

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara



cilt: 43 • sayı: 2

1990

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara

İÇİNDEKİLER

Bir 15. Yüzyıl Türk Bilim Adamı ve Hekimi : Şerefeddin Sabuncuoğlu (1385 - 1468) (<i>İlter Uzel</i>)	289
Çocuklarda Aukt İshal ve Tedavi İlkeleri (<i>Emine Sushan</i>)	317
Meme Kanserinde Hormonların Rolü (<i>Handan Karaoğuz - Fikri İçli</i>)	327
Meme Tümörlerinin Tanısında İnce İğne Aspirasyonunun Değeri (<i>Bülent Mızrak - Cemil Ekinci</i>)	343
Kanser Tedavisinde Bağışıklık Sistemine Yönelik Yeni Tedavi Yaklaşımları (<i>Dilek Dinçol</i>)	357
Faktör Analizi ve Ölüm Anksiyete Ölçeği Üzerine Uygulaması (<i>Yıldır Atakurt - Cemalettin Şenol</i>)	371
Takip ettiğimiz 18 SSPE Vak'asının Klinik ve Elektronmikroskopik Bulguları (<i>Orhan Ünalı - Nermin Mutluer - Nursel Aydın - Meral Tekelioğlu - Nurşen Sayın</i>)	385
Erken Mide Kanserlerinin Tanısında Çift Kontrast Radyolojik İncelemenin Değeri (<i>Salim Demirci - Akira Gohchi</i>)	395
Lemfanjiografi : 1000 Olgunun İncelenmesinden Elde Edilen Sonuçlar (<i>Uluhan Berk - Umman Sanlıdilek - Serdar Akyar - Sadık Bilgiç - Meral Doğan - Orhan Özcanlı - Olcay Çizmeli</i>)	405
Anne Ölümleri (<i>Nazlı Dalgiç - Ferda Özyurda</i>)	415
59 Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Vakasının 10 Yıllık Takip Sonuçları (<i>Binnaz Ege - Necmiye Tümer - Nurtan Girgin - Kamuran Mengübaş</i>)	423
Posterior Fossa Malign Neoplazmları (<i>Ertekin Arası - Cumhuriyet Dinçer - Uğur Erongun - Fatih Kökeş - Ahmet Zorlutuna</i>)	433
Botulismus Zehirlenmesi Tanısı Almış Dokuz Vak'ada Klinik ve Konvansiyonel ENMG Bulguları (<i>Nursel Aydın - Adil Çulcuoğlu - Doğan Öge - Fatih Kökeş</i>)	443
Deniz Mavisi Histiosit Sendromu (SEA - BLUE Histiosit Sendromu) (<i>Sabri Kemahlı - Selahattin Gökdoğan - Betül Bulut - Ayten Arcasoy</i>)	453
Benign Prostat Hipertrofinde İnflamatuvar Değişikliklerin Bakteriyojik Korrelasyonu (<i>Sadettin Küpeli - Nihat Arıkan - Nural Erdoğan - Kaan Aydos - Ertan Batıslam</i>)	459
Bir Olgu Nedeniyle Munchausen Sendromu ve Tedavisi (<i>Abdülkadir Çevik - Coşkun Şarman - Ayşe Bingöl - Ülgen Okyavuz</i>)	471
Erektıl Disfonksiyonda Papaverin Self Enjeksiyon Tedavisinin Yeri (<i>Sadettin Küpeli - Mut Şafak - Kemal Sarıca</i>)	479
20 Yaş Altında Transizyonel Hücreli Mesane Tümörleri (2 Olgu Nedeniyle) (<i>Orhan Göğüş - Talat Yurdakul - Yaşar Bedük - Kadri Anafarta</i>)	489
Çizgili Kasın İnfiltratif Lipomatöz Tümörleri : Lipoma, Angiolipoma (<i>E. Demet Töral - Özden Tulunay</i>)	493
Geçici Q Dalgaları ve Miyokard Örselenmesi (Myocardial Stunning) (1 Olgu Nedeniyle) (<i>Erdem Diğer - Kenan Ömürlü - Sevim Güllü</i>)	499
Kongenital Anterior Diafragma Hernisi (Morgagni Hernisi - Bir Olgu Nedeniyle) (<i>Uğur Bengisun - Erhan Erdem - Atilla Törüner</i>)	505
Seyrek Görülen Bir Over Tümörü : Arrhenoblastom (Bir Olgu Nedeniyle) (<i>Fulya Dökmeçi - İlkan Dünder - Sevgi Tezcan</i>)	513
Hekimin Eğitimi ve Kendini Yenileme Sorumluluğu (<i>Berna Arda</i>)	521
Mikroftalmi - Anoftalmi ve İzole Renal Kist Olguları Nedeniyle Prenatal Tanıda Karşılaşılabilecek Sorunlar (<i>Cihat Ünlü - Lüğen Cengiz - Bekir Sıtkı Şaylı - İlhan Erden</i>)	527

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI
A.Ü. Tıp Fakültesinin yayınıdır.

YAYIN KOMİSYONU
BAŞKANI

Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Orhan Seyfi ŞARDAŞ

Prof. Dr. Savaş GÖZDAŞOĞLU

Prof. Dr. Nuri KAMEL

Prof. Dr. Abdülkadir DÖKMECİ

Prof. Dr. Fikri İÇLİ

Doç. Dr. Çetin EROL

Yılda 4 sayı olarak yayınlanır. Beher Sayısı 1.500,- TL. dır. Senelik Abone 5.000,- TL. Araştırma görevlisi, öğrenci, mecburi hizmetlilere % 50 indirimlidir.

YAZIŞMA ADRESİ :

A. Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı

Sıhhiye - ANKARA

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI
A.Ü. Tıp Fakültesinin yayınıdır.

YAYIN KOMİSYONU
BAŞKANI

Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Orhan Seyfi ŞARDAŞ

Prof. Dr. Savaş GÖZDAŞOĞLU

Prof. Dr. Nuri KAMEL

Prof. Dr. Abdülkadir DÖKMECİ

Prof. Dr. Fikri İÇLİ

Doç. Dr. Çetin EROL

Yılda 4 sayı olarak yayınlanır. Beher Sayısı 1.500,- TL. dır. Senelik Abone 5.000,- TL. Araştırma görevlisi, öğrenci, mecburi hizmetlilere % 50 indirimlidir.

YAZIŞMA ADRESİ :

A. Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı

Sıhhiye - ANKARA

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 alkoymaları 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. Olgu bildirileri 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 fasılayı (80 daktilo vuruşu) geçmemelidir. Eğer yazı başlığı 40 harf ve fasıladan fazla ise, Mecmuadaki tek sayfalar başına konulmak üzere ayrıca kısaltılmış yazı başlığı (en çok 40 vurus) 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 denenmişse geniş surette verilmeli. aksi halde sadece literatüre atıf 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 yazım (imlâ) kılavuzuna uygun olarak hazırlanması gerekir. MECMUA basımında metnin arasında büyük veya espase dizime başvurulmayacağından daktilolu kopyada tüm kapital veya aralıklı yazım kullanılmamalıdır.

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, BULGULAR, TARTIŞMA, KAYNAKLAR) kapital olarak yazılmalı ve ortalımalıdır.

Olanak varsa bir cümlemin rakamla başlamaması tercih edilmelidir, zorunluk olan hallerde rakam nümerik 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 karşılaştırılma 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 kâğıdı veya beyaz kartona siyah, tercihan çini mürekkeple çizilmelidir. Fotoğraflar klişede ayrıntıların görülebilmesini sağlayacak derecede kontrast olmalı ve parlak kâğıda basılmalıdır.

Her şekil altında açıklayıcı kısa bir lejand bulunmalıdır. Şekil numaraları Arabik olarak (1, 2, 3...) yazılmalı ve lejand aşağıdaki örnekteki 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 yanı ÜST yazılarak 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 tarifi, 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. Süperior rakam dizimine basımevlerinin çoğunluğunda olanak bulunmadığından metinde kaynak numaraları yazı üstüne konulmamalıdır. Aslı görülmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen makaleler mümkünse Kaynaklar arasına 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 yayın 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).
 11. Shehadi WH : Clinical radiology of the biliary tract, 2. bası, 1963, Mc Graw - Hill Co. N Y, sayfa : 41
- Üç veya daha az olan yazar adlarının tamamı, üçden fazla olanlarda ise sadece ilk ad yazılıp ve ark. şeklinde devam edilmelidir. İbidem (İbid.) kısaltması ancak bir yazarın aynı mecmuada yayınlanmış, birini izleyen yazıları referans olarak gösterilirse kullanılmalıdır.

YAYINLANAN KİTAPLAR
A. Ü. TIP FAKÜLTESİ TARAFINDAN

- 414 - TÜRK İSTİKLAL SAVAŞI VE CUMHURİYET TARİHİ
(Doç. Dr. Yücel Özkaya) 335 Sayfa 2.000 TL.
- 415 - TIPTA İSTATİSTİK YÖNTEM VE UYGULAMALARI
(Dr. Yaşar Heperkan) 890 Sayfa 3.000 TL.
- 416 - SİNDİRİM FİZYOLOJİSİ
(Dr. Fikri Özer) 1.500 TL.
- 423 - DERİ HASTALIKLARINDA ÖN BİLGİLER (PROPEDEÖTİK)
(Prof. Dr. Atıf Taşpınar) 154 Sayfa 1.000 TL.
- 426 - FİZİK I
(Dr. Ziya Güner) 1.500 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 2.000 TL.
- 430 - TEMEL MEDİKAL GENETİK
(Prof. Dr. Bekir Sıtkı Şaylı) 494 Sayfa 2.000 TL.
- 343 - GEBELİK ve SİSTEMİK HASTALIKLAR
(Prof. Dr. Ahmet Esendal) 728 Sayfa 2.500 TL.
- 433 - GENEL ŞİRÜRJİDE KARIN YARALANMALARI
(Prof. Dr. İsmail Ş. Kayabalı) 469 Sayfa 2.000 TL.
- 434 - ANATOMİ TERİMLERİ (NOMINA ANATOMICA)
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaıttin Elhan) 275 Sayfa 1.500 TL.
- 435 - ORTOPEĞİ-TRAVMATOLOJİ ve CERRAHİSİ
(Prof. Dr. Zeki Korkusuz) 206 Sayfa 1.500 TL.
- 436 - GENİTAL SİSTEM PATOLOJİSİ
(Prof. Dr. Orhan Bulay) 161 Sayfa 1.000 TL.
- 437 - GASTROENTEROLOJİYE GİRİŞ PROPEDEÖTİK
(Prof. Dr. Zafer Paykoç, Prof. Dr. Hamdi Aktan) 208 Sayfa 1.500 TL.
- 438 - LENFATİK SİSTEM
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaıttin Elhan) 75 Sayfa 1.000 TL.
- 440 - TESTİS TÜMÖRLERİ TEŞHİS ve TEDAVİLERİ
(Prof. Dr. Mahmut Kafkas) 102 Sayfa 1.000 TL.
- 441 - İŞ SAĞLIĞI ve MESLEK HASTALIKLARI
(Dr. Cahit Erkan) 534 Sayfa 2.000 TL.
- 442 - DOĞUM OPERASYONLARI
(Prof. Dr. Ali Gürgüç) 504 Sayfa 2.000 TL.
- 443 - KÜÇÜK CERRAHİ TEKNİĞİ
(Prof. Dr. Demir A. Uğur) 113 Sayfa 1.000 TL.
- 444 - Eklemler
(Prof. Dr. Demir A. Uğur) 88 Sayfa 1.000 TL.
- 445 - Temel Odyoloji
(Prof. Dr. Nimetullah Esmer) 78 Sayfa 1.000 TL.
- 448 - Acil Psikiyatri
(Dr. Işık Sayıl) 149 Sayfa 1.000 TL.

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



Şerafeddin Sabuncuoğlu'nun "Cerrahiyet Haniye" eserinde Ranula'nın eksizyonu.
Paris Bibl. Nat., Suppl. Turc 693, s.: 76, b. (Prof. Dr. İter UZEL Kompozisyonu,
1987).

BİR 15. YÜZYIL TÜRK BİLİM ADAMI VE HEKİMİ : ŞEREFEDDİN SABUNCUOĞLU (1385 - 1468 ?)

İlter Uzel*

Anadolu'ya 10. yüzyılın sonunda gelerek yerleşmeye başlayan Türkler, 1198 yılında Mardin'de Artukoğlu Eminateddin Bimarhanesi adıyla bilinen ilk sağlık tesislerini kurmuşlardı. Buna karşılık ana dillerinde tıp eseri vermeleri 13. yüzyılın sonlarına kadar gecikmiştir. Bugünkü bilgilerimize göre, Anadolu'da kaleme alınan ilk Türkçe tıp eseri 1335 tarihinde Aydınolu Mehmed Bey (1330 - 1340) adına yazılmış *Tühfe-i Mubârizi (Lubâbü'n-Nuhâb Tercümesi)*'dir.

Bu tarihten, Fatih Devri (1451 - 1481) sonuna kadar yetişen hekimler arasında İshak bin Murad (14. Yüzyıl sonu), Hacı Paşa (1334 - 1424 ?), Ahmedî (1334 - 1413), Ahmedî Dâî (15. yüzyıl), Mümin bin Mukbil (15. yüzyıl) ve Akşemseddin (1390 - 1459)'i sayabiliriz. Kaleme alınan en önemli Türkçe eserler, İshak bin Murad'ın *Edviye-i Müfrede'si* (1390); Ahmedî'nin 10.010 beyitten oluşan manzum *Tarvihü'l-Ervâh* (1403 - 1408), Hacı Paşa'nın *Teshilü's-Şifâ* (1408) ve *Müntehabü's-Şifâ'sı* Sinoplu Mümin bin Mukbil'in *Zahire-i Muradiye* ve *Miftahü'n-nur* ve *Hazâinü's-Sürur*'udur (15). Bütün bu hekimler arasında yaşamı ve yapıtları kendi ülkesinde az tanınan fakat tıp tarihinde önemli yeri olan başka bir Türk hekimi de Şerefeddin Sabuncuoğlu (1385 - 1468 ?)'dur.

ŞEREFEDDİN SABUNCUOĞLU'NUN HAYATI

Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun (870 H/1465 M) yılında yazdığı *Cerrahiyetü'l-Haniye*'nin önsözünde 83 yaşında; (873 H/1468 M)'de yazdığı *Mücerrebname*'nin önsözünde ise 85 yaşında olduğunu belirttiğine göre (787 H/1385 M) yılında Amasya'da doğmuş olması gerekir (Resim 1), (11,12). Bu kitaplarında soy kütüğünü «Şerefeddin bin Ali bin el-

* Prof. Dr., Ankara.

Hac İlyas-Sabuncuoğlu» olarak verir. Babasının adı Ali, dedesi de Hacı İlyas'tır. Kendisi hekimler ve bilginler yetiştiren bir aileye mensuptur (6).

Şerefeddin'in düzenli bir eğitim görüp görmediği hakkında kesin bilgi yoktur. Belki de devrinin ilk veya orta okulunu bitirmiş 17 yaşından itibaren zamanının geleneklerine göre usta-çırak usulüyle tabipliğe başlamıştır. Bu durum onun medrese eğitimi yapmadığı görüşünü kuvvetlendirmektedir de Cerrahiyetü'l-Haniye'de «**biz çok oğlancıklar gördük kim mektebde buncılayın ederlerdi**» sözü onun bir okul yaşamı olduğunu kanıtlar (11).

Şerefeddin'in, eğitim çağında, Amasya Darüşşifasının ünlü hekimlerinde Nahcivani'den tıp öğrendiği sanılmaktadır (4). Cerrahiyetü'l-Haniye'deki «...**ammâ ol nesnelere kim biz istifade idinüb ahvâl-i kudemâya tettebbü idüb çok kitaplar okumaklığıyla bu sınaatın esrarına vakıf olup bu fennun dakik amellerinün tecribesine mülterim olub...**» sözleri onun usta-çırak usulüyle öğrendiği tıp bilgisini okuduğu kitaplar ve yaptığı gözlemlerle derinleştirdiğinin kanıtıdır (11).

Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun hayat hikayesinin kalan bölümünü eserlerinden öğreniyoruz :

— Amasya Darüşşifasında ondört yıl hekimlik yapmış öğrenci yetiştirmiştir (Resim - 2). Hem hastane hekimliğinden hem de hekim yetiştirmiş olmaktan eserlerinde övünçle söz eder (12).

— Candaroğlu İsfendiyar Bey (1385 - 1440) zamanında Kastamonu'ya gitmiştir. «...**Şerefeddin eydür, Kastamonu'da olurdum, İsfendiyar Bey zamanında. Divanda bir nakkaş yiğit vardı. Bir gece boza içip yatmış, ertesi sağ eli raşe (tremor) olmuş...**» (12). Sözleri onun Kastamonu'ya gezi amacıyla gitmediğini, orada tababet ile de uğraştığını gösterir.

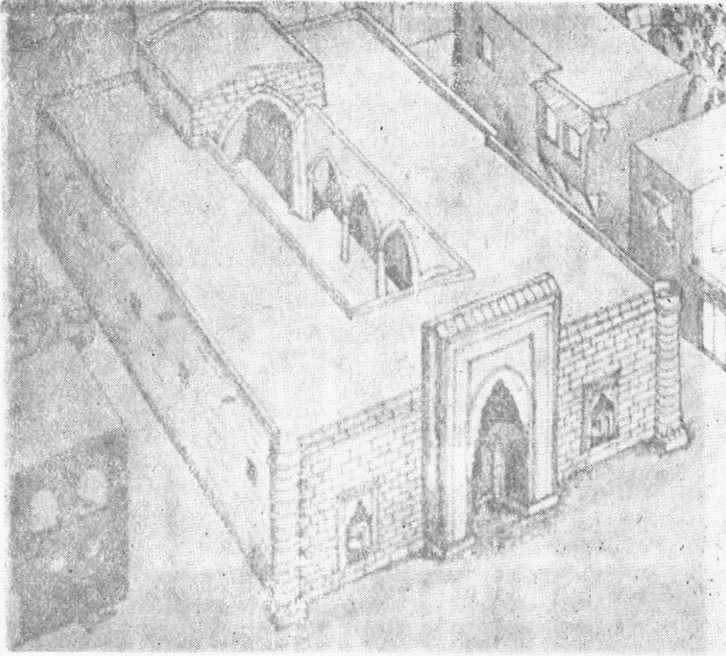
— Cerrahiyetü'l-Haniye'yi sunmak için büyük ihtimalle İstanbul'a gitmiştir. Dönüşünde Bolu, Gerede ve Tosya'ya uğramıştır (12).

— İstanbul'da «... **Ol fâzıl-ı kâmil melikün hazretinde ulûmdan mergub nesne bihaddur**» diye övgüyle söz ettiği Fatih Sultan Mehmed (1451 - 1481)'den beklediği ilgiyi görüp görmediği hakkında eserlerinde fazla birşey söylemiyorsa da, Ünver, onun Sultandan -belki de çevresinin etkisiyle- gereken ilgiyi görmediği kanısındadır. Zaten bunu kendisi de Mücerrebname'de «Padişah katında umduğunu bulamadığını» söyleyerek dile getirmiştir (12).



Resim 1 : Cerrahiyetü'l-Haniye'nin Fatih Millet Küt. Ali Emiri Kitapları No. 79'daki nüshasındaki cerrahi minyatürlerinden bir detay. Cerrahiyetü'l-Haniye'deki resimlerde hekim, sağda, genellikle oturur durumdadır. İyi giyimlidir, dikkatli, ciddi, sevecen bir yüz ifadesi vardır. Yukarıdaki resim, onun bu dikkatini ifade etmektedir. Süheyl Ünver bu minyatürlerdeki hekimin Sabuncuoğlu olduğuna inanmaktadır (16).

— Şerefeddin'in Arapça ve Farsça bildiği eserlerinden anlaşıl-
maktadır. Kılıçoğlu, Cerrahiyetü'l-Haniye'deki «...ona Yunanca Bay-
ram diler» cümlesine dayanarak bu dili de bildiğini öne sürmüştür



Resim 2 : Amasya Darüşşifası'nın yapıldığı zamandaki görünümü. Darüşşifa, 1308 tarihinde İlduş (Yıldız) Hatun adındaki bir Türk Prensesi tarafından kölesi Amber Ağa'ya yaptırılmıştır. 18. yüzyıla kadar hastane olarak kullanılan binada Sabuncuoğlu, 17 yaşında hekimliğe başlamıştır (Resim, Dr. Albert Gabriel'in Monuments Turc d'Anatolie, Paris, 1933'den yararlanarak Dr. İlter Uzel tarafından çizilmiştir).

(1). Oysa aynı ifadeler Cerrahiyetü'l-Haniye'nin ana kaynağı olan Abulkasım'ın at-Tasrif eserinde de vardır. Bunun yerine başka bir delil, Mücerrebnâme'deki «...ben bu nüshayı kitab-ı Yunani'den istihraç itdüm (aldım) ...» sözleri, -onun bu dili bildiğine kanıt olabilir. Bilindiği gibi Sabuncuoğlu'nun yaşadığı dönemde Amasya'da Rum, Ermeni, Yahudi... gibi azınlıklar mevcuttu ve eserlerinden anlaşılacağına göre Şerefeddin bir hekim olarak onların da tedavisiyle meşgul olmuştur.

Son eseri olan Mücerrebnâme'yi 85 yaşında iken yazdığına göre 1468'den sonra ölmüştür. Mezarı kayıptır.

Görüldüğü gibi Şerefeddin'in tamamen hekimlik sınırları içinde kalan, hasta tedavisi, öğrenci yetiştirme ve yayın yapmaktan ibaret olan sade bir yaşantısı olmuştur.

ŞEREFEDDİN SABUNCUOĞLU'NUN ESERLERİ

Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun üç eseri bilinmektedir.

1. Akrahadin Çevirisi :

II. Bayazid (1481 - 1512)'in Amasya Valiliği sırasında özel hekimi Şeyh Mehmed bin Ahmed Mutetabbib el-Mardini'nin ricası üzerine (850 H / 1444 M) yılında Farsça'dan çevrilmiştir. Esere Bayazid'in cerrahı olan Yunus bin Abdullah da ilgi göstermişti. Şerefeddin, o zamana kadar bilinen bütün Akrahadinleri tarayarak Zeyneddin bin İbrahim bin İsmail bin Ahmed bin Mehmedü'l-Hüseynü'l Cürcani (Ölm. 562 H / 1136 M)'nin Farsça kaleme alınmış Zahire-i Harzemşahi eserinin son bölümü olan Akrahadin kısmını seçmiş ve onu tercüme etmiştir.

Aslı 31 bab (bölüm) olan bu esere, kendisi de çevirirken 29. ve 33. babları eklemiş ve 33 bölüm halinde hazırlamıştır. Sözlük anlamı «Farmakope» olan Akrahadin, ilaç hazırlanması, dört humor teorisi kapsamına giren basit ve kompoze ilaçlar; macunlar; eyariçler; cevarişler; itrifiller, kurslar (tabletler), süflar (tozlar), looklar, şaraplar (şuruplar), perverdeler (jel'ler), gargaralar, yağla ve mehemlerin yapışlarıyla kullanıldığı yerler... gibi konuları içermektedir.*

Sabuncuoğlu, çeviride eklediği ilaçların etki sürelerini ve formüllere giren maddelerin miktarlarını (dozaj) da vermiştir. Eklenen 33. bölümde ise Arapça-Farsça-Türkçe bir sözlük yer almaktadır. Akrahadin'in Süleymaniye Kütüphanesi Fatih Kit. No : 3536 ... gibi kopyaları bilinmektedir (10).

2. Cerrahiyetü'l-Haniye :

Sabuncuoğlu'nun en tanınmış eseridir. 11. yüzyılda yaşamış ünlü İslâm hekimi Endülüs'lü Abulkasım Zahravî (Ölm. 1013)'nin at-Tasrif adındaki Arapça ansiklopedik eserinin cerrahiye ayrılan son bölümünün Türkçe çevirisidir. Fakat, içinde cerrahi girişim resmi bulunmayan bu yapıtı Sabuncuoğlu, resimli bir cerrahi eser haline koymuş, kişisel gözlemlerini de katarak zenginleştirmiş ve adeta orijinal bir yapıt haline getirmiştir. Bu yönüyle Cerrahiyetü'l-Haniye, İslâm aleminin öğretim amaçlı resim ihtiva eden tek tıp eseridir. Bilinen üç kopyasının özellikleri ve içindekiler ayrıntılı olarak aşağıda verilmiştir.

* Halen, Akrahadin'in bütünü üzerinde GATA Tıp Tarihi ABD Doktora Öğrencisi Uzm. Ecz. Kenan Süveren tarafından bir doktora çalışması sürdürülmektedir.

a) Paris Nüshası :

Paris Bibliothèque National'de Suppl. Turc., No: 693'de kayıtlıdır. 9 Cemaziyevvel 1277 (Aralık 1869)'de Meclis-i Tanzimat azasından Yasincizade Mehmet İlmî Efendi (?) tarafından Tabip Mösyö Bergeron'a hediye edilmiş (!) ve 9 Haziran 1871'de de Bibliothèque National'e girmiştir.

1869 yılı, Fransız İmparatoriçesi Eugéni'nin Süveyş Kanalının açılışına katıldıktan sonra Sultan Abdülaziz (1856 - 1876) tarafından Beylerbeyi Sarayında ağırlandığı yıldır. Dr. Bergeron'un İmparatoriçe ile gelen heyete dahil olup olmadığı bilinmemektedir. Cerrahiye-tül'l-Haniye ile ilgili bir araştırma yapan Huard ve Grmek, Fransız hekimî Bergeron'un eseri nasıl hediye aldığı ve nasıl Bibliothèque National'a malettiği hakkında hiçbir kayıt bulunmadığını söylemektedirler (5). Hatta adı biyografik kayıtlarda Parisli Doktor Etienne Jules Bergeron (1817 - 1900) olarak geçen bu hekimin ölümünden sonra yazılanlarda da ne Türkiye ne de Cerrahiyetül'l-Haniye ile ilgisini konu eden bir satır bile yoktur.

Acaba Doktor Bergeron eserin kıymetini anlayamadı ve üzerinde durmaya gerek mi görmedi? Grmek ve Huard'ın Öğretim Üyesi niteliği bulunan Bergeron'un bu konuda hiçbir şey yazmadığını bildirmeleri buna bir delil olabilir (5). Çeşitli konularda en küçük ayrıntıyı bile kâğıda geçiren Fransız araştırmacılarının bu 'eseri gözden kaçırmaları, onun uzun süre meçhul kalması, ancak Süheyl Ünver'in 1931'de İstanbul nüshasını tanıttıktan sonra üzerinde durulmaya başlanması da değerinin geç anlaşıldığını göstermektedir (16). Fakat 1936'da yayınlanan Laignel Lavastin'in Histoire de la Médecine eserinde Cerrahiyetül'l-Haniye'nin resimleri yer almış ve bundan sonra batı dillerinde yazılan hemen bütün Tıp Tarihi kitaplarında Cerrahiyetül'l-Haniye'ye yer verilmiştir (8).

1932 yılında hazırladığı bir katalogda Emil Blochet, eser için «İran Moğolları zamanında telif olunan Farsça aslından tercümedir» ifadesini kullanmıştır (1). Kaynağı belirtilmeyen bu iddia çok yakın zamanlara kadar Batı kaynaklarınca tekrarlanmıştır.

Bu nüshanın yazım tarihi (873 H/1468 M), yazım yeri Amasya'dır ve yazarın kendi el yazısıyladır. Fatih Sultan Mehmed'e armağan edilmiş olup baş ve son yapraklarda II. Bayazid'in tuğralı vakıf mühürü vardır. 205 varaktır, kalın Anadolu kâğıdına yazılmıştır. Boyutu 180 x 26,5 mm.'dir. Hareketli ve okunaklı nesih hattıyla yazılmıştır. Bab (bölüm) başları kırmızı mürekkepledir. Her sayfa 17 satırdır, yazı kırmızı çift çerçeve içindedir. Türk işi kahverengi meşin ciltlidir. Birçok faslın sonunda cerrahi girişimi açıklayan resimler, metin içinde de alet ve girişim resimleri vardır. 57 fasıl olan 1. babda, 54 tedavi ve ameliyat resmi, 7 alet ve 4 insizyon resmi vardır. 98 fasıl olan 2. babda 58 ameliyat ve tedavi resmi, 131 alet ve 10 müdahale resmi vardır. 36 fasıl olan üçüncü babda 24 resim ve alet resmi vardır. Bu nüshanın üçüncü babında 16, 17, 18, 19, 21, 22. fasıllar sonradan kaybolmuştur.

b) Fatih Millet Kütüphanesi Nüshası :

Fatih Millet Kütüphanesi Ali Emiri kitapları arasında No : 79'da kayıtlıdır. Kitapsever Ali Emiri Efendi (1857 - 1924) tarafından bulunarak Fatih Millet Kütüphanesine bağışlanmıştır (14).

Bu nüshanın da yazım tarihi (873 H/1468 M), yazım yeri Amasya'dır ve Şerefeddin'in el yazısı iğedir. Birçok faslın sonunda cerrahi müdahaleyi açıklayan resimler, metin içinde alet ve girişim resimleri vardır. 57 fasıl olan birinci babda 37 tedavi resmi, 5 alet 5'de insizyona ait şema vardır. Bu nüshada 19, 20, 34, 39, 40, 41, 46, 47. fasıllar noksanıdır. 2, 3, 4, 24, 25, 35, 36. fasılların bazı kısımları ayrı bir kâğıda yazılarak sonradan eklenmiş, yalnız biri dışında resim yerleri boş bırakılmıştır.

97 fasıl olan ikinci babda 8 resim, 148 alet resmi ve 12'de cerrahi girişim resmi vardır. Bu babın da 79 ve 80. fasılları noksanıdır ve bazı fasıllara ait metinlerden birkaç sayfa, (numaraları olmadığından) karışmış olarak ciltlenmiştir.

36 fasıldan ibaret olan üçüncü babda 2 resim ve 11 alet resmi vardır (9).

c) İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi Nüshası :

Prof. Dr. Besim Ömer Akalın (1862 - 1940)'ın özel kitaplığında iken diğer kitaplarıyla beraber İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Tıp Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı Kütüphanesine geçmiştir. No : 35'de kayıtlıdır.

Yazım tarihi ve yazım yeri yazılmamış veya o sayfa kaybolmuştur. Eserin esas nüshalarından birinden bir hattat tarafından okunaklı ve harekeli nesih hattıyla yazılmış ve orijinal nüshalardaki imlâ büyük ölçüde korunmuştur. Bu nüsha 188 varaktır. Sayfa boyutu 30x21 cm.'dir. Kâğıdı kalın Anadolu kâğıdıdır. Her sayfa 12 satırdır ve yazı dışı 183x120 mm. ebadında kırmızı çift çerçeve ile çevrilidir. Nüsha baş taraftan noksan olduğundan cilt kapağı da kaybolmuştur. Arka cilt kapağı kahverengi meşin, miklepli ve şemselidir. 1. Bab 26. fasıldan başlamaktadır. 2. Bab 97 fasıldır. 3. Bab 35 fasıldır. Nüshanın resimleri klâsik minyatür tarzında yapılmıştır ve Süheyl Ünver geçen yüzyıl başlarında yazıldığını iddia etmektedir (16). Mevcut sayfaları bir sıraya konabilirse de noksanları nedeniyle işe yarar bir nüsha olarak düşünülemez.

d) Cerrahiyetü'l-Haniye'nin Bölümleri :

Cerrahiyetü'l-Haniye 3 (Bab) bölümdür. Bu bölümlerin içinde yer alan konular (fasıllar) şunlardır :

1. Bab : 57 Fasıldır. Bu bapta koterizasyon (dağlama) metotları anlatılır :

1. Başta rutubet ve soğuk humorların üstünlüğünden olan ağrılar için dağlama yapılması,
2. Kronik baş ağrılarında dağlama,
3. Akut migren (yeni yarım baş ağrısında) dağlama,
4. Kronik migren (eski yarım baş ağrısında) dağlama,
5. Soğuk humor üstünlüğünden olan kulak ağrılarında dağlama,
6. Yüz felci (lâkvè)'de dağlama,
7. Paralizi jeneral ve apopleksi (eski sekte)'nin dağlanması,
8. Letarji (balgam humoru üstünlüğünden olan unutkanlık)'de dağlama,
9. Hemipleji (falic)'nin dağlanması,
10. Epilepsi (uçuk)'nin dağlanması,
11. Depresyon (malihülya)'da dağlama,
12. Katarakt veya hypopion (göze inen su)'un dağlanması,
13. Kronik göz yaşarmasının dağlanması,
14. Ozena (burundan gelen yaramaz koku)'nun dağlanması,
15. Ptosis (göz kapağı istirhası)'in dağlanması,

16. Kirpik eğilmesinin dağlanması,
17. Lakrimal fistül (dağ-garah) dağlanması,
18. Dudak fisurleri (dudak yarığı)'nin dağlanması,
19. Diş granülomu (ağız içi lâhmi)'nun dağlanması,
20. Periodontal hastalıklı dişeti (dişeti gevşemesi)'nin dağlanması,
21. Diş ağrısında dağlama yapılması,
22. Skrofül (domuz başı-hanâzir)'ün dağlanması,
23. Dispne ve afoni (nefes darlığı, âvaz boğulması)'nin dağlanması,
24. Akciğer (öyken) hastalığında ve öksürükte dağlama,
25. Rutubet ve soğuk humorların üstünlüğünden olan humerus çıkığının dağlanması,
26. Mide hastalığında dağlama,
27. Rutubet ve soğuk humorların üstünlüğünden olan karaciğer hastalığının dağlanması,
28. Karaciğer absesini açmak için dağlama,
29. Plörezi (savşa hastalığı)'de dağlama,
30. Dalak hastalığının dağlanması,
31. Hidropsi (istiska)'de dağlama,
32. Ayakta ödem'in dağlanması (Resim - 3).
33. Diarrhea (ishal)'de dağlama,
34. Hemorroid (makadda olan basur)'in dağlanması,
35. Verru (siğil)'de dağlama,
36. Hemorroid (makadda olan basur)'da dağlama,
37. Böbrek hastalıklarında dağlama,
38. Vesikal gevşeme ve idrar inkontinansında dağlama,
39. Uterus'un rutubet ve soğuk üstünlüğünden olan hastalığında (rahim marazı) dağlama,
40. Kalça (yan başı) çıkığında dağlama,
41. Siyatik (ırkınnisa)'te dağlama,
42. Sırt ağrısının dağlanması,
43. Gibbosité? (arka göz)'de dağlama,
44. Gut ve artrit (nikris, vecâ'i mafsâl)'de dağlama,
45. Herni (kasuk yaruğu)'de dağlama,
46. Post-travmatik ağrı ve ekimoz (mafsâl bertığı)'de dağlama,

47. Lepra? (cüzzam)'da dağlama,
48. Parestezi, parezi (gövdede olan uyuşukluk)'de dağlama,
49. Vitiligo (baras-allık)'da dağlama,
50. Kanser (seratan)'de dağlama,
51. Absede dağlama,
52. Gangren (yinür baş)'de dağlama,
53. Kallus ve verrü'nün dağlanması,
54. Ürperme, titreme (nafir-üşüme)'de dağlama,
55. Furonkül (sivilcik)'ün dağlanması,
56. Arteriyel kanamanın dağlanması,
57. Ekzemanın (sulu uyuz) dağlanması. (Bu bölüm Abulkasım'ın at-Tasrif eserinde yoktur. Sabuncuoğlu tarafından yazılmıştır, orijinaldir).

2. Bab, 98 fasıldır. Bu fasılda cerahati yarma, deşme ve yara bakım yöntemleri açıklanır :

1. Çocukların başındaki likidin boşaltılması,
2. Retro-oriküler flebotomi? (iki kulak ardı şiryani kesmek),
3. Temporal arter insizyonu (iki tuluktaki iki şiryani kesmek),
4. Damarlardan göze inen sıcak humor'un tedavisi,
5. Baştan göze inen sıcak humor'un tedavisi,
6. Kulaktan yabancı cismin çıkarılması,
7. Kulak yolu obstrüksiyonu tedavisi,
8. Göz kapağındaki büyümenin (göz kapağı sigili) tedavisi ,
9. Epikantus (kapak perdesi) tedavisi,
10. Gözde ankiste fibro-adipöz tümör'ün tedavisi,
11. Göz kapağını kesip dikmek,
12. Kirpik dikmek (teşmir),
13. Üst göz kapağı kısalığı tedavisi,
14. Alt göz kapağı kısalığı tedavisi,
15. Kapak göze yapışırsa tedavisi,
16. Pterigium tedavisi,
17. Konjktivada kemozisin tedavisi,
18. Panilus tedavisi,
19. Burundaki vejetasyon (nasır)'un tedavisi,
20. Eksoftalminin tedavisi,
21. Stafilomanın tedavisi,

22. Gözde hypopion (kümne)'in tedavisi,
23. Katarakt. (?) (göze inen suyun) tedavisi,
24. Burun polipinin tedavisi,
25. Burun siğillerinin kesilmesi,
26. Kulak, burun ve dudak yaralarını dikmek,
27. Dudaktan tümör (ukde) çıkarılması,
28. Dişeti hipertrofisi (lahm-ı zâid)'nin kesilmesi,
29. Diş taşının kazınması,
30. Diş çekimi,
31. Diş kökü ve alveol çıkarılması,
32. Sürnümere (artuk diş) diş çekimi,
33. Sallanan dişlerin ligatürle bağlanması,
34. Kısa dil frenilumunun kesilmesi,
35. Ranula (kurbacı) eksizyonu,
36. Uvula (dilcik) ve boğaz şişi tedavisi,
37. Uvula (dilcik) şişini kesmek,
38. Boğaza kaçan kemik veya yabancı cismin çıkartılması,
40. Şişlerin eksizyon ve insizyonu,
41. Baştta olan şişlerin eksizyonu,
42. Boyundaki süpüre adenitlerin insizyonu,
43. Tümör veya iltihap nedeniyle olan tıkanmada trakeotomi,
44. Guatr tedavisi,
45. Uurların insizyon ve eksizyon tekniği,
46. İnsizyon ve eksizyon aletlerinin resimleri,
47. Jinekomasti tedavisi,
48. Koltuk altı abselerinin tedavisi,
49. Arter veya vena iltihabına bağlı abselerin tedavisi,
50. Sinir burulmasından olan şişlerin tedavisi,
51. Karın derisindeki mantarimsı büyümelerin (?) tedavisi,
52. Omblikal herni (göbek yaruğu)'nin tedavisi,
53. Kanser tedavisi,
54. Abdominal parasentez (istiska),
55. Çocuklarda deliksiz uretra veya anormal uretranın tedavisi,
56. Glans ve prepuşteki hiton (?) veya peniste yapışıklığın tedavisi,
57. Çocukları sünnet etmek,
58. Üriner retansiyon (sidik tutulmalığı) tedavisi,

59. Vesikal lavaj (kavuğa hokne etmek) aleti ve tedavisi,
60. Litotripsi ve mesaneden taş çıkarmak,
61. Kadınlarda olan taşı çıkarmak,
62. Hidrosel (su debbesi)'in insizyonu,
63. Yumuşak doku fitki (et debbesini)'yi yarmak,
64. Varikosel tedavisi,
65. İntestinal herni (bağırsağa inen debbe)'nin ilâcı,
66. Pnömotosel (yilden olan debbe) tedavisi,
67. İnguinal herni (kasukta olan debbe)'nin tedavisi,
68. Hidrosel (iki hayanın derisi sarkıkça)'in tedavisi,
69. Kastrasyon veya emaskülasyon,
70. Kadınları sünnet etmek ve klitoris (ferc eti) tedavisi,
71. Hermafroditizm (hünsa) tedavisi,
72. Vajinası kapalı veya atrezik olanların tedavisi,
73. Vulva kondilomu (nasur ve siğiller)'nun tedavisi,
74. Uterus prolapsusu (fercede hurrac)'nun perforasyonu,
75. Doğum yaptırmak,
76. Ölü fetus'un ilâcı (çıkarılması),
77. Ana karnında ölen çocuğu çıkarmak için kullanılan aletler,
78. Plasentanın çıkartılması,
79. Konjenital anus atrezisinin tedavisi,
80. Anal vejetasyon (makadede nasur)'un tedavisi,
81. Kanamalı hemorroidin bağlanması ve ekstirpasyonu,
82. Kallus veya kuru verru (yabis siğil, mismadi siğil)'ların tedavisi,
83. Lavmanda kullanılan aletler,
84. Cerahatleri kurutucu ilâçlar,
85. Karın derisi ve bağırsak yaralarının dikilmesi,
86. Nasır ve eski cerahat (zükkâm)'ın ilacı,
87. El ve ayak ampütasyonu, tekniği (Resim - 4),
88. Derin süpürasyonlar ve fistüllerin tedavisi,
89. Sürnümere parmakların amputasyonu ve sindaktili'de interdigital yapışıklığın tedavisi,
90. Varis (ırkımedeni) tedavisi,
91. Deri altı kurdu (Medine kurdu)'nun tedavisi,

92. Deri altı kurdunun tedavisi,
93. Ürperme (nafir, üşümek ?) tedavisi,
94. Ok çıkarma tekniği,
95. Kan alacak damarlar (flebotomi),
96. Hacamat etmek,
97. Sülük çekme,
98. Herpes sirsine (?) (kızıl demregü)'nün tedavisi (Bu bölüm, Abul-kasım'ın at-Tasrif eserinde yoktur. Sabuncuoğlu tarafından yazılmıştır ve orijinaldir.)

3. Bab 35 fasıldır. Bu fasılda kırık, çıkıklar anlatılır :

1. Kemik kırıklarının tedavisi,
2. Baş kemiği kırıklarının tedavisi,
3. Burun kemiği kırığının tedavisi,
4. Alt çene kırığının tedavisi,
5. Klavikula (köprücük kemiği) kırığının tedavisi,
6. Bağırın kemiği (?) kırığının tedavisi,
7. Sternum (gönüs kemiği) kırığının tedavisi,
8. Kot (eyegu) kırığının tedavisi,
9. Vertebra (boyun ve arka omurgaları) kırığının tedavisi,
10. Akromion (yan başı) kırığının tedavisi,
11. Humerus (karuca-bazu kemiği) kırığının tedavisi,
12. Omuz çıkığının redüksiyonu (Resim : 5).
13. El ve parmak kemiklerinin redüksiyonu,
14. Femur (uyluk kemiği) kırığının tedavisi,
15. Bacak kırığının tedavisi,
16. Tibia (?) Fibula (?) (baldır, incik kemiği) kırığının tedavisi,
17. Ayak ve ayak parmakları kırığının tedavisi,
18. Kadınlarda ferc ve kaşık kemiği (pelvis) ve erkeklerde penis kırığının tedavisi,
19. Enfekte kırıkların tedavisi,
20. Kırıkta kallus teşekkülü,
21. Kırık kaynadıktan sonraki atrofinin tedavisi (Resim - 6).
22. Çıkıkların tedavisi,
23. Alt çene lüksasyonun redüksiyonu,
24. Boyun köprücüğü omuzdan yana çıksa redüksiyonu,
25. Omuz lüksasyonunun redüksiyonu,

26. Dirsek çıkığının tedavisi,
27. El, ayak çıkığının tedavisi,
28. Parmak çıkığının tedavisi,
29. Vertebral kolon lüksasyonu tedavisi,
30. Yanbaşı (trokanter) çıkığının (kalça çıkığının ?) tedavisi,
31. Diz çıkığı redüksiyonu,
32. Topuk çıkığı redüksiyonu,
33. Ayak parmakları çıkığının tedavisi,
34. Enfekte olan veya kırıkla beraber olan çıkıkların tedavisi,
35. Cerrahi tedavide kullanılan ilaçlarla ilgili farmakope
(Bu bölüm Abdulkasım'ın at-Tasrif eserinde yoktur. Sabuncuoğlu tarafından yazılmıştır).

3. Mücerrebname :

Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun (873 H/1468 M) yılında yazdığı telif eseridir ve önsözünde Amasya'daki hekim çevresinin arzusuna uyarak kaleme aldığını belirtmiştir (12). Şerefeddin'in bu eseri diğerlerine göre daha tanınmış ve yayılmıştır (Resim - 7).

Mücerrebname, yazarın hayvanlar ve insanlar üzerinde, veya bizzat kendi üzerinde denediği ilaçların kullanılışı açıklanırken, bu-



Resim 3 : Cerrahiyetü'l-Haniye'nin Fatih Millet Küt. Ali Emiri nüshasında 1. bab, 32. fasıl da ayakta ödemin dağlanması ile ilgili minyatür. Sağ tarafta hekim, elinde bir koter bulundurmaktadır. Hastanın çıplak bacakları üzerinde dağlanacak noktalar belirtilmiştir (sayfa : 35a).



Resim 4 : Cerrahiyetü'l-Haniye'nin Paris Bibliothéque National nüshasında Skrofül (hanazır)'ın dağlanması (1. Bab, 22 fasıl, sayfa : 29b).

Bu minyatürde de hekim, sağda ,elinde bir koter tutar vaziyettedir. Hasta ortadadır. Solda, bir asistan hekime yardım etmektedir.



Resim 5 : Cerrahiyetü'l-Haniye'nin 3. Fasıl 12. babında yer alan omuz çıkığıının redüksiyonu ile ilgili bir resim. Hasta, iki asistan tarafından tutulmakta, hekim de çıkığı yerine koymaktadır (Paris, Bibliothéque Nat. nüshası, sayfa : 186a).

günkü tıp literatüründeki vaka takdimlerine benzer ifadeler yer alır. Böylece Şerefeddin, hasta tedavisi sırasında başından geçen olayları naklederek ilaçların kullanılışı üzerindeki tereddütleri gidermeyi amaçlamış ve meslektaşlarına yol göstermiştir.

Mücerrebname, Şerefeddin'in bizzat denediği ilaçlardan oluşan bir orijinal eserdir. Ayrıca içinde kendi yaptığı hayvan deneyleri ve kendi üzerinde yaptığı deneyler sonucu tavsiye ettiği bazı ilaçlar da vardır (Resim - 8).

Bu deneyini «tiryak» denilen içinde yirmiden fazla drog bulunan ve o dönemin tabiriyle «baştan ayağa her türlü hastalığa iyi gelen» bir ilacın tarifini verirken anlatmıştır. Deney kısaca şöyledir :

Bir gün bir yılanı Sabuncuoğluna gelip bir yılanı olduğunu söyler ve getirir. Sabuncuoğlu sol elinin işaret parmağını bu yılanın ısırtır. Kendisi daha önce tiryaktan almış ayrıca ilacı parmağına da bağlamıştır. Yılanın zehiri ne parmağını şişirmiş ne de vücuduna zarar vermiştir. Görüldüğü gibi bu ilaç zehirlenmelere karşı bir antidottur.

Sabuncuoğlu bu tiryakı Tiryak-ı Faruk yerine de kullanmış ve aynı özellikleri taşıdığını ifade etmiştir.

Onun önemli deneyi bir hayvan deneyidir ve yine bu ilacın tarifi içinde anlatılmıştır :

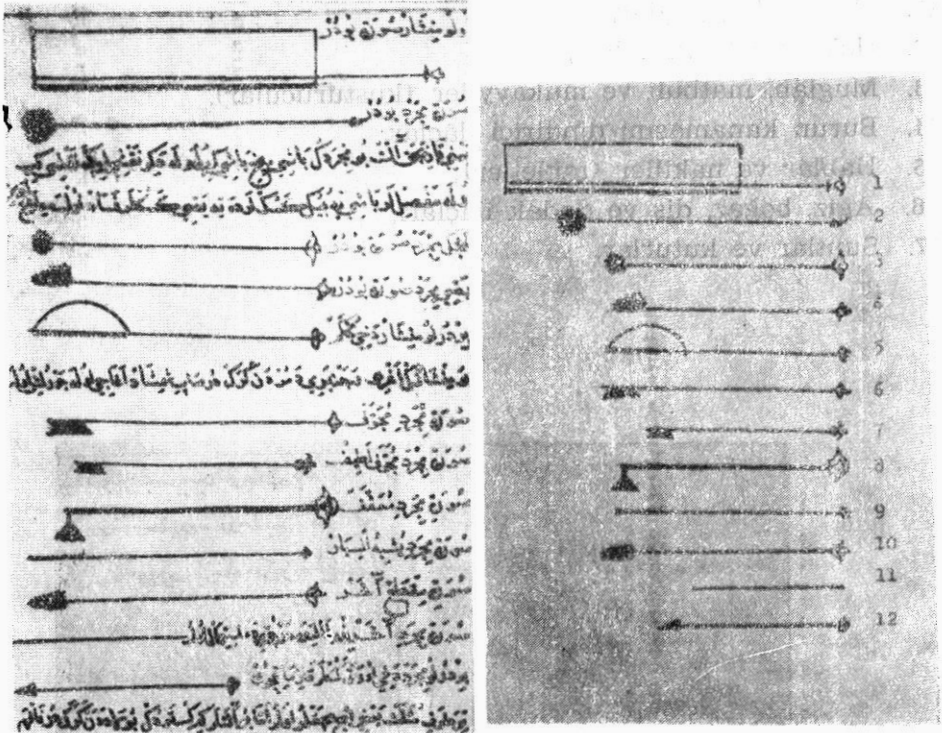
Bir gün iyi bir yılanı olduğunu söyleyen bir yılanı gelmiş. Şerefeddin o yılanı getirterek bir horoz tutmuş ve bir butunun tüylerini yolarak yılanın üç kere ısırttırmış. Sonra hazırladığı tiryaktan horozu yutturmuş ve küme salıvermiş. Daha sonra gelip horozu kontrol etmiş ve onun zehirlenmediğini görmüş. Ertesi gün horoz tamamen iyileşmiş. Böylece hazırladığı ilacın etkisinden emin olarak onu eserine yazmış.

Bu deneyler Türk tıp tarihinin bilinen ilk deneysel tıp çalışmalarındandır.

Mücerrebname'nin Süleymaniye Küt. Fatih Küt.; No. : 3619, Aya-sofya No : 3726; Kılıç Ali Paşa No : 7142 gibi kopyaları bilinmektedir.

Eser 17 bölümdür. Bunlar sıra ile :

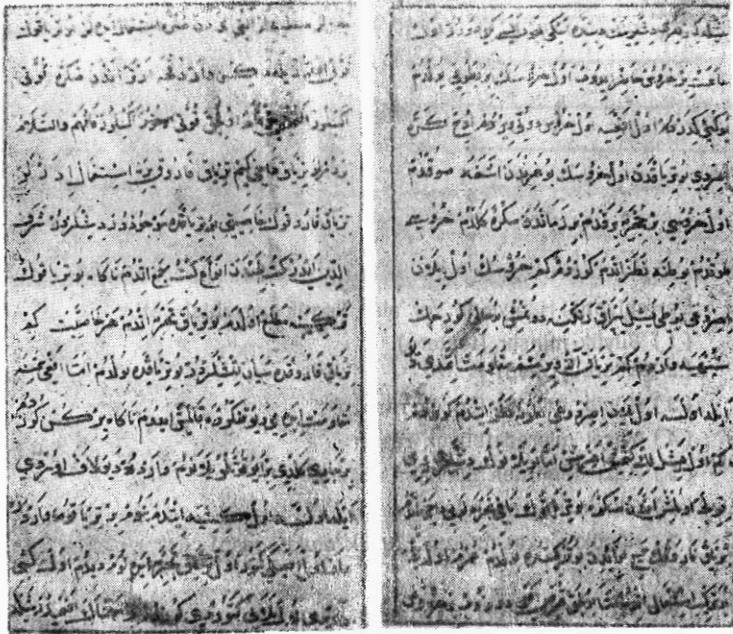
1. Tiryaklar, (Antidotlar)
2. Macunlar,
3. Müshilfer ve süfuflar (diarreikler ve toz ilaçlar),
4. Tıllalar, zamadlar ve nütuller (yakı ve yakı türü ilaçlar),
5. Kabız deva ve buhurlar (astrenjan ilaçlar ve fumigasyon ilaçları),



Resim 6 : Cerrahiyetü'l-Haniye'de yer alan kemik cerrahisi seti :

- (1) Büyük minşar (testere)
- (2) Micred (rasp)
- (3) Küçük micred (küçük rasp)
- (4) Yassı micred (büyük rasp)
- (5) Ağız demirden minşar (testere)
- (6) Oluklu micred (oluklu rasp)
- (7) Küçük oluklu micred (küçük oluklu rasp)
- (8) Micred (rasp)
- (9) Micred (rasp)
- (10) Mikta (osteotom)
- (11) Micred (rasp)
- (12) Küçük kemikleri kürete etmek için micred (rasp).

6. Fetile ve ferzeceler (fitil ve ovüller),
7. Şerbet ve mazmazalar (şuruplar ve gargaralar),
8. Zerurlar, kuhuller (göz hastalıklarında kullanılan ilaçlar),
9. Kurslar ve looklar (tablet ve pastiller),
10. Cerahat giderici ilaçlar,
11. Merhemler, yağlar,
12. Hokneelr (lavmanlar),
13. Muğlab, matbuh ve mukayyiler (kusturucular),
14. Burun kanamasını dindirici ilaçlar,
15. Hablar ve nakiller (tabletler),
16. Ağız, boğaz, diş ve dudak ilaçları,
17. Suutlar ve kuturlar.



Resim 7 : Mücerrebname'nin kütüphanemde bulunan 17. yüzyılda yapılmış bir kopyasından bir bölüm. Burada yazıda anlatılan hayvan deneyi ile ilgili bölüm yer almaktadır (sayfa : 12-13).



Resim 8. Sabuncuoğlu, kendi hazırladığı tiryakın etkisini hayvan deneyi ile araştırırken. Hazırlanan ilaç horoza içirmekte ve yılan zehirinin etkisinin ortadan kalktığı belirlenmektedir (Cerrahiyetü'l-Haniye minyatürlerine uygun olarak Dr. İ. Uzel tarafından çizilmiştir).

ŞEREFEDDİN SABUNCUOĞLU'NUN ŞAHSİYETİ

1. Eski Kaynakların Sabuncuoğlu'dan Bahsetmeyiş Nedenleri :

Sabuncuoğlu'nun bilimsel şahsiyetine değinmeden önce, eski kaynakların Sabuncuoğlu'dan bahsetmeyişlerinin nedenlerini kısaca açıklamak yerinde olacaktır. Birçok meziyetlerine rağmen Şerefeddin'in Osmanlı - Türk bilim dünyasında pek az tanındığı ve eserlerinin kopyasının da çok az olduğu görülür. Bibliyografik kaynaklar da ondan ancak 20. yüzyılın başında söz etmeye başlamışlardır. Bu çelişki nasıl açıklanabilir?

Son araştırmalar Sabuncuoğlu'dan ilk defa söz eden kaynağın 15. yüzyılda cerrah İbrahim bin Abdullah tarafından yazılmış, Alâim-i Cerrahin isimli Türkçe cerrahi eser olduğunu ortaya koymuştur. Bu cerrahnameyle ilgili bir araştırma yapan Yıldırım (18) şu bilgileri vermektedir :

II. Bayazıd'ın (1483 - 1508) 1498'de başlayıp 1502 yılında biten Mora Seferi sırasında 1500 yılında fethedilen Modon kalesinde Çindar isimli bir tıp kitabı bulunmuştur. O devirde, adet olduğu üzere Platon (M.Ö. 427 - 347), Galinos (131 - 200), Hippokrat (M.Ö. 460 - 377) ve İbn-i Sina (980 - 1037)'nin tıbbi görüşlerini yansıtan Yunanca ve Süryanice yazılmış bu eser, Cerrah İbrahim bin Abdullah tarafından Türkçeye çevrilerek «Alâim-i Cerrâhin» adı verilmiştir. Cerrah İbrahim, kitabının nüvesini oluşturan bu çeviriye 14. ve 15. yüzyılın ünlü Türk hekimlerinden Hacı Paşa, Akşemseddin, Beşir Çelebi, Hekim Şirvanî ve Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun eserlerinden de alıntılar yapmış, ayrıca kendi kişisel deneyleri sonunda benimsediği ilaç ve metodları da eklemiştir (1).

Cerrah İbrahim'in eserinde hekim ve kitap isimleri verilmektedir. Bunlar arasında Şerefeddin Sabuncuoğlu'nunda adı geçmektedir ve Jinekolojide kullanılan bir supposituvarla ilgili fasıl, Sabuncuoğlu'dan alınmıştır. Gerçekten de Sabuncuoğlu'nun kişisel deneylerine dayanarak 1468 yılında yazdığı Mücerrebname'de bu formül yer almaktadır (12).

Kanuni Sultan Süleyman (1520 - 1566) zamanında saray hekimi olan Musa bin Hamun'un XVI. yüzyılda yazdığı dış hekimliği eserinde dağlama ve cerrahi ile ilgili kısımlar Sabuncuoğlu'nunkilere çok benzemektedir (13). Dolayısıyla ondan alınmış olması ihtimali çok kuvvetli ise de bu kesin olarak henüz ortaya konamamıştır. Bu iki atıftan başka, Sabuncuoğlu ile ilgili eski bir kayıt yoktur.

Öyle anlaşılıyor ki zamanında ikinci lokman hekimi (Lokman-ı Sanî) sayılan Akşemseddin (1390 - 1459), Altunizade (? - ?) ve Ahi Çelebi (1436 - 1524) gibi ünlüler arasında Sabuncuoğlu taşralı bir hekim olarak telâkki edilmiş; lâyük olduğu ilgiyi bulamamış; şöhreti de Amasya'nın sınırlarını pek aşamamıştır.

Şerefeddin'in zamanındaki hekimlerle rekabet edemeyip tarihi kaynaklara geçemeyişinin bir sebebi de zamanın öteki bilim dallarına ilgisiz kalıp çalışmasını yalnız tıp alanında yoğunlaştırmış olmasıdır. Oysa, o dönemin bilinen tanınmış hekimlerinin hemen hepsi aynı zamanda birer sanat ve din adamı idiler.

Sabuncuoğlu'ndan yeteri kadar söz edilmemesinin diğer önemli nedeni de o devirde bilimsel eserlerin büyük çoğunlukla Arapça yazılmasıdır. Halbuki o, bütün eserlerini Türkçe yazmıştır. Vecihe Kılıçoğlu «Cerrahiye-i İlhaniye» adlı çalışmasında bu konuyu şöyle yorumlamaktadır :

«Görülüyor ki daha önceki yüzyıllarda olduğu gibi Arapçanın ilim dili, Farsçanın edebiyat dili olarak kullanılması geleneği bu devirde de bütün kuvvetiyle yaşamaktadır. Bu şartlar altında bir hekimin bilimsel eserlerini Türkçe yazışı, kendisinin tarihi kaynaklara geçmesini gerektirecek ciddi bir ilgi uyandıramaz» (7).

2. Şerefeddin'in Bilimsel Şahsiyeti :

Şerefeddin'in biyografisinin büyük ölçüde bilimsel kişiliği ile sınırlandırılmışı belirtmiştik. O, eserlerini, sağlam bir gerekçe ile Türkçe olarak yazmış ve şimdiye kadar ele geçen belgelere göre devrinin geleneklerine uymayarak, tıptan başka alanda bir eser de vermemiştir. Yaşadığı devirde önemi yeteri kadar anlaşılammıştı. Fakat onun davranışı günümüzdeki değer yargılarına paraleldir ve Sabuncuoğlu, çeşitli yönleriyle Türk Tıp Tarihinin yetiştirdiği ender kişilerden biridir.

Meraklı, bilgili ve mütevazi bir kişiliğe sahiptir. Kişiliği ve eserleri üzerinde ayrıntılı çalışmalar yayınlandıkça bu gerçek daha da gözle önüne serilmektedir. Şerefeddin'in meziyetlerini şöyle sıralayabiliriz :

a) Şerefeddin, eser verirken devrinin tanınmış tıp eserlerini seçmiş ve yararlanmıştı. Meselâ Cerrahiyetü'l-Haniye'yi hazırlarken yararlandığı Abulkasım'ın at-Tasrif'i, Batıda ve Doğuda 400 yıl klâsik bir eser olarak kalmış hattâ Haller'in Artis Medicæ Principae (1769 - 1774) kolleksiyonu için bile başvuru kaynağı niteliğini korumuştur (4). Cerrahide kaynak eser olarak böyle bir yapıtı seçmesi onun bilimsel niteliğini ortaya koyar.

b) Şerefeddin ciddi araştırmacı ve deneycidir. Anadili dışında Arapça, Farsça bilen Şerefeddin, dönemi öncesi yazılmış bilimsel eserleri araştırıp tarayarak kendi bilgi birikimini sağlamıştır.

c) Türk Tıp Tarihinde kendi denediği ilâç ve tedavi metodlarını içeren ilk monografi olan Mücerrebname onun tarafından yazılmıştır. Ayrıca kullandığı ilâç ve tedavi metodlarını defalarca deneyerek sonucundan emin olduktan sonra eserine almıştır. Tiryak hazırlarken kendi üzerinde ve deney hayvanında yaptığı deneysel çalışma onun araştırmacı ve deneyci niteliğinin tipik örneğidir (12).

d) Şerefeddin iyi bir klinisyendir. Amasya Darüşşifasında 14 yıl çalışması bu niteliğinin kanıtıdır. Eserlerinde tedavi metodlarını en ince ayrıntılarına kadar vermesi, cerrahi teknikleri çok açık bir dille herkesin anlayacağı şekilde anlatması, bunu yetersiz bulup açıklamalarını resimlerle takviye etmesi önemlidir. Bu titizliğini ilâçların hazırlanmasında da göstermiştir.

e) Eserinden anlaşıldığına göre Anadolu'dan ve uzak yerlerden bile kendisine ameliyat ve tedavi için hastalar müracaat etmiş, bunlardan ender görülenlerini kitaplarına yazmıştır.

f) Şerefeddin iyi bir eğitici. O, yukarıda da belirttiğimiz gibi bilgi birikimi ve tecrübesi olan bir hekimdir. Titizlikle seçerek hazırladığı Cerrahiyetü'l-Haniye yukarıda da değinildiği gibi yaşadığı devir için üstünlüğü tartışılmaz bir eserdir. Eserinde verdiği ameliyat tekniği ile ilgili alet ve resimler okuyan için ayrıca görerek eğitim sağlıyordu (2).

Mücerrebname ise daha önce yazılmış eserlerden derlenen ve kendi bulduğu formüllerle genişletilmiş bir eserdir. Bu kitap da sonraki dönemler için bir kaynak eser olmuştur. Eser yazabilen öğrenciler yetiştirmesi ve öğrencilerinin kendisinden iftiharla bahsetmesi onun öğretici ve eğitici özelliğinin kanıtıdır (9).

g) Eserinde sadece okumakla cerrahi girişimlerin yapılamayacağını, yapmak isteyenlerin bunları görmelerini ve hatta uzmanların kontrolünde yapmalarını söyler. «Tavsiye edilen bir metod veya ilâcın fenalığını görünce derhal terketmelidir» der. Rivayetlerle iş görmeyi şiddetle reddeder. Cahil hekimlerden daima şikâyet eder, tecrübeli ve hazık hekimlere güven duyar (12).

h) Şerefeddin Türkçeyi iyi bilen ve kullanan bir yazardır. Yazmış olduğu üç bilimsel eser de döneminde konuşulan, kullanılan Türkçe ile kaleme alınmıştır. Arapça, Farsça bildiği halde eserlerini Türkçe yazması, Arapça ve Farsçadan bilerek ve isteyerek ayrılmış olması, yazdığı eserlerin kolayca anlaşılabilmesi için yaşayan halk dilini kullanması bugün bile özlenen bir durumdur. Şerefeddin Cerrahiyetü'l-Haniye'nin ön sözünde «...Bu kitabı Türkçe yazdım. Türkçe yazdığım şu nedenden ki, Kavm-i Rum (Anadolu halkı) Türkçe konuşur ve bu asrın cerrahlarının çoğu ümmidir, okuyanları da Türkçe kitaplar okurlar...» der (11). Akrabadin'in önsözünde ise «...Zira ki ilm-i tıbbın kitabları Parisi ve Tazi dilinde düzülmüştür. Rum ehlinin ekseri Arabi ve Parisi dilün bilmeyüb, aciz ve atıl olmuşlardı...» diyerek eserlerinin Türkçe oluşunun zorunluluğu konusunda açıklık getirir (10). Bu zorunluluk Şerefeddin'in, zamanına göre övgüye değer bir ilim dili yaratmasını, kitapdan kitaba aktarılan Arapça ve Farsça kökenli zor kelimelerden kurtulmasını ve halkın dilinde yaşayan sözcük ve terimlerin günümüze kadar ulaşmasını sağlamıştır. Görüldüğü gibi eğer, hekimlik dilinin Türkçeleşmesi için onun başlattığı süreç devam etseydi, tıp dilimiz bugün bir çıkmaz içine girmeyecekti.

i) Şerefeddin'in eserlerine genel olarak bakıldığında kendisinden önce Anadolu'da yazılmış Türkçe tıbbi eserlerden de faydalandığı anlaşılır. Eserlerinde kullandığı Türkçe terimler daha önce yazılmış kitaplarda (Hacı Paşa Müntehab-ı Şifa'sı ve Teshil'i, İshal bin Murad'ın Edviye-i Müfrede'si... gibi)'da görülmektedir.

Kısaca, Şerefeddin'in kullandığı dilin akıcı ve güncel oluşu, kullandığı yazının itinalı bir şekilde harekelenmiş oluşu, eserin yazıldığı devirde kullanılan dilin bütün özelliklerinin bugüne yansımaları sağlanmış ve Türkologlar için de çok değerli bir kaynak eser haline gelmiştir. Vecihe Kılıçoğlu Cerrahiyetü'l-Haniye için şöyle demektedir; «...Bunun için Cerrahiyetü'l-Haniye ilk günkü durumu hiç bozulmadan, devirleri aşmış günümüze kadar gelen, kopya nüshaları incelenirken karanlıklarda kalan dilbilimcisine sönmez ışığı ile yol gösteren ve bu suretle de kendinden önce hattâ daha sonraki devirlerin kopya nüshalarının dilini değerlendirmekte bulunmaz bir ölçü olan gerçeğin ve ilmin heyecanı ile dolu şüpheleri giderici aydınlatıcı bir eserdir...» (7).

j) Şerefeddin bir hattat ve ressamdır. Şerefeddin'in kendi el yazısı ile yazdığı eserleri kütüphanelerimizde mevcut olduğu için onu hat ve resim sanatı açısından değerlendirebilmekteyiz. Cerrahiyetü'l-Haniye eserinde Şerefeddin ilk defa bir cerrahi tekniği açıklamak amacıyla eserinde resim sanatını kullanmıştır ve ameliyat tekniklerini başarılı bir şekilde resimlemiştir. Resimler yüksek bir artistik değer taşımaz fakat teknik açıdan değerlidir.

Şerefeddin Sabuncuoğlu'nun aynı zamanda bir hattat olduğu belirtilmişti. Bu özelliğinden dolayı kendine ait olanlar dışında eserler kopya etmiştir. Örneğin, çağdaşı Amasyalı hekim ve şair Halimi'nin Farsça tıbbi bir eserini yazıya geçirmiş; öğrencisi Muhiddin Mehi'nin Müfid adındaki manzum tıp eserini de yine o kopya etmiştir (3,9).

Şerefeddin'in yazdığı eserlerinden ve öğrencilerinin eserlerini kalem almasından hat sanatını iyi bildiğini ve güzel yazı yazmada usta olduğunu öğreniyoruz. Cerrahiyetü'l-Haniye-deki «... Bir talib-i ilm benden yazı yazmak öğrenürdü. Sağ yanağında bir yumurda mikdarı silâsı yani uru var idi ol uru yardım...» sözleri bunu kanıtlar (11).

k) Şerefeddin Tıbbî Deontolojiye saygılı bir hekimdir. Mesleğine içten duygularla bağlı, hastalarına karşı sevecen ve ilgili, ayrıca deontolojik kurallara saygı duyan örnek bir hekimdir. Bu özelliklerini kendi sözleriyle aktaralım :

— Yaptığı tedavilerden sonra hastasını takip eder. «Bağladum gidüm, akşam durdum gördüm kim...» (11).

— Verdiği ilaçların dozajını belirler. «... Kavi kişilere buçuk miskaldir. Zayıf kişilere ve öğlancıklara rub miskaldir...» (12).

— Dikkatsiz hekimlere şöyle der : «... Dağlağı göze deperse göze fesad olur. Adın tabib-i cahil olur...» (11).

— Hekimlere şöyle öğüt verir : «... Bir işi hor görüb adımı yavuz itmeyesün. Akibeti mahmud olmayan hastaya el urmayasun. Dünyasına tama idüp kendini halk katunda aziz iken hor itmeyesün. Elbette rağbetinden ve hırsından insafım artuk gerekdür...» (11).

SONUÇ

Daha önceki bölümlerde Sabuncuoğlu'nun bir bilim adamı ve bir hekim olarak Türk ve dünya tıbbına katkıları vurgulanmaya çalışıldı. Ne yazık ki Sabuncuoğlu ülkemiz tıp çevrelerinde hâlâ çok az tanınmaktadır. Sayıları bulan tıp fakültelerinin hiç birisinde onun adı ne bir dershaneye, ne bir kliniğe hattâ ne de bir ameliyathaneye verilmiştir. Doğduğu, yaşadığı ve meslek icra ettiği Amasya'da da anısını yaşatacak bir sokak adı bile yoktur. Oysa, O, Batı bilim çevrelerinde çok daha iyi tanınmaktadır.

Yabancı dilde yazılmış çeşitli tıp tarihlerinde ve ders kitaplarının tarihçe bölümlerinde onun adına ve Cerrahiyetü'l-Haniye'den resimlere rastlamak mümkündür. Aslında Türk tıp tarihçileri de onu yeterli kadar tanıtıcı yayın yapmışlardır (**). Bu pozitif düşünce sahibi hekimini günümüzde tanıtma ve yaşatmanın yolu (hakkında temel çalışmalar yapıldığına göre) şimdi, eserlerini bütünüyle bugünkü dile çevirerek tıp dünyamıza tanıtmak yoluyla olacaktır. Böylece, Akrabadin'i, Mücerrebname'yi ya da Cerrahiyetü'l-Haniye'yi okuyan günümüz hekimini onu daha iyi anlayacak; yapacağı bilimsel yayınlarda, vereceği ders ve konferanslarda, birçok tıbbi girişimi Türkiye'de ilk yapan ve yayınlayan kişi olarak meslektaşlarına ve öğrencilerine tanıttak; bu 15. yüzyıl bilim alemimizin unutulmuş hekimini hakettiği saygın yere erdştirebilecektir.

(**) Tıp tarihi yönünden Sabuncuoğlu ile ilgili oldukça çok sayıda yayın yapılmıştır. İlk yayın 1927'de, Ali Canip Yöntem tarafından Hayat Mecmuası'nda yer almıştır. Daha sonra Fuat Kamil Beksan, Süheyl Ünver, Vecihe Kılıçoğlu, Pierre Huard ve Mirko Grmek, Aliyef, İlter Uzel, onu ve eserlerini tanıtan çalışmalar yayınlamışlardır.

KAYNAKLAR

1. Blochet, E. : Catalogue des Manuscrits Turcs de la Bibliothéque National, Bibl. Nat. Ed., Paris, 1933.
2. Cerrah İbrahim : Alâim-i Cerrâhin, Türkçe Yazma, Süleymaniye Küt., Hekim-oğlu Ali Paşa Kit., No : 568, 1504.
3. Halimi : Farsça yazma, Süleymaniye Fatih Küt., No : 3659, 1467.
4. Haller, A. : Bibliotheca Chirurgica, Bern, 1774-77.
5. Huard, P., Grmek, M. : Le Premier Manuscrit Chirurgical Turc, Ed. Roger Dacosta, Paris, 1962.
6. Hüseyin Hüsameddin : Amasya Tarihi, C : I-III, Necmistanbul Mat., İstanbul, 1329-32, (1914 - 1916).
7. Kılıçoğlu, V. : Cerrahiye-i İlhaniye, T.T.K. Basımevi, Ankara, 1956.
8. Lavastin, L. : Histoire Generale de la Medecine, Albin Michel Ed., Paris, 1946.
9. Muhiddin Mehi : Müfid, Nazım al-Teshil, Türkçe Yazma, Adnan Ötüken Küt., Ank., No : I/60, 1467.
10. Şerefeddin Sabuncuoğlu : Akrabadin Tercümesi, Türkçe Yazma, Süleymaniye, Fatih Küt. No : 3536, 15. Yüzyıl.
11. Şerefeddin Sabuncuoğlu : Cerrahiyetü'l-Haniye, Türkçe Yazma, Paris Bibl. Nat., Supp. Turc., No : 693, İst. Fatih, Ali Emiri, No : 79, 1465.
12. Şerefeddin Sabuncuoğlu : Mücerrebname, Türkçe Yazma, Süleymaniye Küt., Ayasofya Küt. No : 2619, 1468.
13. Terzioğlu, A. : Moses Hamon Kompendium der Zahnheilkunde, München, 1977.
14. Tevfikoğlu, M. : Ali Emiri Efendi, Türk Kültürü, 88(8) : 244-270, 1970.
15. Uzel, İ. : İlk Türkçe Tıp Yazmalarının Ağız ve Diş Hastalıkları Yönünden İnce-lenmesi, İst. Üniv. İst. Tıp Fak. Doktora Tezi, No : 26, İstanbul, 1979.

