

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara



cilt: 44 • sayı: 3

1991

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara

İÇİNDEKİLER

Oksitosin'in bellek üzerine etkisi (I) (<i>Banu Ocakçıoğlu</i>)	349
Oksitosin fragmanlarından OXT (4-9) ve OXT (5-8)'in bellek üzerine etkisi (II) (<i>Banu Ocakçıoğlu</i>)	359
Prostaglandinlerin jinekoloji ve obstetrikte kullanımları (<i>Fulya Dökmeci - Gülay Kurtay</i>)	369
Drez lezyonlarının histopatolojik gelişimi (<i>Haluk Deda - Ece Çakıroğlu - Mustafa Başkaya - Orhan Bulay - Adalet Yüzübenli - Yücel Kanpolat</i>)	381
Tavşanlarda transorbital yolla geçici/kalıcı orta serebral arter tıkanması ile serebral iskemi oluşturulması teknik ve patolojik değerlendirme. Bölüm - I. (+) (<i>Metin Atasoy - Ümit Kaya - Selim Ereku - Adalet Yüzübenli - Nihat Egemen</i>)	389
Geçici fokal serebral iskemi sonrası intra arteriyel mannitolun etkisinin araştırılması. Bölüm - II (<i>Metin Atasoy - Ümit Kaya - R. Hazıroğlu - Nihat Egemen</i>)	403
İskemi/Reperfüzyon zedelenmesinde intra arteriyel verilen dimetilsülfoksitin etkisinin histopatolojik olarak incelenmesi. Bölüm - III (<i>Metin Atasoy - Ümit Kaya - R. Hazıroğlu - Nihat Egemen</i>)	413
Spinal kord yaralanmalı hastaların üriner sistem enfeksiyonlarında bir endikatör CRP (<i>Yaşar Özgök - Erbil Dursun - Remzi Sağlam - Aytül Çakıcı - Ayşe Saraçoğulları - Mustafa Demirci</i>)	425
Ligamentum deltoideum'u oluşturan bağların tutunma yerleri ve uzunlukları (<i>İbrahim Tekdemir</i>)	433
Sezaryan ile doğurtulan bebeklerin erken emzirilmesinin anne sütü gelme zamanına etkisi (<i>Melih Sözmen</i>)	441
Burun defektlerinde kullandığımız onarım yöntemleri (<i>Engin Üstünsoy - Zeki Can - Kutlu Sevin - Erdem Yormuk</i>)	447
Spinal kord yaralanmalarında temiz aralıklı kateterizasyon (<i>Yaşar Özgök - Erbil Dursun - Aytül Çakıcı - Remzi Sağlam - Kemal Kanal - Mustafa Demirci - Kemal Altıoklar</i>)	459
Ereksiyonun mekanizması (<i>Kaplan Arıncı - S. Tuna Karahan</i>)	465
Hibernoma (Bir olgu sunumu ve Literatürün gözden geçirilmesi) (<i>Haldun Vahaboğlu</i>)	473
Bir osteoblastom vakası (<i>Nural Erdoğan - Mustafa Cihat Avunduk - Yener Sağlık - Ali Ulvi Özkan</i>)	479

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECCMUASI
A.Ü. Tıp Fakültesinin yayın organıdır.

YAYIN KOMİSYONU
BAŞKANI

Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Orhan Seyfi ŞARDAŞ

Prof. Dr. Sevgi 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 alıkoymaları tavsiye edilir.

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

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

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

6 — MAKALE BAŞLIĞI : Seksen haif 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 vuruş) makaleye eklenmelidir.

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

Çalışmanın yapıldığı ve yazarların çalıştıkları yer. yazarlarının altına yazılmalıdır.

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

METOD : Daha önce literatüre geçmemiş yeni bir yöntem 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 yazın (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 ortalanmalıdır.

Olanak varsa bir cümlelerin 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 yazılmalıdır (Örnek : Bu seri içindeki hastalardan 4 ü... yerine Bu seri içindeki hastalardan dördü...). Ancak bu sayılar diğer bir rakamla karşılaştırmalı olarak kullanılmışsa rakamla yazılabilir (Örnek : Bu yöntemle tedavi ettiğimiz 26 hastadan 7 si tam düzelmeye göstermiş olup...).

ŞEKİLLER : Fotoğraf, grafik, çizim ve şemaların tümü (İllüstrasyonlar) Şekil olarak kabul edildiğinden buna göre birbirini izleyerek numaralanmalıdır. Grafik ve şemalar kuşe kağıdı veya beyaz kartona siyah, tercihan çini mürekkeple çizilmelidir. Fotoğraflar klişede ayrıntıların görülebilmesini sağlayacak derecede kontrast olmalı ve parlak 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 üste 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 tanımı, açıklaması başlık olarak konulmalıdır. Başlığın noktalanması aşağıdaki örneğe göre yazılmalıdır :

Tablo IV : Karaciğer absesinde mortalite oranları

Araştırmaya ait bulgu ve sonuçların sunuluşu ya metinde yazılı olarak verilmeli veya şekil yahut tablo ile takdîmi 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 dolaylarına olmalı ve İngilizce özetten önde gelmelidir. Makale başlığının bu bölümde tekrarı gerekmez.

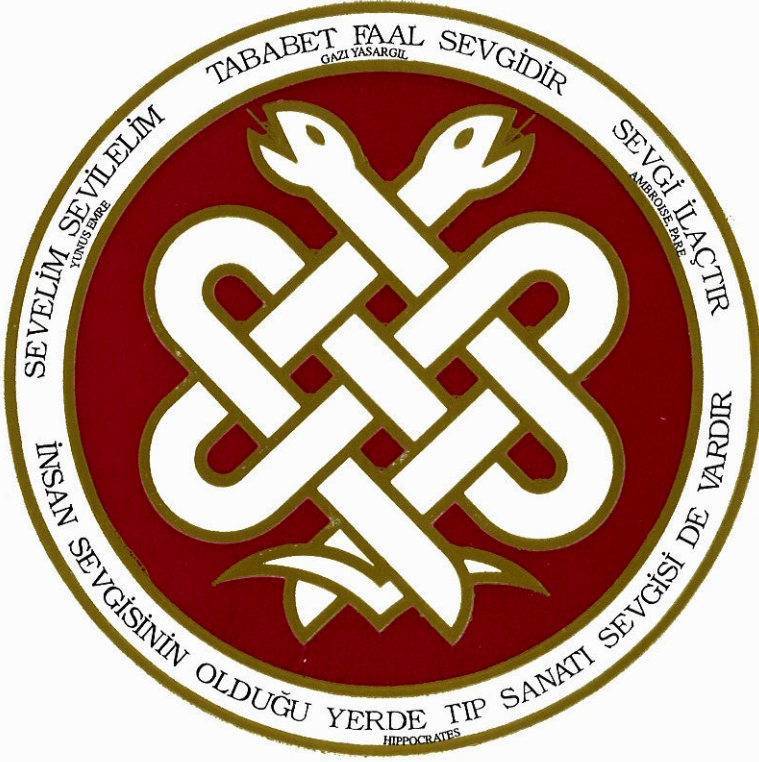
YABANCI DİLDE ÖZET : Araştırmanın amacı, bulgular ve sonuçları kısa olarak içeren, en çok 100 kelime olmak üzere üç batı dilinden (İngilizce, Fransızca, Almanca) birinde hazırlanmış bir özet makale sonuna gelecek şekilde yazılmalıdır. Makale başlığının tümü de aynı yabancı dile çevrilerek bu özet üstüne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



YUNUS EMRE SEVGİ YILI TIP AMBLEMİ
(1991)

Tasarım : Dr. Mehmet Cemil UĞURLU
Çizim : Doç. Dr. Hüseyin YURTSEVER

OKSİTOSİN'İN BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ (I) *

Banu Ocakçıoğlu**

Organizmanın homeostatik fonksiyonlarında hipofiz hormonlarının önemli bir role sahip oldukları yıllardan beri bilinmektedir. Bu hormonların periferik hedef dokular ile etkileşerek çeşitli endokrin aktiviteleri kontrol edebilmelerine ilave olarak günümüzde çeşitli çalışmalarda gerek bu hipofiz hormonlarının gerekse hipofiz hormonlarını kontrol eden hipotalamik nörohormonların çeşitli beyin bölgelerinde de buldukları gösterilmiştir. Son yıllarda, beyinde dağılımları, nöronal ve nöron dışı sentezlenmeleri, salınımları ve etkiledikleri reseptörleri yoğun olarak araştırılarak bunların çeşitli beyin fonksiyonlarını modüle edici rolleri üzerinde de önemle durulmakta ve bu konuda pek çok araştırma yapılmaktadır (7,11,13).

Nitekim nörohipofizden salınan ve periferik yapılardaki fizyolojik rolleri iyi bilinen vazopressin ve oksitosinin de bellek olayının düzenlenmesine katıldığı ve bu olayları module edebildiği konusu yoğun bir şekilde araştırılmakta ve pek çok bulgu yayınlanmaktadır (4,8,12).

Gerek oksitosin gerekse vazopressin peptid yapıda maddeler olup bunların nörohipofiz dışında beynin çeşitli bölgelerinde çeşitli nöronal yollarda sentezlenebildikleri ve buralardan salıverildikleri gösterilmiştir. İmmunohistokimyasal çalışmalar, oksitosinerjik yolların daha önce bilinenden daha kompleks ve geniş olduğunu göstermiştir. Oksitosini genel dolaşıma salgılayan klasik hipotalamonörohipofizeal sistem dışında, soması hipotalamusta bulunan ve aksonlarını posterior hipofiz bezinden başka yerlere de gönderen, oksitosin üreten nöronlar bulunmaktadır. Bu nöronların bazıları median eminens'e nörosek-

* Dr. Banu Ocakçıoğlu'nun Uzmanlık Tezi'nin bir parçasıdır.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araş. Görevlisi.

resyon yapmakta, diğerleri ise önbeyin, beyin sapı ve spinal ilik gibi ekstrapotalamik yerlerdeki diğer nöronlarla bağlantı yapmaktadır (7,10,16).

Bellek işlevlerinin modülasyonuna katılan oksitosinin karakteristik etkisi olarak amnezik aktivite gösterdiği belirtilmektedir. Bu nedenle, bellekteki rolü ile ilgili olarak araştırmamızda oksitosinin daha önce kazanılmış davranışın özel bir tipi olan koşullu davranışın kaybedilmesi (sönme-extinction) kriter olarak alındı ve etkileri incelenmeye çalışıldı.

MATERYAL VE METOD

Deneyler, ağırlıkları 25-40 gram olan erkek farelerde yapıldı. Hayvanlar, önce toplu haldе tutularak gıda ve su gereksinimleri kesintisiz olarak sağlandı. Deneyden 1 saat önce tek başlarına birer kafese yerleştirildiler. Deneyler daima günün aynı saatlerinde (9.30 - 17.00) yapıldı. Hayvanlar kontrol grubunda 12, diğerlerinde ise her birinde 8 tane fare bulunacak şekilde 4 ana gruba ayrıldılar.

