidisi devam eden olguda bu bulgulara ek olarak guatr mevcuttu.

İntestinal tıkanıklıklar, bilirubinın enterohepatik dolaşımını arttırmakla ve yetersiz kalori alınmasına yol açmakla unkonjuge hiperbilirubinemiye neden olmaktadır (3). Bizim grubumuzda gastrointestinal tıkanıklık gösteren bebek mevcut değildi.

Yenidoğanda sarılık, mikrogenitalya ve hipoglisemik ataklar hipopituitarismi akla getirmelidir (4). Bu bebeklerdeki sarılığın etkeni direngen hipoglisemidir. İzlediğimiz bebeklerde hipoglisemi sorunu söz konusu değildi.

Tüm bebeklerde sarılık 15 gün içinde kontrol altına alındı ve kan değişimi gerekmedi. Bu bakımdan Tip I ve II Crigler-Najjar Sendromu ekarte edildi.

Sarılığı açıklayabilecek özgül bir neden saptıyamadığımız 19 nonhemolitik-nonfizyolojik unkonjuge hiperbilirubinemili bebekte, Gilbert Sendromu, Lucey-Driscoll Sendromu olasılıkları düşünülebilir (8,12,21, 22). Bebeklerimizde yineleyen indirekt hiperbilirubinemi ile ilgili aile

öyküsü alınmadı. Gilbert Sendromu genellikle puberteden sonraki dönemde tanı almakta ve öyküde neonatal hiperbilirubinemi bulunmadır. Hafif, kronik, yineleyen sarılığa hemolitik nedenler ve intersek karaciğer hastalığı ekarte edildiğinde, Gilbert sendromu akla gelmelidir. Kalorik deplezyon sarılığı provake etmektedir (12). Bu dönemde yenidoğan döneminde mümkün değildir, ancak bebeklerimizin sarılığında yineleme görülürse, 3 yaştan sonra açlığın sarılığı provake edip etmediği denetlenecektir.

Anne serumunda bulunan ve konjugasyonu inhibe eden aglycone yapısındaki maddenin bebeğe plasenta yolu ile geçmesi yenidoğan sarılığında etken olabilmektedir (Lucel-Driscoll Sendromu). Aile öyküsü ve diğer kardeşlerin sarılığı tanıda önem göstermektedir. Sarılığında spesifik tanı alamayan 19 bebekten 4'ünde kardeşlerde de fizyolojik sınırı aşan hiperbilirubinemi tanımlanmıştır. Bu annelerin serumları inhibitör madde yönünden araştırılmamış olmakla beraber, Lucey-Driscoll Sendromu olasılığı vardır.

Bebeklerimizde konjuge bilirubin düzeyinin 1.5 mg/dl.nin altında olması, miks tip neonatal sarılığa yol açan üriner infeksiyon, galaktosemi, alfa-1-antitripsin eksikliği gibi tanıları da uzaklaştırmaktadır.

Yukarıda tartışılan olasılıklar ekarte edildiğinde, idyopatik form indirekt hiperbilirubinemi söz konusudur (1). İdyopatik form içinde yer alan ve tanımlanmayı bekleyen antiteler bu konudaki çalışmalarını gerektirmektedir.

Bu çalışmada, yenidoğan döneminin önemli bir problemi olan indirekt hiperbilirubinemide göz önüne alınması gereken olasılıklar, kendi olgu grubumuzun özellikleri ile verilmeye çalışılmıştır.

ÖZET

Yenidoğanda fizyolojik sınırı aşan ve tedavi gerektiren unkonjuge hiperbilirubinemi sık rastlanan bir sorundur. Olguların önemli bir kısmında etyolojik neden belirlenmemektedir. Beş aylık dönemde izlenen fizyolojik sınırı aşan 50 unkonjuge hiperbilirubinemili bebekte sarılığa yol açabilecek etyolojik nedenler belirlenmeye çalışılmıştır. Olguların 7'sinde (% 14) hemolitik sarılık, 43'ünde (% 86'sında) non-fizyolojik-nonhemolitik unkonjuge hiperbilirubinemi belirlendi. Non-fizyolojik-nonhemolitik grubun % 55.79'u spesifik tanı aldı, % 44.21 inde ise etyolojik neden belirlenemedi. Bizim grubumuzda belirlenen en sık neden, polisitemi ve anne sütü sarılığıdır.

SUMMARY

Nonhemolytic-Nonphysiologic Unkonjuge Hyperbilirubinemia in Newborn

Aggregated unkonjuge hyperbilirubinemia is the common problem in the neonatal period. Etiologic causes of unkonjuge hyperbilirubinemia could not be found in the great percentage of patients. Etiologic factors were investigated in 50 fullterm newborn with non-hemolytic-nonphysiologic jaundice over 5 months period. Out of 50 patients 7 had hemolytic anemia (14 %) 43 had nonphysiologic-nonhemolytic unkonjuge hyperbilirubinemia. Specific causes of nonphysiologic-nonhemolytic hyperbilirubinemia could be determined in 55.79 percent of patient, but 44.21 percent of patient in whom no cause for jaundice determined. The most common occurrence of jaundice requiring phototherapy was polycythemia and breast-feeding hyperbilirubinemia in our group.

KAYNAKLAR

1. Barton M.E., Wilson J. and Walker W. : Idiopathic Jaundice in premature infants. *Lancet* : 2 :847, 1962.
2. Barret P. : Hyperbilirubinemia of fasting. *JAMA* 217 : 1349, 1971.
3. Brodersen R, and Herman L.S. : Intestinal reabsorption of unconjugated bilirubin. A Possible contributing factor in neonatal Jaundice. *Lancet* 1 : 1242, 1963.
4. Capland K.C., Franks R.C. and Ramamurthy R. : Neonatal hyperbilirubinemia and hypoglycemia in congenital hypopituitarism. *Clin. Pediatr.* 20 : 523, 1981.
5. Chalmers I, Campbell H and Turnbull A.C. : Use of oxytocin and incidence of neonatal Jaundice. *Br. Med. J.* 2 : 116, 1975.
6. Chilcote R.R., Garther L.M. : Hemolytic hyperbilirubinemia. From *Current Pediatric Therapy*. Ed by Gellis SY, Kapan BU. WB Saunders, London 1984, p : 720.
7. Chilcote R.R., Gartner L.M. : Treatment of neonatal hyperbilirubinemia. From *Current Pediatric Therapy*. Ed by Gellis SY, Kapa BM. WB Saunders London 1984, p : 720.
8. Cloherty J.D. : Neonatal hyperbilirubinemia. *Manuel of Neonatal Care* 2 ed. ED by Cloherty JP and Starke AR. Little Brown Comp. Boston/Toronto, 1985.
9. De Angelis C, Sangent J., Chun M.M. : Breast milk Jaundice *Wisc Med. J.* 79 : 40, 1980.
10. DeCarvalho M, Klaus M.H., Markata R.B. : Frequency of breastfeeding and serum bilirubin concentration *Am. J. Dis. Child.* 136 : 737, 1985.

11. Delange F, Dodian J, Walter R et al : Transient hypothyroidism in newborn infant. *J. Pediatr.* 92 : 974, 1978.
12. Felsher B.F. Richard R., Rediker C.A. : The reciprocal relation between caloric intake and the degree of hyperbilirubinemia in Gilbert Syndrome. *N. Eng. J. Med.* 283 : 170, 1970.
13. Johnson J.D., Angelus P., Aldrich U., Skipper B.J. : Exaggerated Jaundice in Navajo Neonates. *Am. J. Dis. Child.* 140 : 889, 1986.
14. Kligman, R.M., Behrman R.E. : Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. From Nelson Textbook of Pediatrics. 13th Ed. Ed by Behrman R.E., Vaughan V.C. WB. Saunders Comp. London 1987, p : 405.
15. Lascari E. : Early breast feeding and Jaundice. *J. Pediatr.* 108 : 153, 1986.
16. Lucas A, and Baker B.A. : Breast fed Jaundice in preterm infant. *Arch. Dis. Child.* 61 : 1063, 1986.
17. Lucey J.F. : Bilirubin and brain damage a real mass. *Pediatrics* 69 : 381, 1987.
18. Poland R. : Breast milk Jaundice. *J. Pediatr.* 99 : 86, 1981.
19. Maisels M.J. : Neonatal Jaundice. From Neonatology. Textbook 3th Ed. Ed by Avery G.B. Lippincott. Comp. London 1987, p : 534.
20. Robertson DA, Lee K.S., Gartner L.M. : Regional variations in bilirubin absorption within the small intestine (Abstr) *Pediatr. Res.* 16 : 365 A, 1982.
21. Oski F.A. : Differential diagnosis of Jaundice. From Schaffer's Disease of newborn 5th Ed. by Aver ME and Taeusch WH Saunders Comp. WB London 1984, p : 646.
22. Osborn L.M., Reiff M.I., Bolus R. : Jaundice in full term infant. *Pediatrics* 73 : 520, 1984.
23. Türmen T, Berki R, Öcal G. Abal G., Demirağ B. ve İspir M. : Kan alışverişi endikasyonu için yeni bir kriter : Sefadeks G-25 filtrasyon yöntemi ile serbest bilirubin tayini. *Farmakoloji ve Tedavi* 1 : 56, 1978.
24. Winwieler C.R. and MacFaul R. : Clinical study of prolonged Jaundice in breast and bottle - fed babies. *Arch. Dis. Child.* 53 : 506, 1978.
25. Wood B, Culley P, Rozinski C et al : Factors affecting neonatal Jaundice. *Arch. Dis. Child.* 54 : 111, 1979.

SENDROM X (7 OLGU SEBEBİYLE)

Kenan Ömürlü***

Erdem Diker**

Derviş Oral*

Çetin Erol*

Tipik angina pectoris, pozitif efor testi cevabı, koroner spazmı lehine delil olmaması, koroner anjiografinin normal olması sendrom X olarak tanımlanmaktadır (6).

1910 yılında Sir William Osler'in göğüs ağrıları olup ölen bir hastanın nekropside koroner arterlerinin normal olduğunu bildirmesiyle ilk olgu yayınlanmış oldu. Daha sonra bu konuda çalışmalar artarak devam etti. İlk geniş çaplı çalışma 1973 yılında KEMP tarafından yapıldı. Bu çalışma ile sendrom X daha popüler hale geldi ve halen bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Kliniğimizde tipik angina pectorisi olan, efor testinde anormal cevap elde edilen, koroner anjiyografi ile koroner arterlerinde tıkalıcı lezyonlar tespit edilmeyen, ağrı sırasında ST segment yükselmesi olmayan 7 olguyu yayınlamaya değer bulduk.

MATERYEL ve METOD

Tipik angina pectoris nedeniyle kliniğimize müracaat eden hastalardan Quinten treadmill cihazında Bruce protokolu ile stress testi yapıldı. Stress testi sırasında en az 1 mm horizontal ST çökmesi müspet kabul edildi. Hastalar Judkins tekniği ile selektif sağ ve sol koroner anjiyografi yapıldı. Göğüs ağrıları olduğu sırada alınan EKG lerde ve iki hastada alınan 24 saatlik ambulatuvar EKG (Holter) kaydında ağrı sırasında ST yükselmesi olmaması ile koroner spazmı ekarte edildi.

* A.Ü.T.F. Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi Öğretim Üyesi

** A.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

*** A.Ü.T.F. Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi Araştırma Görevlisi

Koroner anjiyografi ile koroner arterleri normal bulunan anormal stress testi cevabı olan tipik angina pectorisli 7 hastamızın dökümü tablo I de sunulmuştur.

Hastalarımızın üçü kadın, dördü erkek idi. Yaşları 34 - 52 arasında idi.

Tablo I : Hastaların dökümü.

Hasta adı	Yaş	Cins	Efor testi	İstirahat EKG	Koroner anjiyografi
L.P.	40	E	5.'da kalb hızı 150/dak iken 1.5 mm horizontal çökme	Normal	Tıkaçıcı lezyonlara rastlanmadı
H.G.	34	E	6.'da kalb hızı 140/dak iken 1 mm Horizontal çökme	ST-T değişiklikleri	Tıkaçıcı lezyonlara rastlanmadı
Y.E.	43	E	Efor sonrası 2 mm horizontal çökme	ST-T değişiklikleri	Tıkaçıcı lezyonlara rastlanmadı
H.K.	47	E	5.'da başlayan 7 dakika süren 4 mm horizontal çökme	Normal	Tıkaçıcı lezyonlara rastlanmadı
R.K.	40	K	Kalb hızı 150/dak iken eforun 6. dakikasında 1.5 mm horizontal çökme	Normal	Tıkaçıcı lezyonlara rastlanmadı
H.Y.	52	K	6.'da kalb hızı 150/dak iken 1 mm horizontal çökme	Normal	Tıkaçıcı lezyonlara rastlanmadı
F.A.	43	K	150/dak iken 1 mm horizontal çökme	Normal	Tıkaçıcı lezyon yok

TARTIŞMA

Sendrom «X» tipik angina pectoris, pozitif stress testi cevabı, koroner spazmı lehine delil olmaması, koroner anjiyografinin normal olması olarak tarif edilmiştir (1,6,11).

Konuyla ilgili ilk geniş çaplı araştırma 1973 yılında Kemp tarafından yapılmıştır. Tipik angina pektoris olan ve koroner anjioları normal olan 101 erkek, 99 kadın 200 hasta üzerinde çalışma yapan Kemp şu sonuçlara varmıştır.

- 1 — Kadın ve erkeklerde eşit dağılım göstermektedir,
- 2 — İstirahat EKG lerinde Atherosklerotik kalb hastalığı lehine bulgu bulunabilir.
- 3 — Stress testinde iskemik cevap alınabilmektedir,
- 4 — Risk faktörleri daha düşük oranda olmak üzere vardır,
- 5 — Koroner fizyolojisi normaldir,
- 6 — Miyokardın laktat kullanımını % 20 artmıştır.
- 7 — Nitrit ve beta blokerlere cevap iyi değildir,
- 8 — Uzun süreli takipte miyokard infarktüsü görülmemektedir (5).

Kaski ve arkadaşları 19 sendrom «X»li hastanın incelenmesinde sessiz miyokard iskemisinin sık olarak oluştuğunu bildirdiler (4).

Sendrom «X»in etyolojisi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Etiyolojik ve patofizyolojik yaklaşımlar 6 grupta toplanabilir.

- 1 — Psikosomatik etyoloji : Göğüs ağrısı psikosomatik orijinlidir. EKG değişiklikleri, anormal stress testi, laktat üretim artışı bu teori ile izah edilemez (9).
- 2 — Koroner anjiogramların yanlış yorumu : Son yıllardaki teknolojik ilerlemeler ve postmortem tetkiklerin koroner arterlerin normal olduğunu göstermesi üzerine terk edilmiştir (10).
- 3 — Oksihemoglobinin disosiasyonunda defekt : Disosiasyon eğrisi sağa kaymaktadır. Hemoglobinin oksijene olan afinitesi azalmaktadır. Bu hipotezde tabloyu açıklamakta yetersiz kalmaktadır (7).
- 4 — Miyokardın küçük damar hastalığı : 0.1 - 1 mm çaplı koroner arterlerde tıkaçıcı lezyonların olabileceği ileri sürülmüş ise de miyokard biyopsilerinde bu durum gösterilememiştir. Işık

mikroskopisi normal iken, elektron mikroskopisinde mitokondrial şişme gösterildi. Vasküler hasar olmaması mikrovasküler sistemde dilatasyon kapasitesinde azalma gibi bir anormalliğin olmayacağını göstermez (2,3,8).

- 5 — Koroner arter spazmı : Etyopatogeneze önceleri suçlanırken daha sonra spazm olmaması tanı kriteri olmuştur (1).
- 6 — Koroner dilatasyon kapasitesinde bozukluk : Bugün için kabul gören izah şeklidir. Opherk 1981 yılında Sendrom «X»li olgularda koroner arter vazodilatasyon mekanizmasında bozukluk tespit etmiş, koroner rezervi % 50 azalmış bulmuştur (2,3,8).

Sendrom X koroner mikrosirkülasyondaki vazodilatasyon kapasitesinin azalması veya koroner rezervinin azalması sonu meydana gelen miyokard iskemisi sonucudur. Benign bir seyir göstermektedir. Sendrom X li hastaların izlenmesinde ağrılarında artış miyokard infarktüsü ve ölüm bildirilmemiştir (2,5).

Çalışmanın eksik noktası : Koroner arterde spazm ergonovin, asetilkolin testleri ve ağrı sırasında EKG de ST değişiklikleri (Özellikle ST yükselmesi), holter monitoring ile gösterilebilir. Biz ergonovin ve asetilkolin testlerini değişik nedenlerle kullanamadık. Sensitivite ve spesifitesi daha az olan EKG ve holter monitoring ile spazmı ekarte etmeye çalıştık. Klinik olarak da bu hastalarda koroner arter spazmı düşünülmemekte idi.

Sonuç olarak Sendrom X bugün için etyopatogenezi tam olarak izah edilmemiş, ancak koroner akım rezervinin azalması, mikrosirkülasyon vazodilatasyon kapasitesi bozulması sonucu meydana gelmesi muhtemel normal koroner arter ve göğüs ağrısı sendromudur.

ÖZET

Sendrom X tipik angina pectoris, pozitif stress testi cevabı, koroner spazm lehine bir bulgu olmaması, normal koroner arterler olarak tarif edilmektedir. Biz de kliniğimizde tespit ettiğimiz 7 sendrom X li olguyu literatürde değerlendirerek sunduk.

SUMMARY

SYNDROME X (Report of seven cases)

Syndrome X was described as typical angina pectoris, positive stress test, absent of coronary spasm and normal coronary arteries in coronary arteriograms. Seven cases of syndrome X are presented here with literature review.

KAYNAKLAR

1. Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK : Long-term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms, *Circulation* 47 : 36 - 43, 1973.
2. Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV ve ark : Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 71 : 218-226, 1985.
3. Greenberg MA, Grose MR, Strain JE, Cohen MV : Decreased coronary dilatory response in syndrome X *Circulation* 70 (suppl 2), 21, 1984.
4. Kaski JC, Crea P, Nihoyannopoulos P, Hackett D : Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X *Am J Cardiol* 58 : 1242-1247, 1986.
5. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R : The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. *Am J Med* 54 : 353-357, 1973.
6. Levy RD, Shapiro LM, Christine W ve ark : Syndrome X *Br Heart J* 56 : 353-357, 1986.
7. Mammohansingh P, Parer JO : Angina pectoris with normal coronary arteriograms : Hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J* 90 : 556-561, 1975.
8. Opherk D, Zebe H, Weihe E, Gerhanrd M ve ark : Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 63 : 817 - 825, 1981.
9. Ockene İS, Shay MJ, Alpert JS ve ark : Unexplained chest pain in patients with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 303 : 1249-1352, 1980.

10. Richardson PJ, Livesly B, Oram S : Angina pectoris with normal coronary arteries. *The Lancet* 21 : 677-690, 1974.
11. Sonel Ahmet : Kardiyoloji, Türk Tarih Kurumu Basımevi 3. baskı, sayfa 480, 1987.

«MISSED ABORTION ve İNTRAUTERİN ÖLÜ FÖTÜS OLGULARINDA MATERNAL KAN PROSTAGLANDİN DÜZEYİ

Gülay Kurtay*

Prostaglandinler organizmada çok yönlü etkileri olan bir grup endojen maddelerdir. Prostaglandinlerin ön maddesi olan yağ asitleri, tüm memeli dokularında hücre membranlarının yapısına girerler. Değişik doymamış yağ asitlerinden farklı prostaglandinler oluşur. Prostaglandinlerin fizyolojik fonksiyonlarından, daha çok arakidonik asidden oluşan iki serisi (PGE_2 , $PGF_2\alpha$ PGI) sorumludur.

E serisi prostaglandinler in vitro koşullarda gebe olmayan insan uterusunu gevşetirler, gebe uterusu ise kasarlar. F serisi prostaglandinler, in vivo ve in vitro koşullarda, gebelikte ve gebelikte ve gebelik dışı durumlarda uterusda kontraksiyona neden olurlar. İntravenöz yoldan verilen PGE_2 in vivo koşullarda, gebelik dışında genellikle uterusu uyarır. PGE_2 'nin intrauterin yoldan sekretuar ve proliferatif fazlarda uygulanması, uterus düz kasının stimülasyonuna, siklus ortasında ise inhibisyonuna neden olur (22). Travay sırasında anne dolaşımında PGE_2 ve $PGF_2\alpha$ yüksek düzeylerde bulunmuştur (11).

Bu çalışmanın amacı ölü fötüs ve missed abortion vakalarında maternal kan prostaglandin düzeylerini saptamak ve bu değerleri gebe ve gebe olmayan olguların değerleri ile karşılaştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Bu çalışmada, gebelerde, kontrol olgularında, ölü fötüs ve «missed abortion» olgularında kan prostaglandin benzeri aktivite (PGBA) değerleri saptandı.

Kontrol gruplarını (17 sağlıklı kadın) (19-29 yaş) gönüllü doktor, hemşire ve hastabakıcılar oluşturmuştur. 31 gebe olgu (19-33 yaş) ise A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne antenatal

* A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Öğr. Üyesi Prof. Dr.

bakım için gelen ve çeşitli tanılarla yatan gebelerden seçilmiştir. «Miscid abortion» ve intrauterin ölü fötüs grubu (19-30 yaş) 11 vakadan oluşmuştur.

Toplam 59 olgunun oluşturduğu ve 3 grupta yaptığımız araştırmada, olgulara çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntem anlatılarak, izinleri alınmıştır.

Olguların brakriyel venlerinden alınan kan örnekleri esas olarak Gilmore ve arkadaşları (2)'nin tanımladığı yonteme göre ekstrakte edildi.

Prostaglandin ekstraksiyonu yapılan örneklerin bulunduğu tüplerin ağızları kapatılarak biyolojik tayin yapılana kadar -20°C 'de saklandı.

Ekstrakte edilen örneklerin PGBA'leri biyolojik tayin yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem için biyolojik tayin organı olarak sıçan mide fundus şeridi kullanıldı. Her iki cinsten (150-250 g) sıçanlar boyunlarından kesilerek öldürüldüler. Sıçanların mideleri besleyici Tyrode solüsyonu içine alındı. Burada fundus kısmı midenin diğer kısmından ayrıldı ve Vane (6)'in tanımladığı gibi şerit şeklinde kesilerek süperfüzyon sistemine alındı. Mide fundus şeridinin bir ucu sabit bir askıya diğer ucu ise Grass FT 03 «Force Displacement» transdusörüne bağlandı. «Buchler» polistaltik pompası kullanılarak fundus şeridinin üzerinden % 95 O_2 ve % 5 CO_2 karışımı ile gazlandırılan ve ısısı 37°C 'de sabit tutulan besleyici Tyrode solüsyonu dakikada 6 ml olacak şekilde devamlı geçirildi. Fundus şeridinin kasılmaları Grass Model 7B poligrafi kullanılarak yazdırıldı. Preparata başlangıçta bir gram istirahat gerilimi uygulandı ve dengeli duruma gelmesi için 45 dakika beklendi.

Prostaglandinlerden başka serotonin, asetilkolin, histamin, noradrenalin ve adrenalin gibi endojen kaynaklı maddeler de mide fundus kasını etkileyebilirler. Bu maddelerin etkilerini ortadan kaldırarak yalnız prostaglandin aktivitesini görmek amacıyla besleyici Tyrode solüsyonu içine bu maddelerin reseptör antagonistleri (Serotonin antagonisti olarak Metiserjid, 0.5 mg/litre; asetilkolin antagonisti olarak Atropin, 0.5 mg/litre; histamin antagonisti olarak Mepiramin, 0.5 mg/litre; beta adrenerjik reseptör blokörü olarak Propranolol, 0.2 mg/litre; alfa adrenerjik reseptör blokörü olarak Fentolamin 0.1 mg/litre) katıldı.

* Prostaglandin düzeyleri H.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalında tayin edilmiştir.

Preparat stabil duruma gelince çeşitli dozlarda standart PGE_2 uygulanarak elde edilen kasılmaların amplitüdüne göre doz cevap eğrisi çizildi. Daha önce ekstrakte edilen örneklerin her biri 0.3-0.5 ml Tyrode solüsyonu ile sulandırılarak bundan 0.1 ml preparata uygulandı. Preparattaki kasılmaların amplitüdüne göre bunun, doz cevap eğrisinde ne kadar dozda PGE_2 ile elde edilen cevaba uyduğu bulundu. 0.1 ml ekstrakt'taki aktiviteye uyan PGE_2 miktarı 3-5 ile çarpılarak 1 ml'deki aktivite hesaplandı. PGE_1 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ ve PGI_2 gibi çeşitli prostaglandinler mide fundus kası üzerinde aynı yönde etki göstermeleri nedeniyle biyolojik tayin yöntemi ile saptanan değerler, PGE_1 eşdeğeri olarak prostaglandin benzeri aktivite PGBA şeklinde belirtilmiştir.

Elde edilen sayısal değerler ortalama - standart hata (- S.H.) şeklinde ifade edilmiş olup bunlar bilinen istatistiksel yöntemlerle hesaplanmıştır (16). Ortalamalar arasındaki farkın önem kontrolü Student'in grup «t» testine göre yapıldı.

Gruplar arası karşılaştırmada bulunan p değeri $p < 0,05$ ise ortalamalar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

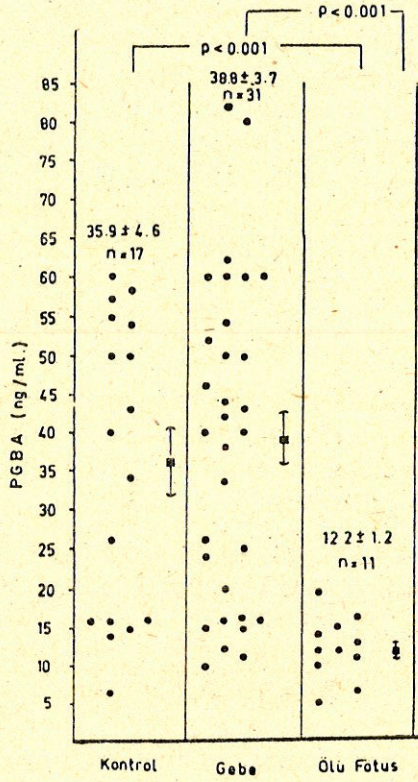
BULGULAR

Gebe kadınlardan ($n=31$) alınan venöz kan örneklerinde PGBA değerleri 38.8 ± 3.7 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu değer, kontrol grubunun ($n=17$) PGBA düzeyleri (35.9 ± 4.6 ng/ml) ile karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark görülmemiştir.

Gebeliğin ilk yarısında bulunan olgularda ($n=9$) kan PGBA düzeyleri 32.4 ± 5.3 ng/ml ve ikinci yarısında bulunan olgularda ($n=15$) kan PGBA düzeyleri 44.9 ± 5.2 ng/ml olarak saptanmıştır. Gebeliğin ikinci yarısında kan PGBA düzeyleri ilk yarıdakilerinkine göre artmış izlenimi vermekte ise de, bu iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

«Missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs klinik tanısı konan vakaların ($n=11$) kan PGBA değerleri 12.2 ± 1.2 ng/ml olarak saptandı. Bu değer diğer gebe olguların kan PGBA değerlerinden anlamlı olarak ($p < 0.001$) düşük bulundu.

Kontrol, gebe ve ölü fötüs olgularının kan PGBA değerlerinin dağılımı ve ortalama değerleri Şekil 1'de gösterilmiştir.