16. Ünver, S. : Kitabü'l-Cerrahiye-i İlhaniye, Kenan Basımevi, İstanbul, 1939.
17. Ünver, S. : İlim ve Sanat Tarihimizde Fatih Sultan Mehmed, İ.Ü. Yayını, No : 545, İstanbul, 1953.
18. Yıldırım, N. : Alâim-i Cerrâhin üzerine Bazı Yeni Bilgiler ,1. Türk İslâm Bilim-Teknoloji Kong., İstanbul, 2(5) : 169-181, 1981.

ÇOCUKLARDA AKUT İSHAL VE TEDAVİ İLKELERİ

Emine Suskan*

1. İSHALİN TANIMI

İshal (diare) barsak peristaltizminin artması, emiliminin azalması, alışılmış günlük dışkı sayısı ve volumunun artması, yumuşak ve sulu dışkı çıkarılmasıdır.

Günlük dışkılama sayısının üçten daha sık ve normalden daha sulu olması ishal olarak nitelenir.

İshal gelişmekte olan ülkelerde her yıl milyonlarca çocuğun ölümüne yol açmakta, ülkemizde de 0-1 yaş grubu ölüm nedenlerinin üçüncü sırasında yer almaktadır.

Akut ishal, aşırı sıvı-elektrolit kaybıyla hastayı ölüme götürebilir. Ayrıca sık yineleyen ishaller malnutrisyona yol açan önemli bir faktördür. Malnutrisyonlu bir organizmada ise ishal daha ağır seyreder. Böylece kısır bir döngü oluşmaktadır.

2. Çocuklarda ishale yol açan nedenler Tablo I'de verilmiştir (2).

AKUT İNFEKSİYÖZ İSHALLER

Akut ishal genellikle 2-7 gün sürer. 7-14 gün arası uzamış ishal, 14 günden sonra ise kronikleşmiş ishal olarak nitelenir.

Çocuklarda akut ishallerin yarısından fazlası rotaviruslarla oluşmaktadır. Kışın süt çocuğu ishallerinde bu oran % 80'e kadar çıkar. Bakteriyel etkenlerin başında E. Coli gelmektedir.

Parazitler grubundan intestinal protozoalardan Giardia Lamblia ve Cryptosporidium kirli içme sularından kaynaklanan diarelerin başlıca nedenidirler. Entamoeba histolytica dünyanın her yerinde görülebilir. Özellikle sosyo-ekonomik standartların düşük olduğu bölgelerde endemiktir.

* A.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı Doçenti.

Tablo I : Çocuklarda İshal Etiyolojisi

A — İNFEKSİYÖZ İSHALLER :

1 — Viral İshaller

Human rotavirus
 Parvo - like viruslar
 Calci virus
 Astrovirus
 Adenovirus (enterik)
 Cytomegalovirus

2 — Bakteriyel İshaller

Echerichia Coli
 Enterotoksijenik E. Coli
 Enteroinvaziv Coli
 Enterohemorajik Coli
 Enteroadheran Coli
 Salmonella
 Shigella
 Campylobacter Jejuni
 V. Cholerae
 V. Parahemolyticus
 Yersinia enterocolitica
 Clostridium perfringens

3 — Paraziter İshaller

Giardia lamblia
 Entamoeba histolytica
 Cryptosporidium
 Balantidium Coli

4 — Mikozlar

Candida albicans

5 — Parenteral (barsak dışı) nedenlere bağlı ishaller

Otitis media
 Üriner infeksiyon
 Pnömoni
 Sepsis

6 — Stafilokoklarla oluşan gıda zehirlenmeleri

- 7 — Antibiyotiklere bağlı ishaller
- B — NON - İNFEKSİYÖZ İSHALLER
- 1 — Beslenme hataları
- 2 — Anatomik defektler
- 3 — Malabsorbsiyon sendromları
- 4 — Endokrin bozuklukları
- 5 — Neoplazmalar
- 6 — Diğerleri

Ulserativ kolit
Ulserativ kolit
Crohn hastalığı
İmmun yetmezlikler v.b.

3. PATOGENEZ

İshale yol açan mikroorganizmalar çeşitli fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla etki gösterirler (2,5).

A — Noninflamatuar Mekanizma
İnce barsakta,

- 1 — Enterotoksin yapımı :
Enterotoksijenik E. Coli

V. Cholerae 0-1 buna örnek verilebilir. Ajanın toksini ince barsaktan lümeneye aşırı su - elektrolit salınmasına yol açar. Dışkı sulu, genellikle kan, mukus içermeyen vasıftadır.

- 2 — Enterosit hasarı :
Parvo-like virus

G. Lamblia bu yolla etkir. Viloz enterositlerin infekte olması ile olgunlaşmış hücreler erken parçalanırlar. İltihap görülmez. Emilim bozular, mobilite artar. Dışkı özelliği yukarıdaki gibidir.

Her iki tip de kışın fazla görülür.

- B — İnflamatuar mekanizma
Kolon ve/veya ince barsakta mukoza invazyonu vardır.
Enteroinvaziv E. Coli
Salmonella
Shigella (ince ve kalın barsak tipi)
C. Jejuni
Y. Enterocolitica
E. Histolytica

Barsak hücrelerinde çoğalıp iltihabi reaksiyon yaratırlar. Dışkıda kan, mukus, iltihap hücreleri bulunur. Bu tip ishal yazın daha çok görülür.

Bunların dışında enteropatojenik ve enterohemorajik E. Coli türleri inflamatuvar tipte, enteroadheran E. Coli ise enterotoksijenik tipte ishal yaparlar.

4. KLİNİK BULGULAR

Akut ishalde klinik tablo etyolojiye ve hastalığın süresine göre değişebilir. En önemli komplikasyon sıvı ve elektrolit kaybı ile ortaya çıkan dehidratasyondur (Tablo II). Kusma, ateş, konvülsiyon, uzun süreli açlık, dehidratasyonla birlikte metabolik bozuklukları da artırır.

Tablo II : Akut İshalde Klinik Değerlendirme

ÖYKÜ	HAFİF (A)	ORTA AĞIRLIKTA (B)	AĞIR (C)
Dışkı Sayısı	Günde 4	Günde 4 - 10	Günde 10 veya daha çok
Kusma	Yok veya az	Az - Orta	Çok sık
Susuzluk hissi	Yok veya az	Belirgin	İçemez
İdrar Miktarı	Normal	Azalmış koyu renk	Son 6 saatte yok
Fizik Muayene			
Genel Durum	İyi	Huzursuzluk - Letarjik	Letarjik veya şuur kapalı Hipotonji (+) veya konvülsiyon (+)
Nabız	Normal	Hızlı	Taşikardik veya nabız alınamaz
Solunum	Normal	Hızlı	Çok hızlı ve derin
Gözyaşı	Var	Yok	Yok
Gözler	Normal	Çökük	Çok çökük, kuru
Deri	Turgor normal	Azalmış	Çok bozulmuş
Ağız Mukoza-Dil	Normal	Kuru	Çok kuru
Fontanel	Normal	Çökük	Çok çökük
Ateş	Normal veya hafif ateş	Normal veya üstü	Normal veya üstü
Tartı Kaybı	25 gr/kg Dehidratasyon yok	25 - 100 gr/kg En az ikisi varsa orta dehidratasyon	100 gr/kg En az ikisi varsa ağır dehidratasyon

5. TEDAVİ

Günümüzde akut ishal tedavisi ilkeleri Tablo III ile özetlenmektedir.

Tablo III : Akut İshal Tedavi İlkeleri

- 1 — Su ve tuz kaybının oral sıvı tedavisi ile karşılanması
- 2 — Beslenmeye erken başlanması
- 3 — Özel durumlar dışında ilaç kullanılmaması

İshalli hastada durumun değerlendirilip tedavisi için Sağlık Bakanlığı önerisi doğrultusunda ishal tedavi şeması Türkiye'de uygulanmaktadır (Tablo IV). Bunu uygulayabilmek için önce «Akut İshalde Klinik Değerlendirme» tablosundan yararlanılır.

Tablo IV - İshal Tedavi Şeması

TEDAVİ PLANI A	TEDAVİ PLANI B	TEDAVİ PLANI C																																																															
<p>DEHİDRATASYONUN GÖZLEMLİ ANNEYE- ÇOCUĞU İSHAL OLARAK SAĞLIK GÖZLEMLİNEZ</p> <p>1. ÇOCUĞA İSHALİN BAŞLANIÇINDAN İTİBAREN BÖL SU VE SIVI İÇCEKLER VERİLMELİ (ANNE SÜTÜ VESYA YARI YARIYA SULAŞIRILMASI İNİK SÜTÜ, AZ ŞEKİRLİ ÇAY, SEPPALİ VE BİNA SÜTÜ, AYRAN GİBİ)</p> <p>2. SİNDİRİMİ KOLAY BİSİMLERDEN 5-7 GÜNDE VERİLMELİ (PİRİNÇ, BİNA PURASI, İYİ PİŞMİŞ YAĞIZ ET)</p> <p>3. DEHİDRATASYON BELİRTİLERİNİ GÜZLEMLİ EĞER HERHAŞİ BİRİNİ GÖRÜRSE 24 SAAT İÇİNDE MUTLAKA SAĞLIK KURULUŞUNA BAŞVURMALIDIR.</p> <p>EĞER SAĞLIK KURULUŞUNA GELEMEZ İKANI YOKSA</p> <p>ANNEYE TUZ ŞEKER KARIŞIMINI PAKETİ VERİP, NASİL KULLANACAGINI GÖRÜTENEZ</p> <p>ÇOCUĞU HER SÜTÜ KAKA YAPISINDAN SONRA</p> <p>2 YAŞINDAN KÜÇÜK ÇOCUKLARA 1 ÇAY BARDAĞI</p> <p>2 YAŞINDAN BÜYÜK ÇOCUKLARA 2 ÇAY BARDAĞI VERİLMELİ</p> <p>YETİŞKİMLER İSTEDİKLERİNİ KADAR İÇSİLELER</p> <p>ÇOCUK KUSARSA 10 DAKİKA BEKLEMELİ SONRA YAVAŞ ŞEKİLDE BU SOLÜSYONDAN VERMEYE DEVAM EDİLMELİDİR.</p>	<p>DEHİDRATASYONUN TUZ-ŞEKER KARIŞIMINI İLE TEDAVİSİ</p> <p>1. DEHİDRATASYON BELİRTİSİZ OLAN ÇOCUĞU SAĞLIK KURULUŞUNDA EN AZ 4 SAAT GÖZLEM ALTINDA TUTULUP, BU SÜRE İÇİNDE SU TAZROYA GÖRE TUZ-ŞEKER KARIŞIMINI VERMEYİ KESİLMELİDİR.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>KİLOSU</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> <th>7</th> <th>8</th> <th>9</th> <th>10</th> <th>11</th> <th>12</th> <th>13</th> <th>14</th> <th>15</th> <th>16</th> <th>17</th> <th>18</th> <th>19</th> <th>20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>YAZ</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Kış</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table> <p>(HASTANIN KİLOSU BİLDİRİLDENİ TAKRİRE YASAMA GÖRE HESAPLANIRIZ)</p> <p>GİZ KAKAKLARI ÇİĞİRSE TUZ-ŞEKER KARIŞIMINI KESİP BASKA SIVILAR VERİNEZ, SİZLİK İNİÇE TAZROYA TUZ-ŞEKER KARIŞIMINI VERMEYİ DEVAM EDİNEZ</p> <p>2. EĞER ANNE VE ÇOCUĞU BANA PAZLA DÜZLEM ALTIYSA TUTMA OLANAKINIZ YOKSA ANNEYE</p> <p>- ÇOCUĞA İSTEDİĞİ KADAR TUZ-ŞEKER KARIŞIMINI İÇİMSİNİ BOYLE YİNEZ (2 GÜNLÜK PAKET VERİNEZ)</p> <p>- DEHİDRATASYON BELİRTİLERİNİ GÖZLEMLİ VE HERHAŞİ BİRİNİ GÖRÜRSE İKANI SİZİ BAŞVURASINI SÖZLEMLİDİR.</p> <p>- ÇOCUĞA TUZ ŞEKER ÜRÜNÜ VERİNEZ</p> <p>KEN PLAN A'DA BELİRTİLERİN SIVI İÇCEK VE SİNDİRİMİ KOLAY BİSİMLERDEN DE VERMEYİ GÖZLEMLİDİR.</p>	KİLOSU	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	YAZ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	Kış	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<p>DEHİDRATASYONUN ACİL TEDAVİSİ</p> <p>DANAR İÇİ (t.v) SIVI VERİLMİŞİNİZ?</p> <p>HAYIR</p> <p>EĞET</p> <p>ÇOCUK SIVI İÇSİLEMEZMİ?</p> <p>HAYIR</p> <p>EĞET</p> <p>1. İV SIVI VERİNEZ</p> <p>2. 4-5 SAAT SONRA ÇOCUĞU TEKRAR DEĞERLENDİRİP İYİŞİN TEDAVİ PLANINI SEÇİNEZ.</p> <p>ACIL ÇOCUĞU İV TEDAVİ İÇİN SEVK-EDİNEZ</p> <p>TUZ ŞEKER KARIŞIMINI İLE PLAN A'DAKİ GİBİ TEDAVİYE BAŞLAYINEZ.</p>
KİLOSU	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20																																													
YAZ	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																													
Kış	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1																																													

— Dehidratasyon bulgusu yoksa, bunun gelişmesini önlemek için Plan A

— Dehidratasyon varsa bunun ağızdan tuz-şeker solüsyonu ile tedavisinde Plan B

— Dehidratasyon ağırsa, bunun acil tedavisinde Plan C uygulanmalıdır.

1. AĞIZDAN SIVI TEDAVİSİ — AST

İshal tedavisinde amacımız sıvı-elektrolit kaybını yerine koyabilmektir. AST ishali kesmez, ancak kayıpları karşılar.

İshalli hastaların sıvı-elektrolit kaybı, yıllarca intravenöz tedavi yöntemi ile karşılanmıştır. İlk kez Darrow ve arkadaşları 1949 yılında parenteral tedaviye alternatif, oral glikoz-elektrolit solüsyonunu önermişlerdir. Daha sonra aynı konuda pekçok çalışma yapılmıştır (4).

Ağızdan verilen sıvının içeriği şu gerçeklere dayanarak formüle edilmiştir.

1 — Glikozun barsaktan emilimi sodyum ve suyunda emilimini artırır. Bu durum ortamda glikozun 56-140 mmol/L olduğu konsantrasyonda en yüksek düzeydedir.

2 — Glikoz ortamda 160 mmol/L düzeyini geçerse osmotik basıncı ile, barsaktan sıvıyla birlikte sodyum ve potasyumda çeker.

3 — Artmış peristaltizm sıvı ve elektrolitlerin emilimini azaltır.

4 — İshalde dışkıyla kaybedilen sodyum ve günlük total potasyum gereksinimi de oral rehidratasyon sıvısıyla karşılanabilmelidir.

Bu koşullar altında oral sıvıda sodyum 75-100 meq/L, potasyum 20-30 meq/L, glikoz 75-100 mmol/L sınırları arasında bulunmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü bunları gözönüne alan standart bir solüsyon tipi önermektedir (Tablo V).

Tablo V : Ağızdan Sıvı Tedavisi Formülü

Sodyum Klorür	3,5 gr	Na	90 mmol/L
Sodyum bikarbonat	2,5 gr	K	20 mmol/L
(veya Trisodyum sitrat)	2,9 gr	Cl	80 mmol/L
Potasyum klorür	1,5 gr	Sitrat	10 mmol/L
Glikoz	20 gr	Bikarbonat	30 mmol/L
		Glikoz	111 mmol/L

Karışımındaki bikarbonat, glikoz ile birleştiği için saklanma güclüğü yaratmakta bu nedenle eşdeğer etkinlikteki sitrat tercih edilmektedir (6).

Bu standart karışım bir litre kaynayıp soğutulmuş suda eritilir. Su kaynatma olanağı bulunmayan bir yerde temiz bir kuyu veya kaynak suyu da kullanılabilir.

Bazı araştırmacılar karışımdaki 90 mmol/L yoğunluktaki sodyumun hipernatremi oluşturacağını iddia etmektedir (8). Oysa gelişmekte olan ülkelerde kullanılan sıvının özellikle rehidratasyon fazında çok nadir olarak hipernatremi geliştirdiği bilinmektedir. Bu sorun olasılıkla rehidratasyon fazını tamamlamış bir çocukta verilen fazla sıvıya bağlıdır.

AST Kullanma Özelliği

1 — Dehidratasyon bulgusu yoksa ağızdan sıvı tedavisi hipernatremiye yol açmamak için verilmez.

2 — Dehidratasyon belirginse

— 4 - 6 saat gözleme alınır

— Tuz - şeker karışımı sıvısı, her dışkılama sonrası;

2 yaş altında 50 - 100 cc

2 yaş üstünde 100 - 200 cc verilir. Kusma olursa uygulamaya 10 dakika ara verilir.

Dehidratasyon bulguları kaybolmuşsa idameye geçilir. Bu evrede iki kez oral sıvı bir kez düz su verilmesi hipernatremiye karşı bir önlemdir.

Su ile oral dehidratasyon sıvısının karıştırılıp verilmesi halinde glikoz yoğunluğunun düşmesi onun barsakta yarattığı emilim fonksiyonunun bozulmasına yol açacaktır (9). İdame, ishal tamamen bitinceye kadar sürdürülür.

Oral sıvı bir kaşıkla sık sık çocuğun ağzına verilir. Ağzını açmazsa damlalıklıkla dişlerinin arasından akıtılabilir. Gözyaşı tadındaki sıvı oral almayı reddeden bebekte nazogastrik yolla verilebilir.

Kontaminasyonu önlemek için hazırlanan sıvı ağzı kapaklı kaptaki saklanmalı, 24 saatten sonra kalmış kısım kullanılmamalıdır. Paketleri depolama, 30° altında nemsiz ortamda yapılmalıdır (1).

Tuz - şeker karışımı alüminyum paketlerde, Sağlık Bakanlığı'nca sağlık kuruluşlarına ücretsiz olarak dağıtılmaktadır.

Evlerde karışımı hazırlamak mümkündür. Bir çay kaşığı sofratazu, 8 çay kaşığı şeker bir litre suda eritilmelidir. Bu tür karışımlar potasyum içermez, tuzun fazla konması hipernatremi yaratabilir. Sitrat ya da bikarbonat içermez. Bu dezavantajları nedeniyle evde hazırlanan karışım, hiçbir zaman hazır paketlerin yerini tutmaz, ancak su kaybının önlenmesi için ishalin başlangıç aşamasında ve paketlerin temin edilemediği durumda kullanılmalıdır. AST tedavisinde kullanı-

lan karışım ile ayran yapılarak bebeğe içirilmesi de anneye öğütlenebilir (Tuz ve şeker içeren super ayran) (3).

AST Kontrendikasyonları ve İntravenöz Tedavi Gereken Durumlar :

- 1 — Hasta şoktaysa
- 2 — AST kusmayı artırıyor
- 3 — Ağır elektrolit kaybı, asidoz ve infeksiyon, intravenöz sıvıyı ve antibiyotiği gerektiriyorsa AST kullanmakta ısrar edilmez.

2 — BESLENME

Akut ishalde barsaktan emilim kapasitesi % 60 dolayında sürmektedir. Bu nedenle eski bir anlayışla beslenmenin kesilmesi yada azaltılması fizyolojik bir anlam taşımaz. Aksine beslenmeyi sürdürmek barsak hasarının erken iyileşmesini sağlamakta, çocuğu beslenme bozukluğu tehlikesinden korumaktadır.

— Hafif olgularda beslenme :

Dehidratasyon yoksa AST uygulanmaz. 4 - 6 aydan küçükse, anne sütü, karışık besleyorsa, formula ya da inek sütü, ayran, elma, havuç ve şeftali suyu, muz verilebilir.

6 aydan büyükse, pirinç lapası, elma, yoğurt, yağsız et verilebilir.

Daha büyüklerde de aynı ilkeler geçerlidir. Yağlı besinler çiğ sebzeler, meyve peristaltizmi arttırlar. Fazla tatlı maddeler hiperosmolarite ile lümen su çekip sıvı kaybını arttırlar.

— Orta ağırlıkta olgularda beslenme :

4 - 6 saatlik gözleme alınan hastaya AST verilir. Rehidretasyon bitince idameye geçilir. Beslenmeye yukarıdaki prensiplerle başlanır.

Ağır ishalde beslenme :

Hastanın intravenöz (yada oral) rehidretasyonu tamamlanınca beslenmeye sık ve az miktarlarla başlanır.

3 — İlaç Tedavisi

İshalde antibiyotik uygulaması günümüzde çok sınırlıdır (Tablo VI) (7). Kolera için önerilen Tetrasiklin, 8 yaş altındaki çocuklarda dişlerde boyanmaya yol açabilmekte, buna karşın alternatif ilaçlara oranla *Vibrio*'nun ekskresyon süresini belirgin ölçüde kısaltmaktadır.

Antidiaretik ilaçların dışkıyı katılaştırma dışında bir etkisi yada tedavi değeri bulunmamakta, aksine peristaltizmi azalttığı için barsaktan ajan patojenin invazyonunu arttırabilmektedir.

Tablo VI : Akut İshalde Tedavi

KOLERA

TETRASİKLİN

50 mg/kg/gün

4 dozda - 3 gün

FURAZOLİDON

5 mg/kg/gün

4 dozda - 3 gün

ERİTROMİSİN

30 mg/kg/gün

3 dozda - 3 gün

SİGELLA

AMPİSİLİN

100 mg/kg/gün

4 dozda - 5 gün

TMP - SMX

10 mg/kg - 40 mg/kg

2 dozda - 5 - 7 gün

İNTESTİNAL AMEBİASİS :

METRONİDAZOLE

35 - 50 mg/kg/gün

3 dozda - 10 gün

İODOQUİNOL

30 - 40 mg/kg/gün

3 dozda - 20 gün

ORNİDAZOLE

20 - 30 mg/kg/gün

2 dozda - 10 gün

GiARDİASİS

QUNACRİNE HCL

6 mg/kg/gün

3 dozda - 5 - 7 gün

(maximum 300 mg)

FURAZOLİDONE

8 mg/kg

3 - 4 dozda 7 - 10 gün

TİNİDAZOLE

50 mg/kg

Tek dozda

METRONİDAZOLE

15 mg/kg/gün

3 dozda - 7 gün

B. COLİ

METRONİDAZOLE

35 - 50 mg/kg/gün

3 dozda - 5 gün

CRYPTOSPORODİASİS

SİRAMYCİN (?) 1 gram/gün

3 dozda 14 gün

TEDAVİ ETKİNLİĞİ HENÜZ TARTIŞILYOR.

İNTESTİNAL CANDİDİASİS

1.000.000 Ünite x 4/gün

5 gün

KAYNAKLAR

1. Ağızdan sıvı tedavisi : Diarrhea Dialogue, 1984, 19 : 8
2. Behrman RE Vaughan VC : Nelson Textbook of Pediatrics. 13. Ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, 1987, p : 554, 792.
3. «Control of diarrhoeal diseases in Turkey» Report on a Children Survival and development revolution project. Unicef, Ankara Turkey. 1984, p : 22.
4. Egemen A : Kırsal Bölge Koşullarında Çocuk İshallerinde Ağızdan Sıvı Tedavisinin Değeri. Doçentlik Tezi. H.Ü.T.F. Toplum Hekimliği Bilim Dalı, 1977.
5. Hamilton JR : Treatment of Acute Diarrhea. *Pediatr Clin. North Am.* 32 : 419-427, 1985.
6. Lindo-Salazar E Sack BR Woo CE et al : Bicarbonate versus citrate in oral rehydration therapy in infants with watery diarrhea : A Controlled clinical trial, *J. Pediatr.*, 1986, 108 : 55 - 60.
7. Mandell GL Douglas RG Bennett JE : Principles and Practice of infectious diseases. New York : Churchill - Livingstone; 1990.
8. Pizarro D Castillo B Posada G et al : Efficacy comparison of oral rehydration solutions containing either 90 or 75 milimols of sodium perliter .*Pediatr.*, 1987, 79 : 190 - 195.
9. Pizarro D Posada G Villavicencio N e tal : Oral Rehydration in hypernatremic and hyponatremic diarrheal dehydration *Am. J. Dis. Child.* 1983, 137 : 730-734.

MEME KANSERİNDE HORMONLARIN ROLÜ

Handan Karaoğuz*

Fikri İçli**

Yapılan çeşitli çalışmalarda endokrin faktörlerin insan meme kanseri gelişmesinde olayı başlatan ya da gelişmesini destekleyen bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (12,34,38). Özellikle östrojen ve prolaktin (PRL) düzeylerindeki artışın bu konuda önemli bir etken olduğu görüşü ortaya atılmıştır. Buna göre, meme kanseri riski esas olarak meme epitelinin östrojen ve PRL'e maruziyet süresi ve sıklığına bağlıdır (7,34). Etyolojide rolü olabileceği ileri sürülen over-hipofiz aksındaki hormonlar mutajenik değildir. Etkilerini iyonize radyasyonda olduğu gibi DNA harabiyetine yol açarak değil, ana ve ara hücrelerin proliferasyon, atrofi ya da differansiyasyon hızlarını etkileyerek yapmaktadır (34).

Bu çalışmanın amacı, kendi hasta popülasyonumuzda çeşitli hormonlar, ki bunlar : Estradiol (E₂), Progesteron (P), PRL, Triiodotiroinin (T₃), Tiroksin (T₄), Tiroid Stimüle edici Hormon (TSH), Human Growth Hormon (hGH) ile meme kanserinde bir tümör belirleyici olduğu ileri sürülen Beta-HCG düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi ve meme kanserli hasta grubunda PRL ve beta-HCG düzeylerinin hastalığın aktivitesiyle ilişkisinin ortaya konmasıdır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 32 meme kanserli kadın ile 32 sağlıklı kadın alınmıştır. Her iki gruptaki kadınlar yaş ve menstruel durumlarına göre premenapozal ve postmenapozal olarak ayrılmıştır. Bakılan hormonlardan bazılarının menstruel durumdan etkilenmeleri nedeniyle karşılaştırmayı daha sağlıklı yapabilmek amacıyla hasta ve kontrol gruplarının

* A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hastanesi Tıbbi Onkoloji B.D. Araş. Görevlisi.

** A.Ü.T.F. İbn-i Sina Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Başkanı

NOT : İstanbul VIII. Ulusal Kanser Kongresinde (15 - 19 Mayıs 1989) tebliğ edilmiştir.

seçiminde bu durum göz önüne alınmıştır. Menstruel durumun değerlendirilmesinde : Halen düzenli adet görenler ile adet düzensizliği mevcut olup 50 yaşın altında bulunanlar premenapozal, iki yıldır hiç adet görmeyenler (spontan menapoz ve bilateral histerosalpingooferektomi uygulananlar) ile iki yıldan az zamandır adet düzensizliği bulunup 51 yaşın üzerinde olanlar postmenapozal olarak kabul edilmiştir. Premenapozal gruptaki 20 hasta (bunlardan 17'i folliküler fazdaydı) ile 19 kontrolün (bunların da 11'i folliküler fazdaydı) yaş ortalamaları 40 yaş civarında olup, postmenapozal gruptaki 12 hastanın yaş ortalaması 54 yaş ve 13 kontrolün yaş ortalaması 51 yaşdır (Tablo 1).

Tablo 1 : Hasta ve kontrol gruplarının özellikleri

	PREMENAPOZAL			POSTMENAPOZAL		
	Sayı	Ort. Yaş	Yaş Dağılımı	Sayı	Ort. Yaş	Yaş Dağılımı
Hasta	20	40.35	31 - 50 y	12	54.167	44 - 65 y
Kontrol	19	40.474	26 - 48 y	13	51	46 - 60 y

PRL ve hGH düzeylerinin stresten etkilenmeleri nedeniyle hastalardan 23'üne bir psikiyatri uzmanı tarafından psikiyatrik değerlendirme yapıldı.

Meme kanserinin aktivitesinin değerlendirilmesinde : lokal nüks ya da uzak metastazı bulunanlar aktif, nüks ya da metastazı bulunmayanlar ile sadece aynı tarafta aksiller lenf bezi tutulumu olanlar ise inaktif olarak ele alındı.

Kan örnekleri bir kez ve saat 08 - 11 arasında, 10 cc venöz kan olarak alındı. Serumlar -20°C'de saklandı. Hormon düzeyleri, A.Ü. İbn-i Sina Hastanesi Merkez RİA Laboratuvarında Radioimmünassay yöntemiyle çalışılarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede Khi-kare, Fisher kesin Khi-kare ve yüzdeler arası fark kontrol T-testi yöntemleri kullanıldı.

BULGULAR

Meme kanserinde çeşitli hormonların rolünü araştırmak amacı ile yaptığımız bu çalışmada E₂, Progesteron ve PRL ile ilgili sonuçlar Tablo II'de gösterilmiştir. Premenapozal folliküler fazdaki ortalama E₂ düzeyleri hasta ve kontrol gruplarında normal sınırlar içerisinde olup bu değerlerin istatistiksel olarak yapılan karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu (P>0.05). Premenapozal luteal fazda

Tablo II : Menstruel durumlarına göre hasta ve kontrol gruplarındaki Estradiol (E₂), Progesteron (P) ve Prolaktin (PRL) düzeylerinin karşılaştırılması

	Menstruel Durum (birim)	HASTA		KONTROL		P
		S ^x	ORT ± SE (Dağılım)	S ^x	ORT ± SE (Dağılım)	
E ₂	Premenapozal Folliküler Faz (pg/ml) ^{**}	17	44.23 ± 1.2 (11.3-204.0)	11	46.47 ± 8.22 (13.2-90)	>0.05
	Postmenapoz (pg/ml) ^{***}	12	19.22 ± 1.63 (8.0-26.8)	13	17.08 ± 3.55 (5.3-55.0)	>0.05
P	Premenapozal Folliküler Faz (ng/ml) ^{****}	17	0.69 ± 0.11 (0.16-1.7)	11	1.90 ± 0.56 (0.28-5.0)	<0.05
	Postmenapoz (ng/ml) ^{*****}	12	0.43 ± 0.08 (0.1 - 1.1)	13	1.44 ± 0.76 (0.2 - 10.5)	>0.05
PRL	Premenapoz (ng/ml) ^{*****}	20	3.76 ± 1.63 (3.72-29.58)	19	5.87 ± 1.16 (0.05-15.4)	>0.05
	Postmenapoz (ng/ml) ^{*****}	12	11.11 ± 4.15 (2.49-54.21)	13	2.54 ± 0.86 (0.02-8.98)	<0.05

* S : Sayı (kısaltma)

** Normal değer : 30-50 pg/ml

*** » » : 20-55 pg/ml

**** » » : 0.2-1 ng/ml

***** » » : 0.2-2 ng/ml

***** » » : <15 ng/ml

***** » » : <14 ng/ml

yeterli sayıda hasta ve kontrol bulunmadığından karşılaştırma yapılamadı. Postmenapozal gruptaki ortalama E₂ düzeyleri hasta ve kontrollerde normalin hafifçe altında olup, istatistiksel olarak yapılan karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Premenapozal folliküler fazdaki hastaların ortalama Progesteron düzeyi kontrollere oranla belirgin olarak düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p<0.05). Yeterli sayıda hasta ve kontrol bulunmadığından luteal fazdaki P düzeyi karşılaştırılması yapılamadı. Postmenapozal gruptaki hastaların ortalama Progesteron dü-

zeyinin kontrollere oranla daha düşük olmasına rağmen, istatistiksel olarak yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

Premenapozal gruptaki ortalama PRL düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, hasta grubunda hafifçe daha yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$). Buna karşılık, postmenapozal gruptaki ortalama PRL düzeyleri, yine normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, hasta grubunda belirgin olarak (kontrollerin yaklaşık 4.3 misli) yüksekti. Bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Hasta grubundaki PRL düzeylerini irdelemek amacıyla yaptığımız incelemede : Psikiyatrik muayenesi yapılan 23 hastadan 22'sinde stres faktörü saptanmasına karşılık, sadece 3 kişide PRL yüksek bulundu. Sadece 1 kişide Galaktore anamnezi mevcut olup, halen tedavi almıyordu ve PRL düzeyi normal bulundu. Uygulanan tedaviler ile PRL düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde : son 6 aydır hiçbir tedavi almayan 9 hastanın 1'inde, Cyclophosphamide -Methotrexate-5-Fluorouracil -Prednisolone (CMFP) kombinasyonunu alan 13 hastanın 2'sinde, 5-Fluorouracil (5-FU) içeren diğer kombinasyonları alan 4 hastanın 2'sinde ve Mitoxantrone (Novantrone) uygulanan 2 hastadan 1'inde PRL düzeyleri yüksek bulundu. Orimeten kullanan 2 hastanın PRL düzeyleri normaldi.

Hasta grubunda meme kanserinin aktivitesiyle PRL düzeyleri arasındaki ilişkinin incelenmesinde (Tablo III) : aktif olan gruptaki PRL yüksekliği daha fazla olmasına rağmen, aktif ve inaktif durumdaki meme kanserli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Tablo III : Hasta grubunda meme kanserinin aktivitesine göre PRL değerlerinin dağılımı ($p > 0.05$)

PRL	Aktif		İnaktif	
	Sayı	%	Sayı	%
Normal	14	73.7	12	92.3
Yüksek	5	26.3	1	7.7
Toplam	19	100	13	100

Hormonların menstruel durumla ilişkili olmayan ve ikinci grubunu oluşturan T₃, T₄, TSH, hGH ve beta-HCG ile ilgili bulgularımız Tablo IV'de gösterilmiştir. Ortalama T₃ ve TSH düzeyleri hasta ve

Tablo IV : Hasta ve kontrol gruplarında Triiodotironin (T₃), Tiroksin (T₄), Tiroid Stimüle Edici Hormon (TSH), Human Growth Hormon (hGH), ve Tümör Belirleyici Olan Beta-HCG Düzeylerinin Karşılaştırılması.

	HASTA		KONTROL		P
	Sayı	ORT ± SE (Dağılım)	Sayı	ORT ± SE (Dağılım)	
T ₃ [*] (ng/ml)	32	1.19 ± 0.04 (0.55-1.8)	32	1.39 ± 0.23 (0.31-2.6)	>0.05
T ₄ ^{**} (µg/dl)	32	6.45 ± 0.18 (4.5-9.4)	32	7.73 ± 0.5 (4.6-12.8)	<0.05
TSH ^{***} (µIU/ml)	32	1.9 ± 0.22 (0.2-6.0)	32	1.87 ± 0.36 (0.8-6.2)	>0.05
hGH ^{****} (ng/ml)	32	3.10 ± 0.65 (0.0-15.0)	31	1.41 ± 0.26 (0.2-6.3)	<0.05
Beta-HCG ^{*****} (µIU/ml)	27	2.31 ± 0.58 (0.001-14.9)	31	2.80 ± 0.66 (0.001-19.5)	>0.05

* Normal değer : 0.55-2.5 ng/ml

** » » : 4.5-12 µg/dl

*** » » : 1.0-6.0 µIU/ml

**** » » : 0.0-6.5 ng/ml

***** » » : 0.0-5.0 µIU/ml

kontrol gruplarında yaklaşık aynı düzeylerde olup, istatistiksel olarak değerlendirilmelerinde de farklılık saptanmadı (p>0.05).

Ortalama T₄ düzeyleri normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, hasta grubunda daha düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlıydı (p<0.05).

Ortalama hGH düzeyi hasta grubunda belirgin olarak yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulundu (p<0.05). Human GH düzeyleri hastaların % 12.5'inde (4/32) yüksek iken, kontrol-lerin hepsinde normal sınırlardaydı (Tablo V). Growth Hormon düzeyleri, aynı PRL gibi psikolojik faktörlerden etkilenebilmektedir (29). Bu nedenle hasta grubundaki hGH düzeylerinin, stres faktörü ve PRL düzeyleri ile olan ilişkisini inceledik. Psikiyatrik muayene ile stres

faktörü saptanan 22 hastadan sadece 3'ünde hGH düzeyleri yüksekti ve bunların PRL düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Ciddi psikolojik sorunları olan ve PRL yüksekliği saptanan diğer 3 hastada ise hGH düzeyleri normal sınırlardaydı. Sadece bir hastada hem PRL, hem de hGH düzeyleri yüksek bulundu. Ancak bu hastanın psikiyatrik değerlendirilmesi yapılamamıştı.

Bir tümör belirleyici olan beta-HCG'in ortalama düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında farklılık göstermiyordu ($p > 0.05$). (Tablo IV). Hasta grubunda meme kanserinin aktivitesiyle beta-HCG düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesinde, inaktif durumdaki hastalarda daha fazla oranda yüksek değerler saptandı. İstatistiksel olarak ise anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Tablo VI).

Tablo V : Hasta ve kontrol gruplarında hGH düzeylerinin karşılaştırılması

hGH	Aktif		İnaktif	
	Sayı	%	Sayı	%
Normal	28	87.5	31	100
Yüksek	4	12.5	0	0
Toplam	32	100	31	100

Tablo VI : Hasta grubunda meme kanserinin aktivitesine göre Beta-HCG değerlerinin dağılımı ($p > 0.05$)

Beta-HCG	Aktif		İnaktif	
	Sayı	%	Sayı	%
Normal	14	93.3	10	83.3
Yüksek	1	6.7	2	16.7
Toplam	15	100	12	100

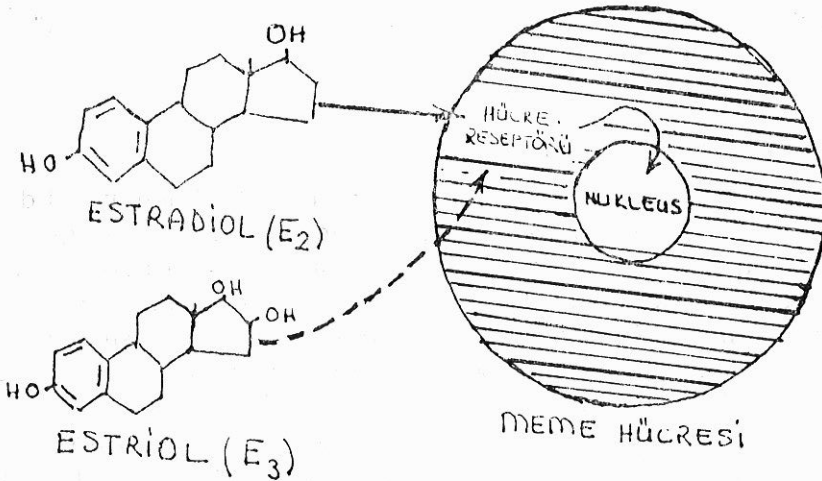
TARTIŞMA

Çalışmamızın ilk grubunu oluşturan E_2 , Progesteron ve PRL konusunda yapılan bazı çalışmalarda bizim sonuçlarımıza benzer sonuçlar elde edilmiştir. Mc Fadyen ve arkadaşları (1976), postmenapozal meme kanserli hastalarda E_2 ve PRL düzeylerinin normal olduğunu bildirmişlerdir (20). Hill ve arkadaşları (1977), premenapozal meme kanserli batılı kadınlarda plazma E_2 düzeylerinin normallere göre farklı

olmadığını, buna karşılık Japon kadınlarında E_2 düzeylerinin normal-
lere göre düşük olduğunu bildirmişlerdir (8). Bulbrook ve arkadaşları
(1978), premenapozal grupta folliküler fazda E_2 ve Progesteron dü-
zeylerinin kontrollere göre daha düşük olduğunu, luteal fazda ve
postmenapozal grupta E_2 ve Progesteronun normallere göre farklılık
göstermediğini saptamışlardır. Wysowski ve arkadaşları (1987), bir
çalışmalarında premenapozal folliküler ve luteal faz grupları ile
postmenapozal gruptaki meme kanserli hastalarda E_2 ve Progesteron
düzeylerinin normallerden farklı olmadığını bildirmişlerdir (38).

Hormonların etki mekanizmalarını açıklayabilmek amacıyla ba-
zı hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlardan birisi, ilk olarak 1969 yılın-
da Lemon tarafından ortaya atılan ve daha sonra Cole ve Mac Mahon
tarafından (1969) modifiye edilen «Estriol Hipotezi» dir (Şekil 1) (11,
38). Buna göre Estriol (E_3), meme dokusundaki bağlanma yerlerinde
 E_2 ile etkin rekabete girer. Estriolün, Estron (E_1) ve Estradiol
oranının düşük olması meme kanseri riskini artırmaktadır (11,18,26).
Bu görüş, yapılan diğer çalışmalarla da desteklenmiştir. Bu arada, sı-
çanlarda yapılan deneysel çalışmalarda, diğer östrojenler gibi E_3 'ün
de karsinojenik olabileceği ileri sürülmüştür (12).

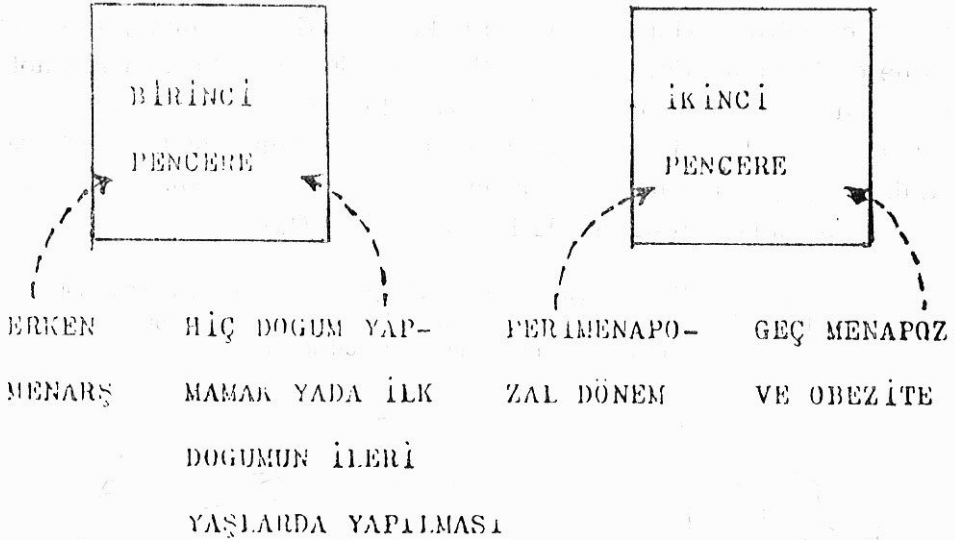
Şekil 1 : «Estriol Hipotezi»nin şematik olarak açıklanması. Buna göre Estradiol
ve Estriol hücredeki bağlanma yerlerinde etkin bir rekabete girerek
meme kanseri gelişme şansını etkilerler.



Vermeulen ve Santen'in meme kanserli dokudaki E₂ düzeyleri ile ilgili olarak yaptıkları çalışmalarda, meme dokusundaki Estradiolün plazmadaki Estradiole oranının oldukça yüksek (11-12 misli) olduğu gösterilmiştir (3).

Bir diğer hipotez Korenman tarafından 1980 yılında ortaya atılan «Östrojen Pencere Hiyotezi» dir (Şekil 2) (6,13,22,34). Bu hiyoteze göre : östrojen aktivitesinin tek başına olduğu puberte ve menarştan hemen sonraki dönem ile perimenapozal dönem östrojen pencereleri olarak yorumlanmaktadır. Erken menarş ilk pencerenin erken açılması olup, hiç doğum yapmamak ya da ilk doğumun ileri yaşta yapıl-

Şekil 2 : Korenman'ın Östrojen Pencere Hiyotezinin şematik olarak gösterilmesi.



ması bu pencerenin geç kapanmasına yol açar. Perimenapozal dönem ikinci pencerenin açık olması olup, geç menopoz ve obezite gibi diğer faktörler bu pencerenin açık kalma süresini uzatır. Çevredeki karsinogenlere maruz kalma süresi ne kadar uzarsa meme kanseri riski de o kadar artmaktadır. Korenman'ın hiyotezine göre normal östrojen stimülasyonu ve progesteron sekresyonunun azalması ile karakterize luteal yetersizlik meme kanserinin asıl epidemiyolojik özelliklerini açıklayabilir. Bu hiyotezin altında yatan düşünceye göre progesteron meme epiteli üzerine bir anti-östrojen olarak etki etmektedir (6). Bizim çalışmamızda östrojen düzeylerinin belirgin bir farklılık göster-

memesine rağmen, progesteron düzeylerinin özellikle premenapozal grupta anlamlı olarak düşük bulunması Korenman'ın hipotezini desteklemektedir. Progesteronun düşük olması, östrojen hakimiyetine ve böylece de meme kanseri gelişmesine yol açmaktadır.

Cowan ve arkadaşları (1981) ile Gonzales (1983), anovulatuvar siklusların meme kanserini 1.5-5.4 misli oranında arttırdığını bildirmişlerdir (34). Buna karşılık meme dokusundaki mitotik aktivitenin luteal fazda pik yapması nedeniyle progesteronun meme kanseri riskinin artmasında önemli bir faktör olabileceği de ileri sürülmüş ve bu görüşü destekleyen çalışmalar bildirilmiştir (6,26).

Prolaktinin hayvan deneylerinde meme kanserine yol açtığı kesin olarak gösterilmiş olmakla birlikte, insanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bu çelişkili sonuçların en önemli nedenleri : prolaktinin günlük salınımının fluktüasyonlar göstermesi, fizik ve mental stresler ile kullanılan bazı ilaçların, alkol ve yağlı diyetin PRL düzeylerini etkilemesidir (12,25,32). Prolaktin meme dokusunun gelişme ve fonksiyonunu başlıca etkileyen hormon olup (12), östrojenle birlikte meme epitelini direkt olarak etkiler (26). Meme kanseri gelişen kadınlarda daha önceleri intermittent olarak PRL düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (16). Radiomünassay yöntemiyle ölçülen PRL düzeylerinin, prolaktinin heterojen yapısı nedeniyle, biolojik aktivitesini tam olarak yansıtmadığı da ileri sürülmüştür. Love ve Rose (1985), bir çalışmalarında, ailevi meme kanseri hikayesi olan sekiz kadında bioaktif PRL düzeylerinin, RIA ile ölçülen değerlere göre 15 misli arttığını bildirmişlerdir (15).

Bu çalışmamızda, postmenapozal meme kanserli kadınlarda PRL düzeylerinin yükseldiğini saptadık. Aynı şekilde : Rolandi ve arkadaşları (1974) (27), Hill ve arkadaşları (1976) (7), Rose ve Pruitt (1981) (28) ve İçli (1988) (10) de postmenapozal meme kanserli hastalarda PRL düzeylerinin yükseldiğini göstermişlerdir. Buna karşılık, bazı çalışmalarda premenapozal meme kanserli hastalarda ve bunların birinci dereceden akrabalarında PRL düzeyleri yüksek bulunurken, bazı çalışmalarda ise gerek premenapozal gerekse postmenapozal gruplarda normallerden farklı sonuçlar saptanmamıştır (2,7,14,17,25,27,34).

Yapılan bazı çalışmalarda kemoterapötik ilaçların hormon düzeylerini etkileyebileceği gösterilmiştir. Kuo ve arkadaşları (1975), Methotrexate'in PRL düzeylerini düşürdüğünü (4), Dnistrian ve arkadaşları (1985), CMFP tedavisi alan premenapozal ve postmenapozal meme kanserli hastalarda ovarian ve adrenal supresyonlara bağlı östrojen ve androjen sekresyonlarının azaldığını (5) bildirmişlerdir. Meme kanserli hasta grubumuzda E₂ düzeylerinin beklenen yükseklikte çıkmaması, belki uygulanan kemoterapilerin etkisine bağlı olabilir. Ancak PRL düzeyleri üzerine kemoterapi ve stres faktörlerinin etkilerini elimizdeki veriler ile değerlendirmemiz zordur.

Sonuç olarak, prolaktinin özellikle postmenapozal grup için anlamlı olmakla birlikte, pre ve postmenapozal meme kanserleri hastalarımız için önemli bir hormon olduğunu belirtebiliriz. Buna karşılık, meme kanseri aktivitesiyle PRL ilişkisinde, aktif olan grupta PRL yüksekliği daha fazla olmasına karşılık, muhtemelen gruplara düşen hasta sayısının azlığından ötürü, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p > 0.05).

Diğer hormonlar gibi tiroid hormonlarının da meme kanseri patogenezindeki rolleri henüz açıklık kazanmamıştır. Tiroid hormonlarının meme dokusunda östrojenlerin proliferatif etkilerini antagonize ettiği ileri sürülmüştür (21,37). Hipertiroidizmin, seks steroidlerinin globuline bağlanmasını arttırarak meme dokusunda östrojen aktivitesini düşürme yoluyla ya da E₁ ve E₂'ün zayıf östrojenlere dönüşümünü arttırarak meme kanseri gelişiminde koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (37). Buna karşılık belirgin ya da subklinik hipotiroidide meme epitelinin östrojenler, PRL ve karsinojenlere hassasiyetinin arttığı ileri sürülmüştür (12,21,37).

Ayrıca, hipotiroidide yükselen kolesterol düzeylerinin de meme kanseri gelişimine yol açabileceği bildirilmiştir (37). Epidemiyolojik çalışmalarda, endemik guatr bölgelerinde meme kanseri insidans ve mortalitesinin daha yüksek olduğu (9,21,33), çeşitli tiroid hastalıklarına meme kanserli hastalarda daha sık oranda rastlandığı ileri sürülmüştür (1,9,21,33). Bizim bir çalışmamızda meme kanserli hastalarımızda % 36 (28/78) oranında tiroid hastalığı (diffüz ya da nodüler guatr) bulunduğunu, kontrol grubunda ise % 14 (10/73) oranında olduğunu ve bu farkın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu saptadık (p < 0.01).

Bu çalışmada, hasta grubunda ortalama T₃, T₄ ve TSH düzeyleri normal sınırlar içerisinde olup, T₄ düzeyi kontrollere oranla hafifçe düşüktür. TSH normal sınırlarda olduğundan subklinik de olsa hipotiroidi durumu söz konusu değildir. Bu nedenle tiroid hormonlarının tek başına değil de, tiroid hastalıkları ve östrojen ile PRL gibi diğer hormonlarla birlikte meme kanseri etyopatogenezinde etkili olabileceğini belirtebiliriz.

Growth Hormon konusundaki çalışmalar daha çok hayvan deneyleri ve hücre düzeyindeki çalışmalar şeklindedir. İnsan meme kanserindeki etkileri konusunda yapılmış fazla bir çalışma yoktur. Doku kültüründe yapılan bir çalışmada, farmakolojik düzeylerdeki hGH'un meme kanseri hücrelerinin çoğalmasında belirgin bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (19). Meme tümöründe laktojenik reseptörlerin aktivasyonu hGH sekresyonunda artışa yol açabilir (15). Murphy ve arkadaşları (1984), doku kültürlerinde hGH ve prolaktinin laktojenik reseptöre bağlanmak üzere kompetisyona girdiklerini ve growth hormonun, laktojenik reseptörün downregulasyonunu sağlamada daha etkili olduğunu, bu nedenle de meme kanserinin patogenezi, gelişmesi ve metastaz yapmasında önemli olabileceğini bildirmişlerdir (23,24). Benzer görüşleri Shiu ve Paterson (1984) da ileri sürmüşlerdir (23). Emerman ve arkadaşları (1985), 42 meme kanserli hastanın % 40'ında hGH düzeylerinin arttığını ve PRL reseptörlerine bağlandığını göstermişlerdir (15). Bizim çalışmamızda da 32 hastanın % 12.5'inde (4/32) normalden yüksek hGH düzeyleri saptadık. Buna karşılık kontrollerin hepsinde hGH düzeyleri normaldi. İçli (1988), meme kanserlileri de içeren bir grup kanserli hastada bazal GH düzeylerinin normal olmasına karşılık, TRH stimülasyon testi yapılan ve dördü meme kanserli olan hastalardan, makroskopik tümör bulguları olan üçünde GH yanıtının arttığını bildirmiştir (10).

Prolaktin gibi growth hormon düzeylerinin de psikolojik faktörlerden etkilendiği yapılan çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Ancak strese maruz kalan kişilerde öncelikle Kortizol ve Katekolamin düzeylerinde artış görülürken, hGH ve PRL yanıtları; hem bireysel farklılıklar göstermekte, hem de kortizol ve katekolaminlere göre daha fazla uyarı gerektirmektedir. Ayrıca hGH ve PRL'in epizodik olarak sekrete edilmeleri strese verilen yanıtı değerlendirmeyi güçleştir-

mektedir (29). Bizim çalışmamızda, psikiyatrik değerlendirme yapılan hastalarda stres faktörü ve çeşitli psikiyatrik bozukluklar % 96 (22/23) oranında saptanmasına rağmen PRL ve hGH yüksekliklerinin farklı kişilerde saptanmış olması, bu hormonlardaki yüksekliklerin sadece stres faktörü ile açıklanabilmesini güçleştirmektedir.

Growth hormon ile ilgili bulgularımız, diğer çalışmalarla birlikte ele alındığında, hGH'un meme kanseri etyopatogenezinde önemli bir hormon olduğunu düşündürmektedir. Daha geniş kapsamlı çalışmalarla bu durum daha da belirginlik kazanacaktır.

Son olarak, bir tümör belirleyici olarak kabul edilen beta-HCG (human chorionic gonadotrophin)'den bahsetmek istiyoruz. Yapılan çeşitli çalışmalarda, meme kanserli hastaların % 9-13'ünde HCG düzeylerinin yükseldiği (30,31,35,36) ve bir çalışmada da beta-HCG'in meme kanserli hastalarda % 17 oranında yüksek bulunduğu bildirilmiştir (31). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda % 11.1 oranında yüksek beta-HCG düzeyleri saptadık. Ancak sağlıklı olan ve gebeliği bulunmayan kontrol grubunda da % 9.7 oranında bir yükselme saptadık. İstatistiksel olarak da anlamlı farklılık saptanmadığı için ($p > 0.05$), bu yükseklikler anlamlı kabul edilmedi. Hastalığın aktivitesine göre yapılan karşılaştırmada, beklenenin tersine inaktif grupta beta-HCG düzeyleri daha yüksek bulundu (% 6.7'e karşılık % 16.7). Bu nedenle beta-HCG'in bizim hasta grubumuz için, gerek meme kanserinin varlığı gerekse aktivitesinin değerlendirilmesinde önemli bir tümör belirleyici olmadığını belirtebiliriz.

Sonuç olarak : çalışmamızın ışığı altında meme kanserinin etyopatogenezinde östrojen, progesteron, PRL ve hGH'un oldukça önemli hormonlar olduğunu kabul ediyoruz. Buna göre, meme kanseri tedavisinde, E_2 , PRL ve hGH düzeylerini düşürmeye ve progesteron düzeylerini yükseltmeye yönelik tedavi yöntemlerinin prospektif olarak araştırılması düşünülebilir .

ÖZET

Meme kanserinin gelişmesinde endokrin faktörlerin rolü tartışmalıdır. Bu çalışmada meme kanserli hasta ve sağlıklı kontrol gruplarında karşılaştırmalı olarak E_2 , Progesteron, PRL, T_3 , T_4 , TSH, hGH ve tümör belirleyici olarak beta-HCG düzeyleri incelenmiştir. Sonuç

olarak; postmenapozal grupta PRL, premenapozal folliküler fazda progesteron ile T₄ ve hGH düzeylerinin hasta ve kontrol gruplarındaki karşılaştırılmalarında anlamlı farklılıklar ($p < 0.05$) saptanırken, premenapozal grupta PRL, pre ve postmenapozal E₂, postmenapozal progesteron ile T₃, TSH ve beta-HCG düzeylerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır ($p > 0.05$). Ayrıca hasta grubunda PRL ve beta-HCG düzeylerinde hastalığın aktivitesine göre anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

SUMMARY

The role of hormones in breast cancer

The role of endocrine factors in breast cancer development is not clear. In this study, we examined the comparative levels of E₂, Progesterone, PRL, T₃, T₄, TSH, hGH and beta-HCG as a tumor marker, in breast cancer patients and in a healthy control group. Higher serum PRL levels were discovered in postmenopausal patients when compared to the control group ($p < 0.05$). Likewise, in premenopausal patients, Progesterone levels at follicular phase and T₄ and hGH levels were significantly different than the control group ($p < 0.05$). However, E₂ levels at pre and postmenopausal patients, P levels in postmenopausal patients, T₃, TSH and Beta-HCG levels were similar to those of the control group. Furthermore, the PRL and Beta-HCG levels failed to show a correlation with the disease activity.

KAYNAKLAR

1. Backwinkel K Jackson AS : Some features of breast cancer and thyroid deficiency. *Cancer* : 1174 - 1176, 1964.
2. Boyns AR Cole EN Griffiths K et al : Plasma Prolactin in breast cancer. *Europ J Cancer* 9 : 99-102, 1973.
3. Bulbrook, RD : Endocrine aspects of breast and prostatic cancer : an overview. *Cancer Surveys* 5 : 435-445, 1986.

4. Di Renzo GF Schettini G and Preziosi P : Effects of some antineoplastic agents on plasma levels of corticosterone, prolactin and thyroid stimulating hormone. Arch Int Pharmacodyn 230 : 324-329, 1977.
5. Dnistrian AM Greenberg EJ Dillon HJ et al : Chemohormonal therapy and endocrine function in breast cancer patients. Cancer 56 : 63-70, 1985.
6. Henderson BE Ross RK et al : Do regular ovulatory cycles increase breast cancer risk?. Cancer 56 : 1206-1208, 1985.
7. Henderson BE Ross RK Pike MC Casagrande JT : Endogenous hormones as a major factor in human cancer. Cancer Research 42 : 3232-3239, 1982.
8. Hill P Chan P et al : Diet and endocrine-related cancer. Cancer 39 : 1820-1826, 1977.
9. Humphrey LJ and Swerdlow M : The relationship of breast disease to thyroid disease. Cancer : 1170-1173, 1964.
10. İçli F : Kanserli hastalarda prolaktin. Ankara Tıp Bülteni 10 : 77-92, 1988.
11. Jones LA Ota DM et al : Bioavailability of estradiol as a marker for breast cancer risk assessment. Cancer Res 47 : 5224-5229, 1987.
12. Kirschner MA : The role of hormones in the etiology of human breast cancer. Cancer 39 : 2716-2726, 1971.
13. Korenman SG : The endocrinology of breast cancer. Cancer 46 (4 suppl) : 874-878, 1980.
14. Kwa HG De Jong-Bakker M Engelsman E Cleton FJ : Plasma prolactin in human breast cancer. Lancet : 433-434, 1974.
15. L'Hermite M L'Hermite-Daleriaux M : Prolactin and breast cancer. Eur J Cancer Clin Oncol 24 : 955-958, 1988.
16. Lipsett MB : Hormones, medications and cancer .Cancer 51 (12 suppl) : 2424-2429, 1983.
17. Lynch HT Harris RE et al : Endocrine profile in a patient with familial breast cancer : a case-control study. Cancer 44 : 1860-1869, 1979.
18. Mac Mahon B Cole P and Brown J : Etiology of human breast cancer : a review. J Natl Cancer Inst 50 : 21-42, 1973.

19. Malarkey WB Kennedy M Allred LE Milo G : Physiological concentrations of prolactin can promote the growth of human breast tumor cells in culture. *J Clin Endoc Metab* 56 : 673-677, 1983.
20. Mc Fadyen, TJ Forrest APM et al : Circulating hormone concentrations in women with breast cancer. *Lancet* : 1100-1102, 1976.
21. Mitra T Hayward JL : Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in breast cancer. *Lancet* : 885-888, 1974.
22. Modan B : Epidemiology of breast cancer. *Israel J Med Sci* 17 : 804-809, 1981.
23. Murphy LJ Murphy LC et al : Modulation of lactogenic receptors by progestins in cultured human breast cancer cells. *J Clin Endoc Metab* 62 : 280-287, 1986.
24. Murphy LJ Vrhovsek E Sutherland RL Lazarus L : Growth hormone binding to cultured human breast cancer cells. *J Clin Endoc Metab* 58 : 149-156, 1984.
25. Nagasawa H : Prolactin and human breast cancer : a review *Eur J Cancer* 15 : 267-279, 1979.
26. Pike MC and Ross RK : Breast cancer. *Brit Med Bull* 40 : 351-354, 1984.
27. Rolandi E Barreca T et al : Plasma prolactin in breast cancer. *Lancet* 845-846, 1974.
28. Rose DP Pruitt BT : Plasma prolactin levels in patients with breast cancer. *Cancer* 48 : 2687-2791, 1981.
29. Rose Robert M : Psychoendocrinology. *Williams Textbook of Endocrinology*, seventh edition : 653-681, 1985.
30. Sheth NA Suraiya JN Ranadive KJ Sheth AR : Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by human breast tumors. *Br J Cancer* 30 : 566-570, 1974.
31. Sheth NA Suraiya JN Sheth AR Ranadive KJ Jussawalla DJ : Ectopic production of human placental lactogen by human breast tumours. *Cancer* 39 : 1693-1699, 1977.
32. Smithline F Sherman L Kolodny HD : Prolactin and breast carcinoma *New Eng J Med* 292 : 784-791, 1975.
33. Stadel BV : Dietary iodine and risk of breast, endometrial and ovarian cancer. *Lancet* : 890-891, 1976.

34. Thomas DB : Do hormones cause breast cancer . Cancer 53 : 595-604, 1984.
35. Tormey DC Waalkes TP Simon RM : Biological markers in breast carcinoma, Clinical correlations with human chorionic gonadotrophin. Cancer 39 : 2391,2396, 1977.
36. Tormey DC Waalkes TP et al : Biological markers in breast carcinoma, incidence of abnormalities of CEA, HCG, Three polyamines and three minor nucleosides. Cancer 35 : 1095-1100, 1975.
37. Vorherr H : Thyroid function in benign and malignant breast disease. Eur J Cancer Clin Oncol 23 : 255-257, 1987.
38. Wysowski DK Comstock GW Belsing KJ Jau HL : Sex hormone levels in serum in relation to the development of breast cancer. Am J Epid 125 : 791-799, 1987.

MEME TÜMÖRLERİNİN TANISINDA İNCE İĞNE ASPIRASYONUNUN DEĞERİ

Bülent Mızrak*

Cemil Ekinci*

Meme karsinomu, kadınlarda en sık gözlenen tümörlerin başında gelmektedir (2). Klinik muayene ve mammografi tek başlarına veya birlikte uygulandıklarında bile, tüm malign meme lezyonlarına tanı vermeye yetmemektedir (3). Bu nedenle klasik olarak solid meme lezyonlarından açık biyopsi alınarak teşhis edilmesi yoluna gidilmektedir. Ya da anestezi verilmiş bir hastadan alınan biyopsinin dondurulmuş hızlı kesit (frozen section) yöntemiyle tanı verilmesi beklenmektedir. Bu durumların her ikisinde de hastaya belirli bir psikolojik ve mali yük yüklenmesinin yanısıra oldukça travmatik bir işlem uygulanmaktadır (3,15).

İnce iğne aspirasyonu (İİA) günümüzde çeşitli organların yer kaplayan lezyonlarının tanısında kullanılmaktadır (1,5,10,12,16,18). İİA 1920'lerde uygulanmış olmasına rağmen 1950'li yıllara kadar geniş bir kullanım alanı bulamamış ve bundan sonra da özellikle İskandinav ülkeleri başta olmak üzere yaygın bir şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Bu yöntemi uygulayan ülkelerdeki araştırmacıların yayınları incelendiğinde, meme lezyonlarından yapılan aspirasyonların başta geldiği görülmektedir (3,5,7,9,11,17,19,20). Son yıllarda yurdu-muzda da bazı merkezlerde uygulanan bu yöntem, ne yazık ki henüz geniş kabul görmemiştir. Ancak yakın gelecekte, hem erken tanıda, hem de tedavinin değerlendirilmesi ve nükslerin saptanmasında primer bir rol oynayacaktır. İİA, kendi verilerimize göre halen tiroid ve lenf bezi ile karaciğer başta olmak üzere gastrointestinal sistemde daha sık olarak uygulanmaktadır (4). Bu durum aspirasyon yöntemine ilgi gösteren kliniklerin farklılığı ve klinik hekimlerin yöntemine güveni sonucu olabilir. Öte yandan dış literatürler incelendiğinde yüksek doğruluk oranlarının elde edildiği saptanmaktadır (5,14,15,19). Özel-

* A.Ü.T.F. Klinik Sitoloji Bilim Dalı Uzmanı.

* A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

likle yöntemin sitopatolog tarafından uygulanması durumunda kesin sonuca ulaşmak daha kolay olmaktadır (3,13). Gene bu sonuçların incelenmesinde, yıllarla artan deneyimle birlikte kesin tanıların daha yüksek oranda verildiği dikkati çekmektedir.

Bu çalışmada 1983 - 1989 yılları arasında incelenen 262 adet meme İİAna verilen tanıları ile mevcut olanların doku ve klinik takipleri sunularak sonuçlar tartışılmakta, benign ve malign lezyonlardaki sitolojik özellikler tanıtılmakta ve literatür verileri ile birlikte değerlendirilmektedir. Bu şekilde konuyla ilgili hekimlerin yöntemine daha fazla ilgi göstermeleri amaçlanmaktadır.

MATERYAL VE METOD

A.Ü.T.F. Patoloji Anabilim Dalına 1983 - 1989 yılları arasında gelen, memeye ait 147 aspirasyon materyali ile Klinik Sitoloji bilim dalına 1988 - 1989 (Şubat ayına kadar) tarihlerinde gelen 115 meme aspirasyonu değerlendirilmiştir. Toplam 262 vakadan yetersiz olarak tanımlanan 27 adedi çalışma dışı bırakılmıştır. Vakaların büyük bir kısmı klinikte aspire edilerek yollanmıştır. Bunlardan yetersiz materyal alınmış olanların bir kısmında tekrarlanan aspirasyonlar yanı sıra ilk aspirasyonu da tarafımızdan uygulananlar azınlıkta kalmaktadır.

Aspirasyon tekniği : Hasta oturtulup lezyon belirgin hale getirilir, işlem hastaya açıklanır, iğne sokulacak yer enjeksiyonlardaki gibi hazırlanır. Serbest kalan elle memedeki kitle sıkıca kavranır. Diğer elle, 20 cc.lik bir enjektöre takılı 21 gauge iğne kitleye sokulur, iğne doku içinde ileri-geri oynatılır ve vakum yapılır, emme işlemi bitirdikten sonra iğne çıkartılır. İğne enjektörden ayrılıp piston geri çekilir ve iğne tekrar takılarak temiz bir lam üstüne materyal püskürtülür, diğer bir lamlarla ezmeksizin yayılır lamlar havada kurutulur. Kurumuş olan lamlar May-Grünwald-Giemsma tekniği ile boyandıktan sonra mikroskopla değerlendirilir.

SONUÇLAR

Toplam 262 aspirasyon materyalinden 27'si yetersiz bulunarak çalışma dışı bırakılmıştır. Aspirasyonlara verilen tanıları ve mevcut olanların doku kesitleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Class V tanısı verilen vakaların 9'unda aspirasyon, nüksü saptamak için uygulanmıştır. Class V tanısı verilen vakaların spesifik tiplere göre dağılımı Tablo 2'de

Tablo I : Meme aspirasyonlarında verilen tanıların dağılımı.

Verilen Tanı	Vaka Sayısı	Dokusu Olanlar
Class V	57	24
Class IV	3	1
Class III	2	2
Class II/Fibroplastik h	87	5
Fibroadenom	43	4
Jinekomasti	7	0
Mastitis - Yağ nekrozu	15	2
Class I	21	0
Toplam	235	38

Tablo II : Class V tanısı verilen malignite vakalarının dağılımı.

İnfiltratif duktal karsinom	47*
Lobüler karsinom	2
Apokrin karsinom	3
Medüller karsinom	2
Kolloid karsinom	1
Malign melanom	1
Anjiosarkom	1
Toplam	57

* Vakaların 9'u nüksü saptamak için yapılmıştır.

gösterilmiştir. Class IV tanısı verilen vakalarda tümöral hücreler dejenere görünümde olup kesin sonuca varılamamıştır. Class III tanısı verilen vakaların birinde malignite kriterleri taşıyan çok az hücre bulunmaktaydı, hastaya ait doku kesitlerinde ise infiltratif duktal ca tesbit edilmiştir. Class III denilen diğer vakada cystosarcoma phylloides düşünülmüş ve doku kesitlerinde de bu tanı doğrulanmıştır. Class V denilen vakalardan birinde frozen section'da hazırlanan imprint ve kesitlerde de tümör izlenmesine rağmen parafin kesitlerinde tümör saptanamamıştır. Öte yandan iki aspirasyon Class II olarak rapor edilmiş, ancak klinik ve doku takibinden sonra karsinom saptanmıştır. Bu durumda sensitivite hesaplanacak olursa,

$$\text{sensitivite} = \frac{\text{pozitif}}{\text{pozitif} + \text{false negatif}} \times 100 = \frac{57}{57+2} \times 100 = \% 96.6$$

Seride false pozitif vaka bulunmadığı için

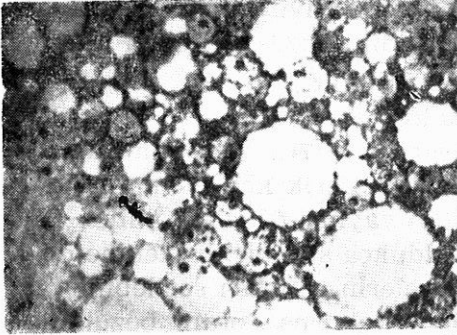
$$\text{spesifite} = \frac{\text{negatif}}{\text{negatif} + \text{false pozitif}} \times 100 = \% 100$$

SİTOLOJİK BULGULAR

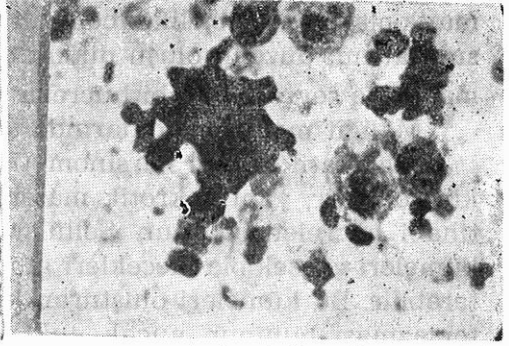
Benign meme lezyonlarında sitolojik görünüm.

Mastitis : Yaymada esas olarak lökosit, lenfosit ve histiosit karakterinde iltihabi hücrelerin tabloya egemen oldukları izlenir, arada daha az miktarda olmak üzere benign karakterde epitel hücre kümeleri bulunur. Yayma hücreden zengindir, zeminde hafif bazofilik boyanan proteinöz nekrotik materyal bulunabilir. Yağ nekrozu (Resim 1) bütün yayma zeminine hakim olan bazofilik proteinöz materyal içinde kırıntılar arasında esas olarak makrofajlar izlenir, bunlar tek tek veya küçük gruplar halinde bulunur, sitoplazmaları köpüksü bir görünüme sahiptir. Makrofajlar yanısıra nötrofil lökositlerden zengin iltihabi hücre infiltrasyonu dikkati çeker. Memenin kendi epitelial elemanları ise siluet halinde izlenir ve nekrobiotik görünüme sahiptir.

Fibrokistik hastalık : Yaymalar genel olarak fazla sellüler bir görünüme sahip değildir. Epitelial hücre kümeleri küçük ve seyrek. Zeminde hafif bazofilik boyanan materyal vardır, bunun içinde bazıları köpük hücresi görünümünde makrofajlarla lenfositler halinde iltihabi hücreler izlenir (Resim 2). Epitel hücre kümeleri incelendiğinde, normal duktus epitel hücrelerine benzeyen, normokromatik nukleuslu, dar sitoplazmalı ve küçük hücrelerin oluşturduğu sıkı hücre kümeleri olduğu görülür. Bu kümelerin dışında, dokudaki apokrin hücre metaplasisine karşılık gelecek şekilde, tek tek duran veya gevşek kümeler oluşturan, geniş, granüle sitoplazmalı ve eksantrik nukleuslu hücreler de bulunabilir.