Hayvanların şartlandırılmasında TKK otomatik «kaçışa koşullandırma aleti» (Takai and Co., Ltd. Japonya) kullanıldı.

Deneyler dört aşamada gerçekleştirildi :

a) Koşullu Cevap Kazanma (acquisition) Deneyi :

Daha önceki çalışmalarımızda geliştirdiğimiz yöntem kullanıldı (1). Burada sadece kondisyone stimulus (ışık) 6 sn. yerine 4 sn. olarak değiştirildi ve birbiri peşine uygulanan deneme sayısı 20 olarak seçildi. Son deney günü elde edilen cevaplar incelenerek bu hayvanların öğrenmesi gereken davranışı (koşullu kaçış cevabı) kazanmaları saptandı.

b) Koşullu Cevapların Saklanması :

Koşullu cevap kazanma deneyinde uygulanan öğretimden sonra on gün normal koşullar altında bekletilen farelere tekrar aynı koşullarda 20 denemelik uygulama yapıldı ve kazanılan cevabın saklanıp saklanmadığı (retrieval) değerlendirildi.

Sonuçlar, şekillerimizde Retansiyon (RET₁) olarak gösterildi.

c) Sönme Deneyi :

Kazanılan cevabın saklanıp saklanmadığını anlamak için yapılan retansiyon testinden (RET₁) 24 saat sonra sönme deneyine başlandı. Burada, koşullu stimulus olarak ışık uygulandı. Yani koşullandırıcı uyarının (conditioned stimulus) verilmesi sürdürüldü. Ancak temel stimulus kesildi. Deney sonunda kazanılan cevaplarda azalma (sönme) olup olmadığı incelendi. Sönme deneyi arka arkaya üç gün uygulandı ve hergün farelere deneyden bir saat önce planlanan enjeksiyon yapıldı.

d) Retansiyon 2 (RET₂) ve Retansiyon 3 (RET₃) Testleri :

Birbirini izleyen üç günlük sönme deneyinin tamamlanmasından ve enjeksiyonların kesilmesinden 48 saat sonra retansiyon 2 testi (RET₂) uygulandı. Bu teste sadece koşullu stimulus olan ışık verilirken bundan 24 saat sonra yapılan retansiyon testinde (RET₃) ise koşullu stimulusun ardından koşulsuz stimulus olan elektrik şoku uygulandı. Yani RET₂ de sönme deneyi (c bendinde açıklanan), RET₃'de koşullu cevapların saklanması deneyi (b bendinde açıklanan) tekrarlanmış oldu.

Deneylerde, fizyolojik tuzlu su (% 0,9 NaCl solüsyonu) ve oksitosin (Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Gys-Pro-Leu-Gly-NH₂) (organon) preparatı kullanıldı.

Deneyin başlamasından 1 saat önce yapılan enjeksiyonlarda kullanılan ilaç farelere eşit hacim içinde (0,1 ml/10 gr) ve derialtı olarak verildi.

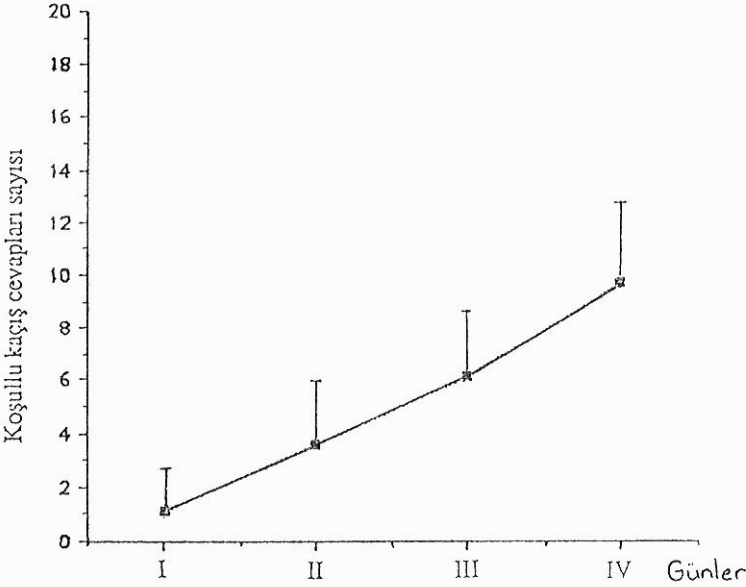
Fareler, kontrol (serum fizyolojik verilen) ve oksitosin grupları olmak üzere 2 ana gruba ayrıldılar ve oksitosin verilen grup verilen doza göre (25, 50, 100, 200 µg/kg) dört alt gruba ayrıldı.

İstatistiksel değerlendirmelerde iki yüzde arası farkın önem kontrolü «t testi» ve «Mann-Whitney U testi» kullanılmıştır.

BULGULAR

a) Koşullu Cevap Kazanma Deneyi : Koşullu cevap kazanma (acquisition) deneyinin dördüncü yani son gününde 20 denemenin ortalama olarak 9.66'sında (% 48,3) koşullu kaçış cevabı gösterdikleri yani şokun geleceğini öğrendikleri saptandı (Şekil 1).

b) Koşullu Cevapların Saklanması : Koşullu cevapların saklanmasının incelendiği deneylerde 20 denemelik dönemlerde farelerin ortalama 9,08 koşullu kaçış cevabı gösterdikleri yani kazandıkları cevabı korudukları, unutmadıkları ve 10 gün önceye göre bir azalma olmadığı saptandı. Deneylerimizin bundan sonraki değerlendirilmesinde 9,08 ortalama cevap 100 kabul edildi ve değerlendirmeler bu cevaba göre yüzde değer olarak gösterildi.



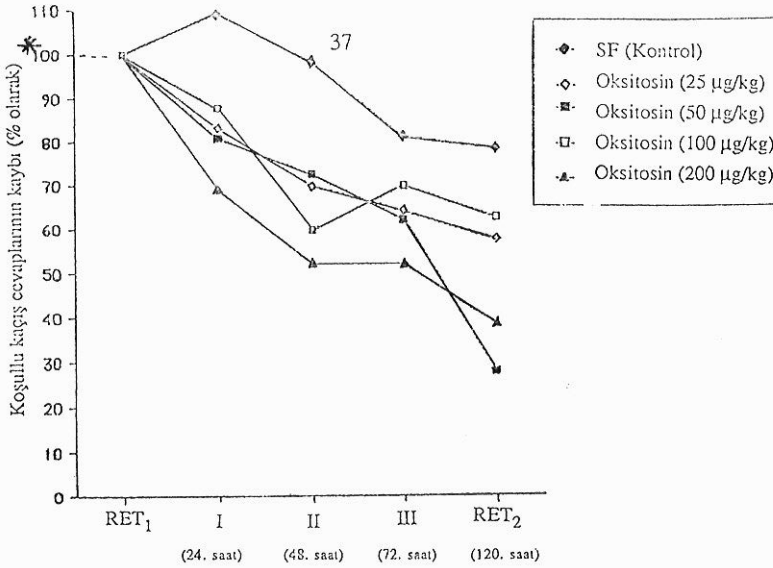
Şekil 1 - Koşullu kaçış cevaplarının öğrenilmesi.

c) Sönme Deneyi : Sönme deneyi sonuçları incelendiğinde fizyolojik tuzlu su (SF) verilen kontrol grubu farelerin koşullu kaçış cevaplarının birbirini izleyen üç günlük deney dönemlerinde (I, II ve III. günler) devamlı olarak azaldığı saptandı. Ancak azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Deneyden 1 saat önce Oksitosin enjekte ettiğimiz hayvanların cevaplarını incelediğimizde işe şu sonuçları elde ettik OXT (25, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) verilen farelerde, cevapların SF verilen kontrol grubuna göre daha düşük olduğu saptandı (Şekil 2) (Tablo 1).

d) Retansiyon 2 ve Retansiyon 3 Testleri :

Sönme deneyini takiben, ilaç vermeden kalan cevabın korunup korunmadığının incelendiği retansiyon 2 ve retansiyon 3 testlerinde



Şekil 2 - Oksitosin'in farklı dozlarının kazanılan davranışın kaybedilmesi (sönme, extinction) üzerine etkileri (* kazanılmış ve saklanmış maksimal cevap).

Tablo 1 : Oksitosin ve fragmanlarının farklı dozlarının sönme üzerine etkileri (ortalama \pm standart sapma)

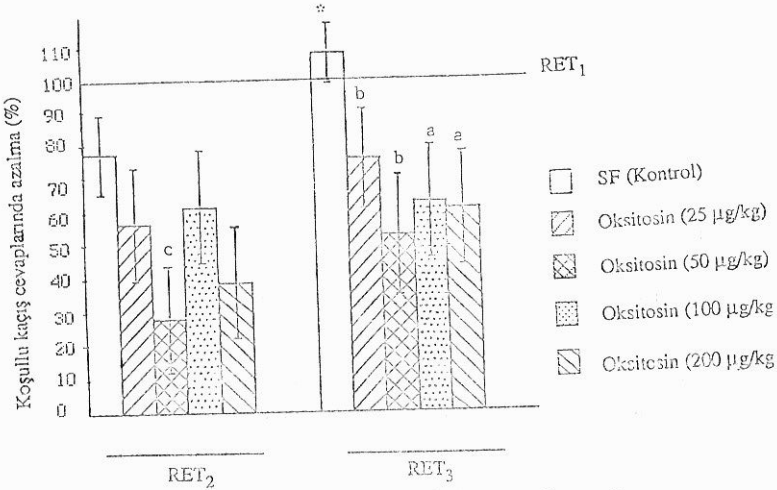
Maddeler	Dozları	*Sönmenin I. gün sonuçları (24 saat)	*Sönmenin II. gün sonuçları (48 saat)	*Sönmenin III. gün sonuçları (72 saat)	* RET 2 (120 saat)
Serum Fizyolojik (SF)		9,917 \pm 5.931	8.917 \pm 5.195	7.333 \pm 4.735	7.083 \pm 5.884
Oksitosin	25 µg/kg	9.290 \pm 5.392	7.750 \pm 6.430	7.125 \pm 7.472	6.375 \pm 5.951
	50 µg/kg	10.625 \pm 4.470	9.500 \pm 5.656	8.125 \pm 5.194	3.625 \pm 3.662
	100 µg/kg	9 \pm 6.347	6.125 \pm 4.051	7.125 \pm 5.357	6.375 \pm 5.290
	200 µg/kg	9.125 \pm 5.194	6.875 \pm 5.083	6.875 \pm 4.94	5.125 \pm 2.800

* Deneyden 1 saat önce enjeksiyon yapıldı.

● 48 saat bekletildikten sonra ilaç verilmeden deneye alındılar.

şu sonuçlar elde edildi : RET₂ ve RET₃ gruplarında elde edilen cevaplar karşılaştırıldığında, SF verilen kontrol gruplarında cevabın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$) bir şekilde arttığı saptandı.