ŞEKİL 1: Kontrol, Gebe ve Ölü Fötüs olgularının bazal kan PGBA değerlerinin dağılımı ve ortalama değerleri

TARTIŞMA

Gebe insan uterusunun aktivitesini E serisi prostaglandinler in vivo koşullarda stimüle ederler. Gebe uterusun PGE ve PGF'lere duyarlılığı, gebeliğin ilerlemesiyle artmaktadır. Uterusun fizyolojik fonksiyonlarının düzenlenmesinde, büyük çoğunluğu endometriyumda lokal olarak sentez edilen, prostaglandinlerin rolü olabileceği düşünülmektedir. Bazı türlerde, gebe uterus gebe olmayan uterusu oranla daha az prostaglandin sentez eder. Gebelik sırasında prostaglandin sentezindeki azalmanın korpus luteum'u luteolizisten koruyarak gebeliğin devamını sağlayan bir mekanizma olduğu düşünülmektedir (12). Ayrıca, fetal membranların prostaglandin metabolize edici aktivitelerinin çok yüksek olduğu bilinmektedir. Buda gebeliğin devamında diğer bir koruyucu mekanizma olarak değerlendirilebilir (13).

Prostaglandinlerin uterus kan akımının düzenlenmesinde de önemli rol oynadıkları kabul edilmektedir. Speroff (20), uterusu yetersiz prostaglandin oluşumunun gebelik sırasında ve özellikle gebeliğin geç devrelerinde, gebe uterusu yeterli kan akımının sağlanamamasına neden olabileceğini bildirmiştir. Aynı araştırmacı, bazı gebelik toksemilerinde uterus kan akımının azalmasından, uterusu yetersiz prostaglandin oluşumunun sorumlu olabileceğini ileri sürmüştür. PGE₂'nin uterus damar yatağında kuvvetli vazodilatör etkisi vardır. PGF₂α için benzeri etki bildirilmemiştir (4). E serisi prostaglandinler bu etkilerini uterus damarlarındaki düz kasları gevşeterek ve adrenerekjik vazokonstriksiyonu azaltarak yaparlar (5). Uterus kan akımının düzenlenmesi, özellikle gebelikte önem taşır. Fötusun implantasyonu ve gelişmesi için uterus kan akımının artması gereklidir.

Travay sırasında amniyotik sıvıda ve anne dolaşımında PGE₂ ve PGF₂α'nın yüksek düzeylerde bulunması, travayın kontrolünde prostaglandinlerin fizyolojik rolü olduğunu düşündürür (11). Spontan travay sırasında amniyotik sıvıda PGF₂α 1.2 ± 39.5 ng/ml düzeyinde bulunmuş ve servikal dilatasyona bağlı olarak bu miktarın arttığı gösterilmiştir (14). Benzer şekilde travayın başlamasından önce amniyotik sıvıdaki prostaglandin E₂ düzeyleri de düşüktür. Ancak spontan travay sırasında 1.7 - 17.0 ng/ml'ye ulaşmakta ve servikal dilatasyonun ilerlemesi ile bu miktar artmaktadır (7,13).

İntrauterin ölü fötuslarda fötüs'ü dışarı atmak amacı ile prostaglandinler ilk kez Karim tarafından 1970 yılında kullanılmıştır (10). Daha sonra bir çok araştırmacı aynı amaç ile prostaglandinleri başarı ile uygulamışlardır (1,3,8,15,18,19). Yaptığımız çalışmada, «missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs grubunda bazal kan PGBA düzeyleri, normal gebe ve kontrol grubuna göre çok düşük bulunmuştur. Bu durum «missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs olgularında fötusun dışarı atılması için gerekli miyometriyum kontraksiyonlarının yetersizliğini açıklayabilir. Gordon ve arkadaşları (9), intrauterin ölü fötüs olgularında doğumu başlatmak amacı ile oksitosin ve PGE₂ uyguladıkları karşılaştırmalı bir çalışmada, PGE₂ ile daha başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir. «Missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs olgularında normal koşullarda gebeliğin herhangi bir devresinde fötusun ölümünden sonra maternal kotiledonlardan PGF oluşumu

artar. Bu durum uterus aktivitesini artırarak fötusun dışarı atılmasına neden olur (21). Ancak bu çalışmada PGBA düzeylerini düşük olarak bulduğumuz olgular ölü fötusun dışarı atılmadığı durumları kapsamaktadır.

Bu olgularda bazal kan PGBA düzeylerinin normal gebe ve kontrol grubuna göre çok düşük bulunması, ölü fötusun atılmadığı durumlarda uterustaki prostaklandin sentezinin yetersiz olduğunu düşündürür.

ÖZET

Toplam 59 olgunun oluşturduğu bu çalışmada gebelerde, kontrol olgularında, ölü fötüs ve missed-abortion olgularında kan prostaglandin benzeri aktivite değerleri saptandı.

Gebe olgularla kontrol grubunun PGBA düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. «Missed abortion» ve intrauterin ölü fötüs tanısı konan olguların kan PGBA değerleri diğer gebe olgularından anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

SUMMARY

Maternal blood prostaglandin levels of in utero fetal death and missed abortion cases

Maternal blood prostoglandin levels of healty pregnant group and group of in utero fetal death and missed abortion were determined using bioassay as prostaglandin like activity. Blood prostaglandin like activity of the cases in utero fetal death and missed abortion was found significantly lower than that of healty pregnant women. Findings were discussed.

KAYNAKLAR

1. Bailey, C.D.H., Newman, C., Ellinas, S.P., Anderson, G.G. : Use of prostaglandin E₂ vaginal suppositories in intrauterine fetal death and missed abortion. *Obstet. Gynecol.*, 45, 110, 1975.
2. Bowman, W.C., Rand, M.C., West, G.B. : *Textbook of pharmacology*, Blackwell, Oxford, p : 540, 1971.
3. Calder, A.A., Mackenzie, I.Z., Embrey, M.P. : Intrauterine (extraamniotic) prostaglandins in the management of unsuccessful pregnancy. *J. Reprod. Med.*, 16, 271, 1976.
4. Clark, K.E., Ryan, M.J., Brody, M.J. : Effect of prostaglandin E₁ and F_{2α} on uterine hemodynamics and motility. *Adv. Biosci.*, 9, 779, 1973.

5. Clark, K.E., Ryan, M.J., Brody, M.J. : Effect of prostaglandins on vascular resistance and adrenergic vasoconstrictor responses in canine uterus. *Prostaglandins*, 12, 71, 1976.
6. Coakley, W.T., Slade, J.S., Braeman, J.M., Moore, J.L. : Examination of lymphocytes for chromosome aberrations after ultrasonic irradiation. *Brit. J., Radiol.*, 45, 328, 1972.
7. Dawood, M.Y. : Hormones in amniotic fluid. *Amer. J. Obstet. Gynecol.*, 128, 576, 1977.
8. Filshie, G.M. : The use of prostaglandin E₂ in the management of intrauterine death, missed abortion and hydatiform mole. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw.*, 78, 87, 1971.
9. Gordon, H., Pipe, N.G.J. : Introduction of labor after intrauterine fetal death. A comparison between prostaglandin E₂ and oxytocin. *Obstet. Gynecol.*, 45, 44, 1975.
10. Karim, S.M.M. : Use of prostaglandin E₂ in the management of missed abortion, missed labour and hydatiform mole *Brit. Med. J.*, 3, 196, 1970.
11. Karim, S.M.M., Devlin, J. : Prostaglandin content of amniotic fluid during pregnancy and labour. *J. Obstet. Gynecol. Brit. Commonw.* 74, 230, 1967.
12. Karim, S.M.M., Hillier, K. : Prostaglandins in the control of animal and human reproduction. *Brit. Med. Bull.*, 35, 173, 1979.
13. Keirse, M.J.N.C., Turnbull, A.C. : F prostaglandins in amniotic fluid during pregnancy and labor. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 80, 970, 1973.
14. Keirse, M.J.N.C., Flint, A.P., Turnbull, A.C. : F prostaglandins in amniotic fluid during pregnancy and labor. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 81, 131, 1974.
15. Kho, F.H.G., deBruin, A.J.J. : The use of oral prostaglandin E₂ in the management of intrauterine fetal death. *Prostaglandins*, 18, 663, 1979.
16. Kutsal, A., Muluk, Z.F. : *Uygulamalı temel istatistik*. Hacettepe Üniversitesi Matbaası, Ankara, 1972.
17. Moncada, S., Vane, J.R. : Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N. Engl. J. Med.*, 300, 1142, 1979.
18. Naismith, W.C.M.K., Barr, W. : Simultaneous intravenous infusion of prostaglandin E₂ (PGE₂) and oxytocin in the management of intrauterine death of the fetus, missed abortion and hydatidiform mole. *J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw.*, 81, 146, 1974.
19. Southern, E.M., Gutknecht, G.D., Mohberg, N.R., Edelman, D.A. : Vaginal prostaglandin E₂ in the management of fetal intrauterine death. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.*, 85, 437, 1978.

20. Speroff, L. : An assay : prostaglandins and toxemia of pregnancy. *Prostaglandins*, 3, 721, 1973.
21. Thorburn, G.D., Challis, J.R.G. : Endocrine control of parturition. *Physiol. Rev.*, 59, 863, 1979.
22. Topozada, M., Khowessah, M., Shaala, S., Osman, M., Rahman, H.A. : Aberrant uterine response to prostaglandin E₂ as a possible etiological factor in functional infertility. *Fert. Steril.*, 28, 434, 1977.

— CERRAH OLARAK İBN SİNA —

Ismail Kayabalı*

9. Yüzyıldan 13. yüzyıla kadar dünyanın en geniş ilim alanlarından birinin Türk-İslâm Dünya'sında gelişmiş olduğu görülür; birçok kültür eserleriyle çok değerli buluşlar, Türk-İslâm Dünya'sında fikir çalışmalarının ne kadar mükemmel olduğunu göstermektedir. Bundan başka Hristiyan BATI üzerindeki ÇOK BÜYÜK OLAN ETKİ'lerini de ispatlayarak Müslümanların bu konularda BATI'NIN HOCALARI olduğu görüşünü doğrular (4,5,9,11).

Bu çalışmalar sayesinde 8. yüzyıldan itibaren «TÜRK-İSLÂM TIBBİ GELİŞMESİ» başlayarak 12. yüzyıla kadar devam etmiş, Türk hekimlerinin elinde tıp, o zamana kadar ulaşılmamış en yüksek seviyeye çıkmıştır. Bu çağ hekimleri sönmekte olan BİÇİMSİZ Yunan lambasından parlak bir meş'ale tutuşturularak 8. - 11. yüzyıllarda tıp mesleğini kutsallık ve önem bakımından tarihin bütün çağlarının üstüne çıkardılar (16).

İslm fütûhatı rönesans'ın entellektüel koşullarını yarattı, Hellenizm'in ilmi ve teknik buluşları, bu yeni uygarlık sayesinde uygulama alanları buldu. Türk-İslâm hekimleri, eski yunanlıların hiç bilmedikleri yollara koyuldular ve bu şekilde tıbbın gelişmesinde büyük oranda katkıları oldu. İslâm, Yunan tıbbının çok yetersiz, yanlışlarla dolu, adeta ÇOCUKÇA olduğunu HAYRETLERLE görerek geliştirmiştir. Çünkü yunan hekimleri fikirlerini basitlik ve açıklıkla anlatmaya değil, aksine kişisel bir terminoloji ve stil yaratmaya önem vermişlerdir (4).

İbn Sina bu çağlarda Bağdat Halifeliğinde yetişen Türk filozof ve hekimlerinden biridir. Biz burada onun cerrahlık yönünü ele alacağız ve kendisini yalnız bir hekim olarak kabul edeceğiz.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

I. HAYATI :

980 yılında Batı Türkistan'da Buhara yakınlarında Afşana'da doğan İbn Sina, daha 16 yaşındayken doktor olarak büyük bir isim yapmıştır. O sırada hasta olan Buhara Sultanı Nuh Bin Mansur'un tedavisinde gösterdiği başarının karşılığı olarak sarayın zengin kütüphanesinde inceleme yapmasına izin verilmiştir. Bu sayede herkesin kolaylıkla bulamayacağı bir çok orjinal kaynakları okuyarak 18 yaşında çağının bütün ilimlerini öğrenmiştir (25).

20 yaşındayken koruyucusu Samanoğulları Devleti hükümdarının ölümüyle başlayan kargaşalıklardan korunmak için Buhara'dan göçmüş ve çağın büyük ilim hayranlarından Harzemşah Sultanı Ali bin Ma'mun'un sarayında çalışmalarını devam ettirmiştir. Bu sırada kendisiyle birlikte çalışmakta olan El-Biruni ile yaptıkları ilmi tartışmalar çok ünlüdür (10).

Fakat Samanoğulları tahtına çıkan Gazneli Mahmud'un kendisine rahat vermeyeceğini anlayarak kısa bir süre sonra Cüzcan şehrine göçmek zorunda kaldı. Burada ünlü kitabı «El-Kanun»un 1. bölümünü yazmıştır (10).

Büveyh oğullarından Mek El-Davla'nın melankoli hastalığını tedavi için çağırıldığı Rey'de, ayrıca Isfahan ve Hemedan'da El-Kanun'u tamamladı (25). Daha sonra Büveyh sultanı Şams Al-Davla'nın kuluç (rumatizma) hastalığını iki defa başarıyla tedavi etmiş ve iki defa «Şeref ül-Mülk» unvanıyla vezir olmuştur. Buna rağmen politik faktörler yüzünden hapse girmekten de kurtulamamıştır (25).

21.6.1037 tarihinde 57 yaşında ölmüştür. Ölüm sebebinin mide kanseri, amipli dizanteri veya kronik bir zehirlenme olabileceği düşünülmektedir (2). Bu kısa ömrü içinde 276 kitap yazarak bütün dünyayı 600 yıl etkisi altında tutmuş, 100'den çok tıbbi ve felsefi eser bırakmıştır (1).

II. CERRAHİ YÖNÜNDEN «KANUN» :

A. Tanımlama :

İbn Sina'nın yazmış olduğu bütün kitapların en önemlisi «KANUN Fİ-EL-TİBB (CANON)» dir. Şimdiye kadar 137 defa tercüme edilmiş olan bu kitap, birçok benzerlerinden çok daha uzun bir süre kendi alanında tek olarak kabul edilmiştir. Bir milyon kelimedenden çok içeriği ile çağının bütün tıp bilgisini ihtiva etmekte, eski olduğu kadar da çağ-

daş sayılmaktadır. Batılı yazarların ısrarla üzerinde durdukları Kanun'un 1969 yılında yapılan son İngilizce tercümesinde önsözünde şunlar yazılıdır :

... BİN YILLIK OLAN BU KİTAP HALÂ KULLANILMAKTADIR» (19, 20).

Kanun, ilk defa Tokatlı Mustafa Efendi tarafından 1766'da Türkçeye çevrilmiştir; orjinal 3 örnek, İstanbul'da Süleymaniye; Koca Ragıp Paşa ve Topkapı Sarayı Kütüphanesinde bulunmaktadır (12). İstanbul'da çeşitli Kütüphanelerde 66 orijinal olmayan nüsha daha vardır. İstanbul Kütüphanelerindeki İbn Sina kitaplarının sayısı 233'tür (30). Ayrıca Kanun'un 1613 tarihinde İstanbul'da latince olarak basılmış olduğu da bilinmektedir. Bu baskının bir örneği halen Manisa Halk Kütüphanesinde bulunmaktadır (18).

KANUN, 5 büyük bölüme ayrılmıştır :

1. Bölümde elementler, sıvılar, karakterler ve ruhi yapılar, anatomi, hastalıkların sebebi ve belirtileri, sağlık kuralları, profilaksi ve tedavileri yer almıştır.

2. Bölüm, bir çeşit fihristtir.

3. Bölümde organların anatomi ve hastalıklarıyla (patolojik anatomi) belirtileri (klinik) bulunur.

4. Bölüm ateşler, prognosis ve krize ayrılmıştır; terleme, ülserler, cerrahi hastalıklar, traumatoloji, toksikoloji, dermatoloji ve kozmetikler de buradadır.

5. Bölüm ilaç ve tedavilere ayrılmıştır. Farmakope'sinde 760 çeşitli ilaç bulunmaktadır.

B. İbn Sina'nın Stomatolojik Cerrahisi :

İbn Sina'nın stomatolojik cerrahi konusundaki görüşleri ve buluşları Kanun'un 3. Bölümü ve ağız anatomi'sinin 1. Bölümünde bulunmaktadır. Bu bölümdeki buluşlarının en önemlisi şunlardır.

1. Yüzyıllarca sonra tanınacak olan «Angina Ludowici (Dil altı flegmonu)» nin tanı ve tedavisini ilk olarak tarif etmiştir.

2. Allerjik ve anafilaktik dyspnee'lerde ve dil ödemlerinin tedavisinde «Trakeostomi» yi ilk defa kullanmıştır.

C. İbn Sina'nın karaciğer ve karaciğer dışı safra sistemi cerrahisi (15,21) :

1. İbn Sina plörezi, interkostal nöralji, pnömoni ve karaciğer abselerini, bugünkü anlayışımıza paralel bir biçimde, birbirinden ayrılmıştır.
2. Karaciğer anatomi ve fizyolojisini, karaciğerin kan kimyası ve chylus'un kana dönüşünü düzenlediğini çok iyi biliyordu.
3. Disseksiyonlarında (İbn Sina disseksiyon yapmak imkânını bulmuştur) mide ve barsaklardan vena'larla gelen ÖZSU'yun karaciğerde kana çevrilerek arterlere geçtiğini öğretmekteydi.
4. Su böbrekler, safra, safra kesesi ve kara pigment ise dalakla ilgiliydi.
5. Tıkanma sarılıklarını bugünkü bilgilerimize uygun biçimde ayırmıştı, prognosis'lerini biliyordu.
6. Safranın zehirli etkisi olduğunu kabul etmişti.
7. Karaciğer abselerini daha o çağlarda önce PONKSİYON, eğer başarı alınmazsa Ameliyatla tedavi ediliyordu.

Ç. İbn Sina'nın Ürolojik Cerrahisi :

İbn Sina ürolojik cerrahi ile ilgili görüşlerini «Kanun» ve «Risale-t-ün fi Def-il-Muzari'i-Kilye» adlı kitaplarında yayınlamıştır (6,7, 13).

Bu eserlerde İbn Sina'nın hem böbrek, hem de mesane hastalıklarının sistematik ve bugünkü bilgilerimize çok yakın bir şekilde incelediği görülür. Aşağıda bu sistematizasyon özet biçimde sunulmuştur.

1. İbn Sina BÖBREK HASTALIKLARI'nı 6 bölüme ayırmıştır :

- a. Böbrek zayıflığı (ptosis).
- b. Böbrek zaafiyeti (Kronik pyelonephritis).
- c. Böbrek şişleri (Tümörler) :
 - aa. Sıcak böbrek şişleri (Pyonephritis).
 - bb. Soğuk böbrek şişleri (Hydronephrosis).
 - cc. Katı böbrek şişleri (Tümörler).
- ç. Böbrek iltihabı (Pyelonephritis acuta).
- d. Böbrek yaraları.
- e. Böbrek çıbanları (Böbrek anthrax'ı).

f. Böbrek taşları : İbn Sina, yiyecek ve içeceklerin böbrek taşlarına yol açabileceğini İLK DÜŞÜNEN doktordur; bu konudaki görüşleri çağdaş fikirlere paraleldir. Böbrek koliki ve taş belirtilerini tam bir şekilde tanımlamıştır.

Böbrek taşlarının tedavisinde ağrı kesici, diüretik ve taşları harekete geçirici (biber, turp yaprağı, turp suyu, sığır eti... gibi) ilaçların kullanılmasını önermiştir.

Tedavide ilaç fayda vermiyorsa «KATETERİZASYON» kullanmıştır (Ebul-Kasım da bu metodu kullanmaktaydı. Her iki hekim de hemen hemen aynı çağlarda yaşamış olmalarına rağmen biri Bağdat Halifeliğinde, Ebul-Kasım ise İspanyada Emevi Halifeliğinde bulunuyor ve birbirlerinin çalışma ve görüşlerini bilmiyorlardı). İbn Sina, kate-terizasyon ile tedavi edilemeyen böbrek taşlarında «LİTOTRİ (LİT-HOTRİE)» kullanmıştır. Litotri (taşların kırılması) metodu ilk olarak İskenderiye'li Ammonius tarafından MESANE taşlarının tedavisinde kullanılmış, fakat tıpta ilk defa İbn Sina tarafından BÖBREK taşlarının tedavisinde uygulanmıştır (2). Bu metod, çağımıza Ultrasonog-rafi ve Laser gibi pek çok modern metodlarla yapılmaktadır. Bu du-rum da, 8-12. yüzyıllardaki Türk-İslam Tıbbının gerçekleştirdiği BAŞ DÖNDÜRÜCÜ gelişmeyi belirtmek bakımından ilginçtir.

2. İbn Sina MESANE HASTALIKLARI'nı ise 8 bölüme ayırmıştır :

a. Mesane taşları : İbn Sina, böbrek ve mesane taşlarını birbirin-den ayırmıştır. Tedavide önce ilaç ve diyet kullanır, medikal tedavi faydasız kalırsa ameliyat önerirdi. Ameliyatta önce bimanüel (anal ve urethral) kateterizasyon'la ekstraksiyon denenir, başarı alınamaz-sa anal yolla ve jinekolojik pozisyonda «litotomi» yapılmalıdır. Bu me-tod, daha sonraları Ortaçağda Avrupa'da «Frère»ler tarafından da kul-lanılmıştır (3,23).

b. Mesane şişleri :

aa. Sıcak mesane şişleri (Akut İdrar retansiyonu).

bb. Sert mesane şişleri (Prostat ca. sonucu).

c. Mesane yaraları.

ç. Mesane Ülserleri.

d. Mesanede kan pıhtılaşması.

e. Mesane zaafiyeti (Mesane felci) .

f. Mesane zayıflığı (Ptosis) .

g. Mesane iltihapları.

D. İbn Sina'nın Cerrahi İle İlgili Diğer Buluşları :

1. Akasya'nın, tıpkı mersin ağacı gibi cellulitis ve furoncle teda-visinde başarı verdiğini yazmıştır (17,22).

2. Ancak 1896'da Calot de Berck tarafından tedavi alanına sokulan doğmalık spinal kötü oluşumların (malformasyon) «Réduction forcée» ile tedavisini ilk defa İbn Sina göstermiştir (24).

3. İlk defa İbn Sina yara tedavisinde ŞARAP kullanmıştır. Şarabın yaraları iyileştirici (Antiseptik?) etkisi olduğu fikrindeydi.

4. Alcool ve H₂SO₄'ü ilk defa İbn Sina tanımlamıştır (24).

5. Doğum sırasında foetus'un uterus kontraksiyonlarıyla doğduğunu ilk defa İbn Sina yazmıştır (14).

6. Organizmanın sfenktter'lerini ve fonksiyonlarını ilk olarak İbn Sina tanıtmıştır (14).

7. Kafa sinir çiftlerini ve spinal sinirleri ilk kez İbn Sina birbirinden ayırmıştır (8).

8. Peptik ulcus'un klinik belirtilerini, tedavisini, ilk defa İbn Sina çağımız görüşleri paralelinde tanıtmış ve uygulamıştır (14).

III. İRDELEME :

A. İbn Sina'nın Batı Tıbbı üzerindeki etkileri :

Batı İbn Sina'yı ölümden 100 yıl kadar sonra tanımaya başlamıştır. Kanun'un Andreas Bellunensis düzeltmeli ve Gerard de Cremona tarafından yapılan 1280 Toledo tercümesinin yeni baskısı 1556'da, 1491'de Napoli'de yapılan yahudi dilindeki çevirisi 1544'deki Venedik baskısı, 1564'te Gerard de Cremona tercümesinin yeni baskısı, 1593'te yapılan Roma tercümeleri birbirini izlemiştir. Bu şekilde Kanun 16. yüzyıla kadar 15 kere basılmıştır (27).

11. Yüzyılda Salerno Tıp Fakültesi ünlü profesörlerinden Constantin (Afrikalı) (1020 - 1087), arapça tıp kitaplarının Salerno (Sicilya) ya sokulmasına izin verince Türk-İslam tıbbı, bu arada da İbn Sina'nın eserleri, İtalya yoluyla güneyden Avrupa'ya yayılmış ve 600 yıldan uzun bir süre Batı'yı etkilemiştir (28).

12. Yüzyılda Kardinal Conrad, Montpellier Tıp Fakültesinin ilk yönetmenliğini düzenlemiştir. 1250'de Montpellier Tıp Fakültesinde öğretim amacıyla okutulmak üzere İbn Sina'nın bazı eserleriyle birlikte Kanun'u da lâtinceye çevrildi. 8.9.1309'da Papa 5. Clement Montpellier Tıp Fakültesine, tıpkı 5.9.1617'de Arşidük Albert ile Arşidüşes İsa-bella'nın Louvin (Belçika) Üniversite Rektörünü ziyaret etmeleri gibi, Rektör ve Dekan'ın ayağına giderek Profesörlerin İbn Sina'nın eserlerini lâtince'ye çevirmekle resmen görevlendirildiğini bildirmiş-

tir. 1340 tarihinde Fakülte Profesörler Kurulu Kanun'un 1. bölümünün, okutulması gereken en önemli ve en başta gelen tıp kitabı olmasını kararlaştırmıştır :

«... sera considéré, lors de la répartition des sujets d'enseignement à faire au moyen du choix ci-dessus prescrit, comme constituant l'objet d'un cours, le premier livre du CANON d'AVICENNE pris dans sa totalité...» (24).

«... Les maîtres ne pourront lire et interpreter QUE les livres et auteurs VRAIMENT APPROUVÉS comme sont Hippocrate, Galien, AVICENNE, RAZES...» (24).

O çağlarda Montpellier Tıp Fakültesinde hekimlik imtihanını başarıyla veren adaylarına 3 şey öneriliyordu (32) :

1. Yaratıcının gücünden payını almış olmak.
2. Galien'in 1. aforizma'sında belirttiği gibi çalışma konusu olan materyelin, yani İnsan vücudunun ASALETİNİ ve İBN SİNA'nın yapmış olduğu tıp ilmi tarifini anlamış olmak.
3. Sağlığı korumak ve kaybolan sağlığı geri getirmeye kendini adanmak.

Türk-İslâm tıbbının Montpellier (Güney Fransa) deki etkileri 1654' te İbn Sina'nın kitaplarının ders programlarından çıkartılmasıyla, yani ancak 17. yüzyılda silinmeye başlamıştır.

Paris Tıp Fakültesinde de 15. yüzyılda İbn Sina'nın etkileri devam ediyordu. Strasburg'da (Fransa) da durum aynıydı. Yena Tıp Fakültesi ve Üniversitesinde (Almanya) 17. yüzyılda hala Türk-İslâm etkisi devam ediyor ve İbn Sina'nın kitapları okunuyordu. Louvaine (Belçika) Üniversitesinde de bu etki 17. yüzyılda mevcuttu (24,31).

Eğer Montpellier Tıp Fakültesi Fransa'da özel bir önem kazanmışsa bunun sebebi, coğrafi yerinin Türk-İslâm etkilerini almaya çok elverişli olmasıdır. Salerno (İtalya) Tıp Fakültesi ise zaten bir Müslüman müessesesiydi. Bu Fakülte, Türk-İslâm tıbbına göre eğitim yapan ilk Hıristiyan Üniversitesidir. 3 yüzyıl süreyle Türk-İslâm tıbbının kaynağı olan bu Fakülte, Batı'nın her yanından bu ilmi öğrenmek isteyenlerin yığınlarla akın ettiği ünlü bir müessese haline geldi (29).