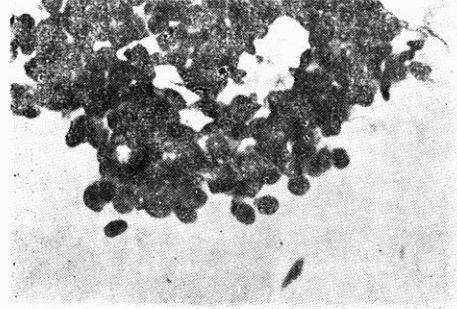


Resim 1 : Yağ nekrozunda nekrotik kırıntılı zemin içinde bol miktarda köpüksü sitoplazmalı makrofajlar ve nekrobiyotik hücreler (X 100, May-Grünwald-Giemsma)

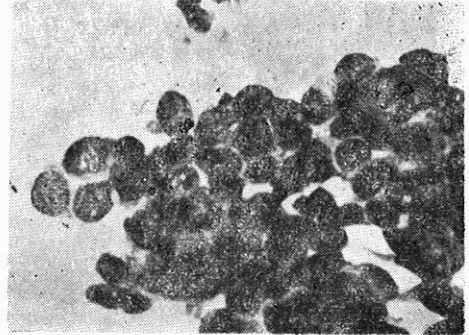


Resim 2 : Fibrokistik hastalıkta proteinöz zemin içinde köpüksü sitoplazmalı makrofajlar ve sıkı bir küme halinde olup detayı izlenemeyen epitel hücreleri (x 250, MGG)

Fibroadenom (Resim 3 ve 4) : Yaymalarda genel olarak zeminin temiz olduğu dikkati çeker. Üniform görünümde hücrelerin oluşturduğu kümeler tabloya hakimdir. Bu kümelerdeki hücreler küçük ve



Resim 3 : Fibroadenomda temiz bir zeminde yer alan sıkı epitel hücre kümesi görülüyor. Hücreler bu büyütmede de üniform olarak saptanıyor (x 250, MGG)



Resim 4 : Fibroadenomda aynı hücre kümesinin daha büyük büyütmede görünüşü. Dar sitoplazmalı bu hücrelerin üniform yapıda olduğu dikkat çekicidir (x 400, MGG)

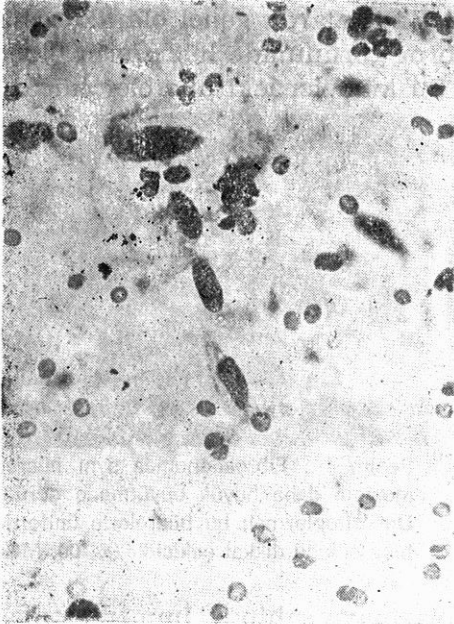
üniform boyutta olup dar bir sitoplazmaya sahiptir. İmmersiyonla incelendiğinde homojen dağılımlı kromatin içerdiği görülür. Bu kümelerin küçük büyütmede dallanmalar oluşturduğu saptanır. Arada bipolar görünümde ve sitoplazmaları izlenmeyen çıplak nukleuslar bulunur. Ayrıca seyrek olarak makrofajlar da izlenir.

Sistosarkoma filloides, benign (Resim 5) : Füüziform görünümde uzantılı sitoplazmalı hücrelerin tabloya hakim olduğu görülür, bu hücrelerin gene oval ve uzantılı nukleusları vardır. Nukleuslar hiperkro-

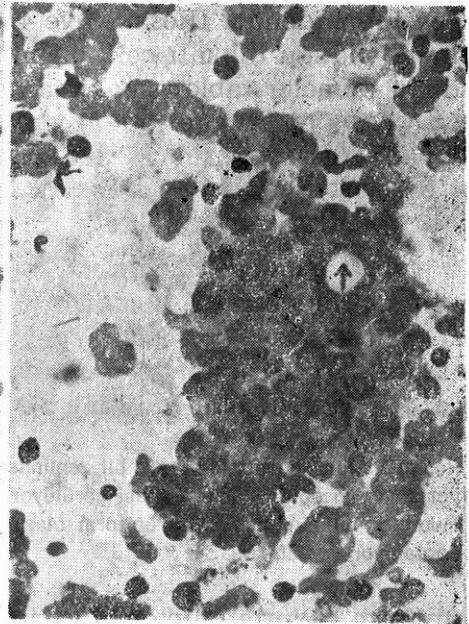
matik olabilmekle birlikte belirgin mitotik aktivite olmayışı ve nukleus sınırlarının düzenli oluşu dikkat çekicidir. Arada epitelyal hücre kümeleri ve seyrek iltihabi hücreler bulunabilir.

Malign meme lezyonlarında sitolojik görünüm :

İnfiltratif duktal karsinom (Resim 6 ve 7) : Yaymalarda zemin kirli olabilir, yani nekrotik materyal, periferik kan elemanları ve iltihabi hücreler bulunur. Sellüler bir yayma izlenimi alınır. Hücre kümeleri gevşek olabilecekleri gibi oldukça sıkı bir dizelenme de gösterebilir. Bu kümeleri oluşturan hücrelerin sınırları seçilebilir bir sitoplazması bulunur, ancak nukleus/sitoplazma oranı bozulmuştur. Nukleuslar genellikle oval veya yuvarlaktır. İmmersiyon objektifinde nukleus sınırlarının düzensiz olduğu ve kromatinin kaba dağılım gösterdiği saptanır. Bazı vakalarda nukleol bulunabilir. Yaymada mitotik figürler de gözlenebilir.



Resim 5 : Benign tip sistosarkoma filloides-te üniform görünümde, oval ve uzantılı sitoplazmalı, füziform nukleuslu hücreler izleniyor (250x, MGG)

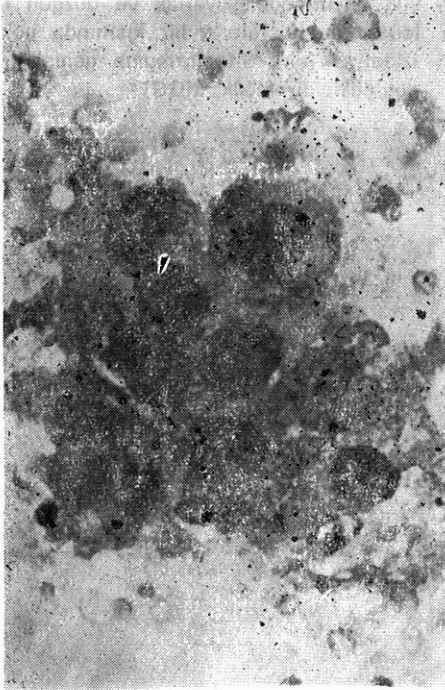


Resim 6 : İnfiltratif duktal karsinomda nisbeten geniş sitoplazmalı tümör hücre kümesi görülüyor .Bir kenarda lümene benzer yapı bulunmaktadır (ok) (250x, MGG)

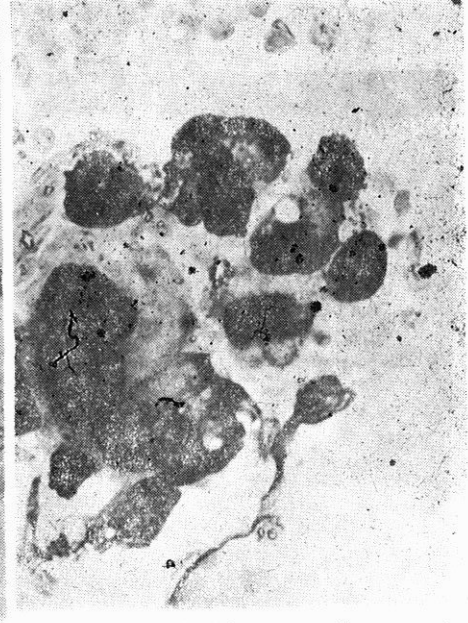
Kolloid karsinoma (Resim 8) : Zeminde amorf karakterde ve May-Grünvald-Giemsma ile mor-mavi boyanan bir materyal bulunur. Bu zeminde yer alan hücreler oldukça monotondur, normal duktus hücre-

lerinden büyük olan bu hücreler herhangi bir organizasyon göstermez veya kümeler oluşturur. Hücreler hiperkromatik ve büyük nukleusludur.

Lobüler karsinoma (Resim 9 ve 10) : Yaymada en dikkat çekici özellik, üniform görünümde hücrelerin görülmesidir, bunlar gevşek kümeler yapabileceği gibi tek tek de bulunurlar. Yuvarlak ve düzgün nukleuslu bu hücrelerin küçük bir nukleol içerdiği görülür. Kromatin nisbeten homojen dağılımlıdır. Hücreler genişçe bir sitoplazmaya sahiptir ve soluk mavi renkte boyanır. Nekrotik materyal ve mitoz pek rastlanmaz.

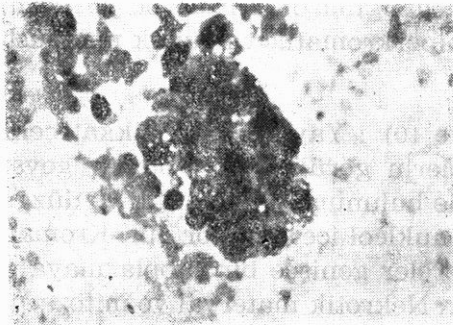


Resim 7 : Bir başka vakada infiltratif duktal karsinom hücreleri gevşek küme halinde izleniyor, nukleus kromatinden zengin ve düzensizdir (400x, MGG)

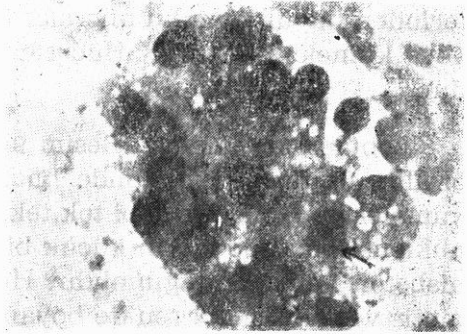


Resim 8 : Kolloid karsinomada geniş sitoplazmalı, büyük ve düzensiz nukleuslu tümör hücreleri izleniyor (400x, MGG)

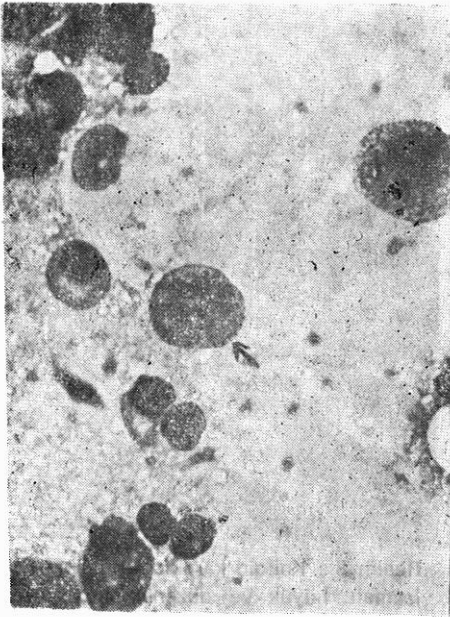
Apokrin karsinoma (Resim 11 ve 12) : Bu tümörde hücreler esas olarak tek tek bulunur ve belirgin pleomorfizm gösterirler. Geniş ve granüler sitoplazma vardır, nukleus eksantrik yerleşimlidir. Nukleuslar hiperkromatik olup nukleol izlenebilir.



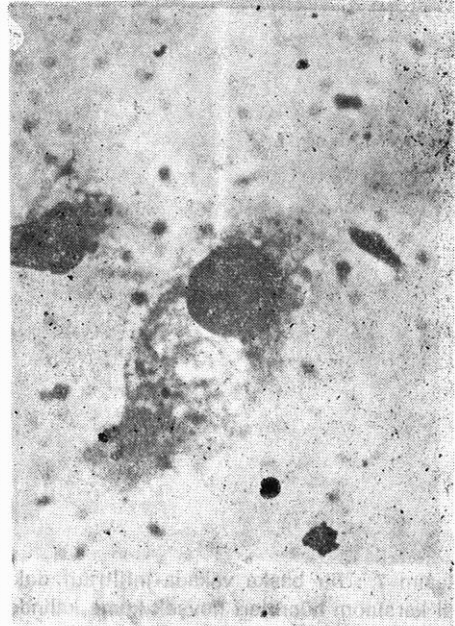
Resim 9 : Lobüler karsinomada üniform görünümde hücrelerin oluşturduğu tümöral hücre kümesi görülüyor (250x, MGG)



Resim 10 : Lobüler karsinomada daha büyük büyütmede yuvarlak ve düzgün nukleuslu bu hücrelerin bir kısmında nukleol izleniyor (ok). Sitoplazmanın genişliği dikkat çekicidir (400x, MGG)



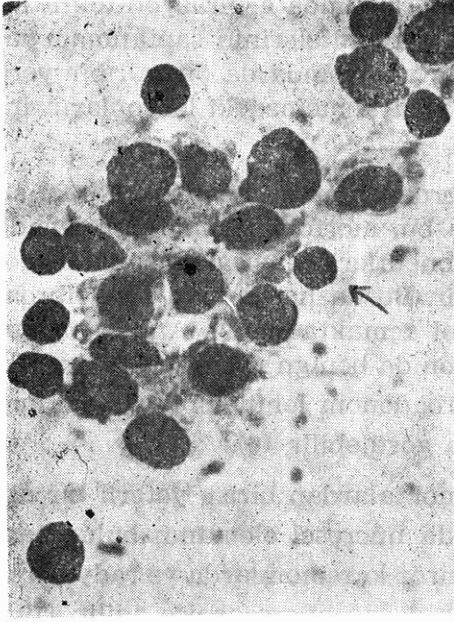
Resim 11 : Apokrin karsinomada tek tek duran tümör hücreleri görülüyor. Eksantrik yerleşimli nukleusların bazısında nukleol izlenebiliyor (ok) (250x, MGG)



Resim 12 : Apokrin karsinomada daha büyük büyütmede geniş ve ince granüler sitoplazma izleniyor (400x, MGG)

Modüller karsinoma (Resim 13 ve 14) : Genellikle bol hücre aspiri edilir bunlarda genişçe bir sitoplazma izlenebilir. Büyük olan bu hücrelerde yuvarlak ve hiperkromatik nukleus belirgin bir nukleol

içerir. Hücreler herhangi bir organizasyon yapmaksızın gevşek kümeler halinde veya tek tek bulunur. Arada bol lenfosit ve plazma hücresi görülür.



Resim 13 : Medüller karsinomada gevşek kümeler halinde izlenen tümör hücreleri yanısıra lenfositler görülüyor (ok) (250x, MGG)



Resim 14 : Başka bir medüller karsinoma vakasında sitoplazma izlenmiyor, nukleoller belirgin olarak görülüyor (ok) (400x, MGG)

TARTIŞMA

İİA son yıllarda birçok merkezlerde uygulanmakta ve meme dokusu bu yöntemle incelenen lokalizasyonların başında gelmektedir (7,9). Ancak bizim günlük pratikle rastladığımız durum bu olmayıp tiroid ve lenf bezi aspirasyonları ilk sırayı almaktadır. Bu ise meme lezyonlarında aspirasyon yönteminin oldukça az oranda kullanıldığını göstermektedir. Komplikasyonu bulunmayan, ucuz ve kolay bir tanı yöntemi olan İİAnun meme lezyonlarında daha sık uygulanması ve konuyla ilgili hekimlerin bu yöntemle ilgi göstermeleri amaçlanmıştır. İİAnun meme lezyonlarında çeşitli kullanım alanları vardır (7) : Diffüz fibrokistik hastalıkta birçok yerden örnek alınır ve böylece tekrarlanan biyopsilere gerek kalmaz. Kistik olan lezyonlar, solid olanlardan ayrılır. Memenin kuyruğundaki hiperplastik bir lenf

bezi, bir meme kitlesinden ayrılır. Kistik yapılardan alınan sıvılar da mikroskopik olarak incelenmelidir. Ayrıca kistik bir yapı aspire edildikten sonra meme tekrar muayene edilip rezidüel bir kitle olup olmadığı araştırılmalıdır, eğer varsa bu durumda aspirasyon tekrarlanabilir (5). Bu yöntem primer meme malignitelerinin saptanması yanısıra nükslerin ve metastazların saptanmasında da önemli bir yere sahiptir, öte yandan kanserli hastada karşı memedeki lezyonların incelenmesinde de kullanılabilir.

İİA ile fibrokistik hastalık ve fibroadenomun ayrımı için bazı sitolojik kriterler bulunmakla birlikte bu, morfolojik olmaktan ziyade kantitatifdir. Yani yaymadaki komponentlerin sayısal durumuna göre bir karar verilmesi gerekmektedir. Bu da her zaman için fibroadenom lehine false pozitif tanıya yol açmaktadır (9). Ancak bu durum önemli değildir, zira her iki lezyon da benign natürdedir. Stromal hücre bulunuşu her zaman için fibroadenom lehinedir, apokrin metaplazi her iki hastalık grubunda da görülebilir (6).

Burada unutulmaması gereken noktalardan birisi, yeterli bir aspirasyona rağmen nisbeten az oranda hücresel elemanın bulunması benign bir lezyon lehinedir. Ancak skiröz karsinomlarda ve radyoterapiyi takiben yapılan aspirasyonlarda da az hücre aspire edilir (19). Eğer yaymada çok kan varsa veya çok az hücre bulunuyorsa bu durumda örneğin yetersiz olduğu kabul edilerek tanımlayıcı bir rapor yazılmalıdır (17).

Serimizde Class V denilip doku kesitlerinde ise tümör çıkmayan vakada lezyonun çok küçük olduğu ve frozen section esnasında tümünün takibe alındığı kabul edilmiştir. Bu da aspirasyon yöntemiyle lezyonların çok küçük iken bile teşhis edilebileceğini göstermektedir.

17 yaşında bir kızıdan yapılan aspirasyonda dar sitoplazmalı, düzensiz nükleuslu hücreler görülerek lenfoma düşünülmüş, ancak hücrelerin lenfoid seri hücrelerinden daha büyük olması ve özelliklerinin bir lenfoma tipine uymaması durumunda klinik bilgi istenmiştir. Bu vakit, hastanın daha önce biyopsiyle karsinom tanısı aldığı ve kemo-terapi gördüğü ortaya çıkmıştır. Juvenil karsinomlarda malign lenfomaya benzer görünümünün olduğu Azzopardi tarafından da bildirilmektedir (2).

Bir vakada yaymada geniş sitoplazmalı, yer yer ince vakuoller bulunduran, düzgün sınırlı ve normokromatik nükleuslu hücreler izlenmiştir. Hastayla ilgili geniş klinik bilgi alındığında hamile olan hastanın göğsünde düzgün sınırlı, sert lezyon bulunduğu öğrenilerek vaka «lactating adenoma» laktasyon adenomu olarak rapor edilmiştir.

Nüks meme karsinomu tanısı ile (operasyondan 20 gün sonra) aspirasyon uygulanan bir hastada mezansimal malign tümör tanısı verilmiş, dah sonra doku kesitleriyle birlikte değerlendirildiğinde anjiosarkom olduğu kanısına varılmıştır.

Daha önceden boyun lenf bezlerinden yapılan aspirasyonda malign melanom tanısı verilmiş olan bir hastanın meme aspirasyonunda metastatik gelişim saptanmıştır. Bu vakada bol pigment bulunması nedeniyle tanı kolaylıkla verilmiştir.

Serimizdeki spesifite ve sensitivite oranları literatür verileriyle uyum göstermektedir (7,9,17,20). Serimizde mevcut olmamakla birlikte false pozitif tanıya yol açan faktörlerden birisi, mastitis, yağ nekrozu ve granülasyon dokusu gibi bir olayın bulunmasıdır (7). Burada histiositler ve fibroblastların şekil değişiklikleri ve nükleol içermeleri nedeni ile yanlış tanıya götürebileceği bildirilmektedir.

Serimizde iki vakada false negatif tanı verilmiştir. Burada söz konusu false negatif ,vakaya göre değil, preparata göredir, yani hastada aslında tümör bulunup da yaymalarda böyle bir görünüm bulunmaması kastedilmemektedir. İlk false negatif tanı, yaymanın çok soluk boyanmış olması nedeniyle tümör hücrelerinin gözlemcinin dikkatinden kaçmış olması sonucunda ortaya çıkmıştır. Bu da, sitolojik incelemede hiçbir zaman teknik olarak yetersiz preparatlarla tanıya gidilmemesi gerektiğini hatırlatmaktadır. İkinci vakada ise gözlemcinin hücresel kriterlere dikkat etmemesi aynı sonucu vermiştir. Vakaya göre false negatif olan durumlar ise, lezyona erişilememesi ya da farklı yerden aspirasyon yapılması ile ortaya çıkar (5,8,14). Ancak bizim serimizdeki vakaların çoğunun aspirasyonunun klinikte gerçekleştirilmiş olması, bütün vakalarda doku ve klinik takibin bilinmemesi nedeniyle vakaya göre false negatif oranı verilememektedir.

Bu arada çeşitli yazarlarca bildirildiği (3,13) ve kendi deneyimizin de gösterdiği gibi, aspirasyonun tek bir kişi tarafından yapılması ve aynı kişi tarafından değerlendirilmesi, yanlış tanıların ve aynı zamanda yetersiz materyal elde edilmesinin de çok azalmasına yol açmaktadır.

Memede İİA'la ilgili yayınlar gözden geçirildiğinde dikkat çekiçi bir özellik, yöntemin ucuz olması yönünün ortaya konmuş olması, ülkemiz koşullarında daha da önem kazanmaktadır.

Bizim serimizde de 9 vakada görüldüğü gibi, hastalarda nükslerin ortaya konması bakımından İİA çok yararlı bir yöntemdir. Işınlama ile hücrelerin yapısı pek değişmediğinden aspiratların değerlendirilmesi güçlük arzetmemektedir (19).

Sonuç olarak, çeşitli organ ve dokulara ait şüpheli neoplastik gelişimlerin natürlerinin anlaşılmasında, bilgisayarlı tomografi ve ultrason gibi görüntüleme yöntemlerinin eşliğinde yapılan İİA ile alınan materyalin incelenmesi kesin tanıya imkan vermektedir. Böylece İİA, erken tanıda, nüks ve metastazların anlaşılmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli ve güvenilir bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

ÖZET

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, meme lezyonlarının değerlendirilmesinde ucuz ve klinik olarak güvenilir bir yöntemdir. A.Ü.T.F.'de 1983 - 1989 yılları arasında incelenen 262 adet aspirasyon materyali gözden geçirilmiştir. Bu aspiratların değerlendirilmesi % 96,6 oranında bir sensitivite ve % 100 oranında spesifiteyi göstermektedir. Seride hiç false pozitif tanı bulunmamaktadır, ancak iki adet false negatif tanı verilmiştir. Elliye yedi vaka Class V (malign) olarak rapor edilmiştir. Klinik olarak karsinom izlenimini destekleyen bir pozitif aspirasyon sonucuna dayanarak tedavi planlanabilir ve operasyona ya da radyoterapiye geçirilebilir. Ayrıca bu yöntem, kanserli hastanın klinik takibinde de çok yararlıdır.

SUMMARY

The Value Of Fine-Needle Aspiration Biopsy In The Diagnosis Of Breast Neoplasms

Fine-needle aspiration biopsy is a cost effective and clinically reliable method in the diagnosis and management of breast lesions. In this study review of 262 fine-needle aspiration biopsy specimens revealed a sensitivity of 96,6 % and specificity of 100 %. There were no false positive results, but two false negatives. Fifty seven cases were diagnosed as Class V (malignant). The positive fine-needle aspiration

biopsy result, which confirms a clinical impression of carcinoma, can be the basis for planning and performing a definitive procedure. Moreover, this method is also useful in the follow-up of the carcinoma patient.

KAYNAKLAR

1. Akhtar M, Ashrafali M, Sabbah R et al. : Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of round cell malignant tumors of childhood ,Cancer 55 : 1805-1817, 1985.
2. Azzopardi JG : Problems in Breast Pathology, WB Saunders co. 1979
3. Dixon JM Anderson TJ : Fine-needle aspiration cytology, in relationships to clinical examination and mammography in the diagnosis of a solid breast mass; Br J Surg; 71 : 593-596, 1984.
4. Ekinci C Mızrak B Üstün H ve ark : Lenf bezi lezyonlarında sitolojik inceleme, Ankara Tıp Bülteni 10 : 229-241, 1988.
5. Frable WJ : Needle aspiration of the breast Cancer 53 : 671-676, 1984.
6. Kern WH Dermer GB : The cytopathology of hyperplastic and neoplastic mammary duct epithelium Acta Cytol 16 : 120-129, 1972.
7. Kline TS Neal HS : Needle aspiration of breast Cancer 44 : 1458-1464, 1979.
8. Kreuzer G Boquoi R : Aspiration biopsy cytology, mammography and clinical exploration Hcta Cytol 20 : 319-323, 1976.
9. Linsk J Kreuzer G Zajicek J : Cytologic diagnosis of mammary tumor from aspiration biopsy smear Acta Cytol 16 : 130-138, 1972.
10. Pontifex AH Klimo P Application of aspiration biopsy cytology to lymphoma Cancer 53 : 553-556, 1984.
11. Rosenthal DL : Breast lesions diagnosed by fine-needle aspiration Path Res Pract 181 : 645-656, 1986.
12. Scher RL Dostingh PE Williams R et al : Role of fine-needle aspiration in the diagnosis of lesions of the oral cavity, oropharynx Cancer 62 : 2602-2606, 1988.
13. Somers RG Young GP Kaplan MS et al : Fine-needle aspiration biopsy in the management of solid breast tumors Arch Surg 120 : 673-676, 1985.
14. Ulanow RM Galblum L Canter WJ : Fine-needle aspiration in the diagnosis and management of solid breast lesions Am J Surg 148 : 653-657, 1984.
15. Wanebo HJ Feldman PS Wilhem MC et al : Fine-needle aspiration cytology in lieu of open biopsy in management of primary breast cancer Ann Surg 199 : 569-579, 1984.

16. Whitlach S Nunez O Wermer R : Fine-needle aspiration biopsy of the liver Acta Cytol 28 : 719-725, 1984.
17. Wollenberg NJ Caya CG Clowry LJ et al : Fine-needle aspiration cytology of the breast Acta Cytol 29 : 425-429, 1985.
18. Xiao-Jing F Xiang-Cheng Y : Bone tumor cytodiagnosis with fine-needle aspiration Chin Med J 196 : 611-618, 1983.
19. Zajdela A Ghossein NA Pilleron JP et al : The value of aspiration cytology diagnosis of breast cancer Cancer 35 : 499-506, 1975.
20. Zajicek J Franzen S Jakobsson P et al : Aspiration biopsy of mammary tumors in diagnosis and research Acta Cytol 11 : 169-175, 1967.

KANSER TEDAVİSİNDE BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNE YÖNELİK YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dilek Dinçol*

Yüzyıl kadar önce streptokokkal enfeksiyonların ardından mevcut tümör kitlesinde beklenmeyen bir gerileme saptanması, neoplastik hastalıklarda bağışıklık sisteminin bir etkisi olabileceği görüşünü ortaya çıkarmıştır. Daha sonraları ampiyemle birlikte olan akciğer kanserlerinde enfeksiyonsuz olgulara göre daha uzun yaşam sürelerinin gözlenmesi bu görüşü desteklemiştir. Bağışıklık sistemine yönelik tedavi yaklaşımları (immünoterapi), 1960'lı yıllarda akut lenfoblastik lösemili olgularda tekrarlanan BCG enjeksiyonları ile yanıt süresi ve survival'da iyileşmenin gösterilmesiyle başlamıştır. Son yıllarda rekombinan DNA ve hibridoma tekniklerinin geliştirilmesi, bu konuda çok önemli ve hızlı ilerlemelere yol açmıştır. Tüm bu gelişmelere rağmen uygulamaların pek çoğu halen araştırma seviyesindedir.

Immünoterapi, sınırlı bir antitümöral etki gösterebilmektedir. Bugünkü görüşlere göre, immünoterapi ile ancak 10⁶ veya daha az sayıda tümör hücresinin ortadan kaldırılması mümkün olabilmektedir.

Immünoterapide pek çok yaklaşım denenmiştir. Biyolojik yanıt değiştiriciler (Biological Response Modifier) olarak isimlendirilen bu maddelerin çoğu nonspesifik immünstimülan etki yapmaktadır (Tablo 1). Örneğin; Corynebacterium parvum retiküloendotelyal sistem aktivitesini artırmakta, levamisol bazı hastalarda timusa bağlı bağışıklık sistemindeki baskılanmayı ortadan kaldırmakta, BCG ise genel bağışıklık yanıtını güçlendirmektedir. Bu günkü çalışmaların çoğu

* A.Ü. İbn-i Sina Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Tablo 1 : Biyolojik Yanıt Değiştiriciler (Biologic Response Modifiers)

İMMÜNMODÜLATÖR AJANLAR :

- | | |
|-------------------------------|---------------------------|
| — BCG | — Endotoksin |
| — Corynebacterium parvum | — Glucan |
| — Levamisole | — Lentinan |
| — Cimetidine | — Krestin |
| — Prostaglandin inhibitörleri | — Mikst bakteriyel aşılar |

İTERFERONLAR :

- İnterferon alfa (IFN α)
- İnterferon beta (IFN β)
- İnterferon gama (IFN γ)

TİMOZİNLER :

- Timozin alfa-1
- Timozin fraksiyon V
- Diğer timik faktörler

DİĞER LENFOKİN VE SİTOKİNLER**EFEKTÖR HÜCRELER :**

- Sitotoksik T hücreleri
- NK hücreleri (Natural Killer)
- LAK hücreleri (Lymphokine-Activated Killer)
- Yardımcı T hücreleri (T-helper)
- TIL (Tumor Infiltrating Lymphocyte)
- Makrofajlar

bağışıklık sistemine ait hücreler (özellikle lenfositler) ile bu hücrelerden salınan çeşitli maddeler (sitokin/lenfokin) üzerinde yoğunlaşmaktadır.

SİTOKİNLER / LENFOKİNLER :

Sitokinler çeşitli hücrelerin uyarılara yanıt olarak salgıladıkları maddelerdir. Lenfokinler de birer sitokindirler (Tablo 2). Lenfosit stimülasyonu ile ortaya çıkan ve selüler bağışık yanıtın gelişmesine aracılık eden nondializabl maddeleri tanımlamak için ilk kez 1969'da bu terim kullanılmaya başlamıştır.

Tablo 2 : Lenfokinler

Migrasyonu İnhibe Eden Faktör (MİF)
Lökosit İnhibitör Faktör
Makrofajı Aktive Eden Faktör (MAF)
Gama İnterferon (IFN γ)
Fibroblast Aktive Eden Faktör
Koloni Stimüle Eden Faktör (CSF)
İnterlökin-2 (IL-2)
İnterlökin-3 (IL-3)
İnterlökin-4,5 ve 6 (IL-4, IL-5, IL-6)
Tümör Nekrozis Faktör β (TNF β)

İnterferonlar :

İnterferonlar, çeşitli ajanların uyarıcı etkisi ile farklı hücrelerden salgılanan üç ayrı proteinden oluşurlar. Alfa ve beta interferon, viral stimülasyonları takibeden 4-6 saat içinde sırasıyla lökosit ve fibroblastlardan salgılanır. Gama interferon ise antijenik stimülasyonlardan 2-3 gün sonra aktive edilmiş lenfositlerden salgılanır. Her üç interferonun da viral replikasyonunun baskılanması, çeşitli immün fonksiyonların değiştirilmesi ve selüler proliferasyonun baskılanması gibi önemli etkilerinin olduğu belirlenmiştir. İnterferon alfa, rekombinan DNA tekniği ile çoğaltılan ilk sitokindir. Bu teknik çeşitli sitokinlerin Klinik Onkoloji'de kullanılması açısından büyük kolaylık sağlamıştır.

İnterferonun Klinik Onkoloji'deki ilk uygulamaları 1970'li yıllarda İskandinav Ülkeleri ile ABD'de başlamış ve multiple myeloma, Non-Hodgkin lenfoma (low grade), renal cell karsinoma ve meme kanserinde antitümöral etki gösterdiği saptanmıştır (13). Bugünkü verilere göre, interferonun antitümöral etkisinin doğrudan sitotoksiste ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hematolojik malignite ve lenfomalardan hairy-cell lösemi, kronik myelositer lösemi (erken dönemde), düşük dereceli Non-Hodgkin lenfomalar ve T hücreli cilt lenfomaları ile daha önce tedavi edilmemiş mutiple myeloma'da interferon tedavisi etkili olmakta ve % 40 ile % 90 civarında yanıt elde edilmektedir (4) (Tablo 3). AIDS ile ilişkili Kaposi sarkomu, metastatik renal cell kar-

Tablo 3 : Hematolojik Maligniteler ve Lenfomalarda İnterferon Aktivitesi

Tümör Tipi	Total Yanıt Oranı (%)
Hairy-Cell Lösemi	>70
Kronik Myelositer Lösemi	
Erken Dönem	>70
Geç Dönem	25
Akselere/Blastik Faz	10-15
Non-Hodgkin Lenfomalar	
Düşük Dereceli	40-50
İntermediate/Yüksek Dereceli	10-15
T Hücreli Lenfomalar	
Tedavi Almamış	>90
Dirençli	45-70
Multiple Myeloma	
Tedavi Almamış	50
Dirençli	15

sinoma ve malign melanoma da sistemik interferon uygulaması ile, over kanserlerinde intraperitoneal, süperfisiyal mesane kanserinde ise intravesikal uygulamayla elde edilen yanıt oranları da % 20 ile % 50 arasında değişmektedir (4) (Tablo 4). İnterferon uygulamasındaki

Tablo 4 : Solid Tümörlerde İnterferon Aktivitesi

Tümör Tipi	Total Yanıt Oranı (%)
AIDS ile İlişkili Kaposi Sarkomu	30-40
Over Ca	18
Minimal Rezidüel Hast.	50
Renal Cell Ca	15-20
Malign Melanoma	10-15
Yüzeysel Mesane Ca	>50
Malign Karsinoid Tümör	47

önemli problemlerden birisi molekülün protein yapısı nedeniyle anti-kor yapımının uyarılmasıdır. Anti-interferon antikörlerin klinik uygulamadaki önemi ve tedaviye yanıtı ne şekilde etkilediği halen araştırılmaktadır.

İnterlökinler (IL) :

IL-1, makrofajlardan salgılanır ve T lenfositleri aktive etmesinin yanısıra kronik inflamasyonda rol alan çeşitli hücrelerin (fibroblast, B lenfosit, monosit prekürsürleri ve stromal hücreler) proliferasyonuna yol açar (Tablo 5).

Tablo 5 : İnterlökin - 1'in Biyolojik Etkileri

-
- 1 — T hücre aktivasyonu
 - 2 — B hücrelerinin klonal ekspresyon ve matürasyonu
 - 3 — Hepatositlerden akut faz proteinlerinin salgılanması
 - 4 — Kondrositlerden enzim salgılanması
 - 5 — Osteoklastik kemik resorpsiyonu
 - 6 — Endotel hücre proliferasyonu
 - 7 — Ateş
 - 8 — Somnolens
-

IL-2, aktive edilmiş T lenfositlerden salgılanır. T hücre proliferasyonunu ve aktivitesini artırır. Ayrıca doğal öldürücü hücreler (Natural Killer : NK) ile lenfokinle aktive olan öldürücü hücrelerin (Lymphokine-activated killer cell : LAK) proliferasyonuna yol açar; makrofaj sitotoksitesini ve B hücre olgunlaşmasını artırır (Tablo 6).

Tablo 6 : İnterlökin - 2'nin Biyolojik Etkileri

-
- 1 — T hücre proliferasyonu
 - 2 — B hücre çoğalması
 - 3 — NK proliferasyonu
 - 4 — LAK proliferasyonu
 - 5 — Makrofaj sitotoksitesinde artış
 - 6 — Oligodendrosit proliferasyonu
-

IL-3, T lenfositlerden salgılanır ve pluripotent hemopoetik hücreleri etkileyerek hemopoetik aktiviteyi artırır.

IL-4, anti-IgG'ye yanıt olarak istirahat halindeki B hücrelerinin S fazına geçişinde ve lipopolisakkaritlerin oluşturduğu IgG₁ ve IgE sekresyonunun artırılmasında kostimulan olarak etki eder. Ayrıca uzun süreli T hücre serilerinin proliferasyonuna yol açar ve IL-3'ün proliferatif etkisini artırır.

IL-5, T lenfositlerden salgılanır ve aktive edilmiş B hücrelerinin büyüme ve farklılaşmasını güçlendirir, IgM sentezini artırır. Ayrıca in vitro koşullarda eozinofil oluşumunu ve olgunlaşmasını güçlendirir.

IL-6, fibroblast ve T lenfositler tarafından oluşturulur. Myeloma hücreleri ve EBV ile transforme olmuş B hücrelerinin proliferasyonunu etkiler. Normal B hücrelerinin proliferasyonunu etkilemez ama immünglobülin sekresyonunu artırır. Myeloid lösemik blast hücrelerinin proliferasyonunda da sinerjistik bir faktördür. Ayrıca bir T aktivasyon faktörü, sitolitik T hücre differansiasyon faktörü ve timosit proliferasyonunun kostimülatörüdür.

İnterlökin fonksiyonları ile ilgili bu özetlemeden de anlaşıldığı gibi çoğu hemopoetik büyüme faktörü olarak etki göstermektedir. Bu nedenle isimlendirmede bazı farklılıklar vardır. İnterlökinlerin en çok bilinen diğer isimler Tablo 7'de belirtilmiştir. Kanser tedavisinde sık kullanılan interlökin, IL-2'dir ve bu konudaki çalışmalar artarak devam etmektedir.

Tablo 7 : İnterlökinler (IL)

İnterlökinler	Bilinen Diğer İsimleri
IL-1	Lymphocyte-Activating Factor (LAF)
IL-2	T-Cell Growth Factor (TCGF)
IL-3	Multi-Colony-Stimulating Factor (Multi-CSF)
IL-4	B-Cell Growth Factor 1 (BCGF-1)
IL-5	B-Cell Growth Factor 2 (BCGF-2)
	Eosinophil-Differentiation Factor (EDF)
IL-6	İnterferon- β_2 (IFN- β_2)
	B-Cell Differentiation Factor (BCDF)

İnterlökin - 2 : IL-2, on yıl kadar önce tanımlanmış olup gerçek bir biyolojik yanıt değiştiricisidir. Tümör dokusu üzerinde direk bir antitümöral etki gösteren interferonun aksine IL-2'nin antitümöral etkisi bağışıklık sistemindeki son derece karmaşık rolü aracılığıyla dolaylı olarak ortaya çıkmaktadır. IL-2'nin saptanan ilk etkisi, aktive edilmiş T lenfositler ile bazı malign T lenfositler (iyi diferansiye T hücreli lösemiler ve bazı non-Hodgkin lenfomalar) üzerindeki proliferatif etkisidir. İnterlökin-2 bu hücrelerin dışında LAK hücreleri ile NK hücrelerini de etkileyerek proliferasyonlarına yol açar.

Tümör immünolojisinde Major Histocompatibility Complex (MHC) ile sınırlı ve MHC ile sınırlı olmayan sitotoksitenin büyük önemi vardır. MHC ile sınırlı sitotoksik etki aktive edilmiş sitotoksik T lenfositler tarafından ortaya çıkartılır. Bu hücrelerin uyarılabilmesi için tümör hücresinin assosiye anti-jenin yanısıra Class I MHC molekülünü de taşıması gerekir. Dolayısıyla bu hücrelerin sitotoksitesi sadece konağın kendi tümör hücrelerine özgül otolog bir sitotoksitedir. NK ve LAK hücrelerinin sitotoksik etkisi MHC ile sınırlı değildir. NK hücreleri bazı uzun ömürlü tümör hücrelerine karşı nonspesifik bir sitotoksite gösterirler. LAK hücre aktivitesi, yüksek konsantrasyonda IL-2 içeren in vitro kültürlerde, hem otolog hem de allogeneik tümör hücrelerinde 3-5 gün içinde ortaya çıkan lizis ile belirlenmektedir ki bu tümöral hücreler genellikle NK hücrelerine dirençlidirler. LAK hücre popülasyonu heterojen bir grup olarak düşünülmektedir. Bu gruptaki bazı hücrelerin fenotipi T hücrelerine (CD3 +, CD19 —) benzerken bazılarının fenotipi de aktive edilmiş NK hücrelerine (CD3 —, CD19 +) benzemektedir. Bu farklılığın önemi, farklı hücre gruplarının hedef özgüllükleri ve çeşitli sitokinlere verdikleri yanıtların cinsi henüz tam bir aydınlığa kavuşturulamamıştır.

IL-2'nin hedef hücre ile etkileşimi özgül bir hücre yüzey reseptörü aracılığıyla olmaktadır. Aktive edilmiş T lenfositler, bazı malign lenfositler, NK hücreleri ve LAK hücreleri IL-2 reseptörü taşırlar. Bu reseptörün yüksek ve düşük afiniteli iki komponenti vardır. Aktive edilmiş T lenfositler ile bazı malign lenfositler yüksek afiniteli IL-2 reseptörü taşıırken, kemik iliğindeki bazı lenfositler ile NK ve LAK hücreleri düşük afiniteli IL-2 reseptörü taşırlar. Reseptör afinitelerindeki bu farklılık nedeniyle NK hücreleri ile LAK hücrelerinin aktive edilebilmesi için yüksek konsantrasyonda IL-2'ye ihtiyaç vardır. Aktive T lenfositler ise yüksek afiniteli reseptör taşıdıklarından dolayı düşük konsantrasyonlardaki IL-2'ye proliferatif yanıt verebilirler. İstirahat halindeki T lenfositlerde IL-2 reseptörü bulunmadığı için IL-2'ye herhangi bir yanıt alınmaz.

Sistemik IL-2 kullanımı ile pek çok biyolojik etki ortaya çıkar. Örneğin, NK ve diğer «pre-LAK» hücreleri aktive olur, aktive edilmiş T lenfositler proliferere olur ve T lenfosit ile monosit ve makrofajlardan sitokinler salgılanır. Bu biyolojik etkiler reseptör afinitesindeki farklılık nedeniyle doz ile ilişkilidir. Düşük doz IL-2 uygulaması ile önceden aktive edilmiş T lenfosit proliferasyonu desteklenir ve bu

hücreler MHC ile sınırlı sitotoksik etkiden sorumludurlar. Eğer hastada aktive edilmiş sitotoksik T lenfositler varsa düşük doz IL-2 ile bunların sayısı önemli oranda artar. Ancak bu sitotoksik etkinin yanı sıra bazı süpresör T lenfositler de artabilir, otoimmün T hücre kolonları aktive olabilir. IL-2 uygulanan bazı hastalarda hipotirodizm gelişmesi sözüedilen bu son etki ile ilişkili olabilir. Bu tanımlamalardan da anlaşılacağı gibi IL-2 tedavisinin özgül immünolojik etkisi dar sınırlar için kalırken özgül olmayan yan etkileri geniş bir spektrum gösterebilir.

IL-2'nin hastada gözlenen immün etkisi, selüler aktivasyonların, proliferasyon ile ilgili olayların ve diğer sitokinlerin aktivasyonunun toplam sonucudur. Bu etkiler arasındaki relatif denge konağın immün sistemi ve efektör hücre popülasyonlarının durumu, IL-2 dozu ve IL-2 ile birlikte kullanılan diğer tedavilerle (örneğin, diğer sitokinler, siklofosamid gibi kemoterapötik ilaçlar, ex vivo çoğaltılmış efektör hücreler ve monoklonal antikolar) değişebilir. Bu karmaşık mekanizmalar ve araya giren diğer faktörler IL-2'nin antitümöral etkisinin yorumunu güçleştirmektedir.

IL-2 ile yapılan çeşitli hayvan çalışmaları, IL-2'nin antitümör etkisi olduğunu kesin olarak ortaya koymaktadır (14). Bu antitümöral etki immün sistemi bozuk olan hastalarda daha azdır. Tedavi etkinliğinde tümör immünojenitesi de önemlidir. İmmünojenik tümörlerde T hücresi aracılığıyla MHC ile sınırlı sitotoksik etki gelişirken, immünojenitesi zayıf ya da non-immünojenik tümörlerdeki bağışık yanıt MHC ile sınırlı olmayan sitotoksik hücreler (NK ve LAK) aracılığıyla ortaya çıkmaktadır. O halde tümörlerin IL-2 tedavisine yanıtındaki önemli faktörlerden biri tümör hücresinin Class I MHC molekülü taşıyıp taşımadığıdır. Tedavinin etkinliğini değiştiren diğer bir faktör tümör yüküdür. Bazı çalışmalarda, Class I MHC molekülü taşımayan ve immünojenitesi zayıf tümörlerde, tümör yükü az olduğunda IL-2 + LAK tedavisinin başarılı olduğu ama tümör yükü makrometastatik boyutlara eriştiğinde bu tedavinin etkisiz olduğu gösterilmiştir (12,19). Bu gözlemler tümör yükünün IL-2 tedavisindeki önemini açık olarak göstermektedir. Klinik çalışmalarda genel olarak 10⁹'u aşan bir tümör sözkonusudur ki bu tümör yükü IL-2'ye dayalı immünoyolojik tedavilerin çoğunun etki kapasitesini aşmaktadır.

Tümör immünojenitesi, tümör yükü ve konağın bağışıklık sisteminin yönlenmesinin yanısıra IL-2'nin doz ve kullanım şeması da tedavinin etkinliğini değiştirmektedir. IL-2'nin sürekli infüzyonla verilmesi en etkili yol olarak görülmekle birlikte iv bolus uygulamalarına göre toksik etki de artmaktadır.

IL-2'nin efektör hücreler veya diğer sitokinlerle kombine edilerek uygulanması tedavinin etkinliğini artırmak amacıyla başvuru olan yöntemlerdir. Örneğin, IL-2 ile birlikte İnterferon alfa (IFN α) verilmesi antitümöral etkiyi artırmaktadır (1,8,7). Bu etki artışı iki mekanizmayla gelişebilir. Birincisi, IFN α 'nın antiproliferatif etkisinin IL-2'nin sitolitik etkisinin üzerine eklenmesidir. İkinci mekanizma IFN α 'nın tümör hücre yüzeyinde Class I MHC molekülünü belirginleştirerek sitolitik etkiyi artırması olabilir. Yine Tümör Nekrozis Faktör (TNF) + IL-2 tedavisi ile de antitümöral etki artmaktadır. Bu kombinasyonun etkileşme mekanizması tam açıklanamamıştır.

Teorik olarak, IL-2 ile birlikte monoklonal antikörlerin kullanılması da antitümöral etkiyi artırabilir. Bu teoriyi destekleyen bazı pre-klinik çalışmalar da vardır. IL-2 ile aktive olan hücrelerin bir kısmı Fc reseptörü taşımaktadır ve bu nedenle antikora bağımlı hücre aracılığıyla gelişen sitotoksitede (Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity = ADCC) rol alabilirler. Tümör hücre yüzeyi ile reaksiyon veren antikörlerin LAK hücre sitotoksitesini in vitro olarak artırdığı gösterilmiştir. Yine melanomalı hayvan modellerinde melanoma hücrelerine karşı reaksiyon gösteren monoklonal antikörlerin tedaviye eklenmesi antitümör etkinliği artırmaktadır (16).

IL-2'nin kemoterapi ile kombine edilerek uygulanması da düşünülmüştür. Bu konudaki pre-klinik çalışmalar daha az olmakla birlikte en çok siklofosamid + IL-2 etkileşimi incelenmiştir. Bu kombinasyonda siklofosamidin supresor T lenfositlerinin baskılayıcı etkisini azaltarak IL-2 nin antitümöral etkisini artırdığı düşünülmektedir.

IL-2'nin klinik uygulamalardaki sonuçları da şu şekilde özetlenebilir :

Mitchell ve arkadaşları 24 malign melanomalı hastaya IL-2 + Siklofosamid vermişler ve % 25 objektif yanıt elde etmişlerdir (10), NCI'dan Rosenberg ve arkadaşlarının bir çalışmasında da tekbaşına IL-2 ile renal cell karsinomalı 21 hastanın sadece birinden yanıt alınabilmiştir (15). Kanser tedavisinde amaç uzun süreli tam remisyon el-

de edilebilmektedir. Ancak IL-2 tedavisi ile bugüne kadar elde edilen sonuçlar kısa süreli parsiyel remisyon ya da minör yanıt şeklindedir. Yanıt oranını ve süresini artırıcı tedavi uygulamalarının arayışı halen yoğun bir şekilde devam etmektedir.

IL-2'nin tek başına uygulanmasının klinik olarak iyi sonuç vermemesi üzerine IL-2 ile birlikte efektör hücrelerin verilmesi yoluna gidilmiştir :

IL-2 + LAK Uygulaması : IL-2, ex vivo aktive edilerek çoğaltılmış LAK hücreleri ile birlikte verildiğinde klinikte gözlenen yanıt oranları artmaktadır. Yine Rosenberg ve arkadaşlarının çalışmasında, 36 renal cell karsinomalı hastada IL-2 + LAK ile elde edilen yanıt oranı % 33'dür (15). NCI'nın bir başka çalışmasında ise yanıt oranı % 16'dır (2). Fisher ve arkadaşları bu iki çalışmadaki yanıt oranları farklılığının sebeplerini incelemişlerdir. Bu incelemeye göre tedaviye yanıtı etkileyen faktörler metastazların lokalizasyonu, tümör yükü ve IL-2 + LAK tedavisinden önce primer tümör kalıntısının olup olmadığıdır. Metastatik renal cell karsinomada en iyi yanıt akciğer, cilt ve yumuşak doku metastazlarında görülmektedir. Büyük kitleler özellikle abdominal yerleşimli olanlar ve primer tümör kalıntıları da kötü yanıt sebepleridir.

Yine NCI'dan Fisher ve arkadaşlarının yayınında yüksek doz IL-2 + LAK tedavisi ile melanomada % 23 yanıt elde edilmiştir (2). Topalian ve Rosenberg 175 ilerlemiş kanser olgusunda IL-2 + LAK tedavisi ile elde edilen en az % 50 gerileme şeklindeki yanıt oranını renal cell karsinomada % 35, melanomada % 21 ve kolon kanserinde % 17 olarak bildirmekte-dirler (17).

IL-2 tedavisinde LAK hücre kullanımında pratik önemi olan bir problem, periferik kandan elde edilerek IL-2 ile ex vivo çoğaltılan LAK hücrelerinin metastatik tümör bölgesi seçiciliğinin yeterli olmasıdır. Bu problem tümör infiltre eden lenfositler (Tumor Infiltrating Lymphocyte = TIL) için geçerli değildir. ¹¹¹In ile işaretli TIL'lerin melanoma tümör nodüllerinde lokalize olduğu kesin olarak gösterilmiştir (3).

TIL'ler tümör dokusundan yeni izole edildiklerinde minimal bir antitümör etki gösterirler. Ancak in vitro olarak IL-2 ile kültür yapıldığında sitotoksite önemli oranda artmaktadır. Bu durum melanoma, renal cell karsinoma, baş-boyun yassı hücreli tümörleri ile akciğer kanserlerinde gösterilmiştir.

IL-2 + TIL Uygulamaları : IL-2 + TIL ile yapılan klinik çalışmalar bu uygulamanın umutverici olduğunu göstermektedir. NCI'dan yapılan bir yayında IL-2 + Siklofosfamid + TIL uygulanan 4 renal cell karsinomalı hastanın birinde, 6 melanomalı hastanın da yine birinde yanıt alındığı bildirilmektedir (18). Topalian ve arkadaşlarının pilot çalışma olarak yayınladıkları bu ilk bulguları geliştirerek devam etmekte olup TIL'lerin metastatik hastalık eradikasyonunda LAK hücrelerine göre 50-100 kez daha potent olduğu bildirilmektedir (17). Bu etkinlik muhtemelen TIL'lerin metastatik bölgelerde selektif olarak toplanma özelliği ile ilgilidir.

Melanomalardan izole edilen TIL'ler genellikle CD3 (+) T lenfositler ile hem CD8 (+) hem de CD4 (+) alt gruplardan oluşmaktadır. Metastatik melanomalardan elde edilen sitotoksik TIL'ler otolog tümör özgülüğü göstermektedir (yani MHC ile sınırlı lenfositlerdir). Renal cell karsinomalarda ise CD3 (—) (MHC ile sınırlı olmayan) sitotoksik lenfositler çoğunluktadır ve CD3 (+) klasik T lenfositler melanomanın aksine çok azdır. Bu durum gelecekteki çalışmaların planlanması ve yorumlanması açısından çok önemlidir. Çünkü TIL fenotipinin farklılığı yanıt tipini de önemli oranda etkileyecektir .

IL-2 uygulamalarında gözlenen yan etkiler Tablo 8'de özetlenmiştir. Kardiyovasküler toksisite uygulamayı etkileyen en önemli toksik bulgudur. Sistemik vasküler direncin azalması, kardiyak debinin artması, arteriyel kan basıncının düşmesi ve kapiller geçirgenliğin artmasıyla doku aralığına sıvı kaçaşının olması, atriyal takiaritmiler ve myokard enfarktüsü kardiyovasküler toksisitenin en önemli komponentleridir. Bu tablo gram negatif sepsislerde gözlenen septik şok tablosuna çok benzemektedir ve muhtemelen TNF ile IFN gama salgısının artması ve bu sitokinlerin özellikle de TNF'nin endotel hücreleri üzerindeki direk toksik etkisi ile ilişkilidir.

İmmünoterapide çok yeni olan bir diğer yaklaşım IL-2 reseptörlerini hedef alan sitotoksik tedavidir. İnsan IL-2 geni ile psödomonas exotoksini veya truncated difteri toksininin genetik füzyonu ile elde edilen bir protein molekülü IL-2 komponenti aracılığıyla reseptöre bağlanmakta ve endositozla hücre içine geçmektedir. Hücre içinde de protein sentezini inhibe ederek hücrenin ölümüne yol açmaktadır. Bu protein yüksek afiniteli IL-2 reseptörü taşıyan T hücre lösemileri ile bazı non-Hodgkin lenfomalarda kullanılmaktadır (14). Aynı protein organ transplantasyonlarında immünsüpresyon, allogeneik kemik ili-

Tablo 8 : Interlökin -2 Tedavisinin Yan Etkileri

-
- 1 — **Sistemik** : Ateş, üşüme-titreme
 - 2 — **Dermatolojik** : Diffüz maküler eritem
 - 3 — **Kardiyopulmoner** : Sistemik vasküler direnç azalması, kardiyak debi artışı, arteriyel basınç düşüşü, kapiller geçirgenliğin artması ve doku arasına sıvı geçişinde artış, atriyal takiaritmi, myokardiyal enfarktüs
 - 4 — **Renal** : Oligüri
 - 5 — **Gastrointestinal** : İştahsızlık, bulantı-kusma
 - 6 — **Nöropsikiyatrik** : Hallüsinasyon, desoriyantasyon, stupor, koma
 - 7 — **Hematolojik** : Anemi, trombositopeni, lenfopeni (IL-2 verilmesi sırasında), rebound lenfositoz (IL-2 tedavisinden sonra), eozinofili
 - 8 — **Endokrinolojik** : Kortizol, prolaktin ve growth hormon düzeylerinde artış, hipotiroidizm
-

gi transplantasyonunda ise grafit-v-host hastalığının tedavisi amacıyla uygulanabilir. Her iki durum da yüksek afiniteli IL-2 reseptörleri taşıyan aktive edilmiş lenfositlerle gelişmektedir ve anti-IL-2 reseptör antikörleri (monoklonal) ile uygulanan bu tedavi etkili olmaktadır.

MONOKLONAL ANTİKORLAR VE KANSER TEDAVİSİNDE KULLANIMLAR

Hibridoma tekniği ile monoklonal antikor teknolojisinin geliştirilmesi son yıllarda tıbbın kaydettiği önemli aşamalardan birisidir. Bu teknik ile tümör hücreleri üzerinde yer alan antijenlere karşı monoklonal antikorlar geliştirilmesi mümkün olmaktadır. Hayvan çalışmalarında bu monoklonal antikorlar sistemik uygulamayla verilmiş ve tümör dokusunda lokalize oldukları gösterilmiştir (5,13). Ancak bu yöntemin etkin bir şekilde kullanılabilmesi için çözülmesi gereken birçok problem vardır. Öncelikle küçük bir tümör kitlesinin ortadan kaldırılabilmesi için çok fazla miktarda antikora gereksinim vardır. Ayrıca büyük tümör kitlelerine antikor penetrasyonu da yeterli olmamaktadır. Öte yandan tümör hücre yüzeyindeki antijenin yapısının değişmesi hücrenin monoklonal antikorun etki alanı dışına çıkmasına neden olmaktadır. Yine kolaylıkla tahmin edilebilir ki ancak immünojenitesi fazla olan tümör hücrelerinde monoklonal antikor uy-

gulamasının bir değeri olabilir. Monoklonal antitümöral antikorlarla tümör hücre antijeninin etkileşimi ve tümör lizisi, kompleman aracılığıyla gelişen sitotoksik etkiden çok ADCC aracılığıyla olmaktadır.

Monoklonal antikorların tedavi etkinliğini artırmak için çeşitli yaklaşımlar denenmektedir. En umutverici olanlar monoklonal antitümöral antikorların sitotoksik ilaçlar, toksinler veya radyoizotopik maddelerle birleştirilerek uygulanmasıdır. Özellikle melanoma modellerinde yapılan çalışmalar monoklonal antikorun yol göstermesi ile bu toksik maddelerin tümör dokusunda lokalize olduğunu göstermiştir. Ancak bu durum her zaman geçerli değildir. Çünkü monoklonal antikorlar tümöre özgü (tumor-specific) antijenlerden çok tümörle birlikte olan (tumor-associated) antijenlere özgüdür. Dolayısıyla normal hücrelerin bir bölümüyle de reaksiyon verebilir.

Miller ve arkadaşları monoklonal antikor kullanımında daha spesifik yaklaşım geliştirmişlerdir (9). Lenfoma hücrelerinin yüzey immunoglobulinlerinin neoplastik klonla özgü (idiotipik) olduğu bilinmektedir. Bu araştırmacıların tarafından neoplastik klon idiotipine özgü bir monoklonal antikor geliştirilerek sistemik olarak verilmiştir. Tedaviden önce dolaşımında saptanan IgM idiotipleri tedaviden sonra kaybolmuştur. Dolaşımdaki idiotiplerin kaybolması ve antidiotipik antikorların ortaya çıkışını takiben hasta tam remisyona girmiş ve en az iki yıl remisyonda kalmıştır. Bu uygulamanın yapıldığı diğer hastalarda da yanıt alınmış olmakla birlikte tam remisyona sağlanamamıştır. Yine de anti-idiotipik antikorların, B hücre neoplazmlarında araştırma seviyesinde uygulaması devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bergmann L Weidmann E Burgent B et al : Influence of various cytokines on the induction and lytic activity of lymphokine activated killer (LAK) cells. 2nd BICON Abstract Book (266), 1989.
2. Fisher RI Coltman CA Doroshov SH et al : Metastatic renal cancer treated with interleukin-2 and lymphokine activated killer cells : Ann Int. Med. 108 : 518-523, 1989.
3. Fisher B Fackard B Carrasqrulo J et al : Traffic of tumor infiltrating lymphocytes (TIL) to metastatic tumor deposits; Human studies. Proc Am Soc. Clin Oncol 7 : 247, 1988 (abstr).
4. Figlin RA : Bitherapy With Interferon - 1988, Semin In Oncol 15(6) : 3-9, 1988.

5. Greenberg PD : Tumor Immunology In Basic and Clinical Immunology pp. 186 - 196, 1987.
6. Hamblin AS : Lymphokines and Interleukins. Immunology (Supp D). 39-41, 1988.
7. Iigo M Sakurai M Tamura T et al : In vivo activity of multiple injections of recombinant interleukin-2, alone and in combination with three different types of recombinant interferon, on various syngeneic murine tumors. Cancer Res 48 : 260-264, 1988.
8. McIntosh JK Mule JJ Merino MJ et al : Synergistic antitumor effects of immunotherapy with recombinant interleukin-2 and recombinant tumor necrosis factor-Cancer Res 48 : 4011-4017, 1988.
9. Miller RA Maloney DG Warnk R et al : Treatment of B cell lymphoma with monoklonal anti-idiotypic antibody. N. Engl J Med 306 : 517-522, 1982.
10. Mitchell MS Kempf RA Harel N et al : Effectiveness and tolerability of low dose cyclophosphamide and low dose intravenous interleukin-2 in disseminated melanoma. J Clin Oncol 3 : 409-424, 1988.
11. Morgan PA Ruscetti FW Gallo R : Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal human bone marrows. Science 193 : 1007-1008, 1978.
12. Mule JJ Yang JC Lafreniere RL et al : Identification of cellular mechanisms operational in vivo during the repression of established pulmonary metastases by the systemic administration of high dose recombinant interleukin-2. J Immunol 139 : 285-294, 1987.
13. Oldham RK Smalley RV : Newer Methods of Cancer Treatment. In CANCER Principles and Practice of Oncology (Ed. Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA) pp. 2223-2245, 1985.
14. Parkinson DR : Interleukin-2 in Cancer Therapy, Semin in Oncol 15 (6) : 10-26, 1988.
15. Rosenberg SA Lotze MT Muul LM et al : A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin 2 or high dose interleukin-2 alone. N Engl J Med 316 : 889-897, 1987.
16. Shiloni E Eisenthal A Sacks D et al : Antibody dependent cellular cytotoxicity mediated by murine lymphocytes activated in recombinant interleukin. J Immunol 138 : 1992-1998, 1987.
17. Topalian S and Rosenberg S : Tumor Infiltrating Lymphocytes in Cancer Therapy. 2nd BICON Abstracts Book, 268, 1989.
18. Topalian SL Solomon D Aus FP et al : Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2. A pilot study. J Clin Oncol 16 : 839-853, 1988.
19. Weber JS Jay G Tamaka K et al : Immunotherapy of a murine tumor with interleukin-2 : Increased sensitivity after MHC Class I gene transfection. J Exp Med 166 : 1716-1733, 1987.

FAKTÖR ANALİZİ ve ÖLÜM ANKSİYETE ÖLÇEĞİ ÜZERİNE UYGULAMASI

Yıldır Atakurt*

Cemalettin Şenol**

Faktör analizi, aralarında ilişki olduğu bilinen değişkenlerden meydana gelen çok boyutlu bir sistemde, değişken ilişkilerini daha az sayıda hipotetik değişkenle (faktör) açıklamak amacıyla yönelik, hemen hemen bütün bilim dallarında uygulanması yaygınlaşan çok değişkenli istatistik yöntemlerden biridir (2,10).

Faktör analizi uygulamaları genellikle iki değişik amaçla yapılır. Birinci uygulama şekli, gözlemlerle elde edilen değişkenlerden minimum bilgi kaybı ile daha az sayıda hipotetik değişken elde ederek ilişkilerin araştırılması ve açıklanmasıdır. Bu şekildeki uygulamalara «Araştırma Amaçlı» (Exploratory) faktör analizi adı verilmektedir. Bu kategoride sosyal bilimlerde özellikle eğitim ve psikoloji alanlarında yapılan uygulamalar büyük ağırlık kazanmaktadır. Diğer uygulama şekli ise, hipotetik olarak faktörleri oluşturan değişkenlerin belirlendiği örneklerde, faktörlerin gerçekten beklenildiği gibi bu değişkenler tarafından oluşturulup oluşturulmadığının test edilmesi amacıyla yöneliktir. Bu uygulama şekline de «Teyid Amaçlı» (Confirmatory) faktör analizi adı verilmektedir (8,9).

Çalışmamızda, faktör analizinin esasları ve ana basamakları kısaca açıklandıktan sonra, psikolojik bir çalışma olan ölüm anksiyete ölçeği üzerine uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

METOD

Faktör analizi yöntemi, sistemde gözlenen ve aralarında bağımlılık olduğu bilinen değişkenler arasındaki ilişkileri daha yakından inceleyerek «faktör» adı verilen ve gözlenen değişken sayısından daha

* A.Ü. Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

** G.Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Psikoloğu.

az sayıdaki hipotetik değişkenlerle yapının açıklanmasıdır. İstatistikte, bağımlılıkların incelenmesi, kovaryans veya korelasyonların incelenmesi ile yapılır. Faktör analizi yöntemide kovaryans veya korelasyon matrisinin analizini yaparak, kovaryans yapısını daha az sayıdaki faktörlerle açıklamaya çalışmaktadır. Faktörler, araştırmacı tarafından gözlenemeyen, sistemin temelinde bulunan ve gözlenebilen değişkenlerin doğrusal kombinasyonları ile meydana gelen hipotetik değişkenlerdir (8,9).

Araştırma amaçlı faktör analizi çözümlemesinde; verilerden kovaryans matrisinin elde edilmesi, başlangıç faktörlerinin çıkarımı ve döndürülmüş faktör yüklerinin hesaplanması olmak üzere üç ana basamak vardır. Bu basamaklarda değişik tekniklerin kullanılması mümkün olmaktadır (8,9).

2.1 — 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 temel faktör modeli, i'inci gözlem ve j'inci gözlenen değişken (x_{ij}) için yazılırsa;

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

eşitliği elde edilir.

Eşitlikte yer alan indisler sırasıyla; i gözlemleri, j değişkenleri, k ise ortak faktörleri göstermektedir. Modelde, m ortak faktör sayısını, f_{ki} 'inci gözlem için k'inci ortak faktörü, a_{jk} ise j'inci değişkene ilişkin k'inci ortak faktörün önem derecesini ifade eden faktör yükünü (loading) belirler. Modelde yer alan e_{ij} özel faktör, d_j ise özel faktörün varyans katkısını belirten diğer faktör türüdür (1,4).

2.2 — Faktör Yüklerinin Tahminlenmesi

Faktör analizinde ortak faktör uzayının belirlenmesinde kullanılan çok sayıda yöntem bulunmaktadır. Bunlar arasında; Ana Faktör (Principal Factor), Basit Toplama (Centroid), En Yüksek İhtimal (Maximum Likelihood), Minres (Minimum Residuals), Çoklu Grup, Genelleşmiş En Küçük Kareler Yöntemi sayılabilir.

Araştırmalarda en fazla kullanılan yöntemlerden biri olan ve araştırmamızda da kullanılan Ana Faktör (Principle Factor) yönteminin dayandığı temel, varyansın büyük bir kısmını oluşturan h_j^2 büyüklüklerinin (communalities) önceden tahmin edilmeleri ya da bilinmeleridir. $h_j^2 = \sum_{j=1}^m a_{ji}$ değerleri, değişkenlerin varyanslarının ortak

faktörler tarafından açıklanan kısmını yani değişkenlerin varyanslarının toplam varyansa oranını, ortak varyans büyüklüklerini gösterir. h_j^2 değerleri aynı zamanda değişkenlerle faktörler arasındaki çoklu korelasyon katsayılarının kareleridir. Bu değerler herhangi bir değişkende 1'e yaklaşıyorsa o değişkenin elde edilen faktörler yardımı ile iyi açıklanabildiğini, 0'a yaklaşıyorsa o değişkenin faktörler tarafından iyi açıklanmadığını gösterir (4). Bu yöntemde varyans-kovaryans veya korelasyon matrisinin köşegenlerinde 1 yerine, h_j değerleri yer almaktadır. Bu yapıdaki korelasyon matrisi indirgenmiş (reduced) korelasyon matrisi (R^*) olarak adlandırılmaktadır.

Bu matriste varyanslar;

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

şeklinde ifade edilebilir.

Ana faktör yönteminde faktör yüklerinin hesaplanabilmesi için h_j^2 değerlerinin önceden bilinmesi gereklidir. R^* matrisinin özdeğer ve özvektörlerinin belirlenmesi esasına dayanır (3,15). Yöntem gereği ilk olarak birinci faktöre ait katsayılar ortak varyansta (h_j^2) payları 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 şekilde a_{j1} katsayılarının bulunması gereklidir. 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;

$$a_{j1} = \sqrt{\lambda_1} \alpha_{j1} \quad \dots [5]$$

eşitliği elde edilir.

Diğer basamaklarda a 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).

Faktör yükleri, ilgili faktör ile orjinal değişkenler arasındaki korelasyonlardır. Elde edilen yük matrisleri her faktörde bu korelasyonların büyüklüklerine ve işaretlerine göre adlandırılır. Elde edilen bu faktörlerin yorumlanması ve adlandırılması uzman kimseler tarafından yapılmalıdır.

2.3 — Faktör Döndürme (Factor Rotation)

Faktör modelindeki faktör yükleri matrisine uygulanacak ortogonal bir faktör döndürmesi, önemli olan faktör yüklerini maksimum yaparak bilimsel amaçlara daha uygun bir ayrışımı ortaya çıkarır. Bu döndürülmüş yük matrisinde (rotation loading matrix) matematiksel olarak herhangi bir fark yoktur ayrıca ortak varyanslar (h_j^2) aynı kalır (4,6). Bir kaç faktör döndürme yöntemi bulunmaktadır, en çok uygulananı bizim de araştırmamızda kullandığımız Varimax yöntemidir.

MATERYAL

Bu araştırmada kullanılan «Ölüm Anksiyete Ölçeği» (Death Anxiety Scale) A.B.D.'de, Templar tarafından geliştirilmiştir (12). Ölçek Türkçeye adapte edilmiş ve test-yeniden test yöntemi ile yapılan güvenirlik çalışmasında $r = 0.86$ olarak bulunmuştur (11). Ölçek, kişinin kendinin ölümüne ve kendi ölüm riskinin bulunduğu durumlara ilişkin, kaygı, korku, anksiyete ve dehşet duygularını saptamayı amaç edinmektedir. Toplam 15 sorudan oluşan ve «evet - hayır» biçiminde cevaplandırılan bir ölçektir. Ölçekte, S1'den S9'a kadar olan sorulara verilecek cevabın «evet», S10'dan S15'e kadar olan sorulara ise verilecek cevabın «hayır» olması beklenmekte ve bunlara beklenen doğrultuda verilen cevapların toplamı bireyin ölüm kaygı ve korku derecesini göstermektedir. Araştırmamızda, «evet» cevapları «1», «hayır» cevapları «0» olarak kodlanmış ve değerlendirilmiştir. Araştırmada kullanılan Ölüm Anksiyete Ölçeği Tablo - I'de verilmiştir.

Araştırmamızda kullanılan veriler, Ankara'da Seyranbağları ve Keçiören Huzur evlerinde bakım gören 60 - 92 yaş grubundaki, 68'i kadın, 54'ü erkek toplam 122 bireye aittir. Bu çalışmada kullanılan

Tablo 1 : Ölüm Anksiyete Ölçeği (Ö.A.Ö.)

(E) Evet	Hayır	
()	()	S1. Ölmekten çok korkuyorum.
()	()	S2. Zamanın böyle hızlı geçmesi bana çoğu zaman sıkıntı verir.
()	()	S3. Ameliyat olacağımı düşündüğümde çok korkarım.
()	()	S4. Sık sık hayatın gerçekte ne kadar kısa olduğunu düşünürüm.
()	()	S5. Ölümden sonraki hayat beni büyük ölçüde kaygılandırır.
()	()	S6. Kalp krizi geçirmekten gerçekten korkarım.
()	()	S7. Bir cesedin görüntüsü bana dehşet verir.
()	()	S8. İnsanların çıkacak bir dünya savaşından söz etmeleri beni dehşete düşürür.
()	()	S9. Acı çekerek ölmekten korkarım.
(H) ()	()	S10. Ölmekten hiç korkmuyorum.
()	()	S11. Gelecekte benim için korkulacak hiç bir şey olmadığını hissediyorum.
()	()	S12. Kansere yakalanmaktan özel bir korku duymuyorum.
()	()	S13. İnsanların ölüm hakkında konuşmaları beni tedirgin etmez.
()	()	S14. Ölüm düşüncesi beni hiç bir zaman kaygılandırmaz.
()	()	S15. Ölüm düşüncesi arasına aklıma gelir.

sosyo-ekonomik düzeye ilişkin eğitim (EGT) ve gelir düzeyi (GLR) bilgileri, ölçeğe ilave edilen bilgi formundan elde edilmiştir.