Oksitosin verilen grupların RET₂ cevapları incelendiğinde cevaplarda artma olmadığı, sönmenin devam ettiği bulundu. RET₃'te ise oksitosinin tüm dozlarında cevaplar kontrole göre anlamlı olarak düşüktü. Tüm sonuçlarda, cevaplarda azalma saptanmasına karşın doz cevap ilişkisi lineer değildi (Şekil 3).



Şekil 3 - Sönme deneyini takiben kalan cevabın saklanması.

İstatistiksel değerlendirme, yüzdeler arası farkın önem kontrolüne göre «t testi» ile yapıldı.

a) : $P < 0,01$ (b) : $P < 0,02$ (c) : $P < 0,05$

(*) : RET₂ ve RET₃ mukayesesi yapıldığında anlamlı artma $P < 0,01$ olanlar.

TARTIŞMA

Oksitosinin avoidance behavior (koşullu kaçış davranışı) ve dolayısıyla öğrenme üzerine etkileri ile ilgili birbirini tutmayan bulgular bildirilmiştir. Örneğin, oksitosinin avoidance davranışını etkilemediğini bildiren çalışmalar olduğu gibi (2,3) sönmeyi inhibe edebildiğini ya da (5) sönmeyi hızlandırabildiğini gösteren (13) veya iki yönlü etki gösterdiğini bildiren (2,6) çalışmalar da mevcuttur. Bul-

gulardaki bu farklılıklar, oksitosinin verilen dozuna, veriliş şekline, deneylerde uygulanan test yöntemlerine bağlı olarak ortaya çıkabilir (16).

Bununla beraber literatür verilerin tümü birlikte değerlendirildiğinde oksitosinin amnezik bir nöropeptid olduğu varsayımı daha önemle vurgulanmakta ve daha geçerli kabul edilmektedir (4,8,13). Bizim bulgularımız da bunu desteklemektedir.

Gerçekten farklı dozlarda (25, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) verilen oksitosinin doza bağımlı olmasa bile serum fizyolojik verilen kontrol grubuna oranla sönmeyi anlamlı bir şekilde hızlandırabildiği bulunmuştur. Buna ilaveten sönme deneyi uygulanan farelerin 3 gün sonra yeniden teste tabi tutulmaları durumunda kontrol grubunda hatırlamanın (retrieval) düzelebilmesine karşılık oksitosin verilen grupta cevapların değişmediği, yani hatırlamanın da bozulduğu gözlenmiştir. Bu bulgular, oksitosinin bellekte saklama ve pekiştirme olaylarını inhibe edebildiğini diğer bir deyimle amnezi oluşturabildiğini göstermektedir.

Öğrenme ve bellek olaylarının santral sinir sisteminde pek çok nörotransmitter ve/veya nöromodülatör bileşiğinin kontrolü altında bulunduğu bilinmektedir. Bu durumda belirtilen olayların fizyolojik kontrolünde tek bir maddenin tek başına rolü olduğunu söyleyebilmek mümkün değildir. Bu fonksiyonların düzenlenmesinde pek çok nöronal yol ve nöronal aracı integre bir şekilde çalışmaktadır. Oksitosinin de bileşiklerle etkileştiği muhakkaktır. Bu tür etkileşimler oksitosin için çok iyi incelenmiş olmakla beraber oksitosinin yüksek dozlarda vazopressin V₁ reseptörlerini de uyarabilmeleri, oksitosin taşıyan nöronların terminallerinde opioid kappa reseptörlerinin bulunabilmesi, oksitosin etkilerinin opioidler ile module edilebileceğini veya vazopressin'in etkilerinin oksitosin ile module edilebileceğini göstermektedir. Özellikle opioidlerjik sistemlerin katekolaminerjik ve kolinerjik sistemleri de module edebileceği dikkate alındığında oksitosin ile elde edilen sonuçların karmaşıklığı ve her zaman sabit bulgular elde edilemeyişinin nedeni daha kolay anlaşılabilir (9,14,15).

ÖZET

Oksitosin'in iyi bilinen periferik etkilerine ek olarak öğrenme ve bellek olaylarında da bir role sahip olduğu görölmekte ve amnezik bir nöropeptid olduğu ileri sürölmektedir. Bu çalışmada oksitosin'in bir koşullu kaçış davranışının sönmesi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Sönme deneylerinden bir saat önce oksitosin (25, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) enjekte edilen hayvanlar kontrol grubu olarak serum fizyolojik uygulananlarla karşılaştırıldıklarında daha düşük cevaplar göstermişlerdir.

Kontrol grubunda, RET_2 ve RET_3 test sonuçları karşılaştırıldığında cevapların anlamlı olarak yükseldiği gözlenirken oksitosin enjekte edilen gruplar sönmenin devam ettiğini göstermiştir. Bu gözlemler oksitosinin amnezik etkisini desteklemektedir.

SUMMARY**The Effect of Oxytocin on Memory**

It appears that in addition to well known peripheral effects, oxytocin also has a role in learning and memory processes and it has been suggested that oxytocin might be an amnesic neuropeptide. In the present study we investigated the effect of oxytocin on the extinction of a conditioned avoidance behavior.

Animals which were injected oxytocin (25, 50, 100, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 1 hr. before the extinction tests showed lower responses when compared to saline administered animals as control groups. Extinction tests were followed by RET_2 and RET_3 tests which were performed without injection.

In the saline injected control group, it was observed that the responses were significantly increased when the RET_2 and RET_3 test results were compared. On the other hand oxytocin injected groups results showed the maintenance of extinction (i.e-disturbance of retrieval). All these observations supports the amnesic effect of oxytocin.

Key words : Amnesia, extinction, memory, oxytocin.

KAYNAKLAR

1. Ayhan S : Sentetik met-enkefalin benzeri FK. 33824'ün sıçanlarda şartlı kaçış cevapları kazanılmasına etkisi. Ankara Tıp Bülteni 6 : 177-188, 1984.
2. Bohus B Urban I Van Wimersma Greidanus T De Wied D : Opposite effects of oxytocin and vasopressin on avoidance behaviour and hippocampal theta rhythm in the rat. *Neuropharmacology* 17 : 239-247, 1978.
3. De Wied D : Long term effect of vasopressin on the maintenance of a conditioned avoidance response in rats. *Nature* 232 : 58-60, 1971.
4. Demitrack Mark A Gold Philip W : Oxytocin : neurobiologic considerations and their implications for affective illness. *Prog. Neuropsychopharmacol and Biol. Psychiat.* 12 : 23-51, 1988.
5. Ferrier BM Gennel DJ Devlin MC : Influence of oxytocin on human memory processes. *Life Sciences* 27 : 2311-2317, 1980.
6. Gaffori DJW De Wied D : Bimodal effect of oxytocin on avoidanc ebehavior may be caused by the presence of two peptide sequences with opposite action in the same molecule. *European Journal of Pharmacology* 147 : 157-162, 1988.
7. Hashimoto H Fukvi K Noto T Makajima T Kato N : Distribution of vasopressin and oxytocin in rat brain. *Endocrinol. Japon.* 32 : 89-97, 1985.
8. Kovacs Gabor L : The behavioral physiology of vasopressin and oxytocin. *Adv. Biochem. Psychopharmacol.* 43 P : 115-128, 1987.
9. Maysinger D Vermes I Tilders F Seizinger BR Gramsch C Holtt V Herz A : Differential effects of various opioid peptides on vasopressin and oxytocin release from the rat pituitary in vitro. *Nauryn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 328 : 191-195, 1984.
10. Valiquette G Haldar J Abrams GM Nilaver G Zimmerman EA : Extrahypothalamic neurohypophysial peptides in the rat central nervous system. *Brain. Research* 331 : 176-179, 1985.
11. Van Ree JM Bohus B Versteeg DHG De Wied D : Neurohypophyseal principles and memory processes. *Biochemical Pharmacology* 27 : 1793-1800, 1978.
12. Van Wimersma Greidanus Tj B Jolles J De Wied D : Hypothalamic neuropeptides and memory. *Acta Neurochirurgica* 75 : 99-105, 1985.
13. Van Wimersma Greidanus Tj B Burbach JRH Veldhuis HD : Vasopressin and oxytocin their presence in the central nervous system and their functional significance in brain processes related to behavior and memory. *Acta Endocrinologica Supp.* 276 : 85-94, 1986.

14. Wammack R Racké K : Endogenous opioid inhibition of the release of oxytocin from the isolated rat neurohypophysis during high-frequency stimulation of the pituitary stalk. *Neuroscience letters* 92 : 114-118, 1988.
15. Zhao BG Chapman C Bicknel RJ : Functional K-opioid receptor on oxytocin and vasopressin nerve terminals isolated from the rat neurohypophysis. *Brain* 462 : 62-66, 1988.
16. Zimmerman EA Nilaver G Hov-Yu A Silverman AS : Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system. *Federation Proc.* 43 : 91-96, 1984.

OKSİTOSİN FRAGMANLARINDAN OXT (4-9) ve OXT (5-8)'İN BELLEK ÜZERİNE ETKİSİ (II)*

Banu Ocakçioğlu**

Oksitosin'in iyi bilinen periferik etkilerine ek olarak öğrenme ve bellek olaylarında da bir role sahip olduğu görülmektedir (2). Hipotalamus'tan orijin alıp ekstrapotalamik beyin alanlarına projekte olan ve oksitosin yapan nöronların bu olaylarla ilgili mekanizmalara nörotransmitter ve/veya nöromodülatör olarak katılmaları söz konusudur (6,7,10).

Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, nörohipofizeal hormonların davranışla ilgili yerler olan limbik yapılara etki ettiklerini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca santral sinir sisteminde bulunan çeşitli nöropeptidlerin bazı fragmanlarının da ana peptidlerine benzer veya farklı etkiler ortaya çıkarabildikleri gösterilmiştir. Doğal yapısı dokuz aminoasitli bir nonapeptid olan oksitosinin de çeşitli fragmanlarının davranış üzerinde etkiler ortaya çıkarabildikleri gösterilmiştir (3,4,5).

Deneylerimiz, öğrenilmiş davranışın unutulması (sönme) üzerine amnezik bir peptid olarak kabul edilen oksitosinin fragmanlarından OXT (4-9) ve OXT (5-8)'in ne yönde etkili olabileceğinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Deneyler, ağırlıkları 25 - 40 gram olan erkek farelerde yapıldı. Hayvanlar, deney gününden önce toplu halde tutularak gıda ve su gereksinimleri kesintisiz olarak sağlandı. Deneyden bir saat önce tek başlarına birer kafese yerleştirildiler. Hayvanlar, kontrol grubunda 12, diğerlerinde ise herbirinde 8 tane fare olacak şekilde 4 ana gruba

* Dr. Banu Ocakçioğlu'nun Uzmanlık Tezi'nin bir parçasıdır.