Bu şekilde İbn Sina tam 6 yüzyıl Batı Tıp Fakültelerinde MUTLAK BİÇİMDE hakim oldu. KANUN ise, tıbbın gerçek bir KUTSAL KİTABI haline geldi (24).

B. Bazı Ünlü KANUN Tercümeleri :

1. Gerârdo Cremonensis, Canon Avicennae libri quinque, 1390-1395.
2. Libri quinque Canosis Medicine Aben-Ali, Prencipis fiili Sinae, Alias corrupte Avicenna, Arabice nunc primum impressi (Roma tercümesi).
3. Andreas Alpagus Belunensis, Prencipis Avicenna canonis, nannon de medicinis cardialipus et Cantica (Venedik, 1544).

ÖZET

İbn Sina (Avicenna), 980-1037 yılları arasında yaşamış ve Batı tıbbını 600 yıl etkilemiş ünlü bir Türk hekimi, büyük bir ilim adamı, düşünür ve tam bir ansiklopedist'tir. En önemli kitabı Kanun (Canon)'dur; bin yıllık olan bu kitap hala kullanılmaktadır. Avrupa Tıp Fakültelerinde 17. yüzyıla kadar resmen okutulan Kanun, tıbbın gerçek bir kutsal kitabı haline gelmiştir.

RÉSUMÉ

İbn Sina, comme un chirurgien

İbn Sina (Avicenne) est un très grand médecin Turque bien renommé; un grand homme de science, penseur et un parfait encyclopediste né en 980 et décédé en 1037 et a eu une très grande influence sur la médecine de l'Ouest pendant 600 ans. Son livre le plus important est intitulé comme Kanun (Canon); ce livre est paru il y a 1000 ans et est encore utilisable. Canon qui est servi comme un précis officiel jusqu'au 17. siècle dans les célèbres facultés d'Europe est devenu une vraie bible de la médecine.

KAYNAKLAR

1. Asimow, M.S., Evrensel bir deha İbn Sina-Avicenna, UNESCO'dan Görüş 10 : 4-8, No. 46, 1980.
2. Askoor, A.A., The contribution of Muslim scholars to medicine and medical science, The Islamic World Med. J., 1 : 49-52, No. 3 ve 50-51, No. 5, 1984.
3. Atabek, R.M., Ortaçağ tababeti, İst. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Yay., No. 42, İstanbul : 1977.
4. Campbell, D., Arabian medicine and its influence to the Middle Age, 2 cilt, Londra : 1973.

5. Durant, W/Vandiu, F., Histoire de la civilisation, l'Age de la foie, cilt : 1, Paris : 1952.
6. Erkun, S., Tabip ve filozof İbn Sina'nın üroloji sahasındaki buluşlarından sondalar ve icani kistostomi, Türk Ürol. Derg., 2 : 269-274, 1936-37.
7. ---, Tabip ve filozof İbn Sina'nın üroloji sahasındaki buluşlarından sondalar ve icani sondalar .Büyük Türk Filozofu ve Tıp Üstadı İbn Sina, TTK yay. VII/Seri No. 1, A. Halit Kitabevi, İstanbul : 1937.
8. Gomoiu, V., İbn Sina (Avicenna), Büyük Türk Filozofu ve Tıp Üstadı İbn Sina, TTK yay. VII/Seri No. 1, A. Halit Kitabevi, İstanbul : 1937.
9. Gârasiani, J.S., Arabic medicine in the eleventh century, İslamabad : 1981.
10. Günaltay, M.Ş., İbn Sina, milliyeti, hayati, kültürü, Büyük Türk Filozofu ve Tıp Üstadı İbn Sina, TTK yay. VII/Seri No. 1, A. Halit Kitabevi İstanbul : 1937.
11. Hayrullah, A.A., Outline of Arabic contributions to medecine and the allied sciences, Amer. Press, Beyrut : 1946.
12. İbn Sina/Mustafa Efendi (Tokatlı), Tabhis et-Mathun (El-Kanun fit'tıb), İstanbul Süleymaniye Kütüphanesi Hamidiye Bölümü, Kitap No. 1015; İstanbul Koca Ragıp Paşa Kütüphanesi, Kitap No. 1335; İstanbul Topkapı Sarayı Kütüphanesi Bağdat Köşkü Bölümü, Kitap No. 1016.
13. İbn Sina, Risale'ün fi def-il-Muazari'il Kilye, İstansbul Süleymaniye Kütüphanesi Cerrullah Efendi Bölümü, Kitap No. 1582.
14. Irmak, S., İbn Sina'nın keşiflerinden bazıları, Büyük Türk Filozofu ve Tıp Üstadı İbn Sina, TTK yay. VII/Seri No. 1, A. Halit Kitabevi, İstanbul :1937.
15. Mersini, M. ve Mersini, R., Gentile da foligno e il suo commento del canone di Avicenna, riguarde all'anatomia, alla clinica e alla terapia malattei del fegato, Epatologa, 14 : 195-228, 1968.
16. Osler, W (Sir), The avolution of modern medecine, Yale Ü. Press, New-Haven 1923
17. Özden, A.M., İbn Sina'nın tıbbına bir bakış, Büyük Türk Filozofu ve Tıp Üstadı İbn Sina, TTK yay. VII/Seri No. 1, A. Halit Kitabevi, İstanbul : 1937.
18. Parmaksızoğlu, İ., Türklerde devlet anlayışı (İmparatorluk Devri : 1299-1789, Başbak. Bs., No. 514, Ankara : 1982.
19. Payzın, S., İbn Sina'nın modern tıbbıa katkılarının bazıları, A.Ü. Tıp Bült., Suppl. No. 1, sa : 41-46, 1983.

20. Shan, M.H., The general principles of Avicenna's Canon of medicine, Naveed Clinic, Karaşi : 1966.
21. Shehadi, W.H., The biliary system trough the ages, Intern. Surg., 64 : 63-78, No. 6, 1979.
22. Terzioğlu, A., Antik devirlerde ve Türk-İslam kültür çevresinde kozmetik tababet, Bifaskop, 4 : 18-23, No. 10, 1983.
23. Thornwald, J., Le siêcle de la chirurgie, Presse de la cité, Paris : 1957.
24. Tricot-Royer, Les portes-flambeau de la médecine Turque, leur personnalité, Büyük Türk Filozofu ve Tıp Üstadı İbn Sina, TTK yay. VII/Seri No. 1, A. Halit Kitabevi, İstanbul : 1937.
25. Uğurlu, M.C., İbn Sina'nın yaşamı ve kişiliği, A.Ü. Tıp Bült., Suppl. No. 1, sa : 5-26, 1983.
26. Uzel, İ., İbn Sina'nın Kanun eserinin türkçe çevirisinde dış hekimliği bilgileri, idem, Sa : 69-78, 1983.
27. Uzluk, F.N., İbn Sina Eşşeyhurreis, Büyük Türk Filozofu ve Tıp Üstadı İbn Sina, TTK yay. VII/Seri No. 1, A. Halit Kitabevi, İstanbul : 1937.
28. Uzman, L., Afrikalı Konstantin, İst Serir., 29 : 141-147, 169-175 ve 181-185, 1947.
29. Ünver, A.S., Un coup d'oeil sur les relations de l'Orient avec l'Occident dans l'histoire de médecine, 21. Congrès Intern. Hist. de Médecine, Amsterdam : 1950.
30. ---, Tıp Tarihi, 1. ve 2. kısımlar, İst. Ü. Ü. yay. No. 190, İstanbul : 1943.
31. Valery-Radot, P., Un grand humaniste d'Orient, Historia, 27 : 230-235, 1960.
32. Wickersheimer, E., Le discours de réception d'un bachelier en médecine, 9 : 429, No. 6, 1910.

SAĞLIKLI DOĞUM VE PERİNATAL ÖLÜMLERİN DISKRİMİNANT ANALİZİ İLE SINIFLANDIRILMASI

Ersöz Tüccar*

Diskriminant Analizi, biyolojik bilim dalları içinde en çok Taksonomi'de kullanılmıştır. Bilgisayar teknolojisinin ilerlemesi ile diğer bilim dallarında olduğu gibi artık tıp alanında da geniş biçimde uygulanmaktadır. (2,5,6,7,12,16).

Karakterler, tek tek karşılaştırıldığında, birbirinden önemli derecede farklılık göstermeseler bile, birlikte ele alındıklarında üst üste eklenerek o grup için önemli fark ortaya çıkarabilirler. Aynı bireyden elde edilen çok sayıdaki özellikler arasında korelasyonların olması doğaldır ve bu durumda bu özellikleri tek değişkenli analizler gibi karşılaştırmak doğru değildir.

Bütün değişkenlerin aynı anda bir bütün olarak ele alınıp incelendiği analize, çok değişkenli (Multivariate) analiz denir. İki veya daha fazla gruplu durumlarda, bireylerin uygun fonksiyonlar yardımı ile ve minimum hata ile ait oldukları gruplara sınıflandırılması işlemlerine de Diskriminant Analizi denir.

Bu çalışma, sağlıklı doğumlar ile perinatal ölümlerin, doğumdan önce annelerden elde edilen bilgilere dayanılarak sınıflandırılıp, sınıflandırılmayacağını araştırmak amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu araştırmada bir yıl içinde, Ankara Zekai Tahir Burak Doğum Hastansı'nde yaptırılan doğumlarda meydana gelen perinatal ölümler 3 grupta toplanarak incelenmiştir. Ölü doğum, travay sırasındaki ölümler ve erken neonatal (Doğumdan sonraki 0-7 gün arası) ölümler olarak gruplandırılan bebek ölümleri, bir yıl süre ile izlenmiştir. Herhangi bir komplikasyonu olan bebeklerin anneleri, hastanede ayrı bir bölümde müşahade altında tutuldukları için, ölümle sonuçlanan

* A.Ü. Tıp Fak., Biyoistatistik Bilim Dalı Doçenti

bütün doğumlarda gerekli bilgileri, uzman doktorlarla işbirliği yapılarak günü gününe annelerden almak mümkün olmuştur. Yukarıda belirtilen 3 grup bebek ölümlerine ilaveten kontrol grubu olarak, her gün için yenidoğan sağlıklı bebeklerden rasgele bir tanesi seçilmiş, bu bebeklerin annelerinden de gerekli bilgiler alınmıştır.

Bir yıl içerisinde, 498 ölü doğum, 214 travay sırasında ölüm, 428 adet de erken neonatal ölüm saptanmıştır. Sağlıklı grup olarak her gün için bir tane olmak üzere rasgele 365 bebek alınmıştır. Araştırmada kullanılmak üzere bu bebeklerin annelerine ait sekiz özellik alınmıştır. Bu özellikler şunlardır.

- | | |
|----------------------------|----------------------------------|
| 1 — Fundus Yüksekliği (Ay) | 5 — Canlı Doğum Sayısı |
| 2 — Yaş (Yıl) | 6 — Abortus Sayısı |
| 3 — Evlilik Süresi (Yıl) | 7 — Anamnezdeki Bulgular |
| 4 — Doğum Sayısı | 8 — Doğum Öncesi Komplikasyonlar |

Yukarıdaki 7 ve 8 no.lu özellikler (Anamnez ve Doğum öncesi Komplikasyon) ile ilgili olarak çok sayıda bulgu vardır. Bu bulguların bebek ölümlerinde ne ölçüde risk oluşturduklarının saptanarak, sıraya dizilip ağırlık puanları verilmesi gerekmektedir. Kadın Doğum uzmanlarının görüşleri ve bu konudaki araştırmalar (16) dikkate alınarak yapılan puanlama Tablo - I ve Tablo - II de gösterilmiştir.

Tablo - I. Anamnezdeki Bulguların Risk Ağırlıklarına Göre Gruplandırılması.

Ağırlık Puanı	BULGULAR
0	Özellik Yok
1	Çoğul Gebelik
2	Sectio, Myomektomi
3	Hamilelikte İlaç, Primer Sterilite
4	Tüberküloz, Menenjit, Çocuk Felci, Guatr
5	Rh Uyumsuzluğu, Akriba Evliliği, Toxoplasma
6	Travma, Kanama
7	Kalp Hastalığı, Böbrek Hastalığı, Hipertansiyon
8	Diyabet, Hepatit, Eklampsi

Tablo - II. Doğum Öncesi Komplikasyonların Risk Ağırlıklarına Göre Guruplandırılması.

Ağırlık Puanı	KOMPLİKASYONLAR
0 Komplikasyon Yok
1 Rh Uygunsuzluğu, Makadi Geliş, Transvers Geliş + Kol Sarkması + Kordon Sarkması
2 Erken Membran Rüptürü, Enfeksiyon
3 Sürmatürasyon, Hydroamnios, Travma, Ka- nama
4 Hipertansiyon, Eklampsisi

Diskriminant analizinin uygulanması için gerekli olan varsayımları. 3 grupta toplayabiliriz.

1 — Gruplar önceden belirlenmiştir.

2 — Her gruptaki gözlem m adet ölçümle belirlenmiştir.

3 — Bu m değişkenin her populasyonda çok değişkenli, normal dağıldığı kabul edilmektedir.

Bu varsayımlara göre, diskriminant analizinin amacı, başlangıçta uygun sınıflara dahil edilemeyen gözlemleri doğru olarak sınıflandırmak için sınıflandırma şemaları yapmaktır. Bunun için de gruplardaki değişken yapılarını en iyi şekilde ayıran fonksiyonlar hesaplanır.

Bu araştırmada diskriminant fonksiyonlarının elde edilmesi, bu fonksiyonların önem kontrolü, fonksiyonların ayırım gücü ve sınıflandırma işlemleri ile ilgili teorik bilgiler verilmemiş, sadece bu konular ile ilgili kaynaklar yeri geldikçe belirtilmiştir.

Araştırmada kullanılan sekiz özellikten ilk üçünün dağılımı normal dağılıma uygundur. Geri kalan beş özellikte ise belirli kriterlerde yığılmalar görülmüştür. Dağılımları sürekli hale getirebilmek için bu beş özellikte ilgili değişkenlere logaritmik dönüşüm uygulandıktan sonra diskriminant analizi yapılmıştır. Tablo - III de gösterilen gruplar ile 4 adet iki guruplu, 1 adet de dört gruplu diskriminant analizi yapılmıştır. Bu analizlerin yapılmasında Hacettepe Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezi'nde Borroughs Basis Program Paketi'ndeki MDISC hazır programından yararlanılmıştır.

Tablo III : Diskriminant Analizi İle Karşılaştırılan Gruplar

Analizler	GRUPLAR
1 Sağlıklı Grup — Ölü Doğumlar
2 Sağlıklı Grup — Travay Sırasında Ölümler
3 Sağlıklı Grup — Erken Neonatal Ölümler
4 Sağlıklı Grup — Perinatal Ölümler Toplamı
5 Sağlıklı Grup — Ölü Doğumlar — Travay Sırasında Ölümler — Erken Neonatal Ölümler

Araştırmamızda incelenen 8 özelliğin her gruptaki ortalamaları Tablo IV de gösterilmiştir.

Tablo IV : İncelenen Özelliklere Ait Ortalama ve Standart Hatalar

	Sağlıklı Grup (n=365) $X \pm Sx$	Ölü Doğumlar (n=498) $X \pm Sx$	Travay S. Ölümler (n=214) $X \pm Sx$	Erken Neo. Ölümler (n=428) $X \pm Sx$
X_1 Fundus Yüksekliği (Ay)	9.967 \pm 0.013	8.901 \pm 0.054	9.484 \pm 0.066	8.329 \pm 0.055
X_2 Yaş (Yıl)	23.890 \pm 0.265	26.807 \pm 0.295	26.042 \pm 0.461	24.932 \pm 0.296
X_3 Evlilik Süresi (Yıl)	5.247 \pm 0.256	8.864 \pm 0.305	7.888 \pm 0.487	6.474 \pm 0.306
X_4 Doğum Sayısı (log (X_4+1))	0.478 \pm 0.009	0.600 \pm 0.010	0.544 \pm 0.015	0.514 \pm 0.010
X_5 Canlı Doğum Sayısı (log (X_5+1))	0.455 \pm 0.009	0.369 \pm 0.013	0.298 \pm 0.019	0.263 \pm 0.013
X_6 Abortus Sayısı (log (X_6+1))	0.053 \pm 0.007	0.114 \pm 0.009	0.120 \pm 0.015	0.108 \pm 0.010
X_7 Anamnezdeki Bulgular (log (X_7+1))	0.024 \pm 0.007	0.134 \pm 0.014	0.107 \pm 0.018	0.085 \pm 0.011
X_8 Doğum Öncesi Komp. (log (X_8+1))	0.025 \pm 0.005	0.155 \pm 0.012	0.117 \pm 0.016	0.116 \pm 0.011

Kullandığımız MDISC hazır programının çıktısında, önemli olan veya olmayan bütün diskriminant fonksiyonları (3), Hotelling T^2 değeri (4,9,10) ve sınıflandırma tabloları (1,14) bulunmaktadır. Ayrıca gruplar içi ve toplanmış grup içi kareler toplamı - çarpımlar toplamı matrisleri (W) de verilmektedir. Bu matrisler gerekli analizler için yeterli olmadığından, parametre kartlarında değişiklik yapılarak her analiz için genel kareler toplamı - çarpımlar toplamı matrisi (T) elde

edilmiştir. Daha sonraki işlemlerin hepsi, bilim dalımızdaki Hewlett-Packard 9810A elektronik hesap makinası ile yapılmıştır. Yapılan bu işlemleri şu şekilde sıralayabiliriz.

a) $T - W = B$ matrisi hesaplanmıştır.

b) Wilks Lambda ($\Lambda = \frac{|W|}{|T|}$) hesaplanmıştır (3).

c) $B - W = O$ eşitliğinin karakteristik kökleri bulunmuştur.

d) Gruplar arasındaki farklılığın önem kontrolleri F testi ile (13), karakteristik köklerin (λ) dolayısı ile diskriminant fonksiyonlarının önem kontrolleri ise Khi-Kare (X^2) testi ile yapılmıştır (15).

e) Birden fazla diskriminant fonksiyonu önemli bulunduğunda bu fonksiyonlardaki değişimin ne kadarının grup farklılıklarından ileri geldiği (Ayırım Gücü) hesaplanmıştır (15).

f) İki gruplu analizlerde, Mahalanobis D^2 istatistiği ile $D/2$ katsayısı bulunarak, bireylerin ne kadarının doğru olarak sınıflandırıldığıнын nisbi miktarı hesaplanıp (9,11), program çıktısındaki sınıflandırma ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA

1 — Sağlıklı Grup İle Ölü Doğumların Karşılaştırılması :

Bu iki grupta yapılan diskriminant analizi sonucunda $T^2 = 1224,48$ ve Wilks Lambda $\Delta = 0.413$ olarak hesaplanmıştır.

Gruplar arasındaki farklılığın önem kontrolü için $m = 8$ ve $(N-m-1)=854$ serbestlik dereceli $F = 151.85$ olarak hesaplanmıştır. Bu sonuca göre sağlıklı grup ile ölü doğumlar, incelenen özellikler bakımından farklıdırlar. ($P < 0.001$).

Karakteristik kök $\lambda_1 = 1.422$ bulunmuştur. Bu kök izin tamamını teşkil etmektedir. Bu karakteristik kökün önem kontrolü için Khi Kare (X^2) = 758.172 bulunmuştur bu değer $m(k-1) = 8(2-1) = 8$ serbestlik derecesindeki X^2 değeri ile karşılaştırıldığında λ_1 ile ilgili birinci diskriminant fonksiyonunun önemli olduğu ($P < 0.001$) anlaşılmaktadır. Bu diskriminant fonksiyonu;

$y = -76.746 + 11.574 X_1 + 1.697 X_2 - 1.748 X_3 + 24.621 X_4 - 11.526 X_5 + 2.587 X_6 - 2.363 X_7 + 6.596 X_8$ olarak hesaplanmıştır.

Herhangi bir bireyle ilgili 8 özelliğe ait değerler yukarıdaki fonksiyonda yerlerine konduğunda bulunan $y > 0$ ise o birey birinci (Sağlıklı) gruba, eğer $y < 0$ ise o birey ikinci (Ölü Doğumlar) gruba dahil edilir. Eğer gruplardaki ortalamalar fonksiyonda yerlerine konursa, grupların merkez koordinatları elde edilmiş olur.

Sağlıklı grup ile ölü doğumların, diskriminant analizi sonucunda, yukarıdaki açıklamalara göre sınıflandırılmaları Tablo - V. de gösterilmiştir.

Tablo V : Sağlıklı Grup ile Ölü Doğumların Sınıflandırma Tablosu

	Sağlıklı	%	Ölü Doğum	%	Toplam
Sağlıklı	343	93.97	22	6.03	365
Ölü Doğum	74	14.86	424	85.14	498

Sağlıklı grubun % 93.97 si, ölü doğumların % 85.14 ü doğru olarak ait oldukları gruplara sınıflandırılmıştır. Tüm bireylerin % 88.88 i doğru, % 11.12 si yanlış sınıflandırılmıştır.

Mahalanobis D^2 istatistiği $D^2 = 5.8135$ bulunmuştur. Buradan $D/2 = 1.2056$ bulunur, buna göre doğru olarak sınıflandırılmayan bireylerin miktarı standart normal dağılım tablosundan % 11.41 bulunur ki bu miktar da diskriminant analizi ile yapılan sınıflandırmanın ayıdır.

2 — Sağlıklı Grup ile Travay Sırasında Ölümün Karşılaştırılması :

Bu iki grupta yapılan diskriminant analizi neticesinde $T^2 = 865.08$ bulunmuş ve $\Delta = 0.400$ olarak hesaplanmıştır.

Grupların farklılığını test etmek üzere $F = 106.83$ hesaplanmış ve bu F değeri 8 ve 570 serbestlik derecesindeki tablo F değeri ile karşılaştırıldığında olasılık $P < 0.001$ bulunmuştur. Buna göre; sağlıklı grup ile travay sırasındaki ölümler birbirinden farklı iki gruptur.

Karakteristik kök $\lambda_1 = 1.499$ bulunmuştur ve bu kök izin tamamını temsil etmektedir. Bu karakteristik kökün önem kontrolü için he-

saplanan $X^2 = 524.88$ olup bu değer 8 serbestlik derecesinde X^2 ile karşılaştırıldığında aşağıdaki diskriminant fonksiyonunun önemli olduğu ($P < 0.001$) anlaşılmıştır.

$$y = -157.593 + 27.747 X_1 + 1.445 X_2 - 1.992 X_3 + 23.439 X_4 + 5.760 X_5 - 0.276 X_6 + 12.125 X_7 + 18.527 X_8$$

Sağlıklı grup ile travay sırasındaki ölümlerin, diskriminant analizi sonucunda elde edilen sınıflandırılmaları Tablo - VI. da gösterilmiştir.

Tablo VI : Sağlıklı Grup İle Travay Sırasındaki Ölümünün Sınıflandırma Tablosu

	Sağlıklı	%	Travay Sırasında Ölüm	%	Toplam
Sağlıklı	341	93.42	24	6.58	365
Travay Sırasında Ölüm	38	17.76	176	82.24	214

Sağlıklı grubun % 93.42 si, travay sırasındaki ölümlerin % 82.24 ü doğru olarak ait oldukları gruplara sınıflandırılmıştır. Tüm bireylerin % 89.29 u doğru, % 10.71 i yanlış sınıflandırılmıştır.

$D^2 = 6.4125$ ve $D2 = 1.266$ bulunmuştur. Bu istatistiğe göre doğru olarak sınıflandırılmayan bireylerin miktarı % 10.30 bulunur ki bu oran da diskriminant analizi ile yapılan sınıflandırmanın hemen hemen aynıdır.

3 — Sağlıklı Grup İle Erken Neonatal Ölümünün Karşılaştırılması :

Bu iki grupta yapılan Diskriminant analizinde, $T^a = 1632.28$ bulunmuş ve $\Delta = 0.326$ olarak hesaplanmıştır.

Grupların farklılığını test etmek üzere $F = 202.23$ bulunmuştur. Bu değer 8 ve 784 serbestlik derecesindeki tablo F değeri ile karşılaştırıldığında, $P < 0.001$ bulunmuştur. Buna göre; sağlıklı grup ile erken neonatal ölümler, incelenen özellikler yönünden farklıdır.

Karakteristik kök $\lambda_1 = 2.064$ bulunmuştur. Bu kök izin tamamını temsil etmektedir. Bu karakteristik kökün önem kontrolü için hesaplanan $X^3 = 881.12$ olup, bu değer 8 serbestlik derecesindeki X^2 değeri ile karşılaştırıldığında λ_1 ile ilgili birinci diskriminant fonksiyonunun önemli olduğu ($P < 0.001$) anlaşılmaktadır. Diskriminant fonksiyonu;

$$y = -77.530 + 11.778 X_1 + 1.522 X_2 - 1.781 X_3 + 28.326 X_4 - 6.638 X_5 + 2.057 X_6 - 2.771 X_7 + 3.738 X_8 \text{ bulunmuştur.}$$

Sağlıklı grup ile erken neonatal ölümlerin sınıflandırılmaları Tablo - VII. de gösterilmiştir.

Tablo VII : Sağlıklı Grup İle Erken Neonatal Ölümlerin Sınıflandırma Tablosu

	Sağlıklı	%	Erken Neonatal Ölümler	%	Toplam
Sağlıklı	351	96.16	14	3.84	365
Erken Neonatal Ölümler	51	11.92	377	88.08	428

Sağlıklı grubun % 96.16, erken neonatal ölümlerin % 88.08 inin doğru olarak sınıflandırıldığı bu analizde tüm bireylerin % 91.80 i doğru, % 8.20 si yanlış sınıflandırılmıştır. $D/2 = 1.439$ olarak hesaplanmıştır. Buna göre doğru olarak sınıflandırılmayan bireylerin toplamı % 7.40 bulunur ki, yukarıdaki sınıflandırmaya yakın bir değerdir.

4 — Sağlıklı Grup İle Perinatal Ölümlerin (Toplam) Karşılaştırılması :

Sağlıklı grup ile tüm bebek ölümlerinin iki grup olarak yapılan diskriminant analizi sonucunda $T^2 = 1424.52$ bulunmuş ve $\Delta = 0.513$ olarak hesaplanmıştır.

Gruplar arasındaki farklılığın önem kontrolü için $F = 177.24$ bulunmuştur. Bu değer 8 ve 1496 serbestlik derecesindeki tablo F değeri ile karşılaştırıldığında, olasılık $P < 0.001$ olduğu görülmüştür. Buna göre, sağlıklı grup ile perinatal ölümler, incelenen özellikler yönünden farklıdır.

Bu analizde karakteristik kök $\lambda_1 = 0.948$ bulunmuştur ki bu kök izin tamamını temsil etmektedir. Bu karakteristik kökün önem kontrolü için hesaplanan $X^2 = 999.39$ dur. Bu değer 8 serbestlik derecesindeki X^2 değeri ile karşılaştırıldığında, λ_1 ile ilgili birinci diskriminant fonksiyonunun önemli olduğu ($P < 0.001$) anlaşılmaktadır. Bu diskriminant fonksiyonu;

$$y = -61.222 + 8.331X_1 + 1.702X_2 - 1.932X_3 + 23.964X_4 - 6.024X_5 + 1.880X_6 - 1.290X_7 + 4.469X_8 \text{ bulunmuştur.}$$

Sağlıklı grup ile, perinatal ölümlerin diskriminant analizi sonucunda sınıflandırılması Tablo - VIII. de gösterilmiştir.