Araştırmanın değerlendirilmesinde, SPSS paket programının faktör analizi modülünden yararlanılmıştır. Faktör yüklerinin tahminlenmesinde ana faktör yöntemi, faktör döndürmede Varimax yöntemi kullanılmıştır. Döndürülmüş faktör yüklerinin verildiği tablolarda, faktöre anlamlı katkıda bulunan değişkenler "*" ile işaretlenerek belirtilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışmamız üç aşamadaki faktör analizi sonuçlarını ve bunların birbirleri ile karşılaştırılmalarını kapsamaktadır. İlk olarak cinsiyet farkı gözetilmeksizin bütün bireyler üzerinde analiz yöntemi uygulanmış daha sonra ise erkek ve kadın bireylere ilişkin verilere analiz yöntemi ayrı ayrı uygulanarak sonuçlar elde edilmiştir.

4.1 — Tüm Bireyler

Araştırma kapsamına giren 122 birey üzerinden yapılan analiz sonucunda; bilgi formundaki eğitim ve gelir düzeyi bilgileri ile ölçekte-

ki 15 sorudan oluşan 17 değişken, genel varyansın % 60'ını açıklayan 6 önemli faktöre indirgenmiştir. Bu faktörlere ait özdeğerler ile açıkladıkları varyansların yüzdeleri ve yığılımlı yüzdeleri Tablo II'de gösterilmiştir. Analiz sonucunda elde edilen döndürülmüş yük matrisi ve her değişkene ait ortak varyans büyüklükleri Tablo III'de verilmiştir.

Tablo II : Toplam 122 Bireye Ait Özdeğer ve % Varyans Değerleri

Faktör	Özdeğer	% Varyans	Yığılımlı %
1	3.38	19.90	19.90
2	1.74	10.20	30.10
3	1.45	8.60	38.70
4	1.27	7.50	46.10
5	1.26	7.40	53.60
6	1.06	6.20	59.80

Tablo III : Toplam 122 Bireye Ait Döndürülmüş Faktör Yükleri ve Ortak Varyans Büyüklükleri

Değişken	FAKTÖRLER						h ² _j
	1	2	3	4	5	6	
EGT	.08	.06	.83*	.04	-.18	-.02	.73
GLR	-.02	-.04	.82*	-.01	-.13	-.08	.70
S1	.74*	.20	.19	-.16	-.04	.01	.65
S2	.45*	.04	-.02	-.18	.40	.30	.49
S3	.15	.71*	.12	.07	.20	-.14	.60
S4	-.17	.35	.20	-.44	.15	.43*	.59
S5	.73*	.05	-.15	.08	.09	.06	.58
S6	.40	.52*	-.00	-.15	.30	.25	.61
S7	.17	.21	-.21	-.50*	.10	.19	.42
S8	.08	.79*	-.15	.01	-.06	.10	.66
S9	-.02	.37	.10	-.13	.44*	-.11	.37
S10	-.64*	-.09	-.10	.36	-.10	.30	.66
S11	.05	-.04	.04	.02	-.12	.81*	.68
S12	-.09	-.11	.06	.25	-.62*	.26	.53
S13	-.15	.15	-.02	.77*	.02	.08	.64
S14	-.29	-.47*	-.21	.38	.31	.28	.66
S15	.12	-.03	-.06	.35	.66*	.11	.59

Faktör I — Genel varyansın % 19.9'unu açıklayan bu faktöre, S1, S2 ve S5 pozitif yükle, S10 ise negatif yükle katkıda bulunmaktadır. Doğrudan ölüm anksiyetesinin ölçümüyle ilgili maddelerden oluşmaktadır. S1 ve S10 direkt olarak ölüm korkusunu, diğerleri ise ölüm kaygısını göstermektedir. Bu faktöre «ölüm korku ve kaygısı faktörü» adı verilmiştir.

Faktör II — Genel varyansın % 10.2'sini açıklayan bu faktöre, S3, S6 ve S8 pozitif yükle, S14 negatif yükle katkıda bulunmaktadır. Yüksek ölüm riski olan durumlara ilişkin maddeleri içeren bu faktöre «ölüm riski faktörü» adı verilmiştir.

Faktör III — Genel varyansın % 8.6'sını açıklayan EGT ve GLR değişkenlerinin katkıda bulunduğu bu faktöre «sosyo-ekonomik faktör» adı verilmiştir.

Faktör IV — Genel varyansın % 7.5'nu açıklayan, S13'ün pozitif yükle, S7'nin ise negatif yükle katkıda bulunduğu bu faktör, «ölüm dehşeti ve ölüm üzerine konuşma faktörü» olarak adlandırılmıştır.

Faktör V — Genel varyansın % 7.4'ünü açıklayan, S9 ve S15'in pozitif yükle, S12'nin negatif yükle katkıda bulunduğu bu faktör ise «ölüm düşüncesi ve ölüm biçimi faktörü» olarak adlandırılmıştır.

Faktör VI — Genel varyansın % 6.2'sini açıklayan, S4 ve S11'in pozitif yükle önemli katkıda bulunduğu bu faktör, «gelecek kaygısı faktörü» olarak adlandırılmıştır.

4.2 — Erkek Bireyler

Erkek bireylere ilişkin verilere uygulanan faktör analizi sonucunda, genel varyansın % 64'ünü açıklayan 6 önemli faktör elde edilmiş-

Tablo IV : Erkek Bireylere Ait Özdeğer ve % Varyans Değerleri

Faktör	Özdeğer	% Varyans	Yığılımlı %
1	3.20	18.80	18.80
2	2.04	12.00	30.80
3	1.72	10.10	40.90
4	1.58	9.30	50.20
5	1.25	7.30	57.50
6	1.11	6.50	64.00

Tablo V : Erkek Bireylere Ait Döndürülmüş Faktör Yükleri ve Ortak Varyans Büyüklükleri

Değişken	FAKTÖRLER						h ² _j
	1	2	3	4	5	6	
EGT	.12	.19	-.06	-.02	.82*	-.06	.74
GLR	.03	-.10	.05	.21	.81*	.18	.75
S1	.83*	.03	.01	.06	.11	.02	.71
S2	.03	.07	.02	.68*	-.00	.06	.48
S3	.24	.73*	-.14	.07	.15	.08	.65
S4	-.41	.50*	-.25	.35	-.03	.07	.61
S5	.55*	-.05	.01	.19	-.42	.03	.52
S6	.32	.59*	.11	.45	-.14	.21	.73
S7	.18	.12	-.04	.76*	.22	-.02	.68
S8	-.05	.72*	.00	.03	.03	.06	.52
S9	.07	.17	-.17	.02	.11	.70*	.56
S10	-.73*	-.16	.18	-.15	-.13	-.07	.63
S11	.04	-.25	.69*	.08	.03	.09	.56
S12	.00	-.02	-.10	-.06	.01	-.79*	.64
S13	-.04	.30	.79*	-.29	.06	-.13	.82
S14	-.40	-.22	.70*	.20	-.13	-.14	.78
S15	.12	.05	.40*	.40	-.21	.33	.49

tir. Bu faktörlere ait özdeğerler ile açıkladıkları varyansların yüzdeleri ve yığılmış yüzdeleri Tablo - IV'de, analize ilişkin döndürülmüş yük matrisi ve ortak varyans büyüklükleri Tablo - V'de verilmiştir.

Faktör I — Genel varyansın % 18.8'ni açıklayan, S1 ve S5'in pozitif yükle, S10'un ise negatif yükle önemli katkıda bulunduğu bu faktör, «ölüm korku ve kaygısı faktörü»dür. Bu faktör, toplam bireyler üzerinde yapılan faktör analizindeki Faktör - I'e uygunluk göstermektedir.

Faktör II — Genel varyansın % 12'sini açıklayan, S3, S4, S6 ve S8'in pozitif yükle katkıda bulunduğu bu faktör «ölüm riski faktörü» olarak adlandırılmıştır. Bu faktör kendinin yüksek riski bulunan durumları içeren maddelerden oluşmaktadır. Ayrıca S4'ün bu faktörde

yer alması, yaşama süresinin az olduğunu düşünen bireylerin, kısalan zamanı kendileri için yüksek bir risk faktörü olarak gördüklerini düşündürebilir.

Faktör III — Genel varyansın % 10.1'ini açıklayan., S11, S13, S14 ve S15'in pozitif yükükle önemli katkıda bulunduğu bu faktöre «ölüm düşüncesi, konuşmaları ve gelecek kaygısı faktörü» adı verilmiştir.

Faktör IV — Genel varyansın % 9.3'ünü açıklayan., S2 ve S7'nin pozitif yükükle katkıda bulunduğu bu faktör «ölüm dehşeti ve zaman ile ilgili kaygı ve korku faktörü» olarak adlandırılmıştır.

Faktör V — Önceki analizde olduğu gibi erkeklerde de EGT ve GLR değişkenlerinin katkısı ile «sosyo-ekonomik faktör» ayrı bir faktör olarak belirlenmiştir. Genel varyansın % 7.3'üne karşılık gelmektedir.

Faktör VI — Genel varyansın % 6.5'nu açıklayan., S9'un pozitif yükükle, S12'nin negatif yükükle önemli katkıda bulunduğu bu faktörü ise «ölüm biçimi ve ölüm riski taşıyan durumlarda korku faktörü» olarak adlandırabiliriz.

4.3 — Kadın Bireyler

Kadın bireylere ilişkin veriler üzerinde yapılan faktör analizi sonucunda genel varyansın % 63.3'ünü açıklayan 6 önemli faktör elde edilmiştir. Bu faktörlere ait özdeğerler, açıkladıkları varyansların yüzdeleri ve yığılımlı yüzdeleri Tablo - VI'de, döndürülmüş yük matrisi ve ortak varyans büyüklükleri Tablo - VII'de verilmiştir.

Tablo VI : Kadın Bireylere Ait Özdeğer ve % Varyans Değerleri

Faktör	Özdeğer	% Varyans	Yığılımlı %
1	3.43	20.20	20.20
2	1.88	11.00	31.20
3	1.58	9.30	40.50
4	1.47	8.70	49.20
5	1.25	7.30	56.50
6	1.16	6.80	63.30

Faktör I — Genel varyansın % 20.2'sini açıklayan, S10, S12 ve S14'ün pozitif, S1'in negatif yükükle katkıda bulunduğu ve «ölümle uzlaşma faktörü» olarak adlandırdığımız bu faktör, gerçekte kadınların ölüme ilişkin korku ve kaygılarından ziyade ölüm korkusunu bastırma şeklinde ortaya çıkmıştır.

Faktör II — Genel varyansın % 11'ini açıklayan, S4 ve S11'in pozitif yükle katkıda bulunduğu bu faktör, «gelecek ile ilgili kaygı faktörü» olarak adlandırılmıştır.

Faktör III — Genel varyansın % 9.3'ünü açıklayan, S2, S5 ve S6'nın pozitif yükle katkıda bulunduğu bu faktör, «zaman ve ölüm ile ilgili kaygı ve korku faktörü» olarak adlandırılmıştır.

Faktör IV — EGT ve GLR değişkenlerinin katkısı ile oluşan «sosyo ekonomik faktör»dür. Genel varyansın % 8.7'sini açıklamaktadır.

Faktör V — Genel varyansın % 7.3'ünü açıklayan, S3, S8 ve S9'un pozitif yükle katkıda bulunduğu bu faktör «ölüm biçimi ve ölüm riski faktörü» olarak adlandırılmıştır.

Faktör VI — Genel varyansın % 6.3'ünü açıklayan bu faktöre, S15 pozitif yükle, S7 ise negatif yükle katkıda bulunmaktadır. Kadınların savunma stilleri ile ilişkili olabileceği düşünülen bu faktör adlandırılmamıştır.

Tablo VII : Kadın Bireylere Ait Döndürülmüş Faktör Yükleri ve Ortak Varyans Büyüklükleri

Değişken	FAKTÖRLER						h^2_j
	1	2	3	4	5	6	
EGT	-.18	.09	-.09	.79*	-.04	-.08	.68
GLR	.08	.05	.12	.81*	.04	.04	.68
S1	-.54*	.20	.30	.20	.17	-.22	.54
S2	-.05	.09	.77*	-.07	.11	-.03	.61
S3	-.01	-.03	.07	.12	.79*	-.12	.66
S4	-.22	.74*	.12	.14	-.03	.08	.64
S5	-.20	.03	.64*	.08	.13	.01	.48
S6	-.26	.29	.48*	.04	.48	-.05	.61
S7	-.11	.12	.13	-.48	.09	-.62*	.67
S8	-.21	.47	-.14	-.24	.53*	-.03	.63
S9	-.02	-.06	.24	-.09	.61*	.11	.46
S10	.82*	.07	-.31	-.05	.11	.07	.80
S11	.22	.83*	.15	.03	-.01	-.05	.76
S12	.61*	.18	-.18	.27	-.14	-.26	.59
S13	.28	-.21	-.38	.04	.28	.36	.47
S14	.64*	-.38	.22	-.16	-.23	.22	.74
S15	.00	.11	.03	-.14	-.02	.84*	.74

TARTIŞMA

Faktör analizinin hem boyut indirgeme hemde çok değişenli sistemin işleyişini ortaya koymada yararlı olabilen bir istatistik yöntem olduğu daha önce açıklanmıştı. Değişik varsayımlara ve matematik kurallara dayalı değişik faktör analizi uygulamaları bulunmaktadır. Bu nedenle analizi yapılacak verilerin, faktör analizinde ortak faktör uzayının belirlenmesinde kullanılan yöntemin varsayımlarına uygun olması gerekmektedir. Çünkü aynı verilere uygulanan değişik faktör analizi yöntemleri farklı sonuçlar verebilmektedir. Araştırmamızda kullandığımız Ana Faktör yöntemi herhangi bir dağılım varsayımı gerektirmediğinden en çok kullanılan ve sonuçları güvenilir olan bir yöntemdir.

Faktör analizi uygulamalarında en önemli adımlardan biride elde edilen faktörlerin, faktöre katkıda bulunan değişkenlerin özelliklerine göre yorumlanarak adlandırılmasıdır. Çoğu kez değişkenler ve faktörler arasındaki bağımlılıklar karmaşık bir durum göstermektedir. Bu nedenle, değişkenlerin özellikleri ve bunların birlikte katkıda bulunduğu faktörlerin değerlendirilmesi konuyu iyi bilen uzman kişilerce yapılmalıdır.

Araştırmamızda, bütün bireyler ve erkek bireyler üzerinden yapılan faktör analizleri sonucunda «ölüm korku ve kaygısı faktörü» olarak adlandırılan Faktör 1'in, genel varyansın en yüksek değerine sahip olduğu görülmektedir. Bu bulgu, Gilliland ve Templer ve Templer'in çalışmalarında elde etmiş olduğu sonuçları destekler niteliktedir (5,12). Bu araştırmacıların görüşüne göre, ölüm anksiyetesi anlık duygu olmaktan çok, süreğen bir özelliktir. Ölüm Anksiyete Ölçeği'nin de süreğen durumlara göre önemli değişiklik göstermeyen ölüm anksiyetesini ölçtüğü savunulmaktadır.

Araştırmamızda elde ettiğimiz bir diğer önemli faktörde «sosyo-ekonomik faktör»dür. Yapılan üç faktör analizinde de «sosyo-ekonomik faktör» çok belirgin bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Comfort, yaşlılıkta en önemli gerçek korkuların, yalnızlık ve maddi yoksulluk olduğunu belirtmektedir. Araştırmamız sonucunda da sosyal ve eko-

nomik faktörlerin, yaşlıların genel kaygı ve korkularını artıracak biçimde etkiye bulunduğu görülmektedir. Aynı şekilde Temppler ve arkadaşları da ölüm kaygısının, genel kaygıdan etkilendiğini belirtmektedirler (13).

Diğer yandan Temppler'in iki faktör kuramına göre, ölüm anksiyetesinin en önemli belirleyicileri, ruh sağlığı ve ölüme ilişkin öznel yaşantılardır (14). Ancak araştırmamızda «sosyo-ekonomik faktör» de çok belirgin bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Bu durum Temppler'in iki faktör kuramının ölüm kaygı ve korkuları açıklamada yetersiz kalabileceğini ve sosyo-ekonomik faktör gibi diğer bilinmeyen faktörlerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

ÖZET

Bu araştırmada, çok değişkenli istatistiksel analiz yöntemlerinden biri olan Faktör Analizi metodunun esasları ve ana basamakları kısaca açıklanmış ve psikolojik bir çalışma olan Ölüm Anksiyete Ölçeği sonuçları değerlendirilmiştir.

Ölçek, 60 - 92 yaş grubundaki, 68'i kadın, 54'i erkek olmak üzere toplam 122 bireye uygulanmıştır. 17 değişkenden oluşan ölçek sonuçları ile tüm bireyler, erkek ve kadın bireyler için üç ayrı faktör analizi yapılmıştır. Her üç analizde 6 faktörlü bir çözümle sonuçlanmıştır. Bu faktörler her analiz için ayrı ayrı yorumlanmış ve adlandırılmıştır.

SUMMARY

Factor Analysis and Its Application on Death Anxiety Scale

In this study, the principles and basic steps of Factor Analysis method which is one of the means for multivariate analysis are explained and the results of the Death Anxiety Scale application have been evaluated by this method.

Total 122 participants of 54 males and 68 females ranged in age from 60 to 92 years, were administered to Death Anxiety Scale. Three different Factor Analysis, one for all participants, one for male participants and one for female participants were carried out on to 17 variables regarding the results of the scale application. Each of three analyses was resulted with 6 factors respectively. These factors are individually interpreted and named for each analysis.

KAYNAKLAR

1. Blalock HM : Social Statistics. Mc Graw-Hill Book Company, New York, pp : 383-389, 1960.
2. Child D : The Essentials of Factor Analysis. Hol, Rinehard and Winston, New York, 1972.
3. Comrey AL : A First Course in Factor Analysis. Academic Press, New York, 1973.
4. Cooley WW Lohnes RP : Multivariate Procedures For The Behavioral Sciences. John Wiley and Sons, New York, pp : 151-172, 1962.
5. Gilliland JC Templer DI : Relationship of Death Anxiety Scale Factor to Subjective States. Omega. 16 : 155-166, 1988.
6. Gorsuch RL : Factor Analysis. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1974.
7. Harris RJ : A Primer of Multivariate Statistics. Academic Press, New York, 205-224, 1975.
8. On kin J Mueller CW : Introduction to Factor Analysis. Sage Publications, London, 1982.
9. On kim J Mueller CW : Factor Analysis. Sage Publications, London, 1981.
10. Öztürk A Okur MC Yanbastı AG : Faktör Analizi ve Bunun Psikiyatrideki Bir Uygulaması. Uygulamalı İstatistik Dergisi. 2 : 223-235, 1979.
11. Şenol C : Ankara İlinde Kurumlarda Yaşayan Yaşlılarda Ölümüne İlişkin Kaygı ve Korkular. (Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi), A.Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara, 1989.
12. Templer DI : The Contruction and Validation of A Death Anxiety Scale. The Journal of Genetic Psychology, 82 : 165-177, 1970.

13. Templer DI Ruff CF : Death Anxiety Scale Means, Standart Deviation and Embedding. Psychological Reports 29 : 173-174, 1971.
14. Templer DI Lester D Ruff CF : Fear of Death and Faminity Psychological Reports, 35, 530, 1974.
15. Van de Geer RL : Introduction to Multivariate Analysis For the Social Sciences. W.H. Freeman and Company, San Francisco, 128-156, 1971.

TAKİP ETTİĞİMİZ 18 SSPE VAK'ASININ KLİNİK VE ELEKTRONMİKROSKOPİK BULGULARI***

Orhan Ünalđı*

Nermin Mutluer*

Nursel Aydın*

Meral Tekelioğlu**

Nurşen Sayın**

SSPE Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen, kızamık virüsü veya kızamığa benzer başka bir virüsle yakın ilişkisi olan henüz kesin olarak tanımlanamamış bir virüsün santral sinir sisteminde c'üştürdüğü yavaş progresyon gösteren bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalık daha çok kırsal kesimde yaşayan, sosyo-ekonomik düzeyi düşük toplumlarda, erkek çocuklarında ve 2 yaşından önce kızamık geçirenlerde daha sık gözlenmektedir.

SPPE'nin ilk klinik tanımı 1933 yılında Dawson tarafından yapılmış ve daha sonraki yıllarda yapılan klinik gözlemler sonucu bu tanımlamada büyük değişiklikler olmuştur. Genel olarak SSPE kişilik değişikliği, kabiliyetlerde azalma ve mental gerileme ile başlar, giderek bu tabloya myoklonik nöbetler, ataksi, disfaji, artan mental yıkım, şuur bozukluğu, jeneralize tonik nöbetler, spastisite, refleks artımı, patolojik reflekslerin ortaya çıkması, rijidite, koma eklenir ve ölümle sonuçlanır.

Akut kızamık enfeksiyonundan sonra SSPE'ye ait semptomlar 8 yıl sonraya kadar görülmeyebilir. Ancak immünsüprese çocuklarda birkaç hafta veya ayda da ortaya çıkabilmektedir. Literatürde yayınlanan en genç olgu 2, en yaşlı olgu ise 32 yaşındadır. Ancak genel olarak vak'aların çoğunluğunda akut kızamık enfeksiyonundan 5-8 yıl sonra ve ortalama olarak 8-10 yaş civarında hastalık ortaya çıkmaktadır.

* A. Ü. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı

** A. Ü. Tıp Fak. Histoloji Anabilim Dalı

*** Bu çalışma Bursa II. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Jabbour'un (10) 1967 - 74 yılları arasında yaptığı gözlemler sonucu belirttiği klinik özelliklerinde de son zamanlarda büyük değişmeler meydana gelmiş ve çok sayıda atipik manifestasyonları rapor edilmiştir. Bu manifestolardan birisi hızlı ilerleyen SSPE formudur ki; form ani başlangıç gösterir, hiçbir tedavi denemesine cevap vermez ve 3 ay içinde ölümlü sonuçlanarak çok kötü bir prognoz gösterir. Özellikle bu formun kızamık aşısı ile yakın ilişkisine dikkat çekilmektedir (10).

Yapılan araştırmalarda hastalığı başlatan ortak bir tetikleyici faktör bulunamamıştır (3). Bazı yayınlarda SSPE geçiren çocukların daha önceki yaşamlarında üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsünün sık olduğunu, ayrıca SSPE geçiren hastaların kızamık geçirdikleri sırada ve ondan önce sık sık enfeksiyon geçirdiklerini, bunda bu çocukların immün olarak immatür olabileceğini akla getirdiği ve bu immün defektin bu çocukların çok erken yaşta kızamık geçirmelerinde nedeni olabileceği belirtilmektedir.

Son zamanlarda in-situ hyridisation tekniği ile SSPE'li hastaların periferik kanlarındaki ve appendix dokusundaki lenfositlerde fazla miktarda kızamık virüsüne ait RNA partiküllerinin bulunması kızamık atağı geçtikten çok sonra bile viral genetik bilginin SSPE'li hastaların immün sisteminde saklandığını göstermektedir (2,4).

SSPE'den sorumlu olan kızamık virüsünün M-proteini bulunmamaktadır. Bu protein tomurcuklanma ile çoğalmayı sağlar ve eksikliğinde virüsün çoğalması hücreden hücreye füzyon yolu ile olur. Virüs hastanın immün cevaplarından korunmuş bir bölge olan santral sinir sisteminde yaşamını hücre içinde sürdürür. Yıllar içinde çoğaldıktan sonra çok sayıda hücrenin yıkımı sonucunda klinik tablo ortaya çıkar (1,6).

Freeman'ın değerlendirmesine göre hastalık altı evreye ayrılabilir (5);

- I. devre : a) Davranış bozuklukları
b) Mental gerileme

- II. devre : a) Myoklonik nöbetler, silkinme
b) I. motor nöron bulguları (Spastisite, DTR artımı, babinski pozitifliği)
c) Ekstra pramidal bulgular (rijidite, v.b.)

- III. devre : a) Mimiklerin silinmesi
b) Yatağa bağlanma
c) Otonomik bozukluklar/vital bulgularda bozulma
d) Yutamama, ağızdan beslenememe, uyku bozuklukları
e) Derin koma

IV. devre : Remisyon süresi

V. devre : Relaps zamanı

VI. devre : Ölüm

Hastaların % 85'i bu evreleri progresif bir şekilde izleyerek ölümle sonuçlanır. Geri kalan % 15 olgu ise ağır sekellerle remisyonla girebilir (1).

TANI : Tipik hikaye ve klinik bulgulara ek olarak şüphesizki en yardımcı laboratuvar tetkiki EEG dir. SSPE için patognomonik denelebilecek derecede spesifik sayılan EEG bulgusu; 3-30 sn. de bir gözlenen yaygın, paroksizmal, yüksek voltaj yavaş dalga kompleksleri ve bu yavaş dalgalar üzerine süperpoze olmuş SSPE kompleksleridir. Bazan bu tipik EEG bulgusuna özellikle paryetooksipital bölgelerde gözlenen fokal zemin aktivitesi yavaşlaması ilave olabilir. Bu paroksizmal deşarjların en önemli diğer bir özelliği de İ.V. diazepam ile süprese olmamasıdır.

Yine bu paroksizmal deşarjlar genellikle myoklonik jerklere senkron olup; myoklonik nöbetlerin tabloya egemen olduğu II. devrede daha çok gözlenir, diğer evrelerde ortaya çıkmayabilir.

Diğer tanıda yardımcı laboratuvar bulgusu ise beyin omurilik sıvısında (BOS) immün elektroforez ile Ig G de belirgin olmak üzere gammaglobulinlerdeki artımın gösterilmesidir. Ayrıca SSPE'li hastalarda Ig G indexinde de belirgin artma gözlenir (5).

Antikızamık antikor titresi BOS'ta ve kanda artmış olup; Hemaglutinasyon inhibisyon (HI) metodu ile bakılan ve BOS'ta 1/8 in, kanda ise 1/128 in üzerindeki antikor titraji tanıyı destekleyici bir diğer laboratuvar bulgusudur.

Hastalığın kesin teşhisine varmada şüphesizki en değerli fakat fazla in-vaziv olan laboratuvar bulgusu kortikal biopsidir. Genellikle kortikal biopsi hastalığın II. ve III. evrelerinde tipik bulgu verir. Biopside başlangıçta oksipital bölge ve beyin sapında, hastalığın geç evrelerinde de tüm serebral hemisferler ve bazal ganglionlarda perivas-

küler lenfosit ve plazma hücreleri infiltrasyonu, değişik derecelerde gliosis ve nöronofaji, en tipik bulgu olarak da nöron ve glia hücreleri içinde intranükleer ve intrastoplazmik virüs nükleokapsidlerinin inklüzyonlar biçiminde gözlenmesidir.

Kranial bilgisayarlı tomografide tanıda yardımcı olabilir. SSPE'ye özgü kranial BT görünümü olmamakla beraber; beyin ödemi, serebral ve serebellar atrofi, beyaz cevher yoğunluğunda azalma, 4. Ventrikül dilatasyonu ve beyin sapı atrofi gözlenebilir.

MATERYEL ve METOD

1985 - 89 yılları arasında kliniğimizde yatırılarak klinik ve laboratuvar olarak SSPE tanısı konan 8'i erkek 10'u da kız olmak üzere 18 vak'a bu çalışmaya alındı. Tüm hastaların ayrıntılı hikayesi, özellikle kızamık geçirme yaşları ve başka enfeksiyonların sıklığı, ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri, rutin kan, idrar ve biokimyasal araştırmaları, kanda ve BOS'ta Ig G tayinleri, ayrıntılı BOS analizleri, direkt kraniyografi ve bazı vak'lara angiografi yapıldı. İlâveten 2 vak'aya da kortikal biopsi (Vak'a 4 ve 7) yapıldı. Frontal bölgeden elektron mikroskopi için alınan biopsi materyeline önce ön tespit işlemi olarak 0,1 N PH 7,2 fosfat tamponundan hazırlanan % 2,5 luk gluteraldehit karışımında 2 saat süreyle +4 derecede yapıldı. Sonra 0,1 N fosfat tamponunda +4 derecede 3 saat yıkanan dokulara 0,2 N fosfat tamponla 0,1 lik hazırlanan Osmiyum tetraoksit karışımında +4 derecede 1 saat süreyle son tespit yapıldı.

Vranil asetatla 1 saat karanlık odada blok yıkama yapıldıktan sonra derecesi artan alkollerden geçirilerek dehidratasyon işlemi tamamlandı. Propilen oksitten geçirilen dokular içinde araldit M bulunan kapsüllere yerleştirilip gömme işlemi tamamlandı. Önce yarı ince kesitler alınarak gerekli doku bölümleri bulundu. Bu bölümlerden ince kesitler yapıldı ve kontrast için kurşun nitratla boyandı. Mikro fotoğraflar 2 eiss 9-S E.M. da çekildi.

BULGULAR

Kliniğimizde takip ettiğimiz bu 18 vak'anın demografik özellikleri, klinik, röntgen ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

İlâveten 3 vak'amıza yaptığımız angiografilerden birinde hidrosefaliyi telkin eden bulgular gözlenmiş olup; diğerleri normal bulunmuştur.

Tablo 1 : 18 SSPE Vak'asının Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Özeti

Vak'ası:	Yaş:	Cins:	Yaşamak: Çay Yağı	Başlıca Klinik Bulgular	Direkt Krenioğreli	E E S S	Kranial: BT	Sevici: (Range 6,2,2,3)	Başta Kusmak Antikor Titresi (SPE)
1 MD	17	E	2	Orta derecede mental yavaş myoklonik jerk, spastik paraparezis	Sakroforontal Ektaziyeye lezyon	SSPE için Tipik	Normal	2,6	1/56
2 NU	9	K	1,5	Orta derecede mental yavaş, ekolojeli, myoklonik Jerkler	Normal	SSPE için Tipik	Normal	1,8	1/16
3 PU	15	K	2,5	Belirgin mental yavaş, myoklonik jerk	Bilateral koroid plak- sus kalifik- asyonu	SSPE için tipik	Bilateral Ekroid plaksus ve N lentiformis kalifikasyonu	0,2	1/64
4 SD	13	K	2,5	Spastik sağ hemiparazi, myoklonik jerk, otomatik dispenkelyon, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Yaygın vaka	0,2	1,3 1/8
5 SD	13	K	8/12	Myoklonik jerk, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Normal	2,4	1/8
6 AT	12	E	3,5	Myoklonik Jerk, hafif mental yavaş, bilateral papil staza	Normal	SSPE için Tipik	Serebra Gen	1,5	1/8
7 ÇB	12	E	5	Spastik tetrapleji, Sanikoma hali, seyrek myoklonik jerk	Normal	Yaygın vaka	Normal ve hafif akti- vitasi	2,0	Bekle- med
8 AO	16	E	4	Spastik sol hemiparazi, myok- lonik jerk, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Normal	0,6	1/8
9 RG	11	K	9/12	Myoklonik Jerk, hafif mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Yaygın ensefalit bulguları	0,8	1/56
10 NI	9	K	4	Ekolojeli, patilali, myoklonik Jerk, orta derecede mental yavaş	Normal	Atipik anor- ronal parok- sialni aktivite	Normal	Beklenmedi	Bekle- med
11 İK	8	K	2	Bilateral papil staza, myoklonik Jerk, orta derecede mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Normal	Beklenmedi	Bekle- med
12 SA	15	E	3	Myoklonik Jerk, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Yapılmadı	Beklenmedi	1/64
13 ÇÜ	13	E	9/12	Spastik tetrapleji, mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	DipSü Cerebral vs cerebellar atrofi	Beklenmedi	1/32
14 AT	13	E	3	Myoklonik Jerk, hafif mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Normal	0,4	1/32
15 HÜ	13	E	1	Spastik paraparazi, ağır mental yavaş	Normal	SSPE için Tipik	Bilateral temporal loblarda atrofi	1,6	1/32
16 KÜ	13	K	7	Tetraparazi pesisiz, bilateral ekolo- jeli, myoklonik jerk	Normal	Normal	Normal	Beklenmedi	1/64
17 SD	20	E	6	Bilateral serebral kortikal lezyon, ekolojeli, ağır mental yavaş, bilateral ekolojeli, myoklonik Jerk	Normal	Normal	Normal	Beklenmedi	Bekle- med
18 DO	14	K	7	Bilateral pesisiz, bilateral ekolo- jeli, ağır mental yavaş, ekolojeli, myoklonik Jerk, orta derecede mental yavaş	Normal	Normal	Normal	Beklenmedi	Bekle- med

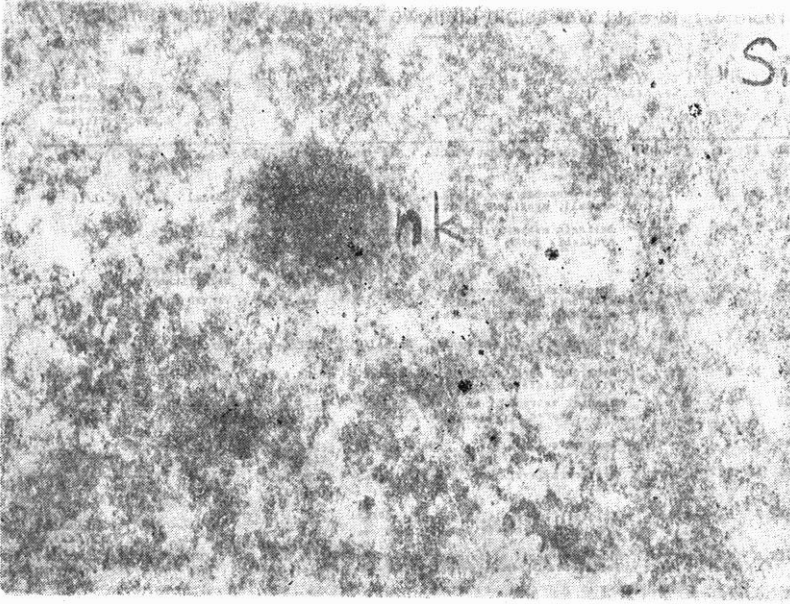
Tablo da yaşlar yıl olarak verilmiştir. E = Erkek K = Kadın

BT: Bilgisayarlı Tomografi

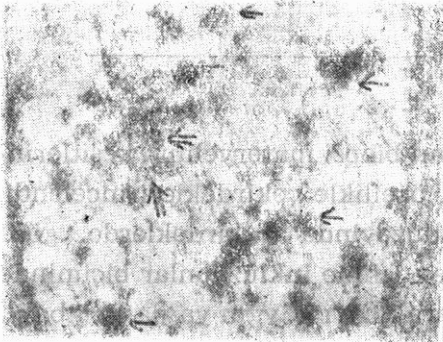
İG: İlgilit

BT: Hemenhemen inibitasyon

2 Vak'ada frontal korteksten alınan biopsi materyelinin kesitlerinde pramidal nöron ve glia hücreleri, özellikle çekirdekleri incelendi. Virus yayılımı elektron mikroskopi düzeyinde çekirdeklerde göze çarptı. Virus nükleokapsidleri çekirdek içinde inklüzyonlar biçiminde ve çekirdek matriksinden belirgin olarak ayrı yaygın ya da kalabalık topluluklar halinde gözlemlendi. Çekirdek periferinde ise çekirdek zarından sitoplazmaya doğru virus nükleokapsidlerinin geçişi kanısı veren yapılar gözlemlendi. Bu yapılar periferdeki kromatinden yoğun görünüm-leriyle ayırtedildiler (Resim 1,2,3).



Resim 1 : Frontal korteks piramidal nöron çekirdeğinde persistent virus nükleokapsidleri matriksten sınırlı inklüzyonlar biçiminde belirgin izleniyor.
nk : nükleokapsid si : sitoplazma x 22.000



Resim 2 : Persistent virusun topluluklar halinde bütün çekirdek matrisine yaygın olduğu gözleniyor. «okla» Arada ise daha az yoğun virüs partikülleri çift okla işaretlenmiştir. Si : Sitoplazma x 10.000



Resim 3 : Persistent virus nükleokapsitlerinin piramidal nöron çekirdeği periferinde çekirdek zarından sitoplazmaya geçişi gözleniyor. (Okla). Si : Sitoplazma
N : Nükleus x 14.000

TARTIŞMA

Literatürde belirtilen bulgularla uyumlu olarak vak'alarımızın çoğunluğu kırsal kesimden gelmiş olup; sosyo-ekonomik düzeyi düşük aile çocuklarıdır (1). Vak'alarımızdan 7'si 2 yaşın altında kızamık geçirmiş olup; 8 vak'a 2-5 yaşlar arasında kızamık geçirmiş ve kalan 3 vak'anın ise bu hastalığı geçirme yaşları bilinmemektedir. Yine dikkatimizi çeken bir diğer bulgu ise literatürde (2) belirtildiği üzere 2 yaş altında kızamık geçiren çocuklarda bu hastalığın daha erken yaşta başladığı, daha ağır seyrettiği ve daha hızlı bir progresyon gösterdiği'dir. Ayrıca vak'alarımızın çoğunluğunun akut kızamık enfeksiyonunu diğer sağlıklı çocuklara oranla daha gürültülü geçirdikleride hikayede dikkatimizi çeken bir diğer bulgu idi. Bunlarda daha önce rapor edilen benzer gözlemleri desteklemektedir (2).

Ayrıca ebeveynlerden öğrenebildiğimiz kadarıyla bu çocukların çoğunun kızamıkla beraber kızamıkçık ve su çiçeği gibi hastalıklarında yine erken yaşlarda geçirdikleri ve diğer çocuklara oranla daha sık ve daha çabuk hastalandıklarıdır. Bu hastalanma ile ebeveynler daha çok üst solunum yolu enfeksiyonunu kastetmektedirler. Bu bulguda daha önce rapor edilen (2) SSPE'li çocukların muhtemelen immün sistemlerindeki immatürite nedeniyle daha sık hastalanmaları (özellikle orofarenks ve Ü.S.Y.E.) ve bu immün sistemdeki immatüritenin belki de bu çocukların çok erken yaşta akut kızamık enfeksiyonu geçirmelerininde nedeni olabileceği şeklindeki bulgularla uyum sağlamaktadır. Ancak bu çalışmamızın kontrol grubu olmadığımızda belirtmek isteriz.

Diğer bir klinik gözlemimizde vak'aların kliniğimize daha çok Freeman klasifikasyonuna göre 2-B ve daha sonraki evrelerde başvurmuş olduklarıdır. Tüm hastalarımızla Tablo 1'de belirtildiği gibi SSPE için spesifik bulgular olan; progresifmental yıkım, myoklonik nöbet ve davranış değişiklikleri gibi bulgulara ek olarak, 4 olguda idrar ve gaita inkontinansı gibi otonomik disfonksiyon bulguları, 2 olguda bilateral papil stazı, 1 olguda'da bilateral optik atrofi gözledik. Otonomik disfonksiyon SSPE'de nadir değildir (4), ancak papil stazı ve optik atrofiyi açıklayacak herhangi bir rapora rastlamadık.

Laboratuvar bulgularını değerlendirdiğimizde tüm hastalarımızın BOS'unda protein, şeker ve klorür normal sınırlarda olup, hücre sayısı ise $10/mm^3$ (lökosit) altındadır. BOS'taki Ig G düzeyi ise bir vak'amızdaki hafifçe bir yükselme dışında normal sınırlarda bulunmuştur. Bu bulgularda daha önceki raporlarla uygunluk göstermektedir (1,4).

EEG bulgularına gelince 18 vak'anın 13'ünde SSPE için tipik sayılabilecek ölçüde paroksizmal yüksek voltaj yavaş dalga kompleksleri ve üzerine süperpoze olmuş SSPE komplekslerini gözledik. 3. devredeki iki vak'amızda da yine bu devreye özgü bir EEG bulgusu olan yaygın yavaş dalga aktivitesi bulduk. Diğer vak'aların EEG'leri normaldi. Bu bulgularda bizde daha öncede belirtildiği gibi (1,4) EEG'nin SSPE tanısındaki değerini vurguladı. Ancak bir vak'ada gözlediğimiz atipik paroksizmal aktiviteyi açıklayamadık.

Direkt kronioğrafide bir vak'ada (Vak'a 1 MD) sağ frontalde band şeklinde kalsifiye bir lezyon gözledik. Ancak bu vak'anın kranial BT' sinde bunu açıklayacak bir bulgu gözleyemedik. Diğer vak'aların kranioğrafisi ise normaldi.

Kranial BT'de ise daha önceki yayınlarda belirtilen değişik görüntülere uygun bulgular gözledik (2,4). Bunları kısaca özetleyecek olursak; 2 vak'ada ileri derecede beyin ödemi, bir vak'ada atipik yer yer kalsifiye lezyonlar ve yaygın ensefaliti düşündüren bulgular, bir vak'ada diffüz serebral ve serebeller atrofi, bir vak'ada da beyaz cevher dansitesinde azalma gözledik.

İki vak'aya yapılan kortikal biopside ise virus nükleokapsidleri özellikle nöron ve glia hücrelerinin çekirdeklerinde, kısmende bu hücrelerin sitoplazmasında inklüzyon cisimleri şeklinde gösterildi.

SSPE'nin tedavisinde TRH, transfer faktor inosiplex (ISP), amantadine ve interferon kullanımının değişik şekilde yararlı etkilerinden bahsedilmektedir (1,4). Bizde 5 vak'amıza hem immünomodülatör hemde antiviral etkilere sahip bir ajan olan ISP kullandık. ISP tedavisi verdiğimiz 2 vaka çok az sekelle remisyona girdi. Biz burada 1985 - 89 yılları arasında kliniğimizde SSPE tanısıyla takip ettiğimiz 18 vak'a üzerindeki gözlemlerimizi aktarmayı ve bulgularımızı daha önceki raporlarla karşılaştırmayı amaçladık. SSPE hâlâ etyopatogenezi iyi aydınlatılamamış olması nedeniyle etkin bir tedavisinin geliştirilemediği kötü prognoza sahip bir hastalık olarak önemini sürdürmektedir.

ÖZET

Bu çalışmada 1985 - 89 yılları arasında kliniğimizde yatırılarak SSPE tanısı konan 18 vak'adan elde ettiğimiz klinik ve histopatolojik bulgular sunulmaktadır. Erken yaşta geçirilen akut kızamık enfeksiyonu ile SSPE arasında bulunan yakın ilişkinin yanısıra, SSPE'ye yakalanan çocuklarda başta orofarenks ve Ü.S.Y.E. olmak üzere daha sık enfeksiyon öyküsü gözlenmiştir. Bu nedenle yapılan immüno- lojik araştırmalarda ise bir anormalite saptanamamıştır. Kortikal bi- opsidede piramidal nöron ve glia hücrelerinde, özellikle çekirdek için- de, daha az olarakta bu hücrelerin sitoplazmasında virus nükleokap- sidleri inklüzyonlar biçiminde gösterilmiştir.

SUMMARY

The Clinical And Electronmicroscopic Findings Of 18 SSPE Cases Whom We Followed Up.

In this study we are representing the clinical and histopathological findings of 18 SSPE cases. These cases Were hospitalized between 1985 - 89 in our department. We found high correlation rates between SSPE and the earliness of measles infection. We also found that SSPE patients have higher orofarynx and upper respiratory tract infections incidence, but we couldn't find any changes in immunologic laboratory studies. In cortical biopsy specimens we showed virus nucleocapsid inclusions especially in pyramidal and glia cell nuclei there were also some inclusions in the sitoplasm.

KAYNAKLAR

1. Anlar B Yalaz K : Subakut sklerozan panensefalit. KATKI 7 : 487-90, 1986.
2. Dhib-Jalbut S Liwnicz BH : Rapidly progressive subacutesclerosing panencep- halitis : an ultrastructural and immuno peroxidase study. Eur Neurol 23 : 211-220, 1984.
3. Dick G : A study of subacute sclerosing panencephalitis in general practise, J. infect Nov, 232-3, 1987.
4. Fournier J-G Gerfaux J Joret A-M : Subacute sclerosing panencephalitis : De- tection of measles virus sequences in RNA extracted from circulating lymph- hocytes. Br J (Clin Res) 5 : 296, 1988.

5. Freeman JM : The clinical spectrum and early diagnosis of Dawson's encephalitis. With preliminary notes on treatment. *J. Pediat* 75 : 590-603, 1969.
6. Gay D Dick G Upton G : Multiple sclerosis associated with sinusitis : case controlled study in general practice. *Lancet* I : 815-819, 1986.
7. Jabbour JJ Duenas DA Modlin J : SSPE : Clinical staging, course and frequency, *Arch Neurol* 32 : 493-494, 1975.
8. Nihei K Kamoshita S Mizutani H Kitavama T Nishimura H : Atypical subacute sclerosing panencephalitis. *Acta Neuropath (Berl.)* 38 : 163-166, 1977.
9. Silva CA Paula Barbosa MM Pereira S Curz C : Two cases of rapidly progressive subacute sclerosing panencephalitis. *Arch Neurol* 38 : 109-113, 1981.
10. Sui S MD Kaori M : A Clinical trial of inteferon therapy in a case of rapidly progressive SSPE. *Brain Dev* 8 (6) : 636-40, 1986.

ERKEN MİDE KANSERLERİNİN TANISINDA ÇİFT KONTRAST RADYOLOJİK İNCELEMENİN DEĞERİ

Salim Demirci*

Akira Gohchi**

Midenin mukoza ve submukozada sınırlı kanserleri erken mide kanseri olarak adlandırılmaktadır. Büyük çoğunluğu asemptomatik kişilerde kitle taramaları sırasında ortaya çıkarılan bu lezyonların cerrahi tedavi sonuçları ilerlemiş mide kanserlerinin aksine yüzgüldürücüdür (1,2). Böyle lezyonların tanınmasında endoskopik muayenenin değeri tartışmasız kabul edilirken, radyolojik muayene konusundaki görüşler oldukça farklıdır. Özellikle Japonya dışındaki batılı ülkelerde radyolojik muayene sonuçlarının güvenilirliği düşük olarak kabul edilmekle birlikte Japonya'da radyolojik inceleme, hemen her zaman endoskopik inceleme ile birlikte ve birbirini tamamlayıcı olarak yapılmaktadır (3).

Endoskopik inceleme ile erken mide kanserli hastaların % 95'den fazlası teşhis edilebilmekte ve biopsi alınarak kesin tanıya gidilebilmektedir. Halbuki radyolojik incelemede çok iyi bir teknikle bile bu tür lezyonların ortaya konabilme oranı % 60 - 70 civarındadır ve sonuçlar uygulayan kişiye bağlı olarak da büyük varyasyonlar göstermektedir (4,5). Radyolojik muayenede gözlenen bu yüksek yanılma oranının nedenlerini ortaya koyabilmek için bu prospektif çalışma yapıldı.

MATERYEL VE METOD

Araştırma Okayama Üniversitesi (Japonya) Tıp Fakültesi I. Cerrahi Kliniğinde 1.10.1988 - 1.4.1989 tarihleri arasında ameliyat edilen

* A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** Okayama Üniversitesi (Japonya), Tıp Fakültesi I. Cerrahi Bölümü Öğretim Görv.

17 erken mide kanserli hastayı kapsamaktadır. Bu hastaların hepsinde daha önce yapılan endoskopik ve radyolojik incelemelerle erken mide kanseri tanısı konmuş olduğu halde preoperatif dönemde yeniden çift-kontrast radyolojik inceleme yapılarak hem lezyonların sınırları belirlenmeye çalışıldı hem de araştırma için veriler toplandı. Bu bulgular ameliyat bulguları ile karşılaştırılarak lezyonların radyolojik yöntemle ortaya konulup konulmadığı, karakteristik tanı kriterleri ve tanıdaki zorluklar ortaya konmaya çalışıldı.

BULGULAR

Araştırmaya konu olan toplam 17 hastadan 12'si erkek, 5'i kadın olup yaşları 50 - 82 arasında değişmekteydi. Yalnızca 4 hastada epigastrik rahatsızlık veya ağrı semptomu mevcut olup diğer bütün hastalar kitle taramaları veya rutin hastane incelemeleri sırasında tanı konmuş hastalardan oluşmaktadır. Yapılan preoperatif çift kontrast radyolojik incelemelerde 16 hastada mide mukozasındaki anormallik ortaya konabilmiştir. Bu 16 hasta arasında ise 14 olguda erken mide kanserini karakterize eden bulgular görüntülenebilmiş, 2 hastada ise bulgular benign ülser olarak değerlendirilmiştir. Sonuçta erken mide kanseri görüntüleme doğruluğu % 83 olarak bulunmuştur. Hastalarda erken mide kanserinin radyolojik bulgularının dağılımı tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 : Erken mide kanserini karakterize eden bulgular

Radyolojik bulgu	Görüldüğü hasta
Yüzeyel ülserasyon	4
Küçük kurvaturde geniş mukozal düzensizlik	2
Yüzeyel ülserasyon ve mukoza röliefinde bozulma	5
Yüzeyel ülserasyon ve mukoza pililerinde konverjans	3
Toplam	14

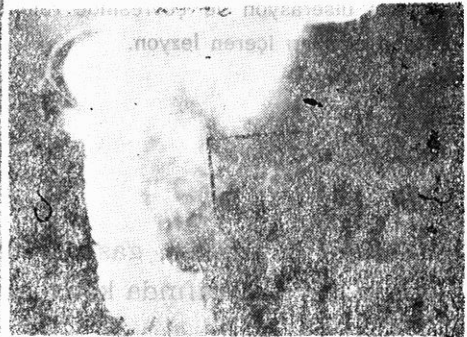
Yalnızca 1 hastada küçük kurvatur tarafındaki lezyon mide opak madde ile dolu iken görüntülenebilmiş, diğer bütün lezyonlar çift

kontrast teknik ile ortaya konabilmiştir. Çift kontrast ile lezyonların gözlenemediği durumlarda eksternal kompresyon uygulanması yararlı bulunmuştur.

Lezyonları lokalize edilen 16 hastadan 14'ünde lezyonlar antrumun küçük kurvatur tarafından, 2 hastada ise büyük kurvatur tarafında bulunmuştur. Lezyonların tamamı pilor ile insisura angularis arasında lokalize olmuştur.

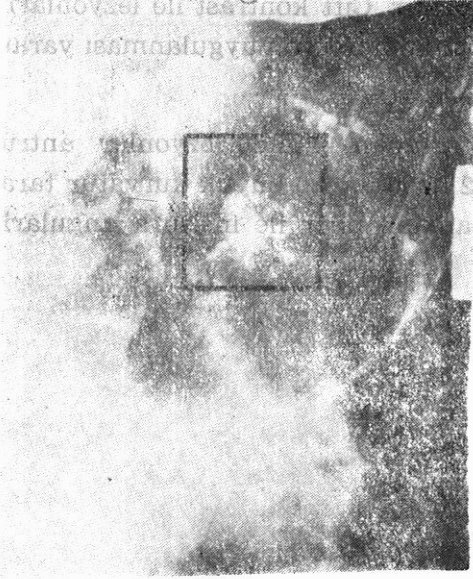


Resim 1 : Antrum arka yüzde mukoza röliefinin bozulması ile karakterize lezyon.

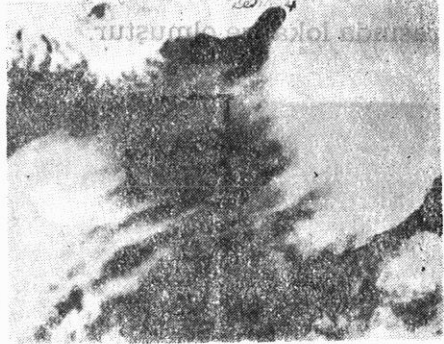


Resim 2 : Antrum ön yüzde yüzeysel ülserasyon ve mukoza kıvrımlarında konverjans.

En sık rastlanan radyolojik bulgu ülserasyon olup bu ülserasyonlar ilerlemiş mide kanserleri veya benign ülserlerin aksine genellikle yüzeysel, geniş ve krater göstermeyen kontrast madde takıntılarından ibarettir. Ayrıca hastaların çoğunda bu ülserasyona doku kaybı, sikatriks oluşumu, ödem ve epitel rejenerasyonunun yol açtığı mukoza



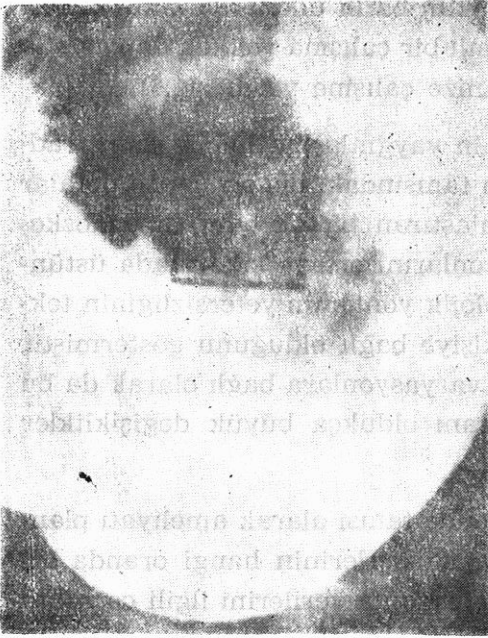
Resim 3 : Antrum küçük kurvatur tarafında yüzeysel ülserasyon ve çevresinde rejenerasyon odakları içeren lezyon.



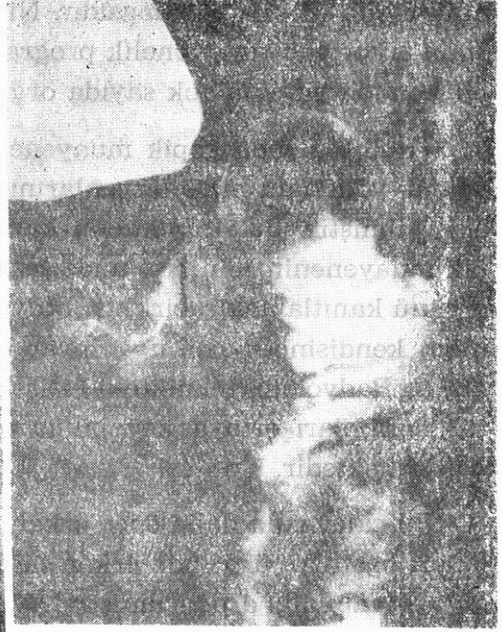
Resim 4 : Antrum ön yüzde yüzeysel ülserasyon ve çevresinde infiltrasyon.

râliefinin bozulması, gastrik alanların kaybolması ve mukoza pili-
lerinin lezyon etrafında konverjansı eşlik etmektedir.

Yapılan preoperatif stagelemede hiçbir hastada lemf nodu ve or-
gan metastazı saptanmadı ve bütün hastalar Stage I, absolut küratif
olarak ameliyata alındı. Ameliyat bulguları hastaların tamamında
preoperatif bulgularla uyuşum halinde idi. Japon mide kanseri araş-
tırma enstitüsünün kurallarına uygun olarak bütün hastalara Billroth
I gastrektomi ve bölgesel lemf nodu disseksiyonu uygulandı. Patolo-
jik inceleme sonucunda cerrahi uçlar hastaların tamamında tümör
negatif bulundu ve en yakın cerrahi sınır 1 cm. olarak bulundu. Tü-
mör invazyonu 11 hastada mukoza, 6 hastada ise submukozada sı-
nırlı bulundu. Lemf nodu invazyonu hiçbir hastada gözlenmedi.



Resim 5 : Küçük kuvaturda yüzeyel ülserasyon, rejenerasyon odakları ve mukoza pillerinde konverjans (Eksternal kompresyon yapılmış).



Resim 6 : Küçük kuvaturda benigna ülser olarak değerlendirilen lezyon.

TARTIŞMA

Erken mide kanserleri çoğunlukla asemptomatik kişilerde kitle taramaları veya rutin sağlık kontrolleri sırasında tanı konan mukoza ve submukozada sınırlı lezyonlardır. Mide kanseri cerrahi tedavi sonuçlarında son yıllarda görülen belirgin iyileşme, bu tür lezyonların oranının genel mide kanseri populasyonu içerisindeki artışına bağlıdır. Mide kanserinin önemli bir sağlık problemi olduğu Japonya'da tüm mide kanserlerinin % 35 - 40'ı erken kanserlerden oluştuğu halde batı dünyasında bu oran % 1 - 10 arasında değişmektedir. Japonya'daki bu yüksek erken mide kanseri oranının nedenlerinden en önemlisi asemptomatik kişilere de endoskopik ve radyolojik inceleme-

nin yaygın olarak yapılmasıdır. Nitekim batılı ülkelerde mide kanserinin erken tanısına yönelik programlı bir çalışma yokken Japonyada bu konuda yapılan çok sayıda organize çalışma vardır (1,6).

Özellikle endoskopik muayenenin yaygınlaşmasından sonra radyolojik yöntemin mide lezyonlarının tanısındaki değeri çeşitli defalar eleştirilmiştir. Bu iki yöntemi karşılaştıran birçok çalışma endoskopik muayenenin minimal mide lezyonlarını ortaya çıkarmada üstünlüğünü kanıtlamakla birlikte, radyolojik yöntemin yetersizliğinin tekniğin kendisinden çok uygulayan kişiye bağlı olduğunu göstermiştir (1,7,8). Radyolojik teknikteki kişisel varyasyonlara bağlı olarak da bu tür lezyonları ortaya koyabilme oranı oldukça büyük değişiklikler göstermektedir.

Bu çalışmada daha önce erken mide tanısı olarak ameliyatı planlanan hastalar üzerinde erken mide kanserlerinin hangi oranda ortaya konabildiği araştırılmıştır. Araştırmanın verilerini ilgili cerrahın preoperatif dönemde lezyonun sınırlarını belirlemek için bizzat çektiği çift kontrast filmler oluşturmaktadır. Mide mukozasındaki anormallik 17 hastanın 16'sında ortaya konabilmiş ve bunların da 14'ünde erken mide kanserini karakterize eden bulgular verifiye edilebilmiştir. Böylece radyolojik yöntemin sensitivitesi % 83 olarak bulunmuştur. Lezyonun görüntülenemediği tek hastada mukozadan hafif kabarıklık infiltrasyonla karakterize Tip II-a lezyonu olduğu ortaya çıkmıştır. Lezyonları ortaya konabilen 16 hastadan ikisinde ise radyolojik bulgular benign ülser olarak değerlendirilmiştir.

Balantyne ve arkadaşları retrospektif bir incelemede 15 erken mide kanserli hastanın 12'sinde mukozadaki anormallüğün dikkati çektiğini ancak bunların hiçbirinde radyolojik olarak erken mide kanseri tanısı konamadığını bildirmişlerdir (5). Yapılan başka bir çalışmada da erken mide kanserlerinde radyolojik incelemenin 14 hastanın 10'unda normal olarak değerlendirildiği, geri kalan 4 hastanın ise benign ülser tanısı aldığı belirtilmektedir (4). Bizim bulgularımız ise bunların aksine, ayrıntılı bir radyolojik inceleme ile erken mide kanserlerinin oldukça yüksek oranda ortaya konabildiğini göstermektedir.

Araştırmamızda bu yüksek doğruluk oranının nedeni olarak hastaların erken mide kanseri tanısıyla radyolojik muayeneye gitmiş olmaları akla gelebilir ki aslında bu çalışmanın amacı da lezyonların ortaya konulabilirliğinin denemesidir. Böyle yüksek tanı oranında etkili bir diğer faktör de yöntemi uygulayanların bu alanda yeterince deneyimli olmalarıdır.

Çalışmamızda erken mide kanserini karakterize eden bulgular olarak yüzeysel ülserasyon, mukoza rölyefinin bozulması ve mukoza pilillerinin lezyon etrafında konverjansı dikkati çekmiştir. Küçük kurvatur tarafındaki lezyonlar daha kolay ortaya konabildiği halde büyük kurvatur tarafındaki lezyonlar için daha ayrıntılı inceleme gerekmiştir. Erken mide kanseri ile en sık karıştırılan patoloji ise midenin benign ülserleri olarak karşımıza çıkmıştır. Benign ülserlerde lezyonun daha derin, kenarların daha düzenli, ülser çapının daha küçük olması ve mukoza konverjansı bulunmaması ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Erken mide kanserlerini ortaya koyabilmek için radyolojik tekniğin önemi inkar edilemez; skopi altında, çok sayıda ve değişik pozisyonlarda filmler çekilmesi, risk altındaki mide bölümlerinin (antrum, küçük kurvatur) daha ayrıntılı incelenmesi, gerekirse eksternal baskı yapılarak film çekilmesi ve mutlaka çift kontrast tekniği ile inceleme yapılması radyolojik tekniğin esaslarını oluşturmaktadır.

Daha kısa sürede yapılabilmesi, lezyonun direkt olarak gözle görülmesi ve biopsi alınarak kesin tanıya gidilebilmesi endoskopik muayeneyi mide lezyonlarının tanısında ön plana geçirmiştir (9). Gerçek te radyolojik olarak şüphelenilen veya tanı konan mide lezyonlarının tama yakını endoskopik muayene ile sonlanmaktadır. Bütün bunlar radyolojik muayenenin erken mide lezyonlarını ortaya koymadaki değerini daha çok tartışılır hale getirmiştir. Halbuki bu çalışmada böyle lezyonların radyolojik yöntemle de yüksek oranda ortaya konabileceği gösterilmiştir. Böyle olunca endoskopik muayenenin teknik nedenlerle yapılamadığı veya hasta tarafından kabul edilmediği durumlarda veya endoskopik muayeneyi tamamlayıcı olarak güvenle yapılabilecek tanı yöntemi olarak çift kontrast radyolojik inceleme hâlâ önemini sürdürmektedir. Endoskopik muayenede olduğu kadar çift kon-

trast radyoloji alanında da tecrübenin artması ve yöntemin yaygınlaştırılması daha çok sayıda mide kanserini erken dönemde tanıya götürerek cerrahi tedavi sonuçlarını iyileştirecektir. Son 50 yılda mide kanserlerinin tedavi prensiplerinde önemli bir değişme olmamasına rağmen tüm mide kanserliler arasında erken kanserlerin oranının artması cerrahi tedavi sonuçlarını da iyi yönde etkilemiştir. Birçok organ kanserinde olduğu gibi mide kanserlerinin de erken dönemde tanınması cerrahları bu konudaki tarihi karamsarlıktan kurtaracaktır (2,4,5).

ÖZET

Erken mide kanserleri mukoza veya submukozada sınırlı, zor tanı konan ve çoğu asemptomatik kişilerde ortaya çıkarılan lezyonlar olup, cerrahi tedavi sonuçları da yüz güldürücüdür. Son yıllarda endoskopik muayenenin yaygınlaşması ile radyolojik yöntemin bu konudaki değeri tartışılmaktadır. Bu tür lezyonları çift kontrast radyolojik inceleme ile ortaya koyabilme oranı 17 erken mide kanserli hasta üzerinde araştırıldı. Hastaların % 94'ünde mukozadaki anormallik ortaya konabildi ve % 83'ünde de erken mide kanserini karakterize eden radyolojik bulgular görüntülenebildi. Sonuçlar göstermektedir ki dikkatli ve ayrıntılı bir çift kontrast radyolojik inceleme ile erken mide kanserleri yüksek oranda ortaya konabilmektedir. Çift kontrast radyolojik muayenenin değeri endoskopinin öncesinde veya onu tamamlayıcı olarak, veya endoskopinin yapılamadığı durumlarda hâlâ önemini sürdürmektedir.

SUMMARY

The value of double contrast radiologic examination in the diagnosis of early gastric cancer

Early gastric cancer is characterized by tumor invasion to mucosa or submucosa, without any characteristic symptom when diagnosed and the results of surgical treatment are usually favorable. Since fi-

beroptic endoscopy came into widespread use, the diagnostic role of radiologic examinations in the upper gastrointestinal lesions has been challenged by many endoscopists. To show the detectability rate of these minimal lesions with radiologic examination, 17 cases with early gastric cancer was reevaluated by dealing surgeons with double contrast technique. The results of these radiologic examinations was compared with surgical findings and diagnostic criteria and problems in the radiologic diagnosis of early gastric cancer was emphasized. In eighty three per cent of cases gastric lesions was diagnosed as early gastric cancer with double contrast X-ray examination. The results suggested that with a fine double contrast technique most of the early gastric cancers can be detected.

KAYNAKLAR

1. Japanese Research Society for Gastric Cancer : The General Rules For Gastric Cancer Study in Surgery and Pathology, *Jpn. J. Surg.* 11 : 127, 1981.
2. Murakami T et al : Early Cancer of the Stomach, *World J. Surg.* 3 : 685, 1979
3. Shaw PC et al : Peptic Ulcer and Gastric Carcinoma : Diagnosis With Biphasic Radiography Compared With Fiberoptic Endoscopy, *Radiology*, 163 : 39, 1987.
4. Longo WE et al : Role of Endoscopy in the diagnosis of early Gastric Cancer, *Arch. Surg.* 122 : 292, 1987.
5. Ballantyne KC et al : Accuracy of Identification of Early Gastric Cancer, *Br. J. Surg.* 163 : 216, 1987.
6. Kaneko E Nakamura T Umeda M : Outcome of Gastric Carcinoma Detected by Gastric Mass Survey in Japan, *Gut*, 18 : 626, 1977.
7. Gowen GF : Endoscopic Biopsy for Improved Accuracy in Upper Gastrointestinal Tract Diagnosis, *Arch. Surg.* 117 : 485, 1982.
8. Wiljasala M Tallooth K Koohala O Hamaki T : Comparison of Double Contrast Barium Meal and Endoscopy, *Diagn. Imaging*, 49 : 1, 1980.

9. Dooley CP Larson AW Stace NH et al : Double Contrast Barium Meal and Upper Gastrointestinal Endoscopy : a Competative Study, Ann. Int. Med., 101 : 538, 1984.

LEMFANJİOGRAFİ : 1000 OLGUNUN İNCELENMESİNDEN ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Uluhan Berk*

Umman Sanlıdilek**

Serdar Akyar**

Sadık Bilgiç***

Meral Doğan***

Orhan Özcanlı***

Olcay Çizmeli****

Lemfanjiografi lemf yolları ,lemf nodları ve duktus torasikustaki patolojik değişiklikleri göstererek hastanın tedavi planlamasına ve takibine katkıda bulunan değerli bir radyolojik tanı yöntemidir.

Lemfatik sistemin Radyolojik incelenmesi ilk kez 1930 yılında Funako tarafından yapılmıştır. Bu tarihten sonra çeşitli araştırmacılar değişken kontrast madde ve yöntemlerle lemfatik sistemin görüntülenmesine çalışmışlardır.

Ancak bu çalışmalardan, lemfatik doku nekrozu oluşması nedeni ile bir sonuç alınamamıştır. Lemfanjiografi pratik bir klinik yöntem olarak ilk kez 1952 yılında Kinmonth ve Kemp Harber tarafından sunulmuştur (1,14). Sonraları Fischer, Jacobson, Tjernberg ve daha bir çok yazar benzer teknikler ile kendi tecrübelerini yayınladılar.

Lemfanjiografi iki şekilde yapılabilir (14). Birincisi direkt yöntem olup kontrast maddenin lemf nodlarına veya lemf yollarına verilmesi şeklinde uygulanır. İndirekt yöntemde ise kontrast madde lemfatik yapılara komşu dokulara subkütan veya intramusküler girilerek uygulanır. Günümüzde yaygın biçimde kullanılan yöntem lemf yollara veya nodlarına direkt enjeksiyon şeklindedir.

Lemfatik sistemin görüntülenmesinde günümüzde standart kavografiye ilaveten ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, izotop lemfanjiografi ve magnetik rezonans görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır.

* A.Ü.T.F. Radiyagnostik Anabilim Dalı Başkanı,

** A.Ü.T.F. Radiyagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi,

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

**** G.Ü.T.F. Radiyagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Lemfanjiografi memleketimizde ilk kez 1964 yılında AÜTF Radiodiagnostik Anabilim Dalında Prof. Berk (2) tarafından seçilmiş 20 vaka başarı ile uygulanmış ve rutin bir radyolojik yöntem haline getirilmiştir.

Bu yazımızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radiodiagnostik Anabilim Dalında 1967 - 1987 yılları arasında Lemfanjiografi uygulanan 1000 olgu retrospektif değerlendirilmeye tutulacak; olguların genel dökümü verilerek, patolojilerin sıklığı ortaya konacaktır. Radyolojik bulguların klinik veri ve sonuçlarla uyumluluğu gözden geçirilecek ve lemfanjiografinin günümüzdeki tanı değeri tartışılacaktır.

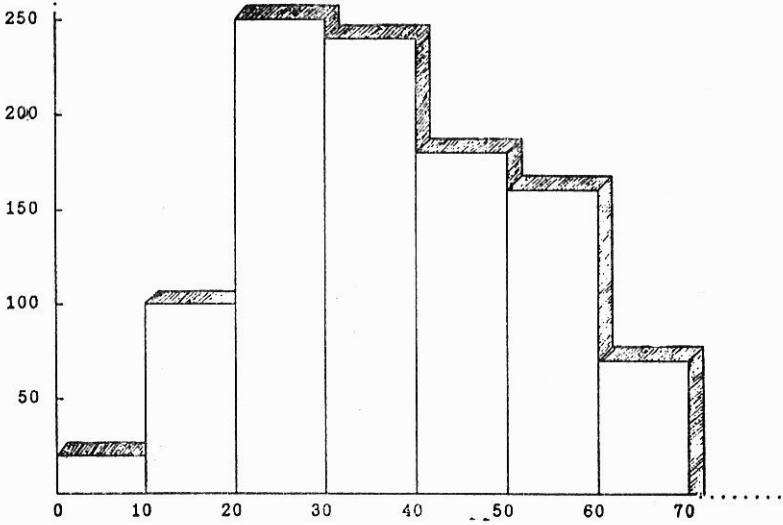
* Bu yazı XI. Ulusal Türk Radyoloji Kongresinde kısmen Tebliğ edilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Her yerde kabul gören, bizim de uyguladığımız yöntem şöyle özetlenebilir. 0,5-1 cc Alpha-Zürine-2G (National aniline-patent blue) incelenen bölgeye göre, örneğin alt ekstremitede baş parmakla ikinci parmak arasındaki perdeye deri içine verilir. Arka boyun lemf düğümleri isteniyorsa kulak arkasına, ön boyun bölgesi isteniyorsa çene altına deri içine boya enjekte edilir. Menekşe boya 15-25 dakikada lemfatikler tarafından absorbe edilir ve lemf yolları deri altında kolaylıkla seçilir. Ödem varsa boyanın çoğu laküner sisteme geçer ve lemf kanalcıkları pek az boyanır. Boyayı iyi alan lemf kanalcıklarından biri seçilerek boyanın enjekte edildiği yerin 5-6 cm. yukarısından bir cilt insizyonu yapılır. Lemf yolu, etrafındaki dokulardan ayrılır; altından bir iplik geçirilerek askıya alınır ve kanalcığın dolup genişlemesi beklenir. Özel olarak hazırlanmış lemfanjiografi seti ile damara girilir ve otomatik bir enjeksiyon sistemi ile saatte 10 cc. kontrast madde (Lipiodol Ultra Fluid) enjekte edilir. Radyografiler, enjeksiyon biter bitmez (lemfanjiografi safhası) ve 24 saat sonra (lemfadenografi safhası) yapılmalıdır.

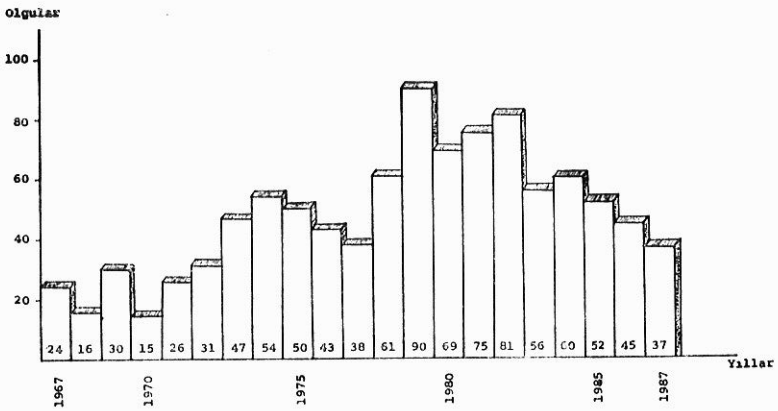
İncelemeye alınan 1000 hastanın 587 si erkek (% 59), 413 ü (% 41) kadındı.

Yaş grupları incelendiğinde büyük çoğunluğun 20-50 yaş grubunda toplandığı görüldü (Şekil 1). Özellikle erkek hastaların büyük çoğunluğu 20-40 yaş grubunda toplanmıştı. Bu yaş grupları daha çok hodgkin, non-hodgkin lemfoma ve seminomların sık görüldüğü bir grup olarak karşımıza çıktı.