** A. Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araş. Görevlisi.

ayrıldılar. Deneyler daima günün aynı saatlerinde, 9.30 - 17.00) yapıldı. Hayvanları şartlamak amacı ile, TKK otomatik «kaçışa koşullandırma» aleti (Takai and Co., Ltd. Japonya) kullanıldı. Deneyler dört aşamada gerçekleştirildi :

a) Koşullu Cevap Kazanma (acquisition) deneyi :

Daha önceki çalışmamızda kullandığımız yöntem kullanıldı (1). Son deney günü elde edilen cevaplar incelenerek bu hayvanların öğrenmesi gereken davranışı (koşullu kaçış cevabı) kazanmaları saptandı.

b) Koşullu Cevapların Saklanması :

Koşullu cevap kazanma deneyinde uygulanan öğretimden sonra on gün normal koşullar altında bekletilen farelere tekrar aynı koşullarda 20 denemelik uygulama yapıldı ve kazanılan cevabın saklanıp saklanmadığı (retrieval) değerlendirildi. Sonuçlar şekillerimizde retansiyon (RET₁) olarak gösterildi.

c) Sönme Deneyi :

Kazanılan cevabın saklanıp saklanmadığını anlamak için yapılan retansiyon testinden (RET₁) 24 saat sonra sönme deneyine başlandı. Burada, koşulsuz stimulus olan elektrik şoku kesildi, sadece koşullu stimulus olarak ışık uygulandı. Yani koşullandırıcı uyarının (conditioned stimulus) verilmesi sürdürüldü, ancak temel stimulus kesildi. Deney sonunda kazanılan cevaplarda azalma (sönme) olup olmadığı incelendi. Sönme deneyi arka arkaya üç gün uygulandı ve hergün farelere deneyden bir saat önce planlanan enjeksiyon yapıldı.

d) Retansiyon 2 (RET₂) ve Retansiyon 3 (RET₃) Testleri :

Birbirini izleyen üç günlük sönme deneyinin tamamlanmasından ve enjeksiyonların kesilmesinden 48 saat sonra retansiyon 2 (testi (RET₂)) uyguladı. Bu testte sadece koşullu stimulus olan ışık verilirken bundan 24 saat sonra yapılan retansiyon testinde (RET₃) ise koşullu stimulusun ardından koşulsuz stimulus olan elektrik şoku uygulandı. Yani RET₂'de sönme deneyi (c bendinde açıklanan), RET₃'de koşullu cevapların saklanması deneyi (b bendinde açıklanan) tekrarlanmış oldu.

Deneylerde, fizyolojik tuzlu su (% 0,9 NaCl solusyonu), oksitosin (4-9) - (PGlu⁴, Cyt⁶) Oxytocin (Organon) ve oksitosin (5-8) - (Cyt⁶), Oxytocin (Organon) preparatları kullanıldı.

Deneyin başlamasından 1 saat önce yapılan enjeksiyonlarda kullanılan ilaç farelere eşit hacim içinde 0,1 ml/10 gr.) ve deri altı olarak verildi.

Fareler, kontrol (serum fizyolojik verilen), oksitosin (4-9) ve oksitosin (5-8) verilen gruplar olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Oksitosin fragmanları verilen gruplar verilen doza göre alt gruplara ayrıldılar.

Grup I : Kontrol - serum fizyolojik

Grup II : Oksitosin (4-9) : 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$

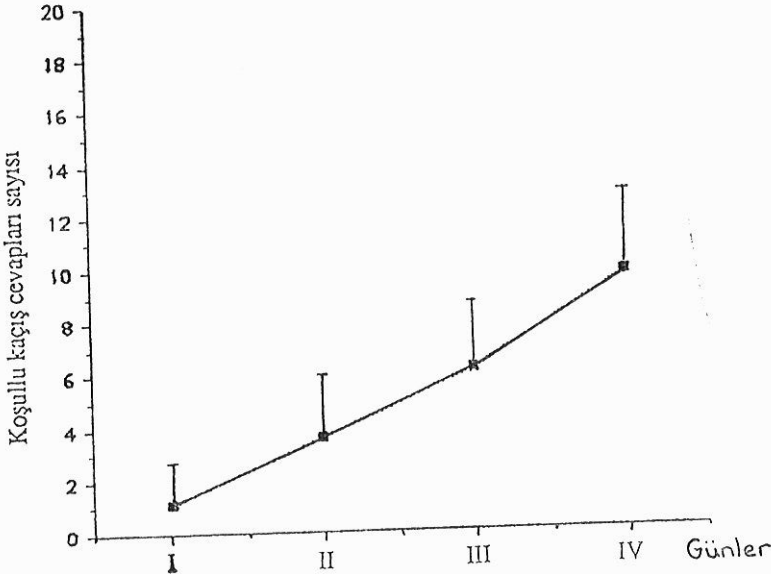
Grup III : Oksitosin (5-8) : 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

İstatistiksel değerlendirmelerde iki yüzde arası farkın önem kontrolü «t testi» ve «Mann - Whitney U testi» kullanılmıştır.

BULGULAR

a) Koşullu Cevap Kazanma Deneyi :

Koşullu cevap kazanma (acquisition) deneyinin dördüncü yani son gününde 20 denemenin ortalama olarak 9,66'sında (% 48.3) koşullu kaçış cevabı gösterdikleri yani şokun geleceğini öğrendikleri saptandı (Şekil 1).



Şekil 1 - Koşullu kaçış cevaplarının öğrenilmesi.

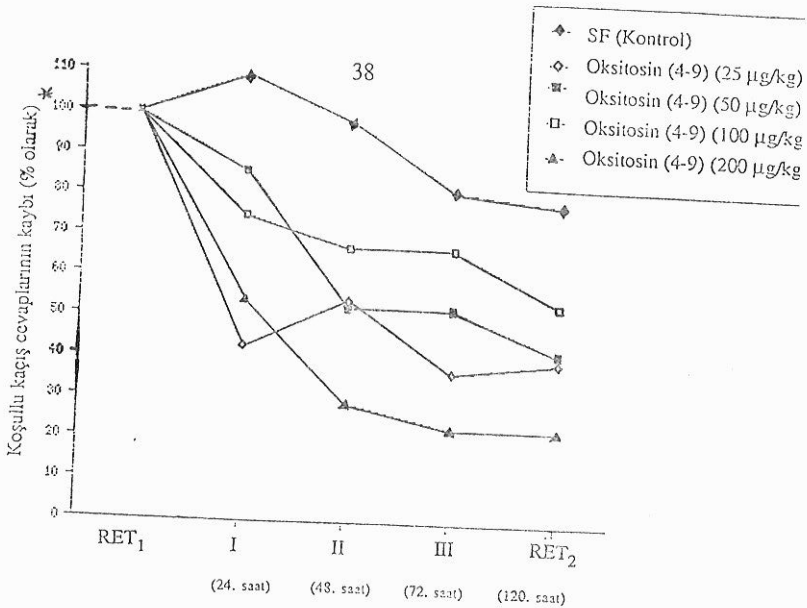
b) Koşullu Cevapların Saklanması :

Koşullu cevapların saklanması incelenen deneylerde 20 denemelik dönemlerde farelerin ortalama 9,08 koşullu kaçış cevabı gösterdikleri yani kazandıkları cevabı korudukları, unutmadıkları ve 10 gün önceye göre bir azalma olmadığı saptandı.

Deneylerimizin bundan sonraki değerlendirilmesinde 9,08 ortalama cevap 100 kabul edildi ve değerlendirmeler bu cevaba göre yüzde değer olarak gösterildi.

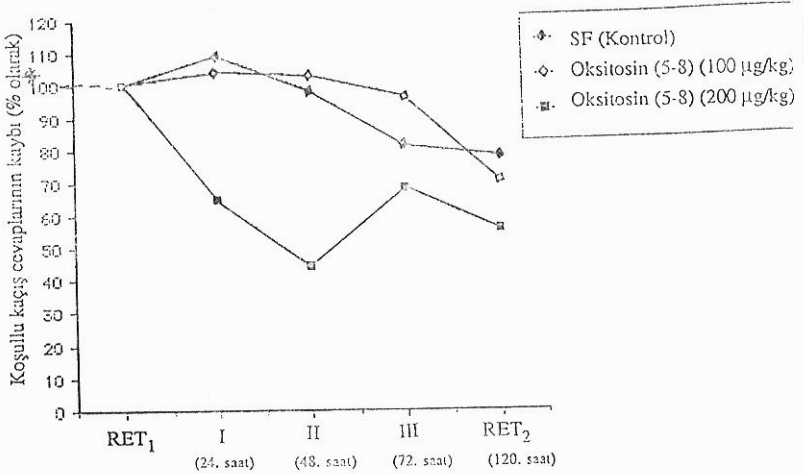
c) Sönme Deneyi :

Sönme deneyi sonuçları incelendiğinde, fizyolojik tuzlu su (S.F.) verilen kontrol grubu farelerin koşullu kaçış cevaplarının birbirini izleyen üç günlük deney dönemlerinde (I, II. ve III. günler) devamlı olarak azaldığı saptandı. Ancak azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 2,3).



Şekil 2 - Oksitosin (4-9)'un farklı dozlarının kazanılan davranışın kaybedilmesi (sönme, extinction) üzerine etkileri. (* kazanılmış ve saklanmış maksimal cevap).

Deneyden 1 saat önce oksitosin fragmanları olan oksitosin (4-9) ve oksitosin (5-8) enjekte edildiğinde şu sonuçlar elde edildi. : OXT (4-9) (25, 50, 100, 200 µg/kg) verilen hayvanların cevaplarının kont-



Şekil 3 - Oksitosin (5-8)'in farklı dozlarının kazanılan davranışın kaybedilmesi (sönme, extinction) üzerine etkileri. (* kazanılmış ve saklanmış maksimal cevap).

role göre düşük olduğu gösterildi. 25 ve 50 µg/kg OXT (4-9) verilen gruplarda birbirini izleyen tüm günlerde azalmanın anlamlı olduğu bulundu. 200 µg/kg OXT (4-9) uygulanan grupta ise ikinci üçüncü günlerdeki azalmanın istatistiksel olarak kontrole göre anlamlı olduğu saptandı. Bu durum kazanılan cevapların kontrole göre giderek kaybolduğunu yani sönme olduğunu göstermektedir (Tablo 1) (Şekil 2).

Oksitosin (5-8) (100, 200 µg/kg) verilen hayvan gruplarında ise 100 µg/kg OXT (5-8) enjekte edilen farelerden elde edilen cevaplar kontrolden farklı bulunmadı ancak 200 mg/kg OXT (5-8) enjeksiyonu yapılanlarda cevaplar kontrolden daha düşüktü ve bu gruptaki cevapların, birbirini izleyen deney günlerinin hepsinde de istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı (Şekil 3) (Tablo 1).

d) Retansiyon 2 (RET₂) ve Retansiyon 3 (RET₃) Testleri :

RET₂ ve RET₃ gruplarında elde edilen cevaplar karşılaştırıldığında S.F. verilen kontrol gruplarında cevabın istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,01$) bir şekilde arttığı saptandı (Şekil 4,5).