Tablo VIII : Sağlıklı Grup İle Perinatal Ölümlerin Sınıflandırma Tablosu

	Sağlıklı	%	Perinatal		Toplam
			Ölümler	%	
Sağlıklı	344	94.25	21	5.75	365
Perinatal Ölümler	150	13.16	990	86.84	1140

Sağlıklı grubun % 94.25 i, perinatal ölümlerin % 86.84 ü doğru olarak ait oldukları gruplara sınıflandırılırken, tüm bireylerin % 88.67 si doğru, % 11.36 sı yanlış sınıflandırılmıştır. $D/2 = 1.135$ hesaplanmıştır, buna göre; doğru olarak sınıflandırılmayan bireylerin toplamı % 12.80 kadardır ki bu değer de yukarıdaki yanlış sınıflandırma oranına yakın bir değerdir.

5— Sağlıklı Grup, Ölü Doğum, Travay Sırasında Ölümler ve Erken Neonatal Ölümlerin 4 Grup Şeklinde Karşılaştırılması :

Son olarak 4 grupta yapılan diskriminant analizi sonunda $T^2 = 1706.89$ bulunmuş ve $\lambda = 0.437$ olarak hesaplanmıştır.

Gruplar arasındaki farklılığın önem kontrolü için $F = 59.67$ bulunmuştur. Bu değer ilgili serbestlik derecesindeki tablo F değeri ile karşılaştırıldığında, incelenen tüm gruplar arasındaki farkın önemli ($P < 0.001$) olduğu anlaşılır.

Karakteristik kökler; $\lambda_1 = 0,992$, $\lambda_2 = 0,116$ ve $\lambda_3 = 0,029$ olarak hesaplanmıştır. İzin % 87.22'sini birinci karakteristik kök, % 10,22'sini ikinci kök % 2.55 ini ise üçüncü kök temsil etmektedir. Bu üç karakteristik kök ile ilgili diskriminant fonksiyonları da önemli bulunmuştur ($P < 0.001$). Önemli bulunan diskriminant fonksiyonları aşağıdadır.

$$y_1 = -66.136 + 9.379X_1 + 1.657X_2 - 1.872X_3 + 24.210X_4 - 6.076X_5 + 2.147X_6 - 0.669X_7 + 5.114X_8$$

$$y_2 = -60.945 + 8.447X_1 + 1.688X_2 - 1.705X_3 + 38.925X_4 - 21.735X_5 + 1.946X_6 - 0.346X_7 + 8.885X_8$$

$$y_3 = -65.577 + 9.023X_1 + 1.684X_2 - 1.680X_3 + 38.342X_4 - 23.069X_5 + 2.694X_6 - 0.649X_7 + 6.527X_8$$

Diskriminant fonksiyonlarının ayırım gücü % 43.81 olarak hesaplanmıştır. Yani yukarıdaki diskriminant fonksiyonlarındaki değişimin % 43.81 i grup farklılıklarından dolayı meydana gelmektedir.

Bu dört grupta yapılan diskriminant analizi sonunda, bireylerin sınıflandırılmaları Tablo IX da gösterilmiştir.

Tablo IX : Sağlıklı Grup, Ölü Doğumlar, Travay Sırasındaki Ölümler ve Erken Neonatal Ölümlerin Sınıflandırılma Tablosu.

	Sağlıklı	%	Ölü		Travay S.		Erken Neo.		Toplam
			Doğum	%	Ölümler	%	Ölümler	%	
Sağlıklı	338	92.60	6	1.64	21	5.75	—	—	365
Ölü Doğum	58	11.65	115	23.09	161	32.33	164	32.93	498
Travay S. Ölümler	28	13.08	24	11.21	127	59.35	33	15.42	214
Erken Neo. Ölümler	25	5.84	53	12.38	106	24.77	244	57.01	428

Sağlıklı grubun % 92.60 ı, doğru olarak sınıflandırıldığı halde, ölü doğumların % 23.09 u, travay sırasındaki ölümlerin % 59.35 i, erken neonatal ölümlerin ise % 57.01 i doğru olarak ait oldukları gruplara sınıflandırılmıştır. Sağlıklı grup daha önceki ikişerli karşılaştırmalarda olduğu gibi çok iyi ayrıldığı halde, özellikle ölü doğumlar diğer ölümlerle karışmaktadır.

ÖZET

Bu araştırmada, Ankara Zekai Tahir Burak Doğum Hastanesi'nde bir yıl içinde meydana gelen; ölü doğumlar (n=498), travay sırasındaki ölümler (n=214), erken neonatal ölümler (n=428) ve her günden rastgele seçilen sağlıklı doğumlar (n=365), çok değişkenli analiz yöntemlerinden, Diskriminant Analizi ile karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalarda kullanılan değişkenler, doğum öncesinde annelerde tespit edilen özelliklerdir. Amaç, annelerin bu özelliklerinden yararlanarak, sağlıklı doğumlar ile perinatal ölümlerin doğumdan önce sınıflandırılıp, sınıflandırılmayacağını araştırmaktır.

Sağlıklı grup ile perinatal ölümler tek tek karşılaştırıldığında, sağlıklı grubun % 93-96 oranında, perinatal ölümlerin ise % 82-86 oranında doğru olarak sınıflandırıldığı görülmüştür.

SUMMARY

The Classification of Survivals and Perinatal Deaths By Discriminant Analysis

Throughout this research, the still-births (n=498), the deaths during labour (n=214), early neonatal infant deaths (n=428) and the survivals (n=365) randomly chosen per day in Ankara Zekai Tahir

Burak Maternity Hospital, are compared by Discriminant Analysis which is one of the multivariate analysis methods. The variables used in these comparisons are the characteristics obtained from the mothers during prebirth periods. The purpose is to investigate whether it will be possible to classify the survivals and the perinatal deaths during the prebirth period.

On comparisons of healthy group with perinatal deaths, it is concluded that 93-96 % of healthy group, 82-86 % of perinatal deaths are correctly classified.

KAYNAKLAR

1. Anderson, T.W. : An Introduction to Multivariate Statistical Analysis. John Wiley and Sons Inc., New York, 1958.
2. Bock, R.P., Pollock, B., Schach, S., Fushs, A., ve Lohaus, R. : Classification of Psychoactive Drugs by Visually Evoked Potentials in Rabbits by Means of Multiple Discriminant Analysis. *Arzneim-Forsch*, 26, 7, 1308-1320, 1976.
3. Cooley, W.W. ve Lohnes R.P. : Multivariate Data Analysis John Wiley and Sons Inc., New York, 1971.
4. Davies, R.G. : Computer Programming in Quantitative Biology. Academic Press, London, 1971.
5. Fragu, P. : Comparison of the Diagnostic Value of Different Thyroid Use of Discriminant Functions. *Ann. Endocrinol.*, 33, 5-22, 1972.
6. Hamilton, M. : A Simple Discriminant Function for Hepatic Disease. *J. Clin. Pathol.*, 30 (5), 454-459, 1977.
7. Jenden, J.D., Fairchild, D.M., Mickey, R.M., Silverman, R.W. ve Yale, C. : Multivariate Approach to the Analysis of Drug Effects on the Electroencephalogram, *Biometrics* 28, 73-80, 1972.
8. Kendall, M.G. : A Course in Multivariate Analysis. Griffin's Statistical Monographs and Courses, Charles Griffin, London, 1965.
9. Kesici, T. : Gözlü ve Altınova Üretim Çiftliklerinde Yetiştirilen Anadolu Merinoslarının Çok Değişkenli Analiz Yöntemiyle Karşılaştırılması. A.Ü. Ziraat Fak. Yayınları 691. Bilimsel Araştırma ve İncelemeler, 405, 1979.
10. Ladd, G.W. : Linear Probability Functions and Discriminant Functions. *Econometrica* 34, 873-885, 1966.

11. Öztürk, A. : Diskriminant Analizi ve Bununla İlgili Bazı Problemler Üzerine Bir Araştırma. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum, 1973.
12. Philipp, E.E., Barnes, J. ve Newton ,M. : Scientific Foundations of Obstetrics and Gynaecology. William Heinemann Medical Books L.T.D. London, 1977.
13. Rao, C.R. : Advanced Statistical Methods in Biometric Research. John Wiley and Sons Inc., New York, 1952.
14. Rao, C.R. : Linear Statistical Inference and its Applications. John Wiley and Sons Inc., New York, 1965.
15. Tatsuoka, M.M. : Multivariate Analysis, Techniques for Educational and Psychological Research. John Wiley and Sons Inc., New York, 1971.
16. Yamashita, S.T. ve Goldberg, J. : An Application of Multivariate Analysis in Sudden Infant Death Syndrome in Chicago Area. A Draft of a Contributed Paper for the American Statistical Association Meeting, San Diego, 1978.

TROMBO-EMBOLİK TIP SEREBROVASKÜLER OLAYLARDA HİSTAMİN METABOLİZMASINDA DEĞİŞMELER

Mehmet Özmenoğlu* Hasan Gürhan** Ş.Ş. Komsuoğlu***

Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi

Beyin kan damarlarını tutan patolojik olayların yol açtığı hastalıklar serebrovasküler hastalık olarak tanımlanmaktadır. Serebrovasküler hastalıkların bir bölümü trombus veya emboli sonucunda gelişmekte, olaydan beynin çeşitli bölümleri etkilenmektedir. 40 yaşın üstü ve 65 yaşın altındaki kişilerde hastalık insidansı anlamlı olarak fazlalasmaktadır (19,23,2,18).

Dolaşım homeostasisi, periferik damarların sinirsel ve hümöral uyarılara karşı, dengeli cevaplar vermeleriyle sağlanmaktadır. Sinirsel uyarılar, özellikle büyük damarlar (Arterler) için önemlidir. Buna karşılık daha küçük damarlarda (örneğin, arterioller) ve kan-dokümadde geçişinin yapıldığı fonksiyonel damarlar bölümünde (kapillerler) özellikle hümöral mekanizmalar önem kazanmaktadır. Organizmada, adı geçen geçişin yapıldığı damar bölümü çok büyük bir alanı kaplamaktadır. Bu alanın kontrolü için hümöral mekanizmalar kullanılması, sinirsel kontrole oranla tercih edilir (14). Hümöral kontrolde iki tip farklı özellikli ajan kullanılmaktadır. Organizmada büyük bölgeleri ilgilendiren homeostatik dengelenmeler için hormonlar, küçük bölgeleri ilgilendiren lokal değişimler için ise otakoid'ler (doku hormonları) fonksiyon görmektedirler.

Çeşitli otakoidlerin (bazı katekolaminler, peptid yapısında hormonlar, yağ asidi yapısında prostaglandinler ve amin yapısında bazı maddeler seretonin, histamin) bu kontrol mekanizmasında etkili oldukları bilinmektedir (20,21).

* K.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

** K.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanı.

*** K.Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı Doçenti.

Bu maddeler içinde özellikleri iyi bilinen histamindir. Histamin, terim olarak doku amini anlamındadır (10). Bütün dokularda histaminin varlığı, sentezi, yıkımı ve reseptörlerinin olduğu bilinmektedir. Bu şekilde histamin depolanması ve reseptörleri damar yataklarında dikkati çekmektedir (7,1,3).

Schayer'e göre, histamin esas fonksiyonunu mikrosirkülasyonun düzenlenmesinde yapmaktadır (21). Ateroskleroz gibi, damarda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açan durumlarda, bu mikrosirkülasyon mekanizma işleyişi bozulmaktadır. Bu durumda doku perfüzyonu da olaydan etkilenmekte ve meydana gelen ödem perfüzyonu daha da bozarak dokuların beslenmesindeki aksamanın yanısıra, damarların beslenmesini de aksatmakta ve olay damarda giderek artan yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olmaktadır. Bu zeminde yapısı bozulan damarlarda kanın pıhtılaşma eğilimi artmakta ve lokal veya daha büyük bölgeleri ilgilendiren infarktlar gelişebilmektedir.

Yukarıda tanımlanan mekanizmalar göz önüne alındığında, vasküler homeostasisin bozulmasına paralel olarak yukarıda adı geçen hümmoral maddelerin ve bu arada histaminin etkilerinde ve sentez hızında değişiklikler olabileceği beklenir.

Kahlson ve Rosengren grubu, yaptıkları çalışmalarla çeşitli hayvanlarda organizmadaki histamin sentez hızıyla idrar histamin çıkışı arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir (11). Aynı tür ilişki, insan için de söz konusudur. Örneğin, allerjik olayların görüldüğü veya mastositomali kişilerde de idrarla histamin çıkışı artmaktadır (4,17). Bu çalışmalarda, tromboembolik tip serebro-vasküler olay geçiren hasta grubunda, mikrosirkülasyonda etkisi olan histaminin metabolizmasındaki farklılıkların araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

1- Trombo-embolik olayın saptanmasında olgular Nöroloji kliniğimizden toplanmış olup, hasta grubunda 24 kişi incelenmiş, kontrol grubunda ise 14 sağlıklı kişi değerlendirilmiştir. Hasta grubunda geçici iskemik atakla seyredip, nörolojik defisiti 1-2 saatte veya 24 saatten az bir sürede düzelen olgu grubu değerlendirilmiştir. Grupların öyküsünde bir veya birkaç kez geçici iskemik atak varlığına özellikle dikkat edilmiştir. Hastaların allerjik öyküsünün bulunmasına ayrıca özen gösterilmiştir. Çalışma komada olmayan hastalar-

da yapılmıştır. Olguların tam fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmış, gereken hastalara lomber ponksiyon (LP), elektroensefalografi (EEG), arteriografi (karotid, aksiller ve femoral) ve sınırlı olarak bilgisayarlı beyin tomografisi (BBT) uygulanmıştır (Tablo I).

Tablo I : Olgu bulguları (8,12)

OLGU NO	CİNSİYET	KAN BASINCI (mm Hg)	YAŞ	DİNC EKSTREMİTELERDE		İHTİŞİTİLEBİLİR		EKG BULGULARI	EEG	LP	ARTERİOGRAFI	BBT (BİLGİSAYARLI BEYİN TOMOG.)
				1	2+	<2	2+					
1	K	130/80	40					N (Normal)	N	N		
2	E	160/100	55	*		*		N	N	N		
3	E	160/90	56					N	N	N	sol aksiller yeterince dolma	
4	E	150/100	58	*		*		non-specific ST değ.	N	N		
5	E	160/95	55					N	N	N		
6	K	215/115	86					ayrık atrial fibrilasyon	voltaj depresyonu	N		
7	E	150/90	69		*	*		N	N	N	sol karotid A. servikal bölge kalibrede azalma	
8	E	175/105	70					atrial fibrilasyon	N	N		
9	E	220/110	60		**			N	N	N	sol karotid A. servikal bölge dolma artışı	
10	E	140/95	63					N	N	N		
11	E	145/90	61					N	N	N		
12	E	170/120	60					servikal venözüler ve aort aortasistozis	c-temporal bölgede sığda 60-90 gr. z.a. birleşim.	N		
13	K	160/100	55	*		*		N	N	N	sol karotid A. servikal bölge par. bölgede kalibrede	
14	E	120/70	49	*	*	*		N	N	N	orta düzeyde tep. bozukluk	
15	E	150/105	56	*	*	*		N	N	N		beyin sınıp infarkta
16	E	180/90	60	*	*	*		eski infarkt duvar III	N	N	femoral arteriog. yetersiz	sol karotid A. servikal bölge kalibrede artışı
17	E	140/90	71					geçirilmiş MI	N	N		
18	E	115/60	70	*	*	*		geçirilmiş MI	N	N		
19	K	190/100	51					N	N	N		
20	K	110/65	70	*	*	*		N	N	N		
21	E	130/80	55	*	*	*		inferior duvar MI	N	N		
22	K	130/90	53	*	*	*		yaygın ödemli miyokard iskemisi	sol c-tem-p- par. bölge yaygın orta der. s.a. kalibrede	N		sol-krone temp. infarkta
23	K	170/100	57					sol vent. hipertrofi	N	N		
24	E	190/110	65	*	*	*		N	sol temp. bölge hipert. art. orta der. s.a. kalibrede	N		sol parietalde infarkta

(MI : myokard infarktüsü, c : sentro, z.a. : Zemin aktivitesi, hpv (1) : hiperventilasyon)

2- Hasta ve kontrol grubunda yaş, arteriel kan basıncı açlık kan şekeri (AKŞ), total lipid ve kolesterol düzeyleri kriter olarak seçilip, değerlendirilmiştir (Tablo II, III).

3- İdrar örnekleri, hastaların ataktan sonra hastaneye müracaat ettikleri anda tedavî edilmemiş ve herhangi bir ilaç kullanmamışken alınmıştır. Histamin tayini, ion değiştirme kromatografisi metodu ile Dowex kolonlarında saflaştırıldıktan sonra spektrofotometrik metodla tayin edilmiştir (24). Değerler aynı kolonlarda, aynı işlemlerle elde edilen standart histamin değerleriyle karşılaştırılmıştır.

4- Kreatinin tayini Folin ve Wu metoduna göre (9) tayin edilmiş olup, histamin çıkışı kreatinin çıkışına oranlı olarak hesaplanmıştır.

Tablo II : Kontrol grubu (n=14) yaş, cinsiyet, akş, plazmada total lipid, kolesterol ile idrarda histamin, kreatinin ve histamin/kreatinin değerleri.

OLGU NO	CINSİYET	YAŞ	AKŞ %mg (açlık kan şekeri)	TOTAL LİPID (% mg)	KOLESTEROL (% mg)	HİSTAMİN (ng/ml)	KREATİNİN (µg/ml)	HİST/KREAT.
1	E	53	85	574	188	31.3	160.4	0.19
2	E	54	89	640	190	18.4	46.4	0.39
3	K	50	78	565	176	24.4	140.0	0.17
4	K	44	84	700	185	14.3	48.5	0.29
5	K	45	76	680	194	11.3	51.9	0.21
6	E	65	80	585	178	11.9	131.3	0.09
7	E	53	94	614	160	18.9	82.3	0.22
8	K	50	96	578	175	13.6	107.7	0.12
9	E	48	85	695	186	10.8	87.3	0.12
10	K	48	94	486	170	25.3	147.6	0.17
11	E	50	79	650	200	18.2	95.8	0.18
12	K	67	80	675	180	10.4	83.2	0.12
13	E	43	83	418	186	18.4	115.0	0.16
14	E	54	90	578	175	9.9	255.3	0.03
		517±1.88	85.2±1.73	6027±21.5	181.6±2.76	16.9±1.73	110.9±14.79	0.17±0.02

BULGULAR

1- Hasta ve kontrol grubunun klinik, laboratuvar değerleri Tablo I, II, III'de gösterilmiştir. Olgu grubu total lipid düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak değerlendirilmiştir. ($p<0.0005$) Olgu grubu total lipid düzeyleri yönünden ikiye ayrılarak lipid düzeyi yüksek olan ve olmayan grup olarak tekrar değerlendirildiğinde, bunların histamin/kreatinin oranları karşılaştırılmış ve her iki grupta da istatistiksel açıdan, bu oran kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0,05$).

2- Olgu ve kontrol grubunda yaşla orantılı olarak histamin/kreatinin ve total lipid düzeyleri değerlendirildiğinde, arada bir korelasyon kurulamadığı bulunmuştur ($p>0,05$).

3- Erkek ve kadınlarda kontrol grubu ile olgu grubu arasındaki histamin/kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasında, gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark

gözlenmemiştir (Tablo IV : $p > 0,05$). Kontrol ve hasta grupları olarak değerlendirmeye alındığında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmiştir. (Tablo IV : $p > 0,05$).

Tablo III : Hasta grubu (n=24) akş, plazmada total lipid, kolesterol ile idrarda histamin, kreatinin, histamin/histamin/kreatinin değerleri.

OLGU NO	AKŞ %mg (açlık kan şekeri)	TOTAL LİPID (%mg)	KOLESTEROL (%mg)	HİSTAMİN (ng/ml)	KREATİNİN (µg/ml)	HİST/KREAT.
1	69	832	182	15,7	117,0	0,13
2	149	576	155	20,9	134,7	0,15
3	72	800	180	15,2	106,16	0,14
4	90	885	224	37,8	63,5	0,59
5	84	738	197	29,8	61,8	0,48
6	122	915	210	11,1	84,9	0,13
7	94	1024	192	17,5	26,3	0,66
8	127	896	177	12,9	71,4	0,18
9	90	926	232	8,5	65,3	0,13
10	94	815	200	23,0	137,4	0,16
11	84	630	195	25,8	117,2	0,22
12	122	1088	255	20,7	92,8	0,22
13	100	1290	320	18,4	59,2	0,31
14	80	1120	255	41,4	148,5	0,27
15	98	441	178	39,2	92,9	0,42
16	102	573	200	27,4	162,4	0,16
17	90	915	441	25,6	126,5	0,20
18	94	672	147	21,2	76,0	0,27
19	90	620	380	14,9	33,3	0,44
20	80	756	211	17,7	52,4	0,33
21	110	926	232	19,4	88,9	0,21
22	84	644	180	24,8	121,7	0,20
23	96	1100	213	21,9	80,8	0,27
24	94	721	190	30,4	167,9	0,18
	96,4 ± 3,7	829,2 ± 41,82	222,7 ± 14,0	23,8 ± 2,54	95,4 ± 7,9	0,27 ± 0,03

Tablo IV : Erkek ve kadınlarda kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki Histamin/Kreatinin değerlerinin karşılaştırılması.

	Erkek H/K	Kadın H/K	
Kontrol Grubu	0.173 ± 0.04	0.180 ± 0.03	$p > 0,05$
Hasta Grubu	0.273 ± 0.04	0.258 ± 0.04	$p > 0,05$
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	

TARTIŞMA

Histamin organizmada yaygın olarak bulunan bir doku hormonudur (10,5). Histaminin özellikle kapiller damar yatağında, arteriöl ve venül gibi küçük damarlarda, büyük damarlarda ve ayrıca kalpte etkileri olduğu gösterilmiştir. Dale'li izleyen araştırmacılar, özellikle 1930'larda başlayarak Fransa'da sentez edilen histamin reseptör antagonistlerinden yararlanarak, histaminin söz konusu vasküler etkilerini, özel reseptörleri aracılığıyla yaptığını göstermişlerdir (3). Bu bulgular dolaşım sisteminde H1 ve H2 - reseptörlerinin birlikte bulunduğunu göstermektedir. Yapılan araştırmalar büyük damarlardan 70 mikron çapındaki arteriöllere kadar, H1 - reseptörlerinin uyarılmasının damarlarda vasokontriksiyona, H2 - reseptörlerinin uyarılmasının vazodilatasyona neden olduğunu göstermiştir. 70 mikronun altındaki küçük damarlarda her iki reseptörün uyarılmasının vasodilatasyona yol açtığı gösterilmiştir (3). Bu küçük damarlarda histamin uygulaması vazodilatasyonun yanısıra, damarlardan interstisyer bölgeye sıvı geçmesine de neden olmaktadır. Damarlardan dokuya madde geçişinin fazla olduğu bölgelerde histamin metabolizmasından sorumlu enzimlerin fazla miktarda bulunduğu gözlenmiştir (13). Bu tür enzimlere (özellikle histaminaz) barsak, karaciğer, plasenta damarlarında fazla miktarda rastlanmaktadır. Bu bulgular histaminin kalpten kapillerlere kadar bütün dolaşımında kan akımının düzenlediğini ve ayrıca dokuların gereksinmesine bağlı olarak madde transferini kontrol ettiğini düşündürmektedir.

Histaminin organizmadaki fonksiyonu sadece dolaşımın ve madde alışverişinin düzenlenmesinde değildir. Mast hücrelerinde ve bazofil lökositlerde bulunan histamin farklı niteliktedir ve bu histaminin antijen-antikör bileşimi sonucunda dolaşıma karışması, allerjik anafktik reaksiyonlardan sorumlu tutulmuştur. Ayrıca midede perietal hücrelerde bulunan histamin, mide asidinin salgılanmasından sorumludur. Santral sinir sisteminde nöronlarda bulunan histamin ise nöromediatör olarak fonksiyon yapmaktadır (6).

Vasküler histamin konusunda 1950'lerden beri yapılan çalışmalarda (1,7,21) histaminin vasküler fonksiyonlarda sorumlu bir etken olduğu, bu fonksiyonlardaki bir aksamada refleks olarak artmasına neden olacağı beklenir. Organizmada histamin sentez hızıyla, idrarla histamin çıkışı arasında ilişki vardır. Dolayısıyla böyle bir sentez artışı idrar histaminini inceleyerek gösterilebilir.

Çalışmamızda akut serebral trombo-embolik infarkt geçirmiş veya geçici iskemik atakla gelen 24 vakada idrar histamin düzeyleri ölçülmüş ve aynı yaş grubundan sağlıklı kişilerle karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda serebral infarkt'ı izleyen dönemlerde idrarla histamin çıkışından anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. Daha önce belirttiğimiz gibi, organizma histaminin çeşitli kaynakları vardır. Olasılıkla en büyük iki kaynak vasküler histaminle, mast hücresi histaminidir. Bu iki kaynak dinamik olarak incelendiği zaman belirli farklılıklar göstermektedir. Mast hücresi histamini, yavaş sentez edilen ve özellikle allerjik anaflaktik olaylarda hızla boşaltılan bir histamin kaynağıdır. Bu boşalan kaynağın yerine konması uzun süre almaktadır (yarı ömrü yaklaşık 7 gün) (15). Vasküler kaynaklı histamin sentez dinamiği farklıdır. Bu kaynaktan gelen histamin, hızla sentez edilmekte ve devamlı olarak salgılanmaktadır.

Bu özellikler nedeniyle mast hücresi kaynağından gelen bir histamin artışının kısa sürede yükselip düşmesi, buna karşılık vasküler kaynaklı histaminin yavaş yükselip, düzeylerini uzun süre devam ettirmesi beklenir ve olaydan sonra geçen zaman içindeki idrar örneklerinde, histamin idrar düzeylerinin zaman içindeki değişimi incelenirse kaynağı hakkında fikir edinmek mümkün olabilir (24). Çalışmamızda idrar örnekleri hastalığın başlangıcından sonra farklı zamanlarda alınmıştır. Geçen süre ile idrar histamini düzeyleri arasındaki ilişkiye bakıldığı zaman 24 saatlik bir dönemde, zamanla idrar histamini arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Bu bulgu gözlemlenen histamin artışının vasküler kaynaktan geldiğini düşündürmektedir.

İncelenen hasta ve kontrol grubunda idrar histaminin düzeylerinin dağılımı oldukça dar bir sınır içinde saptanmaktadır. Literatürde, mast hücresi kaynaklı histaminin söz konusu olduğu allerjik olaylarda incelenen histamin düzeylerinin dikkati çekici bir şekilde arttığı bildirilmektedir (16). İncelenen gerek hasta, gerekse kontrol grubunda bir allerji hikayesi yoktur ve idrar histamininin gruplar içinde dağılımının dar sınırlar içinde olması, allerji bağımlı histaminin gözlemlenen değişikliklerde etikili olmadığını düşündürmektedir.