Şekil 1: Olgularımızın Yaşlara Göre Dağılımı

İnceleme sayısının yıllara göre dağılımında ise, 20 yıllık sürenin ilk 5 ve son 5 yılındaki inceleme sayısındaki azalma dikkatimizi çekti. İlk 5 yıldaki azlığı yöntemin tam anlamıyla tanınmamış olması ile, son 5 yıldaki azalmayı ise lemf sistemi görüntülenmesine ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografinin yaptığı katkılar ile açıklamak mümkündür (Şekil 2).



Şekil 2 : Olgularımızın Yıllara Göre Dağılımı

Etyoloji ne olursa olsun incelemeye alınan 1000 olgunun 567 (% 57) lemfatik sistem tümüyle tabii bulunmuştur. Olgularımızın etyolojilerine göre dağılımı ile bunlardan normal olarak bulunanların sayısı da şöyledir : Tablo 1.

Tablo : 1

Etyoloji	Sayı	%	Normal
Serviks Ca	77	8	54
Over Ca	12	1	10
Endometrium Ca	20	2	14
Vagen-Vulva Ca	15	2	12
Seminom	52	5	31
Non-Sem. Testis Ca	33	3	26
Hodgkin	183	18	117
Non-Hodgkin Lemfoma	185	19	104
Abdominal Kitle	17	2	12
Solid Tümör	32	3	19
Lemfödem	266	27	123
Metastaz	26	3	22
Mediasten Tutulumu	15	2	10
İltihabi Proçes	17	2	8
Şiloperitoneum	1	0,1	
Şilotoraks	1	0,1	
Çift Duktus Torasikus	1	0,1	
Teknik Başarısızlık	47	5	
Toplam	1000		

TARTIŞMA

Serviks kanseri tanısı ile lemf sisteminin araştırılması için gönderilen 77 olgudan 54 tanesinde patolojik bulgu saptanmamıştır. 23 olguda lemf yollarında dolma defektleri, düzensiz kenar veya itilme ile karakterize bir dizi patoloji mevcuttu. Özellikle Stage I ve II'de lemf nodu tutulmasının erken tanısı, tedavinin başarısı yönünden çok

önemlidir (13). Lemfanjiografinin normal olduğu mikroskopik metastazlar mevcuttur. Biyopsi sonuçları ile kontrollü çalışmada lemfanjiografinin tutarlılığı % 97,6'dır. Bizim servisimizde biyopsi sonuçları olmadığından böyle bir sonuç vermemiz mümkün değildir. Ayrıca, fals negatif bazı sonuçlarda da bulunmaktadır. Örneğin 3 mm.'den küçük metastazlar radyogramlarda görülebilecek defektler yapmamaktadır. Yine benzer şekilde tüm pelvik ve paraaortik lemf nodları kontrast almayabilir. Bu yanlış payları da gözönüne alınarak serviks kanserinde lemf nodu metastazı araştırmasında tek başına lemfanjiografi yeterli değildir. İncelemeye inferiör kavografi de ilave edilebilir.

Lemfanjiografi sonuçlarının negatif olması halinde ileri tetkikler önerilebilir. Klinik olarak yalnızca pozitif sonuçlar değer taşımaktadır (15).

Over tümörlerinde lemf nodu yayılımı sıklıkla iliak gruba olmaktadır (1). Preoperatif dönemde lemf nodu eksizyonu ve radyoterapi yönünden lemfanjiografinin önemi büyüktür. Bizim serimizde over tümörü 12 olgunun 2'sinde lemf nodu tutulumu görülmüştür. Bu olguların seröz karsinom tipinde olması literatür ile uyumludur (12).

Endometrium kanserinde lemfatik tutulum Stage I v eII'de % 15 Stage III ve IV'de % 65'tir (1). Bizim 20 olgumuzdan 6 tanesinde tutulum saptadık.

Vagen ve Vulva kanserli 15 olgumuzun 3'ünde lemf tutulumu vardır. Bu grup kanserlerde yüzeysel inguinal lemf nodu tutulumu daha sıktır. Bunlar lemfanjiografide görülmezler ancak, palpasyon ile tanı konulabilir (1).

Erkek genital organı tümörlerinden testisin embriyonel hücreli tümörleri ve seminomları lemfanjiografi endikasyonunun en çok olduğu tümörlerdendir. Serimizdeki 52 seminomun 21 tanesinde; 33 embriyonel hücreli kanserin 7 tanesinde lemf tutulumu vardı. Lemf nodu metastazı seminomda % 30, embriyoner hücrelilerde ise % 50 oranındadır. Her tür testis tümöründe gerçek bir evre tayini ve sağlıklı bir radyoterapi planlaması önem taşır. Özellikle orşiektomi sonrası yapılan lemfanjiografilerde, paraaortik gruptaki metastazların reaktif

hiperplaziden ayırt edilmesi gerekir. Ayrıca bipedal lemfanjiografi her zaman yeterli olmayabilir. Testisin efferent lemfatiklerinin de direkt enjeksiyonla gösterilmesi gerekebilir.

Serimizin en kalabalık gruplarından olan Hodgkin grubunda 183 olgunun 66 tanesinde, non-Hodgkin grubunda ise 185 olgunun 76 tanesinde lemf nodu tutulumu vardı. Metastaz kriterleri olarak köpük görünümü, kenar düzensizliği, dolma defekti, itilme ve 2,6 cm. den büyük çap kabul edildi (6). Her iki grupta Stage I ve II de metastaz oranı % 41 kadardır (15). Serimizdeki % 39 oranı ile uyumluluk göstermektedir. Benzer şekilde Hodgkin ve non-Hodgkin grubundaki hastaların yaş dağılımları da (20-40 yaş grubu) literatür ile uyumludur (10,16). Lemfanjiografinin en sık kullanıldığı alanlardan biri de lemfomaların stage tayinleridir. Lemfoma grubundan 368 olgudan 210 tanesinde stage tayini istenmiştir. Ayrıca kontrast ilacın 6 ay kadar nodlarda kalması sayesinde tedavi sonrası takipler kontrol grafipleri ile yapılabilir.

Serimizdeki en kalabalık grubu 266 olgu ile lemfödemler oluşturuyordu. Bunlardan 143 tanesinde lemfanjiografik olarak da tanı doğrulanmıştır. Klinik radyolojik tanı arasındaki uyum en fazla bu grupta karşımıza çıktı. Lemfanjiografi primer ve sekonder lemfödem tanısında halen en geçerli tanı yöntemidir. Primer lemfödemde lemfanjiektazi, lemfatik hipoplazi, aplazi ve dermal back-flow'un ayırıcı tanıları yapılabilir. Sekonder lemfödem durumlarında ise tıkanıklığın yeri belirlenir (3,4,9). Olgularımızın büyük çoğunluğunda (% 75) derin lemfatik tıkanma ve dermal back-flow mevcuttu. Bu sonuç da literatür ile uyum göstermektedir (5,9). Derin lemfatiklerdeki tıkanmanın nedenleri arasında posttromboflebitik sendrom gösterilmektedir (17).

Toplam 1000 olgumuzdan 47 tanesinde teknik başarısızlık söz konusudur. Bu durum enjeksiyona uygun lemfatik bulunamadığı şeklinde ifade olunmuştur. Lemfatik bulunamama nedeni ise (aplazi veya hipoplazi) aydınlatılamamıştır.

Bir olgumuzda çift duktus torasikus mevcuttu. Bizim serimizde % 0,1 oranında görülen bu anomali literatürde % 8 olarak gösterilmektedir (1).

Lemfanjiografi komplikasyonları olarak ateş, bulantı-kusma, ağrı, solunum zorluğu, kızarma, kesi yeri enfeksiyonu, lemfanjit sayılabilir. 1000 olguluk serimizde hiçbir ciddi reaksiyon ile karşılaşmadık. Literatürde 522 olguluk bir seride ciddi komplikasyon görülen 120 olgudan bahsedilmektedir (7,8).

Son yıllarda ekstremitelerdeki lemfödem olguları dışında tümör metastazı taraması için lemfanjiografiye gönderilen hasta sayısında belirgin bir düşme gözlenmektedir. Bu durum US ve BT nin lemf nodu görüntülenmesinde daha fazla kullanılmaya başlanmasıyla izah edilebilir. Burada hemen ilave etmek gerekir ki literatürde duyarlılık, özgüllük ve güvenilirliği % 90 ların üzerinde olan lemfanjiografi tekniği, lemf nodu görüntülenmesinde US ve BT den daha üstündür. US ve BT de lemf nodu görüntülenmesindeki başlıca kriter boyuttur. Ancak boyuttaki bir büyümenin metastaz mı yoksa benign bir reaktif değişiklik mi olduğunun ayırımı söz konusu değildir. Lemfanjiografi ise normal boyuttaki bir lemf nodundaki invazyonunu gösterebilir, büyümüş bir lemf nodunda büyümenin nedenini açıklayabilir. Ayrıca lemfanjiografi sonrası basitçe çekilen direkt radyografiler ile hastalığın ve tedavinin takibi yapılabilir. Lemfanjiografinin ulaşamadığı mezenterik, karaciğer hilusu, dalak, böbrek ve pelvisteki derin lemf nodları görüntülenmesinde US ve BT kullanılabilir.

Bu konuda kesin sınırlarla ayırım henüz yapılmamakla birlikte, retroperitoneal lemf nodüllerinin, özellikle lemfomalarda incelenmesinde, lemfanjiografi «gold standard» özelliğini halen devam ettirmektedir (11).

SONUÇLAR

1. Toplam 1000 olgunun 587 si (% 59) erkek, 413 ü (% 41) kadındı.
2. Hastaların büyük çoğunluğu 20-40 yaş grubunda toplanmıştı.
3. 20 yıllık sürede, inceleme sayısında ilk 5 ve son 5 yıllarda bir azalma gözlemlendi.
4. Etyolojilerine bakılmaksızın 1000 olgunun 567 (% 57) tanesinde lemfanjiografi sonucu normaldi.
5. Klinik ve radyolojik tanımlar arasındaki en fazla uyum lemfödem olgularındaydı.

6. Serviks kanserinde lemfanjiografideki yalnızca pozitif sonuçlar değer taşımaktadır.
7. Serimizdeki lemfomaların Stage I ve II deki metastaz oranı olan % 39 literatür ile uyumludur.
8. 1000 olgunun 47 tanesinde teknik başarısızlık olmuştur.
9. Serimizde önemli bir komplikasyonla karşılaşmadık.
10. % 90 ın üzerinde duyarlılık, özgüllük ve tutarlılık ile lemfanjiografi halen lemf sistemi görüntülenmesinde en üstün yöntemdir.

ÖZET

AÜTF Radyoloji Anabilim Dalında 20 yıllık bir süre içinde lemfanjiografi yapılan olgulardan 1000 tanesi retrospektif değerlendirilmeye tabi tutulmuştur. Olguların genel dökümü verilmiş, patolojiler ön tanımlar ile birlikte sınıflandırılmıştır. Radyolojik bulgular klinik veri ve sonuçlarla karşılaştırılmış, uyumlulukları araştırılmıştır. Bu yöntemin tanı değeri US ve BT gibi yeni tanı yöntemlerinin varlığına karşı sürmektedir.

SUMMARY

Lymphangiography : Results of 1000 Cases.

In a twenty years period one thousand patients were reviewed retrospectively which have performed Lymphangiography. Cases were classified in respect to clinical and roentgen diagnosis. An attempt is made to correlate roentgen findings with clinical diagnosis and pathological results. Value of this modality is emphasized in spite of new diagnostic methods such as US and CT.

KAYNAKLAR

1. Abrams HL : Angiography. Churchill Livingston, Edinburg and London, Second Edition, 1971.
2. Berk U. : Lemfanjiografi Metodu ve Memleketimizde İlk Uygulaması. A.Ü.T.F. Mecmuası : Cilt 18 Sayı 1 123-135, 1965.

3. Brickner TJ Boyer CW Perret RH : Limited Value of Lymphangiography in Hodgkin's Disease. *Radiology* 90 : 52-56, 1968.
4. Buonocore E Young JR : Lymphangiographic Evaluation of Lymphedema and Lymphatic Flow. *AJR* 95 : 751-765, 1965.
5. Craig O : Primary Lymphedema and Lymphatic Porosa. *Radiology* 92 : 1216-1222, 1969.
6. Ditchek T Blahut RJ Kittleson AC : Lymphadenography in Normal Subjects *Radiology* 80 : 175-181, 1963.
7. Dolan PA : Lymphography : Complications Encountered in 522 Examinations. *Radiology* 86 : 876-880, 1966.
8. Fuchs WA : Complications in Lymphography With Oily Contrast Media. *Acta Radiology* 57 : 427-432, 1962.
9. Ljacobsson S Johansson S : Lymphangiography in Lymphedema. *Acta Radiologica* 57 : 81-89, 1962.
10. Kittredge RD Finby N : Lymphangiography in Lymphoma *AJR* 94 : 935-946, 1965.
11. Margin S Castellino R : Lymphangiographic Accuracy in 632 Consecutive, Previously Untreated Cases of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphoma. *Radiology* 140 : 351-353, 1981.
12. Musumeci R De Palo G Kenda R Tesoro-Tess JD Di Re F Peterillo R Rilke F : Retroperitoneal Metastases From Ovarian Carcinoma : Reassessment of 365 Patients Studied With Lymphography. *AJR* 134 : 449-452, 1980.
13. Piver S Wallace S Castro JR : The Accuracy of Lymphangiography in Carcinoma of The Uterine Cervix *AJR* 111 : 278-283, 1971.
14. Sheehan R Hreshchyshyn M Lin RK Lessmann FP : The Use of Lymphangiography as a Diagnostic Method. *Radiology* 76 : 47-53, 1961.
15. Sutton D : Textbook of Radiology, Churchill Livingstone, Edinburg London and New York, Sec ed. 1975.

16. Takahashi M Abrams HL : The Accuracy of Lymphangiographic Diagnosis in Malignant Lymphoma. Radiology 89 : 448-469, 1967.
17. Vitek J Kaspar Z : The Radiology of The Deep Lymphatic System of the Leg. British Journal of Radiology 46 : 120-124, 1973.

ANNE ÖLÜMLERİ

Nazlı Dalgıç* Ferda Özyurda**

Günümüzde anne ölümleri, gerek dünyanın çeşitli ülkelerinde, gerekse ülkemizde, önemli bir sorun olarak kendini göstermektedir. Anne ölümü, gebeliğin şekline ve süresine bakılmaksızın gebelik, doğum ve doğumdan sonraki ilk 42 gün içinde görülen ölümler olarak tanımlanmakta ve oran olarak da 100.000 canlı doğuma karşılık ifade edilmektedir.

Anne ölümü nedenleri başlıca dört grupta toplanmaktadır. Bunlar;

- 1 — Direkt nedenler,
- 2 — İndirekt nedenler,
- 3 — Obstetrik olmayan nedenler,
- 4 — Düşüklerdir.

Direkt nedenlere bağlı anne ölümleri, gebelik ve doğum travayı sırasında meydana gelen obstetrik komplikasyonlardan kaynaklanır. Örneğin; plasenta previa, plasenta dekolmanı, uterus rüptürü, gebelik toksemisi, puerperal sepsis gibi nedenler bu gruptadır. İndirekt nedenler; gebelikten önce de var olan ve gebelik fizyolojisi ile ağırlık kazanarak risk teşkil eden durumlardır. Kalp hastalıkları, metabolik hastalıklar, diğer sistem hastalıklarının gebelikte beraber bulunduğu haller bu nedenlere örnek teşkil eder. Obstetrik olmayan nedenler; gebelikte direkt ilişkisi olmayan ancak, tüberküloz, malarya, hepatit, tifo, kolera, menenjit, herpes gibi gebelik sırasında hücrel immünitinin zayıflaması ile yüksek fatalite kazanan enfeksiyonlardır. Anne ölüm nedenlerinde ayrı bir yer tutan düşükler ve özellikle de septik düşükler, birçok ülkede başlıbaşına bir anne ölüm nedenidir. Yasal düşüklerdeki ölüm oranı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere % 0.2 -

* A.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** A.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

0.6 kadar, yasa dışı olan ve tıbbi koşullarda yapılmayan düşükler, yüksek ölüm riskine sahiptir. Örneğin; bu tip düşüklerdeki ölüm oranı, gelişmekte olan ülkelerde 100.000 canlı doğumda 400 iken, gelişmiş ülkelerde 100.000 canlı doğumda 50 civarındadır (12). Ülkemizde de bu riskin, düşüklerin yaygınlığı ve toplumun tıbbi imkanları yönünden yüksek olduğu söylenebilir.

Anne ölümlerinin meydana gelmesinde, çevreye ve anneye ilişkin faktörlerin oynadığı rol de ayrıca önem taşımaktadır. Çevreye ait faktörler; ante-natal bakım yetersizliği, sağlıksız koşullarda doğum yapmak, yetersiz ve dengesiz beslenme, düşük sosyo-ekonomik düzey, toplumun eğitim düzeyi, yanlış alışkanlık ve inançlar, sağlık hizmetinin niteliği ve sağlık hizmetlerinden toplumun yararlanabilme düzeyi gibi faktörlerdir. Çevreye ilişkin faktörler arasında, ante-natal ve natal bakım yetersizliği, önlenebilirliği yönünden önem taşımaktadır. Anneye ait faktörler ise, daha çok anne ve bebek açısından mortalite riski taşıyan, yüksek riskli gebeliklerdir. Bir başka deyişle; 18 yaşından küçük, 35 yaşından büyük doğum yapan, 2 yıldan az gebelik aralıklı ve yüksek pariteli kadınlar yüksek risk altındadır ve mortalite riskleri de yüksektir. Örneğin; Jamaika ve Bangladeş'te çok genç yaştaki anne ölüm hızı, 40 yaşından büyük kadınlar için hesaplanan hızlardan yüksek bulunmuş olup, bu oran 100.000'de 990 olarak bildirilmiştir (13). Çeşitli çalışmalarda, paritesi 5 ve daha fazla olan kadınlarda anne ve bebek ölümlerinin yüksek düzeyde olduğu görülmüş ve yine, Bangladeş ve Endonezya'da yapılan çalışmalardan kısa aralıklı gebeliklerde yüksek ölüm hızları saptanmıştır (13). Öte yandan doğumun şekli de anne ölümlerinde önemli bir faktördür. Uluslararası Aile Sağlığı ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu tarafından iki az gelişmiş ülkedeki 5 hastanede yapılan incelemede sezaryenle yapılan doğumlarda anne ölüm hızı 1000'de 12,8 iken vaginal doğumda bu oran, 1000'de 5.1 bulunmuştur (4).

Direkt anne ölüm nedenleri ve anneye ait faktörler, anne ölümlerinde % 75-80 oranı ile önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca bu faktörler, yeterli ve etkili ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması hizmeti ile % 88-98 oranında önlenebilir niteliktedir (1,2). Bu nedenle, anne ölümlerinin önlenmesine yönelik hizmette bu grup öncelik taşır.

DÜNYADA ANNE ÖLÜMLERİ ve NEDENLERİ

Dünyanın çeşitli ülkelerinde 1980-84 yılları için anne ölüm hızları 100.000 canlı doğumda 3-400 arasında değişmektedir. Tablo I'den de görüleceği gibi anne ölüm hızları gelişmekte olan ülkelerde 100.000 canlı doğumda 70-623 arasında iken, gelişmiş ülkelerde 3-16 arasında değişmektedir (12,15,16,9).

Tablo I : 100.000 Canlı Doğumda Görülen Anne Ölüm Hızlarının Ülkelere Göre Dağılımı.

Ülkeler	Anne Ölüm Hızı (100.000 C.D.)	Yıl	Referens
Bangladeş	623	1982	(12)
Nijerya	519	1984	(9)
Paraguay	343	1980-84	(15)
Ekvator	162	1980-84	(15)
Mauritus	87.1	1980-84	(15)
Kenya	80	1980-84	(16)
Brezilya	71.4	1980-84	(15)
Arjantin	69	1980-84	(15)
Federal Almanya	16.3	1980-84	(15)
Fransa	14.3	1980-84	(15)
İtalya	11.5	1980-84	(15)
A.B.D.	8.3	1980-84	(15)
İsveç	4.3	1980-84	(15)
Hollanda	7.4	1980-84	(15)
Norveç	3.9	1980-84	(15)
İsrail	3.1	1980-84	(15)

Anne ölümlerinin önlenmesinde, anne ölümü nedenlerinin belirlenmesi de önem taşımaktadır. Çeşitli ülkelerde, anne ölümü nedenleri ve öncelikleri farklılık göstermektedir. Tablo II'de görüldüğü gibi Nijerya, Uganda, Malawi gibi gelişmekte olan Afrika ülkelerinde öncelikli anne ölüm nedeni direkt nedenlerdir. Ancak, düşükler, anne ölüm nedeni olarak önemli ölçüde kendini göstermekte ve Kenya, Zimbabve ve Tanzanya'da direkt nedenlerden sonra ikinci sırayı almaktadırlar. Görüldüğü gibi, öncelikli anne ölüm nedeninin belirlenmesi ana ve çocuk sağlığı alanındaki çalışmaların yönlendirilmesi ve planlanmasında oldukça önemlidir. Ayrıca, ana ve çocuk sağlığı

ve aile planlaması hizmetleri direkt anne ölüm nedenlerine ve anneye ait faktörlere yönelik olduğundan maternal mortalite hızlarındaki düzelmede önemli ölçüde rol oynamaktadır. Nitekim; Portekiz'de 1978-82 yılları arasında ele alınan, riskli gebeliklere yönelik aile planlaması hizmetleri sonucunda, 1978'de tespit edilen 100.000'de 32.84 olan anne ölüm hızı, 1982'de 22.51'e düşürülmüştür (14). Buna benzer olarak, Tablo III'den de izleneceği gibi, A.B.D. ve Norveç gibi gelişmiş ülkelerde, 24 yıllık bir süre sonunda anne ölüm hızları, A.B.D.'de süre başındaki oranın sekizde birine, Norveç'te dörtte birine düşmüştür. Ekvator gibi gelişmekte olan bir ülkede ise, aynı süre sonunda anne ölüm hızı düşüşü üçte bir oranında sağlanabilmiştir (15).

Tablo II : Bazı Gelişmekte Olan Ülkelerde Nedenlere Göre Anne Ölüm Hızları (100.000'de).

Ülkeler	Anne Ölümü Nedenleri		Düşükler	Referans
	Direkt Nedenler	İndirekt Nedenler		
Nijerya	918.2	303.7	—	(15)
Uganda	396.8	—	—	(7)
Kenya	223	—	118.8	(10)
Tanzanya	212.7	—	34.1	(6)
Zimbabve	173.8	45.9	65.5	(5)
Malawi	249.2	23.5	—	(3)
Zaire	128.3	14.3	—	(8)

Tablo III : Çeşitli Ülkelerde Yıllara Göre Anne Ölüm Hızları (100.000 Canlı Doğumda).

	Y I L L A R						
	1950-54	1955-59	1960-64	1965-69	1970-74	1975-79	1980-84
Ekvator	—	—	256.5	247.3	205.7	207.1	162.0
Şili	—	279.8	261	228.8	145.1	103.1	53.5
A.B.D.	67.5	40.7	35.7	27.2	17.9	11.1	8.3
Norveç	77.2	56.8	26.9	19.4	9.5	9.5	3.9
Findanliya	122.2	94.2	53.9	24.1	9.9	7.7	3.1

Kaynak : World Health Statistics Annual, 1987.

TÜRKİYE'DE ANNE ÖLÜMLERİ

Türkiye'de anne ölümleri il ve ilçe merkezi bildirimlerine göre yıllar içinde ele alındığında aşağıdaki tablo karşımıza çıkmaktadır.

Tablo IV : İl ve İlçe Merkezi İstatistiklerine Göre Anne Ölüm Hızları
(100.000'de).

Yıllar	Anne Ölüm Hızı
1970	20.50
1975	10.30
1979	5.06
1980	3.15
1982	3.28

Kaynak : S.S.Y.B. Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllıkları.

Görüldüğü gibi, 1970'den bu yana ölüm hızlarında azalma olmuştur. Ancak oranlar oldukça düşük düzeydedir. 1978 Nüfus Araştırması verilerine göre yapılan bir hesaplama göre, anne ölüm hızı 100.000 'de 208 olarak saptanmıştır (1). Halbuki il ve ilçe merkezi istatistiklerine göre 1979'da bu oran 100.000'de 5.06'dır. Bu farklılık, verilerin sadece il ve ilçe merkezlerinden elde edilmiş olmasına ve bildirimlerin güvenilir olmaktan uzak, yetersiz olmasına bağlanabilir. Ayrıca ülkemizde mevcut istatistiklerde anne ölüm nedenleri ayrıntılı olarak ele alınmakta; düşükler, gebelik, doğum ve lohusalık komplikasyonları ve diğer nedenler olarak sınıflandırılmaktadır. Bu nedenle de anne ölümü nedenlerinin ayrı ayrı belirlenmesi mümkün olmaktadır.

A.Ü.T.F. Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı'nın eğitim ve araştırma grup başkanlığı bölgesi olan ve bugün yaklaşık 150.000 kişiye hizmet veren Abidinpaşa bölgesinin anne ölüm hızı rakamları incelenirse, yıllara göre anne ölümlerinin azaldığı görülebilir (Tablo V). 1973'teki anne ölüm hızı, 100.000 canlı doğumda 3.8 iken, 1982'de 0.4'e düşmüş, 1986'da ise bölgede hiç anne ölümü izlenmemiştir.

Görüldüğü gibi, bölgede ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması alanında düzenli hizmetler verilmesi ve ayrıca bölgenin kentsel bölge olması, hastanede doğum oranının yüksek olması, anne ölüm hızlarındaki düşüşü açıklamaktadır.

Tablo V : Abidinpaşa Bölgesinde Anne Ölüm Hızlarının Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	Anne Ölüm Hızı (100.000 C.D.'da)
1974	110
1975	110
1976	0
1977	60
1978	65
1979	50
1980	50
1981	0
1982	40
1983	38
1986	0

Kaynak : Abidinpaşa Sağlık Grup Başkanlığı Bölgesi Çalışma Raporları.

SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Anne ölüm nedenleri arasında direkt obstetrik nedenlerin önemli yeri ve yükse oranda önlenabilir olması, ante-natal ve natal bakım hizmetlerinin kaçınılmaz niteliğini vurgulamaktadır. 1988 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasına göre, kadınların ancak % 42.6'sı son canlı doğumlarında antenatal bakım görmüşlerdir; bu oran kırsal bölgede ve doğu bölgelerinde yarı yarıya azalmaktadır. Yine doğumların % 23.2'si sağlık kuruluşu dışında gerçekleşmektedir (11). Eğitim düzeyi düştükçe de, toplumun antenatal ve natal bakımdan yararlanma düzeyi düşmektedir. Bu nedenle, düzenli bir doğum öncesi bakım ve doğumun sağlıklı koşullarda, bilgi ve beceri sahibi sağlık personeli tarafından gerçekleştirilmesinin yurt çapında sağlanması, anne ölümlerinde belirgin ölçüde azalma sağlayacaktır.

2) Anne ölümlerine etkili faktörler arasında doğum yaşı, parite ve doğum aralığının önemli bir yeri vardır. Bu özellikleri taşıyan yüksek riskli gebelikleri önlemenin yolu, etkili ve yeterli bir aile planlaması hizmetidir. Bu amaca ulaşmak için de, topluma verilen aile planlaması hizmetini yurt çapında yaygınlaştırmak, riskin yüksek olduğu yörelerde yoğunlaştırmak, bireyler için kolay ulaşılabilir ve kaliteli olmasını sağlamak ve özellikle de toplumu bu konuda bilinçlendirmek gerekir.

3) Ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması alanında topluma verilen hizmet içinde yer alan sağlık eğitimi, yurt çapında milli eğitim düzeyinde ve kitle iletişim araçları ile desteklenmelidir. Başka bir deyişle, çocukluk çağından başlayan sağlıklı bir eğitim ve radyo-televizyon gibi etkin eğitim araçları ile topluma doğru bilgilerin sunulması bu konudaki sağlık hizmetini destekleyecek, etkinliğini artıracaktır. Ana-çocuk sağlığı ve aile planlanması hizmetinin ulaşılabilir ve etkili olmasında birinci basamak sağlık hizmetleri oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Bu düzeyde verilecek hizmeti etkili kılabilmek için, imkanlar geliştirilmeli ve topluma verilecek sağlık eğitimine ağırlık verilmelidir. Topluma verilen sağlık eğitiminin sürekli ve etkin olmasını sağlamak için, sağlık personeli hizmet bölgesindeki toplum liderlerini eğitmeli, doğru bilgilerle donatmalı ve bu kişilerin aracılığıyla toplumun sürekli eğitimi ve hizmete katılımı sağlanmalıdır.

4) Öte yandan, sağlık alanındaki hizmetlerde başarılı olabilmek için, hizmetin toplumun özelliklerine göre planlanması ve değerlendirilmesi çok önemlidir. Bunun da dayanağı, toplum hakkındaki gerçek bilgiler, bir başka deyişle, yeterli ve güvenilir sağlık istatistikleridir. Ülkemizde anne ölümlerinin boyutunu, nedenlerini, bunlara etkili faktörleri belirleyecek araştırmalara ve sürekli bilgi sağlayacak güvenilir istatistiki kaynaklara ihtiyaç vardır. Bu amaçla yapılacak çalışmalar, anne ölümlerinin önlenmesinde, hizmetlerin önceliklerinin belirlenmesinde ve etkin olacak bir biçimde doğru planlanmasında son derece yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akın A : Türkiye ve Dünyada Ana Ölümleri, 5. Ulusal Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi, 1984.
2. Boes EGM : Maternal Mortality in Southern Africa 1980 - 1982, *Samt Beel* 71 : 158-159, 1987.
3. Chen LC Gesche MC Ahmed S et al : Maternal Mortality in Rural Bangladesh, *Studies in Family Planning*. 5 : 334-341, 1974.
4. Chi I-Cheng Whatley A Wilkens L Potts M : In Hospital Maternal Mortality Risk by Casarean and Vaginal Deliveries in Two Less Developed Countries; A Descriptive Study. *Int. J. Gyn. Obst.*, 24 : 121-131, 1986.

5. Chricton D : The Principles of Prevention at avoidable maternal death, *SAfr Med J*, 47 : 2005, 1973.
6. Editorial. *East Afr Med J*. 57 : 70, 1980.
7. El Badry MA : Higher Female than Male Mortality in Some Countries of South Asia : A Digest. *Am Stat Assoc J*. 64 : 1234, 1969.
8. Gebbie DAM : *Reproductive Anthropology - Descent Through Woman*. John Wiley and Sons, Chichester, 1981.
9. Gray H Ronald : Maternal Mortality in Developing Countries, *Int. J. Epidemiology*, 2 : 337-338, 1985.
10. Harrison KA : Anemia, Malaria and Sicklecell Disease. *Clin Obstet Gynaecol*, 9 : 445, 1982.
11. HİPS : 1988 Turkish Population and Health Survey, April 1989.
12. Högberg U : Maternal Mortality A World Wide Problem, *Int. J. Gyn. Obst.*, 23 : 463-470, 1985.
13. *Population Reports I*, 27 : 675, 1984.
14. World Health Organization Regional Office For Europe, Copenhagen : *Evaluation at the Family Planning Programme* : 31, 1985.
15. *World Health Statistics Annual : Deaths According to Cause by Sex*, 1982.
16. Thuriaux NC Lamotte JM : Maternal Mortality in Developing Countries in 1983, *Int. J. Epidemiology*, 3 : 485-486, 1985.

59 AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ (FMF) VAKASININ 10 YILLIK TAKİP SONUÇLARI

Binnaz Ege* Necmiye Tümer* Nurten Girgin* Kamuran Mengübaşı**

Ailevi Akdeniz ateşi (FMF); periodik hastalık, periodik ateş, periodik peritonit, familial paroksizmal poliserozit, rekürren poliserozit gibi isimlerle de bilinen, fakat etyolojisi bilinmeyen, familial, herediter, çoğunlukla otozomal resessiv geçiş gösteren bir hastalıktır. Sitenetik incelemelerde sabit bir kromozom anomalisi bulunamamıştır. Belirli bir HLA paternide gösterilememiştir (17). Bazı otörler, FMF patogeneğinde, doğuştan katakolamin metabolizma bozukluğunun (2), lokosit fonksiyon bozukluğunun (4) ve immunoregulator dengesiizliğin (14) rolü üzerinde durmaktadırlar. Fakat atak oluşturan etken belli değildir.

Hastalık, paroksizmal ateş, peritonit, plorit veya artrit gibi poliserozit atakları ile karakterizedir. Seyrek olarak alt ekstremitelerde erzipel'e benzer ağrılı, eritematöz deri lezyonları olabilir. Bazı vakalarda da akut faz reaktanlarında yükselme görülür. Belirtiler çoğunlukla 1-3 gün devam eder ve klinik ve laboratuvar bulguları kendi kendine normale döner. Etnik gruplarda, özellikle Akdeniz çevresinde yaşayan Yahudi, Ermeni, Arap ve Türklerde sık görülür. Seyrek olarak diğer etnik gruplarda görülebildiği gibi, Japonya gibi Akdeniz bölgesinden çok uzak yerlerde yaşayanlarda, sporadik vakalar bildirilmiştir (7,19). Hastalık genellikle, çocukluk ve adölesans döneminde başlar ve normal görünen bir çocukta birdenbire belirtiler görülür. Tedavi görmeyen vakalarda, ataklar düzensiz aralıklarla hayat boyu devam eder. Çoğunlukla prognozu iyidir. Fakat bazı hastalarda, özellikle düzenli tedavi uygulanmayan vakaların bir kısmında amiloid nefropati oluşur. Amiloidosis, Amiloid A tipindedir ve proteinürik, nefrotik ve üremik safhaları takip eder ve böbrek yetmezliği sonucu ölümle sonuçlanır (13).

* A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

** A.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Tanı, spesifik diagnostik test olmadığı için, diğer hastalıkları ekarte ederek ve major ve minör kriterlere dayanılarak konur (19). Bu kriterlere tamamen uymayan vakalarda, metaraminol provokasyon testi tanı koymaya yardımcı olabilir (2). Fakat test tamamen zararsız olmadığından, muhakkak yapılması gereken vakalarda uygulanmalıdır.

Bu çalışmanın amacı, 1979-1989 yıllarında izlediğimiz 59 FMF vakasının klinik belirti, laboratuvar bulgusu ve komplikasyonlarını gözden geçirmek, kolşisin tedavisi gören ve görmeyen vakaların bulgularını karşılaştırmaktır.

MATERYAL ve METOD

1979 - 1989 yıllarında, kliniğimize yatırılarak veya poliklinikte izlediğimiz 59 FMF vakası incelemeye alınmıştır. Bu hastaların yaşları, incelemeye alındığı dönemde, 3-15 yıl arasında değişmektedir (Tablo I) ve 27'si kız, 32'si erkektir.

Hastalarda tanı, FMF için belirlenen kriterler dikkate alınarak ve diğer benzer hastalıkları ekarte etmek suretiyle konmuştur. Tanı alan her vaka en az 2 kere yatırılarak incelendi. Ataklar esnasında ve atak geçtikten sonra laboratuvar testleri, bu arada tam kan sayımı, idrar incelemesi, göğüs röntgeni, karın ultrasonografisi, boş batin grafisi, gerektiğinde bariumlu batin grafisi, sedimentasyon ve kan fibrinogen düzeyine bakıldı. 24 saatlik idrarda bir pozitif proteinürisi dahi olan hastalarda, serum kreatinin, üre, sodyum, potassium düzeyleri ve devamlı proteinürisi olanlarda da renal biopsi yapıldı. Vakalardan 26'sı tanı konulduğundan itibaren düzenli olarak kolşisin tedavisi gördü. Bu vakalar senede en az iki kere kontrollere çağrılarak, hastalığın seyri ve renal bulgular yönünden değerlendirildi. Otuz üç vakaya ise, çeşitli nedenlerle kolşisin tedavisi uygulanamadı ve bunlar kontrollerede düzensiz aralıklarla geldiler. Bu vakalardan 23'ü, tedavi görmemiş ve FMF ve nefrotik sendrom tablosu ile, kliniğimize başka kuruluşlardan, renal biopsi ve tedavi amacı ile gönderilmiştir. Geri kalan 10 vakada ise düzensiz kolşisin tedavisine rağmen renal patoloji saptanmamıştır.

SONUÇLAR ve TARTIŞMA

İncelemeye alınan 59 hastanın yaşları 3-15 yıl arasında değişmekte ve ortalama 7.2 yıldır. Hastalık belirtileri başladıktan 1 ay - 2 sene sonra bize müracaat etmişlerdir. Buna göre vakalarımızda hastalık belirtileri başladığı zaman, yaşları 2.5 - 14 yıl ortalama 5.9 yıldır (Tablo I). Erişkin hastalarında içeren serilerde başlangıç yaşı 1-47 arasında değişmektedir (1). Bununla beraber Cook, paroksimal peritonit belirtileri gösteren 2 haftalık bir bebek bildirmiştir (3). Hastalık belirtileri çoğunlukla ,hayatın ilk 10 yılı içinde başlar. Hahmed'in 11 vakalık serisinin hepsinde başlangıç belirtileri 10 yaşından önce görülmüştür (15). Sohar'ın erişkinleride içeren serisinde, % 66 vakada, hastalık 10 yaşından önce başlamıştır (17,21). Vakalarımızda ise, % 85 vakada, başlangıç 10 yaşından öncedir (Tablo I). Birçok serilerde hastalık erkeklerde daha fazla görülür (1,18,20). Vakalarımızda % 45.7 si kız, % 54.3'ü erkektir (Tablo II) ve hepsi Türk olup, Türkiye'nin çe-

Tablo I : İncelemeye Alındığı Anda ve Belirtiler Başladığı Zaman Hastaların Yaşları

	Yaş - Yıl	Ortalama Yaş	Vaka Adedi	Yüzde
İncelemeye alındığı zaman hastaların yaşları	3 - 15	7.2	59	
Hastalık belirtileri başladığı zaman hastaların yaşları	2.5 - 14	5.9		
10 yaşından önce başlangıç gösterenler			50	85
10 yaşından sonra başlangıç gösterenler			9	15

Tablo II : Serimizde ve Diğer Serilerde Seks Dağılımı %

	Serimizde	Barakat (1)	Schwabe (18)	Siegal (20)
Kız	45.7	37.1	43	28
Erkek	54.3	62.9	57	72

şitli bölgelerinden gelmişlerdir. Özel bir bölge üstünlüğü yoktur. Hastalığa familial denmesine rağmen, her vakada aile anamnezine raslanmaz. Ailevi geçişe, Schwabe ve Peter'in serisinde % 43 (18), Siegal de % 28 (20), Sohar'da % 80 (11,21), Özdemir ve Sökmen'in serisinde ise % 21 vakada raslanmıştır (16). Vakalarımızda ise aile anamnezi % 22 vakada vardır (Tablo III). Hastalarımızda, tedavi görmedikleri dönem-

Tablo III : Serimizde ve Diğer Serilerde FMF'e Ait Aile Anamnezi %

Serimizde	Schwabe (18)	Siegal (20)	Sohar (21)	Özdemir (16)
22	43	28	80	21

de veya kolşisini düzensiz olarak kullananlarda ataklar senede 1-24'e kadar ve değişik aralıklarla görülmüş ve atakların sıklığı, aynı vakada seneden seneye değişiklik göstermiştir. Ataklar 'esnasında ateş her vakada yükselmiş, 38.5 - 40°C düzeyinde olmak üzere, 6-30 saat, ortalama 24 saat devam etmiş ve diğer bulgular düzelmeden normale dönmüştür. Abdominal atak vakalarımızın 51'inde yani % 86 oranında görülmüş ve bunların 12'sine (% 29), akut karın tablosu nedeniyle, başka hastanelerde laparotomi uygulanmış ve 5'inde (% 41.6), apandektomi yapılmıştır. Bir vakaya ise değişik zamanlarda 2 kere laparotomi uygulanmıştır. Ehrenfeld'in serisinde, abdominal belirtilere % 98, Schwabe'de % 96, Soharda ise % 96 vakada raslanmaktadır (6,18,21) (Tablo IV). Schwabe'nin laparotomi yapılan vakalarının % 89'una

Tablo IV : FMF Belirtilerinin % Olarak Görülme Sıklığı

Atakların Tipi	Serimizde	Ehrenfeld	Schwabe	Sohar
		6	18	21
Abdominal	86	98	96	96
Snovial	30	31	37	74
Ploritik	8	38	87	42

apandektomi uygulanmış, sadece 5 vakasında apandisite ait patolojik değişiklikler görülmüştür (15,18). FMF vakalarının % 25-55'ine akut karın tablosu nedeni ile gereksiz laparotomi yapıldığı ve % 10 vakaya ise birden fazla ameliyat uygulandığı bildirilmektedir (20).

Atakların ikinci sıklıkta lokalize olduğu yer eklem ve sinoviyumdur. Vakalarımızın 18'inde, yani % 30 oranında başlangıç belirtisi olarak artrit bulguları görülmüştür. Bu vakaların, önce juvenil Romatoid artrit olabileceği düşünülmüş fakat periodik olarak tekrarlaması ve FMF'e ait diğer kriterialarında eklenmesi ile FMF olduğu anlaşılmıştır. Sinovial tutulma, Ehrenfeld'in hastalarında % 31, Schwabe'de % 37, Soharda ise % 74'dür (6,18,21) (Tablo IV). Hastanın yaşı ne kadar küçükse, Sinovial tutulma o kadar fazla olmuştur. Vakalarımızda, 10 yaşından önce Sinovial tutulma % 27 oranındadır. Barakat'ın serisinde 10 yaşından önce Sinovial tutulma % 56 (1), Soharda % 33 (21), Eyer'de % 60 (9), Ehrenfeld'de ise % 31'dir (6). Vakalarımızda en fazla tutulan eklem diz ve ayak bileğidir. 3 vakada monoartiküler tutulma olmuştur. Vakalarımızda artrit hali, 2 - 10 gün sürmüş, ataklar değişik aralıklarla tekrarlanmış, hiç birinde deforme olmamıştır.

Plorit belirtileri ise, 5 vakamızda yani % 8 oranında görülmüştür. Bu belirti Ehrenfeld'de % 38, Schwabe'de % 87, Soharda ise % 42'dir (Tablo IV).

FMF bulgusu olarak, ataklar esnasında, erzişpele benzer döküntüler, perikardit, menenjit, hepatit, orşit, pelvik tutulma, splenomegali, Henoch-Schönlein purpurası görüldüğü bildirilmişse de, vakalarımızda bu bulgulara raslanmamıştır (1,8,16).

Laboratuvar bulgusu olarak; tedavi görmeyen ve düzensiz kolşisin alan çocuklarda, ataklar esnasında % 77 vakada 10.000'in üstünde lokositoz, % 72 vakada ise eritrosit sedimantasyon düzeyinde yükselme görülmüştür. Siegal'in serisinde lokositoz % 75, sedimantasyon yüksekliği ise % 69'dur (20).

59 vakalık serimizin, 26'sında FMF belirtileri başladıktan kısa zaman sonra tanı konulmuş ve düzenli kolşisin tedavisi uygulanmıştır. Bunlarda tedavi süresi 2.5 - 6 yıldır. Bu süre içinde hastalarda atak görülmemiş ve kontrollerde idrar bulguları devamlı normal bulunmuştur. 1 vaka ise, 6 yıl kadar devam eden FMF belirtilerinden sonra kliniğimize başvurmuş ve kolşisin ile düzenli tedaviye başlanmıştır. Bu vakada tedavi süresince ataklar oluşmamış, fakat 6 aylık tedaviden sonra geldiği kontrolde, proteinüri saptanmış ve yapılan renal biopsi ile amiloid nefropati tanısı almıştır.

Düzensiz tedavi gören veya hiç ilaç almayan 32 vakada ise FMF atakları devam etmiş 10'unda idrar muayene bulguları normal bulunmuş 22'sinde ise renal biopsi ile amiloid nefropati tanısı konulmuştur. Böylece serimizde amiloid nefropati görülme oranı % 38.9'dur (Tablo IV). Diğer araştırmacılar bu oranı % 25 - 28 olarak bildirilmektedirler (10,22). Vakalarımızda amiloid nefropati görülme oranının, diğer serilere nazaran daha yüksek olmasının nedeni, proteinürisi olan FMF vakalarının, renal biopsi için kliniğimize gönderilmesi ve daha sonra kliniğimiz tarafından takip edilmeleridir.

FMF tedavisinde, geçmişte pek çok ilaç kullanılmışsada, olumlu sonuç alınmamıştır. Halen hastalığın tedavisinde kolşisin kullanılmaktadır. Kolşisin, ilk olarak 1955'de Mamao tarafından kullanılmıştır (5). Fakat Goldfinger'in 1972'deki başarılı sonuçlarından sonra yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (1,2,3,4,22). Kolşisin FMF'deki hakiki etki mekanizması bilinmemektedir. Sellüler aktiviteyi, metafaz safhasında durduğu, polimorfların fagositoz fonksiyonunu bozduğu ve immatür lenfositlerin kan dolaşımına katılmasını önlediği, nötrofillerin motilitesini azalttığı, lizozomal degranulasyonu durduğu gösterilmiştir. Ayrıca kolşisin hücrelerde tubulin'e bağlanarak, mikrotubullerin süratle azalmasına neden olmaktadır. Bütün bu olaylar muhtemelen inflamasyon siklusunu bozmakta ve semptomların oluşumunu önlemektedir (1). Bunlardan başka kolşisin supressor hücre fonksiyon bozukluğunu düzeltir (10,20). Lokosit kemotaksisini azaltır (3) ve katokolaminlerin transaxonal transferini inhibe eder (13). Bunlar kolşisin muhtemel etki mekanizmalarıdır.

Kolşisin FMF'de görülen atakları ve amiloidosis oluşumunu önemli derecede önler. Zemer, vakalarının % 93'ünün kolşisinden yararlandığını bildirmiştir (23). Hastaların % 90'ı bu ilaçları aldıkları sürece tam bir remisyona girerler veya ataklar önemli derecede azalır. İlaç kesildiğinde yeniden başlar. Atakların durdurulması doza bağlıdır. Vakaların % 95'inde, günde 1 - 1.5 mgr doz atakları önler ve ilacın devamlı alınması gerekir (23). Kolşisin, amiloid nefropatisi ve böbrek yetmezliği olan hastalarda da, remisyona sağladığı bildirilmiştir (12). Bizimde izlediğimiz vakalarda, erken tedaviye başlanan ve düzenli kolşisin alanlarda, ataklar durmuş ve bunlarda amiloid komplikasyonu görülmemiştir. Düzensiz tedavi gören vakalarda ise, ilaç

alındığı sürece ataklar durmuş, ilaç alınmadığında tekrar başlamıştır. Bu vakaların ve hiç ilaç almayanların bir kısmında amiloid nefropati görülmüş ve kolşisin tedavisi proteinürinin azalmasına neden olmuştur.

Uzun süre kolşisin ile yapılan koruyucu tedavinin, kromozom anomalisi ve azospermi yaptığı bildirilmiştir. Fakat çeşitli çalışmalar kolşisinin fertiliteye etki yapmadığını ve teratogenik olmadığını ortaya koymuştur (1). Yine de katiyet kazanana kadar, gebelik planlandığında, ilaç alımı durdurulmalıdır. Zaten vakaların çoğunda gebelik esnasında FMF bulguları azalmaktadır.

ÖZET

FMF, etyolojisi bilinmeyen kronik bir hastalıktır. Kısa süreli, kendi kendine geçen, paroksizmal ateş, peritonit, plorit veya artrit bulguları ile karakterizedir.

1979 - 1989 yıllarında izlediğimiz 59 çocukta en sık rasladığımız bulgu ateştir. Bunu peritonit, artrit ve plorit takip etmektedir. Vakalarımızdan 12'sine, tanı konmadan önce, akut karın tablosu nedeniyle laparotomi yapılmıştır. 23 vakada ise, amiloid nefropati gelişmiştir. Bunlarda tanı renal biopsi ile konulmuştur. Bu vakalar kolşisin tedavisi görmeyen veya tedavinin çok geç başladığı vakalardır.

Vakalarımızda düzenli kolşisin tedavisi, atakları önlenmiş, amiloid nefropatili hastalarda ise proteinürinin azalmasına neden olmuştur.

SUMMARY

Familial Mediterranean Fever (FMF) in Turkish Children Analysis of 59 Cases Followed For Ten Years

Familial Mediterranean Fever (FMF) is a chronic illness of unknown aetiology. The disease is characterised by short, self-limited paroxysmal attacks of fever, peritonitis, pleuritis or arthritis.

The clinical features of 59 children of Turkish ancestry with Familial Mediterranean Fever (FMF) followed between 1979-1989 were

analyzed. In our series the most common manifestation was fever (100 percent). Peritonitis (86 percent), Arthritis (30 percent) and Pleuritis (8 percent) were next in frequency. Abdominal attacks may lead to unnecessary surgery. 12 patients had been subjected to operation in our series. 23 patients have developed amyloid nephropathy. Renal biopsy has been the method for obtaining pathologic confirmation of the diagnosis.

Daily colchicine therapy has been effective in preventing the attacks.

KAYNAYLAR

1. Barakat MH Karnik AM Majeed HW Sobki NI and Fenech FF : Familial Mediterranean Fever (Recurrent Hereditary Polyserositis) in Arabs. A study of 175 patient and Review of the Literature. Quart J Med New Series 60 : 837-847, 1986.
2. Barakat MH Khawad AO Gumaa KA Sobki NI Genech FF : Metaraminol provocative test : A specific diagnostik test for Familial Mediterranean Fever. The Lancet March 24 : 656-657, 1984.
3. Cook GC : Periodic Disease, Recurrent Polyserositis : Familial Mediterranean Fever or Simply FMF. Quart J Med New Series 60 : 819-923, 1986.
4. Dinarello CA Chusid MJ Fauci AS Gallin JI : Effect of prophylactic colchicine therapy on leukocyte function in patients with Familial Mediterranean Fever. Arthr and Rheum 19 : 618-622, 1976.
5. Dinarello CA Sheldon MW Goldfinger SE Dale DC Alling DW : Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever. New Eng J Med 31 : 934-937, 1974.
6. Ehrenfeld EN Eliokim M Rachmilewitz M : Recurrent poliserositis (Familial Mediterranean Fever, periodic disease). A report of fifty-five cases. Am J Med 31 : 107-109, 1961.
7. Eliakim M Levy M Ehrenfeld M : Recurrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever, periodic disease). Amsterdam Elsevier/North Holland Biomedical press p. 121, 1981.

8. Eshel G Zemer D and Yochai AB : Acute orchitis in Familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med* July 15 : 164-165, 1988.
9. Eyster WR Nixon RK and Priest RJ : Familial recurring polyserositis. *Am J Roent* 84 : 262-264, 1960.
10. Heller H et al : Amyloidosis in Familial Mediterranean Fever. An independent genetically determined character. *Arch Intern Med* 107 : 539-541, 1961.
11. Heller H Sohar E Sherf L : Familial Mediterranean Fever *Arch Intern Med* 102 : 50-71, 1958.
12. Herlin T Storm K and Hamborg BP : Remission of progressive renal failure in Familial Mediterranean Fever during colchicine treatment. *Arch Dis Child.* 20 : 477-478, 1985.
13. Knecht A Beer F and Pras MD : Serum Amyloid A protein in familial Mediterranean Fever. *Ann Intern Med* 102 : 71-72, 1985.
14. Melamed I Shemer Y Zakuth V Tzechoval E Pars M Spirer Z : The Immunsytem in Familial Mediterranean Fever. *Clin. Exp. Immunol.* 53 : 659-662, 1983.
15. Meyerhoff J : Familial Mediterranean Fever Report of a Large Family. Review of the Literature and discussion of the Frequency of Amyloidosis. *Medicine* 59 : 66-77, 1980.
16. Özdemir İ Sökmen C : Familial Mediterranean Fever. Among the Turkish people. *Am J Gastroent.* 51 : 311-315, 1969.
17. Schlesinger M Ilfeld DN Zamir R and Brautbar C : Familial Mediterranean Fever. No Linkage with HLA. *Tissue Antigen* 24 : 65-66, 1984.
18. Schwabe AD and Peters RS : Familial Mediterranean Fever in Armenians Analysis of 100 cases. *Medicine* 53 : 453-461, 1974.
19. Schwabe AD and Nishzawa A : Recorrent polyserositis (Familial Mediterranean Fever) in a Japanese. *Jen J Med* 26 : 370-372, 1987.
20. Siegal S : Familial paroxysmal peritonitis. Analysis of fifty cases. *Am J Med* 36 : 893-895, 1964.
21. Sohar E Gafni J Pras M and Heller H : Familial Mediterranean Fever. A survey of 470 cases and Review of the literatura. *Am J Med* 43 : 227-229, 1967.

22. Tümer N Ege B İmamoğlu A Ertuğ H Tulunay Ö : Çocukluk evresinde amiloid nefroz A.Ü. Tıp Fak. Mec. 33 : 525-528, 1980.
23. Zemer D Pras M Sohar E Modan M : Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of familial Mediterranean Fever. New Eng J Med 314 : 1001-1005, 1986.

POSTERİOR FOSSA MALİGN NEOPLAZMLARI

Ertekin Arasil* Cumhuri Dinçer** Uğur Erongun***
Fatih Kökeş**** Ahmet Zorlutuna*****

Posterior fossa malign tümörleri arasında 5 tipe sık rastlanılır. Bunlardan medulloblastomlar ve serebellar astrositomlar (SA) yaklaşık olarak aynı sıklıkta bulunur ve bunların toplamı pediatrik yaş grubu infratentorial tümörlerinin % 65 ini oluşturur. Pediatrik yaş grubunda en sık rastlanan diğer tümörler ise beyinsapı gliomları (BSG) ve 4. ventrikül epandimomalarıdır. Erişkin yaşda en sık bulunan posterior fossa tümörü ise hemajioblastomalardır (HEM). Az rastlanılan sıklıkla 4. ventrikülde bulunan bir diğer tümörde Choroid pleksus papillomudur.

Bu makalede 1965 - 1985 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında opere edilen 272 posterior fossa tümörünün patolojilerine göre; semptom, norolojik bulgu, nöroradyolojik tetkikleri ile ameliyat ve sonuçları değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalında 1965 - 1985 yılları arasında 272 posterior fossa malign tümörü opere edilmiş olup olguların histopatolojik dağılımları Tablo 1 de gösterilmiştir. Tablo 1 den de anlaşılacağı üzere olguların % 33.4 ünü serebellar astrositom, % 24.3 ünü medulloblastoma oluşturmaktadır.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Profesörü

** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Doçenti

*** Sel. Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Yard. Doçenti

**** G.A.T.A. Nöroşirürji Mütahassısı

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

Tablo 1 : 272 Posterior Fossa Malign Tümörünün Histopatolojik Dağılımı

Tanı	Olgu Sayısı	Oran (%)
Serebellar astrositom (SA)	91	33.43
Medulloblastom	66	24.34
Beyinsapı gliomu (BSG)	35	12.50
Hemanjioblastom (HEM)	33	12.10
Ependimom	21	7.72
Serebellar sarkom (SS)	18	6.61
Serebellar angiom	3	1.10
Diğerleri	5	1.89

Olguların en sık buldukları yaş grubu ile bu gruptaki hasta sayısı ve toplam olguların cins ayrımı Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2 : Olguların En Sık Buldukları Yaş Grubu ve Toplam Olguların Cins Dağılımı

Tanı	En Sık Bulunduğu Yaş Grubu (Yıl)	Cins
SA	6—10 (23 Hasta)	45 E, 46 K (*)
Medulloblastom	4—7 (18 Hasta)	41 E, 25 K
BSG	6—15 (18 Hasta)	15 E, 20 K
HEM	31—50 (16 Hasta)	24 E, 9 K
Ependimom	16—30 (10 Hasta)	12 E, 9 K
SS	21—30 (9 Hasta)	12 E, 6 K

(*) Bulunduğu patoloji grubundaki toplam olguların cins dağılımı.

E : Erkek, K : Kadın.

Tablo 2 den de anlaşılacağı üzere SA en sık 6—10 yaş grubunda, medulloblastomalarda en sık 4—7 yaş grubunda rastlanılmıştır.

Olgulardaki semptomlar ise patolojilerine göre Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 den de anlaşılacağı gibi medulloblastom ve SA da baş ağrısı, bulantı, kusma ve dengesizlik ön sırada yer alır iken BSG de bunlara ek olarak konuşma bozukluğu ve yutma güçlüğü yer almaktadır.

Olgulardaki ortalama semptom süreleri ve en kısa ile en uzun süreler Tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 3 : Semptomların Patolojilere Göre Dağılımı

Semptomlar	Medulloblastom	SA	BSG	HEM	Ependimom	SS
Baş ağrısı	61 (*)	88	23	31	19	17
Bulantı - Kusma	57	77	13	24	16	16
Dengesizlik	38	62	18	17	14	9
Görmə kaybı	9	22	6	7	4	3
Çift görme	8	4	8	5	2	1
Baş dönmesi	6	11	9	8	8	5
Konuşma bozukluğu	—	6	9	4	—	—
Yutma güçlüğü	—	—	8	—	—	—

(*) Hasta sayısı.

Tablo 4 : Olguların Patolojilerine Göre Semptom Sürelerinin Dağılımı

Patoloji	Ortalama Süre (Ay)	En Kısa Süre (Ay)	En Uzun Süre (Ay)
Medulloblastom	3.5	0.5	36
SA	8.1	0.4	90
BSG	3.0	0.6	23
HEM	7.6	1.0	24
Ependimom	5.7	0.2	12
SS	3.3	0.5	12

Olgulardaki nörolojik bulgular ise Tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5 : Patolojilere Göre Olgulardaki Nörolojik Bulguların Dağılımı

Nörolojik Bulgu	Medulloblastoma	SA	BSG	HEM	Ependimom	SS
Staz Papiller	61	84	11	29	14	16
Romberg	39	50	2	13	8	8
Dismetri	39	60	19	20	14	12
Ataksi	35	38	2	10	10	6
Nistagmus	27	28	14	12	14	7
Patolojik Refleks	19	17	13	3	3	5
6. Sinir Paralizisi	17	16	21	10	7	2

Olgulara değişik radyolojik tanı yöntemleri uygulanmış olup uygulanan tanı yöntemleri ve sonuçları şöyledir.

Medulloblastomalı 66 olgunun 62 sine 2 yönlü direkt kafa grafisi (2YDKG) çekilmiş ve bunları n59'unda (% 95.2) kafa içi basınç artma sendromu (KİBAS) belirtileri saptanmıştır. Sintigrafi çekilen 27 hastadan 21'inde (% 80) sonuç pozitif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 15 inde karotis, 4'ünde vertebral anjiyografi çekilmiş ve karotis anjiyoların 14 ünde (% 93) hidrocefali belirtileri saptanmış, vertebral anjiyolar ise tanıya varmada yetersiz olmuştur. Bilgisayarlı beyin tomografisinden (BBT) önce 38 hastaya hava veya kontrast madde kullanılarak ventrikülografi yapılmış ve tümünde 3. ventrikülün dilate olduğu ve 4. ventrikülün dolmadığı görülmüştür. BBT 9 hastada çekilmiş ve hepsinde posterior fossada orta hatta kitle saptanmıştır.

SA'lı 80 olguda 2YDKG çekilmiş ve bunların 53'ünde (% 66.2) KİBAS belirtileri saptanmıştır .Çekilen 37 beyin sintigrafisinden 28 inde (% 73.7) posterior fossada hiperaktivite saptanmıştır. 35 olguya karotid anjiyografi yapılmış ve 30 unda (% 85.7) hidrocefali bulguları gözlenmiştir. 59 ventrikülografinin hepsi pozitif bulunmuş çekilen 10 BBT nin tümünde patolojik görünüm elde edilmiştir.

BSG tanısı için değişik tanı yöntemleri kullanılmışsa da en sık vertebral anjiyografi ve pneumoansefalografi tercih edilmiştir. Pneumoansefalografi çekilen 24 olgudan 19 unda (% 79.1) 4. ventrikül tabanının arkaya doğru itildiği görülmüştür. 2 hastada ise tanı BBT ile konulmuştur.

HEM li 33 hastanın 32 sine 2YDKG çekilmiş ve bunların 21 i (% 65) KİBAS lehinde bulunmuştur. Sintigrafi çekilen 15 olgunun 7'sinde (% 46.6) patoloji saptanmıştır. 19 olguya karotis, 10 olguya vertebral anjiyografi çekilmiştir. Karotis anjiyografilerin 10 unda (% 78.9) hidrocefali saptanır iken vertebral anjiyografilerin 4'ü (% 40) kitle lehinde bulunmuştur. Ventrikülografi yapılan 22 olgudada 4. ventrikül dolmamıştır. BBT çekilen 5 olguda ise posterior fossada kitle saptanmıştır.

Ependimomalı 15 olguya 2YDKG çekilmiş ve bunların 10'unda (% 60) KİBAS bulguları saptanmıştır. Çekilen 14 beyin sintigrafisinden 7 sinde (% 50) patoloji tesbit edilmiştir. 10 karotid anjiyografinin 7 sinde (% 70) hidrocefali bulguları tesbit edilmiştir. 14 ventrikülografinin hepsinde de 4. ventrikül dolmamıştır. BBT yapılan 4 hastada da patoloji saptanmıştır.

SS li 1 olguda 2YDKG çekilmiş ve normal bulunmuş, 7 olguda sintigrafi çekilmiş ve hepsinde normal bulunmuştur. 14 olguya ventrikülografi uygulanmış ve hepsinde 4. ventrikül dolmamıştır. Çekilen 2 BBT de patolojik bulunmuştur.

Olgular uygulanan cerrahi tedaviye göre total rezeksiyon, subtotal rezeksiyon ve biyopsi olmak üzere 3 gruba ayrılmış ve sonuçları tablo 6 da gösterilmiştir.

Tablo 6 : Patolojilere Göre Uygulanan Cerrahi Tedavinin Dağılımı

Patoloji	Opere Edilen		Subtotal	
	Olgu	Rezeksiyon	Rezeksiyon	Biyopsi
Medulloblastom	57	2 (% 3.5)	47 (% 82.1)	8 (% 14.4)
SA	91	46 (% 50.5)	42 (% 46.1)	3 (% 3.4)
BSG	16 (*)	—	—	5 (% 31.2)
HEM	33	20 (% 60.6)	8 (% 24.2)	5 (% 15.2)
Ependimom	21	3 (% 14.2)	17 (% 80.9)	1 (% 4.9)
SS	18	7 (% 40.0)	11 (% 60.0)	—

(*) Olgunun 11'inde Torkildsen şantı takılmıştır.

Olguların erken postoperatif dönemdeki mortaliteleri de Tablo 7 de gösterilmiştir.

Tablo 7 : Patolojilerine Göre Erken Postoperatif Mortalitenin Dağılımı

Patoloji	Opere Edilen Olgu	Erken Mortalite
Medulloblastom	57	22 (% 38.5)
SA	91	15 (% 16.3)
BSG	16 (11,5) (*)	(6,2) (% 50.0)
HEM	33	15 (% 45.6)
Ependimom	21	7 (% 35.0)
SS	18	6 (% 33.3)

(*) 16 hastanın 11'ine Torkildsen şantı takılmıştır.

Hastaların kontrollere düzgün aralıklarla ve devamlı olarak gelmemelerinden dolayı postoperatif takip ve yaşam süreleri hakkında tam bir dağılım tablosu çıkartılamamış olup patolojiye göre tek tek bilgi verilmiştir :

Medulloblastomalı 27 hastaya postoperatif dönemde radyoterapi 5 hastayada kemoterapi uygulanmıştır. Yaşayan hastalardan 29'u kontrole gelmiştir. 2 si radyoterapi gören hastalar olmak üzere 7 hastada 8-42 ay arasında değişen sürelerde nüks görülmüş, radyoterapi periyodik kontrollerde tümörün iyi olduğu saptanmıştır.

SA'lı 36 hasta postoperatif kontrollere gelmiş, bunlardan 22 tanesi nörolojik olarak intakt bulunmuştur. Bir hastada nüks saptanarak radyoterapi önerilmiştir.

BSG'li 35 hastanın 16 sına cerrahi girişim uygulanmış, 15'i inoperabl kabul edilmiş ve 4 tanesinde nöroradyolojik tetkikler sırasında kaybedilmiştir. İnoperabl kabul edilen hastalardan 13 tanesine radyoterapi önerilmiştir. Bunlardan yalnız bir tanesi radyoterapiden 18 ay sonra progresyon nedeniyle tekrar başvurmuş ve 2. radyoterapi önerilmiştir. Cerrahi girişim uygulanan 16 hastanın 11'ine palyatif davranılarak Torkildsen şant takılmış ve ancak bunların 6'sı erken postoperatif devrede kaybedilmiştir. Bu gruptaki bir hasta postoperatif 30. ayda terminal dönemde kliniğe kabul edilmiş ve daha sonraki günlerde kaybedilmiştir. Biyopsi alınan diğer 5 hastadan ise 2'si erken postoperatif devrede kaybedilmiş 2 sinde radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi sonrasında hastalar kontrole gelmemiştir.

HEM'li hastalardan 10 tanesi postoperatif 3-24 ay arasında değişen sürelerde kontrole gelmiş, bunlardan 6 tanesinde nörolojik defisit saptanamamıştır. 2 hastaya postoperatif radyoterapi uygulanmış olup bunların kontrollerinde preoperatif döneme göre daha iyi oldukları saptanmıştır.

Ependimomalı opere edilen 21 hastadan 7 si erken postoperatif dönemde, 2 si postoperatif 4. ayda kaybedilmiştir. 9 hasta hiç kontrole gelmemiş, kontrole gelen 3 hastadan 2 si nörolojik olarak preoperatif döneme göre daha iyi durumda bulunmaktadır.

SS lı hastalardan kontrole gelen 10 hastadan 2 sinde (4. ve 9. aylarda) nüks saptanmıştır.

TARTIŞMA

Posterior fossa tümörü olan hastalarda Beyin omurilik sıvısının obstrüksiyonu ve buna bağlı hidrosefali görülmesi sık bir klinik tablodur. Söz konusu kitle ve hidrosefali birbirini etkileyerek klinik tabloyu ağırlaştırmaktadır. Bu nedenle literatürde söz konusu hidrosefalinin ele alınmasını savunan otörlerin yanı sıra kitleye müdahaleyi ön planda tutanlar vardır.

Kliniğimizdeki uygulamada ise öncelikle kitleye müdahale etme düşüncesi hakimdir.

Martin Berry'in serisinde total tümör eksizyonu yapılan medulloblastomlularda 5 yıllık survive % 64 iken biyopsi alınanlarda bu oran % 33 olarak bulunmuştur (2). Raimondi'nin serisinde ise total eksizyon yapılanlarda 5 yıllık survive % 42 iken biyopsi alınan hastalarda bu oran % 30 dur (8). Kliniğimizde 66 medulloblastomalı hasta opere edilmiş olup bunların 11 tanesinde total eksizyon (% 16.7), 47 tanesinde subtotal eksizyon (% 71.2) yapılmış ve 8 tanesinde değişik nedenlerle biyopsi alınmıştır. Ancak hastaların postoperatif kontrolleri düzenli yapılamadığından sonuçları ve 5 yıllık survivelerinin saptanması mümkün olmamıştır.

Son on yıl içerisinde medulloblastomlarda postoperatif mortalite azalırken survive artmıştır. Cushing 1930'da postoperatif mortaliteyi % 25 olarak bildirirken, 1969 yılında Mc Farland ve arkadaşları % 11.5 olarak saptamışlardır. 1979'da Hirsch % 10.5 luk mortalite bildirirken, 1981'de Monza erken cerrahi mortaliteyi % 22 olarak bildirmiştir (4, 7). Yinede literatüre bakıldığında medulloblastom cerrahisinde mortalite oranında düşme olduğu gözlenebilir. Bu durum mikrocerrahi tekniğin kullanıma girişi ve postoperatif dönemdeki bakımın iyileşmesi ile sağlanmıştır.

Kliniğimizde opere edilen 66 hastadan 22'si erken postoperatif devrede kaybedilmiştir (% 33.3).

Survive artışı ile birlikte nüks oranında artma olduğu görüşü ileri sürülmüşse de genel kanı nüksün postoperatif 1 yıl içinde geliştiği biçimindedir. Berry postoperatif dönemde radyoterapisi tamamlanmış 119 hastanın 52'sinde (% 43.6) ortalama 14 ay sonra nüks saptanmış olup nüks süresi 3.5 ay ile 110 ay arasında değişmekte olduğunu bildirmiştir (2). Arseni nükslerin % 51 spinal kordda, % 39 posterior fossada, % 6 supratentorial bölgede ve % 4 oranında sistemik olduğunu bildirmiştir (1). Berry nüksün posterior fossada olması halinde survivenin 10 ay, spinal kord yada supratentorial olması halinde 12.5 ay ve sistemik olması halinde 7.5 ay olduğunu bildirmiştir (2). Raimondi ise lokalizasyonun önemli olmadığını, nüks halinde survivenin 4 ay olduğunu ileri sürmüştür (9). Nüks durumunda ise uygulanacak standart bir yöntem bildirilmemiştir.

Kliniğimiz serisinde 7 hastada postoperatif 8 ile 48 ay arasında değişen sürelerde nüks saptanmıştır. Ortalama nüks süresi 22 ay olmuştur. Nüks saptanan hastalardan 2'si postoperatif radyoterapi görmüş olup birinde 18.ci ayda diğerinde 29.cu ayda nüks saptanmıştır.

Serebellar astrositomlu hastalardan özellikle kistik tümörü olanlar tam şifa için en iyi şansa sahiptir. Bu hastalarda en ideal tedavi tümörün total eksizyonudur. Ancak bu hastalarda kistin boşaltılması ile bile uzun süreli sürvive sağlandığı bildirilmiştir. Beyin sapı infiltrasyonu olan hastalarda ise subtotal eksizyon yapılabilir. Bu durum literatürde % 10 - 15 oranında bulunurken kliniğimiz serisinde % 23 olarak bulunmuştur.

Matson, cerrahi mortalitenin bütün serebellar astrositomlarda % 15 in altında olması ve serebellar hemisferde sınırlı olgularda ise mortalitenin olmaması gerektiğini bildirmiştir (6). Levy ve Elvidge serilerinde mortaliteyi % 9,7, Gol ve Mc. Kiscock ise % 17 olarak bildirmişlerdir (3,5). Kliniğimiz serisinde ise bu oran % 16.3 olarak bulunmuştur.

Posterior fossada sık rastlanan tümörlerden biri de hemanjioblastomadır. Bunlarda tıpkı serebellar astrositomadaki gibi erken postoperatif mortalite ve sürvive tümörün solid yada kistik oluşu ile ilgilidir. Kistik tümörlerde Krayenbuhl ve Yaşargil % 86, Stein % 80, Olivecrano % 79 oranında rastlandığını belirtirken kliniğimiz serisinde bu oran % 57.5 olarak bulunmuştur.

Literatürde erken postoperatif mortalite % 9 - 37 arasında değişirken kliniğimiz serisinde bu oran % 45.5 tur. Mortalitenin yüksek oluğunda kistik tümör oranının düşük oluşunun rolü olduğu ileri sürülebilir.

Cushing, Olivecrano, Krayenbühl ve Yaşargil nüks oranını % 6 - 27 olarak bildirmiştir. Kliniğimiz serisinde ise nüks saptanmamıştır.

Kliniğimize ait tüm seri göz önüne alındığında 272 posterior fossa intra aksiyal tümörden 19'una ki bunların hepsi beyin sapı gliomudur, cerrahi müdahale yapılmamıştır. Opere edilen 253 hastanın 77'si erken postoperatif dönemde kaybedilmiştir (% 30.4).

Postoperatif mortalitenin yüksek oluşu şu 4 faktöre bağlanabilir :

1 — Söz konusu hastalığın çoğu çocukluk çağındadır ve hastalığın ileri dönemlerinde baş vurmaktadır. İngilterede yılda yaklaşık 50 medulloblastom tanısı konduğu bildirilmektedir (4). Ülkemizde ise posterior fossa cerrahisi yapılabilen birkaç merkezden biri olan kliniğimizde yılda ortalama 3 - 4 medulloblastom tanısı konulabilmektedir. Buna göre hastaların bir bölümünün Noröşirürji kliniklerine ulaşamadıklarını ulaşanlarında geç dönemde geldiklerini belirtebiliriz. Geç dönemde baş vuran hastalarda mortalitenin fazla olması genel mortaliteyi yükseltmektedir.