Tablo 1 : Oksitosin ve fragmanlarının farklı dozlarının sönme üzerine etkileri (ortalama \pm standart sapma)

Maddeler	Dozları	*Sönmenin I. gün sonuçları (24 saat)	*Sönmenin II. gün sonuçları (48 saat)	*Sönmenin III. gün sonuçları (72 saat)	* RET 2 (120 saat)
Serum Fizyolojik (SF)		9,917 \pm 5.931	8.917 \pm 5.195	7.333 \pm 4.735	7.083 \pm 5.834
Oksitosin (4-9)	25 μ g/kg	3.625 \pm 4.104 ^b	4.625 \pm 3.962 ^c	3.125 \pm 3.4 ^b	3.375 \pm 4.069
	50 μ g/kg	5.125 \pm 3.226 ^b	3.125 \pm 2.295 ^a	3.125 \pm 3.563 ^b	2.5 \pm 2.507 ^b
	100 μ g/kg	8.375 \pm 5.344	7.5 \pm 7.290	7.5 \pm 5.425	6.0 \pm 6.525
	200 μ g/kg	5.875 \pm 6.813	3.125 \pm 2.748 ^b	2.5 \pm 2.070 ^a	2.5 \pm 2.268
Oksitosin (5-8)	100 μ g/kg	9.625 \pm 5.097	9.5 \pm 6.782	8.875 \pm 3.907	6.5 \pm 3.220
	200 μ g/kg	4.375 \pm 3.503 ^b	3.0 \pm 2.619 ^b	4.625 \pm 3.543 ^d	3.75 \pm 3.808 ^d

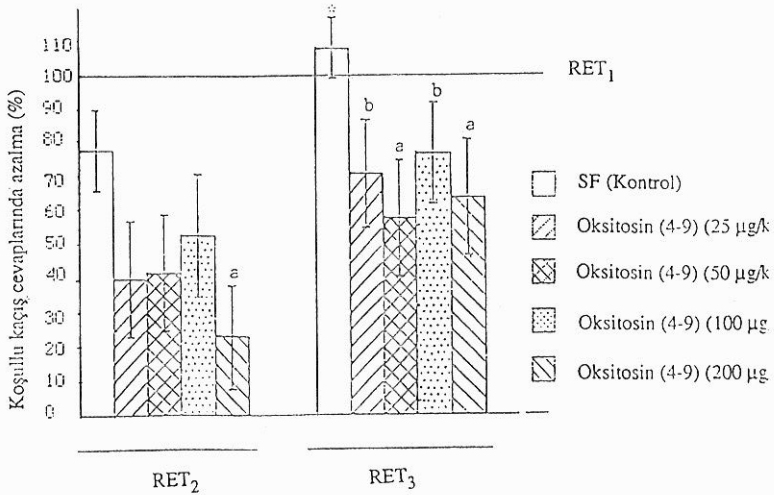
* Deneyden 1 saat önce enjeksiyon yapıldı.

● 48 saat beklendikten sonra ilaç verilmeden deneye alındılar.

Serum fizyolojikle (S.F.) karşılaştırılan değerlerin anlamlılık dereceleri :

a. P<0.001 b P<0.01 c P<0.02 d P<0.05

İstatistiksel değerlendirme Mann-Whitney U-testi ile yapıldı.

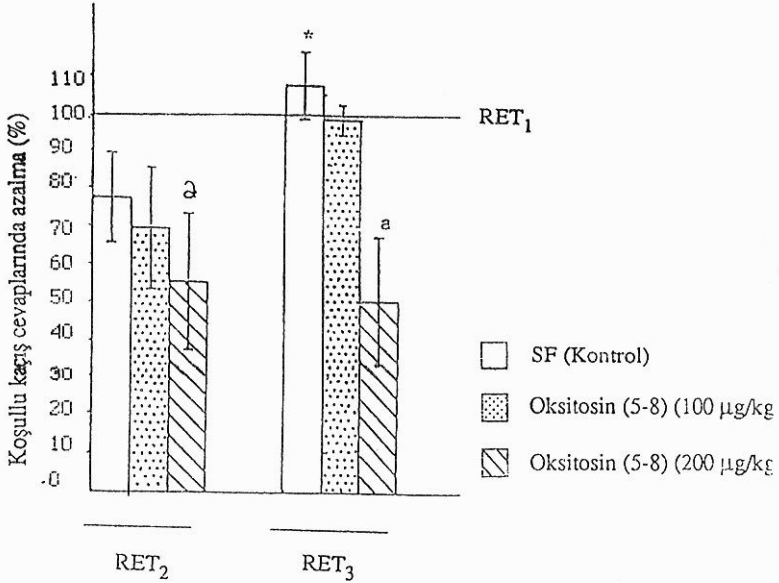


Şekil 4 - Oksitosin (4-9) uygulanan grupta sönme deneyini takiben kalan cevabın saklanması.

İstatistiksel değerlendirme, yüzdeler arası farkın önem kontrolüne göre «t testi» ile yapıldı.

(a) : P<0.01 (b) : P<0.02 (c) : P<0.05

(*) : RET₂ ve RET₃ mukayesesi yapıldığında anlamlı artma P<0.01 olanlar.



Şekil 5 : Oksitosin (5-8) uygulanan grupta sönme deneyini takiben kalan cevabın saklanması.

İstatistiksel değerlendirme, yüzdeler arası farkın önem kontrolüne göre «t testi» ile yapıldı.

(a) : $P < 0.01$ (b) : $P < 0.02$ (c) : $P < 0.05$

(*) : RET₂ ve RET₃ mukayesesi yapıldığında anlamlı artma $P < 0.01$ olanlar.

Oksitosin (4-9) verilen hayvanlarda retansiyon 3 testlerinden elde edilen cevaplar tüm dozlarda kontrole göre anlamlı olarak düşüktü (Şekil 4).

Oksitosin (5-8) uygulanan farelerden sadece 200 µg/kg doz kullananlarda cevapta anlamlı ($p < 0,01$) bir azalma saptandı (Şekil 5).

Tüm sonuçlarda, cevaplarda azalma saptanmasına karşın doz-cevap eğrisi lineer değildi.

TARTIŞMA

Oksitosinin son 3 aminoasitini oluşturan bir tripeptidin (H - Pro - Leu - Gly - NH₂) gerek davranış gerekse diğer santral sinir sistemi fonksiyonları üzerinde etkileri konusunda yoğun bulgular mevcuttur (5,8,9). Bunun dışındaki daha uzun zincirli diğer oksitosin fragmanları ile yapılan çeşitli çalışmalarda da gerek oksitosinin benzeri, gerekse fragmana özgü çeşitli santral etkiler saptanabilmektedir. Ko-

şullu kaçış davranışının çeşitli modelleri kullanılarak yapılan değişik öğrenme ve bellek fonksiyonu deneylerinde de bu farklı fragmanların bazılarının oksitosine benzer, bazılarının ise oksitosinden farklı cevaplar oluşturabildikleri saptanabilmektedir (3,5).

Diğer taraftan, santral sinir sisteminin çeşitli bölgelerinde bulunan peptidazların ana nonapeptid oksitosini, zincirin farklı yerlerden parçalayarak çeşitli fragmanların lokal olarak oluşabilmelerine yol açabildiği de gösterilmiştir (3,4). Bu durumda santral sinir sisteminde komplike fonksiyonların modülasyonunda ,oksitosinin tek başına ortaya çıkaracağı daha kaba çeşitli farklı etkinliklerin toplamının bir sonucu olan etkiden ziyade daha spesifik ve potent etkili küçük moleküllerin katkıda bulunabilmesi olasılığı gerçeğe daha yakın görülmektedir. Bununla beraber çeşitli oksitosin fragmanları ile yapılan deneyler koşullu kaçış davranışının çeşitli tipleri üzerinde her zaman aynı sonucu vermemektedir. Örneğin : OXT (1-8), OXT (4-9), OXT (4-8), OXT (5-8), OXT (5-9) fragmanlarının öğrenme periyodundan sonra verilşleri ile «passive avoidance» modeli kullanıldığında konsolidasyon ve hatırlama cevaplarının oksitosin ile ortaya çıkan cevaplara benzer şekilde azaldıkları saptanmıştır (3,4,5). Buna karşılık «active avoidance» modeli kullanıldığında ise OXT (4-9), OXT (5-9) fragmanlarının yüksek dozlarda sönmeyi inhibe ettikleri, küçük dozlarda ise hızlandırdıkları gösterilmiştir (5). Bizim bulgularımız da yukarıdaki çalışmalarda elde edilen sonuçları kısmen desteklemektedir. Bulgular bölümünde gözlenebileceği gibi OXT (4-9) fragmanı bütün dozlarda, sönmeyi (extinction) anlamlı olarak hızlandırmaktadır. Ayrıca hatırlamanın test edildiği RET₃ deneylerinde de cevapların SF kontrollerine göre anlamlı olarak düşük bulunuşu hatırlama fonksiyonunun da bozulmuş olduğunu göstermektedir.

Buna karşılık OXT (5-8)'in kullanıldığı deneylerde bizim kullandığımız 100 µg/kg dozlarında sönmeye herhangi bir hızlanma oluşmamış, buna karşılık hatırlamanın da bozulmamış olduğu saptanmıştır.

OXT (5-8)'in yüksek dozda (200 µg/kg) kullanılmasında ise cevapların diğer fragmana (OXT 4-9) benzer şekilde olduğunun görülmeye oksitosinin belirtilen etkisinin güçlenmesinde 9 numaralı aminoasidin oldukça önemli bir rolü olabileceğini göstermektedir. Diğer bir deyimle 9 numaralı aminocisidin (glisin) kaldırılması etki gücünün azalmasına yol açmaktadır (5,9).

ÖZET

Santral sinir sisteminde çeşitli nöropeptidlerin fragmanlarının, esas nöropeptidinkilere benzer veya farklı etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, oksitosinin fragmanları olan OXT (4-9) ve OXT (5-8)'in bir koşullu kaçış cevabının sönmesi üzerine etkileri sunulmuştur. OXT (4-9) bütün dozlarda sönmeyi fasilite eder, hatırlamayı bozarken, OXT (5-8) kullanıldığında aynı sonuçlar sadece yüksek dozlarda elde edilmiştir. Bu sonuçlar, muhtemelen, dokuz pozisyonundaki glisin aminoasidinin özellikle bellek pekişmesi ve hatırlama olaylarında önemli olabileceğini göstermektedir.

SUMMARY

The Effects Of The Fragments Of Oxytocin OXT (4-9) And OXT (5-9) On Memory

It was demonstrated that in the central nervous system, fragments of various neuropeptides showed effects that were similar to or different from the effects of the main neuropeptide.

Similarly, the effects of certain fragments of oxytocin on behaviour was shown. In this report we presented the effects of the fragments of oxytocin, OXT (4-9) and OXT (5-8) on extinction of a conditioned avoidance response (E.C.A.R). In extinction test that the fragment of oxytocin, OXT (4-9) have been injected 1hr before the sessions, decreased responses (E.C.A.R.) were observed in comparison to saline injected control group. It was observed that the results of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ doses of OXT (5-8) administered animals were not different from the controls while responses (E.C.A.R.) of 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ doses of OXT (5-8) injected animals were decreased. In retention tesis, administration of OXT (4-9) disturbed retrieval process in all doses. When OXT (5-8) was injected, it was not effected by the doses of 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, but attenuated by higher doses, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$. In conclusion, the fragment of oxytocin, OXT (4-9), facilitated extinction and disturbed retrieval in all doses but OXT (5-8) caused same results only at higher doses. These results probably suggested that glycine aminoacid in position nine may be important especially in memory consolidation and retrieval.