Özellikle hasta grubunda yaş oldukça geniş sınırlar içinde değişmektedir. Fakat yapılan incelemelerde, yaşla histamin düzeyleri arasında da anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sonuç olarak, akut serebral trombo-embolizm olgularında idrar histamininin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak yükseldiği görülmektedir. Yukarıda belirtilen özellikleri nereniyle bu ölçülen idrar histamininin organizmadaki histamin sentezini yansıttığı ve vasküler kaynaklı histaminin yükselmeden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Olay, serebral infarkt sonucunda kanlanamayan bölgelerden kalkan reflex uyarılarla, histamin sentezinin artması şeklinde yorumlanabilir.

Diğer organ infarktüslerinde de aynı şekilde vasküler histamin sentezinde artma beklenir. Bütün bu histamin sentez artışları idrara yansımaktadır. Öte yandan, beyin histamin sentezinin idrardan önce beyin omurilik sıvısına (BOS) yansımaları ve serebral infarktten sonra BOS'ta belirgin histamin düzeyi yükselmeleri beklenebilirdi, BOS'taki histamin düzeylerinin normalde kullanılan yöntemlerle ölçülebilirlik sınırının altında oluşları nedeniyle bu şekilde bir değerlendirme mümkün olmamıştır.

Histaminin vasküler fonksiyonlardaki, yukarıda belirtilen rolü göz önüne alındığı zaman bu maddenin her iki tip reseptör antagonistlerinin, bu fonksiyonlarda etkili olması beklenir. Bu özellik nedeniyle trombo-embolizm insidansının gerek profilaksisinde, gerekse olaydan sonra, piyasada giderek artan bu histamin reseptör antagonistlerinin kullanılmasına dikkat edilmesi gerekecektir.

ÖZET

Bu çalışmada, akut trombo-embolik tip serebrovasküler olaylarda idrarda histamin çıkışı ölçülmüş ve sonuçlar aynı yaşta normal kontrol grubu ile karşılaştırılmış, histaminin mikrosirkülasyon üzerindeki etkisi ve histamin metabolizmasındaki çeşitli farklılıklar tartışılmıştır.

SUMMARY

Change in Histamine Metabolism in the Thrombo-Embolic Type of Cerebrovascular Disease

Histamine excretion in urine in patients with thrombo-embolic type of acute cerebrovascular disease is measured and results are compared with same age normal control subjects. The effect of histamine on the microcirculation is studied and the various differentiations are discussed in histamine metabolism.

KAYNAKLAR

1. Adams, M.D., Hodgins, P.M. : Characteristics of histamine disposition in vascular smooth muscle, *Pharmacology*, 14 : 330-338, 1976.
2. Adams, R.D., Victor, M. : Principles of Neurology, Third Edition, 569-640, 1985.
3. Altura, B.M., Haevy, S. : Cardiovascular actions of histamine. *Handbook of Experimental Pharmacology* Ed. M. Rocha Silva, 1-40, 1978.
4. Beall, G.N. : Histamine in human urine, *Int. Arch. Allergy*, 26 : 1-17, 1965.
5. Dale, H.H., Laidlaw, P.P. : The Physiological action of beta iminazolyetylamine, *J. Physiol.*, 41 : 318-344, 1910.
6. Douglas, W.W. : Histamine and antihistaminics; 5-hydroxy triptamine and antagonists, *The Pharmacol. Basis of Therapeutics* Ed. L.S. Goodman, A. Gilman, V. 606, 1975.
7. El-Ackad, T.M., Brody, M.J. : Evidence for non-mast cell histamine in the vascular wall, *Blood Vessels*, 12 : 181-191, 1975.
8. Fieschi, C., Angoli, A., Battistini, N., Bozzao, L., Principe, M. : Derangement of regional cerebral blood flow and its regulatory mechanisms in acute cerebrovascular lesions, *Neurology*, 18 : 1166-1179, 1968.
9. Gradwohl, R.B.H. : *Clinical Laboratory methods and diagnosis*, Fifth Edi. ,141-142, 1956.
10. Jones, R.G. : Chemistry, isolation and occurrence of histamine. *Handbook of Exper. Pharma.*, 18/1, 1966.
11. Kahlson, G., Rosengren, E. : Biogenesis and physiology of histamine, 21-30, 1971.
12. Marshall, J., Kaeser, A.C. : Survival after non-haemorrhagic cerebrovascular accidents, *Brith. Med. Journ.*, II, 73-77, 1961.
13. Maslinski, C.Z. : Histamine and Its metabolism in mammals., 5 : 183, 1975.
14. Mellader, S., Johansson, B. : Control of resistance, exchange and capacitance functions in the peripheral circulation, *Pharm. Rev.*, 20 : 117-196, 1968.
15. Mota, I. : Release of histamine from mast cells. *Handbook of Exper. Pharm.*, XVIII/2, 569-636, 1966.
16. Myers, G.B.S., Donlon, M., Kaliner, M. : Measurement of urinary histamine, *J. Aller. Clin. Immunol.*, 305-311, 1981.
17. Pelletier, G., Desjardins, L. : Estimation of natural antihistamine activity in the urine and blood of man, *J. Lab. Clin. Med.*, 77 : 786-792, 1971.
18. Rowland L.P.M.D. : *Merritt's Textbook of Neurology*, Seventh Edition, 145-206, 1984.

19. Russell, R.W.R. : Cerebral arterial disease, *Churc. Liv.*, 1-23 ,304-305, 1976.
20. Schayer, R.W. : Evidence that induced histamine is an intrinsic regulator of the microcirculatory system, *Am. J. Phys.*, 202 : 66-72, 1962.
21. Schayer, R.W. : Histamine and circulatory hemeostasis, *Fed. Proc.*, 24 : 1295-1297, 1965.
22. Schayer, R.W. : Histamine and microcirculation, *Life Sc.*, 15 : 391-401, 1974.
23. Toole, J.F., Patel, A.N. : *Cerebrovascular disorders*, McGraw-Hill Comp., 1974.
24. Zengil, H., Özmenoğlu, M., Bökesoy, T.A. : Histidine yüklemelerinin sıçanda histamin metabolizması üzerine etkisi, *TÜBİTAK VI. Bil. Kong., Tıp Araş. Grb. Tebliğleri*, Ankara, 325-332, 1979.

FALLOT TETRALOJİSİNDE SAĞ SÜPERİOR QRS AKSİNİN İNSİDANSI VE ÖNEMİ

Halil Gümüş*

Frontal QRS aksı normalde 0 ile +90 derece arasında olup çocuklarda yaşla değişiklikler gösterir. Hayatın ilk günlerinde ve aylarında +150 dereceye kadar olan sapmalar normal olarak değerlendirilir (11.) Büyük çocuklarda +90 derece ile ± 180 derece arası, sağ aks sapmasıdır. Üç aylık bir bebek için ise +105 ile ± 180 derece arası sağ aks sapması olarak kabul edilir (2). Bu değişiklikler nedeni ile, yeni doğan devrinde, ilk saatlerden ileri çocukluk yaşlarına kadar normal değerleri gösteren listeler yayınlanmıştır (1,2,11). Ortalama QRS aksının ± 180 ile -90 derece arasında yer almasına sağ süperior aks denir. Sağ süperior aks sapması normalde hiç görülmediği gibi, kongenital kalp hastalıklarında da ancak bazı özel durumlarda ortaya çıkmaktadır. Bu aks değişikliği, ileri derecede sol aks sapmasını gösterdiği gibi, ciddi sağ aks sapmasını da belirleyebilmektedir (2,4).

Fallot Tetralojisi'nde (FT) ortalama frontal QRS aksı +90 ile ± 180 derece arasındadır. Bu aks değişikliği bazı ağır vakalarda +210 dereceye kadar olabilmektedir (3,11,12). Pulmoner kan akımının iyi olduğu veya kolleteral dolaşımın yeterli geliştiği bazı vakalarda normal aks da görülebilmektedir. Daha nadir olarak Fallot pentalojisi'nde ve Noonan sendromu ile birlikte olduğu durumlarda sol aks sapması da izlenebilmektedir (11).

Shinebourne ve arkadaşlarının kongenital kalp hastalığı olan çocuklarda süperior QRS aksının insidansını % 10 olarak bildirmelerinden sonra bu tür aks değişiklikleri tanı açısından veya hastalardaki anatomik lezyonların dereceleri ile ilişkisi bakımından oldukça önem kazanmışlardır (17).

* A.Ü. Tıp Fak., Kardiyoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi Öğretim Üyesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Doçenti.

FT'sinde süperior QRS aksı Bender ve arkadaşlarınca % 5, DePasquale tarafından da % 10 olarak bildirilmiştir (3,6). Bu çalışma FT'sinde sağ süperior QRS aksının insidansı araştırılmış; bunun klinik, hemodinamik parametreler ve anatomik lezyonlar ile ilişkisi belirlenmeye çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Aralık 1984 - Temmuz 1988 tarihleri arasında klinik, elektrokardiografik ve radyolojik olarak FT düşünülen ve daha sonra hemodinamik, anjiokardiografik ve cerrahi olarak tanısı kesinleşen 67 klasik tetraloji olgusu alınmıştır. FT'si spektrumunda kabul edilen, çok ağır tetraloji olarak da bilinen pulmoner atrezi, pseudotrunkus arteriosus, asiyanotik tetraloji, ventriküler septal defektle birlikte aortanın dekstrapozisyonu bulunmayan pulmoner darlık olguları çalışma dışında bırakılmıştır.

Hastaların hepsinde hemodinamik incelemeden bir gün önce çekilen EKG'da DI ve avF'deki QRS komplekslerinin cebrik toplamı ile triaksial sistemde ortalama QRS aksı hesaplandı. Hemodinamik incelemede oksijen saturasyonları ve girilen yerlerin basınçları alındıktan sonra, sağ ventriküle ön-arka ve sağ ön-oblik, sol ventriküle sol ön-oblik pozisyonlarda kontrast madde verilerek sineanjiokardiogramlar çekildi.

Pulmoner bölgedeki darlık, 35 derece sağ ön-oblik pozisyonda çekilen sineanjiokardiogramlarda kullanılan kateterin çapına oranlanarak hesaplandı. Pulmoner infundibuler darlıkla sağ ventrikül basıncı, EKG'daki aks değişikliği ile sağ ventrikül basıncı ve ayrıca EKG'daki aks değişikliği ile infundibuler darlık arasındaki ilişkiler klasik istatistikî metodlarla hesaplandı.

BULGULAR

Hastaların yaşları 2-13 yıl arasında olup yaş ortalaması $6,2 \pm 2,3$ yıldır. 42'si erkek 24'ü kızdır. Erkek/kız oranı 1,75 idi.

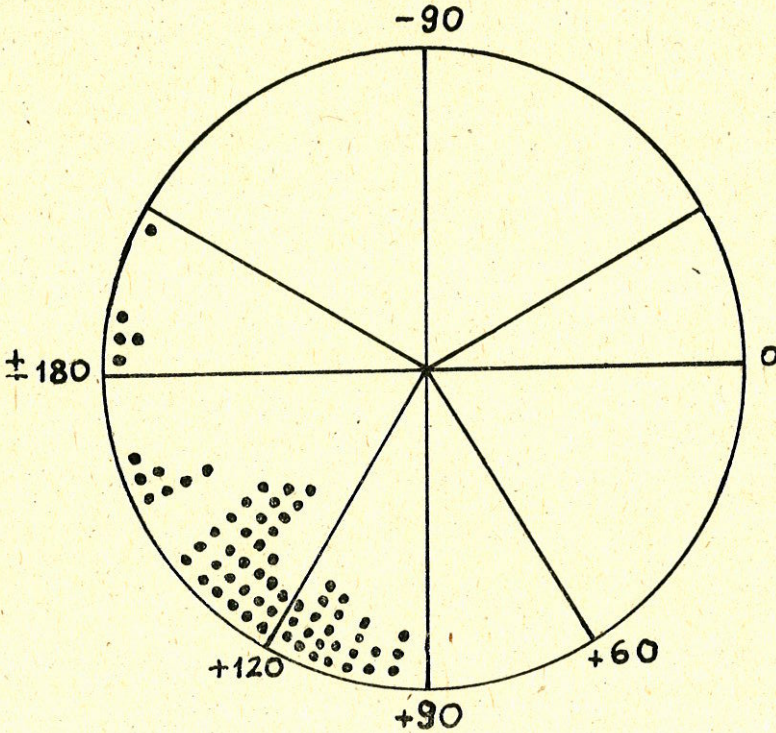
Bütün olgularda istirahatte siyanoz önemli derecede olup hemoglobin değerleri ortalama $17,3 \pm 2,7$ gr/L ve hematokrit değerleride ortalama % 56 idi.

Telekardiogramlarda, olguların hepsinde akciğer damarlanmasında belirgin azalma, pulmoner konüde çökme ve apeksin yukarı doğru yer değiştirmesi ile FT'ne uyan tipik görünüm vardı.

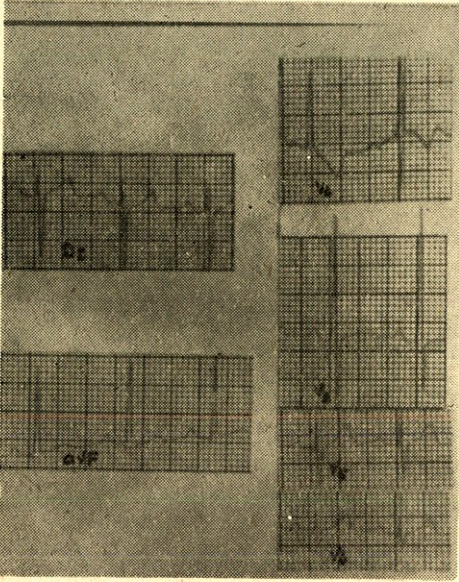
Elektrokardiografik Bulgular :

Bütün hastalar sinüs ritminde idi. Hastaların 18 inde DII ve DIII derivasyonlarında 2,5 mm'den yüksek P dalgaları ile sağ atrial büyüme vardı (% 11,8). Diğer olgularda P dalgası şekil, süre ve yükseklik açısından normaldi. PR süresi ortalama 145 msn. ile bütün olgularda normal olarak ölçüldü.

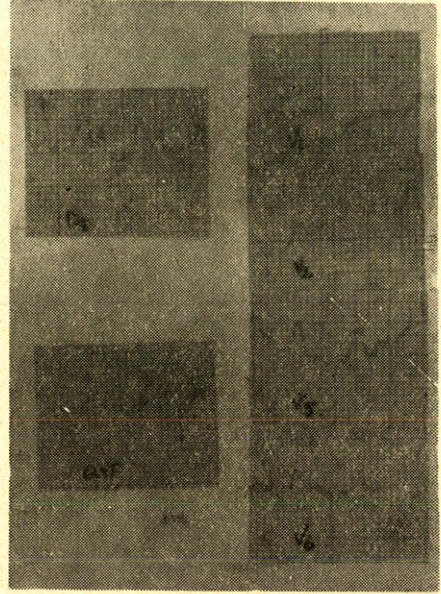
QRS kompleksi süre bakımından normal olup 50-80 msn. (ortalama 70 msn.) arasında değişiyordu. Ortalama QRS aksı 62 olguda (% 92,6) sağ alt kadranda, yani +90 ile +179 derece arasında olup +95 ile +165 derece arasında değişiyordu (ortalama +130 derece). 5 olguda ise (% 7,4) sağ üst kadranda, yani -91 derece ile ± 180 derece arasında olup -170 ile -155 derece arasında yer alıyordu (ortalama -165 derece). Şekil 1'de ortalama QRS aksının dağılımı, Şekil 2 ve 3'te sağ aks ve sağ süperior aks sapması gösteren EKG'lara örnekler görülmektedir.



Şekil 1 : Ortalama QRS aksının dağılımı



Şekil 2 : EKG'de sağ aks sapması



Şekil 3 : EKG'de sağ süperor aks sapması

Olguların büyük çoğunluğunda DI'de R dalgası yok denecek kadar küçüktü (% 86,5). Belirgin R dalgasının olduğu az sayıdaki olguda da S dalgasının değeri R dalgasından önemli ölçüde büyüktü (% 13,5). R dalgası DIII'te % 92,6 olguda belirgin olup S dalgası yoktu. Diğer olgularda ise S dalgası R dalgasından büyüktü ($S_1S_2S_3$). DIII'te Q dalgası % 87 olguda vardı.

V_1 'de R dalgası belirgin ve yüksek, S dalgası çok küçük veya hiç yoktu. R/S oranı normalden önemli derecede yüksek olup ortalama 10,4 idi. V_6 'da Q dalgası 59 olguda (% 88) yoktu. V_6 'da R dalgası küçük, S dalgası derin olarak bulundu.

T dalgası standart derivasyonlardan DI ve DII'de pozitif, DIII'te % 76 pozitif, % 14 bifazik ve izoelektrik, % 10 negatif olarak bulundu. T dalgası V_1 'de % 47, V_2 'de % 19, V_5 ve V_6 'da % 9,5 oranında negatif idi.

Hemodinamik ve Anjiokardiografik Bulgular :

Sağ ventrikül sistolik basıncı bütün olgularda sistemik seviyede olup ortalama $91,61 \pm 4,15$ mmHg idi. Sağ ventriküle kontrast madde verilmesiyle elde edilen ön-arka ve 35 derece sağ ön-oblik sineanjiokardiogramların incelenmesinde, sağ ventrikül duvarının belirgin hipert-

rofik ve kaba trabeküllü olduğu, buradan aorta ve pulmoner arterin birlikte dolduğu görülüyordu. Pulmoner arter infundibulumu değişik derecelerde dardı. Bütün olgularda üçüncü odacık gelişmişti. Üç olguda infundibuler darlığa ilave olarak kapak darlığı da vardı. 35 derece sağ ön-oblik pozisyonda kullanılan kateterin çapına göre oranlanarak hesaplanan infundibuler bölgedeki darlık, 0,6-5 mm arasında değişmekte olup ortalama $1,91 \pm 0,02$ mm idi. Sol ventriküle sol ön-oblik pozisyonda kontrast madde verilmesiyle elde edilen filmlerde aortanın % 25-75 arasında değişik derecelerde dekstrapoze olduğu görülüyordu. Sağ arkus aorta, azigos ven devamlılığı, periferik pulmoner darlık, atrial septal defekt ve persistan sol süperior vena kava gibi anomaliler az sayıdaki olguda tesbit edildi.

Sağ ventrikül basıncı ile infundibuler darlık karşılaştırıldığında korelasyon katsayısı $r = -0,829$ olan bir ilişki bulundu. Bu ilişki istatistiki olarak çok anlamlı idi ($p < 0,0001$).

Sağ ventrikül basıncı ile EKG'daki aks değişiklikleri karşılaştırıldığında $p < 0,0001$ anlamlılık düzeyinde korelasyon katsayısı $r = 0,913$ olan bir ilişki saptandı.

EKG'daki ortalama QRS aksının derecesi ile infundibuler darlık arasındaki ilişki araştırıldığında korelasyon katsayısı $r = 0,116$ bulundu. Buna göre aks sapmasının derecesi ile infundibuler darlık arasındaki ilişkinin anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,5$).

Sağ aks ve sağ süperior aks sapması gösteren olgular, ikinci gruba sayının çok az olması nedeni ile istatistiki olarak karşılaştırılmadı. Bu iki gruba ait klinik bulgular Tablo I'de, laboratuvar bulguları da Tablo II'de gösterilmiştir. İstatistiki değerlendirme yapılmamasına rağmen tabloların incelenmesinde gruplar arasında önemli bir farkın olmadığı görülmektedir.

Tablo I : Sağ aks ve sağ superior aks sapması gösteren olgularda klinik bulgular

Klinik Bulgular	Sağ aks sapması gösterenler		Sağ superior aks sapması gösterenler	
	Sayı	%	Sayı	%
Siyanoz	62	100	5	100
Efor intoleransı	49	79	1	20
Efor dispnesi	22	35	1	20
Siyanotik atak	9	14	—	—
Cerebrovas. olay	—	—	—	—

Tablo II : Sağ aks ve sağ superior aks sapması gösteren olgularda laboratuvar bulguları

Laboratuvar Bulguları	Sağ aks olguları	Sağ sup. aks olguları
Hemoglobin gr/L	17.8	16.9
Hematokrit %	58	53
Telekardiogramda pul. vas.	belirgin azalmış	belirgin azalmış
Elektrokardiogram		
Ortalama QRS aksı (derece)	+130 (95-160)	-165 (-175. -155)
Sağ ventrikül hipertrofisi		
V ₁ 'de R dalgası yüksekliği	13 mm	16 mm
V ₁ 'de R/S oranı	11.5	9.5
Kalp kateterizasyonu		
Sağ vent. sis. basıncı. ortalama (mmHg)	104 (85-140)	105 (100-110)
İfundibuler darlık ortalama (mm)	2.1 (0.8-4)	1.7 (0.6-2.6)

TARTIŞMA

P dalgası : Olguların % 11,8'inde standart ekstremite derivasyonlarında 2,5 mm'den daha yüksek P dalgalarının bulunması ile sağ atrial büyüme vardı. FT'nde sağ atrial büyümenin sıklığı % 28 ile % 48 arasında bildirilmiştir (3,5,6,14) Hepsi sinüs ritminde olan hastalarımızda PR süreleri de normaldir.

QRS kompleksi : Bütün olgularda süre bakımından normaldi. Ortaklama QRS aksı % 92,6'sında sağ alt kadranda, % 7,4'ünde sağ üst kadranda (sağ süperior aks) yer almıştı. FT'nde sağ aks sapması % 75-96 gibi değişik oranlarda görülebilmektedir. Sağ süperior aksa ise % 4,6-10 gibi düşük oranlarda rastlanılmaktadır. Bunların yanı sıra daha az olarak normal aks ve sol aksda tesbit edilebilmektedir (3,4,5, 6,14).

Bulgular bölümünde belirtilen standart ekstremite ve prekordial derivasyonlardaki R dalgası özellikleri değişik araştırmacılar tarafından belirtilenlere uymaktadır. Sağ süperior aks sapması saptanan % 7,4 olguda bunun doğal sonucu olarak standart ekstremite derivasyonlarında S₁S₂S₃ bulgusu gözlenmiştir (1-6,11,12,14,17).

İstirahatte siyanotik olan bizim olgularımız gibi klasik FT'nde elektrokardiogramda sağ aks sapması, sağ ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül hipoplazisi en iyi bilinen özelliklerdir. VSD nedeni ile sağ ventrikül basıncı ancak sistemik arteriel seviyeye kadar yükselebilir. Kalbin saat ibresi yönündeki rotasyonu ventriküler aktivasyonun er-

ken vektörlerinin frontal planda yukarı ve sola doğru olmasıyla sonuçlanır. Bunun sonucunda Q dalgası DIII'te önemli oranda bulunurken, V₆'da çoğu olguda görülmez. Kalpteki rotasyon ve sol ventrikül hipoplazisi sonucu D₁ ve V₅₋₆'da küçük R dalgası tesbit edilebilir (1,4,6).

Sol ventrikül elektriki aktivitesinin V₅₋₆'da yüksek R dalgaları şeklinde belirgin olması kolleteral dolaşımın ileri derecede geliştiği, duktus arteriosusun açık kaldığı, infundibuler darlığın az, VSD'nin küçük ve aorta dekstrapozisyonunun hafif olduğu, klinikte siyanozun az veya sadece önemli eforlardan sonra ortaya çıktığı tetraloji olgularında görülebilmektedir.

T dalgası : Hastalarımızda görülen değişiklikler daha önce birçok araştırmacı tarafından bildirilen özelliklere uymaktadır. FT'inde T dalgası D₁ ve D_{II}'de pozitif, D_{III}'de pozitif, negatif veya bifazik olabilir. V₁'deki T negatifliği % 35-57 arasında değişmektedir. Çocuk yaş grubunda FT'inde prekordial derivasyonlardaki T dalgası değişikliklerini değerlendirmek ve belli bir gruba sokmak zordur. Normal bebeklerde hayatın ilk birkaç gününde T dalgası V₁'de pozitif, daha sonraki günlerde ve 10-12 yaşa kadar negatiftir. (1,2,4,5,6,11,13,14). V₁₋₆'daki T dalgası negatifliği bizim serimizde % 9,5 bulunmuş olup araştırmacılar tarafından % 2,1-6 arasında bildirilmiştir (6,14).

Sağ ventrikül basıncı ile infundibuler darlığın karşılaştırılmasıyla elde edilen $p < 0,0001$ anlamlılık derecesinde, korelasyon katsayısı $r = -0,829$ olan ilişki beklenenlere uymaktadır. Bu negatif ilişki ile sağ ventrikül çıkış yolundaki darlık ne kadar önemli ise buradaki basınç artışıda o kadar yüksek olacaktır. Ancak bu basınç artışı sağ ventrikül basıncı için üst sınır olan sistemik arteriel seviyedir. Böylece hastalar darlığın hafif olduğu asiyanotik veya egzersizde siyanotik olgulardan, istirahatte önemli siyanozu olan klasik tetraloji vakalarına kadar geniş bir spektrumda yer alabilecektir. Halbuki intakt septumlu, darlığı infundibuler veya kapak seviyesinde olan pulmoner stenoz vakalarında sağ ventrikül basıncı sistemik seviyelerin çok yukarısına kadar çıkabilmektedir. Bunun sonucunda önemli sağ ventrikül hipertrofisi ve buna bağlı olarak ta daha aşırı sağ aks veya sağ süperior aks sapması tesbit edilebilmektedir (10,15,18).

EKG'deki aks sapmasının derecesi ile infundibuler darlığın derecesi arasındaki ilişkide korelasyon katsayısı $r = -0,116$ ve $p > 0,5$ olup anlamsız olduğu görülmektedir. Eğer iletim sisteminde dal

bloğu gibi bir patoloji yoksa FT'inde aks değişikliğini yapan sağ ventrikül hipertrofisidir. Sağ ventrikül hipertrofisinin derecesi darlık nedeni ile artan basınç yüküdür. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi infundibuler darlık ne olursa olsun, klasik FT olgularında sağ ventrikül basıncının maksimum sistemik seviyeye kadar yükselebilmesi bu sonucu izah etmektedir. Ancak araştırdığımız kadarı ile literatürde buna benzer bir bulguya rastlanılmamıştır.

Bu arada sağ ventrikül basıncı ile EKG'daki aks değişikliği arasında $r=0,913$ olan bir ilişki vardır. Bu ilişkide istatistiki olarak önemlidir ($p<0,0001$). Sağ ventrikül basınç yüküne karşı gelişen sağ ventrikül hipertrofisi kriterleri ile sağ aks sapması arasındaki ilişki iyi bilinmektedir (1,2,4,10,11,15,16,18).

Bizim serimizde 5 olguda (% 7,4) ortalama QRS aksı -91 derece ile ± 180 derece arasında (ortalama-165 derece) bulunmuştur. FT'nde sağ süperior aks sapması mutad bir bulgu değildir (3,4,5,6). Olgu sayısı az olduğu için bu grupta ayrı korelasyon hesapları ve sağ aks sapması gösteren diğer grup hastalarla karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak klinik ve laboratuvar bulgularının özetlendiği tablolar incelendiğinde iki grup arasında, klinik olarak hastalardaki siyanozun derecesi, egzersiz intoleransı, siyanotik atakların sıklığı, hemoglobin ve hematokrit değerleri ve telekardiogramdaki pulmoner vaskülaritenin azlığı açısından herhangi bir farklılık görülmemiştir. Ayrıca hemodinamik ve anjiyografik incelemede, ilave anomaliler, sağ ventrikül basıncının yüksekliği ve pulmoner infundibuler darlık bakımından da bir fark yoktur. Ancak bu hastalardan biri 0,6 mm ile serimizde infundibuler darlığı en şiddetli ve -155 derece ile de sağ süperior aksı en belirgin olan hastadır.