2 — Erken cerrahi mortaliteyi artıran bir diğer konuda radikal girişimden önce şant takılmaması ile ilgilidir.

Albright, radikal girişimden önce şant takılanlarda postoperatif mortalite ve morbiditenin azalmasının istatistiki olarak anlamlı olduğunu ortaya koymuştur. Şant takılması nedeni ile :

a) Hidrosefali sonucu ortaya çıkabilen yanlış lokalizasyon bulguları azalabilir.

b) İntrakranial basıncın azalması ile serebral kan akımı stabilize olur iken hidrosefaliye bağlı ödem azalmaktadır.

c) Operasyon sahası tümöre daha kolay yaklaşımı sağlayacak biçimde daha yumuşaktır ve hipertonic solusyon veya spinal drenaj kullanımına olan gereksinim ortadan kalkar.

Bunların yanında kesin tanı ve tedavide gecikmeye yol açtığı şanta ait komplikasyonların ortaya çıkabileceğini ve primer neoplazmin şant yolu ile yayılabileceğini ileri sürerek şant takılmasına karşı çıkan otörlerde vardır.

3 — Erken postoperatif mortaliteyi artıran bir diğer faktörde nöroradyolojik tetkikin seçimidir. Serimizdeki 272 hastadan 140'ında operasyon kararı ventrikülografi ile verilmiştir. Bu tetkikin hastanın genel durumunu ne kadar bozduğu bilinmemektedir. Ancak son yıllarda BBT'nin kullanıma girmesi ile radyolojik yöntemle bağlı problemler azaltılabilmektedir. 1983 - 1985 yılları arasında BBT ile medulloblastom tanısı konan 8 hastadan sadece 1 tanesi postoperatif erken dönemde kaybedilmiştir.

4 — Önemli bir noktada mikrocerrahi yöntemlerin uygulanması ile ilgilidir. Kliniğimizde 1975 yılından beri mikroskop kullanılmaktaysa da posterior fossa ameliyatlarındaki kullanımı daha sonraki yıllarda olmuştur.

Hastalığın erken dönemlerinde, noninvaziv radyolojik yöntemlerle tanı konulur ve şant takılarak hidrosefali kontrol altına alındıktan sonra mikrocerrahi yöntemlerle opere edilen hastalar ile ileriki dönemlerde başvuran ve invaziv yöntemlerle incelendikten sonra mikrocerrahiden yoksun olarak opere edilen hastalar arasında mortalite ve morbidite ile survivenin farklı olması doğaldır.

Kliniğimiz serisinde % 33.2'lik mortalite oranı ülkemizin sosyo-ekonomik durumu ile ilişkili olsa gerekir.

ÖZET

1965 - 1985 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöröşirurji Anabilim Dalında opere edilen 272 posterior fossa malign tümörü semptom, norölojik bulgu, norö radyolojik bulgu, ameliyat ve postoperatif sonuçları yönünden değerlendirilmiştir.

Kliniğimiz serisi ile literatür karşılaştırılmış ve kliniğimiz serisinde bulunan mortalite oranının (% 33.2) literatüre oranla yüksek oluşunun nedenleri tartışılmıştır.

SUMMARY

Malignant Neoplasms Of Posterior Fossa

272 posterior fossa malignant tumors operated between the years 1965 - 1985 at the Department of Neurosurgery Medical School of the University of Ankara, have been evaluated in view of symptoms, neurological signs, neuroradiological studies, operative and postoperative results.

Comparison of our series with other series has revealed a higher rate of mortality of ours (% 33.2) of which the reasons have been discussed.

KAYNAKLAR

1. Arseni C and Ciurea AV : Statistical survey of 296 cases of medulloblastoma. *Acta Neurochirurgica*, 57 : 159-162, 1981.
2. Berry P Martin MD Jenkin T Derek MD : Radiation treatment for medulloblastoma. *J. Neurosurg.* 55 : 43-51, 1981.
3. Gol Aleksander FRCS Aand Mc Kissock Wylie, FRCS : The cerebellar astrocytomas; A report on 98 verified cases. *J. Neurosurg.* Vol 16 : 287-96, 1959.
4. Hirsch JF Reiner D : Medulloblastoma in childhood; survival and functional results. *Acta Neurochirurgica*, 48 : 1-15, 1979.
5. Levy F Laurence MD and Elvidge R Arthur MD : Astrocytoma of the brain and spinal cord; A review of 176 cases. *J. Neurosurg.* 5 : 413-43, 1956.
6. Matson D Donald MD : Neurosurgery of infancy and childhood. Charles C. Thomas-Publisher. Second Edition. pp : 410-480, 1969.
7. Monza C Pasqualin A : Treatment of medulloblastoma in children; Long term results following surgery, radiotherapy and chemotherapy *Acta Neurochirurgica*, 57 : 163-175, 1981.
8. Raimondi J Anthony MD Tomita Tadanori MD : Hydrocephalus and infratentorial tumors. *J. Neurosurg.* Vol 55 : 174-182, 1981.
9. Raimondi JA Tomita T : Medulloblastoma in childhood. *Acta Neurochirurgica*, 50 : 127-138, 1979.

BOTİLİSMUS ZEHİRLENMESİ TANISI ALMIŞ DOKUZ VAK'ADA KLİNİK VE KONVANSİYONEL ENMG BULGULARI

Nursel Aydın*

Adil Çulcuoğlu**

Doğan Öge***

Fatih Kökeş****

Kontamine olmuş sebze konservesinin yenilmesi ile ortaya çıkan 13 Botilismus zehirlenmesi vak'asından 9'u klinik ve ENMG olarak değerlendirilmiştir.

HASTALAR VE KLİNİK BULGULAR

Bu çalışmada 9 hasta sunulmuştur, hastaların hepsi kadındır. Yaşları 18-55 arasında olup, tanıları fare-toxin nötralizasyon testi ile konulmuştur. Hastalarda semptomlar kontamine olmuş gıdanın yenilmesinden 48 saat sonra ortaya çıkmıştır. Ağız kuruluğu, bulantı, kusma, gaz şikayeti, kabızlık, mukoza hiperemisi, hiporeflexi, pupil genişlemesi, çift görme, pitoz, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, güçsüzlük, solunum güçlüğü tespit edilen bulgu ve işaretlerdir (Tablo 1).

Bu hastalardan 7 tanesine 2 ay sonra kontrol klinik muayene yapılmıştır. 1 hasta exitus olduğu için (Resim 1), 1 hasta kontrole gelmediği için değerlendirilememiştir. Kontrol muayenelerinde, başlangıçtaki klinik bulgu ve işaretlerin çoğunlukla kaybolduğu, az sayıda bulgu ve işaretin hafifleyerek devam ettiği bulunmuştur (Tablo 2).

Elektrofizyolojik inceleme; Bu incelemede N. Medianus motor ve duysal cevap amplitüd ve hızları, 3-5 Hz.'lik stimuluslarla sinir kas aksiyon potansiyel değişiklikleri değerlendirilmiştir. Elektrofizyolojik inceleme 2000 M DISA Neuromatic cihazı ile yapılmıştır. M. Medianus motor iletim amplitüdlерinin kayıtlanmasında Hodes ve arka-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Yard. Doçenti.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Doçenti.

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Profesörü.

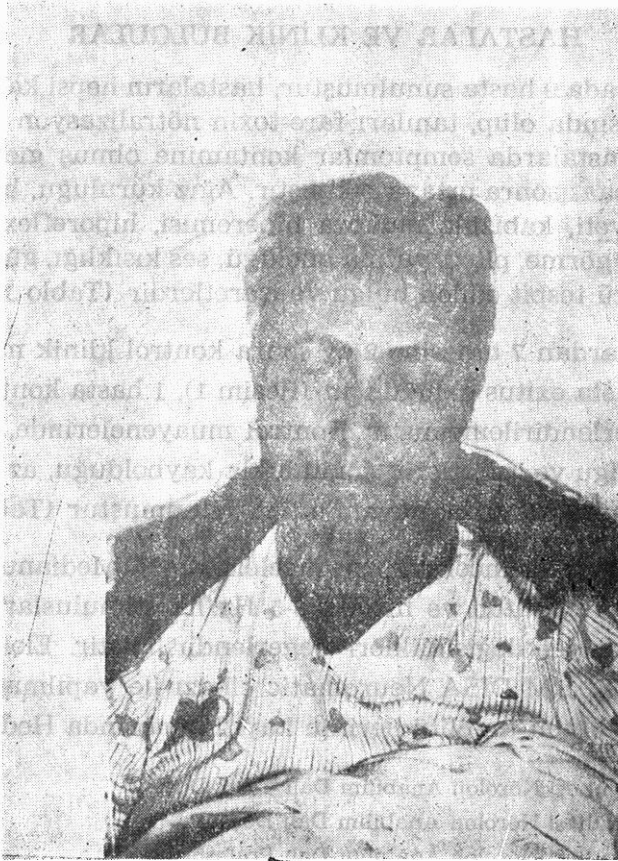
**** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

Tablo 1 : Vakaların Klinik Özellikleri

Vaka No	Öğüt Kuruoluğu	Dulanti Kusma	Göz Şikayeti	Kabızlık	Mukozal İhtisap	İhtisap Releksiyonu	İhtisap Çözümlenmesi	İhtisap Güçlüğü	Dulanti Çözümü	Perez	Yavaş Çuğuğu	Sev Kırıklığı	Güçsüzlük	Solunum Güçlüğü
1	0	0		0	0	0	0	0		0	0		0	0
2	0		0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
3	0			0	0	0	0	0		0			0	
4	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0		0	0
9	0	0		0	0								0	

0 Hatır

● Şikâyetli



Resim : 1

Tablo 2 : İki Ay Sonra Vakaların Klinik Özellikleri

Vaka No	Ağız Kuruluğu	Bulanti Kusma	Göz Sekajesi	Kabiliyet	Muközsa Hipertrofi	Hipo Refleksi	Fasial Gerileme	Çele Gerileme	Balanok Gama	Priz	Yutma Güçlüğü	Ses Kısıklığı	Guşuzluk	Solunum Güçlüğü
1														
2	o												o	
3														
4				o		o							o	
5														
6	o					o						o	o	
7						o							o	
8														
9														

o Hafif

● Şiddetli

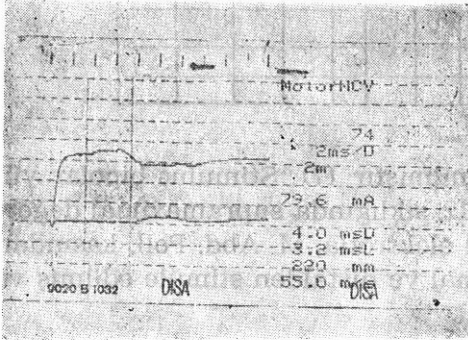
daşlarının tanımladığı metod kullanılmıştır (7). Stimulus bipolar yüzeysel elektrodla 0.2 msn sürede, 1 Hz. sıklığında supramaximal değerlerde verilmiş, M cevapları yüzeysel elektrotla, M. Abd. Poll. kasından kayıtlanmıştır. N. Medianus proximal ve distalden stimüle edilmiş ve iletim :

Proximal ve distal uyaranlar arasındaki mesafe

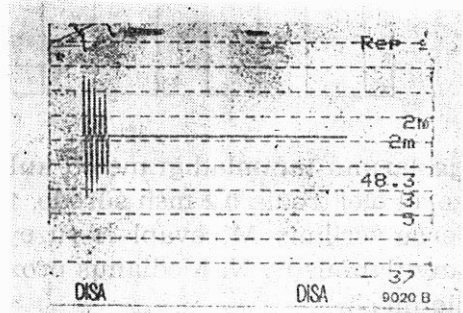
Proximal M lantası — distal M lantası

formülü ile bulunmuştur. Amplitüd değerlendirmesi tepe noktaları arasındaki değerler olarak ölçülmüştür. Sensoriyel iletim ve amplitüd değerlendirilmesinde Dawson metodu, Rosenfalck (1) modifikasyonu kullanılmış, stimülasyon anod proximal ,katod distalde olacak tarzda yerleştirilen ring elektrodlarla yapılmış, 0.1 msn süreli, saniyede 1 sıklıkta supramaximal stimulus verilmiş, kayıtlayıcı iğne elektrodlardan 20 averaj ortalaması elde edilmiştir. Sensoriyel iletim distal ve proximal negatif pik latansları farkının mesafeye bölünmesi ile m/sn olarak bulunmuştur. Amplitüd değerlendirilmesi pozitif ve negatif pikler arasının ölçülmesi ile yapılmıştır. Motor son plak fonksiyonları incelemesi yüzeysel elektrodla ile M. Deltoideus'dan yapılmış, Axiller sinir Erb noktasından supramaximal şiddette 3-5 Hz. ve 20-50 Hz.'lık stimuluslarla uyarılmıştır. Hastalarda N. Medianus motor iletim hızları, duyuşal iletim hızları, duyuşal cevap amplitüdüleri normal değerler içinde bulunmuştur. (Normal değerler : N. Medianus motor iletim hızı; 64.6 ± 2.4 m/sn, duyuşal iletim hızı; 61.3 ± 1.4 m/sn duyuşal cevap amplitüdüleri; 19.2 ± 1.9 mikro V.) Motor cevap amplitüdüleri hastalarda

0.5—5 mV arasında değişen değerlerdedir. (Normal değeri $10 \pm 0/4$ mV. dur.) 4 hastada motor cevap amplitüdüleri 1 mV'dan düşük, 3 hastada 1—5 mV arasında değişen değerlerde bulunmuştur (Resim 2). 3—5 Hz.'lık stimuluslarla kas aksiyon potansiyellerinin negatif fazları değerlendirilmiştir. Seyrek stimuluslarla 2 hastada 1. potansiyel ile en küçük potansiyel arasında % 10'u aşan, % 10-20 arasında değişen, 1 hastada % 30'u aşan potansiyel düşmeleri bulunmuştur (Resim 3).

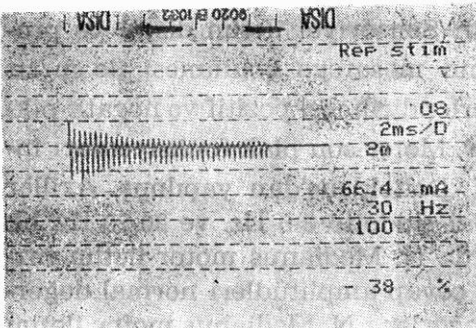


Resim 2 : 1mV'dan Düşük Motor Cevap.

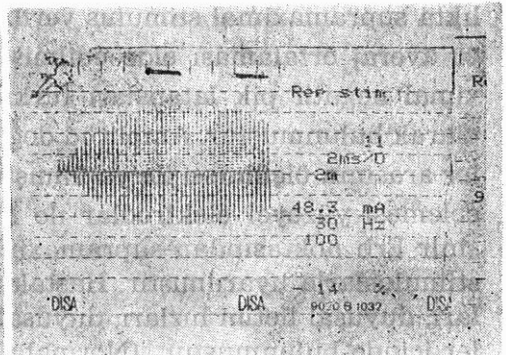


Resim 3 : Seyrek Stimuluslarla Motor Amplitüdülerde Düşme.

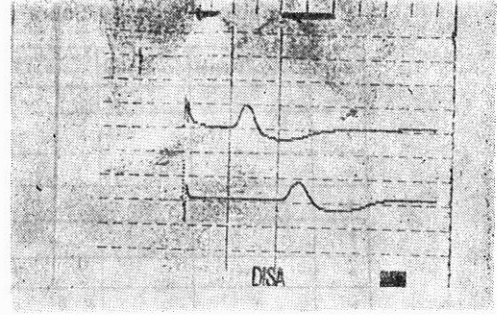
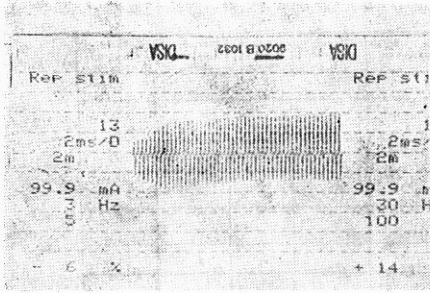
Seyrek stimuluslarla amplitüd artımı bulunmamıştır. 20—50 Hz.'lık tetanik stimuluslarla bir hastada belirgin myastenik tipte % 40'a yakın düşme tespit edilmiş (Resim 4), 2 hastada % 100'ü aşan (Resim 5), 3 hastada % 50 - % 100 arasında değişen (Resim 6) motor cevap amp-



Resim 4 : Tetanik Stimulasyonla Myastemh Tip Cevap.



Resim 5 : Belirgin Amplitüd Artımı % 100'ü Aşan.



Resim 6 : Hafif Amplitid Ortamı % 50- % 100 Arası.

Resim 7 : Düşük Amplitüdüli Motr Cevap.

litüd artımı bulunmuştur. Bu artışlar % 50 - % 100 arasındadır (Tablo 3). 7 vak'a 2 ay sonra elektronöromiyografik incelemeye alınmıştır. 1 hastada motor cevap amplitüdüleri normal değerler altında bulunmuş, 1 hastada tetanik stimuluslarla myastenik tipte reaksiyonun devam ettiği, 2 hastada motor cevap amplitüd artışının devam ettiği bulunmuş, 3 hastada normal elektrofizyolojik sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4).

Tablo 3 : Elektromyografik Bulgular

Vaka No	Motor Cevap Amplitüd Düşüklüğü	Motor Hicriin Yavaşlama	Düşük Cevap Amplitüd Düşüklüğü	Düşük İritim Yavaşlama	Seyrek Stimuluslarla Amplitüd Düşmesi	Amplitüd Artması	Tetanik Stimuluslarla Amplitüd Düşmesi	Amplitüd Artması
1	0				0			0
2	•				0			0
3	•							
4	0							
5	0							0
6	•						•	
7	•				0			0
8	•							•
9								

- İmv'dan büyük motor cevap amplitüdü.
- % 10 - % 20 arasındaki motor cevap amplitüdlerinde düşme.
- % 50 - % 100 arası motor cevap amplitüdlerinde artma.

- İmv'dan düşük motor cevap amplitüdü.
- % 30'u aşan motor cevap amplitüdlerinde düşme.
- % 100'ü aşan motor cevap amplitüdlerinde artma.

Tablo 4 : İki Ay Sonra Elektromyografik Bulgular

Vaka No	Motor Cevap Ampütüd Düşüklüğü	Motor İletim Yavaşlaması	Duyusal Cevap Ampütüd Düşüklüğü	Duyusal İletim Yavaşlaması	Sevsek Stimuluslarla Ampütüd Düşmesi	Stimuluslarla Ampütüd Artması	Tetani Stimuluslarla Ampütüd Düşmesi	Stimuluslarla Ampütüd Artması
1								
2								
3								
4								
5								
6							o	
7	o							o
8								
9								

- İmv'dan büyük motor cevap amplitüdü.
- % 10 - % 20 arasındaki motor cevap amplitüdülerinde düşme.
- % 50 - % 100 arası motor cevap amplitüdülerinde artma.
- İmv'dan düşük motor cevap amplitüdü.
- % 30'u aşan motor cevap amplitüdülerinde düşme.
- % 100'ü aşan motor cevap amplitüdülerinde artma.

TARTIŞMA

Botilismus toksininin kolinerjik sinir sonlanmalarında, nöromuskuler kavşakta ve periferik otonom sinapslarda asetilkolin salınımını bloke ettiği hayvan deneylerinde anlaşılmıştır (2,3,4,10,12).

Toxin bu etkisini üç seri reaksiyon zinciri ile tamamlar : 1. Extracelluler yapışma reaksiyonu, 2. İnternalizasyon, 3. İntraselluler lizis basamağı.

Botilismus toksikasyonunda spontan ACH salınımının durması, minyatür motor son plak potansiyellerinin salınım sıklığında azalma yapar. Botilismus paralizisine uğramış kaslarda MEPP'ler tam Botilismus zehirlenmesinde dakikada birkaç sıklığı ile ortaya çıkarlar. EPP amplitüdüleri, paraliziye uğramış kaslarda düşüktür ve end plate potansiyelleri (EPP) düşük amplitüdedir ve bu da sinir kas aksiyon potansiyelinin düşük amplitüde olmasına neden olur (5,8).

Vakalarımızda gözlediğimiz sinir kas aksiyon potansiyelleri düşüklüklerini bu elektrofizyolojik temelde izah ettik. Klinik olarak şid-

detli olarak tutulum gösteren vakalarda sinir kas aksiyon potansiyellerindeki amplitüd düşüklüğü belirgin, hafif tutulum gösteren vakalarda kas aksiyon potansiyel amplitüd düşüklüğü hafif bulunmuştur.

Kontrol ENMG incelemelerinde klinik olarak düzelen vakalarda (MAP'lar) (sinir kas aksiyon potansiyelleri) normal bulunmuş, hafif klinik tutulumların devam ettiği vakalarda sinir kas aksiyon potansiyellerinde düşüklüğün devam ettiği gözlenmiştir.

Botilismus zehirlenmelerinde gözlenen tetanik increment ve post-tetanik fasilitasyon, tetanus ve posttetanik periyotta oluşan iyonik değişiklikler ve sinir terminallerinden artmış ACH salınımına bağlanmıştır. Bu fenomen genellikle kısa sürer, çünkü sinir terminallerinden salgılanan ACH kısa sürede eksilir. Botilismus zehirlenmelerinde tetanik fasilitasyon esnasında nöromuskuler blok ileri derecede ise uyarılmış MAP amplitüdüleri normal değerlere ulaşmaz (6,10).

Tetanik increment vakalarımızın beşinde mevcuttur. 2 vakada % 100'ü aşan, 3 vakada % 50 - 100 oranlarında tetanik increment mevcuttur. Bu artışlar % 50 - 100 oranında değişmiştir. Klinik bulguların en şiddetli olduğu 6. vakada tetanik stimuluslarla Myasteni'ye benzer düşme gözlenmiştir.

Literatürde Botilismus zehirlenmelerinde benzer reaksiyonun oluştuğunu bildiren yayınlar olduğu gibi, Myastenik cevabı görülmeyeceğini bildiren yayınlar da vardır (3,9,11). Biz vakamızda gözlediğimiz Myastenik cevabı klinik tablonun ağırlığı ile korele olarak ACH veziküllerinin ileri derecede toxinle bağlanıp tetanusla ACH açığa çıkarılmayıp, end plate potansiyellerinin (EPP) ve dolayısı ile uyarılmış MAP'ların düşmesi ile izah ettik.

Yine vakalarımızdan, klinik tutulumun hafif olduğu 2 vakada ve klinik tutulumun ağır olduğu 1 vakada seyrek stimuluslarla uyarılmış MAP'lard adüşme tespit edilmiştir ve literatürde bunu bildiren yayınlar mevcuttur. Kontrol ENMG incelemede elektrofizyolojik bulguların klinik semptomatoloji ile korelasyon gösterdiği 1 vakada uyarılmış MAP düşüklüğü, diğer vakalarda normal uyarılmış MAP'lar

bulunmuştur. 2 vakada tetanik stimuluslarla hafif derecede increment, 1 vakada Myastenik tipte cevabın devam ettiği bulunmuştur ve ENMG bulgularının klinik bulgularla korelasyonu gösterilmiştir.

ÖZET

Bu çalışmada botilismus zehirlenmesi tanısı alan 9 hasta tanı konulduktan 3 gün sonra ve 2 ay sonra klinik ve ENMG ile değerlendirilmiştir. Klinik muayenede; ağız kuruluğu, bulantı, kusma, gaz şikayeti, kabızlık, mukoza hiperemisi, hiporeflexi, midriasis, diplopi, bulanık görme, pitoz, yutma güçlüğü, ses kısıklığı, güçsüzlük, solunum güçlüğü gibi semptom ve bulgular hastalarda değişik şiddetlerde tespit edilmiştir. Kontrol muayenelerinde bu semptomatolojilerin 5 hastada kaybolduğu, 4 hastada ise birkaç semptom ve işaretin hafifleyerek devam ettiği bulunmuştur. ENMG incelemesinde/hastada tek supramaksimal stimuluslarla motor cevap amplitüdülerinde düşme, 5 hastada tetanik stimuluslarla motor cevap amplitüdülerinde % 50-100 oranında artışlar, 1 hastada myastenik tipte düşme, 3 hastada seyrek stimuluslarla amplitüd düşmesi bulunmuştur. Hastaların 2 ay sonra yapılan ENMG incelenmesinde; 6 hastada motor cevap amplitüdüleri normale dönmüş, 2 hastada tetanik stimuluslarla amplitüd artımı, 1 hastada tetanik stimuluslarla amplitüd düşmesi bulunmuştur.

SUMMARY

Clinic findings and conventional EMG in Nine Of Botulism

In 9 cases of Botulinum intoxication, clinic examination and conventional ENMG were performed on admission (about 3 days after ingestion of the toxin) and 2 months after admission.

On the first examination, 9 cases complained of malaise, nausea, vomiting, abdominal pains, meteorism, constipation, dry mouth, dysphagia, dysphonia, blurred vision, ptosis, generalized weakness. Symptoms and signs had appeared 48 hours after ingestion and they normalized 2 months later.

Neurophysiological investigations revealed normal motor and sensorial conduction velocities. Compound muscle action potential (MAP) evoked by single supramaximal stimulation of the median nerve was rather small in 7 cases, the MAP amplitude progressively increased at fast rates of repetitive stimulation in 5 cases, 1 case Myasthenic type decrement was also present.

On the second examination which was carried 2 months after poisoning, the MAP amplitude increased and normalized in 6 cases, during fast repetitive stimulation negative phase MAP amplitude increased no more than % 15 in 2 cases, but decrement was also present in 1 case.

KAYNAKLAR

1. Buchtal F Rosenfalck A : Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. *Brain Research* 3 : 1, 1966.
2. Castaigne P Cathala H Laplane D Dry J and Degos S : Etude electrolologique d'un cas de botulisme : Evolution du bloc neuromusculaire *Rev. Neurol*, 112 : 349-353, 1965.
3. Cherington M : Botulism. *Arch. Neurol (Chic)* 30 : 432-437, 1974.
4. Girlanda P Dattola R and Messina C : ENMG in 6 cases of botulism. *Acta Neurol Scand.* 167 : 118-123, 1983.
5. Gutman L Pratt L : Pathophysiological aspect of human botulism. *Arch. Neurol (Chic)* 33 : 175-179, 1967.
6. Hagenah R Muller J : Botulism : Clinical and neurophysiological findings *J. Neurol.* 217 : 159-171, 1978.
7. Hodes R Larrabee MG Germen N : The human electromyogram in response to nerve stimulation and the conduction velocity of motor axons studies on normal and injured peripheral nerves : *Arch Neurol Psychiat*, 60 : 34, 1948.
8. Mayer RF : The neuromuscular defect in human botulism. In; *Modern Neurology* edited by S. Locke, Boston Little Brown and Co. P : 169-186, 1969.
9. Schiller H Stalberg E : Human botulism studied with single fiber electromyograph : *Arch Neurol* .Vol. 35, June 1978.

10. Simpson LL : The binding fragment from tetanus toxin antagonises neuromuscular blocking actions of botulinum toxin. *The Journal of Pharmacology and experimental therapeutics*. 229 : 182-187, 1984.
11. Valli G Barbieri S Scarlato G : Neurophysiological tests in human botulism; Electromyography. *Clin. Neurophysiol.* 23 : 3-11, 1983.
12. Tyler H : Physiological observations in human botulism. *Arch Neurol.* 9 : 661 - 670, 1963.

DENİZ MAVİSİ HISTİOSİT SENDROMU (SEA - BLUE HISTİOSİT SENDROMU)

Sabri Kemahlı* Selahattin Gökdoğan** Betül Bulut** Ayten Arcasoy***

Deniz mavisi histiositler (sea-blue histiocytes) Wright - Giemsa boyasıyla parlak mavi boyalı granüller içeren makrofaj türü hücrelerdir. İlk kez Möschlin tarafından tanımlanan bu hücreler genellikle çeşitli metabolik ve hematolojik hastalıklarda kemik iliği ve dalakta görülür. İlk kez Silvestein tarafından bildirilen «primer deniz mavisi histiosit sendromu (DMHS) ise genellikle karaciğer dalak büyüklüğü, hafif anemi ve hafif derecede purpuralar ile kendini gösterir (1-5). Çoğunlukla prognoz iyi olmakla birlikte akciğerlerde fibrozis ve infiltrasyon, makula dejenerasyonu, zeka geriliği, deride pigmentasyon, tonsillalarda hipertrofi, çeşitli nörolojik bulgular ve karaciğer sirozu, karaciğer yetmezliği ile ölümle sonlanan olgularda da bildirilmiştir (1,4). Hafif anemi, lökopeni, trombositopeni gibi hipersplenizmi düşündürülen bulgular da sendroma eşlik edebilir. Önemli bir başka özellik ise serum asit fosfataz düzeylerindeki artıştır (1,4).

DMHS'nun kalıtsal bir hastalık olduğu ve otozomal resesif geçiş gösterdiği bildirilmiştir (3,4). Deniz mavisi histiositlerin yapısı hakkında çeşitli görüşler ileri sürülmektedir. İlk yayınlarda hücrelerde toplanan maddenin «ceroid» yapısında olduğu bildirilmiştir (3,5). Daha sonra sendromun bir lipid metabolizması bozukluğu olduğu, dokularda fosfolipid ve glikofosfolipidlerin toplandığı, idrarla mukopolisakaridlerin atıldığı bildirilmiştir (4). Bir varsayıma göre bu hastalarda makrofaj aktivitesi artmakta ve hücrelerin bir kısmı aşırı miktarlarda hücre artıkları ve/veya serum lipidleri tüketmekte ve sonuçta oksidasyon ürünleri birikmektedir (3,4). Başka bir varsayıma göre ise sfingomyelinaz ya da belirli sfingolipidlerin parçalanmasını sağlayan başka bir enzim aktivitesinde azalma vardır. Ancak bu gö-

* A.Ü. Tıp Fak. Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Uzmanı

** A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

*** A.Ü. Tıp Fak. Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Profesörü

rüşler tam olarak kanıtlanamamıştır (3,4). DMH'lerin elektron mikroskopik incelemeyle ince yapıları da aydınlatılmış ve bu hücrelerde çok sayıda myelin cisimcikleri görülmüştür (4).

Burada hepatosplenomegali ve her iki böbrekte taş saptanan 3 yaşındaki hastamızda kemik iliği ve ameliyat sırasında dalaktan alınan biyopsi materyelinde çok sayıda DMH saptanarak DMHS tanısı alan hastamız ile kemik iliğinde DMH saptanan babasını sunmak istiyoruz.

OLGU

O.T., 3 yaşında erkek hasta ilk kez 15 gün önce başlayan karın ağrısı ve idrarında bulanıklık yakınmalarıyla başvurdu. Daha önce gittiği hastanede yapılan karın ultrasonografisinde her iki böbrekte taş ve karaciğer - dalak büyüklüğü olduğu bildirilen hastanın özgeçmişinde önemli bir özellik yoktu. Anne - baba arasında 1. dereceden eş akrabalığı vardı.

Fizik muayenesinde başlıca önemli bulgular solukluk ve 2 cm karaciğer, 5 cm dalak büyüklüğü idi. Kan basıncı 140/90 mmHg idi. Kan sayımında orta derecede hipokromik anemi dışında bir patoloji saptanmadı. Proteinüri ve piürisi olan hastanın idrar kültüründe 100 000 koloni E. coli üredi. Kan proteinleri, elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri (üre, kreatinin, SGOT SGPT) kan gazları parat hormon düzeyleri normal sınırlarda idi. Serum asit fosfatazi 21 Ü/Lt (Normal : 4.8 - 13.5) idi. Amino asidürisi yoktu. Hemoglobin elektroforezi normal idi. El bilek grafisinde epifiz hatlarında minimal düzensizlik ve kemik dansitesinde azalma görüldü. Abdominal ultrasonografide karaciğer-dalak büyüklüğü ve her iki böbrek kalikslerinin tümünde değişik büyüklüklerde koraliform taşlar saptandı. IVP'de sağ böbrek fonksiyonları gözlenemedi, sol böbrekte ileri derecede kalisektazi ve hidronefroz saptandı. Dinamik böbrek sintigrafisinde sağ böbrekte fonksiyon yokluğu olduğu, sol böbreğin kısmen fonksiyon gördüğü bildirildi.

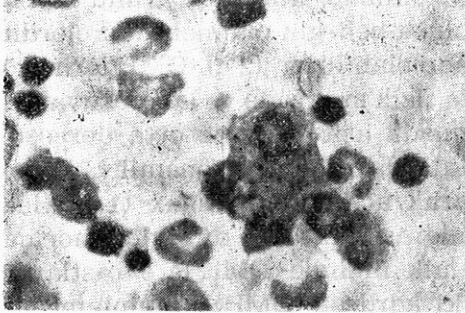
Hasta klinikte yattığı sürede üriner infeksiyonu için sefotaksim, netilmisin ve amoksisilin kullandı. Yüksek kan basıncı hidralazin ile deneti altına alındı. Böbreklerindeki pelvis taşları birer ay arayla operasyonla alındı. Ameliyat sırasında alınan böbrek biyopsisinde kronik pyelonefrit saptandı. Böbrek taşlarının struvit taşları olduğu belirlendi. Operasyon sonrası yinelenen ultrasonografide sağ böbrek hidro-

nefrotik, parenkim ince ve ekosu artmış, sol böbrekte parenkim ekosu artmış bulundu. Sık yineleyen üriner infeksiyonu nedeniyle kotrimoksazol ile profilaksiye başlandı.

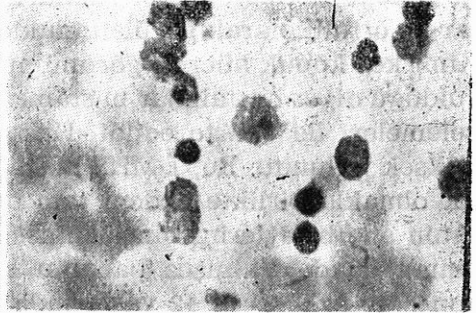
Ameliyat sırasında alınan karaciğer ve dalak biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde karaciğerde önemli bir bulgu saptanmadı; dalakta çok geniş sitoplazmalı, fagositik aktivite göstermeyen makrofaj özelliğindeki hücrelerin tüm sinüzoidleri doldurduğu dikkati çekti.

Hastanın kemik iliğinde parlak iri mavi granüller içeren, çekirdekleri hücrenin bir kenarına itilmiş dev hücreler görülür. Bunların bir bölümünün çekirdeklerinin, süperpoze olan iri mavi granüller ile örtüldüğü gözlemlendi. Bu hücrelerin daha önce dalak biyopsisinde tanımlanan hücrelerle aynı yapıda oldukları belirlendi. Ancak dalaktaki hücrelerin niteliğinin köpük hücrelerine daha çok benzediği, kemik iliğindeki hücrelerin daha çok iri granülasyonlar içerdiği gözlemlendi. Her iki tür hücrenin de deniz mavisi histiosit'ler olduğu belirlendi (Resim 1, 2).

Hastanın ailesi de incelendi. Asit fosfataz düzeyleri anne, baba ve kızkardeşinde normal bulundu. Aile bireylerinin kemik iliği incelemelerinde babada da deniz mavisi histiositler görüldü.



Şekil 1 : Kemik iliğinde koyu mavi boyanan deniz mavisi histiosit.



Şekil 2 : Dalakta açık mavi boyanan deniz mavisi histiosit. Değişik koyulukta boyanan deniz mavisi histiositler görülebilir. Buna benzer hücreler Niemann-Pick hücreleriyle karışabilir.

TARTIŞMA

Deniz Mavisi histiosit sendromu oldukça seyrek rastlanan bir antitedir. Varela-Duran ve Alvarez-Sala'ya göre 1980 yılına kadar bildirilmiş olguların sayısı 100'ün altındadır (4,6). Ayrıca ülkemizden de üç olgu yurt dışında bildirilmiştir (7).

DMH'ler sekonder olarak birçok hastalıkta görülür. Bunlar arasında alkolizm ve hiperkolesterolemi, hepatik porfiria, hiperlipemi, lesitin kolesterol asit transferaz eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı, idyopatik trombositopenik purpura, polisitemia vera, talassemia, orak hücre anemisi, eritremik myelozis, konjenital diseritropoetik anemi, kronik myeloid lösemi, multipl myeloma, Hodgkin hastalığı, infeksiyöz mononükleoz, Batten hastalığı, Takayasu arteriti, nöroaksonal distrofi, posterior kolumna disfonksiyonu, myoklonik konvülsiyonlar, ilerleyici demans, nöronal seroid lipofusinozis, ilerleyici ön boy-nuz motor nöron hücresi ve akson dejenerasyonu, Niemann-Pick hastalığı, makula dejenerasyonu, vertikal oftalmopleji sayılabilir (4,5, 8-10).

Hastamızda ilk başvuru yakınmaları irdelendiği ve ileri incelemeler yapıldığında bunların kronik pyelonefrit ve böbrek taşlarına bağlı olduğu belirlendi. Ancak dalak büyüklüğünü açıklayacak bir bulgu saptanamadı. Hastanın hafif anemisi kronik enfeksiyon ile açıklanabilmekteydi. Kemik iliğinde ve dalakta çok sayıda tipik DMH'lerin görülmesi tanıda çok önemlidir. DMH'ler 20-60 mikron çapta, Wright-Giemsa ile parlak mavi boyanan iri granüller içeren, çekirdeği genellikle hücrenin bir kenarına çekilmiş, kimi kez granülasyonlar ile örtülü olarak görülen, nukleolusu belirgin olabilen hücrelerdir. Kimi kez köpük hücresi görünümünde olabilirler (2-4). DMH'lerin görüldüğü diğer hastalıklar hastamızda fizik muayene ve laboratuvar incelemeleri ile ekarte edildi. Hastamızda asit fosfataz orta derecede yüksek bulundu. Bu, DMHS'lu hastalarda rastlanan önemli bir özellik olmakla birlikte nedeni tam olarak açıklanamamıştır (1-4). Hastanın aile bireylerinin incelenmesinde asit fosfataz düzeyleri normal sınırlardaydı. Yalnızca babanın kemik iliğinde DMH'lere rastlandı. Jones ve ark. 10 ve 12 yaşlarında iki kardeşle DMHS tanımlamışlar, diğer iki kardeşleriyle anne babalarının normal olduğunu bildirmişlerdir. Buna dayanarak da hastalığın geçişinin otozomal resesif olduğunu öne sürmüşlerdir. Her iki cinste hastalığın görülmesinin X'e bağlı geçiş olasılığını ortadan kaldırdığını bildirmişlerdir (2). Blankenship ve ark. üç erkek kardeşle dalak büyüklüğü, periferik nöropati, cafe-au-lait lekeleri, yüksek serum asit fosfataz düzeyleriyle kemik iliğinde çok sayıda DMH bildirilmişlerdir. Yüksek asit fosfataz babada da saptanmış, baba daha sonra başka bir nedenle öldüğünde yapılan otopside dalakta çok sayıda tipik DMH'lerde görülmüştür. Yazarlar ailesel splenomegali ve yüksek asit fosfatazın Gaucher hastalığını dü-

şündürdüğünü, nitekim kemik iliğinde Gaucher hücrelerine benzer histiositlerin görüldüğünü bildirmektedirler. Ancak Gaucher hastalığında görülmeyen cafe-au-lait lekeleri ve nöropati ile bu tanıdan uzaklaşmışlardır. Fibroblast kültürlerinin incelenmesiyle de Gaucher hastalığı tanısı ekarte edilmiştir (3).

DMH'ler Niemann-Pick hastalığında da görülebilir ve bu nedenle ayırıcı tanıda düşünülerek gerekli incelemeler yapılmalıdır (11).

Burada bildirdiğimiz hastada dalak büyüklüğü, yüksek serum asit fosfataz düzeyleri, kemik iliği ve dalakta çok sayıda tipik DMH'lerin görülmesi, aynı hücrelerin babanın kemik iliğinde de bulunması deniz mavisi histiosit sendromu tanısını desteklemektedir.

ÖZET

Deniz mavisi histiositler çeşitli hastalıklarda kemik iliği ve dalakta görülmekle birlikte primer olarak görüldüğü durum deniz mavisi histiosit sendromu adını almakta ve karaciğer - dalak büyüklüğü, hafif anemi, trombositopeni ile birlikte gitmektedir. Burada hepatosplenomegali ile birlikte kemik iliği ve dalakta çok sayıda deniz mavisi histiosit görülerek deniz mavisi histiosit sendromu tanısı alan ve yüksek serum asit fosfataz düzeyleri saptanan 3 yaşındaki bir çocuk ile kemik iliğinde deniz mavisi histiositler görülen babası sunulmaktadır.

SUMMARY

Sea-Blue Histiocyte Syndrome - A Case Report

Sea-blue histiocytes in bone marrow and spleen generally accompany various diseases. Primary sea-blue histiocyte syndrome, however is a rather rare entity in which hepatosplenomegaly, mild anemia and thrombocytopenia is seen. We report a 3-year-old child with hepatosplenomegaly and mild anemia who had numerous sea-blue histiocytes in his bone marrow and spleen. Serum acid phosphatase levels were found to be increased. Numerous sea-blue histiocytes were seen in the bone marrow of his father, too.

KAYNAKLAR

1. Silverstein MN Ellefson RD Ahern EJ : The syndrome of the sea-blue histiocyte. *N Engl J Med*, 282 : 1-4, 1970.
2. Jones B Gilbert EF Zugibe FT Thompson H : Sea-blue histiocyte disease in sibilings. *Lancet*, 2 : 73-75, 1970.
3. Blankenship RM Greenburg BR Lucas RN Reynolds RD Beutler E : Familial sea-blue histiocytes with acid phosphatemia. *JAMA*, 225 : 54-56, 1973.
4. Varela-Duran J Roholt PC Ratliff NM : Sea-blue histiocyte syndrome. *Arch Pathol Lab Med*, 104 : 30-34, 1980.
5. Rwylin AM Hernandez JA Chastain DE Pardo V : Ceroid histiocytosis of the spleen and bone marrow in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) : contribution to the understanding of the sea-blue histiocyte. *Blood*, 37 : 587-593, 1971.
6. Alvarez-Sala J Urban MA Sicilia JJ Villegas A Espinos D : Sea-blue histiocytosis. *Arch Pathol Lab Med*, 104 : 655, 1980.
7. Özsoylu S Koçak N Berkal Aİ : Sea-blue histiocyte syndrome. *Acta Paediat Scand* 63 : 147-150, 1974.
8. Ashwal S Thrasher TV Rice DR Wenger DA : A new form of sea-blue histiocytosis associated with progressive anterior horn cell and axonal degeneration. *Ann Neurol* 16 : 184-192, 1984.
9. Besley GTN Broadhead DM Lawlor E McCann SR Dempsey D Drury MI Crowe J : Cholesterol ester storage disease in an adult presenting with sea-blue histiocytosis. *Clin Genet* 26 : 195-203, 1984.
10. Quadri MI Majumdar S Mehra YN Garewal G Das KC : Sea-blue histiocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haemat*, 64 : 294-296, 1980.
11. Landas S Foucar K Sanda GN Ellefson R Hamilton HE : Adult Niemann-Pick disease masquerading as sea-blue histiocyte syndrome : report of a case confirmed by lipid analysis and enzyme assays. *Am J Hematol* 20 : 291-400, 1985.

BENİGN PROSTAT HİPERTROFİSİNDE İNFLAMATUVAR DEĞİŞİKLİKLERİN BAKTERİYOLOJİK KORELASYONU

Sadettin Küpeli* Nihat Arıkan** Nural Erdoğan*** Kaan Aydos**** Ertan Batislam****

Prostatın inflamatuvar hastalıkları seksüel aktivitenin yüksek olduğu 20-40 yaş ile obstrüktif patolojilerin geliştiği ileri yaş dönemlerinde sıkça görülmektedir (2,7,9). İnflamasyonun gelişme nedeni her zaman bilinmemekle beraber, major prostatik patojenler olarak gram negatif mikroorganizmalar ve enterokok'lar kabul edilmektedir (1,5,6,9,11). Bununla beraber genelde patojen olarak kabul edilmeyen gram pozitif mikroorganizmaların da prostat sekresyonu kültürlerinde üredikleri görülmektedir. Bazı araştırma bulguları ise prostatik inflamasyonlarda nonenfeksiyöz bir etyolojik olasılığı düşündürmektedir (8,9,10). Değişik otopsi araştırmalarında prostat dokusunda % 5, % 16.3 ve % 44 gibi değişen oranlarda inflamasyon gösterilmiştir (5,6). Ancak prostatik inflamasyon olgularında genel olarak kabul edilen kesin bir histopatolojik sınıflandırma henüz yapılmamıştır (6). Prostatizm semptomları olan hastalarda prostat iğne biyopsi sonuçları inflamasyonun düşünülenden daha yüksek oranda mevcut olduğunu göstermektedir (6).

Çalışmamızda Benign Prostat Hipertrofisi (BPH) tanısı ile transvezikal ve transuretral prostatektomi yapılan olgularda; operasyon öncesi idrar ve prostat sekresyonları mikroskopik ve bakteriyolojik olarak incelenerek inflamasyon olan ve olmayan gruplara ayrılmış, operasyonla çıkarılan prostat doku materyallerinin bakteriyolojik ve histopatolojik inceleme sonuçları değerlendirilerek hipertrofik prostat dokusunda inflamatuvar lezyonların görülme sıklığı araştırılmış, inflamasyon örnekleri sınıflandırılarak bu örnekler arasındaki ilişkiler ortaya konulmuş ve sonuçta inflamatuvar lezyonlar ile bakteriyolojik bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

* A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Profösörü

** A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Uzmanı

*** A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

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

MATERYAL VE METOD

1.12.1988 ve 1.4.1989 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ürolojik Kliniği'ne prostatizm yakınmaları ile başvuran ve BPH tanısı ile prostatektomi uygulanmasına karar verilen 62 hasta çalışma kapsamına alınmıştır.

Hastaların ayrıntılı anamnezleri genel fizik muayeneleri ve prostatın rektal muayeneleri yanısıra bazı bulgularda transrektal ultrasonografi ile prostat hacim ve natür değerlendirimi yapıldı. Rutin kan tetkiki, kan biyokimyası ve radyolojik tanı yöntemlerinden IVP, miksiyon sonu sistografisi ve gerekli görülen olgularda endoskopik incelemelerde bulunuldu. Son 20 gün içinde herhangi bir antibiyotik yada antiseptik kullanan ve uretral manüplasyon geçirmiş olan olgular çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

Olgulardan preoperatif dönemde prostat masajı ile prostatik sekresyon örnekleri alınıp mikroskopik muayeneleri ve kültürleri yapıldı. Mikroskopik olarak 1x40'lık büyütme alanında 10 veya daha fazla lökosit görülmesi patolojik olarak kabul edildi. Ayrıca rutin olarak mikroskopik idrar tetkikleri yapıldı ve orta idrar örnekleri kültür çalışmasına tabi tutuldu. Burada 10^5 mikroorganizma/mm³ düzeyinde bir koloni sayımı patolojik sınır olarak değerlendirildi.

Operasyon esnasında prostat dokusundan steril şartlarda rastgele alınan 1.5-2 gramlık parçaların kültür çalışmaları yapıldı ve gene operasyon esnasında en az 10 gram olacak şekilde doku parçaları alınarak histopatolojik yönden tetkik edildi. Fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı'nda yapılan histopatolojik incelemelerde dokuların rastgele alınan blok örneklerinden 5 mikronluk parafin kesitler hematoksilen ve eozin ile boyanarak değerlendirildi.

Çalışma histopatolojik yapının değerlendirilmesi ve histopatolojik yapı ile bakteriyolojik bulguların karşılaştırılması şeklinde iki bölüm halinde planlandı.

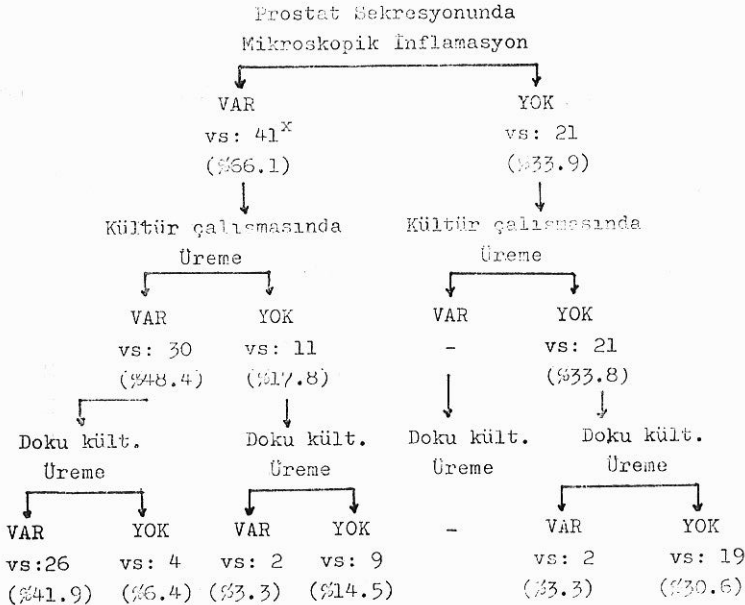
Hastalar preoperatif dönemde prostat sekresyonu mikroskopilerine göre prostatik inflamasyon olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı ve inflamasyon tesbit edilen vakalar ise kültür çalışmaları sonucuna göre bakteriyel ve nonbakteriyel olarak ayrıca sınıflandırıldılar. Prostat sekresyonu ve kültür çalışmaları enfeksiyon yönünden negatif bulunan olgular pür BPH olarak kabul edilerek ayrı bir grup halinde değerlendirildiler.

Çalışmamızda hipertrofik prostat dokusunda inflamatuvar lezyonların görülme sıklığı araştırıldı ve inflamasyon örnekleri sınıflandırıldı. Bu örnekler arasındaki ilişki ortaya konularak inflamatuvar lezyonlar ile bakteriyolojik bulgular karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

SONUÇLAR

62 Benign Prostat Hipertrofisi olgusunda sağladığımız değerleri 3 grup halinde dökümanite ettik : 1. grup bakteriyolojik bulguların değerlendirimidir. Burada preoperatif prostat sekresyonu mikroskopisi ve kültürü ile postoperatif prostat dokusu kültürü sonuçları tablolar-da gösterilmiştir (Tablo 1,2,3). 2. grup doku örneklerinin histopatolojik değerlendirimidir ki bunlar histopatolojik özelliklerine göre 6 grupta mütalaa edilmiştir (Tablo 4). Bu tiplendirme 1) Sekestre glandüler inflamasyon, 2) Periglandüler inflamasyon, 3) Diffüz stromal inflamasyon, 4) İzole stromal lenf nodülleri, 5) Akut nekrotizan inflamasyon, 6) Fokal granülomatöz inflamasyon şeklinde yapılmıştır. Bu değerlendirimizdeki amaç inflamasyonun prostat dokusunda asini, kanaliküler yapı ve stromadaki farklı patolojilerin net gözlenmesine yöneliktir. 3. grupta ise histopatolojik olarak 6 gruba ayırdığımız doku örnekleri ile aynı olguların bakteriyolojik sonuçları karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 5,6).

Tablo 1 : BPH'lı 62 Hastada Prostat Sekresyonu Mikroskopisi ve Kültür Çalışması ile Prostat Dokusu Kültür Çalışması Sonuçlarının Korelasyonu



x vs: Vaka sayısı

% Vakaların 62 hastaya göre yüzde dağılımları

Tablo 2 : Kronik Bakteriyal Prostatitli 30 Vakada Prostat Sekresyonu ve Doku Kültür alışmaları Sonuçlarının Karşılaştırması

Etken Mikroorganizma	Prostat Sekresyonu Kültüründe �reyen (Vaka sayısı, %)	Prostat Dokusu Kültüründe �reyen (Vaka sayısı, %)
E. koli	10 (33.3)	11 (36.6)
S. epidermitis	6 (20.0)	6 (20.0)
Klebsiella	5 (16.8)	4 (13.4)
Proteus	3 (10.0)	3 (10.0)
Enterokok	3 (10.0)	3 (10.0)
S. aureus	1 (3.3)	1 (3.3)
Streptokok	1 (3.3)	—
E. aerogenes	1 (3.3)	—
Pseudomonas	—	2 (6.7)
Toplam	30	30

Tablo 3 : Bakteriyal, Abakteriyal ve P r BPH Vakalarında Doku Kültürü alışması Sonuçları

Vaka Grubu (Vaka Sayısı, %)	Kültür Sonucu	Vaka No.	%
Bakteriyal Prostatit 30 (% 48)	E. koli	11	(36.7)
	Klebsiella	4	(13.4)
	Enterokok	3	(10.0)
	Proteus	3	(10.0)
	S. epid	2	(6.6)
	Pseudomonas	2	(6.6)
	S. aureus	1	(3.3)
Abakteriyal Prostatit 11 (% 18)	�reme olmayan	4	(13.4)
	S. epid	2	(18.1)
P�r BPH 21 (% 34)	�reme olmayan	9	(81.9)
	S. epid	2	(9.5)
Toplam 62	�reme olmayan	19	(90.5)
		30	(48.3)

Tablo 4 : BPH'lı 62 Hastada Histopatolojik Doku Tiplendirmelerinin Vakalara Göre Dağılımı

Histopatolojik Sınıflandırma	Vaka Sayısı	%
1 — Periglandüler İnflamasyon	47	76
2 — Diffüz Stromal İnflamasyon	42	68
3 — Sekestre Glandüler İnflamasyon	41	66
4 — İzole Stromal Lenf Nodülleri	35	56
5 — Fokal Granülomatöz İnflamasyon	3	5
6 — Akut Nekrotizan İnflamasyon	2	3

Tablo 5 : Prostat Sekresyonu Kültür Çalışmaları İle Prostat Dokusu Histopatolojik Tiplendirmelerinin Karşılaştırılması

Mikroorganizma Türü (Vaka Sayısı, %)	Histopatolojik Doku Tipi*					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Gram negatif						
Mikroorganizmalar	19	16	15	14	2	2
19 (30.6)	(% 100)	(% 84)	(% 78)	(% 73)	(% 10)	(% 10)
Gram pozitif						
Mikroorganizmalar	7	7	7	7	—	1
11 (17.7)	(% 63)	(% 63)	(% 63)	(% 63)		(% 9)
Bakteriyal						
Prostatit	7	9	7	6	—	—
11 (17.7)	(% 63)	(% 82)	(% 63)	(% 55)		
Pür BPH	8	15	13	8	—	—
21 (33.8)	(% 38)	(% 71)	(% 62)	(% 38)		
TOPLAM	41	47	42	35	2	3
62 vaka	(% 66)	(% 76)	(% 68)	(% 56)	(% 3)	(% 5)

* 1 - Sekestre Glandüler İnflamasyon

2 - Periglandüler İnflamasyon

3 - Diffüz Stromal İnflamasyon

4 - İzole Stromal Lenf Nodülleri

5 - Akut Nekrotizan İnflamasyon

6 - Fokal Granülomatöz İnflamasyon

Tablo 6 : Prostat Doku Kültürü Sonuçları İle Histopatolojik Tiplendirme Sonuçlarının Karşılaştırılması

Mikroorganizma Türü (Vaka Sayısı, %)	Histopatolojik Doku Tipi*					
	1.	2.	3.	4.	5.	6.
Gram Negatif						
Mikroorganizmalar	18	17	15	14	2	3
20 (% 32.2)	(% 90)	(% 85)	(% 75)	(% 70)	(% 10)	(% 15)
Gram Pozitif						
Mikroorganizmalar	6	6	7	5	—	—
10 (% 16.1)	(% 60)	(% 60)	(% 70)	(% 50)		
Üreme Olmayan	17	24	20	16	—	—
32 (% 51.7)	(% 53)	(% 75)	(% 62)	(% 50)		
Toplam	41	47	42	35	2	3
62 Vaka	(% 66)	(% 76)	(% 68)	(% 56)	(% 3)	(% 5)

* 1 - Sekestre Glandüler İnflamasyon

2 - Periglandüler İnflamasyon

3 - Diffüz Stromal İnflamasyon

4 - İzole Stromal Lenf Nodülleri

5 - Akut Nekrotizan İnflamasyon

6 - Fokal Granülomatöz İnflamasyon

TARTIŞMA

Prostat hipertrofisi ile bakteriyolojik ve nonbakteriyolojik inflamasyonlar çoğu kez birlikte bulunur. Bu özelliğine bağlı prostat hipertrofisinin gelişimi veya gelişen prostat hipertrofisinin inflamasyona yatkın olma durumu henüz tartışma konusudur (6,9). Çalışmamızı oluşturan 62 BPH'lı olguyu hiçbir enstrumental uygulama yapılmayan ve tek doz dahi olsa antibiyotik kullanmayan olgulardan seçmiş olmamız enfeksiyonlu ve enfeksiyonsuz prostat hipertrofilerinin histopatolojik özelliklerinde bize prostat hipertrofilerinde inflamasyonla olan değişik düzeylerdeki korelasyonlarını ve bakteriyolojik etkileşimlerin prostatın farklı komponentlerindeki etkinlik derecelerini ortaya koymaya yöneliktir.

Opere edilen 62 BPH olgusunun 41'inin preoperatif dönemdeki prostat sekresyonu incelemelerinde değişen düzeylerde kronik prostatit saptanmıştır. Bu grup çalışmamızın ana grubunu oluşturmuştur. 21 olgu ise prostat sekresyonu incelemelerinin normal bulunması nedeniyle kronik prostatit yönünden negatif olarak değerlendirilmiştir.

Prostatit tanısı konan 41 olgunun prostat sekresyonu incelemeleri sonucu % 73'ü kronik bakteriyal prostatit, % 27'si kronik abakteriyal prostatit olarak bulunmuştur. Bakteriyal prostatit saptanan grupta etyolojik ajan % 63 olguda gram negatif, % 37 olguda ise gram pozitif olarak görülmüştür. Değişik araştırmalarda preoperatif inflamasyon saptanan BPH'lı hastalarda kronik prostatite % 20 ile % 80 gibi oldukça geniş bir marjda rastlanıldığı bildirilmektedir (2,10). Major patojen ajan olaraksa gram negatif mikroorganizmaların % 70 oranında etkin olduğu gösterilmektedir (11) ki bu özellikler çalışma grubumuzun sonuçlarıyla uyumludur.

Bakteriyal prostatitlerde etken olarak daha çok E. Koli, daha az sıklıkta Proteus, Klebsiella ve Pseudomonas gibi gram negatif mikroorganizmalar görülmektedir (10). Gram pozitif mikroorganizmaların rolü ise tartışmalıdır. Hernekadar gram pozitif bakterilere prostatitli hastaların prostat sekresyonu kültürlerinde oldukça sık rastlanılmakta ise de, bu tip mikroorganizmalar ön uretra normal florasında zaten buldukları için daha çok nonpatojen olarak kabul edilmektedirler. Son yapılan çalışmalarda da Enterokoklar dışındaki gram pozitif mikroorganizmaların nadiren prostatite sebep oldukları belirtilmektedir (9). Çalışmamızda Enterokoklar dışındaki gram pozitif mikroorganizmalar prostat sekresyonu kültürlerinde % 26.6 oranında görülmüştür.

Prostat dokusundan yaptığımız kültürlerde 62 olgunun 30'unda (% 48) üreme görülmüştür. Bu oran bakteriyal prostatit vakalarında % 87 olarak saptanmıştır. Bunların % 77'si gram negatif, % 23'ü gram pozitif mikroorganizmalara bağlı olarak bulunmuştur. Abakteriyal prostatitli vakaların doku kültürü çalışmaları sonucunda ise sadece % 18 oranında gram pozitif mikroorganizma üremiştir. Prostat sekresyonlarında enfeksiyon belirtisi bulunmayan ve sekresyon kültürlerinde de üreme olmayan 21 olguluk pür BPH grubunda ise doku kültürlerinde yalnız 2 vakada (% 9.5) gram pozitif mikroorganizma üremiştir. Bu yönde yapılan bir çalışmada prostat doku kültürlerinde % 21 oranında üreme gözlenirken, bunlardan preoperatif uretral ka-

tater konmuş olanların kültürlerinde üreme % 34, konmayanlarda ise % 14 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada preoperatif antibiyotik kullanan hastalarda % 24, antibiyotik kullanmamış olanlarda ise % 15 oranında pozitif doku kültür sonucu elde edilmiştir. Preoperatif katarer konulmamış ve idrarlarında steril olan hastaların doku kültür çalışmalarında üreme ise % 14 olarak tesbit edilmiştir. Burada preoperatif bakteri risi olan hastaların % 22'sinde, preoperatif idrarları steril bulunanlarında % 2'sinde prostat doku kültürlerinde üreme bildirilmektedir (5).

Bugüne kadar prostatite ait genel bir histopatolojik sınıflandırma henüz bildirilmemiştir (6). Değişik yayınlarda klinik ve laboratuvar bulgulara göre prostatit : Akut bakteriyal prostatit, Kronik bakteriyal prostatit, Kronik nonbakteriyal prostatit ve Prostatodina olarak gruplandırılmaktadır (4,10,11). Histopatolojik incelemeye görede BPH vakaları farklı şekillerde yorumlanmaktadır. Enfeksiyonu dikkate almadan yapılan bir histopatolojik sınıflandırmada prostat dokusu stromal hiperplazinin hakim olduğu tip, ve stromal ve glandüler hiperplazilerin birlikte hakim olduğu tip olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (3). Başka bir çalışmada ise BPH vakalarında inflamasyon durumuna göre histopatolojik değerlendirim 6 farklı gruba ayrılarak yapılmıştır (6). BPH ile birlikte prostatit bulunan 41 olgu ve prostatit bulunmayan 21 olgunun oluşturduğu 62 vakalık çalışma grubumuzda prostat dokularının postoperatif histopatolojik değerlendirmesi sonucunda olguların tümünde (% 100) inflamasyon gözlenmiştir. Bu oran BPH'lı hastalarda % 98 olarak bildirilmiştir (5). Aynı çalışmada inflamasyon tipleri akut veya kronik prostatit olarak oldukça sınırlı bir histopatolojik ayrıma tabi tutulmuş ve doku kültürü sonuçları ile histopatolojik değerlendirmeler arasında önemli bir korelasyon saptanamamıştır.

Çalışmamızda prostat dokularının histopatolojik değerlendirmesi 6 ayrı grupta yapılmıştır. Bunlar sıklık sırasına göre : tüm vak'aların % 76'sında periglandüler inflamasyon, % 68'inde diffüz stromal inflamasyon, % 66'sında sekestre glandüler inflamasyon, % 56'sında izole stromal lenf nodülleri, % 5'inde fokal granülomatöz inflamasyon ve % 3' nde akut nekrotizan inflamasyondur. Çalışmamıza eşlik eder nitelikte bir başka incelemede ise en sık periglandüler inflamasyona (% 88.8) rastlanmış, sekestre glandüler inflamasyon % 85.2, diffüz

stromal inflamasyon % 77.2, izole stromal lenf nodülleri % 61.7, akut nekrotizan inflamasyon % 3.7 ve lokalize granümatöz inflamasyonda % 3.7 oranında gözlenmiştir (6).

Prostat dokusunda gözlenen bu histopatolojik farklılıklar bize inflamasyonun şiddeti ve süresi hakkında fikir vermektedir. Sekestre glandüler inflamasyon hipertrofik prostat dokusunun esas ve ilk ortaya çıkan inflamasyon tipi olarak saptanmıştır. Glandlar ve duktuslar nötrofillerle doludur. Buna karşın kronik inflamatuvar hücreler ise daha çok stromada bulunmuştur. Ancak bu dönemde henüz inflamasyonun akut, subakut yada kronik olduğu hakkında kesin bir karar verilemez.

Periglandüler inflamasyon ise sekestre glandüler inflamasyonun rezolüsyon dönemini yansıtmaktadır. Bu olgularda özellikle glandların lümeni boş olarak gözlenmiştir. Periglandüler inflamasyonun daha yaygın dönemi diffüz stromal inflamasyon şeklindedir. Ancak bunun kendinden önceki iki dönem ile olan ilişkisi tam olarak ortaya konamamıştır. İzole stromal lenf nodülleri ise bir doku destrüksiyonuna yada inflamasyona cevap olmaktan çok, fikse bir lenfoid doku oluşumu şeklinde izah edilebilir. Akut nekrotizan inflamasyon bulduğumuz piyöz örnekleri piyöz bakteriyal enfeksiyon örneği olarak kabul edilmiştir. Lokalize granümatöz inflamasyon ise gland veya duktusların harab olmasını ya da yırtılmasını takiben dışarı çıkan inflamatuvar içeriğe karşı oluşan bir inflamatuvar cevap olarak yorumlanmıştır.

Klasik terminolojide sekestre glandüler inflamasyon ve akut nekrotizan inflamasyon dışında kalan diğer 4 tip «kronik inflamasyon formları» olarak kabul edilmektedir (6).

Bakteriyal prostatit tanısı konan ve doku kültürlerinde üreme olan olgulardan gram negatif bakteri üreyenlerde her 6 tip histopatolojik tiplendirmeyede rastlanılmıştır. En sık görülen tip sekestre glandüler (% 80), en az görülen ise akut nekrotizan tip (% 10) olarak saptanmıştır. Buna karşın gram pozitif olanlarda sekestre glandüler tip % 67 oranında görülürken, akut nekrotizan ve fokal granümatöz inflamasyon örneklerine rastlanılmamıştır. Aynı şekilde abakteriyal prostatit tanısı konan ve doku kültürlerinde sadece % 18 oranında gram pozitif mikroorganizma üreyen olgularda da en sık sekestre glandüler tip görülmüş (% 100), akut nekrotizan ve fokal granümatöz tiplere rastlanılmamıştır. Doku kültürlerinde üreme olmayan bakteriyal prostatit olgularında da sekestre glandüler tip en sık

(% 100) görülürken, doku kültürlerinde üre me olmayan abakteriyal prostatitli olgularda periglandüler inflamasyon en sık rastlanan (% 88) tip olarak gözlemlenmiştir. Bu gruplarda da akut nekrotizan ve fokal granülomatöz tiplere rastlanılmamıştır.

P r BPH grubu hastalarında doku kültürlerinde üre me olmayan (% 90) olgularda en sık periglandüler inflamasyon (% 74) görülmüş, akut nekrotizan ve fokal granülomatöz tiplere rastlanmamıştır.

Bu sonuçlara göre dikkati çeken  zellikler : 1) Akut nekrotizan ve fokal granülomatöz inflamasyon tiplerine sadece gram negatif bakteriyal prostatit olgularında rastlanılmaktadır. 2) Doku kültürlerinde üre me olan yada olmayan tüm bakteriyal prostatit olgularında ve doku kültürlerinde üre me olan abakteriyal prostatit olgularında en sık görülen inflamasyon sekestre glandüler inflamasyondur. 3) Doku kültüründe üre me olmayan abakteriyal prostatit ve doku kültüründe üre me olmayan p r BPH grubunda en sık görülen inflamasyon tipi periglandüler inflamasyon olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmaların ürediği doku kültürlerinin histopatolojik değerlendirimleri arasında kalitatif olarak belirgin bir farklılık görülmemiştir. Ancak bakteriyal prostatitlerde özellikle gram negatif ajan patojenlerin rol oynadığı olgularda akut inflamatuvar değişiklikler daha yaygın olarak görülürken, nonbakteriyal olanlarda ve p r BPH olgularında kronik inflamasyon bulguları daha dikkat çekici olarak gözlenmiştir.

ÖZET

Beniğn prostat hipertrofisi nedeniyle transuretral veya transvezikal yolla prostatektomi yapılan 62 hastada preoperatif prostat sekresyonu mikroskopik ve bakteriyolojik incelemeleri yapıldı. Olgular birlikte bakteriyal prostatit olan, abakteriyal prostatit olan ve prostatit olmayanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Operasyonla ıkarılan prostat doku materyallerinin bakteriyolojik kültür çalışmaları ve histopatolojik değerlendirimleri yapıldı. Histopatolojik bulgular : Sekestre glandüler inflamasyon, Periglandüler inflamasyon, Diffüz stromal inflamasyon, İzole stromal lenf nodülleri, Akut nekrotizan inflamasyon ve Fokal granülomatöz inflamasyon şeklinde 6 grupta değerlendirildi.

Tüm olgularda (% 100) histopatolojik değerlendirmede inflamasyon görüldü. En sık rastlanan histopatolojik tip periglandüler inflamasyon olarak bulundu. Doku kültürlerinde üreme olan veya olmayan ancak prostat sekresyonu incelemeleri ile bakteriyal prostatit saptanan grupta ve doku kültürlerinde üreme olan abakteriyal prostatitli olgularda ise en sık sekestre glandüler inflamasyon tipi görülürken, doku kültürlerinde üreme olmayan abakteriyal prostatitli olgularda ve birlikte prostatit bulunmayan pür BPH olgularında en sık periglandüler inflamasyon görüldü.

Gram negatif ve gram pozitif mikroorganizmaların ürediği doku kültürlerinin histopatolojik değerlendirmeleri arasında kalitatif olarak belirgin bir farklılık tesbit edilmedi. Ancak bakteriyal prostatitlerde özellikle gram negatif ajan patojenlerin rol oynadığı olgularda akut inflamatuvar değişiklikler daha yaygın olarak görülürken, non-bakteriyal olanlar ve pür BPH olgularda kronik inflamatuvar değişiklikler daha dikkat çekici olarak gözlemlendi.

SUMMARY

The Correlation Of The Inflammatory Changes Of Bacteriologic Findings In Benign Prostatic Hypertrophy

In sixty-two patients who went under transurethral or transvesical prostatectomy for benign prostatic hypertrophy, preoperative microscopic and bacteriologic examinations of prostatic secretion have been done and the cases were divided into three groups as having bacterial prostatitis in addition to BPH, abcterial prostatitis and pure BPH without any evidence of prostatitis. Postoperative prostatic tissue cultures and histopathologic tissue typing have been done. Histopathological findings are classified in six groups as follows : Segregated glandular inflammation Periglandular inflammation, Diffuse stromal inflammation, Isolated stromal lymphoid nodules, Acute necrotizing inflammation and Focal granulomatous inflammation.

In all cases inflammatory changes were observed histopathologically and periglandular inflammation was the type seen most. In the group with bacterial prostatitis both the tissue cultures positive and negative and in the preoperative abacterial prostatitis with positive tissue cultures, segregated glandular inflammation was the most wi-

dely recognized histopathologic type. Abacterial prostatitis group in which tissue cultures were negative and in the group without any prostatitis evidence, periglandular inflammation has been determined as the major histopathologic inflammatory reaction.

Although qualitatively no significant histopathological difference was observed between gram negative and gram positive induced prostatitis, acute inflammatory changes were characteristically more obvious in the group with bacterial prostatitis due to gram negative microorganisms. On the other hand primarily chronic inflammatory changes were noted in the groups without prostatitis or nonbacterial prostatitis.

KAYNAKLAR

1. Blacklock NJ : Prostatitis, Textbook of Genitourinary Surgery ed : H.N. Whitfield, W.F. Hendry s : 526-35, Churchill Livingstone, Great Britain, 1985.
2. Bourne CW Frishette WA : Prostatic Fluid Analysis and Prostatitis J Urol 97 : 140-44, 1976.
3. Dorflinger T England DM Madsen PO Bruskewitz RC : Urodynamic and Histological Correlates of Benign Prostatic Hyperplasia, J Urol 140 : 1487-90, 1988.
4. Drach GW : Prostatitis and Prostatodynia, The Urologic Clinics of North America 7 (1) : 79-87, 1980.
5. Gorelick JI Senterfit LB Vaughan ED : Quantitative bacterial tissue cultures from 209 prostatectomy specimens : Findings and Implications, J Urol 139 : 57-60, 1988.
6. Kohnen PW Drach GW : Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia : A histologic and bacteriologic study. J Urol 121 : 755-60, 1979.
7. Korkut G : Üroloji, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak., İstanbul - 1985.
8. Meares EM : Prostatitis, Nephrology Forum 20 : 289-98, 1981.
9. Meares EM : Prostatitis and Related Disorders, Campbell's Urology, 5. edit., s : 868-887 W.B. Saunders Company, U.S.A. - 1986.
10. Shortlife LD : Prostatitis : Stil a diagnostic and therapeutic dilemma, Current Urologic Therapy, ed : Joseph J. Kaufman, 2. edit., s : 321-24, W.B. Saunders Company, U.S.A. - 1986.
11. Thin RN Simmons PD : Chronic Bacterial and Nonbacterial Prostatitis. Br J Urol 55 : 513-18, 1983.