Key words : Amnesia, avoidance, extinction, memory, oxytocin (4-9), oxytocin (5-8).

KAYNAKLAR

1. Ayhan S : Sentetik met-enkefalın benzeri FK. 33824'ün sıçanlarda şartlı kaçış cevapları kazanılmasına etkisi. Ankara Tıp Bülteni 6 : 177-188, 1984.
2. Ayhan S Ocakçioğlu B : Oksitosinin bellek üzerine etkisi. Journal of Ankara Medical School (baskıda).
3. Burbach J Peter H Bohus B Kovács GL Van Nispen JW Greven MH : Oxytocin is a precursor of potent behaviourally active neuropeptides. European Journal of Pharmacology 54 : 125-131, 1983.
4. De Wied D Gaffari D Burbach PH Kovács GL Van Ree JM : Structure activity relationship studies with c-terminal fragments of vasopressin and oxytocin on avoidance behaviors of rats. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 241 : 268-274, 1987.
3. Gaffari DJW De Wied D : Bimodal effect of oxytocin on avoidance behavior may be caused by the presence of two peptide sequences with opposite action in the same molecule. European Journal of Pharmacology, 147 : 157-162, 1988.
6. Hashimoto H Fukui K Moto T Makajima T Kato N : Distribution of vasopressin and oxytocin in rat brain. Endocrinol. Japon. 32 : 89-97, 1985.
7. Valiquette G Haldar J Abrams GM Nilaver G Zimmerman EA : Extrahypothalamic neurohypophysial peptides in the rat central nervous system. Brain Research 331 : 176-179, 1985.
8. Walter R Hoffman PL Flexner LB : Neurohypophysial hormones, analogs and fragments : Their effect on puromycin induced amnesia. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 72 : 4180-4184, 1975.
9. Walter R Van Ree JM De Wied D : Modification of conditioned behavior of rats by neurohypophysial hormones and analogues. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 75 : 2493, 1978.
10. Zimmerman EA Nilaver G Hou-Yu A Silverman AS : Vasopressinergic and oxytocinergic pathways in the central nervous system. Federation Proc. 43 : 91-96, 1984.

PROSTAGLANDİNLERİN JİNEKOLOJİ VE OBSTETRİKTE KULLANIMLARI :

Fulya Dökmeçi* Gülay Kurtay**

Prostaglandinler ilk defa 1935 yılında Van Euler tarafından tanımlanmıştır. Prekürsörü arakidonik asittir (Tablo 1). Dolayısıyla arakidonik asidin serbestleşmesini sağlayan fosfolipaz A₂ nin önemi büyüktür. Lipazların aktivasyonunu sağlayan stimuluslar : Seks steroidleri, katekolaminler, küçük partiküller, mekanik gerilme, yılan zehiri, hiper veya hipotonik infüzyonlar ve yanıklardır.

DOĞUM OLAYININ BAŞLAMASINDA PROSTAGLANDİNLERİN ROLÜ :

Dişi koyunlar üzerinde yapılan çalışmalarda; doğumun başlaması ve devam ettirilmesinde fetal hipofiz-adrenal aksın sorumlu olduğu gösterilmiştir (40). Fetal adrenalden salınan glukokortikoidler, plasental 17 alfa hidroksilaz enzimini aktive etmekte, böylece progesteron, inaktif form olan 17-OH progesterona dönüşmektedir. Plasental enzimler, glukokortikoidler tarafından indüklenmekte ve PGF₂ alfa artmaktadır. Prostaglandin sentezinde sadece progesteron seviyesinin düşmesi değil, östrojen seviyesindeki yükselmeye rol oynamaktadır.

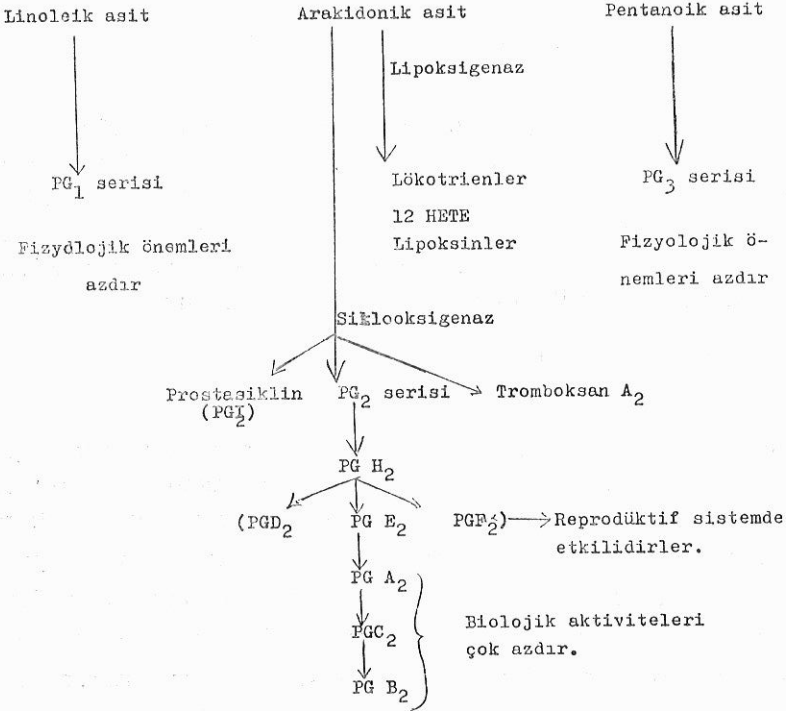
Progesteronun düşmesiyle, desidua hücrelerde dejenerasyon olmakta, lizozomal enzimler salgılanmakta, lipaz enzimler aktive olmaktadır (17,32). Ayrıca desidua ve koryondan rölaksin denen bir madde salgılanmaktadır (32). Tüm bu olaylar prostaglandin sentezinde etki gösterir. Ayrıca surfaktan maddesinin, PG E sentezini amnionda stimule ettiği, invitro çalışmalarda gösterilmiştir (24).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Amnion ve koryon en çok PGE_2 , desidua ise PGE_2 ve PGF_2 alfa üretir. Beslenmesi olmayan amnion, arakidonik asit rezervini, amniotik sıvı ve fetus yoluyla, koryon ise desidua yoluyla sağlar (8).

PROSTAGLANDİNLERİN BİOSENTEZİ



Tablo 1 : Etherde eriyebilir özelliği fazla olanlar E Fosfatlarda eriyebilir özelliği fazla olanlar F Diğerleri ise alfabetik sıraya göre isimlendirilmişlerdir.

Prostaglandinlerin, myometrial kontraktileteyi arttırdığı invitro olarak gösterilmiştir. Prostasiklin ise anne ve fetusla ilgili vasküler olayları düzenlemektedir (39) Lipokortin ve lipokortin benzeri polipeptidlerin ise gebelik ürünü tarafından salınarak, arakidonik asidin salınımını ve prostaglandin biosentezini önledikleri invitro olarak gösterilmiştir (15,43,40).

Kas kontraksiyonundan sorumlu akto-myosin formasyonu için, myosin hafif zincirinin fosforilasyonu gereklidir. Bu fosforilasyondan sorumlu enzim olan myosin light chain kinaz'ın (MLCK) aktivasyonu için kalsiyum gereklidir. Selüler kalsiyum konsantrasyonunun regülasyonu ise sarkoplazmik retikulum membranı ve hücre membranı düzeyinde olmaktadır. Prostaglandinler, hücre membranının kalsiyum permeabilitesini arttırmaktadırlar. Dolayısıyla myometrial kontraktiliteyi etkilemektedirler. Ancak kesin etkileri üzerinde halen çalışılmaktadır (5).

DOĞUM İNDÜKSİYONUNDA PROSTAGLANDİNLERİN KULLANIMI :

İlk defa 1986 yılında Karim ve arkadaşları, termde veya terme yakın on vakada intravenöz PGF₂ alfa infüzyonunu, doğum indüksiyonu amacıyla kullandıklarını bildirmişlerdir (19). Karim ve Sharma, 1971 yılında, aynı amaçla prostaglandinleri oral olarak başarıyla kullanmışlardır. 1973 den beri de prostaglandinlerin çok çeşitli lokal uygulamaları, (intravajinal, intraservikal, ekstra amniotik gibi) kullanılmaktadır (2).

Yapılan çalışmalar, prostaglandin infüzyonunun, oksitosin infüzyonundan daha üstün olmadığını göstermiştir. İntravenöz prostaglandin kullanım emniyeti, oksitosine göre daha düşük bulunmuştur (7, 33,4). Çünkü prostaglandinler için terapötik doz ile uterin hipertoniye neden olan doz arası çok dardır (Tablo II).

Dolayısıyla prostaglandin infüzyonuna az dozlarda başlanır (Tablo III). Yeterli cevap alınana kadar her 30 dakikada bir doz artırılır. Prostaglandinlerin intravenöz kullanımında görülen yan etkiler, bulantı, kusma, diare, lokal flebitdir.

Halen PG E₂ nin intravenöz kullanım için çıkartılmış ticari şekli yoktur. PG F₂ alfa ise tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır.

Prostaglandin E₂ nin oral kullanımı, F₂ alfa'ya göre daha efektif olduğundan (20), PGF₂ alfa'nın oral kullanımı terkedilmiş, 0,5 mg. lık PGE₂ tabletleri ise rutin ticari kullanıma sunulmuştur.

Prostaglandinlerin oral kullanımı, yapılan çalışmalarda, oksitosin uygulamasından daha efektif bulunmamıştır. İntravenöz oksitosin

Tablo : II

IV Kullanım	Terapötik Sınır
Oksitosin	1 - 100 mu/dk
PG E ₂	0,1 - 4 mgr/dk
PG F ₂ alfa	1 - 40 mgr/dk

Tablo : III

Prostaglandinler	Başlangıç infüzyon dozu
PGF ₂ alfa	1 - 3 mgr/dk
PGE ₂	0,2 mgr/dk

kullanımında, hipertoni oluştuğunda, infüzyonu kesmek mümkündür. Ancak oral alınmış bir ilacın etkisini durdurmak mümkün olmamaktadır. Dolayısıyla prostaglandin E₂ nin oral kullanımını da emniyet sınırları içinde görülmemektedir. Ancak alım kolaylığı nedeniyle, tercih sebebi olmaktadır. Eğer kullanılacaksa, primer amniotomiden sonra en az bir saat geçmesine rağmen doğum kontraksiyonları başlamamış ise 0,5 mg. lık doz ile başlanarak saatte / 0,5-2 mg. lık artışlar ile indüksiyon yapılması uygundur. Eğer PG E₂, amniotomiden önce, çok olgun serviksi olan bir hastaya verilirse, hiperstimulasyon riski çok yüksektir (16,39).