Diğer siyanotik kongenital kalp hastalıklarında süperior QRS aksı (sağ veya sol) FT'ine oranla daha sık rastlanılmaktadır. Bunlar arasında pulmoner kan akımı artmış (tip Ic ve IIc) triküspit atrezisi, VSD'li d-TGV, pulmoner atrezi ile birlikte VSD ve asiyanotik grupta atrioventriküler kanal deformitesi ve büyük VSD olgularında sol süperior aks görülmektedir. Atrial seviyede sağdan sola önemli şanti olan pulmoner stenoz ve pulmoner darlıklı çift çıkımlı sağ ventrikül olgularında da sağ süperior aks az oranda görülebilmektedir (1,2,4,11,17).

Sağ aksı olan olgulardan herhangi bir şekilde farklı olmayan sağ süperior aks sapması gösteren FT vakalarımızda bunun izahını yapmak güçtür. Birçok araştırmacının kabul ettiği gibi normalde ventrikü-

ler aktivasyon interventriküler septumun sol orta yüzünden başlamakta, böylece EKG'da normal aks görülmektedir. Ross ve Durrer ostium primum atrial septal defekte yaptıkları epikardial eksitasyon çalışmalarında en erken septumun posterobazal kısmının aktive olduğunu, aktivasyonun daha sonra öne ve yana yayıldığını göstererek bunun sol süperior aks sapmasına neden olduğunu belirtmişlerdir (16). Feldt, DuShane ve Titus atrioventriküler kanal deformitesinde anormal eksitasyonun morfolojik temelini, iletim sisteminin defekt nedeni ile arkaya doğru yer değiştirmesinin ve sol dalın septumun posterobazal segmentinden dağılmasının meydana getirdiğini göstermişlerdir (8).

FT'inde Pileggi ve arkadaşları, daha önce Barbato ve arkadaşlarının çalışmalarını da değerlendirerek en erken aktivasyonun trabeküler zon ve onu çevreleyen paraseptal bölgelerden başladığını daha sonra sağ ventrikül intermediate zonunun aktive olduğunu, daha sonrada sol ventrikül serbest yüzeyine yayıldığını belirtmektedirler (14). Pulmoner konüsün en son aktive olduğu, krista supraventrikularis ve posterobazal segmentlerin eksplorasyonu mümkün olmadığından buların daha sonraki safhada aktive olabileceği kabul edilmektedir. Böylece aktivasyon vektörleri öne, sağa ve aşağı doğru meydana gelecektir. İkinci vektörler ise sol ventrikül serbest duvarına doğru olacaktır. Ancak sağ ventrikül hipertrofisi nedeni ile üçüncü vektörlerin daha büyük olarak sağa, öne ve aşağı doğru olması, ortalama QRS aksının da sağa, öne ve aşağı doğru yönlenmesi ile sonuçlanacaktır (14).

FT'nde VSD'in yerleşimi değişiktir. Olguların yaklaşık % 80 ninde sağ ventrikülden bakıldığında tipik defekt sağ ventrikülün çıkış yolunda görülür. Defektin ön kenarını septomarginal trabekülasyonun anterior dalı ile septumun birleşimi yapar. Böylece defekt outlet uzantılı perimembranöz olarak kabul edilir. Konkordan atrioventriküler birleşimli kalplerde atrioventriküler nod, Koch üçgeninin tepesinde yer alır. His demeti, aort-mitral ve triküspit devamlılığını sağlayan santral fibröz yapıdan geçer. Daha sonrada interventriküler membranöz septum kalıntısının yukarisından seyrederek (2,7,9).

Geri kalan % 20 olguda ise VSD'in yerleşimi inlet septumla ilgilidir. Aort ve triküspit kapaklar bir adale kıvrımı ile ayrılmış olup aort-mitral ve triküspit devamlılığı biraz bozulmuştur. Ventriküloinfundibuler kıvrımın, septomarginal trabekülasyonun posterior dalı ile

yapışması bu müsküler kıvrımı yapmaktadır. Böylece defekt infrakristal olup iletim sistemi membranöz defektin posteroinferiorundan geçmektedir (2,7,9).

Felt ve arkadaşlarının çalışmalarında % 6,4 oranında vektörkardiografik olarak süperior aks sapması gösteren FT olgularında, yukarıda anlatılan inlet septumlu atrioventriküler kanal tipi VSD saptanmıştır (9).

Bizim olgularımızda sağ süperior aks sapması gösteren 5 olgunun hepsi ameliyat edilmesine karşın cerrahi raporlarında sadece ikisinin VSD'nin yeri tarif edilmiştir. Bu iki olguda VSD posteroinferior yerleşimli olup atrioventriküler kanal tipidir. Sağ aks gösteren diğer olgulardan ameliyat raporlarında VSD yerleşimi tarif edilen 16 sınıfın hepsinde defektin suprakristal outlet septumlu olduğu görülmüştür. FT'nde VSD'nin yeri cerrahi düzeltme açısından çok önemlidir. Suprakristal VSD'leri daha emniyetle düzeltilirken, atrioventriküler kanal tipi VSD'lilerde iletim sisteminin yakınlığı nedeni ile sütür hatında kalabileceği için atrioventriküler tam blok gelişme olasılığı daha yüksektir (2,7,9).

Sağ süperior QRS aks sapması gösteren beş olgumuzun ikisinde, cerrahi olarak VSD'nin yeri atrioventriküler kanal tipi olarak tarif edilmektedir. Buna benzer olgularda sağ dalın rölatif uzunluğu ve sol dalın erken aktivasyonu sonucu atrioventriküler kanal deformitesinde olduğu gibi sol süperior aks sapması görülebilmektedir. Olgularımızdaki sağ süperior aks sapması ,bu iki olguda aşırı sol aks sapmasının belirtisi olabileceği gibi daha önce de belirtildiği şekilde önemli sağ ventriküler hipertrofinin sonucu sağa-aşağıya yönelik vektörlerin yukarıya doğru dönmesiyle de açıklanabilir. Sağ süperior aks sapması gösteren beş olgumuzun üçünde (biri atrioventriküler kanal tipi VSD'li) D₁'de ve/veya avL de Q dalgasının bulunması ile aşırı sol aks sapması, diğer ikisinde de (biri atrio-ventriküler kanal tipi VSD'li) D₁₁, D₁₁₁ ve avF de Q dalgası veya QS örneğinin varlığı nedeni ile aşırı sağ aks sapması sonucu sağ süperior aksın geliştiği söylenebilir.

ÖZET

Klinik, radyolojik, hemodinamik ve anjiokardiografik olarak aynı spektrumu gösteren 67 klasik FT'nin incelenmesinde elektrokardiografik bulgularının da birbirine benzediği görüldü. Sağ aks sapması % 92,6 iken, sağ süperior aks sapması % 7,4 oranında bulundu. Sağ sü-

perior aks sapması ile siyanoz, pulmoner vaskülarite, infundibuler darlığın şiddeti ve ilave lezyonlar arasında bir ilişki tesbit edilmedi. Sağ süperior aks sapması gösteren iki olguda cerrahi olarak atrioventriküler kanal tipi VSD saptandı. Sağ süperior aksın oluş mekanizması tartışılmaya çalışıldı.

Olgu sayısının az olmasına rağmen sağ süperior aks sapmasının, atrioventriküler kanal tipi VSD'e işaret edebileceği veya aşırı sağ ventrikül hipertrofisini gösterebileceği için önemli bir bulgu olduğu düşünüldü.

SUMMARY

The incidence and significance of right superior QRS axis in Tetralogy of Fallot

Sixty seven patients with classical tetralogy of Fallot who were clinically, radiologically, hemodynamically and angiocardiographically similar, were examined. In these cases electrocardiograms were also uniformly similar. While the percentage of right axis deviation was 92,6 the right superior axis was 7,4 percent. No relationship has been found between right superior axis and cyanosis, pulmonary vascularity, the degree of pulmonary infundibular stenosis and associated lesions. In two cases that had right superior axis, atrioventricular canal type ventricular septal defect was seen in surgery. The reasons for right superior axis deviation were discussed.

Although the number of cases is not enough, it could be concluded that right superior axis might indicate atrioventricular canal type ventricular septal defect or extreme right ventricular hypertrophy which is an important aspect.

KAYNAKLAR

1. Adams FH, Emmanouilides GC : Heart disease in infant, children and adolescents. 3. ed. The Williams and Wilkins company. Baltimore 217-221, 1983.
2. Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, Tynan M : Paediatric Cardiology. 2. ed. Churchill Livingstone. New York 252-255, 1987.
3. Bender SR, Dreifus LS, Downing D : Anatomic and electrocardiographic correlation of Fallot's tetralogy. Am J Cardiol 7 : 475-480, 1961.
4. Burch GE, DePasquale NP : Electrocardiography in the diagnosis of congenital heart disease. Lea and Febiger, Philadelphia 367-369, 1967.

5. Coelho E, DePavia E, DePadua F, Nunes A, Amran S, Esa B, Luis S : Tetralogy of Fallot. Angiographic, electrocardiographic, vectorcardiographic and hemodynamic studies of the Fallot type complex. *Am J Cardiol* 7 : 538-564, 1961.
6. DePasquale NP, Burch GE : The electrocardiogram, vectorcardiogram and ventricular gradient in the tetralogy of Fallot. *Circulation* 24 : 94-109, 1961.
7. Dickinson DF, Wilkinson AS, Hamilton DI, Anderson RH : Variations in the morphology of the ventricular septal defect and disposition of the atrioventricular conduction tissues in tetralogy of Fallot. *Thorac. Cardiovasc. Surgeon* 30 : 243-249, 1982.
8. Feldt RH, DuShane JW, Titus JL : The atrioventricular conduction system in persistent common atrioventricular canal defect. Correlations with electrocardiogram. *Circulation* 42 : 437-445, 1970.
9. Feldt RH, DuShane JW, Titus JL : The anatomy of the atrioventricular conduction system in ventricular septal defect and Tetralogy of Fallot : Correlations with the electrocardiogram and vectorcardiogram. *Circulation* 34 : 774-782, 1966.
10. Hoffman JIE, Rudolph AM, Nadas AS, Paul MH : Physiologic differentiation of pulmonic stenosis with and without an intact ventricular septum. *Circulation* 22 : 385-404, 1960.
11. Keith JD, Rowe RD, Vlad P : Heart disease in infancy and childhood. 3. ed. MacMillan Publishing company, New York 470-483, 1978.
12. Khoury GH, DuShane JW, Ongley PA : The preoperative and postoperative vectorcardiogram in tetralogy of Fallot. *Circulation* 31 : 85-94, 1965.
13. Perloff JK : The clinical recognition of congenital heart disease, W.B. Saunders Company, Philadelphia 424-427, 1987.
14. Pileggi F, Bocanegra J, Tranchesi J, Macruz R, Borges S, Portugal O, Villarinho MG, Barbato E, Decourt LV : The electrocardiogram in Tetralogy of Fallot : A study of 142 cases. *Am Heart J.* 59 : 667-680, 1960.
15. Rosenblum R, Mark H, Escher DJW, Stern WZ, Young D : The differentiation of pulmonic stenosis, ventricular septal defect with normal aortic root from tetralogy of Fallot. *Am. Heart J.* 64 : 746-764, 1962.
16. Ross JP, Durrer D : Epicardial excitation in ventral atrialseptal defect. *British Heart J* 26 : 136-142, 1964.
17. Shinebourne EA, Haworth SG, Anderson RH, Ulgur A : Differential diagnosis of congenital heart disease in the first months of life. *Archives of disease in Childhood* 49 : 729-733, 1974.
18. Strang RH, Hugenholtz PG, Liebman J, Nadas AS : The vectorcardiogram in pulmonary stenosis. Correlation with the hemodynamic state in patients with and without ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 12 : 758-766, 1963.

MESANENİN PARAGANGLİOMU

Bir vaka takdimi ve literatürün gözden geçirilmesi

Cemil Ekinci*

Bülent Mızrak**

Hüseyin Üstün***

Paragangliomlar (feokromositomlar) nöral krestten orjin alan tümörlerdir (1). En sık olarak sürenallerde gözlenen bu neoplazmlar paraganglion sisteminin bulunduğu herhangi bir lokalizasyonda da ortaya çıkabilir (1,3). Mesanede izlenen paragangliomlar nadir tümörlerdir ve tüm mesane tümörlerinin % 0,06'sını oluştururlar (3,4). Mesanenin paragangliomu ilk olarak Zimmerman tarafından 1953'de tanımlanmıştır (4). 1983 yılına kadar literatürde 79 adet mesane paragangliomu vakası tesbit edilmiştir (3).

Bu vakaların çok nadir görülmesi ve ilginç klinik bulgular gözlenebilmesi nedeniyle bir vaka takdim edilmiş ve literatür verileri gözden geçirilmiştir.

Vaka Takdimi

O.A. Sekiz yaşında erkek çocuk. Protokol no. AÜTF 13217/88

Sekiz-on günden beri süren baş ağrıları ve kusma şikayeti mevcut bulunan hasta incelenmek üzere kliniğe yatırılmış. Yapılan klinik sorgulamada ayrıca bulantı, solukluk, halsizlik ve çarpıntı şikayetlerinin olduğu saptanmış. Bu şikayetlerinin özellikle miksiyondan sonra ortaya çıktığı, hastanın annesi tarafından ifade edilmiş. Tansiyon arteriyelin 160/45 mm Hg olduğu tesbit edilmiş, ancak günün değişik saatlerinde normale yakın değerler de kaydedilmiş. Bunun üzerine, hipertansiyon nedenini ortaya çıkartmak için incelemelere başlanmış. İntravenöz pyelografide sol böbreğin fonksiyon yapmadığı gözlenmiş. Bunu takiben sistoskopik inceleme yapılmış : mesane sol yan duvarını tutan ve ureter orifisini tıkayan, 6 cm. çapında bir alanda

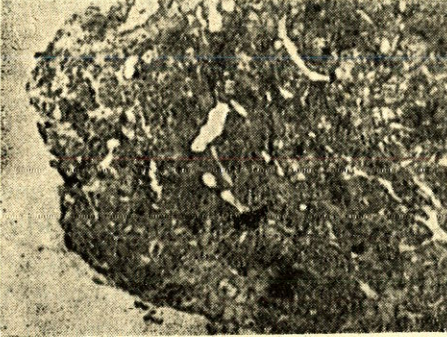
* A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

** A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

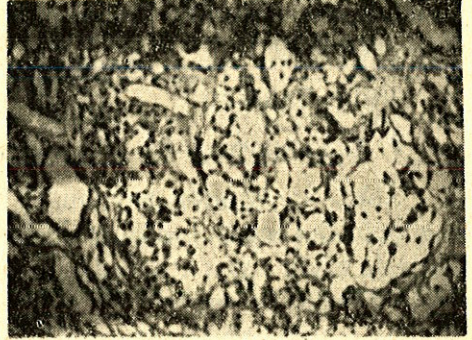
*** A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

kısmen vejetasyon oluşturan tümöral bir kitle gözlenmiş. Transuretral rezeksiyonla örnek alınmış. Alınan doku parçaları büyüğü 8x6x6 mm. büyüklüğünde, esmer-kirli sarı renkte, düzensiz doku parçaları şekline kaydedilmiş. Ayrı bir üniversite hastanesinde alveoler rabdomyosarkom tanısı verilmiş ve bunun üzerine bir kür kemoterapi uygulanmış. Daha sonra konsültasyon için vakaya ait parafin blokları anabilim dalımıza gönderilerek hematoksil-eozin ve retikülin boyalı kesitler hazırlanmıştır. Mesane paragangliomu tanısı verilmesi üzerine 24 saatlik idrar kateşolamin metabolit düzeyleri araştırılmış ve vanil mandelik asit 17,8 mg olarak saptanmıştır. Bu esnada sol böbreğe tekrar fonksiyon kazandırmak için nefrostomi uygulanmıştır. Hastanın hipertansiyonunu kontrol altına almak için adrenolitik ilaç uygulanmaya başlanmıştır.

Mikroskopik bulgular : Kesitlerin incelenmesinde farklı alanların bulunduğu görülmektedir. Yer yer küçük nöroblast benzeri hücrelerin bulunduğu alanlarda zeminde ince fibriller bir yapının bulunduğu izlenirken daha geniş alanlarda ise tümör hücre yuvalanmaları dikkati çekmektedir (Resim 1 ve 2). Hücre yuvalanmalarına büyük büyütmeye bakıldığında geniş, soluk sitoplazmalı, ovoid ve polihedral



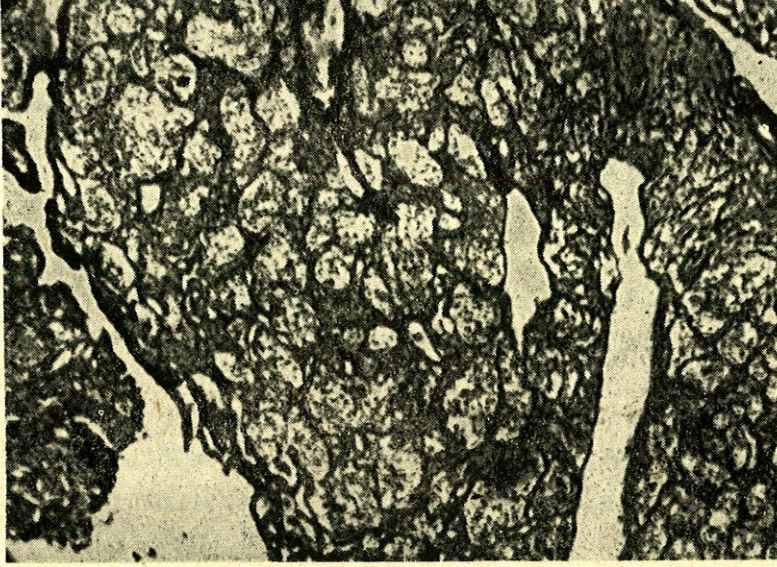
Resim 1. Mesane paragangliomu. Küçük büyütmeye bol miktarda damarsal boşlukların bulunduğu seçiliyor (Hematoksilen-eozin, 30x)



Resim 2. Mesane paragangliomu. Karakteristik olan geniş, soluk sitoplazmalı hücre yuvalanması bir kenarda görülüyor (oklar). Sahanın büyük kısmını fibriller bir zeminde yer alan, küçük, nöroblast benzeri hücreler işgal ediyor (Hematoksilen-eozin, 100x)

hücrelerden oluşan bir görünüm saptanmaktadır. Sitoplazma yer yer köpüksü bir görünüme sahip olup bu alanlarda eozinofilik granüller gözlenebilir, diğer kısımlarda ise daha şeffaf bir görünüm izlenir.

Nukleuslar yuvarlak ve veziküler olup hafif bir pleomorfizm göstermektedir, ancak hiperkromazi bulunmamaktadır. Kordonlar ve kümelermeler şeklinde görülen bu gücre yuvalanmaları arasında zengin bir kapiller şebekesi mevcuttur, hücre yuvaları bu kapillerlerle yakın temas halindedir. Yapılan retikülin boyasında (Resim 3) reti-



Resim 3. Mesane paragangliomu. Retikülin liflerinin hücre yuvalarını çevrelediği belirgin olarak görülüyor (Retikülin boyası, 30x).

külin liflerinin bu hücre kümelerini çevrelediği ve damar yapılarını daha açık bir şekilde ortaya koyduğu görülmektedir. Ancak retikülin lifleri tek tek hücreleri çevrelememektedir. Tümöral dokunun çevresinde kas demetlerinin yer aldığı tesbit edilmektedir. Ayrıca bazı alanlarda değişici epitelin görülebildiği ve bunun da yüzeysel ülserasyon alanları içerdiği gözlenmektedir.

TARTIŞMA

Aşağı üriner yollarının paragangliomları oldukça nadirdir (1,3). Paragangliom terimi eskiden kullanılan feokromositoma, kemodektoma gibi terimlerin yerine kullanılmaktadır (1). Bilindiği gibi paragangliomlarda kromlu tesbit solüsyonlarıyla fiksasyondan sonra özel bir boyanma gözlenebilir. Ancak bu vakada formaldehidle tesbit uygulanmış olduğu için bu reaksiyon görülememiştir.

Mesane paragangliomlarının birçoğunda preoperatif olarak tanı verilmesini sağlayabilecek olan bir klinik özellik, çeşitli yazarlarca tanımlanmaktadır (2,6,7) : sabahları miksiyon yaptıktan sonra hastada hipertansiyon oluşması ve buna bağlı olarak da semptomların ortaya çıkması veya şiddetlenmesi. Bu vakada da tanımlanan bu özellik mevcuttu ve hastanın ilk kez hastaneye getirilmesi böyle bir epizodu takip etmişti. Daha sonra yapılan üriner metabolit tayinlerinde normalin hemen üstü değerler bulunmuş olması da hastadaki intermitten hipertansif durumla uyum göstermektedir. Bu spesifik durumun ortaya çıkması şöyle açıklanmaktadır : miksiyondan sonra mesane içi basıncın düşmesiyle paralel olarak tümörden salınan kateşolaminlerin kana geçmesi hızlanmakta, böylece semptomlar gözlenmektedir.

Bu vakanın bir diğer özelliğide literatürde bildirilen vakaların en küçük yaşta olanıdır, şimdiye değin II yaştan küçük vaka gözlenmemiştir (1,3,4). Literatürde, mevcut vakadaki gibi böbrek fonksiyonunun engellenmesini gösteren vakalar bulunmaktadır (7). Ureter orifislerinin tümörle tıkanması hastalarda hidroureter ve hidronefroza yol açmaktadır. Bu vakalarda aynı zamanda familyal geçiş de söz konusudur, ancak bizim vakamızda bu durum saptanmamıştır.

Literatür gözden geçirildiği zaman, bildirilen toplam 79 vakanın yedisinin malign olarak rapor edildiği gözlenmektedir (2,3,4). Malignite kriterleri içinde en güvenilir olanı uzak metastazların mevcudiyetidir. Ancak bu vakanın gerek histolojik görünümü, gerekse klinik bulguları benign bir tümörle uyum göstermektedir.

Öte yandan literatürde mesane paragangliomlarının mesane karsinomu, böbrek karsinomu, nörofibromatozis, polikistik böbreklerle birlikte olabileceği bildirilmektedir (3,5). Ancak bu vakada herhangi bir başka hastalıkla birlikteliği söz konusu değildir. Bir başka enstitüde verilen alveoler rabdomyosarkom tanısı, bu yaş grubunda sıkça görülen bir neoplazmdir, fakat histolojik görünüm ve klinik özellikler bu tanıyla uyumlu değildir. Bilindiği gibi sürrenal feokromositomaları (paragangliomları) diğer sistem maligniteleriyle birlikte olabilir (Sipple sendromu), ancak mesane paragangliomları için böyle bir özellik tanımlanmamıştır.

Mesane paragangliomlarında transuretral rezeksiyon yeterli bir tedavi şekli olarak uygulanamamaktadır, zira tümör kas tabakaları içinde yer almış, bu nedenle parasiyel kistektomi ideal tedavi şeklidir (1,3).

ÖZET

Mesanenin paragangliomu çok nadir görülen bir tümördür. Bu yazıda sekiz yaşında bir erkek çocuğunda görülen mesane paragangliomu sunulmuştur. Miksiyon sonrası ortaya çıkan hipertansiyon semptomları, önemli bir özelliğidir ve dikkat edildiğinde preoperatif tanı verilmesini de sağlayabilir. Ureterin tıkanması nedeniyle revezibl hidronefrozis de oluşan bu vakanın histolojik ve klinik özellikleri literatürün ışığında irdelenmiştir.

SUMMARY

Paranglioma of the urinary bladder

Paragangliomas involving the urinary bladder are rare neoplasms. In this article it's reported a case of paraganglioma of the urinary bladder, which was diagnosed in a ten years' old boy. Hypertension following micturition is an important diagnostic feature, and when noticed a preoperative diagnosis of paraganglioma of the bladder is suspected. There was also a reversible hydronephrosis of the left kidney in this case. The histological and clinical features of the case were discussed under the light of the literature.

LİTERATÜR

1. Glenner GG, Grimley PM : Urinary bladder paraganglioma. In the Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors) pp 80-81. Atlas of tumor pathology, Armed forces institute of pathology, 1974.
2. Javaheri P, Raafat J : Malignant pheochromocytoma of the urinary bladder. Brit J Urol; 47 : 401-404, 1975.

3. Jurasheck F, Egloff H, Buemi A et al : Paraganglioma of urinary bladder. *Urology*; 22 : 659-663, 1983.
4. Leestma JE, Price EB : Paraganglioma of the urinary bladder, *Cancer*; 28 : 1063 - 1073, 1971.
5. Leong CH, Wong KK, Saw D : Asymptomatic pheochromocytoma of the bladder co-existing with carcinoma. *Brit J Urol*; 48 : 123-126, 1976.
6. Moloney GE, Cowdell RH, Lewis CL : Malignant pheochromocytoma of the bladder. *Brit J Urol*; 38 : 461-470, 1966.
7. Spring DB, Palubinskas AJ : Familial pheochromocytoma : a rare case of hydronephrosis and hydroureter in two generations. *Brit J Radiol*; 50 : 596-599, 1977.

TIROİDİN HÜRTHLE HÜCRELİ KARSİNOMU (Bir vaka münasebetiyle literatürün gözden geçirilmesi)

Nural Erdoğan*

Bülent Mızrak**

Hüseyin Üstün***

Hürthle hücreli neoplazmlar (onkositomlar) büyük, eozinofilik hücrelerden oluşur (5,6). Bu hücrelerin Askanazy hücresi, oksifilik hücre, onkosit, eozinofilik hücre ve mitokondriumdan zengin hücre gibi değişik isimler aldığı bilinmektedir (5). Bu hücreler ilk olarak Barber tarafından tanımlandığı halde, daha sonradan bu konuyla ilgilenen Hürthle'in adıyla anılmaktadır (6). Onkositom adı ise Grekçe'de «onkousthai» şişkin anlamına gelen bir kelimeden türetilmiştir. Tiroidin yanısıra tükrük bezi, paratiroid, böbrek gibi diğer organlarda da onkositler bulunabilmektedir (5).

Tiroidin onkositomları göreceli olarak az görülmelerinin yanısıra benign formlarının malign olanlarından ayırımında değişik görüşler bulunması nedeniyle özel bir konuma sahiptir (2,3,8,10). Burada sunulan onkositom olgusunun iki özelliği ilginç bulunarak ele alınmıştır: İlki, tümörün metastazı nedeniyle dikkati çekerek ortaya çıkması, diğeri ise tümörün kendisi ve metastazında sitolojik detayların malignite yönünde bir ağırlık taşımamasıdır.

VAKA TAKDİMİ

60 Yaşında erkek hasta. Y.K. 22117/1987

23/8/1987 tarihinde, göğüs cerrahi kliniğine sternum üzerinde kitle öntanısıyla yatırılan hastanın yapılan fizik muayenesinde, manubrium sterni üzerinde 5 cm. çapında, ağırlı, fluktuasyon veren kitle saptanmış, ayrıca servikal lenfadenopati dikkati çekmiş, diğer sistem muayenelerinde kayda değer bir özellik izlenmemiş. Hastanın hika-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

** A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

yesinde, bir sene önce göğsünde ağrının başladığı ve altı ay önce de şişliğin farkedildiği bildirilmektedir. Ayrıca sağ inguinal herni ve prostatektomi operasyonları geçirdiği bilinmektedir.