BİR OLGU NEDENİYLE MUNCHAUSEN SENDROMU VE TEDAVİSİ

Abdülkadir Çevik*

Coşkun Şarman**

Ayşe Bingöl***

Ülgen Okyavuz****

Tanımlama :

Munchausen Sendromu, herhangi bir branştan pek çok deneyimli hekimi şaşkın ve çaresiz bir konuma sokabilen atipik bir psikiyatrik sendromdur. 1951'de Asher tarafından tanımlanmış ve 18. yüzyılda yaşamış bir Alman baronu olan Munchausen'in adı verilmiştir. Baron Munchausen, meyhane meyhane dolaşarak ilginç ama uydurma hikayeleri kendi başından geçmişçesine anlatan ve sonunda pek çok fantastik seyahat ve maceranın kahramanı haline gelmiş olan biridir. Literatürde «Hastane Bağımlılığı» ve «Kronik Yapay Hastalık» da bu sendromun eşdeğer isimleri olarak geçmektedir (1). DSM III'de ise «Yapay Bozuklukların Fizik Semptomlarla Giden Şekli» olarak sınıflanmıştır (2).

Munchausen Sendromlu hastalar, Baron Munchausen'in meyhane meyhane dolaşması gibi, hastane hastane dolaşırlar ve tehlikeli bir hastalıkları olduğunu düşündüren dramatik öyküler anlatarak hastaneye yatmayı başarırlar. Sıklıkla ciddi patolojilerin belirti ve bulgularını -örneğin kanama, kusma, ateş, epileptik nöbet, dermatolojik lezyonlar gibi- taklit etmeyi başarırlar ve genellikle birden çok kez ameliyat olurlar (1,3,4).

Bu hastaların çoğu, semptomlarını yaratabilmek için akıl almaz çabalar gösterirler (1,3,4). Örneğin renal kolikten şikayetçi olan ve hematüri saptanan bir hasta tam 53 kez hastaneye yatmış ve idrar tetkikleri dışında tüm tetkikleri normal olan hastanın sonunda parmağını iğneyle delerek idrarına kan karıştırdığı saptanmıştır. Mesleği hemşirelik olan bir başka hasta, kendisine İV yoldan heparin ve enfeksiyöz maddeler enjekte ederek, 42°C'a dek çıkan çok yüksek

* A. Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** A. Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Başkanı

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

**** A. Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

ateş, anemi, kanama ve % 4 gr'a dek inen hemoglobin bulgularını 6 yıl boyunca yaratmış aylarca hastanelerde yatarak bir çok tehlikeli ve sekel bırakıcı operasyonlar geçirmiştir (1).

Bu sendromun diğer psikiyatrik ve genel tıp kapsamındaki hastalıklardan ayırıcı tanısında en önemli nokta, hastanın psikiyatri dışındaki hastalıklara ait ciddi belirti ve bulguları bilinçli olarak kendi çabasıyla yaratıyor olmasıdır. Tablonun simülasyondan farkı ise, bu davranışların bilinçaltınca belirlenmesi, simülasyondakine benzer bir sekonder kazanç olmaması ve altta yatan patolojinin derin bir kişilik bozukluğu oluşudur.

OLGU

Sizlere sunacağımız olgu ise 21 yaşında, ortaokul mezunu, evli, çocuksuz bir ev hanımı. Şikayeti 4 aydır zaman zaman ağzından ve burnundan kan gelmesi. Hastanın ifadesine göre ilk kez aile içindeki bir kavgadan sonra, önce burnundan birkaç damla, birkaç gün sonra da ağzından ve bunundan 1.5 litre kadar kan gelmiş. Acil olarak S.S.K. Hastanesi'ne gitmiş, oradan sevkle Sanatoryum Hastanesi'ne yatırılmış, birkaç gün sonra orada da 1 litre kadar kanaması olmuş. Tetkiklerde hiçbir şey bulunamamış. Taburcu olduktan birkaç gün sonra gene kan tükürmüş, tekrar yatırılarak 1.5 ay boyunca akciğer filmi, tomografi, bronkoskopi, bronkografi, kan tetkikleri ve KBB incelemeleri yapılmış, birşey bulunamayarak taburcu edilmiş. Taburcu olduktan birkaç gün sonra hasta tekrar hemoptizi şikayetiyle başvurmuş ve 3. kez yatırılarak 1 ay boyunca incelenmiş, gene birşey bulunamamış. Böylece 3 ay içinde 3 kez, toplam 85 gün, yatırılarak tetkik edilen ve birşey bulunamayan hastaya «İdiopatik Hemoptizi» tanısı konmuş ve şikayetinin psikolojik kökenli olabileceği söylenerek A.Ü.T.F. Psikiyatri ABD'na gönderilmiş ve Psikosomatik Hastalıklar Servisi'ne tetkik ve tedavi amacıyla yatırılmıştır.

Hastanın eşiyle görüştüğümüzde, eşi kanama olayını doğruladı ama kanamanın bizzat kendisini değil sadece kanı gördüğünü söyledi.

Sanatoryum Hastanesi'ne Sosyal Hizmet Uzmanı gönderilerek hastayı orada izlemiş olan doktorlar ve hemşirelerle görüşüldü. Hasta acil olarak geldiği ilk yatışında 1.5 litre kadar kanaması olduğunu söylemiş, buna karşın Sanatoryum Hastanesi'ndeki tedavi ekibi hastanın elinde sadece içine kan tükürülmüş bir pamuk bulunduğunu, aktif bir kanama görmediklerini belirtmişlerdir. Hasta, yatışından

birkaç gün sonra tekrar 1 litre kadar kanaması olduğunu söylemiş, tedavi ekibi ise yattığı süre içinde hastanın sık sık benzeri şikayetler getirdiğini ama hiçbir zaman bunu kanıtlayacak ne kan, ne de başka birşey bulamadıklarını söylemişlerdir. İlk gelişindeki tükürülmüş kanı gördükleri için organik bir sorun aradıklarını, bu sırada herhangi bir hastanın kolay kolay kabul etmeyeceği zahmetli tetkikleri hastanın çok rahatlıkla kabul edişini de garipsemiş olduklarını, hastanın sürekli iddialarına karşın herhangi bir kanama gözleyemediklerini (hatta bir ara başında sürekli nöbet beklendiğini) anlatmışlardır. Tedavi ekibinin görüşüne göre «Hasta ya diş etleriyle, ya da dudaklarıyla oynayarak kanamaya sebep olmaktadır. Varlığı gözlenen biraz kan ancak bu şekilde açıklanabilir, bunun dışında bir olay söz konusu olmaz. Ne var ki hasta, hastalığına tamamen inanmıştır ve etrafındaki-leri de inandırmaya çalışmaktadır ve bunu çoğu kez de başarmıştır; yapılan bunca yoğun tetkik de bunu kanıtlamaktadır. Hasta mevcut kanamayı aşırı abartarak anlatmakta ve böylece ilgi çekmeye çalışmaktadır. Ailevi sorunlarından sık sık söz eden hasta, hastaneden çıkmayı istememekte, kendini sürekli hastaymış gibi gösterip ev ortamına dönüşü önlemeye çalışmaktadır.»

PSİKOPATOLOJİ ve TARTIŞMA

Sunduğumuz olgunun öyküsü DSM III'te 'Fizik Semptomlarla Seyreden Yapay Bozukluklar' (Munchausen Sendromu) başlığı altında geçen tanı kriterlerine tamamen uymaktadır (2).

Sendromun 4 ana semptomu hastane hastane dolaşma, dramatik bir biçimde anlatılan fantastik bir hikaye, ısrarlı ve patolojik biçimde yalan söyleme ve hikayeyi desteklemek için ağırlı ve tehlikeli semptomları ve lezyonları yaratmaya ve kabullenmeye hevesle hazırdır (1).

I. Hastamızın özgeçmişine bakıldığında, hastanelerle ilişkisinin hemoptizi şikayetinden 3 yıl önce başladığını görmekteyiz. 17 yaşındayken, hiç istemediği halde, okuldan alınarak evlendirilmiş ve halen 3 yıllık evli olan hasta evliliğinin ilk 2 yılında 3 kez hamile kalmış, üçünde de vaginal kanaması olmuş, sürekli ayaktan veya hastanede yatarak izlenmiş ve 3 hamileliği de ikinci trimesterde olan düşüklerle sonlanmıştır. Tetkiklerde Toxoplasmosis saptanması sonucu tedavi altına alınmış olan hasta kliniğimize yatırıldığında Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ile ilişkisi sürmekteydi. Hemoptizi şikayeti nedeniyle de S.S.K. ve Sanatoryum Hastaneleri ile ilişkisi olmuştu.

II. Yattığı hastanelerde ve kliniğimizde yaşam ve hastalık öyküsünü çok etkileyici ve dramatik bir biçimde, bol jest ve mimiklerle süsleyerek anlatan hastanın, zaman zaman bu öyküsünü daha da dramatikleştirecek ekler ve değişiklikler yaptığı gözlenmiştir. Konuşkanlığı ve etkileyiciliği sayesinde diğer hastalarla çok çabuk ilişki kurabilmiştir.

III. Ne var ki, bir süre sonra, olayları abarttığı ,değiştirdiği veya yoktan var ettiği gerek tedavi ekipleri, gerekse hastalar tarafından her iki hastanede de farkedilmiştir. Kliniğimizde yattığı 2 ay süresince bir kez ,ailesiyle sıkıntılı bir telefon görüşmesi ardından burnunun birkaç damla kanadığını söylemiş ama nöbetçi ekip kan görmemiştir; ertesi gün hasta, doktoruna gece burnundan avuçla kan geldiğini anlatmıştır. Mimikleri ve ses tonu anlattıklarıyla tam bir uyum içinde olan, anlattıklarını adeta yaşayan hasta, bir kez de ailesiyle bir telefon görüşmesi ardından kardeşinin trafik kazası geçirip bacağını kırmış olduğunu çok üzgün bir biçimde anlatmış ama kardeşi ertesi gün herşeyden habersiz sapasağlam çıkagelmıştır. Bir gün de, bireysel görüşmede doktoruna birkaç yıl önce balkondan giren tanımadığı bir adamın tecavüzüne uğradığını anlatmıştır. Bu ısrarlı ve patolojik yalan söyleyişi diğer hastalar tarafından da farkedilmiş ve bir süre sonra rahatsızlık uyandırmaya başlamıştır. Bir gün önce kendisiyle dertleşmiş olan bir hastanın yaşamından kesitleri kendi yaşamından kesitlermişçesine anlattığı bir grup tedavisi sırasında, diğer hastaların sabrını taşımış ve hepsi de, çeşitli zamanlarda anlattığı birçok dramatik olayın aslında var olmadığını, sürekli yalan söylemekte olduğunu, çok iyi rol yaptığını ve başarılı bir aktris olabileceğini ifade etmişlerdir. Bu yüzleştirmelere hastanın tepkisi kızmak, küsmek ve kısa bir süre sonra hiçbir şey olmamışçasına eski tavrını sürdürmek olmuştur.

IV. Sendromun 4 ana özelliğinden sonuncusu, hastanın hikayesini desteklemek için ağırlı ve tehlikeli semptomlar ve lezyonları yaratmaya ve kabullenmeye hevesle hazır olmasıdır (1). Hastamız hemoptizi yaratabilmek için muhtemelen diş etlerini veya dudaklarını kanatmaktaydı. Hemoptizi etyolojisine yönelik en zahmetli araştırmaları (örneğin 2 kez bronkoskopi) bile kolayca kabullenmişti.

Bu hastalar hastaneye yatmayı başardıktan sonra genellikle sorun yaratan, düşmanca tavırlı hastalar haline gelirler, personeli tehdit eder veya saldırganlaşırlar. Bu tür hastalar bir psikiyatrist tarafından görüldüklerinde kadınlar genellikle histerik, erkeklerse psikopat tanı-

sı alırlar; nadiren bu sendroma şizofreniklerde de rastlanır (1). Sanatoryum Hastanesi'nde iken hastamız ilaçlarını almakta sorun çıkar-mış, servisi canı istediği zaman terkedip istediği vakit dönmüş, aile-sinden olmayan erkek ziyaretçiler ve erkek hastabakıcılarla oldukça samimi tavırlar içine girmiş ve sık sık yalan söylemiştir. Hemoptizi için organik bir neden bulamayan tedavi ekibi, bu uyumsuzluğu ve garip gelen tavırları nedeniyle hastanın bir Psikiyatri kliniğince in-celenmesini gerekli görmüştür.

Bu hastalar bilinçli olarak hastalık simülasyonu yapmamalarına karşın patolojinin sıradan, bir simülasyondan daha derin olduğu da kesindir. Tablonun patogenezinde histerik mekanizmalar mutlaka rol oynamaktadır ama bilindiği gibi, histerik semptomlar bilinçli olarak yaratılmaz. Tıpkı alkolikler, ilaç bağımlıları ve sosyopatlar gibi bu hastalar da, semptomlarını ortaya çıkarmak için amaçlı davranışlar-da bulunurlar ama bu davranışlar bilinçaltınca belirlenir ve oldukça fazla oranda mazohistik gereksinimleri içerirler (4). Çocuklukta sev-gi yoksunluğu ve ilgisiz veya sadistik ebeveynle bozuk ilişkiler, trav-matik bir hastalık nedeniyle bir hastane ortamında bakım ve ilgi gör-meye karşı ısrarlı gereksinime temel hazırlayabilir (1). Hastaya klini-ğimizde BCT, Rorschach, MMPI, TAT, Bender-Gestalt Görsel Algı Tes-ti, Minnesota Perceptio Diagnostic Test uygulanmıştır. Testlerin ge-nel değerlendirme sonucu histerik elemanların ağırlıklı olduğu bir kişilik patolojisi şeklindedir. Tüm testlerde anneye yönelik yoğun bir öfke ve bunun güçlü bir biçimde bastırılması mevcuttur. Ailenin 8 çocuğunun en büyüğü olan ve sonuncusu dışında tüm kardeşleri kız olan hasta, çocukluğunda kardeşlerini büyütme zorunda kaldığından, annesinin hep çok meşgul ve yorgun olduğu için kendisiyle hiç ilgi-lenemediğinden, babasının ise erkek çocuk istediği ve kendisini okul-dan alıp istemediği halde evlendirdiğinden anamnezde de, testlerde de yakınmıştır. Duygusal yaşamdaki temel güven eksikliği, erken ço-cuklukta anne-çocuk ilişkisindeki sevgi gereksinimi ve açlığı testlerde çarpıcı biçimde öne çıkmaktadır.

TEDAVİ ve PROGNOZ

Munchausen Sendromu tanısı oldukça seyrek konulmasına rağ-men hasta sayısı aslında çok daha fazladır çünkü bu hastalar dene-yimli klinisyenleri bile şaşkınlığa düşürecek inanılmaz bir kapasiteye sahiptirler. Gerçek tanı konuncaya kadar yıllar geçebilir; hastalar psikiyatrik olmayan hastalıklar düşünülerek uzun süre hastanelerde

yatmış ve medikal ve cerrahi tedaviler görmüş olurlar. Bu şekilde oluşturulan iatrojenik hasarlar, hastaların prognozunu temelde var olan ciddi kişilik patolojisinden çok daha olumsuz yönde etkilerler. Tanı konduktan sonra bile doktorlar ve hemşireler, emosyonel immatüritesi nedeniyle bencil ve sözüne güvenilmez bir tablo çizen bu hastalara karşı olumsuz duygular taşıyabilirler. Genelde bu hastalar psikiyatrik tedaviyi kabul etme ve yürütmeye pek hevesli değildirler. Bu hastaları kontrol altında tutmak için, hastanelere kara listeler göndermekten karınlarına tanıyı tatuaj ile yazmaya dek varan çeşitli yollar önerilmiştir. Bu yöntemler, hastaneler ve doktorlar için uyarıcı ve hastanın patolojik davranışının desteklenmesini de bir miktar önleyici yollardır ama bunlar aynı zamanda hastanın primer patolojisinin tedavisine de engel olabilmektedir (1,3).

Sendromun tedavisi için en iyi seçeneğin, tekrar tekrar başa dönmekten cesareti kırılmayacak bir terapistle uzun süreli psikoterapi olduğu belirtilmektedir (1,3,4). Ancak kanımızca terapinin uzun süreli olması kadar terapötik ilişki yoğunluğunun da önemi vardır; uygun bir terapötik ortamda, çok yoğun terapötik ilişkiler içinde de kişilikte temel değişikliklere gitmeden (psikanalizde olduğu gibi) hastanın gerek kendisi ve gerekse çevresiyle belirli bir uyum içinde olduğu bir barışıklık durumu sağlanabilir. Nitekim hastamıza da yattığı 2 ay boyunca haftada iki kez otuzar dakika dinamik oryantasyonlu bireysel psikoterapi ve gene haftada iki kez elliser dakika etkileşim düzeyinde grup psikoterapisi yanısıra uğraş tedavisi de yapılmıştır; ayrıca, her sabah 'Günaydın toplantısı' ve haftada birer kez 'Çay saati' ve hastane dışı gezinti etkinliklerine de katılmış ve kat içinde çeşitli görev kollarında faaliyet göstermiştir. Her ne kadar temeldeki kişilik patolojisine yönelik bir psikanaliz tedavisi yapılmamışsa da, hastanın kendisini tanımasına ve isteklerini daha önce başvurduğu patolojik yollarla değil sözel olarak uygun biçimde ifade etmeyi öğrenmesine fırsat verilmiş ve davranışlarının çevresi üzerinde uyandırdığı etkiler yüzleştirme ve hastalık içgörüsü kazandırma yöntemiyle kendisine gösterilerek yardım edilmiştir. Bizim tedavimizde amaçlanan hastanın patolojik davranışlarından vazgeçmesi ve sosyal uyumunun sağlanmasıdır.

2 ay boyunca bu yoğun terapötik ortamda yaşayan ve çeşitli biçimlerde toplam 76 seans psikoterapi görmüş olan hastamız taburculuğuna yakın artık fiziksel şikayetler getirmemiş, yalan söylememe-

ye başlamıştı. Son günlerdeki bir grup oturumunda hastanın dile getirdiği şu sözler terapötik ortamın ve psikoterapinin etkinliğini göstermektedir : «Başlangıçta beni eleştirdiğinizde çok sinirlenmiştim. Benim bu davranışlarım hastaneye yatmadan önce de vardı; ancak kimse benimle böyle açıkça konuşmadı. Siz beni derin bir uykudan uyanırdınız. Artık kendimi çok iyi tanıyorum. Ben burada kendimi buldum.» Bir yıl boyunca düzenli olarak kontrollere gelen hastanın iyilik hali devam etmiş ve son kontrolde 5 aylık hamile olduğu öğrenilmişti. Bu durum hastanın hastanelerle ilişkisinin halen sürmekte olduğunu göstermekteydi. Ne var ki, daha önceki hamilelikleri hep problemli geçen ve objektif veya subjektif şikayetlerle haftada birkaç kez kontrole gitmeyi alışkanlık edinmiş olan hastanın, hamileliğinin bu kez normal sürdüğünü, sadece aylık rutin kontrollere gittiğini belirtmesi tedavimiz açısından başarı olarak yorumlanmıştı. Bir yıl sonunda yapılan rutin kontrol muayenesinde eşi ve yeni doğan bebeğiyle beraber kontrole gelmiş ve artık hastane hastane dolaşmadığı ve hiçbir şikayeti kalmadığı kendisi ve eşi tarafından belirtilmiştir.

Terapötik ortamda yoğun ve çok yönlü geribildirimlerin verildiği servis içi tedavi yaklaşımımızdan hastamızın yararlanmış olması bu hastaların tedavisinin kısa sürede ve kolaylıkla yapılabileceği yargısına yol açmamalıdır. Ancak 2 aylık hastaneye yatışın uyku saatleri dışındaki her anının aktif bir tedavi etkinliği içinde geçtiği ve bu ortamdaki sürekli ve yoğun geribildirimlerin tedavi edici rolleri de gözden uzak tutulmamalıdır. Bununla beraber bu yaklaşımımızın gerçek başarısından söz etmek ancak benzer durumdaki birçok hasta üzerinde uygulanmasından sonra mümkün olabilecektir.

Sonuç :

Temelde yatan psikiyatrik patolojiden dolayı hastane hastane dolaşan ve kendilerine medikal ve cerrahi tedaviler yapılmasını sağlayan bu tür hastalara karşı tüm hekimler ve psikiyatristler dikkatli olmalıdır. Bu hastalar hipokondriyak değildir ve temaruz da yapmaktadırlar. Hastanın kontrolü altında olabilecek semptomları olan, en ince tetkiklerde bile pek birşey saptanamayan ve daha önce çeşitli yerlerde yatmış olan hastalarda bu tanı akla gelmelidir. Tüm güçlüklerle rağmen bu hastalar terapötik ortamda yoğun bir psikoterapiden yarar görebilirler.

ÖZET

Munchausen Sendromu tanıdaki güçlükler ve hastalığın özellikleri nedeniyle gerek psikiyatride ve gerekse genel tıpta çok nadir bildirilmektedir. Bu sendrom psikiyatride genellikle psikopatik, histerik, hipokondriyak bozukluklar veya simülasyon gibi yanlış tanılar konarak tedavi altına alınır. Genel tıpta ise bir çok farklı fiziksel hastalıklar düşünülerek tedavi edilmeye çalışılır ve hekimlerin zamanlarını boşa harcamalarına neden olur. Oysa bu sendrom çocukluk dönemindeki anne - çocuk ilişkilerinde sevgi ve ilgi yoksunluğuna dayanan derin bir kişilik patolojisidir ve tedavisinde psikoterapi yararlıdır.

Bu yazıda Munchausen Sendromu bir olgu aracılığıyla değerlendirilerek tartışılmıştır.

SUMMARY

A Case of Munchausen Syndrome and It's Treatment

Munchausen Syndrome has been very rarely reported either in psychiatry or in general medicine because of the diagnostic difficulties. Thus, this syndrome usually is misdiagnosed and treated as simulation or psychopatic, hysterical and hypochondriac disorders in psychiatry. On the other hand, in general medicine it has been evaluated and treated as many different physical illnesses and has been causing the physicians to waste their times as well. In fact, this syndrome is based on deprived child-mother relationship in development and is a deep personality pathology.

In this article Munchausen Syndrome has been evaluated and discussed via a case presentation.

KAYNAKLAR

1. Comprehensive Textbook of Psychiatry/II (2nd Ed.). Eds : Freedman, AM Kaplan HI Sadock, BJ; TheWilliams and Wilkins Co., Baltimore, pp : 729-730, 1976.
2. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd Ed., DSM - III). The American Psychiatric Association, pp : 288-290, 1980.
3. Harrington TM Folks DG Ford CV : Holiday Factitious Disorder : Management of Factitious Gastrointestinal Bleeding. Psychosomatics, 4 : 438-442, 1988.
4. Ford CV : The Munchausen Syndrome : A Report of Four New Cases and a Review of Psychodynamic Considerations. Psychiatry in Medicine, 4 : 31-45, 1973.

EREKTİL DİSFONKSİYONDA PAPAVERİN SELF ENJEKSİYON TEDAVİSİNİN YERİ

Sadettin Küpeli*

Mut Şafak*

Kemal Sarıca**

Erektıl disfonksiyon erkek popülasyonda hiçte az rastlanılmayan bir yakınma olup, % 10 oranında rastlanıldığı bildirilmektedir (8). Ereksiyonun mekanizması tam olarak anlaşılammış iken, bu konudaki çalışmaların büyük bir bölümü gerek kavernoöz kaslarla rölaksasyon-kontraksiyon ve gerekse penil ereksiyonda indüksiyon sağlayan nörotransmitter maddeler üzerinde yoğunlaşmıştır (6,13).

Değişik etiyojik sebeplerle ortaya çıkabilen erektıl disfonksiyonun tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler uygulanmaktadır (9, 12,13). Tablo I. Bu tedavi yöntemleri ile değişik derecelerde başarı oranları elde edilebilmektedir.

Erektıl disfonksiyonun teşhis ve tedavisinde, intrakavernosal vazoaktif madde enjeksiyonu ile penil ereksiyonun sağlanması ilk defa 1982 yılında Virag ve Brindley tarafından gösterilmiştir (2,8,14). Bu konuda en çok kullanılan vazoaktif maddeler, Phenoxybenzamine, Phentolamine ve Papaverine'dir. İlk iki madde alfa reseptörlerde blokaj yapmak suretiyle etkili olurken, bir nonselektif düz kas gevşetici olan Papaverin etkisini kavernoosal sinüzoidlerde rölaksasyon oluşturarak göstermektedir (1,2,6,9,16).

Korpus kavernoosumlar içerisinde vazoaktif madde enjeksiyonu ve self-enjeksiyon, özellikle organik kökenli olmayan erektıl disfonksiyon vakalarında giderek daha yaygın bir şekilde kullanılmaya başlayan bir tedavi şeklidir (10,11). Çalışmamızda bu özelliklerden yararlanılıp, erektıl disfonksiyon nedeniyle kliniğimize müracaat eden olguların organik kökenli olmayan grubu selekte edilerek, intrakavernosal papaverin uygulaması yapıldı. Fonksiyonel tam ereksiyon gelişen hastaların bir bölümü self-enjeksiyon programına alınarak tedavi takibi yapıldı.

* A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

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

Tablo I : Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Genel Prensipler

<p>A. MEDİKAL YÖNTEMLER :</p> <p>a. Oral ilaç kullanımı</p> <ul style="list-style-type: none"> — Yohimbin HCl — İsoksüprin HCl <p>b. Parenteral ilaç kullanımı</p> <ul style="list-style-type: none"> — IM testosteron derivelere <p>c. İntrakavernöz ilaç kullanımı</p> <ul style="list-style-type: none"> — Fenoksibenzamin — Fentolamin — Papaverin — Vazoaktif intestinal polipeptid — Kalsiyum kanal blokürleri — Prostaglandin derivelere — Teofilin — Timoksamin — Tradozon <p>d. Lokal ilaç kullanımı</p> <ul style="list-style-type: none"> — Nitrogliserin pomad 	<p>B. CERRAHİ YÖNTEMLER :</p> <p>a. Vasküler cerrahi yöntemleri</p> <p>b. Penil protezler</p>
--	--

MATERYAL ve METODLAR

A.Ü.T.F. Üroloji Anabilim Dalında Eylül 1987 - Kasım 1988 tarihleri arasında erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran 78 hasta incelenmiştir.

Başvuran hastalardan ayrıntılı bir anamnez alındı. Özellikle nörolojik muayeneyi de içeren genel bir fizik muayene yapıldı. Karaciğer fonksiyon testleri dahil olmak üzere biyokimyasal analizleri yapıldı. Olası bir hormonal etiyolojiyi belirleyebilmek amacı ile de serum FSH, LH, Prolaktin ve Testosteron düzeyleri tayin edildi.

Tetkikleri ayaktan tamamlanan her hasta kliniğimizde iki gün yatırılarak Nokturnal penil tümesans tayini için pul testi, uyku lab. izleme, Penil kan akımı hakkında bilgi edinmek amacıyla doppler ultrasonografi incelemesi yapıldı. Penil brakial indeks belirlendi.

Her hasta psikiatri kliniği tarafından iyice değerlendirildi. Bu incelemeler ile yeterli bilgi elde edilemeyen ve kesin tanı konulamayan olgulara kavernosografi, bulbokavernöz refleks süresi tayini ve internal iliak arter anjiyografisi gibi ileri tanı yöntemleri uygulandı Tablo II.

Tablo II : Eretil Disfonksiyon Ayırıcı Tanısında Uygulanılan Yöntemler

-
- Anamnez
 - Fizik muayene (Özellikle ürogenital sistem ve nörolojik muayene)
 - Tam kan, tam idrar
 - Biyokimyasal tetkikler (Öz. karaciğer fonksiyon testleri)
 - Serum hormon düzeyleri (FSH, LH, Prolaktin, Testosteron)
 - NPT tayini (Pul testi, uyku laboratuvarında izleme)
 - Doppler ultrasonografisi
 - PBI tayini
 - Psikiatri konsültasyonu
 - Kavernosografi
 - Bulbokavernöz refleks süresi tayini
 - İnternal iliak arter anjiyografisi
-

Elde edilen verilere göre hastalar altı ana gruba ayrıldı (Tablo III). Bu hastalardan organik kökenli erektil disfonksiyonu olmayan ve papaverin enjeksiyonuna fonksiyonel başarılı tam cevap veren 36'sı self-enjeksiyon programına alındı.

Karaciğer fonksiyon testleri bozuk olan, priapismus ve sickle cell anemi anamnezi olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı.

Tablo III : 78 Hastanın Etiyolojilerine Göre Dağılımı

Etiyoloji	Hasta Sayısı	%
Psikojenik	40	51.3
Nörojenik	17	21.8
Hormonal	4	5.1
Post - travmatik	4	5.1
Diabetik	6	7.7
Vasküler	7	9.0
Toplam	78	100

Organik bir etiyojolojiye sahip olmayan hastalar selekte edilerek önce yöntem ile ilgili ayrıntılı bir bilgi verildi. Hastanın şikayeti ile saptanan etiyojoloji göz önüne alınarak, uygulanan papaverin başlangıç enjeksiyon dozu 20 - 40 mg. olarak belirlendi. Eğer enjeksiyon sonucunda hiç bir ereksiyon durumu gelişmemiş ise, o zaman intrakavernöz enjeksiyon dozu tam başarılı bir ereksiyon durumu elde edilinceye kadar artırılarak maksimum 120 mg. doza kadar çıkıldı.

Çalışma grubunda intrakavernöz yoldan papaverin enjeksiyonu için 2 cc. lik plastik bej insülin iğnesi kullanıldı. Uygulamada ise, penis dorsumuna, glans ile penis radiksi arası ortalama alınarak, radikse yakın bölümden papaverin tarif edilen enjektör ile penis şaftına dik gelecek şekilde girilerek uygulandı. Enjeksiyonları takiben ereksiyon süre ve kalitesi kaydedilerek tam bir ereksiyon gelişen hastalar evlerine gönderildi ve seksüel aktivitede bulunmaları istenildi.

Başarılı olarak kabul edilen ve evlerine gönderilen hastalar daha sonra mümkün olduğu taktirde eşleri ile birlikte kliniğe kabul edilerek seksüel aktivitenin kalitesi ve uygulama hakkında detaylı bir bilgi alındı.

Bu şekildeki uygulamada fonksiyonel tam ereksiyon gelişen hastaların bir kısmı self-enjeksiyon programına alındı. Bu hastalara işlem tekniği ve uygulama hakkında üç ayrı seansta teorik ve pratik ayrıntılı bilgi verildi. Hastalar ile uygulama pratiği yapıldı. Bu hasta grubunda başlangıçta enjeksiyon sıklığı kısıtlı tutularak, başarılı olarak devam ettirenlerde giderek artırıldı. Hastalar ilk altı ayda her ay ve sonrada üç ayda bir kliniğe kabul edilerek geniş bir anamnez alındı. Gelişebilecek komplikasyonlar açısından özellikle penis muayenesi yapılan hastaların ayrıca ilaç yan etkisi açısından karaciğer fonksiyon testleri tekrarlandı.

Gereğinde enjeksiyonlara ara verilerek hasta takibe alındı ve daha sonra yeni bir tedavi planlaması yapıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya toplam 36 hasta alındı. 3 hastamız istediğimiz çalışma programına uyum göstermemesi nedeniyle, çalışma kapsamına alınmadı. Hastaların yaşları 26 ile 44 arasında değişmekte olup ortalama 34 idi.

36 hastanın hiçbirisinde çalışmaya engel teşkil edebilecek önemli bir patoloji kaydedilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastalar arasında etiyolojik dağılım olarak ilk sırayı % 50 oranı ile psikojenik hasta grubu almaktaydı. Geri kalan hastaların etiyolojik sebepleri ve oranları Tablo IV'te belirtilmiştir.

Tablo IV : 36 Hastanın Etiyolojik Dağılımı

Etiyolojik grup	Hasta Sayısı	%
Psikojenik	18	50
Nörojenik	9	25
Hormonal	3	8.3
Diabetik	4	11.1
Post - travmatik	2	5.5

Hasta grubunda kullanılan self - enjeksiyon dozu farklılık göstermekteydi (Tablo V). 36 hastanın 26 (% 72) kadarı 40 mg. papaverin dozu ile self-enjeksiyonu sürdürürken, 8 hasta (% 22) 80 mg. ve 2 hastada (% 6) 120 mg.lık doz ile tedaviyi sürdürmekteydi.

Tablo V : 36 Hastanın Self - Enjeksiyon Uygulama Dozları

Enjeksiyon dozu (mg.)	Hasta Sayısı	%
40	26	72
80	8	22
120	2	6

Self - enjeksiyonu uygulayan 36 hastadan 22 kadarı (% 61.2) bir yıllık takip süresi içinde self - enjeksiyonu başarılı olarak devam ettirmiş ve kontrollere düzenli olarak gelmiştir. Self - enjeksiyona son verme sebepleri arasında ilk sırayı teknik problemler ve eşleri ile olan uyumsuzluk almaktaydı. Hastaların self - enjeksiyona devam süreleri ve son verme sebepleri Tablo VI'da belirtilmiştir. Bu gruptan elde edilen sonuçlara göre en uygun enjeksiyon sıklığı haftada 2 - 3 kez olup, ayda 10 seferi aşmamaktadır.

Komplikasyonlar :

36 hastadan oluşan çalışma grubunda komplikasyon oranı oldukça düşüktü. Gözlenen başlıca komplikasyonlar, enjeksiyon bölgesinde bir hastada fibrozis ve bir hastada ekimozis idi. Hastaların az bir kıs-

Tablo VI : 36 Hastanın Takip Değerlendirilmesi

Tedavi takip süresi	Hasta Sayısı	%
0 - 3 ay	4	11.1
3 - 6 ay	4	11.1
6 - 12 ay	6	16.6
12 ay ve yukarısı	22	61.2
Enjeksiyona son verme sebebi	36	100
Teknik uygulama güçlükleri	9	60.4
EŐler arası uyumsuzluk	5	39.6
Toplam	14	100

mında ise, enjeksiyon sırasında tedaviye ara vermeyi gerektirmeyecek derecede ağrı olduğu ifade edildi. Hiç bir olguda priapismus gelişmemiş olması da sevindiricidir.

Çalışma süresince hastaların karaciğer fonksiyon testleri kontrollerde sıkı bir Şekilde takip edilmiş ve değişiklik saptanılmamıŐtır. Fibrozis gelişen 1 hastada (% 2.7) tedaviye ara verilmiş ve daha sonra hastanın protez programına alınması uygun görülmüştür. Ekimozis durumu ise çok kısa bir süre içerisinde kaybolmuŐ ve tedaviye ara vermeyi gerektirmemiŐtir.

TARTIŞMA

Gerek fonksiyonel ve gerekse organik kökenli erektil disfonksiyon vakalarında etiyolojiye yönelik tedavi planlamaları farklılık arz etmektedir. Organik kökenli olgularda penil protez uygulaması günümüzde başarı ile uygulanmakta olan bir tedavi yöntemidir. Buna karşılık, organik kökenli olmayan erektil disfonksiyon vakalarında medikal tedavi ve lokal vazoaaktif madde uygulamalarından değişik derecelerde sonuç alınabilmektedir (6,8,10,12,14,16).

Günümüzde intrakavernosal vazoaaktif madde uygulamasında Phentolamine, Phenoxybenzamine ve Papaverine ilk sırayı alan ajanlardır. Fentolamin ve fenoksibenzamin alfa reseptör blokörü maddeler olup, ereksiyonu bu yolla sağlamaktadırlar (3). Ancak bu maddelerin tek başlarına uygulanmaları ile elde edilen sonuçlar papaverine nazaran iyi değildir.

Bir fosfodiesteraz inhibitörü olan papaverin c AMP yoluyla düz kaslar üzerinden etkili olmaktadır (13). Bu yolla papaverin intrakavernosal yolla verildiği zaman, kavernal sinüzoidlerde rölaksasyon, arteriyel dilatasyon ve venöz konstrikasyon sağlamaktadır (15). Kavernal ve arteriyeler duvarlardaki düz kaslarda rölaksasyon yaratan papaverin bu yolla nörojenik etkiyi de kolaylaştırmaktadır. Bu sayede penil hacimi ve intrakavernöz basıncı 10-120 dk. süreyle artırabilmektedir (6).

Bu özellikleri itibariyle intrakavernosal papaverin enjeksiyonu özellikle organik kökenli olmayan erektil disfonksiyon vakalarında olmak üzere etkili bir yöntem olarak uygulanmaya başlanılmıştır.

Çalışma grubumuzdaki hastaların 26 tanesi (% 72) 40 mg. lık başlangıç dozu ile tedaviyi sürdürmüştür. Başlangıç dozu olarak çeşitli yayınlarda değişik miktarlar bildirilmektedir (6,9,12). Özellikle psikojenik ve nörojenik hasta grubunda uzamış ağırlı ereksiyon durumlarından kaçınmak için başlangıç dozu düşük tutulmaktadır (12). Çalışma grubumuzda da başlangıç dozunun 20-40 mg. olarak seçilip uygulanması ve hiç bir priapismus durumunun gözlenilmemiş olması da sonuçlarımızı doğrulamaktadır.

36 hastalık çalışma grubunda tedavi şartlarını tam olarak yerine getirebilen hastaların oranı % 61.2 kadardır. Yapılan çeşitli çalışmalardaki yüksek self enjeksiyon uygulama oranı gözönüne alınır ise, bu konuda yüksek başarı oranı elde edemeyişimizi programa dahil edilen hastaların kültür düzeylerini, teknik uygulama zorluklarını ve eşleri ile olan uyumsuzluğu gözönüne alarak açıklayabiliriz. Sidi Abraham ve arkadaşları ise 100 hastalık bir grupta self enjeksiyona alınan hastaların oranını % 79 olarak bildirmişlerdir (10).

Ancak uygulama tekniğinin kolaylık ve pratikliğinin giderek daha çok kavranılması ve kültür seviyesinin yükselmesi sonucunda bu başarı oranımızı artıracığımızı umuyoruz.

Hastalar yan etkiler konusunda mutlaka detaylı olarak uyarılmalıdır. Bilinen ekimozis, fibrozis ve priapismus gibi komplikasyonların dışında uzun süreli kullanımın getireceği komplikasyonlar konusunda çok dikkatli olunmalıdır (2,7,11).

Sonuç olarak, papaverin enjeksiyonu ile tedavi hastaya ve doktora bir protez operasyonu öncesinde düşünme imkanını sağlamaktadır (4). Self-enjeksiyon amacıyla hastalar çok dikkatli bir şekilde seçilmeli ve eğitim çok iyi yapılmalıdır (5). Hastalar arasında gözlenen teknik başarısızlık oranındaki yükseklikte bunu gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz pozitif sonuçlar bize özellikle organik kökenli olmayan erektil disfonksiyon vakalarında papaverin ile self-enjeksiyon şeklindeki tedavinin tercih edilebileceği ve en azından ümitverici olduğu kanısını doğurmuştur.

ÖZET

Erektil disfonksiyonun tedavisinde papaverin ile intrakavernosal self - enjeksiyon tedavisinin etkinlik ve emniyetini değerlendirmek amacıyla, 36 hasta üzerinde prospektif bir çalışma gerçekleştirdik.

Çalışmada erektil disfonksiyon yakınması ile başvuran hastaların önce etiyolojik sınıflandırılmaları yapıldı. Daha sonra organik bir etiyoloji saptanılmayan hastalara tedavi amacıyla intrakavernosal papaverin enjeksiyonu uygulandı. Bu uygulama sonucu fonksiyonel tam ereksiyon gelişen hastaların 36'sı self-enjeksiyon programına alındı. Bu uygulamadan da tatminkar sonuçlar sağlandı.

Seride pek az olguda penis dorsal bölgesinde küçük ekimotik alanlar ve enjeksiyon sırasında hafif ağrı dışında ciddi bir komplikasyona rastlanılmadı.

Erektil disfonksiyon tedavisinde, özellikle organik bir etiyolojiye sahip olmayan hastalarda olmak üzere, papaverin ile self - enjeksiyon şeklindeki tedavinin pratik, emniyetli ve etkili bir yöntem olabileceği kanısına varıldı.

SUMMARY

Intracavernous Self - Injection With Papaverine For The Treatment Of Impotence

To evaluate the efficacy and safety of intracavernous self - injection of papaverine for the treatment of impotence, we carried out a prospective study including 36 patients.

Before selecting patients for self - injection therapy, the etiological classification of patients was determined. Then, we injected papaverin intracavernously to the patients, we injected papaverine intracavernously to the patients, who didn't have organic etiology. 36 patients who had complete erection after papaverine injection, were taken for self - injection therapy.

The was no serious complication in the study group.

The results of this indicate that, self - injection therapy with papaverine, for the treatment of nonvasculogenic erectile dysfunction is practical, safe and efficient.

REFERANSLAR

1. Abber JC Lue FT Orvis BR Mc Clure RD Williams RD : Diagnostic tests for impotence : A comparison of papaverine injection with the penile-brachial index and Nocturnal penil tumescence monitoring. J Urol 135 : 923, 1986.
2. Abozeid M Juenemann KP Lue J Lue TF Yen BST Tanagho EA : Chronic papaverine treatment : The effect of repeated injections on the simian erectile response and penile tissue. J. Urol., 138 : 1263, 1987.
3. Blum MD Bahnson RR Porter TN Carter MF : Effect of local alpha-adrenergic blockade on human penile erection. J Urol 134 : 479, 1985.
4. Dennis RL Mc Dougal WS : Pharmacological treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. J. Urol., 139 : 775, 1988.
5. Duffy LM Sidi AA Lange PH : Vasoactive intracavernous pharmacotherapy. The nursing role in teaching self-injection therapy. J. Urol., 138 : 1198, 1987.
6. Gasser TC Roach RM Larsen EH Madsen PO Bruskewitz RC : Intracavernous self-injection with Phentolamine and Papaverine for the treatment of impotence. J. Urol., 137 : 678, 1987.
7. Larsen EH Gasser TC Bruskewitz BC : Fibrosis of corpus cavernosum after intracavernous injections of phentolamine/papaverine. J. Urol., 137 : 292, 1987.
8. Nellans RE Ellis LR Levien DK : Pharmacological erection. Diagnosis and treatment applications in 69 patients. J. Urol., 138 : 52, 1987.
9. Nelson RP : Nonoperative management of impotence. Review article. J. Urol., 139 : 2, 1988.

10. Sidi AA Cameron SJ Duffy LM Lange PH : Intracavernous druginduced erections in the management of male erectile dysfunction. *J. Urol.*, 135 : 704, 1987.
11. Sidi AA Reddy PK Chen KK : Patient acceptance of and satisfaction with vasoactive intracavernous pharmacotherapy for impotence. *J. Urol.*, 140 : 293, 1988.
12. Tanagho EA Lue TF : Physiology of erection and pharmacological management of impotence. (State of the art.) *J. Urol.*, 137 : 829, 1987.
13. *The Urologic clinics of North America : Impotence* : Feb., 98, 1988.
14. This month in investigative Urology : Intracavernosal injection therapy for impotence. *J Urol.*, 138 : 1262, 1987.
15. Lue TF Makamura T Schmidt RA Palubinskas AJ Tanagho EA : Hemodynamics of erection in the monkey. *J. Urol.*, 130 : 1237, 1983.
16. Zorigniotti AW Lefleur RS : Auto-injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. *J. Urol.*, 133 : 39, 1985.

20 YAŞ ALTINDA TRANSİZYONEL HÜCRELİ MESANE TÜMÖRLERİ (2 OLGU NEDENİYLE)

Orhan Göğüş* Talat Yurdakul** Yaşar Bedük* Kadri Anafarta*

Epitelial mesane tümörleri ileri yaşların hastalığı olmasına rağmen çok seyrekte olsa çocukluk ve adolesan dönemlerde görülmektedir. 1950 den bu yana literatürde yaklaşık 100 olgu bildirilmiştir. Javadvpour ve Mostofi 10.000 epitelial mesane tümöründe 20 - 40 yaş arası tümörlerin klinik davranışlarının ve prognozlarının ileri yaş grupları ile benzerlik gösterdiğini saptamışlardır (2,5,6). Buna karşın 20 yaş altı epitelial mesane tümörü olgularının sahip oldukları düşük klinik ve histopatolojik evre nedeniyle hemen hiç nüks göstermediği ve prognozlarının çok iyi olduğu bildirilmiştir (1,2,3).

Biz bu bilgiler ışığında kliniğimizde saptanan adolesan dönemdeki 2 olguyu sunuyoruz.

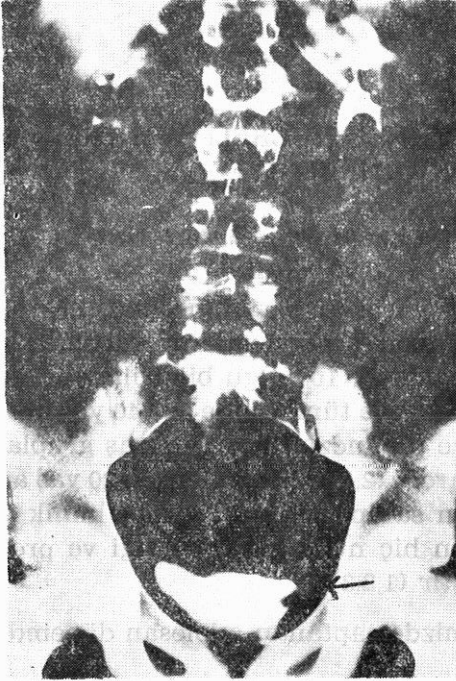
OLGULAR

1. OLGU : 15 yaşındaki erkek hasta, ağrısız, makroskopik hematüri yakınması ile başvurdu. İlk hematürisi 6 ay önce olmuştur. İVP nin sistogram fazında sol yan duvarda dolma defekti görüldü (Resim 1). Sistoskopide sol yan duvarda 3x3 cm ebatlarında saplı papiller tümöral oluşum saptandı. Biopsi materyali Transizyonel Hücreli Kansere (Grade I) olarak değerlendirildi. Transüretral olarak rezektore edilen tümöral oluşumun histopatolojik incelenmesinde lamina propria invazyonu saptanmadı. Postoperatif 2. haftadan başlanarak haftada 1 kez 6 hafta süre ile 120 mg İmmün BCG ile intrakaviter tedavi uygulandı.

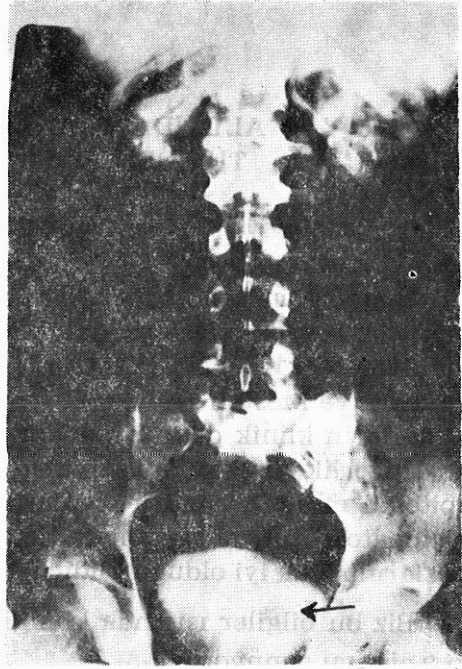
2. OLGU : 18 yaşında erkek hasta ağrısız, makroskopik hematüri episodunu tanımlamakta idi. İVP de mesane sol yan duvarda dolma defekti görüldü (Resim 2). Sistoskopide sol yan duvarda 3x2 cm lik saplı,

* A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

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



Resim 1 : İVP nin sistogram fazında mesane sol yan duvarında dolma defekti görülüyor.



Resim 2 : 2. olgumuza ait dolma defekti, mesane sol yan duvarında görülüyor.

papiller, tümöral oluşum görüldü. Biopsi materyali Transizyonel Hücreli Kanser (Grade I) olarak değerlendirildi. Transüretal rezeksiyon uygulanan hastanın rezeksiyon materyalinin histopatolojik değerlendirmesinde lamina propria invazyonu saptanmadı. Bu olgumuza da 1. olgumuza uygulanan protokolle intrakaviter immün BCG tedavisi uygulandı.

TARTIŞMA

20 yaşın altında saptanmış transizyonel hücreli mesane tümörlerinin büyük bir kısmı 10 - 20 yaş arasındadır. Mostofi ve Javadpour 40 olgunun 18 inde ortalama günde 1.5 paket sigara içme öyküsü saptadılar. Semptomların ortaya çıkması ile sigaraya başlama zamanı arasında geçen süre ortalama 3.7 yıl idi (3). Bizim olgularımızda sigara içmeye ve diğer risk faktörlerine ait anamnez yoktu.

Olgularımızda literatürdeki olguların çok büyük bir kısmında olduğu gibi ilk ve tek belirti makroskopik hematüriydi. İki olgumuzda ilk hematürilerinde yaşları nedeniyle tümör yönünden değerlendirilmemişlerdi.

Her iki olguda da tümör papiller, saplı ve tek odaklı idi. Yine her iki olguda tümör mukozada sınırlı idi.

10 - 20 yaş arası tümörlerde nüks oranı % 2.6 - 5 arasında değişmektedir (3,7). 10 yaş altı tümörlerde yalnızca 1 olgunun rekürren olduğu bildirilmiştir (4).

20 yaş altı epitelial mesane tümörlerinde görüş birliğine varılmış bir takip protokolü yoktur. Düşük nüks olasılığı ve nonagresif seyri nedeniyle semptomlar ortaya çıkmadıkça sistoskopi yapılmaması gerektiği ileri sürülmüştür (1). İdrar sitolojileri ile izlenmesi gerektiği ancak idrar sitolojisinin pozitif olduğu durumlarda veya semptomlar ortaya çıktığında sistoskopi yapılması gerektiği bir başka çalışmada belirtilmiştir (5). Fitzpatrick ve Reda ise 30 yaş altındaki tümörlerin benign olduklarını bildirmelerine rağmen, yaşa bakılmaksızın hastaların yakın takibinin gerektiğini rapor etmişlerdir. Bu seride 15 - 30 yaş grubunda nüks oranı % 8 olarak bildirilmiştir (2).

Nüks göstermeyen olgularda transüretal rezeksiyonu takiben intrakaviter tedavi yapıldığına ait bilgi yoktur. Ancak biz İmmün BCG nin kolay tolere edilebilen ve başarısı yüksek bir intrakaviter tedavi ajanı olması nedeniyle iki olgumuza da uyguladık. Hastaları ileri yaş grupları için uyguladığımız takip protokolü çerçevesinde endoskopik kontrollere çağırdık.

20 yaş altında çok seyrek görülmesine rağmen bu yaş grubundaki hematüriler tümör açısından değerlendirilmeli, İVP si normal olarak değerlendirilen olgularda sistoskopiden kaçınılmamalıdır.

Bu olgularda transüretal rezeksiyonu takiben, intrakaviter tedavi uygulamaları hakkında bir karara varabilmek için çok sayıda hastada uzun süreli takiplere gerek vardır.

ÖZET

Epitelial mesane tümörleri 20 yaş altında seyrek görülür. Yaşamın ilk iki dekadında görülen transizyonel hücreli mesane tümörleri ileri yaş gruplarına göre çok az agresiftir. Düşük grade ve stajeleri nedeniyle çok iyi bir prognoza sahiptir. Biz yirmi yaşın altındaki iki transizyonel hücreli mesane tümörü olgusunu sunuyoruz.

SUMMARY

Transitional Cell Carcinoma Of Bladder In First Two Decades Of Life (Two Cases Report)

Epitelial bladder carcinoma is an unusual event in patients under twenty years old. Transitional cell carcinoma of the bladder is a less aggressive disease in patients who are in first two decades of their lives than in older patients. These tumors are low grade in general and are associated with favorable prognosis. We have confronted two cases transitional bladder carcinoma in two patients younger than twenty years old.

KAYNAKLAR

1. Benson RC Jr Tomera KM Kelalis PP : Transitional cell carcinoma of the bladder in children and adolescents, J Urol. 130 : 543, 1983.
2. Fitzpatrick JM Reda M : Bladder carcinoma in patients 40 years old or less J Urol. 135 : 53, 1986.
3. Javadpour N Mostofi FK : Primary epithelial tumors of the bladder in the first two decades of life. J Urol. 101 : 706, 1969.
4. Li R Kim K Brendler H : Multiple and recurrent epithelial tumors of the bladder ni a child. J Urol. 108 : 644, 1972.
5. Modgar I Goldwasser B Nativ O et al : Long trem follow up of patients less than 30 years old with transitional cell carcinoma of bladder. J Urol. 139 : 933, 1988.
6. McCarty JP Gavrell GJ LeBlanc GA : Transitional cell carcinoma of bladder in patients under thirty years of age. Urology. 13 : 487, 1979.
7. McGuire EJ Weiss RM Baskin AM : Neoplasms of transitional cell origin in first twenty years of life. Urology. 1 : 57, 1973.

ÇİZGİLİ KASIN İNFİLTRATİF LİPOMATÖZ TÜMÖRLERİ : LİPOMA, ANGIOİPOMA.

E. Demet Töral*

Özden Tulunay**

Benign yağ dokusu tümörlerinin bazıları çok nadirdir. Muhtemelen buna da bağlı olmak üzere, isimlendirilmesinde anlaşmazlıklar vardır. Bunlar içinde özellikle «çizgili kasın infiltratif angioliipomu» bulunmaktadır. Çizgili kasın hemangiomu olarak da bilinen bu tümörü ifade etmek üzere ayrıca çok çeşitli isimlerin kullanıldığı görülmektedir (2,4). Çizgili kasın hemangiomu, sellüler hemangiom, benign hemangioendotelyom, juvenil hemangiom, angiofibrölipom, angioliipomatöz malformasyon bunlardan birkaçıdır. Çizgili kasın infiltratif angioliipomu (2,3,4), antitenin hemen bütün varyantlarını içeren bir terim olmaktadır. Antitenin görünüm ve rekürrens oranı gibi özellikleri yönünden mevcut farklarını da ifade edebilen üç tipe ayrılabildiği görülmektedir; «Küçük damarlı», «Büyük damarlı», «Mikst» tipler olmak üzere...

Çizgili kası infiltre eden bir Angioliipom vakası nedeniyle, Ana Bilim Dalımızda tesbit edilen diğer benzer vakalar da incelenerek antitenin nadirliği, biyolojik davranış ve klinik özellikleri göz önüne alınarak yayınlanmaları uygun görülmüştür.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD'da 1979 - 1988 yılları arasında görülen iki çizgili kasa infiltre lipom ve 4 çizgili kasa infiltre angioliipom vakası yeniden incelenerek değerlendirilmiştir. Vakaların H.E. ile boyalı preparatları incelenmiş, yeni kesitlere Mas-

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

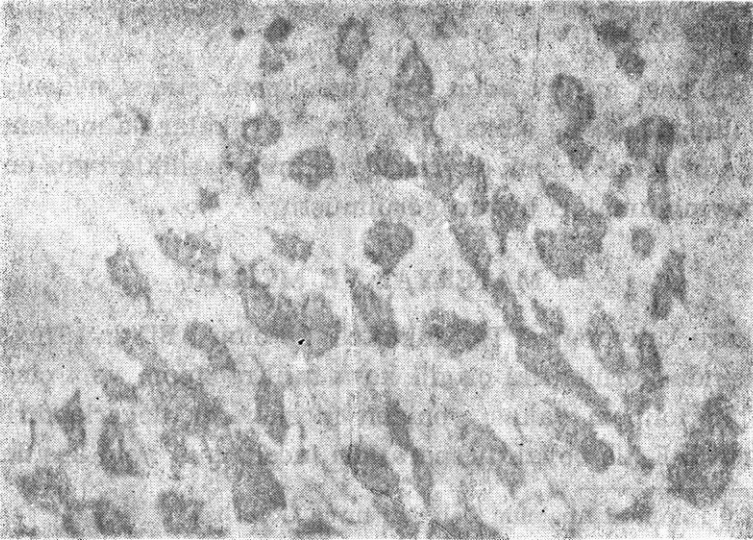
** A. Ü. Tıp Fakültesi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

son'un Trikróm, Wilder'in Retikülin-Gümüşleme yöntemleri uygulanmıştır. Vakaların klinik bilgileri mevcut kaynaklardan değerlendirilmiş ve Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo 1 : 6 İnfiltratif Lipomatöz Tümör Vakasında Klinik ve Patolojik Özellikler.

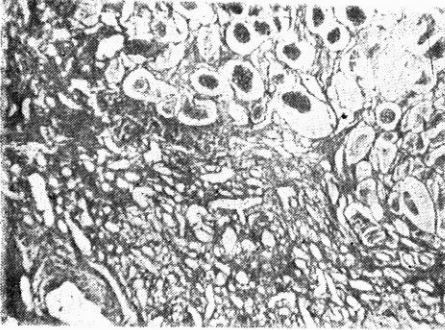
Cinsiyet	Yaş	Lokalizasyon	Boyut	Nüks	Tanı
K	40	Sağ kol	5x3x2 (cm)	—	Kasa İnfiltratif Lipoma
K	50	Sol kol	4x3x2	—	Kasa İnfiltratif Lipoma
K	25	—	8x5,5x3	—	Kasa İnf. Hemangioma
K	32	Sağ el	1,5x1x0,5	—	Kasa İnf. Hemangioma
E	34	Karın duvarı	6x6x5	—	Kasa İnf. Angiolipoma
K	20	Çene altı	4x3x2	—	Kasa İnf. Angiolipoma

Mikroskopik özelliklerin değerlendirilmesinde kullanılan kriterlere göre, infiltratif lipomada birbirinden ayrılmış kas lifleri arasına yerleşmiş olgun yağ dokusunun bulunduğu görülmüştür (Şekil 1). Bunlarda lipoblastik proliferasyon, mikroid dejenerasyon, pleomorfik yapı, atipi gibi özellikler bulunmamaktadır. İnfiltratif angiolipomada ise, çizgili kas fibrilleri arasında yağ dokusundan başka proliferen damar yapılarının da bulunduğu görülmektedir. Damarların yer yer fibröz doku içine yerleşmiş olarak ve kasla infiltratif komşuluk yapacak şekilde bir arada oluşu izlenmektedir (Şekil 2). Mevcut da-

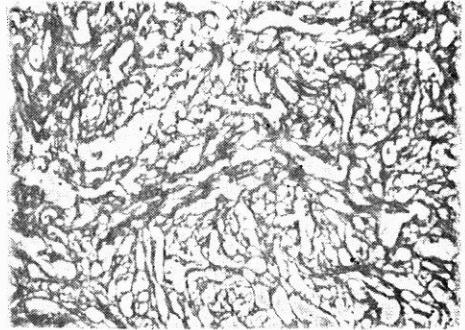


Şekil 1 : Kas fibrillerini tek tek ayırarak arasına yerleşen olgun yağ dokusu. H.E. (100 X).

mar yapılarının boyutlarına göre tiplendirmeleri de yapılmıştır (1, 2,4). Damar komponentinin küçük damarlardan meydana gelişinde «küçük damarlı (Şekil 3)», daha çok kavernöz damarlardan meydana gelişinde «büyük damarlı», her ikisini de içerdiğinde «mikst» olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 2 : Kas fibrilleri etrafını çevreleyen olgun yağ dokusu alanları ile, infiltratif sınırlar içeren vasküler komponent. Masson'un Trikrom Boyası (100 X).



Şekil 3 : Angiomatöz komponentin retiküler fibrillerden oluşan sınırlarının ortaya konması ile, küçük damarlı bir İnfiltrate Angiolipomda, damar duvarlarındaki zengin retiküler fibrin görünüm. Wilder'in Retikülün Boyası (100 X).

BULGULAR

Vakaların infiltratif lipom, infiltratif angiolipom, infiltratif hemangiom tanıları aldığı görülmüş ve kullandığımız sınıflamaya göre (1,2,4), aynı başlık altında toplanmışlardır. Tablo I'de görüldüğü gibi iki infiltrate lipom vakası ekstremitelerde ve 4. dekaddan sonradır. 4 - 5 cm boyut gösteren bu tümörlerde nüks olarak değerlendirilebilecek müteakip materyal bulunmamaktadır. İnfiltrate angiolipom vakaları ise 20 - 34 yaşta görülmüş, lokalizasyonları tipik olmamakla birlikte ekstremitelerde tesbit edilmiştir. Yine infiltrate angiolipomalarda baş, boyun ve karın duvarında da gelişme görülmüştür. Boyutları 1,5 - 8 cm arasında bulunmuş, sadece biri erkekte gelişmiştir. Hematoksilin Eozin boyalı kesitlerde olduğu gibi yer yer kollajenize doku içinde yer alan damarların mevcudiyeti özel boyalarda da belirgin şekilde gösterilmiştir. Alt tiplere ayrıldıklarında 1 vaka kapiller, 1 vaka kavernöz, 2 vaka ise mikst tip olarak değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Antite bilindiği takdirde tanı güçlüğü bulunmayacağı düşünüle-
bilecek olan infiltrate angioliipomanın, diffüz hemangiomatozis, angio-
sarkoma, vegetan intravasküler hemangioendotelyoma, lenfangioma,
myozitis ossifikans, liposarkoma ile karışabildiği görüldüğünden, kli-
nik özellikleri ve biyolojik davranışlarının bilinmesi önem kazanmak-
tadır. Çok sayıda vaka içeren geniş serilerdeki çalışmalar, infiltrate an-
gioliipomanın alt grupları olduğunu ve bunlarda yaş, lokalizasyon, bo-
yut, nüks sıklığı açısından farklar bulunduğunu ortaya koymuştur
(1,2). Buna göre KAPİLLER TİP, en sık 3. dekatta ve cinsiyet tercihi
göstermeksizin gelişmektedir. Ortalama 5 - 10 cm çapta, en sık göv-
dede bulunmaktadır. Bazıları oblitere olmak üzere, içerdiği çok sayı-
daki küçük damar yapılarında endotelial mitotik aktivite ve stromal
hipersellülarite gibi özellikleri de önem kazanmaktadır. İnvaziv gelişi-
me perinöral alanları tutmasıyla da karakterlidir. KAVERNÖZ TİP
ise, kapiller tipe benzer yaş ve seks özellikleri yanında daha kolay ta-
nınabilir morfolojisiyle karakterlidir. Kavernöz vasküler yapı pulsa-
til olabilmeye özelliği oluşturur. Ağrılı ve genellikle 5 cm den küçük ve
ön kolda en sıktır. Geniş damar yapılarının endoteli daha basık ve
nadir mitoz gösteren özelliktedir. Perinöral invazyon yoktur. Yağ do-
kusunu kapiller tipten daha fazla miktarda içerir. Beraberinde kemik
ve düz kas dokusu da içerebilmektedir. Trombüs, hemosiderin, yoğun
lenfosit içerebildiği ve buna bağlı mezenkimoma tanısı alabildiği tes-
bit edilmektedir. MİKST TİP, diğerlerine benzer yaş ve seks özellikleri
yanında, kavernöz tip gibi daha küçük ve en sık gövde, ön kol yerleş-
imlidir. Histopatolojik yapı ara formda olup, stromal mikzoid değişik-
likler gösterebilmektedir.

İnfiltrate Angioliipoma vakalarımızda, sayının azlığı göz önünde tu-
tulum şartıyla belirgin farklar bulunmamıştır. Kadınlarda daha sık
ve yaygın olarak ekstremite yerleşimli bulunmuşlardır. Nükslerin ek-
sizyondan sonraki birbuçuk yıllık ortalama izleme süresi için en sık
mikst tipte (% 28), sonra sırasıyla kapiller (% 19) ve kavernöz tipte
(% 9) geliştiği bildirilmiştir (1). Yetersiz eksizyon ve lipomatö doku-
da proliferasyonun devam edişi nüksten sorumlu görülmektedir (3).
Vakalarımızdaki nüks, tekrar baş vuruşu olanlardan çıkartılmaya
çalışılmıştır. Ancak bir vakada üçüncü nüks tesbiti mümkün olabil-
miş, diğerlerinde bu konu aydınlanamamıştır. Nüks görülmediğini
söylemek söz konusu olabileceği gibi, bir başka merkeze müracaat
ihtimali de göz önünde tutulmalıdır.

Vakaların tedavisi geniş eksizyondan ibaret olup, daha radikal ve kombine tedaviler gerektiren antitelerden ayırımı bu bakımdan önem kazanmaktadır.

Bazı kasa infiltrate lipomların klinik de, liposarkom olarak düşünül-
düğüne rastlanmaktadır. Ancak bu antitenin hiç malign değişim gös-
termediği (3) göz önüne tutulmalıdır. Önceleri derin yerleşimli lipom-
ların çizgili kasa invazyon ve nüks gösterdiklerinden söz edildiği «int-
ramuskuller» lipom olarak isimlendirildikleri görülmektedir (3). İlk
kez Hoffman (1941), lipomların infiltrate karakterinden bahsederek, in-
filtrate lipom terimini kullanmıştır (3). Önceleri aynı lezyonları tarif
için kullanılmış olan hemartoma, mezansimoma, arterio-venöz fistül
gibi terimlerin ilişkisiz bazı antitelerle de bir benzerlik kurması ba-
kımından hatalı olduğu görülmektedir (2). Çizgili kasın hemangiому
olgularında, az da olsa yağ dokusu bulunduğu düşüncesiyle, bunun
infiltrate angiolipomayla aynı lezyon olarak kabul edilmesi gerektiği
sonucuna varılmıştır (2).

ÖZET

Anabilim Dalımızda 1979 - (Ağustos) 1988 yılları arasında tanı alan
6 Kasa İnfiltrate Lipom ve Angiolipom vakası incelenmiştir ve histopa-
tolojik özellikleri, biyolojik davranışları ile ilgili bilgiler vakalardaki
bulgular eşliğinde tartışılmıştır. Benign histolojik özellikler taşıma-
larına karşın, lokal invazyon gösterme ve nüks etme özelliği olan
benign yumuşak doku tümörleri olarak önemli bulunmuş ve literatür
bilgileri eşliğinde yeniden incelenmişlerdir.

SUMMARY

Infiltrating Lipomatous Tumors Of Skeletal Muscle : Lipoma, Angiolipoma

Six cases of lipomatous tumors, namely lipoma and angiolipoma,
infiltrating skeletal muscle, diagnosed in the Department of Pathology
between the years 1979 - 1988 have been reevaluated. Histopathologi-
cal characteristics and biological behavior of these tumors have been

discussed regarding the properties of our cases. Despite the benign histological features of these soft tissue neoplasms, they are thought to be significant as they have a tendency for local invasion and recurrence. The entities have been discussed under the light of the literature.

KAYNAKLAR

1. Allen PW Enzinger FM : Hemangioma of skeletal muscle : An analysis of 89 cases. *Cancer* 29 : 8-29, 1972.
2. Allen PW Tumors and Proliferation of Adipose Tissue. 1981, Masson Publication, U.S.A. Inc., N.Y., page : 41-53.
3. Dionne GP, Seemayer TA : Infiltrating lipomas and angioliomas revisited. *Cancer* 33 : 732-738, 1974.
4. Enzinger FM Weiss SW. *Soft Tissue Tumors*. 1983, The C.V. Mosby Company, St. Louis, page : 223-405.
5. Salyer WR Salyer DC : Intravascular angiomatosis : Development and distinction from angiosarcoma. *Cancer* 36 : 995-1001, 1975.

GEÇİCİ Q DALGALARI VE MİYOKARD ÖRSELENMESİ (MYOCARDIAL STUNNING) (1 OLGU NEDENİYLE)

Erdem Diker*

Kenan Ömürlü**

Sevim Güllü*

Uzun süreli ve şiddetli iskemi her zaman miyokard nekrozu ile sonuçlanmaz, fakat miyokarda reversibl fonksiyonel, metabolik ve ultrastrüktürel değişikliklere neden olabilir (1,2). Koroner reperfüzyon sağlandıktan sonra etkilenmiş bölgede kontraktilitenin normale dönmesi, iskeminin şiddeti ile bağlantılı olmak üzere saatler, günler veya haftalar sürebilir (1,2). Şiddetli iskemi diğer fonksiyonel anormalliklerle beraber miyokardın elektriksel olarak inert olmasına yol açabilir. Miyokard örselenmesi (Myocardial stunning) denen bu olay sonucu oluşan elektromotif güçlerin geçici kaybı, geçici Q dalgalarının oluşumuna neden olur. Bu durumda mekanik örselenme gibi saatler veya günler sürebilir. Bashaur ve arkadaşları bu fenomene elektriksel örselenme (electrical stunning) adını vermişlerdir (3). Miyokard örselenmesi oldukça sık görülen bir olay olmasına karşın, elektriksel örselenme seyrekdir.

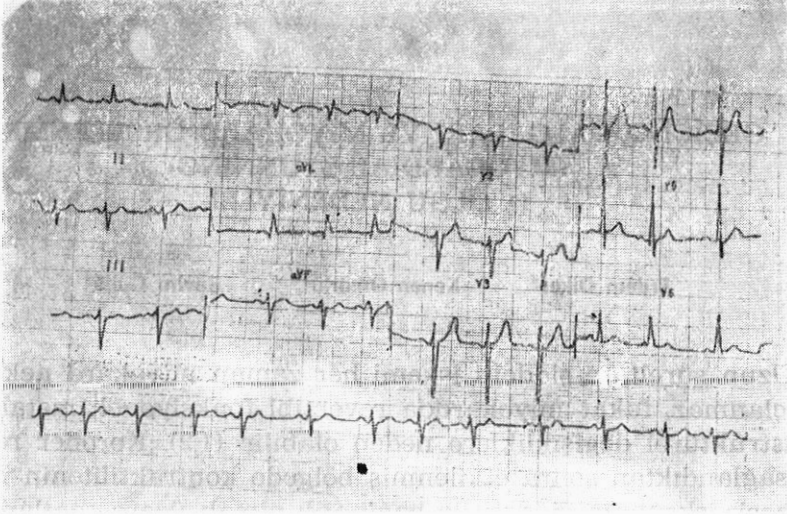
Biz burada geçici Q dalgaları olan bir vak'a nedeniyle örselenmiş miyokard kavramını gözden geçirmek istedik.

VAK'A TAKDİMİ

İS (Protokol no : 292633). 65 yaşında erkek hasta. Hikayesinde idrar şikayetleri ve son bir yıldır eforla gelen hafif nefes darlığı dışında özellik yok. Hasta Üroloji kliniğine benign prostat hipertrofisi nedeniyle, opere edilmek amacıyla yatırılmış. Operasyon öncesi istirahat EKG'si sinüzal aritmi ve sol aks deviasyonu dışında normaldi. (Frontal planda aks - 50 derece) (Şekil 1). Genel anestezi altında operasyo-

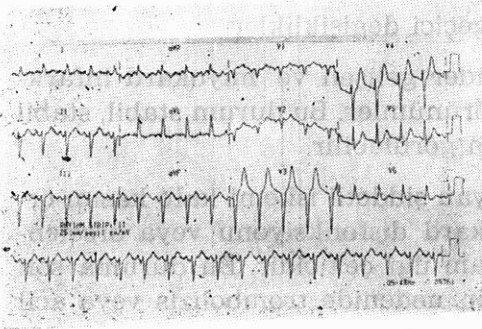
* A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** A. Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bilim Dalı Doçenti.

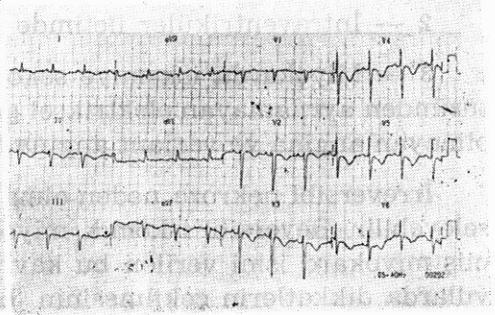


Şekil 1 : Sinüzal ritim. Sinüzal aritmi var. Hız yaklaşık 90/dak. PR : 0,16 sn, QRS : 0,08 sn, QT : 0,38 sn, frontal planda aks - 50 derece.

na alınan hastanın operasyon sırasında çekilen EKG'sinde, V_{1-3} 'de Q dalgaları, ST yükseklığı ve V_{3-4} 'de T sivriligi ortaya çıkması nedeniyle akut anteroseptal miyokard infarktüsü tanısıyla Koroner Bakım Ünitesine yatırıldı. Bu sırada göğüs ağrısı olup olmadığı ortaya çıktığında hasta genel anestezi altında olduğundan öğrenilemedi. Koroner Bakım Ünitesinde yapılan ilk değerlendirmede KB : 80/60 mmHg, nabız : 110/dak. idi, sol akciğer bazalinde tek tük ral ve S_4 dışında bulgu tespit edilemedi. Hasta lidokain ile primer aritmi profilaksisine alındı. Yattığı süre içinde sık VPS dışında ritm problemi olmadı. CPK takibinde enzim düzeylerinde yükselme saptanmadı. Koroner Bakım Ünitesine yatışından 10 gün sonra yapılan EKO'da duvar hareket bozukluğu tespit edilemedi. Koroner Bakım Ünitesine yatışının ertesi günü çekilen EKG'de V_{1-3} 'de Q dalgalarının kaybolduğu, ST segmentinin izoelektrik hatta geldiği görüldü (Şekil 3.) Hastanın daha sonraki günlerdeki takibinde göğüs ağrısı problemi ve V_{4-6} 'daki T negatifliği dışında kalıcı EKG değişikliği olmadı.