Prostaglandinlerin lokal uygulamaları :

Calder ve arkadaşları, internal orifisten 10-12 cm. mesafeye kadar, nelaton sondayı ekstraamniotik aralıkta ilerletmişler ve saatte 20-150 mikrogram gidecek şekilde PG E₂ infüzyonu yapmışlardır. Hastaların hepsinde komplikasyon olmadan, indüksiyon başarıyla uygulanmıştır (3).

Ancak Miller ve Mack, aynı uygulamayı yaptıkları hasta serisinde, bir uterin hipertoni iki intrapartum fötal ölüm ile karşılaşmışlardır (27).

Thiery ve arkadaşları ekstraamniotik prostaglandin E₂ uygulaması ile oksitosin infüzyonunu karşılaştırmışlardır. Her iki grub, aynı derecede efektif bulunmuş ancak uygulama kolaylığı açısından, oksitosin grubu tercih sebebi olarak gösterilmiştir (35,6).

PG E₂ nin 3 mg. lık vajinal tabletleri mevcuttur. Uygulanma kolaylığı nedeniyle, çok yaygın kullanım alanı bulmuştur (21,25). Ancak vajinal aplikasyonu, güvenilir bir yöntem olarak kabul etmek mümkün değildir.

İntraservikal yöntem ise hem 0,5 mg PGE₂ gibi az miktarlara gereksinim olması hem de gastrointestinal yan etkilerin çok az görülmesinden ve myometrium üzerine olan etkisinin hafif olmasından dolayı intravajinal yöntemden daha üstündür. Özellikle bishop skoru düşük olgularda başarılı sonuç vermektedir (11).

SERVİKAL MATURASYONDA PROSTAGLANDİNLERİN ETKİSİ :

Serviksin maturasyonunda rol oynayan primer faktörler, kollajen ve bağ dokusu matriksindeki değişimlerdir. Gebelik boyunca kollajen ve konnektif doku matriksinin birbiriyle olan sıkı ilişkisini sağlayan glikozaminoglikanlardır (Dermatan sülfat ve kondroidin sülfat). Böylece serviks kapalı ve serttir. Ancak servikal dermatan sülfat konsantrasyonunda azalma ile serviks yumuşar, hyalüronik asit artışı ve bunun su tutucu özelliğine bağlı olarak yumuşaklığı artar, olgunlaşır (37). Prostaglandinler düşük seviyelerde servikal maturasyonu sağlamakta ancak yüksek miktarlarda myometrikal kontraksiyonları başlatmaktadır. PGE₂ nin asıl etkisi servikte maturasyon, myometriumda rölaksasyon sağlamasıdır (18). Kontraksiyonları başlatıcı etkisini PG F₂ alfa'ya biyolojik dönüşümü ile sağlar. Bu dönüşüm 9 ketoredüktaz enzimi ile indüklenir (28).

Yapılan çalışmalarda servikal dilatasyon esnasında servikal stroma da lökosit infiltrasyonu gözlenmiştir. Buna bağlı servikal dilatasyonun, ekstravasküler polimorf nüveli lökositlerin salgıladığı kollagenaz ve proteaz gibi enzimlerin etkisiyle enzimatik kollagen parçalanmasının bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir (42). Fibroblast kültür-

lerinde prostaglandinlerin proteoglikan sentezini stimüle ettiği gösterilmiştir. Prostaglandin uygulamasıyla hyaluronik asit artışı ve doku hidrasyonunda artış bulunmuştur. Prostaglandin ile indüklenen servikal olgunlaşmadan glikozaminoglikan içeriği ve yapısındaki değişiklikler ile kollajenle aralarındaki fizyokimyasal ilişkiler sorumludur.

PROSTAGLANDİNLER VE GEBELİK TOKSEMİSİ :

Prostaglandinlerin iki tipi PGE ve prostasiklin, vazodilatasyon sağlayarak gebede kan akımını düzenlerler. Gebelikte artan östrojen sentezine bağlı olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olmakta ve bu aktivasyon damarlarda prostasiklin üretimini arttırmaktadır. Oluşan vazodilatasyon sonucu kan hacmi ve uterus kan akımı artmaktadır (34).

Gebelik toksemisinin, prostasiklin üretim azlığına, yıkım artışına veya reseptör cevapsızlığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Potent vazodilatör ve trombosit inhibitörü olan prostasiklin seviyesinin preeklamside düştüğü bir çok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (13). Bu da toksemi de oluşan üç durumu, hipertansiyon, trombositopeni ve uteroplental kan akım azalmasını izah etmektedir. Ayrıca etyolojide vazokonstriktör etkili tromboksan ile prostasiklin dengesindeki bozulmada sorumlu tutulmuştur (14). Dolayısıyla, gebelik toksemisi profilaksisinde, düşük doz aspirin-gün/40 mg. prostasiklin sentezini etkilemeyip, trombosit siklo oksijenazı inaktive ederek tromboksan sentezini inhibe ettiği için kullanılmaktadır (31). Bu dozlarda aspirin fetus için tehlikesizdir (33). Magnezyum tedavisinin etkisi ise umbilikal damarlarda endotel hücrelerinden prostasiklin üretimini arttırmak yoluyla (41). Son yıllarda PG A₁ in vazodepresör etkisinden yararlanılarak, ciddi preeklamsi olgularında başarılı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (36).

ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ VE PROSTAGLANDİNLER :

Terme yakın, erken membran rüptürü birçok ciddi problemlerde beraberinde getirir. % 90 vakada 24 saat içinde spontan kontraksiyonlar başlarken, % 10 vakada problemler görülür. Asendan enfek-

siyon gelişimine bağlı sepsis bile görülebilir. Prostaglandin E₂ jel ile intraservikal aplikasyon ve IV oksitosin indüksiyonunun karşılaştırıldığı çalışma serilerinde PG E₂ grubunda membran rüptürü ile doğum arasındaki interval daha kısa olmakta ayrıca operatif doğum oranı da anlamlı olarak azalmaktadır.

Membran rüptürüne bağlı endojen PG sentezi arttığından ayrıca dışardan PG vererek komplikasyon riskini arttırma tehlikesine karşı erken membran rüptüründen sonra en az 4 saat olmak üzere 6 saat, 12 saat hatta 24 saat beklemeyi öngören görüşlerde vardır (12).

PROSTAGLANDİNLERİN FETUS ÜZERİNE ETKİLERİ :

Yapılan çalışmalarda, yenidoğanlarda klinik ve biokimyasal değişikliklere rastlanılmamıştır (26). Neonatal psikomotor gelişme yıllarca takip edilmiş, anormallik görülmemiştir. Oksitosin veya PG lerle yapılan doğum indüksiyonlarından sonra neonatal sarılık oluşma insidansında fark görülmemiştir.

PGE₂ nin, kordon kanında doğal öldürücü hücreler üzerine olan etkisini araştıran bir çalışma sonunda ml/1 mgr PGE₂ tedavisi ile doğal öldürücü hücre (natural killer cell) aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı ve herpes virüsünün selüler yayımının arttığı bulunmuştur. Dolayısıyla PG ler ile viral enfeksiyonların artması gözönüne alınmalıdır.

Uterus atonisine bağlı postpartum kanamalarda PGE₂ alfa % 80-90 başarı ile kullanılabilir (29). Dozu 0,25 - 0,5 mg. dir. Dört kez tekrarlanır. Gerekirse intramüsküler veya direkt myometriuma verilebilir. Uterus inversiyonlarından sonrada kullanılabilir. Eğer infeksiyon varsa veya Mg SO₄ tedavisi kullanılıyorsa başarı oranının düştüğü bildirilmektedir.

TERAPÖTİK ABORTUSLARDA KULLANIMLARI :

Prostaglandinler postkoital kontrasepsiyon ve ilk trimestir abortuslarda etkilidir. Fakat inkomplet abort yapabileceği için pratikte pek kullanılmazlar. Fakat kanama, ateş, infeksiyon gibi yan etkiler; salinle indüklenen abortuslara göre daha fazladır.

REPRODÜKTİF ENDOKRİNOLOJİ VE PROSTAGLANDİNLER :

Fertilizasyon olmadığında, korpus luteumun gerilemesinden sorumlu olan ajan PGF₂ alfa dir. Endometriumda oluşmaktadır.

Östrojen PGF_2 alfa sentezini stimule etmektedir. Buradan, doğrudan korpus luteuma taşınan PGF_2 alfa efektif konsantrasyona ulaşmaktadır. Daha sonra iki mekanizma ile luteolizi indüklemektedir.

1 — Hızlı etki : Korpus luteumdaki LH reseptörlerini aktive eden adenilat siklaz enziminin blokajı.

2 — Yavaş etki : İndirekt olarak prolaktinin, LH reseptörleri üzerine olan etkisini inhibe etmesidir (1).

Luteolizde prostaglandinlerin etkisi anlaşıldıktan sonra, postovulatuvar kontrasepsiyonda prostaglandin kullanımı ve menstrüel regulasyon ile ilgili çalışmalar sürmektedir (23).

PROSTAGLANDİNLERİN TUBA UTERİNA'LAR ÜZERİNE ETKİLERİ :

PGE ve PGF tubalar üzerinde farklı etkilere sahiptir. PGE₂ rölaksasyon sağlarken, PGF₂ alfa kontraksiyonları indüklemektedir. PGF₂ alfa'nın folliküler fazda, tuba üzerine etkisiz olduğu, ancak preovulatuvar dönemde kontraksiyonları başlattığı gösterilmiştir. PGE₂ de yine folliküler fazda etkisizken, ovulasyon sonrasında tuba motilitesini azaltıcı, tubada gevşetici etki göstermektedir. Tubaların PGE ve F₂ alfa'yı lokal olarak sentezlediği bilinmektedir.

Gebe olmayan kadınların tubalarından PGI₂ ve metaboliti olan 6 - keto PGF₂ alfa elde edilmiştir PGI₂, aynı PGE gibi tubayı gevşetici, 6 - keto PGF₁ alfa ise PGF₂ alfa gibi kontraksiyon sağlayıcı etki göstermektedir. Prostaglandinlerin, tuba motilitesini regule edici rolünün daha kesin anlaşılmasına rağmen, prostaglandin etkisiyle artan motilitenin ovum transportunda önemli olduğu düşünülmektedir. Bütün bu bilgilerin ışığı altında son yıllarda ektopik gebeliğin (Tubal) PGF₂ alfa ile başarılı tedavisini bildiren çalışmalar yapılmaktadır. İntakt tubal gebeliklerde PGF₂ alfa'nın laparoskopi veya transvajinal USG rehberliğinde tuba içine enjeksiyonunu takiben, kuvvetli kontraksiyonların başladığı aynı zamanda antigonadotropik etki gösterdikleri ve sonuçta başarılı oldukları gösterilmiştir. Kontrol Histerosalpingografilerde tubal geçişin korunduğu gösterilmiştir. PGF₂ alfa ile tedavi sonrasında gebelik oluştuğunu bildiren yayınlarda vardır (9,10,22).