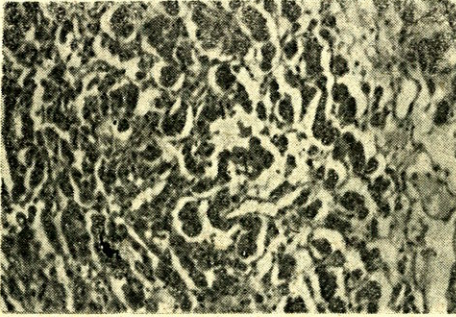
Kitlenin ultrasonografik tetkikinde, malign izlenimli solid kitle tanısı verilmiş. Hastaya uygulanan diğer inceleme yöntemleri kronolojik sıraya göre, şöyle sonuçlar vermiş : Tc 99 m verilerek yapılan tiroid sintigrafisinde radyoaktif maddenin nonhomojen olarak tutulduğu; sol lob, istmus ve sağ lobun alt kısmını tutan büyük bir hipoaktif nodülün bulunduğu rapor edilmiş. Hastaya uygulanan bilgisayarlı tomografide sternumun üst ucundan başlayıp arka yüzüne kadar devam eden, kemiği genişleten ve destrüksiyona uğratan lezyonun sternoklaviküler eklem hizasında dışa uzanan kitle oluşturduğu gözlenmiş; bunun bir plazmasitom veya metastatik lezyon olabileceği rapor edilmiş. Radyonüklid aorta anjiografisinde, kitlenin arcus aortadan ayrılan dallardan biriyle ilgili olabileceği söylenmiştir. Daha sonra yapılan aortografide kondrojenik orjinli malign tümör tanısını almıştır. 24/11/1987'de ise kitleden biyopsi alınmıştır. Biyopsi sonucunda Hürthle hücreli karsinom tanısı alması üzerine, tiroide tanımlanan nodülden ince iğne aspirasyonu yoluyla sitolojik materyal alınmış, burada da Hürthle hücreli neoplazm tanısı verilmesi üzerine primerin tiroide olduğu anlaşılmıştır.

PATOLOJİ

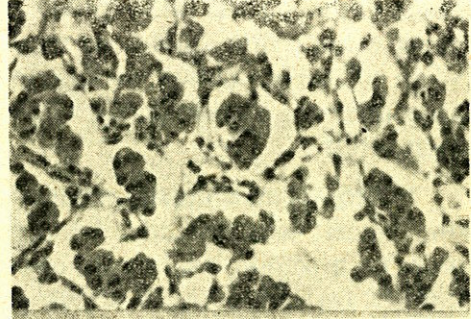
Makroskopik bulgu : Alınan biyopsi materyalinin büyüğü 10 x 8 x 6 mm. boyutlarında pembe-beyaz renkte doku parçaları olduğu tesbit edilmiştir. Kemiğe ait yapılar görülmemiş, yer yer kanama alanlarının varlığı dikkati çekmiştir.

Mikroskopik bulgular : Dokunun tamamının tümörden ibaret olduğu görülmüştür (Resim 1 ve 2). Tümör hücreleri geniş, eozinofilik granüler sitoplazmalı olup yuvarlak-oval şekilde ve eksantrik yerleşimli nukleuslar bulundurmaktadır. İnce retiküler kromatine sahip bu nukleusların bazısında belirgin nukleol izlenmektedir. Hücrelerin adalar ve kordonlar tarzında dizildiği gözlenmektedir. Yer yer nekrotik sahalar görülmektedir. Seyrek mitotik figür bulunmaktadır.

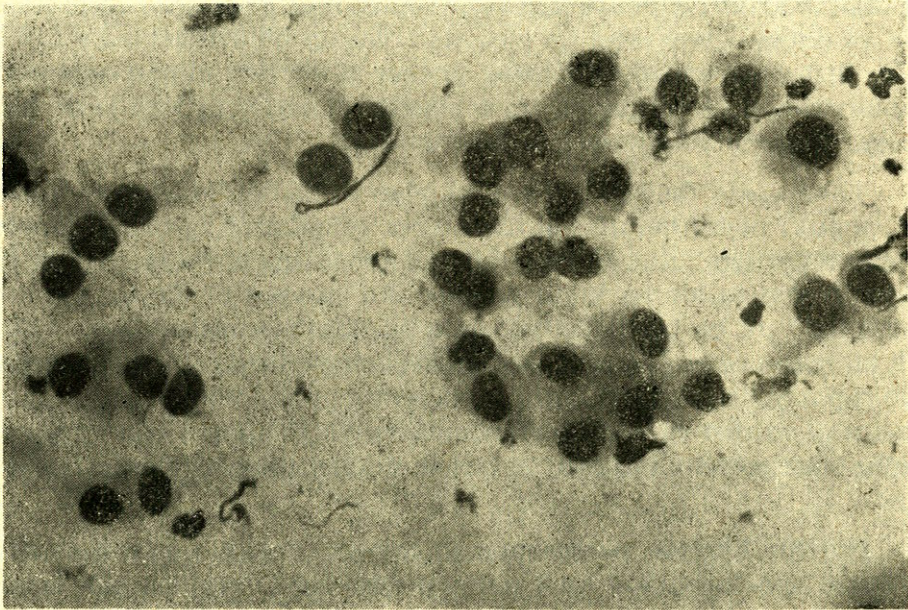
Yayma preparatların incelenmesinde eksantrik nukleuslu, bazıları belirgin nukleollü, geniş ve granüler sitoplazmalı hücrelerin küçük gruplar oluşturmasının yanısıra tek tek olarak da bulunduğu saptanmıştır. Yaymada kolloid izlenmemiştir (Resim 3).



Resim 1 : Kordonlar ve adalar tarzında dizilim gösteren hücre grupları izleniyor. Koloidal materyal gözlenmiyor (Hematoksilen-eozin, 100 x).



Resim 2 : Aynı alanın daha büyük büyütmeyle görünümü. Hücre boyutlarına göre küçük olan yuvarlak-oval nukleusların eksantrik yerleşimli olduğu izleniyor (Hematoksilen-eozin, 250 x).



Resim 3 : Vakanın ince iğne aspirasyonu ile alınan yayması. Hücrelerde nukleer büyüklük farkının belirgin olmadığı izleniyor. Nukleusların, homojen sitoplazma içinde eksantrik yerleşimli olduğu görülüyor (May-Grünwald-Giemsa, 250 x).

TARTIŞMA

Onkositler, farklı organlarda epitelyal hücrelerin transformasyonu yoluyla doğan, epitel hücrelerinin özel bir tipi olarak kabul edilmiştir (1,6). Direk metaplazi veya fonksiyonel tükenme sonucu yaşlan-

mayla artan bu hücreler, köken hücresinden daha büyük olmaları ile karakterlidir. Sitoplazma, az veya çok asidofilik granüllerle dolu olup bazen çok yoğun olması nedeniyle sitoplazmaya homojen bir görünüm kazandırır (1). Karakteristik ultrastrüktürel özelliği ise bol mitokondri içermesidir.

Bir tümörün onkositom tanısını alması için hücrelerin en az % 75 inin onkosit karakterinde olması gerektiği söylenmektedir (6). Hürthle hücreleri tiroide Hashimoto tiroiditisi ve nodüler guatrda da görülebilir (5). Bu noneoplastik nodüler parenkim içinde dağılmıştır, kapsül-süzdür ve bir miktar nükleer atipi gösterebilir.

Tümörlerde genellikle histolojik ve klinik malignite birlikte seyrederek. Ancak Hürthle hücreli tümörler, bu kuralın istisnalarının başında yer alır. Birçok yazar tarafından tümörde görülen sitolojik atipinin malignite kriteri olamayacağı ve güvenilir malignite kriterlerinin kapsül ve damar invazyonu ile metastaz olacağı bildirilmektedir (2,4,6,7, 8,9). Bizim vakamızda da gerek primer tümörden alınan aspirasyon materyalinde olsun gerekse metastazdan hazırlanan kesitlerde olsun aşikar malignite kriterleri saptanmamıştır.

Vakamızda Tc99m verilerek yapılan tiroid sintigrafisinde hipoaktif (soğuk) nodül bulunması literatürle uyumludur (2,4,7,10). Şimdiye kadar bildirilen bütün Hürthle hücreli neoplazmalarda radyoaktif iyot veya Tc99m tutulumu bildirilmemiş, öte yandan hiçbir toksik guatr vakasında da bu tür neoplazmalara rastlanılmamıştır. Ultrasonografik inceleme ve bilgisayarlı tomografi sonuçlarında solid kitle görünümü rapor edilmesi de literatür verileriyle uyumludur (4). Radyonüklid aort anjiyografisi ve aortografi sonuçlarında tümöral vaskülarizasyon bulunması spesifik değildir ve birçok malign neoplazmlarda izlenebilir.

Hürthle hücreli neoplazmaların cerrahi olarak çıkarılmalarında adenom için lobektomi ve karsinom için total tiroidektomi tavsiye edilmektedir (2,4,9). Ancak klinik takip süresinin 10 yıldan az olması, zira bu süre sonunda bile metastazların gözlenebileceği söylenmektedir (2).

Bu şekilde görüldüğü gibi Hürthle hücreli neoplazmaların klinik gidişleri ile benign olanlarının malign formlarından ayrımında bir belirsizlik bulunmaktadır. Bu nedenle, özellikle ince iğne aspirasyon biyopsisi ile Hürthle hücreli adenom tanısı verilen vakaların selektif

olarak cerrahi operasyona gönderilmesi gerektiği söylenebilir. Öte yandan lobektomi ile çıkarılan nodüllerde Hürthle hücreli neoplazm tanısı alan hastaların daha dikkatli olarak takip edilmeleri gerekmektedir.

ÖZET

Altmış yaşında bir erkek hastada sternum üzerindeki metastazi nedeniyle dikkati çeken, tiroidin Hürthle hücreli karsinomu takdim edilmiştir. Hücresel detayların aşikar malignite kriterlerini içermediği bu hasta, ilgili literatürün ışığında gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

Hürthle cell carcinoma of the thyroid

In this article a case of Hürthle cell carcinoma of the thyroid, initially presented with a sternal metastasis, is presented the cytologic details did not exhibit unequivocal evidence of malignancy. The findings in this case were analysed in view of the recent literature.

LİTERATÜR

1. Balogh K, Roth SO : Histochemical and electron microscopic studies of eosinophilic granular cells (oncocytes) in tumors of the parotid gland. *Lab. Invest*; 14 : 310-318, 1965.
2. Bondeson L, Bondeson A et al. : Oxyphil tumors of the thyroid. Follow-up of 42 surgical cases. *Ann. Surg*; 194 : 677-680, 1981.
3. Bondeson L, Bondeson A et al. : Treatment of Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Arch Surg*; 118 : 1453, 1983.
4. Caplan HH, Abellera RM, Kiskan WA : Hürthle cell tumors of the thyroid gland. *JAMA*; 251 : 3114-3117, 1984.
5. Gonzalez-Campora R, Herrero-Zapatero A et al. : Hürthle cell and mitochondrion-rich cell tumors. *Cancer*; 57 : 1154-1163, 1986.
6. Hamperl H : Benign and malignant oncocytoma. *Cancer*; 15 : 1019-1027, 1962.

7. Har-el G, Hadar T et al. Hurthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Cancer*; 57 : 1613-1617, 1986.
8. Johnson TL, Lloyd RV et al. : Hürthle cell thyroid tumors. *Cancer*; 59 : 107-112, 1987.
9. Hollefsen HR, Shah JP, Huvos AG : Hürthle cell carcinoma of the thyroid. *Am J Surg*; 130 : 390-394, 1975.
10. Watson RG, Brennan MD et al. : Invasive Hürthle cell carcinoma of the thyroid : Natural history and management. *Mayo Clin Proc*; 59 : 851-855, 1984.

KOLONUN PREKANSERÖZ LEZYONLARI* KOLON KANSERİ HİSTOPATOLOJİSİ

Özden Tulunay**

Kolon mukozası villus içermeyen, tubuler Lieberkühn bezlerinden oluşur. Mukoza çok aktif bölünmeyle 2-6 günde yenilenir. Kript 1/3 basaltındaki bölünme kript yüzeyine hücre göçüyle devam eder. Dökülen epiteli yeniler. Yüzeğe giderken, GOBLET, ABSORPTİV hücreye differansiye olur.

Bölünme ve dökülme arasındaki denge bozulursa, hücre akümü-lasyonuyla mukozal kabartı-POLİP- meydana gelir. Asemptomatik kişilerde % 25-50 oranında 1-3 mm lik mukozal lezyon izlenir ve bunun ve bunun % 95 inin Hiperplastik polip olduğu tesbit edilir.

De Novo karsinom, normal epitelden veya bezden karsinomatöz değişikliğe tek basamaklı geçiştir. Kolon kanserlerinde böyle bir gelişme hemen hiç yoktur. Bussey, Familyal Polipozisli vakalarda normal mukozadaki seri incelemelerde, 1-3 glandı ilgilendirecek kadar küçük odaklarda adenomatöz değişiklikler görmüştür. De Novo karsinom tesbit etmemiştir. Minnesota Üniversitesinde, 25 yıllık sigmoidoskopik çalışmalarda De Novo gelişme olmadığı desteklenmiştir. Böylece kolon kanserleri prekanseröz lezyonlardan gelişmektedir.

KOLONUN PREKANSERÖZ LEZYONLARI

1. İzole adenomalar
2. Familyal polipozis
3. Ülseratif kolitis
4. Juvenil polipozis
5. Peutz-Jeghers sendromu
6. Hiperplastik polip
7. Crohn hastalığı
8. Şistozomiazis
9. Operasyonlar

* AÜTF tarafından 8-9 Nisan 1988 tarihlerinde düzenlenen Multidisipliner Kolorektal Kanser Kursu Konuşmasıdır.

** AÜTF Patoloji ABD

İlk üç patoloji en önemli prekanseröz lezyonları oluşturmaktadır.

Juvenil polipozis juvenil tipte birçok polibin bulunmasıyla karakterlidir. İnce barsak ve midede de benzer lezyonlar bulunabilmektedir. Otozomal dominant geçişi telkin etmek üzere ailevi vakalar üç jenerasyon boyunca yayınlanmıştır. Kolorektal kanser riskinin % 10 olabileceği ileri sürülmüştür. Bu da beklenen rakamın en az üç mislidir. **Peutz-Jeghers sendromunda** gelişen kolorektal kanserle ilgili yayınlar da mevcuttur. **Hiperplastik polipte** de maligniteden bahsedilmişse de genellikle böyle potensleri yok gibidir. Normal müköz membranla aynı renkte, 5 mm den küçük lezyonlardır. Bilhassa rektumda ve ayrıca kanser çevresinde gelişirler. **Operasyonlar** içinde, ureterosigmoidostomi, kolesistektomi ve gastrektomi gibi operasyonlar prekanseröz etkiye sahip bulunmuşlardır. Mikroçevreyi değiştirmek suretiyle etkili oldukları düşünülmektedir.

ADENOMA

Adenoma sınırlı bir displastik epitel foküsüdür. Neoplastik bir gelişmedir. Genellikle iki tip hücreye differansiyasyon yoktur. Hiperplastik polipte mitoz normal mukozadaki gibi 1/3 kript distalinde sınırlı kalmışken, adenomalarda tüm bez boyunca, yüzey epiteli dahil mitoza iştirak vardır. Hücreler neoplastik, bahçe çiti görünümündedir. Erkeklerde daha sıktır. Adenom geliştirmeye hassasiyetin genetik faktörlerle, bunlarda büyüme, displazi ve karsinomatöz gelişmenin ise, çevresel faktörlerle sağlandığı düşünülmektedir. Adenomaların üç tipi vardır.

1. Tubuler Adenoma (Adenomatöz Polip)
2. Villöz Adenoma (Villöz Papilloma)
3. Tubulovillöz Adenoma (Villoglanduler- Papiller- Adenoma)

TUBULER ADENOMA : Ekseri 1 cm nin altında olan, neoplastik poliptir. İrregüler yüzeyle, karnıbahar görünümünde, saplı poliptir. En sık rektumda, 60 yaşta hemen her 5 kişiden 1 kişide mevcuttur. Tümör büyüdükçe, sap uzar, multipl olabilir, bu taktirde malignite riski artar. Genellikle displazik yapı şiddetli değildir. Şiddetli olduğunda, 1/4 malignite söz konusudur. Boyut 2 cm yi geçerse, 1/3 malignite ihtimali vardır. Displazinin belirginliğinde tek tip hücre vardır. Papiller kıvrıntıları olan sıkışık tubuluslar mevcuttur. Horizontal tomurcuklanmayla gelişir.

VİLLÖZ ADENOMA : Ekseri büyük ve hemen daima sesildir. Bazen 10 cm yi bulur. Her iki cinsde, en sık rektumdadır. En sık 6-7. dekaddadır. Yüzey kadifemsi, parlak, yumuşaktır. Genellikle hafif displazi ve mukus hücresinden zenginlik söz konusudur. Buna bağlı aşırı mukus sekresyonu dehidrasyon ve elektrolit (K) kaybı nedeni olabilir. Hücrelerin lümenine vertikal büyümesi, bezlerde direkt muskularis mukozaya oturma söz konusudur. İnce kıvrıntılı villuslar görülür. Sıklıkla adenomatöz poliple birlikte olabilir.

TUBULOVİLLÖZ ADENOMA : Her iki adenomaya benzer özellikleri bir arada içerir.

FAMİLYAL POLİPOZİS : Otozomal dominant geçişli, her iki cinsde eşit görülen bir hastalıktır. Kolon müköz membranında, Yüzler, binlerce polip gelişir. Çoğunluğu adenomatöz tiptedir. Villöz adenoma nadirdir. Kolektomiyle tedavi edilmediği taktirde, 15-20 yılda % 50 oranında ve en sık rektumda malignite gelişir. Malignite multipldir. Hastalığın ortalama tanı yaşı 27, kanserli polipozis tanısı yaşı 39 dur. Böylece malignite için 12 yıl gibi bir süre geçtiği anlaşılmaktadır. Ornithine decarboxylase'ın tanıda marker olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir.

Adenomlarda çeşitli özelliklerine bağlı olarak sıklığı değişmek üzere malignite geliştiği bilinmektedir. Gelişi güzel seçilmiş adenomlar ele alındığında, malignleşmenin % 0.1 olduğu, büyük adenomalarda ise bunun % 10 olduğu görülmektedir.

	sıklık	Malignite
Tubuler Adenoma	% 75	% 5
Villöz Adenoma	% 10	% 40
Tubulovillöz Adenoma	% 15	% 22

Yukarda görülen ortalama sıklık ve malignite riskinin bazı faktörler eşliğinde arttığı gözlenmektedir. Bunlar : **VİLLÖZ LEZYON, MULTIPL ADENOM, ŞİDDETLİ DİSPLAZİ, BÜYÜK BOYUT** şeklindedir. Ldenomaları takiben kanser gelişimi söz konusu olduğundan, bu durum ADENOM-KANSER olarak isimlendirilen bir seyir şeklinde ifade edilmiştir. Ancak her adenom displastik bir epitel foküsü olduğundan, DİSPAZİ-KANSER şeklinde bir seyirden bahsetmek daha doğru olacaktır.

DİSPLAZİ : Epitelyal atipidir. Epitelin atipisi tek tip hücreye differansiyasyon nedeniyle mukus sekresyonunun kaybı ve nubleer patolojiyle karakterlidir. Nukleer patolojiyi nukleusların büyümesi, pleomorfizmi, polaritelerinin kaybı, stratifikasyonları, sık mitoz ve atipik mitoz içermeleri oluşturur. Bu özelliklerin oranlarına göre hafiften, şiddetliye giden displaziden söz edilebilir. Adenomadan karsinom gelişiminin en kısa 5, en uzun 25 yıl içinde olduğu ve ortalama 10-15 yıl sürdüğü tesbit edilmektedir. Ayrıca, % 20 kadar vakada bir adenoma tesbit edildiğinde, senkron benign veya malign bir başka gelişmenin bulunduğu görülmektedir. Diğer taraftan, % 10 oranında da sonradan malign veya benign multipl gelişmenin söz konusu olduğu tesbit edilmektedir. Bu gelişmenin 8 yıl gibi bir süre alabileceği de göz önünde tutulursa, adenomlu hastaların o an veya müteakiben multipl lezyon yönünden araştırılmalarının önemi ortaya çıkmaktadır.

Bugüne kadarki incelemeler aşağıdaki nedenlerle adenomların PREKANSERÖZ olduklarını ortaya koymaktadır.

1. Büyük adenoma ve karsinoma aynı yeri seçer (Sol kolon, rektum).
2. Şiddetli displazi ve karsinom aynı yeri seçer (Sol kolon, rektum).
3. Daha küçük ve daha seyrek adenom gelişen ülkelere kolorektal Ca. insidansı düşüktür.
4. Kolorektal Ca. riski yüksek toplumlarda adenomlar daha büyüktür.
5. Kolorektal Ca. materyelleri erken evrelerde daha muhtemel olmak üzere rezidüel adenom içerir.
6. Adenom serileri Ca. in-situ dahil, bütün displazi evrelerini içerir.
7. Kolorektal Ca. materyellerindeki en sık diğer patoloji adenomadır.
8. Adenomların çıkartılması kolorektal Ca. insidansını düşürür.
9. De Novo Ca. bildirileri çok nadirdir.
10. Adenomlu hasta yaşı, karsinomlu hasta yaşından 5 yaş küçüktür.
11. Adenomlu hastalarda yeni primer Ca. riski yüksektir.

St. Mark's Hospital'daki uzun süreli (1957-1968) bir dönem içinde yapılan malign tümör rezeksiyonlarında, en az 2/3 oranında bir adenomdan gelişme tesbit edilmiştir. Tümörün yayılmasının artmasıyla, adenomla devamlılığının tesbiti azalmaktadır (% 7-60).

Tümü displazik epitelden oluşan adenomlarda, bunun şiddetli olması halinde, patoloji **Karsinoma in-situ**dur. Ancak bu tanı hekimi alarme ederek, gereğinden radikal operasyonlara yol açabileceğinden, bu terimden kaçınılması genellikle tavsiye edilmektedir. Bu tanı, muskularis mukoza üzerinde kalan adenomatöz displastik epiteli ifade etmektedir ki, metastaz yapma yeteneğinin yokluğuyla birlikte dir. Muskularis mukozanın aşıldığı durumlarda bu yetenek kazanılır.

ÜLSERATİF KOLİTİS VE KANSER

Ülseratif kolitiste kanser riski çok yüksek tesbit edilmemektedir. Tüm vakalar için % 3-5 oranında bir malignite söz konusudur. Ancak bu riski yükselten durumlar söz konusudur. **Total ve şiddetli hastalık, Erken başlama yaşı, Uzun süren hastalık** kanser riskini % 16 ya çıkarmaktadır. Hastalığın 10-20 yıl sürmesi, genel populasyondan 23 defa yüksek kanser gelişmesiyle sonlanmaktadır. Değişik derecelerde displazik epitel gelişimi, polipoid mukozal hiperplaziler görülebilir. Displazi adenomlardaki gibi, goblet hücre azlığı veya kaybıyla birlikte gider. Genel özellikleri içinde, **düz yüze yli** malignite vardır. Bu nedenle lümen e doğru büyüme olmaz. Bu da bir diğer özelliğ in gelişmesinde önemli bir faktördür. Malignite çok uzun süre sessiz kalır. Düz (flat) yüzey gösteren malignite geliştirmesi aynı zamanda, **diffüz infiltratif** gelişmeyle birlikte gider. Bu özellik beraberinde, müs sinöz ve az differansiye karsinomların sıklığını da getirmektedir. Bütün bu özelliklere bu vakalarda **multipl malignite** sıklığının da yüksek oluşu eklenince, tüm hastalık grubu için yüksek olmayan malignite insidansına rağmen bu riskine verilen aşırı önemin nedeni anlaşılabilir. Bu aşırı önemdeki etkenlerden bir diğ eri, bu hasta grubunda malignite gelişme yaşının ortalama 40-45 olmasıdır. Diğ er kolon karsinomlarına göre oldukça erken bir yaş olması, ailelerine bakmak, çocuk yetiştirmek gibi önemli sorumlulukları olan bu kişilerde alınacak bazı kararları daha kritik ve önemli hale getirmektedir. Yüksek risk grubunun dikkatli takibi, kabulü zor bazı operasyonların uygulanacağı kişileri en kesin ve erken tesbite olanak verebilecektir.

KOLON KANSERLERİ

Değiş i külkelerde farklı kolorektal karsinom insidansı tespit edilmekle birlikte, İngiltere'nin de dahil olduğu Kuzey Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da sık geliş en malignitelerdendir. İngiltere'de solunum

kanserlerini takiben 2. sırada yer alır ki, mide kanserleriyle takip edilir. Japonya'da seyrek olmakla birlikte, Hawai'ye göç eden Japonlar da artmaktadır.

Ortalama gelişme yaşı 60 ve en sık geliştiği cins erkeklerdir. Kolon kanserleri için 2/1, rektum kanserleri için 3/1 erkek sıklığı tesbit edilir. Vakaların 1/2 rektumda, 1/4 sigmoidde, 1/4 diğer kolon bölümlerinde geliştiği görülür. Rektum bölümlerinde dağılım eşit izlenirken, kolonun çıkan, transvers ve inen bölümlerinde de eşit dağılım söz konusudur.

Kolon kanserinde % 5 oranında, senkron veya eş zamanlı olmayan multipl malignite gelişimi söz konusudur. Bu da vakaların operasyon sırasında ve sonraki takipte bu yönden incelenme gereğini ortaya koymaktadır. Multipl malignite ihtimali en yüksek patolojiler familyal polipozis ve ülseratif kolitistir.

Kanserlerde en sık tesbit edilen **MAKROSKOBİ** karsinomatöz görünümde ülserdir. Bu kabarıklık lezyonun daha çok ortasında belirgin ülser görünüm ve ülser kenarlarında kabarıklık görüntü şeklindedir. Adenomlardan sık geliştiği göz önüne alınırsa, polipoid görüntü de sıktır. Bu görüntü çok ilerlemiş vakalarda kaybolacaktır. Nadir olmak üzere düz infiltratif görünüm mevcuttur. Genelleme yapılacak olursa, süratli büyüyen yüksek maligniteli tümörler düz ve infiltran, yavaş büyüyenler, protuberan olacaklardır. Adenomadan gelişme % 90 oranındadır. Bu görüntülere **String** karsinom görüntüsünü de ilave etmek gerekir. Daha çok çıkan ve transvers kolon bölümlerinde görülen bu makroskobik tipte, kolon bir iple boğulmuş görünümündedir. Buna bağlı olarak o bölgede anuler bir darlık söz konusudur. Özellikle geliştiği bölümlerde feçes henüz sıvı vasıfta olduğundan tıkanmağa yol açmadan, geçmesine olanak verir. Darlık üzerinde dilatasyon gelişir. Linitis plastica tarzında, midede sık görülen makroskopi kolorektal karsinomlarda olağandışıdır. Bunun tesbiti halinde, okkult bir mide kanserinden metastaz ihtimalinin daha ön planda düşünülmesinin uygun olacağı belirtilmektedir. Kolorektal karsinomların ancak % 10 kadarında makroskobik olarak musinöz görüntü verecek bir müsinden zenginlik mevcuttur. Kolloid karsinom görüntüsüne yol açan oranda zenginlik de oldukça seyrek. Soluk mavi-beyaz sekresyon içeren jelatinö bir görüntü ile karakterlidir.