Şekil 2 : Sinüzal ritm Sinüzal takikardi var. Hız 110/dak. PR : 0,16 sn, QRS : 0,10 sn, QT : 0,38 sn Frontal planda aks - 75 derece. V_{1-3} 'de Q dalgaları, ST segmentinde yükselme, V_{3-4} 'de T dalgalarında sivrileşme var.



Şekil 3 : Sinüzal ritm. Hız 83/dak. PR : 0,18 sn, QRS : 0,08 sn, QT : 0,40 sn. Frontal planda aks - 75 derece. D I, D II, D III, AVF, V_{2-6} 'da T negatifliği var.

TARTIŞMA

Q dalgasının klasik oluşum teorisi 1934 yılında Wilson ve arkadaşları tarafından ortaya konulmuştur. Bu teoriye göre nekrotik bölge inerttir ve bu bölgenin üzerindeki elektrot «elektriksel pencere» nedeniyle karşı duvardaki elektriksel aktiviteyi görür (4). Daha sonraki yıllarda Q dalgasının oluşumunu açıklama konusunda vektörel prensipler ışığında köklü değişiklikler olmuştur.

Wilson ve arkadaşları daha sonra yayınladıkları bir makalede iskemi sırasında geçici Q dalgalarının oluşabildiğini belirtmişlerdir. 1964 yılında De Pasquale ve arkadaşları elektriksel sessizlik kavramını ortaya atmışlardır. Bu kavrama göre miyokarda irreversible hasar olmadan da depolarizasyon ve repolarizasyon olayı ortadan kalkabilir (4).

Koroner arter hastalıklarında geçici Q dalgaları 3 durumda görülür : (5).

1 — Akut sağ ventrikül yüklenmesi : Akut sağ ventrikül yüklenmesine neden olan faktörlerden pulmoner emboli, inferior duvar infarktüsünü taklid edebilir. Bu durumun nedeni ani sağ ventrikül dilatasyonu sonucunda kalbin longitudinal aksda saat yönünde dönmesidir. Bu durumda sağ septal yüzey ve sağ ventrikül aktivasyon vektörleri yukarıya yönelir. Akut pulmoner emboli anterior duvar infarktüsünde taklid edebilir.

2 — İnvaventriküler iletimde geçici değışiklikler.

3 — Miyokarda iskemiye sekonder gelişen ve miyokard infarktüsünden ayrılamayan elektriksel görünümle. Bu durum stabil, stabil olmayan angina ve variant anginada görülebilir.

İrreversibl nekroza neden olmayan şiddetli iskemi kalb kasını örseleyebilir. Reversibl iskemik miyokard disfonksiyonu veya örselenmiş miyokard ismi verilen bu kavram ilgi çekicidir. Bu duruma son yıllarda dikkatlerin çekilmesinin bir nedeninde trombolizis veya acil revaskülarizasyon cerrahisi ile koroner reperfüzyon sağlandıktan sonra miyokard fonksiyonunda depresyonun günlerce sürebilmesidir. Bu fenomen 40 yıl önce köpeklerde Blumgard ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Daha öncede belirtildiği gibi şiddetli miyokard iskemisi reperfüzyon sağlandıktan sonra kontraktıl fonksiyon ve diastolik kompliansda günlerce sürebilen bir bozukluğa neden olabilir. Bu disfonksiyonun altında yatan biyokimyasal ve ultrastrüktürel anormallikler gösterilmiştir. İskemik olayla ortaya çıkan sitoplazmik vakuoller, intramyofilamenter ödem, glikojen eksikliği, ATP konsantrasyonunda azalma günlerce devam eder. İntrasellüler ATP'nin tükenmesi miyokard fonksiyonlarının deprese olarak kalmasına neden olur. Fonksiyonel değışikliklere eşlik eden morfolojik değışiklikler geniş I bandları, glikojen granüllerinin deplesyonu, nükleer kromatinin kümeleşmesi ve intramyofibriller ödemdir. Şiddetli iskemi sonucunda metabolik ve ultrastrüktürel bütünlüğe bağı olan elektrofizyolojik aktivitede bozulur. Nekroz olmadan oluşan şiddetli iskemi sonucunda, miyokard hücresi ölümü olmasada elektriksel aktivite bir süre durabilir. Bu durum kendini yüzey EKG'sinde geçici Q dalgaları ile gösterir (3,6).

Her ne kadar örselenmiş miyokardda bir disfonksiyon söz konusu isede, miyokard kontraksiyon yapabilme kapasitesini korur. Köpek üzerinde yapılan bir çalışmada, örselenmiş fakat yaşayan miyokardda pozitif inotropik stimulasyon, postekstrasistolik potensiasyon veya kalsiyum infüzyonu ile kontraktilite olduğu gösterilmiştir. Örselenmiş miyokard inotropik stimulasyona cevap verdiğinden, miyokard örselenmesi hayatı tehdit eden pompa yetmezliğine neden olursa bu yöntem kullanılabilir (7).

Bizim olgumuzda ise miyokard nekrozu EKG'deki hızlı normalleşme, enzimlerde yükselme olmaması ve normal ekokardiografi bulguları ile ekarte edildi. Hipotansiyon ve miyokard iskemisine bağlı miyokard örselenmesinin olgumuzdaki geçici Q dalgalarının nedeni olduğunu düşündük. Olgu nedeniyle konuyu gözden geçirdik.

ÖZET

Miyokard nekrozuna neden olmayan şiddetli miyokard iskemisi, miyokardda iskemi ortadan kalktıktan sonra bir süre devam eden biyokimyasal, ultrastrüktürel, fonksiyonel bozukluklara neden olabilir. Bu duruma örselenmiş miyokard adı verilir. İskemi sonucu oluşan miyokard fonksiyon bozukluğu miyokard infarktüsünden ayrılmayan elektriksel görünümlere yol açabilir. Biz bu yazıda miyokard örselenmesi ve geçici Q dalgalarının oluşumunu tartıştık.

SUMMARY

Profound myocardial ischemia incapable of producing necrosis may alter myocardial biochemical processes, ultrastructure and function for variable lengths of time after the ischemic process is reversed. This condition has been called the «stunned» myocardium. Disturbance of myocardial function secondary to ischemia may produce electric manifestations indistinguishable from those of myocardial infarction. In this paper we discussed occurrence of myocardial stunning and transient Q waves.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E Kloner RA : The stunned myocardium : Prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66 : 1146, 1982.
2. Braunwald E Rutherford JD : Reversible ischemic left ventricular dysfunction. Evidence for the «hibernating myocardium» *J Am Coll Cardiol* 8 : 1467, 1986.

3. Bashour TT Kabbani SS, Brewster HP et al : Transient Q waves and reversible cardiac failure during myocardial ischemia. Electrical and mechanical stunning of the heart. *Am Heart J* 106 : 780, 1983.
4. Barold SS Falkoff MD Ong SL et al : Significance of transient electrocardiographic Q waves in coronary artery disease. *Cardiology Clinics*, W.B. Saunders Company, 1987 pp 367.
5. Barold SS Falkoff MD Ong SL et al : Significance of transient electrocardiographic Q waves in coronary artery disease. *Cardiology Clinics*. W.B. Saunders Company, 1987 pp 368.
6. Mathias P Kerin NZ Blevins RD et al : Coronary vasospasm as a cause of stunned myocardium. *Am Heart J* 113 : 383, 1987.
7. Patel B Kloner AR Przyklenk K et al : Postischemic myocardial «stunning» : A clinically relevant phenomenon (Editorial) *Ann Intern Med* 108 : 626, 1988.

KONGENİTAL ANTERİOR DİAFRAGMA HERNİSİ (Morgagni Hernisi - Bir Olgu Nedeniyle)

Uğur Bengisun*

Erhan Erdem*

Attila Törüner**

1769'da Morgagni tarafından tarif edilen ve kongenital anterior diafragmatik defektten ortaya çıkan Morgagni hernisi, kongenital diafragma hernilerinin en nadir görülen formudur. Buna anterior herni, parasternal herni, retrosternal herni adları da verilir. (1) Morgagni hernisi, genellikle ileri yaşlarda gastrointestinal yakınmalar için yapılan genel incelemeler sırasında çekilen toraks grafileri ile ortaya çıkar. (5)

Bu makalede, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ana Bilim Dalında Morgagni hernisi nedeniyle ameliyat edilen 60 yaşındaki bir hasta sunulurken, konuyla ilgili literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

A.K. (Prot. No. 375068), 60 yaşındaki kadın hasta, bulantı, kusma karın ağrıları ve hareketle gelen nefes darlığı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Son birbuçuk yıldır yakınmaları artmış, bazen günde 3-4 kez safralı kusma, kusmayla birlikte kolik tarzında karın ağrısı tarif etmekteydi. Anamnezinde diafragmatik rüptüre neden olabilecek torasik veya abdominal travma yoktu.

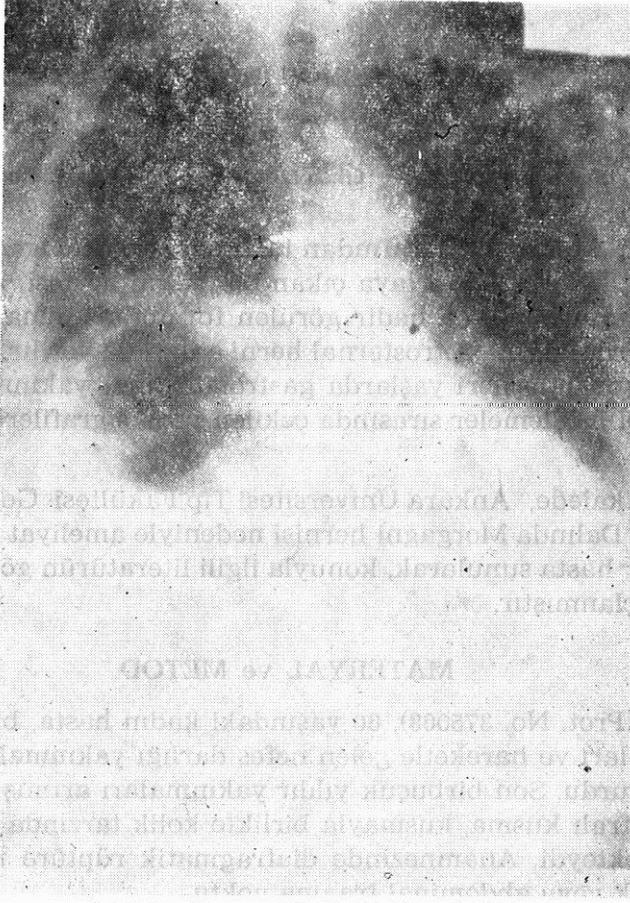
Fizik muayenesinde, hasta düşkün görünümde, şuur açık, koopere, kan basıncı 130/80 mm. Hg., Nabız 84/dk., deri turgor-tonusu azalmış, karın muayenesi normal, toraks muayenesinde sağ bazalde solunum sesleri alınmıyor, diğer sistemlerde patolojik bulgu yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde, hemoglobin % 74 - 11.95 gr., hematokrit % 36, lökosit 8600, kan üre azotu 34 mg/dl., kreatinin 1.5 mg/dl., kan şekeri 93 mg/dl., alkalin fosfataz 75 Ü., SGOT : 53 U, SGPT : 32 U. idrar tahlili : normal, elektrokardiografi normal bulundu.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Araştırma Görevlisi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Öğretim Üyesi

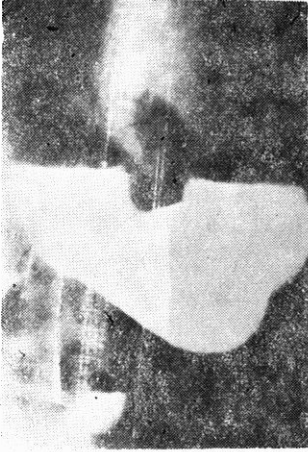
Ösefagogastroskopi normal, Posteroanterior akciğer grafisinde, sağ diafragma üzerinde içi gaz dolu kitle (Şekil 1), mide-duodenum



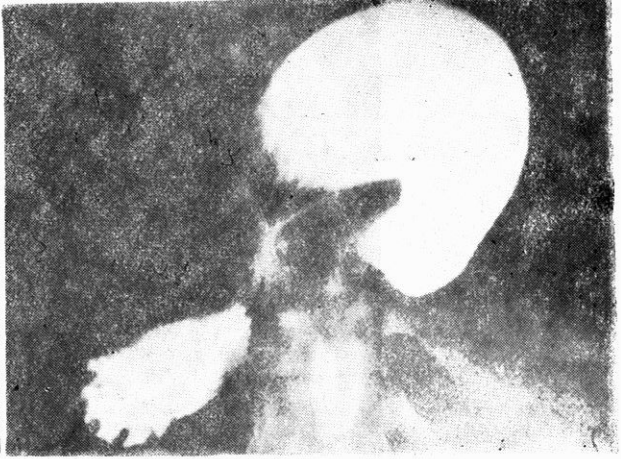
Şekil 1 : Preoperatif PA Akciğer Grafisi

grafisinde, mide organoaksiyel rotasyon halinde, lavmanlı kolon grafisinde transvers kolonun tümü ile sağ diafragmanın üzerinde olduğu tesbit edildi (Şekil (2,3,4,5)).

Hasta bu bulgularla kongenital diafragma hermisi tanısı ile üç gün süreyle ameliyata hazırlandı. Sıvı replasmanı ile üre, kreatinin değerleri aşağı çekildi, hastanın turgor-tonusu düzeltildi. Daha sonra ameliyata alınan hastaya, genel anestezi altında göbük üstü median laparotomi uygulandı. Karına girildiğinde, orta hattın sağında diafragmada 6x6 cm.lik bir defekt olduğu ve bu defektten karın içi organ-



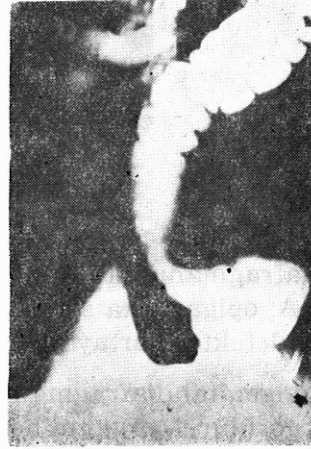
Şekil : 2



Şekil : 3



Şekil : 4



Şekil : 5

ların toraksa geçtiği gözlemlendi. Toraksa girmiş olan omentum, transvers kolon ve mide redükte edildi, fıtık kesesi çıkarıldı ve sağ 8. interkostal aralıktan bir toraks tüpü yerleştirilerek defekt «O» numara ipeklerle «U» sütürleri konarak onarıldı. Daha sonra karın anatomik planda kapatıldı. Postoperatif 3. gün kontrol grafisi ile toraks tüpü çekildi ve 10. gün şifa ile hasta taburcu edildi (Şekil 6,7).

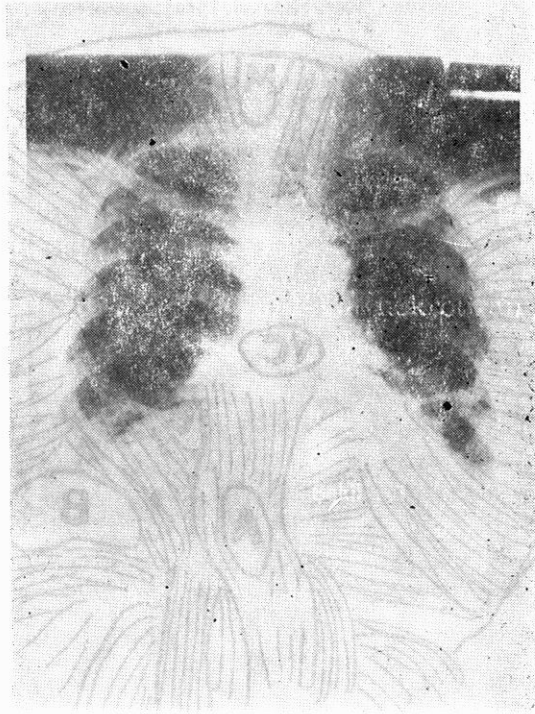


Şekil 6 : Operatif Fotoğraf.

TARTIŞMA

Diafragmanın sternal ve kostal bölümleri arasındaki Larrey aralığını, A. epigastrika superior ve yağ doldurur. Morgagni hernisi buradaki defektten ortaya çıkar (Şekil 8) (3,5).

Kongenital diafragma hernileri 2000 - 5000 canlı doğumda bir oranında görülür. Morgagni hernisi ise bunların en nadiridir ve tüm kongenital hernilerin % 1 - 6'sını oluşturur. % 90 oranında sağda, % 7 - 8 bilateral, % 2 - 3 solda görülür (2,3). Sayder'in 77 kongenital diafragma hernisinden oluşan serisinde bir olgu, Baran'ın 134 kongenital diafragma hernisinden oluşan serisinde 8 olgu, Thomas'ın 142 kongenital diafragma hernisinden oluşan serisinde 8 olgu, Simon'un 253 kongenital diafragma hernisinden oluşan serisinde 9 olgu, Mishalany'nin 120 kongenital diafragma hernisinden oluşan serisinde ise 4 olgu Morgagni hernisidir (1,4,6,7,8).



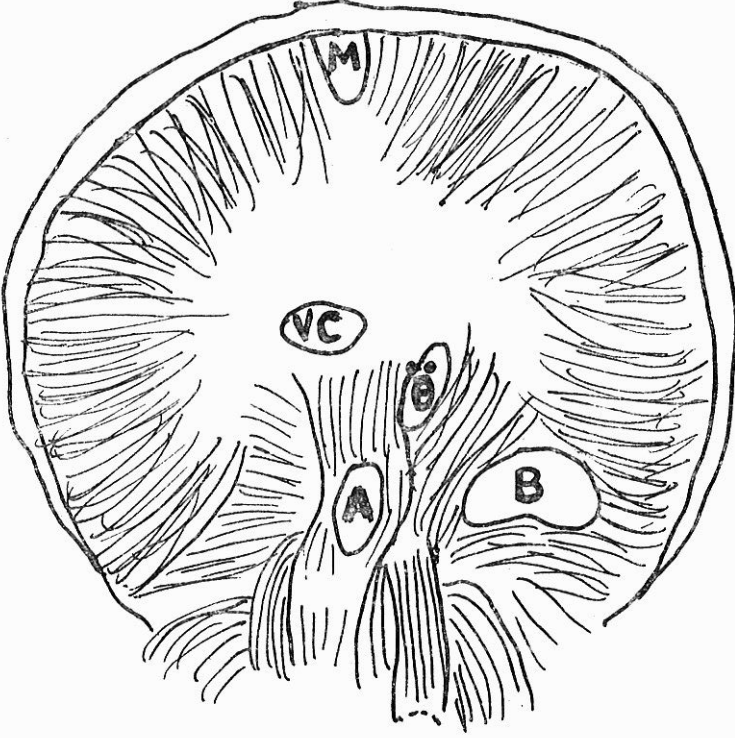
Şekil 7 : Postoperatif PA Akciğer Grafisi.

Kesin etiyolojik faktör bilinmemekle birlikte, diafragmanın hatalı embriyolojik gelişiminden oluştuğu düşünülmektedir (1,3,7).

Gerçek membranöz fıtık kesesi olguların yarısından çoğunda vardır. Fıtık içeriğini en sık omentum ve kolon oluşturur. Daha nadir olarak mide, karaciğer, ince barsaklar ve dalak da bulunabilir (2,8).

En sık tesbit edilen belirti ve bulgular solunum ve gastrointestinal sistem ile ilgilidir. Neonatal dönemde akut solunum güçlüğü saptanırken adult olguların çoğu asemptomatiktir. Rutin incelemelerin bir parçası olarak çekilen toraks grafisinde kardiofrenik açıda iyi sınırlı, yuvarlak kenarlı bir gölgenin varlığı ile tanı konur. Bu olguların yan toraks grafilerinde anterior perikardiofrenik açıda aynı gölge saptanır. Baryumlu mide-duodenum ve lavmanlı kolon grafileri tanıyı kesinleştirir (1,2,3,5,8).

Ayrıcı tanı da primer akciğer hastalığı, plevral effüzyon, perikardial kist, timoma, lenfoma, teratoma, intratorasik guatr, ösefageal hiatal herniler düşünülmelidir (1,8).



Şekil 8 : Diafragmanın Görünüşü

- A = Aortik hiatus
 Ö = Özofageal hiatus
 VC = Vena Caval hiatus
 M = Morgagni hernisi
 B = Bochdalek hernisi

Morgagni hernili olguların tümü, fıtık içeriğinin strangulasyonu veya inkarserasyonu riskinden dolayı tanı konar konmaz cerrahi olarak tedavi edilmelidir (1,8). Cerrahi girişim torakal veya abdominal yolla uygulanabilir. Ancak abdominal yol, bilateral hernilere girişim olanağı sağlaması ve fıtık içeriğini oluşturan organların normal anatomik pozisyonlarına yerleştirilmesini sağlaması nedeniyle tercih edilir (1). Fıtık içeriğinin redükte edilmesinden sonra fıtık kesesi çıkarılmalı ve defekt absorbe olmayan dikiş materyali ile onarılmalıdır (1, 2,8).

Bildirilen olgu, ileri yaşa kadar asemptomatik kalmış ve çok nadir olarak rastlanılan bir kongenital diafragma hernisidir. Hastanın 50 yaşına kadar hiçbir şikayeti olmaması, bundan sonra yakınmalarının başlaması, gastrointestinal belirtilerin ön planda bulunması, defektin sağda olması, fıtık kesesi içinde omentum ve kolonun bulunması literatürle uyumlu bulunmuştur. Yalnız bu olgu da kese içinde mide de bulunuyordu ve son zamanlarda ortaya çıkan şiddetli gastrointestinal belirtilerin, midenin kolon tarafından çekilerek toraksa geçmesi sonucu başladığı düşünüldü.

ÖZET

Yazıda, ileri yaşa kadar asemptomatik kalmış, kongenital diafragma hernili bir olgu sunulmuştur. Morgagni fıtığı olarak bilinen bu durum diafragma'nın sternal ve kostal bölümleri arasındaki Larrey aralığındaki defektten kaynaklanır ve özellikle omentum ve kolon olmak üzere karın içi organlarının, bu defektten toraksa geçmesi ile karakterlidir. Neonatal dönemde solunum güçlüğüne neden olabilirken, sıklıkla ileri yaşlara kadar asemptomatik kalır. İleri yaşlarda gastrointestinal yakınmalar görülebilir. Tanıda posteroanterior akciğer grafisi önemlidir ve tanı konduğu anda, tercihan abdominal girişimle cerrahi olarak tedavi edilmelidir.

SUMMARY

(«Congenital Anterior Diaphragmatic Hernia»)

A congenital anterior diaphragmatic hernia which had no symptoms since older age is presented. This is known as Morgagni hernia. The defect is at Larrey distance which is between sternal and costal parts of diaphragma and it is characterized as passing of the intraabdominal organs (especially omentum and colons) into the thorax. Ratherly it is asemptomatic as rarely there is pulmoner distress in neonatal perior. The most valuable clinical investigation in diagnosis is direct posteroanterior thoracal radiography and it must be treated surgically which preferably by abdominal approach.

KAYNAKLAR

1. Baran EM Houston HE Lynn HB : Foramen of Morgagni hernias in children. *Surgery* 62 : 1073, 1967.
2. Comer TP Claget OT : Surgical treatment of hernia of the foramen of Morgagni. *J Thorac Cardiovasc Surg* 52 : 461, 1966.
2. Cullen ML Klein MD Philippart AI : Congenital diaphragmatic hernia. *Surg Clin North Am* 65 : 1115, 1985.
4. Mishalany HG Nakada K Woolley MM : Congenital diaphragmatic hernias. Eleven years experience. *Arch Surg* 114 : 1118, 1979.
5. Nyhus LN Baker RJ : *Mastery of Surgery*. Edition, Little Brown and Company Boston 1984, pp. 380
3. Simson JNL Eckstein HB : Congenital diaphragmatic hernia : a 20 year experience. *Br J Surg* 72 : 733, 1985.
7. Snyder WA Greaney EM : Congenital diaphragmatic hernia : 77 consecutive cases. *Surgery* 57 : 576, 1965.
8. Thomas CG Chilverow NR : Herniation through the foramen of Morgagni in children. *Br J Surg* 64 :215, 1977.

SEYREK GÖRÜLEN BİR OVER TÜMÖRÜ : ARRHENOBLASTOM (Bir olgu nedeniyle)

Fulya Dökmeci**

İlkan Dünder**

Sevgi Tezcan*

Arrhenoblastomlar (Androblastomalar, Sertoli - Leydig hücreli tümör) seyrek ve tüm over neoplazmalarının % 0.2'sini içerir (11). Bu tümörlerin büyük çoğunluğu iyi seyirlidir. Ancak malignite potansiyeli, nüksler ve metastazlarla kanıtlanmış olarak % 3.4'den % 34'e kadar değişen oranlarda rapor edilmiştir (5,7,10). Hormon salgılamayanları bulunduğu gibi, androjen salgılayarak virilizan etki gösterenlere, hatta östrojenik sendroma yol açanlarına da rastlanmıştır. En sık olarak genç kadınlarda virilizan semptomlar ile ortaya çıkmaktadır. Çok küçük hacimlerden 20 - 30 cm çapa varan büyüklüklere kadar değişebilir. Lobüle, solid, kistik olabilmekte ve kesitlerde gri-beyaz-sarı renklerde görülebilmektedir. Kanama ve nekroz sahaları bulunabilir. Histolojik olarak tübüler, intermedier ve sarkomatöz tipleri vardır.

Tübüler tip tübülüslerden meydana gelmiştir. Tübülüsleri kübikten silindiriğe kadar değişen hücreler döşer. Bunlar belirgin sertoli hücre karakterine sahip değildir.

İntermedier tip en sık rastlanan tiptir. Hücreler kordonlar yaparlar. Aralarında leydig hücreleri bulunur.

Sarkomatöz yada atipik tip en az diferansiye olanıdır. İğ hücrelerinin oluşturduğu trabekülalar arasında gevşek bir mikzoid stroma bulunur.

* A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** A. Ü. Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Araştır Görevlisi

İyi diferansiye tümörlerin, yani tübüler tipin % 50'ye yakın bir kısmı, intermedierlerin 3/4'ü ve sarkomatöz olanların da hepsi androjeniktir. Çocuklardaki sertoli hücreli tümörler östrojeniktir ve erken puberteye neden olabilir (2).

Bu tümörler genç kadınlarda görüldüğünden ve % 5'den az olguda bilateral bulunduğundan, çocuk arzu eden hastalarda konservatif operasyon yeterlidir. Aynı taraf overe invazyon bulguları olmadığında düşük malignite potansiyeli içerdikleri düşünülmektedir (8).

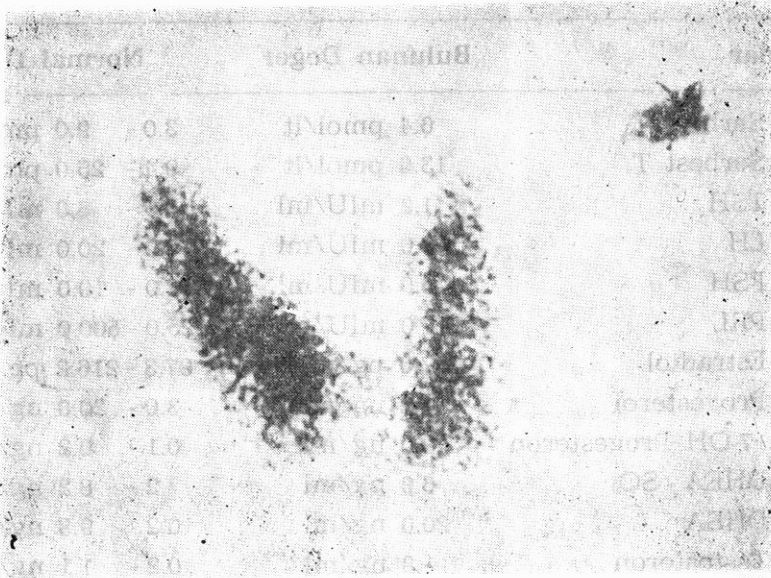
VAK'A TAKDİMİ

Ankara doğumlu, 28 yaşında, iki çocuklu, 2202 Protokol No.lu, İ.H. isimli hasta Ağustos 1989 tarihinde son altı aydır amenore, bel, kasık ağrısı, vaginal akıntı şikayetleri ile polikliniğimize başvurdu. İkisi, miadında canlı vaginal doğum, birisi spontan abortus ile sonuçlanan üç gebeliği mevcut idi. Altı ay öncesine değin son bir yıldır rahim içi araç yöntemi ile gebelikten korunuyordu. Soy geçmişinde belirgin bir özellik yoktu. Özgeçmişinde 19 yaşından buyana tanımladığı hipertansiyon, flushing, çarpıntı atakları mevcuttu. Ancak herhangi bir tedavi görmemişti. Sistemik muayenesinde virilizm düşündürecek bir görüntü yoktu ve (+ +) diffüz multinodüler guatr mevcuttu. Pelvik muayenede dış genital organlar, vajen ve serviks normaldi. Bimanuel vajinal muayenede uterus normal cesamet ve kıvamda, mobil, hareketleri ağrısız ve yüzeyi düzgündü. Sağ adneksiyel sahada 5x6 cm ebatlarında, düzgün yüzeyli, solid kıvamlı, mobil, ağrısız, etraf dokular ile yapışıklık göstermeyen bir kitle saptandı. Sol adneksiyel saha serbest, sol over 3x2 cm boyutlarında palpe edildi. Spekülüm muayenesinde monilial akıntı saptandı, servikal patoloji yoktu.

Rutin kan ve idrar tetkikleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon test sonuçları normaldi. Tiroid sintigrafisinde diffüz hiperplazi ve bir kısım nodüllerin hipoaktif olduğu görüldü (Şekil 1).

Anamnezde tanımladığı hipertansiyon atakları yönünden yapılan gerekli konsültasyonlarda istenen idrar kreatinin, plazma renin aktivitesi, aldosteron VMA, epinefrin ve norepinefrin gibi tetkikleri normal bulununca esansiyel hipertansiyon tanısı kondu ve «hygroton» tedavisi önerildi.

Pelvik ultrasonografide; uterus anteverte, 71x38x35 mm boyutlarında uterusun hemen sağında 63x58x53 mm boyutlarında sınırları düzensiz, içerisinde yer yer kistik alanların yer aldığı genelde hiperekojen görüntü veren kitle tesbit edildi. Duglas normaldi. Yapılan fraksiyone küretaj sonucunda sekretuar endometrium, kronik servisit tesbit edildi. Tümör işaretleyicileri ve statik hormon sonuçları Tablo I ve II'de gösterilmiştir.



Şekil 1 : Tiroid sintigrafisinde heriki lobda hipoaktif multinodüler ve diffüz hiperplazi görülmektedir.

Tablo I : Vak'anın Tümör İşaretleyicileri

	Bulunan Değer	Normal Değer
Alfa fetoprotein	4 ng/ml	0.0 - 14 ng/ml
Beta hCG	0.45 mIU/ml	0.0 - 0.75 mIU/ml
Karsinoembriyjenik antijen	0.1 ng/ml	0.0 - 4.0 ng/ml

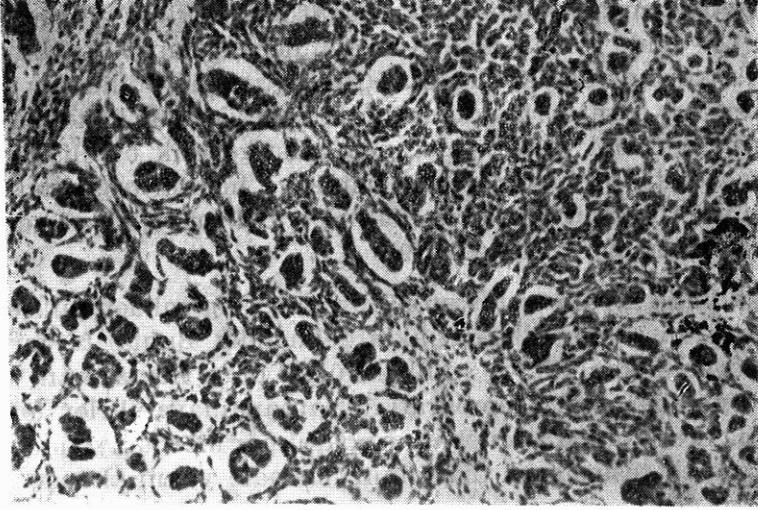
Sunulan fizik muayene ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda hastaya laparotomi uygulanmasına karar verildi. Laparotomi-

de uterus ve overler normal görünüm, büyüklük ve lokalizasyonda idi. Sağ overden kaynaklanan 6x5x3 cm boyutlarında, düzgün yüzeyli, etrafa yapışıklık göstermeyen saplı tümör tesbit edildi. Asit yoktu, omentum, karaciğer, dalak ve barsaklarda gros olarak metastatik görünümlü yoktu. Sağ ooforektomi+sol overe wedge rezeksiyon uygula-

Tablo II : Vak'anın Hormon Statikleri Değerleri

Hormonlar	Bulunan Değer	Normal Değer
Plazma Serbest T ₃	6.4 pmol/lit	3.0 - 9.0 pmol/lit
» Serbest T ₄	13.6 pmol/lit	9.4 - 25.0 pmol/lit
» TSH	1.2 mIU/ml	0.5 - 5.0 mIU/ml
» LH	8.0 mIU/ml	5.0 - 20.0 mIU/ml
» FSH	6.0 mIU/ml	2.0 - 10.0 mIU/ml
» PRL	217.0 mIU/ml	125.0 - 500.0 mIU/ml
» Estradiol	37.0 pg/ml	97.3 - 216.2 pg/ml
» Progesteron	1.2 ng/ml	3.0 - 20.0 ng/ml
» 17-OH Progesteron	3.9 ng/ml	0.1 - 0.2 ng/ml
» DHEA - SO ₄	6.0 ng/ml	3.2 - 8.2 ng/ml
» DHEA	20.0 ng/ml	0.2 - 9.8 ng/ml
» Testosteron	1.8 ng/ml	0.2 - 1.1 ng/ml
İdrarda Serbest Kortizol	105.0 mgr/gün	20.0 - 90.0 mgr/gün

nıp, dondurulmuş kesitin ivedi tetkiki istendi. Sonuç, arrhenoblastom ön tanısı şeklinde oİunca retroperitoneal lenf bezi biyopsisi yapıldı, metastaz tesbit edilemedi. Peritoneal yıkama yapılarak hastanın operasyonu tamamlandı. Postoperatif erken ve geç komplikasyon görülmedi. Daha sonra materyalin histopatolojik tanısı «Sarkomatöz tip arrhenoblastom» olarak geldi (Şekil 2). Sol overden alınan materyalde follikül kistleri dışında kayda değer histopatolojik değişiklik olmadığı rapor edildi. Radyoterapi planlanan hasta, postoperatif altıncı günde, aylık kontrollere çağırılarak taburcu edildi.



ŞEKİL 2 : Sağ overin histopatolojik incelemesinde, yuvarlak, hiperkromatik nukleuslu, ince sitoplazmalı, yer yer kötü taklit edilmiş bez taslakları yapacak şekilde, yer yer ise sarkomatöz yapıda dizilmiş hücreler ve bu hücreler arasında sıkışmış geniş eozinofilik sitoplazmalı leydig hücre gruplarından ibaret arrhenoblastom (Sertoli-Leydig Hücreli Tümör) görülmektedir.

TARTIŞMA

Arrhenoblastomlar sıklıkla, premenopozal kadınlarda görülen virilizan over tümörleridir. Postmenopozal dönemde iki kız kardeşte bulunan arrhenoblastom olguları literatürde ilk ve tektir (9). Bu olgu nedeni ile, sertolileydig hücreli tümörlerin, familial olabileceği üzerinde durulmuştur (6). Ayrıca bu iki kız kardeşten birinde graves hastalığı olduğu ve hipertansiyon nedeni ile uzun yıllardır antihipertansif ilaç kullandığı, diğerinin ise papiller folliküler tiroid karsinomu nedeni ile opere olduğu ve tiroid hormonları kullandığı bildirilmiştir. Bizim olgumuzda da 28 yaşında genç bir bayan sözkonusu olmasına rağmen, hipertansiyon mevcudiyeti ve ötiroidik, diffüz, multinodüler guvartr saptanmış olması, iddiaya dikkat çektirecek denli ilginçtir.

Bazı ailelerde virilizan ve nonvirilizan over tümörleri ile birlikte tiroid adenomları veya multinodüler guvart saptanmıştır (4,6). Bu kombinasyon pluriglandüler tümör sendromu fikrinin oluşmasına yol açmıştır (4). Embryolojik açıdan düşünülecek olursa iki tümör arasında ilişki kurmak oldukça zordur. Çünkü tiroidin, folliküler hücreleri endodermal, oysa arrhenoblastomlar mezodermal kökenlidir (12). Ancak yinede tiroid ve over arasında olası genetik bir ilişki gözardı edilemez. Çünkü bu hastalardaki klinik ve her iki organdaki histolojik görüntü, ilişkinin yeni bir multipl endokrin neoplazi sendromu olabileceğini düşündürmektedir (9).

Bir kadında serum testosteron düzeyi 1,75ng/ml'den yüksek olduğunda virilizan tümör olasılığı akla gelmelidir. Bunların büyük çoğunluğu over kökenlidir ve sıklıkla küçük olup, her zaman ultrasonografi veya bilgisayarlı tomografi ile saptanamayabilirler (9). Bizim olgumuzda ortalama 5x5 cm ebatlarında tümör mevcudiyetine rağmen hastanın gerek testosteron düzeyinin normale yakın olması, gerekse hiçbir virilizm bulgusu göstermemesi, yalnız sekonder amenore şikayeti ile başvurmuş olması ve kitlenin histopatolojik incelemesinin de sarkomatoid tip olarak değerlendirilmesi ilginç olarak yorumlanabilir.

Herhangi bir primer odaktan tonsillere metastaz çok ender görülür. 1979'dan bu yana sadece 76 olgu bildirilmiştir (1). Over orijinli tonsiller metastaz olgusu ise sadece bir tanedir. Üstelik arrhenoblastom saptanan bir olguda, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo ooferektomi operasyonunu takip eden 5 - 6 yıldan sonra görüldüğü bildirilmiştir (3). Ayrıca, primer tümörün biyopsi materyalinin malign potansiyel açıdan spesifik bir patoloji gösterdiğini bildiren hiperkromazinin, benign leydig hücreli tümörlerde de görüldüğü belirtilmiştir (13). Bu olgu sertoli-leydig hücreli tümörlerde morfolojik kriterlerin, tümör seyrinin göstergesi olarak güvenilir olmadığını ortaya koyması açısından anlamlıdır (14).

Çünkü literatürde bundan başka malign bir, leydig hücreli tümör 1962'de Stewart ve Woodard tarafından rapor edilmiştir (13).

Hastamızın çocuk arzu etmesi, vak'ada unilateral ooferektomi diğer overe wedge rezeksiyonu yapılmasını gerektirmiştir. Literatürde

benign karakterde olduğu kabul edilen bir tümörün uzun süre sonra tonsile metastaz yapmış olduğunun gösterilmesi, bu gibi vak'alarda sık ve dikkatli kontrollerin gereğini çarpıcı bir şekilde ortaya koymaktadır.

ÖZET

Sarkomatöz tip histopatoloji gösteren, ancak virilizm bulguları olmayan beraberinde hipoaktif multinodüler guatr ve hipertansiyon saptanan bir arrhenoblastom vak'ası sunularak, son literatürlerin ışığı altında tartışıldı. Konu yeni boyutları ile tekrar gözden geçirildi.

SUMMARY

**A rare ovarian tümör : ARRHENOBLASTOMA
(A Case Report)**

Although showing sarcomatöz hystopathology, an arrhenoblastoma case without virilism properties and with hypoactive multinodüler goiter and hypertension was discussed under the light of recent literature. The subject was reviewed again by its new dimensions.

KAYNAKLAR

- 1 Brownson RJ Jaque WE LaMonte SE Zollinger WA : Hypernephroma metastatic to palatine tonsils. Ann Otol 88:235-240, 1979
- 2 Bulay O : Genital Sistem Patolojisi, A.Ü.T.F. Yayınları, sayı 406, 1980
- 3 Bychkov V Ghosh L Lundune M Manaligod JR McQuire WP Rose C : Ovarian androblastoma metastatic to tonsil. Journal of Surgical Oncology 27:275-279, 1984
- 4 Jensen RD Norris HJ Fraumeni JF : Familial arrhenoblastoma and thyroid adenoma. Cancer, 33:218, 1974
- 5 Muard TM Mancini R George J : Ultrastructure of a virilizing ovarian sertoli-leydig cell tumor with familial incidence. Cancer, 31:1440-1450, 1973
- 6 O'Brien PK Wilasky DL : Familial thyroid nodulation and arrhenoblastoma Am. J. Clin. Pathol., 75:578, 1981
- 7 O'Hern TM Neubecker RD : Arrhenoblastoma, Obs. Gynecol, 19:758-769
- 8 Philip J Disasa William TC : Clinical Gynecologic Oncology, 1980

- 9 Randall W William TC : *Clinical Gynecologic Oncology*, 1980
- 10 Roth LM Anderson MC Govan ADT : Sertoli-Leydig cell tumors : A clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer* 48:187, 1981
- 11 Scully RE : Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. "Atlas of Tumor Pathology, 2nd series, Fascicle 16" Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology. 1980
- 12 Scully RE : Sex Cord-Stromal tumors. *Pathology of the Female Genital Tract*. Sec. Ed., 581-601, 1982
- 13 Scully RE : Sertoli-Leydig cell tumors. "Pathology of the female genital tract" 2nd ed. Springer Verlag. 590-597, 1982
- 14 Sohval AR Churg x Cobin RH Katz N : Histopathology and ultrastructure of ovarian hilus cell tumor. Report of two cases. *Gynecol. Oncol.* 7 : 79-101, 1979.

HEKİMİN EĞİTİMİ ve KENDİNİ YENİLEME SORUMLULUĞU*

Berna Arda**

Eğitim, çağdaş pedagoji ilkelerinin ışığında, «bilgiyi kullanma sanatının kazanılması» (Whitehead) biçiminde tanımlanır (8). Bir şeyi doğru olarak yapabilmenin gerektirdiği bilgi ve beceriyi edindirmek, eğitimin ulaşmak istediği amaçların başında gelmektedir.

Eğitim, öğretim ve öğrenim süreçlerini içeren bir olgudur. Daha yazının başlarında iken, bu terimlerin kısaca açıklanmaları gerektiğini düşünüyorum; çünkü çoğu kez bunlar birbirinin yerine kullanılmaktadır.

Öğretim, öğrencinin edilgen (ve alıcı), öğretmenin ise etken (ve verici) konumda bulunduğu, onun denetiminde ve sorumluluğunda gerçekleşen bir süreçtir.

Öğrenim ise, daha çok kişisel bir özellik taşımaktadır. Bir öğrenme süreci sonucunda «öğrenilenler», öğretilenlerden daha önemlidir, çünkü kişide kimi değişikliklere neden olmaktadır. Öğrenilenler bunlara yeni biçimler vermektedir (6).

Bu yazının konusu tıp eğitiminin (dolayısıyla hekim eğitiminin) amaçları ve sözkonusu amaçlar doğrultusunda eğitimin nasıl gerçekleştirilebileceğidir. Ancak daha önce önemli bir konuya değinmemiz gerekir : Bir ülkede verilen tıp eğitimi, o ülkedeki genel eğitim anlayışının bir parçasıdır ve bunun uzantısı olarak değerlendirilmelidir. Eğitim sistemine egemen olan yaklaşım ile öğrenci yeni düşünceler üretmekten, kendine özgü yorumlar getirmekten uzaklaşmış ise ve onun için ayrıntıları bilmek bütünü kavramaktan daha önemli durma gelmişse, elbette tıp eğitimi de bu durumdan etkilenecektir.

Tıp Eğitiminin Amacı :

Tıp eğitimiyle amaçlanan, çağının ve toplumunun beklentilerine ve koşullarına uygun nitelikte hekim yetiştirilmesidir. Bu hekimin «birinci basamak (temel) sağlık hizmeti» verebilecek biçimde, pratis-

* 12.10.1989 tarihinde «Tıbbi Etik Sorun Tartışmaları» programı çerçevesinde Deontoloji Anabilim Dalı'nda sunulmuştur.

** A.Ü. Tıp Fak. Deontoloji Anabilim Dalı

yen hekim olması gerektiği üzerinde yıllardan beri ortak kaniya varılmıştır (1,3,9). Ancak bu görüşün ne düzeyde uygulanabildiği, uzmanlaşma eğiliminin ne oranda bulunduğu, bunların gerisindeki sosyal, kültürel ve benzeri etkenler konumuzun dışında tutulacaktır.

Hekim adayı aldığı eğitimle **en sağlam, en tutarlı ve en yararlı** bilgi temeline sahip olabilmelidir; yetki ve sorumluluklarını bilmeli tıbbın sınırlarının nerede bittiğinin de farkında olmalıdır. Gerek duyduğu anda gerek duyduğu bilgiye en «ekonomik» biçimde ve sadece kendi çabası ile ulaşabilmelidir (5). Bunun için de hekim adayına temel mantık ve bilimsel eleştiri alışkanlıkları aktarılabilirdir.

Tıp eğitiminin amacının yukarıda özetlendiği şekilde olduğunu herkes benimsemiştir. Buna karşın çeşitli etkenlerle, günümüzde öğrenciye «mümkün olan en fazla bilgi»nin aktarılması geçerli hale gelmiştir (6,8). Bu durumu öğretim süresinin her evresinde gözlemlemek olanaklıdır. Birkaç yıl önce Birleşik Devletler'de de hekim adayına öğretilenlerin % 80'inin otuz yıl içerisinde kullanılmayacağı dile getirilerek (17), bu duruma çözüm yolları aranmıştır. Ülkemizde tıp öğrencisine verilen bilgilerin ne kadarının alındığı ve hekimlik uygulaması süresince ne kadarının kullanıldığı tam anlamıyla saptanmış değildir. Tıp eğitim sisteminin genel eğitim anlayışından ayrı tutulamayacağını göz önünde bulundurarak, tıp fakültelerinde de bilginin öğrenciye yazdırıldığını, kabul ettirildiğini (1); bu biçimiyle de yapının «öğrenim» değil, «öğretim» olduğu sonucuna ulaşabiliriz.

Çağdaş eğitimbilimin (pedagojinin) ilkelerine göre; eğitimle öğrencinin kimi etkinlik alanlarında (bilgi alanında olduğu kadar duygusal ve psikomotor alanlarında da) değişiklikler yaratmak amaçlanmıştır. İster öğrencinin mesleki kimliğini oluşturacak tutum ve davranış kalıpları olsun, ister meslek yaşamında kullanacağı el becerileri olsun, isterse edineceği kuramsal bilgileri olsun, tüm bu etkinlik alanları eğitim amaçlarının kapsamına girmektedir (6). Söz gelimi; eğitim süreci sonunda hekim kimliğini kazandırabilmek tıp eğitim kurumunun amacı iken, cerrahi-dahili hastalıklarda ayırıcı tanının ve buna yönelik tedavinin yapılabilmesini sağlamak bir ara amaç, on aylık bir bebekte bronkopnömoni tedavisinin nasıl yapılacağını, bu sırada nelerin göz önünde tutulması gerektiğini anlatabilmek ise bir ders saati için gözetilmiş bir özel amaçtır.

Öğretim üyelerinin «eğitcilik» niteliği, üzerinde hemen hiç durulmayan bir ögedir. Onun bir hekim ve bir bilim adamı olma nitelikleri genellikle daha öncelikli olmuştur (1,10). Oysa başarılı bir eğitim sistemi oluşturabilmek için öğretim üyelerinin «pedagojik formasyon» kazanmış olmaları gerekli görülmektedir (1,3,6,8,10). Böylece eğitim-bilimin temel ilkelerinin de desteğiyle, bilgi ve deneyim öğrencilere daha verimli bir şekilde aktarılacaktır, eğitimin etkinliği artırılacaktır.

Yukarıda sözü edilen amaçlara ne ölçüde ulaşıldığını belirlemek için kimi değerlendirme tetkikleri kullanılır. Bu tekniklerin öğrenme biçimini etkilemeleri doğaldır. Eğer sınavlarda ölçülen kuramsal bilgi düzeyi ise, bunun yanı sıra sınavlar öğrencinin önünde bir engel, bir kaygı kaynağı gibi duruyorsa, öğrenci elbette kuramsal bilgilerini artırmaya yönelecektir. Bu durumun sonuçlarından biri de «hastayı anlama» yerine «hastalıkları öğrenme» nin tercih edilmesi (6), böylece hastanın zamanla «nesne» konumuna düşmesidir. Doğal olarak bu durumu yaratan sadece sınav sistemleri değildir, tartışılması konumuzun dışında kalan bir çok etken bulunmaktadır. Kanımca, burada vurgulanması gereken, hastanın nesneleşmesi sürecinde sınav sistemlerinin de payı olduğudur. Öğrenimi geri plana itmeksizin, hekim adayının kuramsal bilgi düzeyi yanı sıra onun psikososyal yeteneklerini, sorun çözme becerilerini de değerlendiren bir eğitim anlayışının bu durumun düzeltilmesinde yararlı olabileceğini düşünebiliriz.

Hekim Kimliğinin Kazanılması :

Hekimin fakülteadaki eğitimi sadece kuramsal tıp bilgilerinin ve el becerilerinin kazandırıldığı bir süreç olmamalıdır. Tıp öğrencisi fakülteye girdiği andan itibaren, ona bir hekim gibi düşünme, hissetme ve davranma becerisi de verilmeye başlanmalıdır. Bu kimlik, ya öğretici (didaktik) derslerle ya da hekim adayının ilişki halinde bulunduğu fakülte çevresi yoluyla edinilir. Araştırmalar (Merton-Kendall : 1957, Becker-Goer : 1983) hekimlik rolünün kazanılmasında eğitim kurumlarındaki değerler atmosferinin çok önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir (6). Bir başka deyişle, hekim adayı önce bölüm derslerinde, laboratuvar çalışmalarında, ardından klinik stajlarında, vizitlerinde gözlemlendiği öğretim üyelerinden, asistanlardan... etkilenmekte, sonuçta da «mesleki kimliği»ni kendisi için model olarak benimsediği «kişi/kişiler»den dolaylı biçimde edinmektedir. Öyle ki, bu etkilenme sezgisel hatta bilinç-dışı yollarla gerçekleşmektedir (5,6). O halde, tıp fakültelerinde yaşanan ve hekim adayına aktarılan

«alt-kültür»e ve bunun normlarına; kısacası tıp etkinliğinin her aşamasında söz konusu olan «değerler» üzerinde önemle durmak, hekimin eğitiminde bu yöne de ağırlık vermek gerekli görülmektedir.

Hekimin Eğitim Süreçleri :

«Tıp eğitimi» denince, akla öncelikle tıp fakültelerinde gerçekleştirilen eğitim süreci gelmektedir. Oysa bu eğitim üç aşamalı olarak ele alınmalıdır (4) :

- 1 — Temel eğitim
- 2 — Mezuniyet sonrası eğitim
- 3 — Sürekli eğitim

Yukarıda eğitimbilimin ilkeleri doğrultusunda eğitim amaçlarından, ölçme ve değerlendirme tekniklerinden kısaca söz edildi. Bu yazıda, temel eğitim ve uzmanlık eğitimine değinecek değiliz, her ikisi de ayrı ayrı tartışılabilir kadar kapsamlıdır. Burada hekimin kendini yenileme sorumluluğu temel alınarak, «yasal zorunluluk» ve «kişisel yükümlülük» olarak sürekli eğitim üzerinde duracağız.

Hekimin hizmet vereceği toplumun sınırları nerede biter? Bu toplum hekim antlarında belirtildiği şekilde bir evrensellik mi taşımaktadır; yoksa, örneğin bir sağlık ocağının sorumlu olduğu alanla mı sınırlıdır? «Hekim» unvanıyla kastedilen, sadece «klinikisyen» olmadığına göre söz konusu toplumu da geniş sınırlarıyla kabul etmemiz gerekir. Çünkü temel tıp bilimlerinde çalışan hekim, bir yandan bilimsel bilgi üreterek tıba kuramsal olarak katkılarda bulunurken, öte yandan da topluma yansıyan biçimiyle işevuruk (pragmatik) sonuçlara neden olmaktadır. Tüm bunlardan dolayı, temel tıp bilimlerinde çalışan hekimler de, en az klinikisyenler kadar, kendilerini topluma karşı sorumlu duymalıdır.

Yasal Zorunluluk Olarak Sürekli Eğitim :

Hekimlerin bilgi ve becerilerini sürekli, planlı ve bir amaca yönelik olarak arttırmaları için yürütülen zorunlu süreç «sürekli eğitim» adını almaktadır (4). Hekimlere yeni bilgiler kazandırmanın yanı sıra, günlük meslek uygulamalarında yapılan hataları değerlendirerek bunlara çözüm bulmak, yanlışları düzeltmek ve böylece daha sağlıklı bir toplum yaratılmasına katkıda bulunmak sürekli eğitim programlarının temel amacı olarak gösterilmektedir.

Her ne kadar hekimliğin özel etkinlik alanlarında staj, kurs ve benzeri isimler altında mezuniyet sonrası olgunlaştırma eğitimi birçok ülkede eskiden beri yapılmakta ise de, bütün hekimler için mezun-

niyet sonrası eğitim yükümlülüğü 1930'lu yıllarda Sovyetler Birliği'nde yasa ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra (1960'larda) Batı ülkelerinde de sürekli eğitim ve hizmet içi eğitim kurumlaşmağa başlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü de bu konudaki önerilerini içeren bir rapor yayınlamıştır (2).

Hekimler için sürekli eğitim programlarının nasıl uygulandıklarını örnekleyerek açıklayalım :

Sovyetler Birliği'nde hekimlerin sürekli eğitimi «Tıp İleri Eğitim Enstitüleri» tarafından yürütülmektedir (4). Kırsal kesimde bulunan hekimler için her üç yılda bir, kentlerde çalışanlar için ise her beş yılda bir belli sürelerle eğitim merkezlerinde çalışma ve bilimsel programları izleme yükümlülüğü bulunmaktadır. Köy ve mahallelerdeki polikliniklerde çalışan tüm hekimler de, her yıl bölge hastanelerine giderek eğitim programlarına katılmakta, tıp fakültelerinin bölge hastanelerine gönderdiği öğretim üyeleri bu hekimlerin iş başındaki eğitimlerinde çalışmaktadırlar. Ayrıca Tıp İleri Eğitim Enstitüleri tüm hekimlere onları ilgilendiren konulardaki yeni gelişmeleri derleyen bültenler göndermekte, yabancı dillerdeki yayınların Rusça'ya çevrilmesine özel önem verilmektedir.

Birleşik Devletler'de ise hekimlerin sürekli eğitimi eyalet sağlık daireleri ile hekim kuruluşlarının ortak çalışmalarıyla yürütülmektedir (4). Hekimler kendilerine uygun zamanda, seçtikleri eğitim programlarına katılmakla yükümlüdür, bu uygulamalardan elde ettikleri puanlar öngörülen sayıyı tutuyorsa hekimlik yapmayı sürdürürler, yoksa noksanlarını tamamlayıncaya kadar mesleklerini uygulamaktan alıkonurlar.

Ülkemizde hekimlerin sürekli eğitiminin «yasal bir zorunluluk» olarak gereğinden, ilk kez 1976 yılında Türkiye Tıp Akademisi'nin 24. Ulusal Kongresi'nde söz edilmiş, 1987 yılında çıkarılan Sağlık Hizmetleri Temel Yasası ile «hizmet içi eğitim» zorunluluğu getirilmiştir (4). Ancak bu terimin kullanılmasıyla, yasa kapsamına sadece kamu personeli olan hekimler girmektedir; bu durum, giderilmesi gereken bir eksikliği sergilemektedir.

Kişisel Sorumluluk Olarak Sürekli Eğitim :

Hekimlerin eğitiminin fakülte yıllarıyla sınırlı olamayacağı hep söylenegelmiştir. Hekim antlarının da etkileri sonucu, hekimin meslek yaşamı boyunca kendini yenilemek ve bunun yanısıra bildiklerini meslektaşlarına öğretmekle yükümlü olduğu (zaten doktor ünvanının Latince «docere=öğretmek»ten geldiği) belirtilmiştir.

Toplumun hekimden beklentisi, onun «nitelikli» olmasıdır. Bu nitelik hem «moral» niteliktir, hem de «profesyonel» niteliktir; yani hekimden meslek uygulamasına tecimsel (ticari) özellik vermemesi yanında, yüksek bilgi ve beceri düzeyinde bulunması da beklenmektedir. Bir hekimin «moral» ve «profesyonel» niteliğe sahip olması, onun erdemidir. Hekim bu niteliklerini koruduğu, onları yitirmediği sürece toplumun beklentilerini karşılayabilecektir. Oysa kendini yenilemeyen, edindiği deneyimleri bir bilgi sistematığı içinde bütünleştirmeyen, yeni sorunlar karşısında yeni arayışlara yönelmeyen hekim söz konusu niteliklerinden ödünler vererek, zamanla erdemini ve saygınlığını yitirecektir.

Sonuç :

Hekimin günlük etkinliğinin konusu «insan»dır ve bütün ahlak sistemlerinde insan en yüksek değerdir. Bu nedenle, hekimin insana vereceği hizmetin insana verilen değer ölçüsünde olması gerekir. Bu da ancak hekimin bilimsel, mesleki ve moral niteliklerini günün beklentileri düzeyinde tutması ile mümkündür. Söz konusu amaç, sürekli çabayı gerektirir.

KAYNAKLAR

1. Arda B : Cumhuriyet döneminde fakülte tıp eğitimi yaklaşımları. Basılmamış çalışma (Altan Günalp 2.lik ödülü) 1-2; 7; 11-12; 14, 1989.
2. Continuing education for physicians, WHO Technical Report Series, No. 34, Cenevre, 1976.
3. Edinburg deklarasyonu, Tıp eğitimi için Dünya Federasyonu, Edinburg 7-12 Ağustos 1988.
4. Fişek N : Tıpta sürekli eğitimin yeri, Toplum ve Hekim, sayı 45 : 14-15, 1987.
5. Göksel FA : Tıp tarihinde yöntem, Psikiyatri bülteni, cilt 1, sayı 1 : 6-7, 1980.
6. Güleç C : Tıp eğitimi, hekimlik kimliği ve sağlık bilinci. Basılmamış çalışma (Altan Günalp 1.lik ödülü), 1-2 4-5; 7-8; 14, 1989.
7. Med school, heal thyself, Time : 52, 23 Mayıs 1983.
8. Örs Y : Tıp ve eğitimi. Beş öğretim üyesiyle (Basılmamış uzmanlık tezi) : 169-182; 272-274, 1973.
9. Rapport sommaire, Consultation ministérielle sur l'enseignement medical en Europe, Lizbon, 31 Ekim-3 Kasım 1988.
10. Tıp eğitimi, Toplum ve Hekim (anonim) 41 : 45-47, 1986.

MİKROFTALMİ - ANOFTALMİ VE İZOLE RENAL KİST OLGULARI NEDENİYLE PRENATAL TANIDA KARŞILAŞILACAK SORUNLAR

Cihat Ünlü* Lügen Cengiz** Bekir Sıtkı Şaylı*** İlhan Erden****

Son yıllarda geliştirilen yöntemlerle prenatal tanı konabilen fötal malformasyon ve deformasyonlardan bazılarında uygun tedavi sağlanabilmekte, öte yandan renal agenezi, anensefali, trizomi-21 gibi bazı örneklerde gebeliğe erkenden son verilebilmektedir (5). Bilindiği gibi, ultrasonografik uygulamalar hem obstetrik alanda bazı girişimlere hemde prenatal tanıya olanak vermektedir. Günümüzde «real-time» ultrasonografi cihazları sayesinde nöral tüp defektleri, gastrointestinal, kardiyak ve ürogenital sistem anomalileri ile iskelet sistemi malformasyonları erken dönemde tanınabilmektedir (3,4). Hatta fötal ölçümlerin monitorizasyonu sonucu sınır mikrosefali, hipertelorizm gibi minör sayılabilecek düzensizlikler saptanabilmektedir. Özellikle fötal anomaliler için risk gruplarını oluşturan kişilerde (anne ya da babada kalıtsal bir hastalığın bulunması, önceki gebeliklerden anomalili bebek olması, akraba evliliği, yeni gebelikte patoloji düşündürecek bir bulgunun varlığı) detaylı sonografik incelemeler yapılması gerekmektedir (10). Bu durumlarda gebelikten önce genetik analiz yapılarak bir patoloji olup olmadığı araştırılmalıdır.

Biz bu makaleyle ilk gebeliğinden multipl malformasyonlu çocuğu olmuş bir ailenin 2. gebeliğine ilişkin çalışmaları sunmaktayız. Yeni gebelikteki bulgular anne-babanın 2 ayrı genetik antite için heterozigot olmaları ve ilgili genlerin çocuklarda ayrı ayrı ifade bulması nedeniyle ilginç sayılmıştır.

* A.Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum ABD Öğretim Görevlisi

** A.Ü. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum ABD Öğretim Üyesi

*** A.Ü. Tıp Fak. Genetik ABD Öğretim Üyesi

**** A.Ü. Tıp Fak. Radyoloji ABD Öğretim Üyesi

OLGU SUNUŞU

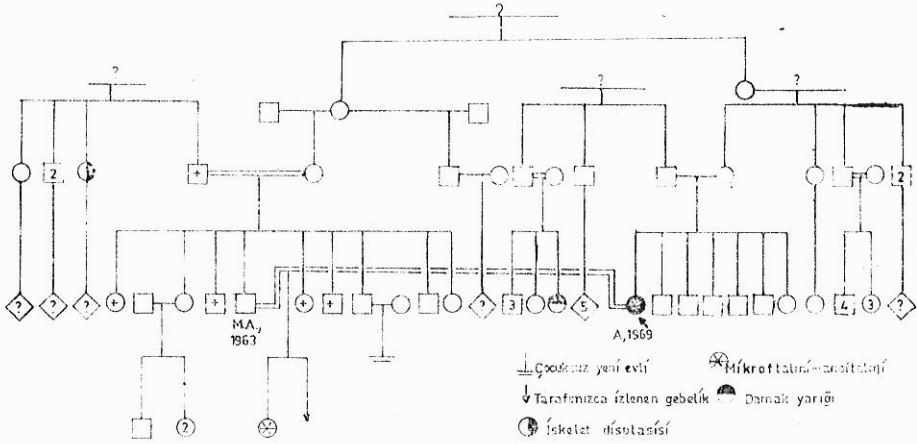
E. ailesi ilk çocuklarında mikroftalmi-anoftalmi tanısı bulunması nedeniyle, ikinci gebeliği hakkında danışma amacıyla başvurmuştur. Anne (A.E.) Niğde, Ulukışla Emilik Köyü 1969 doğumlu olup herhangi bir yakınması yoktur. Baba (M.E.) aynı köyden 1963 doğumlu. Çift halen Karabük'te yaşamakta. 3 yıllık evli ailenin ilk gebeliği evlendikten bir yıl sonra spontan olarak gerçekleşmiş. Gebeliğin ilk trimestrinde görülen bulantı-kusmalar dışında «böbrek rahatsızlığı» nedeniyle kısa süre hospitalize edilen hastaya «bazı ilaçlar» verilmiş. Bunun dışında «vajen gevşekliği» ön tanısı ile istirahat alınmış ve nihayet Karabük Devlet Hastanesinde miyadında normal doğum ile 1755 gr ve 55 sm ölçülerinde canlı bir kız çocuğu dünyaya getirmiş. Bebekte intrauterin gelişme geriliği, sağ-sol mikroftalmi-anoftalmi ve ayakların içe dönüklüğü saptanmış. Bebek 5 aylıkken ölmüş.

A.E.'de daha sonra çeşitli tetkikler yapılmış, rubella, toksoplazma ve CMV test sonuçları ELISA yöntemi ile normal sınırlarda değerlendirilmiştir. Karı-kocanın teyze torunları olması nedeniyle ilk çocuktaki tablo otozomal-resesif etyolojiye bağlanmış ve aileye yeni gebeliklerin % 25 teorik risk taşıdığı bildirilmiştir (Resim 1).

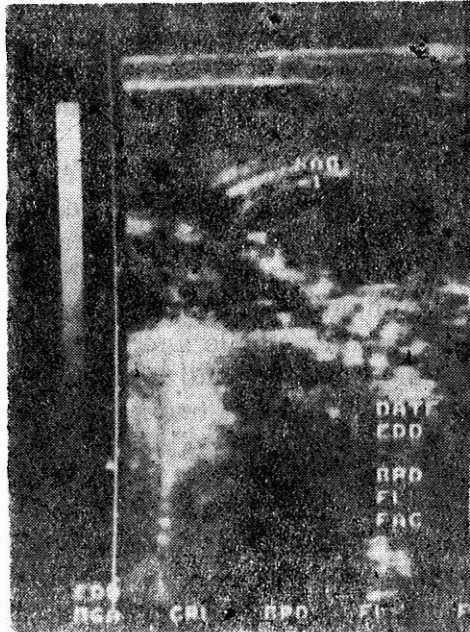
A.E. bir süre sonra ikinci kez gebe olarak başvurmuş ve kendisinde gerekli obstetrik incelemeler yapılmıştır. Bu arada 24. gebelik haftasında yapılan ultrasonografide fetal ölçümler 20. hafta ile uyumlu bulunmuş yani 4 haftalık bir intrauterin gelişme geriliği saptanmıştır. Bunun yanısıra oligohidramni ve sağda fetal böbrek lojunda kistik oluşum (3 cm çapında) belirlenmiştir (Resim 2). Öteki rutin tetkikler normal düzeylerde bulunmuştur. Kan grubu O-Rh (+) olan hastada 24. gebelik haftasında ayrıca şu ileri tetkikler yapılmıştır.

Serum Çinko düzeyi : 96 μ gr/dl
 Serum A F P düzeyi : 125 ng/ml
 Serum Östriol düzeyi : 20 ng/ml
 Serum H P L düzeyi : 2.40 pg/ml

Bu bulgularla fütüste intrauterin gelişme geriliği ve izole renal kist tanısı konmuştur. Diğer bulguların normal sınırlarda bulunması karşısında bu patolojide de otozomal resesif veya dominant genlerin etkinliği söz konusu olabilir. Eşlerin 2 ayrı resesif gen bakımından heterozigot oldukları düşünülmektedir.



Resim 1 : E. ailesine ait pedigr. Kadın proband sayılmış (okla işaretli) ve ailedeki öteki nitelikler üzerinde durulmayıp sadece belirtilmekle yetinilmiştir.



Resim 2 : 2. gebelikte fetusta tesbit edilen izole renal kistin ultrasonografik görünümü.

TARTIŞMA

Bu makaleyle sunulan antitelardan ilkinde mikroftalmi-anoftalmi tanısı bulunmaktadır. Bu tür düzensizlik Franceschetti-Klein (1961)

tarafından dökümante edildiği üzere otozomal resesif bir antitedir (2). Nitekim 1943 yılında Pascheff tarafından refere edilmiş bir tek yumurta ikizlerine değinilmektedir ki bebeklerin her ikisinde de sağda anoftalmi solda mikroftalmi söz konusudur (7). Bununla beraber bu tür göz kusurları başka düzensizliklerle de beraber gözlenebilir (6). D trizomileri bunların başında gelir. Bebekte sitogenetik araştırma yapılmamakla beraber sistemlere ait başka bir düzensizlik tanımlanmadığı için kromozom anomalisi düşünülmemiştir.

Öte yandan ikinci gebelikte görülen sağ izole renal kistin ayırıcı tanısı henüz gerçekleşmemiştir. Gebelik halen rutin kontrollerle izlenmektedir. Familial Juvenile Nephronophthisis (Medüller kistik böbrek hastalığı ve renal displazi, retinal aplazi (Loken-Senior sendromu) üzerinde en çok durulan antitelere (1,8,9). Saptanan 4 haftalık intrauterin gelişme geriliğinin plasenter yetmezliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Son iki antite de otozomal resesif genlerin etkinliğinden ileri gelmekte olduğundan, burada ileri sürülen hipotezle bağdaşmaktadır. Yani karı-kocanın bağımsız iki antite için heterozigot oldukları düşünülebilir. Ancak unutulmaması gereken nokta benzer tablolarda genetik heterojenite nedeniyle dominant kalıtım modelinin de geçerli olabileceğidir.

Riskli gebeliklerde antenatal tanı ilk antite üzerine yoğunlaştırılmışken, 2. bir antitenin daha söz konusu olabileceği ve bu olasılığın akraba evliliği ile artacağı gözden uzak tutulmamalıdır. Prenatal dönemde bir fötal malformasyon saptandığında bunun birçok sistemi ilgilendiren bir kromozom anomalisinin yalnızca tek bir belirtisi olabileceği de unutulmamalıdır. Bu nedenle anomali varlığında genetik analizlere önem verilmelidir. Genetik analiz yapılarak ileriki gebeliklerde anomaliye rastlanma olasılığı araştırılmalı ve aile ile karşılıklı görüşerek yeni bir gebeliğin taşıyabileceği riskler anlatılmalıdır.

ÖZET

Bu makalede ilk gebeliğinden mikroftalmi-anoftalmi'li çocuğu olmuş ve akraba evliliği yapmış bir ailenin ikinci gebeliğine ait çalışmalar sunulmaktadır. Bu gebelikte de prenatal dönemde bebekte, ultrasonografi ile gelişme geriliği ve izole renal kist saptanmıştır. Bu iki antite de otozomal resesif genlerle oluşabileceğinden eşlerin iki ayrı resesif antite bakımından heterozigot oldukları düşünülmektedir. Böylece ilgili genler çocuklarda ayrı ayrı ifade bulmuştur. Bu yazıda iki ayrı antitenin birlikte olmasının önemi tartışılmıştır.

SUMMARY

Difficulties in the Prenatal Diagnosis of Microphthalmia - Anophthalmia and Isolated Renal Cyst Cases

In this article, studies about a family with consanguineous marriage, which gave birth of a baby with microphthalmia and anophthalmia at the end of the first pregnancy, are represented. During second pregnancy, at the prenatal period, intrauterine growth retardation and an isolated renal cyst have been detected by the help of ultrasonography. As both of these entities are separately related with the autosomal recessive linked genes, it has been concluded that, parents were heterozygotes for two different entities. So related genes had presented separately in the siblings.

KAYNAKLAR

1. Chamberlin BC Hagge WW Stickler GB : Juvenile nephronophthisis and medullary cystic disease, Mayo Clin. Proc. 52 : 485-491, 1977.
2. Franceschetti A Klein D : Anophthalmia and microphthalmia. In : Genetics and Ophthalmology, Royal Van Gorcum Publisher Assen, Netherlands 1 : 746-778, 1961.
3. Fuhrmann W : Praenatale Diagnostik genetischer Defekte, Dtsch. Ärztebl. 27 : 1339, 1981.
4. Hansmann M Gembruch U : Gezielte Sonographische Ausschlussdiagnostik fetaler Fehlbildungen in Risikogruppen, Gynaekologie 17 : 19, 1984.
5. Murken J : Praenatale Diagnostik und Therapie, Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1987.
6. Orkin SH : Reverse genetics and human disease, Cell 47 : 849-90, 1986.
7. Pascheff C : Recherches ophtalmologiques sur l'héredite en Bulgarie, French Summary : 6, 1943.

8. Schuman JS Lieberman KV Friedman AH Berger M Schoeneman MJ : Senior-Loken syndrome (familial renal-retinal dystrophy) and Coats' disease, Am. J. Ophthal. 100 : 822-827, 1985.
9. Steele BT Lirenman DS Beattie GW : Nephronophtisis, Am. J. Med. 68 : 531-538, 1980.
10. Ünlü C Mühlhaus K Maas D : Föetal anomalilerin prenatal diyagnozunda ultrasonografi, Kadın Doğum Dergisi 2 : 51, 1986.