Kolorektal karsinomların **MİKROSKOBİ**'si % 90-95 oranında adenokarsinoma gösterir. % 5-10 oranında, diğer tipler gelişir. Bu tiplere müsinöz, taşlı yüzük hücreli karsinom, indifferansiye ve anaplastik karsinom, endokrin ve adenoskuamöz karsinom dahildir. Adenokarsinomunun diferansiyasyon derecesine göre GRADE tayininin yapılması çok öneme sahiptir. Çünkü diferansiyasyon derecesi ile değerlendirilen vakaların lenf ganglionuna ulaşma ve yaşam süreleriyle ilgili değerlendirmeler DUKES evrelemesine paralel, eş sonuçlar vermektedir. Böylece vakanın prognozu konusunda kolaylıkla bir fikir sahibi olabilme imkanı vermektedir. Buna göre :

Adenokarsinoma	sıklık	Lenf N	5 yıl y
Kötü diferansiye	% 20	% 80	% 30
Orta diferansiye	% 60	% 50	% 60
İyi diferansiye	% 20	% 25	% 80

Taşlı yüzük hücreli Ca. : 2 yılda % 100 fatal

KANSERDE YAYIM

İleri displastik adenomların muskularis mukozayı geçmeleri halinde invaziv malignite gelişmektedir ki, metastaz yapma yeteneği artık kazanılmıştır. Karsinomda ilk yayılma duvar anatomik yapıları boyunca submukoza, muskuler tabaka, seroza ve komşu anatomik yapılar şeklinde gelişir. Bütün bu sıranın tamamlanmasından önce, lenfatik ve venlere girerek, lenf ganglionlarına ve organlara yayılmak da mümkün olabilecektir. Submukoza ve seroza gibi gevşek dokularda yayılma, bir engelle karşılaşmaksızın kolaydır. Ancak muskuler tabaka yayılmağa direnç gösterir. Karda yayılma ilk planda damar ve sinir pleksusları çevresindeki gevşek doku yoluyla olur. Periton da yüksek direnç gösteren bir anatomik sınırı oluşturur. Periton altında kümelenen hücre gruplarıyla kabarmış bölgeler halinde tesbit edilmeleri nadir değildir. Ancak bu barrierin aşılması halinde yaygın peritoneal metastazlar beklenecek ve hasta için oldukça kötü prognoz ifadesi olan sonuçlardır.

Gevşek dokularda malignitenin yayılması kolay olmakla birlikte, kolorektal karsinomlarla mideye hiç de benzemeyen şekilde submukozal yolla aşağı ve yukarı yayılma mutad dışıdır. Bu nedenle tümör genellikle makroskopik görülen sınırlar dahilinde bir derin invazyon gösterir şekilde tesbit edilir. Bunun istisnası kötü diferansiye rektal karsinomlarda aşağı yayım şeklinde tesbit edilebilir. Devamlılık tarzındaki lokal yayılmanın prognozla yakın ilişkisinden bahsedilmek-

tedir. Düzeltilmiş 5 yıllık yaşam, hafif yayılmada % 90, orta yayılmada % 80, derin yayılmada % 57 olarak bildirilmektedir. Yayın şiddeti aynı zamanda differansiyasyonla da ilişkili görünmektedir. Şiddetli lokal yayım gösterenlerde, kötü differansiye tümör insidansı yüksek tesbit edilmektedir.

Lenfatiklerin tutulması birbirini yakından, uzağa doğru takip eden progressif bir ilerleme şeklinde seyrederek. Şöyle ki, regional lenf ganglionu tutulmadan daha uzaktakilerin tutulması olağan dışıdır. Lenf ganglionlarına atlama en kısa yolu takip eder. Birbirini takip eden tutulmalarla lenfatiklerin dolması, retrograd lenf ganglionu tutulmasına neden olur. Böylece inguinal ganglionlar tutulur. St. Mark's vaka serisinde inguinal lenf ganglionu tutulması % 2 dir. Rektumun 1/3 alt bölümüne ait karsinomlarda bu oran % 7 ye çıkmaktadır. Özellikle hemoroidal lenf ganglionlarının tutulması halinde bu tutulma da artmaktadır. Lenf ganglionu metastazının sayısal değeri de yaşam süresiyle ilişki göstermektedir. Tutulan ganglion sayısı arttıkça, 5 yıllık yaşam azalmaktadır.

Kolorektal karsinomlarda nadir görüntü olmakla birlikte, papiller yapı olması daha iyi seyirle birlikte. Tümör sınırlarının infiltratif olması kötü, düzgün ve iter tarzda büyüme iyi prognoz işareti olabilmektedir.

Lenf diseksiyonu yapılan malign vakalarda ayıklanan lenf ganglionlarının 1/3 oranında sinüs histiositozis gösterdiği tesbit edilmektedir. Konağın direncini gösteren bir bulgudur. Aynı şekilde, tümör çevresinde de lenfositten zengin bir sınırlama görülebilir. Bu şekilde reaksiyon iyi prognoz işareti kabul edilmektedir.

Peritoneal yayılma halinde overlerin en sık olarak metastaz yeri olduğu görülmektedir (Krukenberg tümörü). Peritoneal dokunun tutulması makroskobik fark edilebilir bir görüntü verebileceği gibi, sadece mikroskopiyle tesbit edilebilir özellikte olabilir.

VENÖZ YAYIM ekseri venöz tutulma gelişirken, bunun metastazla sonlanmaması şeklinde bir özellik gösterir. İncelemeler venlerdeki tümör alanlarının trombüs veya granülasyon dokusu ile örtülü hale gelebileceğini göstermektedir. Böylece vene ulaşabilen birçok tümör metastaza yol açmayabilecektir. Bunun bir konak cevabı olduğu ve malign emboliyi engellediği kabul edilmektedir. Tümörün plasminojen aktivatör meydana getirmesi halinde metastaz potansiyelinin artacağı ileri sürülmektedir.

İMLANTASYON da sağlam veya hasarlı mukozada gelişebilen, aynı zamanda abdominal insizyon, kolostomi çevresi, anastomoz hattı boyunca da görülebilecek olan bir yayılma şeklidir. İmplantasyonun ayrıca çoğu rekürrensinden de nedeni olduğu düşünülmektedir.

Diğer tip karsinomlar büyük tümör sayısı içinde oldukça az bir pay almaktadırlar. Musinöz karsinom bol musin sekresyonuyla karakterli adenokarsinom özelliğindedir. Taşlı yüzük hücreli karsinom ise, musin gölcükleri içinde yüzen taşlı yüzük hücrelerinden oluşmaktadır. Çoğu defa bu iki tip birarada görülür. Süratli seyirle birlikte. İndifferansiye karsinom bez yapmayan tek tip hücrelerden meydana gelir. Bu görünüme sahip tümör ayrıca sık mitoz ve çok aşırı pleomorfizm içerirse, anaplastik olarak isimlendirilmesi uygundur. Karsinoid tümörler ise, çoğu defa mukozanın altında nodüler tümör olarak gelişirler. Adenoskuamöz tipler hem bez yapıları hem de yassı hücreli karsinom alanları içerir.

ÖZET

Kolon ve rektum mukozasının yenilenme ve dökülmesi arasındaki dengenin bozulması halinde Polip denilen mukoza kabartıları gelişir. Bunlardan Metaplastik polip olarak bilinen tip, nonneoplastik olup, çok yüksek oranda gelişir. Neoplastik olan polipler ise prekanseröz özellik taşıyan poliplerdir ve Adenomatöz polip, villöz adenom, tubulovillöz adenom olmak üzere tiplere sahiptir. Bu polipler prekanseröz kolorektal lezyonların başında gelir. Ayrıca familial polipozis, ülseratif kolitis gibi, yüksek oranda prekanseröz olan lezyonlar ve daha seyrek prekanseröz olan çeşitli lezyonlar mevcuttur. Poliplerin tipi, büyüklüğü, multipl ve tek oluşu, displazi derecesi malignite geliştirme-lerinde etken olan faktörlerdir. De novo karsinom gelişimi kolorektal karsinomlarda hemen hiç kabul edilmemektedir. Karsinomların en sık adenokarsinom tipinde geliştiği, poliplere göre daha geç yaşta, vakaların yarısında rektumda geliştiği görülmektedir. Multipl malignite söz konusu olabilmekte, Duker sınıflamasına göre yaygınlığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Submukozal yolla lezyon devamındaki bölgelere uzanma gastrik kanserlerden farklı olarak pek mevcut değildir. Önce bölgesel, sonra uzak lenf ganglionlarına yayılır. Lenfatik yayımdan başka, venöz ve implantasyon yayımı söz konusudur.

KAYNAKLAR

1. Alford, JE, Falsetti, DF : Multiple cancers of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 13 : 316, 1970.
2. Bussey, HJR : Familial polyposis coli. *Pathol Annu* 14 : 61, 1979.
3. Deschner, EE, Lipkin, M : Proliferative patterns in colonic mucosa in familial polyposis. *Cancer* 35 : 413, 1975.
4. Ekelund, GR, Phil, B : Multiple carcinomas of the colon. *Cancer* 33 : 1630, 1974.
5. Estrada, RG, Spjut, HJ : Hyperplastic polyps of the large bowel. *Am Surg Pathol* 4 : 127, 1980.
6. Fenoglio, CM, Kaye, GI, Lane, N : Distribution of human colonic lymphatics in normal hyperplastic and adenomatous tissue. *Gastroenterology* 64 : 51, 1973.
7. Goldman, H, Ming S-C, Hickok, DF : Nature and significance of the hyperplastic polyps of the human colon. *Arch Pathol* 89 : 349, 1970.
8. Haenszel, W, Correa, P : Cancer of the colon and rectum in adenomatous polyps. *Cancer* 28 : 14, 1971.
9. Lane, N, Fenoglio, CM : The adenoma-carcinoma sequence in the stomach and colon. *Gastrointest Radiol* 1 : 111, 1976.
10. Morson, BC : Alimentary tract. *Systemic Pathology*, 3rd Ed. Vol. 3, Churchill Livingstone, London, 1987.
11. Orringer, MB, Eggleston, JP : Papillary (villous) adenomas of the colon and rectum. *Surgery* 72 : 378, 1972.
12. Rotterdam, H, Sommers, SC, Wayne, JD : *Biopsy diagnosis of the digestive tract*. Raven Press, New York, 1981.
13. Spjut, HJ, Estrada, RG : The significance of epithelial polyps of the large bowel. *Pathol Annu* 12 : 147, 1977.
14. Symonds, DA, Vickery, AL Jr : Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 37 : 1891, 1976.
15. Travieso, CR, Knoepp, IF Jr, Hanley, PH : Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum *Dis Colon Rectum* 15 : 1, 1972.
16. Yardley, JH, Morson, BC, Abell, MR : *The gastrointestinal tract*. Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1977.

THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY
SCHOOL OF MEDICINE

DEPARTMENT OF PATHOLOGY
DIVISION OF CYTOPATHOLOGY

July 20, 1988

Please address reply care of
DIVISION OF CYTOPATHOLOGY
THE JOHNS HOPKINS HOSPITAL
BALTIMORE, MARYLAND 21205
(A.C. 301) 955-3522

ANKARA UNIVERSITESI. TIP FAKULTESI.
MECMUASI

University of Ankara, Medical Faculty -
Ankara Universitesi, Tip Fakultesi
Yayın Komisyonu Başkanlığı
Sıhhiye - Ankara, TURKEY

Gentlemen :

Enclosed is an Announcement of our upcoming Thirtieth Annual Post-graduate Institute. Would you kindly print it in your Journal.

This announcement should appear as soon as possible, at least by this October, and then be carried on through March. Applicants should respond to us before February, as the Home Study Course A of the Institute starts during February 1989 (February through April). This is followed by the two week In-Residence Course B, given in Baltimore April 24-May 5, 1989.

Of course you should feel free to paraphrase or edit it in any way you deem desirable. If there is a charge connected with the publication of this announcement, please do not print it as the University has no monies allocated for such use at this time.

Thank you for your consideration.

DIAGNOSTIC CYTOPATHOLOGY FOR PATHOLOGISTS 1989 POSTGRADUATE INSTITUTE

The Johns Hopkins University School of Medicine offers the
**30 TH ANNUAL POSTGRADUATE INSTITUTE FOR PATHOLOGISTS IN CLINICAL
CYTOPATHOLOGY.**

This Institute, Course A and Course B, is an intensive program in all aspects of **Clinical Cytopathology**, with time devoted to newer developments and techniques, special problems, research, and recent applications including **immunodiagnosis** and **needle aspiration**. **It is solely for pathologists** who are Certified (or qualified for certification) by the American Board of Pathology (or its international equivalent). It is designed as a subspecialty residency in **Clinical Cytopathology** which is then highly compressed for the busy Pathologist into **152 AMA Category I credit hours** in two courses, **both** of which **must** be taken :

- **February through April 1989, Home Study Course A** is provided each registrant for personal reading and microscopic study in their own laboratory in preparation for Course B; and
- **April 2 to May 5, 1989, In-Residence Course B** is an extremely concentrated **lecture series** with intensive **laboratory studies** and vital **clinical experience** at the Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, MD, U.S.A.

Topics are covered in lectures, explored in small informal conferences, and discussed over the microscope with the Faculty. Abundant self-instructional material is available to maximize learning at each individual's pace.

The Institute begins in February 1989. The Home Study Course A must be successfully completed before starting Course B on April 24th in Baltimore. Upon completed pre-registration the loan set of slides with texts (Course A) will be sent to each participant within the United States and Canada for home-study during February through April. Participants **outside** of the United States and Canada **must** make **prior** special arrangements to study Course A in adequate time before Course B.

Application and completed pre-registration is advised at the **earliest** date possible, to assure an opening. Completed pre-registration, however, **must** be accomplished **before March 24, 1989**, unless by **special arrangement**.

For details, contact : John K. Frost, M.D., or Ms. B. Clendaniel, 604 Pathology Building, 301 - 3522 **The entire Course is given in English.**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASINDA YAZI YAYINLAYACAKLARIN DİKKATİNE

1 — A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, A.Ü. Tıp Fakültesi tarafından üç ayda bir, yılda dört sayı (bir volüm) olarak yayınlanır.

2 — Yazılar A.Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığına üç kopya halinde gönderilmelidir. Yazı ve resimlerin kaybindan Fakülte sorumlu tutulamaz; bu nedenle araştırmacıların bunlara ait bir kopyayı alıkoymaları tavsiye edilir.

3 — Mecmua'da yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce Kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde bastırmak isteyen yazarların Fakülteye yazılı olarak bilgi vermeleri gerekir. Yayın Komisyonu, A.Ü. TIP FAKÜLTESİ MECMUASI için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabullendiklerini varsayar.

4 — ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASINDA yayınlanacak yazılar metin, şekil, tablo, kaynakça dahil 15 dergi sayfasını geçemez. Ölgü bildirimleri için üst sınır 5 dergi sayfasıdır.

5 — Mecmua'da yayınlanmış her makalenin yazarlarına 50 adet ücretsiz ayrı baskı verilir.

6 — MAKALE BAŞLIĞI : Seksen harf ve fasilayı (80 daktilo vuruşu) geçmemelidir. Eğer yazı başlığı 40 harf ve fasiladan fazla ise, Mecmuadaki tek sayfalar başına konulmak üzere ayrıca kısaltılmış yazı başlığı (en çok 40 vuruş) makaleye eklenmelidir.

Yazı başlığının altına yazarların ad ve soyadları yan yana yazılmalıdır. Soyadları üstüne konulacak yıldız işaretleri ile sayfa altında araştırmacıların akademik ünvanları dip not halinde belirtilebilir.

Çalışmanın yapıldığı ve yazarların çalıştıkları yer. yazarlarının altına yazılmalıdır.

GİRİŞ : Araştırmanın amacı belirtilmeli, diğer benzer çalışmalara işaret etmeli. ancak geniş bir revü (Literatürün gözden geçirilmesi) önlenmelidir.

METOD : Daha önce literatüre geçmemiş yeni bir yöntem denemişse geniş surette verilmeli. aksi halde sadece literatüre atfı yapmakla yetinmelidir.

METİN YAZIMI : ANKARA TIP FAKÜLTESİ MECMUASI'nda yayınlanmak üzere gönderilen yazılar 21 X 30 cm boyutlarında standart daktilo kağıdına çift aralıklı olarak daktilo ile yazılmalı, sayfa sol yanında 3 cm. sağ yanında ise 2 cm. boşluk bırakılmalıdır. Her sayfa üst-sağ köşesine yazar (birden fazla kişiye ait makalelerde ilk yazar) adı, soyadı yazılmalıdır.

Yazıların Türk Dil Kurumu sözlüğü ve yeni yazın (imlâ) kılavuzuna uygun olarak hazırlanması gerekir. MECMUA basımında metnin arasında büyük veya espase dizime başvurulmayacağından daktilolu kopyada tüm kapital veya aralıklı yazım kullanılmalıdır.

Aynı satırda değişik puntolu veya karakterli dizime (Beyaz-italik-siyah) çoğu basımevinde olanak bulunmadığından metin arasında ad tümce veya satırların altı, farklı kasa ile dizim için, çizilmemelidir. Ara başlıkları (MATERYEL VE METOD, BÜLGÜLER, TARTIŞMA, KAYNAKLAR) kapital olarak yazılmalı ve ortalanmalıdır.

Olanak varsa bir cümlemin rakamla başlamaması tercih edilmelidir, zorunluk olan hallerde rakam numerek değil, yazı ile yazılmalıdır (Örnek : 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel... yerine Bu araştırmanın materyeli 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşmaktadır veya kırk sekiz hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel...). Genellikle I-10 arasındaki rakamlar metin içinde de olsa yazı ile yazılmalıdır (Örnek : Bu seri içindeki hastalardan 4 ü... yerine Bu seri içindeki hastalardan dördü...). Ancak bu sayılar diğer bir rakamla karşılaştırılmalı olarak kullanılmışsa rakamla yazılabilir (Örnek : Bu yöntemle tedavi ettiğimiz 26 hastadan 7 si tam düzelmeye göstermiş olup...).

ŞEKİLLER : Fotoğraf, grafik, çizim ve şemaların tümü (İllüstrasyonlar) Şekil olarak kabul edildiğinden buna göre birbirini izleyerek numaralanmalıdır. Grafik ve şemalar kuşe kağıdı veya beyaz kartona siyah, tercihan çini mürekkeple çizilmelidir. Fotoğraflar klişede ayrıntıların görülebilmesini sağlayacak derecede kontrast olmalı ve parlak kağıda basılmalıdır.

Her şekil altında açıklayıcı kısa bir lejand bulunmalıdır. Şekil numaraları Arabik olarak (1, 2, 3...) yazılmalı ve lejand aşağıdaki örnektekiniz benzer şekilde roktalanmalıdır :

Şekil 4 : Hastanın ameliyat öncesi dönemde yapılmış karaciğer sintigrafisinde sol lobde hipoaktif bölge görülüyor.

Şekil altı yazılarının tümü ayrı bir sayfaya ve alt alta yazılarak metne eklenmelidir.

Klişe yapılacak Şekillerin tümü ayrı bir zarf içinde sunulmalı, hiçbir şekil monte edilmemelidir. Şekillerin arkasına yazar ve makale kısa adı, şekil numarası yumuşak kurşun kalemle yazılmalı, klişenin üstüne gelecek yan ÜST yazılark işaretlenmelidir.

Şekillerin makalede konulması gereken yerler metin sol kenarına (Şekil 1, Şekil 2) şeklinde yazılarak belirtilmelidir.

ANKARA TIP FAKÜLTESİ MECMUASI'nın sayfa eni muhtemel olarak 28 katrat (12 cm) olacaktır. Şekillerin boy ve en oranı yönünden bu husus dikkate alınmalıdır.

TABLOLAR : Her biri ayrı bir sayfaya yazılıp Romen rakamı ile (I,II,III...) numaralanmalıdır. Tablo kapsamının kısa tanımı, açıklaması başlık olarak konulmalıdır. Başlığın noktalanması aşağıdaki örneğe göre yazılmalıdır :

Tablo IV : Karaciğer absesinde mortalite oranları

Araştırmaya ait bulgu ve sonuçların sunulduğu ya metinde yazılı olarak verilmeli veya şekil yahut tablo ile takdimi tercih edilmelidir. Aynı bulgu ve sonucun bu araçlardan birden fazlası ile ve tekrarlanarak sunulduğundan kaçınılmalıdır.

Tablolar Dergi normal metin harfleri ile dizilince eni 12 cm. yi geçmeyecek genişlikte ve yarım sayfayı aşmayacak derinlikte, kondanse bilgi ile düzenlenmeli; Tablo adedi metin hacmi ile orantılı olmalıdır. Sayfaya dik değil yan olarak monte edilmek üzere düzenlenmiş Tablo'lar kabul edilemez. Tabloların konulacağı yerler metin sol kenarına işaretlenmelidir.

TÜRKÇE ÖZET : Ortalama 50 - 100 kelime dolaylarında olmalı ve İngilizce özetten önde gelmelidir. Makale başlığının bu bölümde tekrarı gerekmez.

YABANCI DİLDE ÖZET : Araştırmanın amacı, bulgular ve sonuçları kısa olarak içeren, en çok 100 kelime olmak üzere üç batı dilinden (İngilizce, Fransızca, Almanca) birinde hazırlanmış bir özet makale sonuna gelecek şekilde yazılmalıdır. Makale başlığının tümü de aynı yabancı dile çevrilerek bu özet üstüne yazılmalıdır.

KAYNAKLAR : Metin içinde numaralanıp parantez içinde yazılmalıdır. Superior rakam dizimine basımevlerinin çoğunluğunda olanak bulunmadığından metinde kaynak numaraları yazı üstüne konulmamalıdır. Asli görülmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen makaleler mümkünse Kaynaklar arasında alınmamalı, zorunlu hallerde ise bilgi alınan ara kaynak parantez içinde belirlenmelidir.

Araştırma sonuçlarını sunan makalelerde tezlerdeki gibi gözden geçirilen tüm kaynakların verilmesi yerine en önemli, yeni ve çalışmayı doğrudan ilgilendirenlere yer verilmelidir. MECMUA'da yayım için kabul edilecek yazılardan araştırmalarda kaynak adedi en çok (25), olgu bildirilerinde ise (10) olarak sınırlandırılmıştır.

Kaynaklar yazı sonunda ve ayrı bir sayfaya, alfabetik olarak sıralanıp numaralanarak yazılmalıdır. Kaynak yazımı ve noktalaması makale ve kitaplar için aşağıdaki örneğe uygun olmalıdır :

7. Fulton EF : Treatment of Bowen's disease with topical 5 - FU, Arch Derm 97 : 178, 1968.
8. Özer K, Kaya Z, Ayan B : Meigs sendromunda laparoskopinin değeri, A. Ü. Tıp Fak. Mec. 24 : 110, 1971.
9. Oberman A ve ark. : Natural history of coronary artery disease, Bull N Y Acad Med. 48 : 1109, 1972.
10. King EJ, Armstrong AR : A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. Canad med Ass J 31 : 376, 1934 (Sherlock zikrediyor. Disease of the liver and biliary system. 3. bası, 1963 Blackwell Pob, Oxford, sayfa : 47).

Üç veya daha az olan yazar adlarının tamamı, üçden fazla olanlarda ise sadece ilk ad yazılıp ve ark. şeklinde devam edilmelidir. İbidem (ibid.) kısaltması ancak bir yazarın aynı mecmuada yayınlanmış, birini izleyen yazıları referans olarak gösterilirse kullanılmalıdır.

11. Shehadi WH : Clinical radiology of the biliary tract, 2. bası, 1963, Mc Graw - Hill Co. N Y, sayfa : 41

YAYINLANAN KİTAPLAR
A. Ü. TIP FAKÜLTESİ TARAFINDAN

- 402 - İNGUNAL VE FEMORAL FITIKLARIN CERRAHİ TEDAVİSİ
(Prof. Dr. Demir Ali Uğur) 160 Sayfa 90 TL.
- 414 - TÜRK İSTİKLAL SAVAŞI VE CUMHURİYET TARİHİ
(Doç. Dr. Yücel Özkaya) 335 Sayfa 200 TL.
- 415 - TIPTA İSTATİSTİK YÖNTEM VE UYGULAMALARI
(Dr. Yaşar Heperkan) 890 Sayfa 570 TL.
- 417 - TEMEL NÜKLEER TIP
(Doç. Dr. Asm Akin) 519 Sayfa 370 TL.
- 423 - DERİ HASTALIKLARINDA ÖN BİLGİLER (PROPEDÖTİK)
(Prof. Dr. Atıf Taşpınar) 154 Sayfa 100 TL.
- 427 - SİNİR HASTALIKLARI SEMİYOLOJİSİ
(Prof. Dr. Sami Gürün, Prof. Dr. Adnan Çüvener, Prof. Dr. Öge, Prof. Dr. V. Kırçak, Prof. Dr. İ. Çağlar, Prof. Dr. K. Bilgin, Prof. Dr. Korkut Yaltkaya) 608 Sayfa 450 TL.
- 430 - TEMEL MEDİKAL GENETİK
(Prof. Dr. Bekir Sıtkı Şaylı) 494 Sayfa 445 TL.
- 343 - GEBELİK ve SİSTEMİK HASTALIKLAR
(Prof. Dr. Ahmet Esendal) 728 Sayfa 800 TL.
- 433 - GENEL ŞİRÜRJİDE KARIN YARALANMALARI
(Prof. Dr. İsmail Ş. Kayabalı) 469 Sayfa 470 TL.
- 434 - ANATOMİ TERİMLERİ (NOMINA ANATOMICA)
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaittin Elhan) 275 Sayfa 660 TL.
- 435 - ORTOPEDİ-TRAVMATOLOJİ ve CERRAHİSİ
(Prof. Dr. Zeki Korkusuz) 206 Sayfa 500 TL.
- 436 - GENİTAL SİSTEM PATOLOJİSİ
(Prof. Dr. Orhan Bulay) 161 Sayfa 250 TL.
- 437 - GASTROENTEROLOJİYE GİRİŞ PROPEDÖTİK
(Prof. Dr. Zafer Paykoç, Prof. Dr. Hamdi Aktan) 208 Sayfa 520 TL.
- 438 - LENFATİK SİSTEM
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaittin Elhan) 75 Sayfa 520 TL.
- 440 - TESTİS TÜMÖRLERİ TEŞHİS ve TEDAVİLERİ
(Prof. Dr. Mahmut Kafkas) 102 Sayfa 750 TL.
- 441 - İŞ SAĞLIĞI ve MESLEK HASTALIKLARI
(Dr. Cahit Erkan) 534 Sayfa 1610 TL.
- 442 - DOĞUM OPERASYONLARI
(Prof. Dr. Ali Gürğüç) 504 Sayfa 1840 TL.
- 443 - KÜÇÜK CERRAHİ TEKNİĞİ
(Prof. Dr. Demir A. Uğur) 113 Sayfa 160 TL.
- 444 - Eklemler
(Prof. Dr. Demir A. Uğur) 88 Sayfa 300 TL.
- 445 - Temel Odyoloji
(Prof. Dr. Nimetullah Esmer) 78 Sayfa 480 TL.
- 448 - Acil Psikiyatri
(Dr. Işık Sayıl) 149 Sayfa 700 TL.

Yukarıdaki Kitaplar A.Ü. Tıp Fakültesi Kitap Satış Bürosundan Temin Edilebilir.