ÖZET

Prostaglandinlerin, yapılan çalışmalar sonucunda reproduktif sistem üzerine çeşitli etkileri olduğu ortaya konmuştur. Bu özellikleri ile doğum induksiyonu, servikal maturasyon, infertilite, kontrasepsiyon, gebelik toksemisi ve tubal gebelik gibi konularda kullanım alanı bulmuşlardır. Bu derlemede prostaglandinlerin jinekoloji ve obstetrikde kullanım alanları özetlenmeye çalışılmıştır.

SUMMARY

The Role of Prostaglandins in the Field of Gynecology and Obstetrics

Prostaglandins have various effects in reproductive system shown by several studies. They were used in many subjects such as induction of labour, infertility, contraception, servical maturation, toxemia and ectopic process. In this article, the prostaglandins effect's are summarized in the field of gynecology and obstetrics.

Anahtar Kelimeler — Prostaglandin, doğum induksiyonu, reproduktif endokrinoloji, servikal maturasyon, toksemi, tubal gebelik.

LİTERATÜR

1. Behrman HR : Prostaglandins in hypothalamo-pituitary and ovarion function; *Ann Rev Physiol* 41 : 685; 1979.
2. Calder A and Embrey MP : Prostaglandins and the unfavourable cervix. *Lancet*; 2 : 1322-3, 1973.
3. Calder AA Embrey MP and Hillier K : Extraamniotic prostaglandin E₂ for the indution of labour at term. *J. Obstet. Gynecol Br. Commone* 81 : 39-46, 1974.
4. Calder AA and Embrey MP : Comparison of intra venous oxytocin and prostaglandin E₂ for induction of labour using automatic and non-automatic infusion technigues. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 82 : 728-33, 1975.
5. Carsten ME Miller JD : A new look at uterine muscle contraction; *Am. J. Obst. Gynecol.* 157 : 1303, 1987.
6. Clarke GA Ietchworth AT and Noble AD : Comparative trial of extraamniotic and vaginal prostaglandin E₂ in tylose gel for induction of labour. *J. Perinat. Med.* 8 : 236-40, 1980.

7. Craft IL Cullum AR May DTL Noble AD and Thomas DJ : Prostaglandin E₂ compared with oxytocin for the induction of labour. *Br. Med. J.* 3 : 276-9, 1971.
8. Egarter CH Husslein P : Prostaglandins for cervical ripening and/or induction of labour; *Facultas Universitätsverlag; Wien* Vol. 8 : 13-14, 1988.
9. Egarter CH Husslein P : Treatment of tubal pregnancy by prostaglandins; *Lancet*; 1 : 1104-5, 1988.
10. Egarter CH Husslein P : First succesful intrauterine pregnancy after treatment of tubal pregnancy with PGE₂ alfa; *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161 : 904, 1989.
11. Ekman G Forman A Marsal K and Ulmsten U : Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E₂ in viscous gel for cervical priming and induction for labour at term in patients with an unfavorable servical state. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 147 : 657-61, 1983.
12. Ekman-Ordeberg G Uldberg N Ulmsten U : Cimparison of intravenous oxytocin and vaginal prostaglandin E₂ gel in women unripe cervixes and premature of the membranes *Obstet. Gynecol.* 66 : 307-12, 1985.
14. Fitzgerald DJ Mayo G Catella F Etman SS Fitzgerald GA : Increased thromboxane biosynthesis in normal pregnancy is mainly derived from platetes; *Am. J. Obstet. Gynecol* 157 : 325; 1987.
15. Flower R JM : The mediator of steroid action. *Nature*; 320 : 20, 1986.
16. Friedman EA Sachtieben MR and Green W Oral Prostaglandin E₂ for induction of labour at term. Comparison of two low-dosage regimens. *Am. J. Obstet. Gynecol* 123; 671-4; 1975.
13. Fitzgerald DJ Etman SS Mulloy K Fitzgerald GA : Decreased prostacyclin biosynthesis preceeding the clinical manifestations of pregnancy induced hypertension; *Circulation* 75 : 956; 1987.
17. Gustavii B : Release of lysosomal acid phosphatase into the cytoplasm of decidual cells before the onset of labor in human; *Br. J. Obstet Gynecol* 82 : 177; 1975.
18. Huszar G : Biology and biochemistry of myometrial contractility and cervical maturation. *Sem. Perinatol.*; 5; 216-35; 1981.
19. Karim SMM Trusell RE Patel RL and Hillier K : Response of pregnant human uterus to prostaglandin F₂ alfa induction of labour. *Br. Med. J.*; 4; 621-3; 1968.
20. Karim SMM and Sharma SD : Oral administration of prostaglandins for the induction of lobour. *Br. Med. J.*; 260-2; 1971.

21. Kennedy; JH Stewart P P Barlow DH Hillan E and Calder AA : Induction of labour : a comparison of a single prostaglandin E₂ vaginal tablet with amniotomy and intravenous oxytocin. Br. J. Obstet Gynecol.; 89; 704-7; 1982.
22. Lang PF Weiss PAM Mayer HO Lancet 366 : 8707; 78-81, 1990.
23. Levis V Khan Dawood : Retansion of intrauterine fetal bone increases menstrual prostaglandins; Obstet. Gynecol.; 75 : 3; 561-63; 1990.
24. Lapoz Bernal A Newman GE : Surfactant stimulates prostaglandin E production in human amnion; Br. J. Obstet Gynecol. 95/10 : 1013-1017; 1988.
25. Mac Kenzie IZ Bradley S and Embrey MP : Vaginal prostaglandins and labour induction for patiente previously delivered by cesareon section. Br. J. Obstet. Gynecol.; 91; 7-10; 1984.
26. Mac Kenzie I Zb Castle B Bellinger J : Transfer of prostaglandins to the fetusafter prostaglandin E₂ vaginal pessary administration. Am. J. Obstet. Gynecol. 161 : 920-3; 1989.
27. Miller AWF and Mack DS : Induction of labour by extraamniotic prostaglandins. J. Obstet. Gynecol. Br. Commome; 81; 706-8; 1974.
28. Mitchell MD : Role of prostaglandins in parturition. Prostagl. Perspect.; 1; 1-4; 1984.
29. O'leary JA : Prostaglandins and postpartum hemorrhage; Seminars Reprod Endocrinol 3 : 247; 1985.
30. Ramwell PW Foegh M Loeb R Leovey EMK : Synthesis and metabolism of prostaglandins; prostacyclin; and thromboxanes : the arachidomic acid cascade; Seminars Perinatol 4 : 3; 1980.
31. Ritter JM Farguhar C Rodin A Thom MH : Low dose aspirin treatment in late pregnancy differentially inhibits cyclooxygenase in maternal platelets; Prostaglandins 34 : 717; 1987.
32. Schwarz BE Schultz FM Mac Donald PC Johnston Jm : Initiation of human parturition : III. Fetal membrane content of prostaglandin E₂ and F₂ alfa precursor; Obstet Gynecol 46 : 564; 1975.
33. Spellacy WN Gall SA Shevach AB and Holsinger KK : The induction of labour at term Comparisons between prostaglandin F₂ alfa and oxytocin infusions. Obstet. Gynecol.; 41; 14-21, 1973.
34. Speroff L Derfman GS : Prostaglandins and pregnancy hypertension; Clin Obstet Gynecol. 4 : 635; 1977.
35. Thiery M Parewijck W Martens G Derom R and van Kets H : Extraamniotic prostaglandin E₂ gel vs. amniotomy for elective induction of labour. Z. Geburtsh. Perinat.; 185; 323-6; 1981.

36. Topozada MK Isamil, AAA Hegab HB Kamel MA : The treatment of toxemia by prostaglandin A₁ infusion Am. J. Obst. Gynecol. 659 : 1; 462; 1988.
37. Uldbjørg N Ekman G Mahastrom A Olsson K and Ulmsten U : Refining of the human uterine cervix related to changes in collagenolytic activity; Am. J. Obstet. Gynecol. 147; 632; 1983.
38. Ylidordala O Makila U Kaapa P Viinikka L : Maternal ingestion of acetylsalicylic acid inhibits fetal and neonatal prostacyclin and thromboxane in humans; Am J. Obstet. Gynecol. 155 : 345; 1986.
39. Visscher RD Struyk CD and Visscher HC Guidelines for the elective induction of labour with oral prostaglandin E₂. Obstet. Gynecol. 49; 15-19; 1977.
40. Wallner BP Matta linano RJ Hession C et al : Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A₂ inhibitor with potential antiinflammatory activity. Nature; 320 : 77; 1986.
41. Watson K Moldow CG Ogburn PL Jacob HS : Magnesium sulfate : Rationale for its use in preeclampsia; Proc Natl Acad Sci 83 : 1075; 1986.
42. Wimmiak F Rajburn MD : Prostaglandin E₂ gel for cervical re-epening and induction of labour. A critical analysis; Am. J. Obstet; Gynecol.; 160 : 529-34; 1989.
43. Wilson T Liggins GC Aimer GP and Skinner SJM : Partial purification and characterisation of two compounds from amniotic fluid which inhibit phospholipase activity in human endometrial cells. Biochem Biophys; Res. Commun.; 131 : 22; 1985.

DREZ LEZYONLARININ HISTOPATOLOJİK GELİŞİMİ(*)

Haluk Deda** Ece Çakıroğlu*** Mustafa Başkaya****
Orhan Bulay***** Adalet Yüzübenli*****
Yücel Kanpolat*****

Ağrı cerrahisinin en önemli sorunlarından biri deafferentasyon ağrılarıdır. DREZ (Dorsal Root Entry Zone) ameliyatı deafferentasyon ağrısı adı ile tanımlanan santral ağrıların tedavisinde kullanılan etkin ve spesifik bir cerrahi yöntemdir (8). Deafferentasyon ağrısı periferik veya merkezi yerleşimli sinir dokusu hasarı sonunda arka kök girişi yerinde substantia gelatinosa da bulunan nöronlarda anormal boşalmalar sonucunda meydana gelmektedir (5). Ameliyatın hedefi bu anormal boşalmaların olduğu nöronal yapıyı tahrip etmekten ibarettir (7). Sonuç olarak harabiyetin yapılacağı yer substantia gelatinosa ve Rexed sınıflamasına göre medullospinalisin arka kök girişi yerindeki I-V. laminaları arasındadır. Bölgeye yapılan ilk uygulama 1972 yılında Marc Sindou tarafından Rhizotomy Selective Posterior adı ile tanımlanmıştır (12). Sindou uygulamayı arka kök girişi yeri lateralinde uygulanan mikro insizyon ve bipolar koagülasyonla gerçekleştirmiştir. Uygulamanın DREZ ameliyatı adı ile tanımlanması ise Nashold'a aittir (9). Nashold arka kök girişi yeri medialinde benzeri lezyonu 1 mm aralık 2 mm derinlikte Radiofrekans enerjisi yardımı ve özel iğne elektrod sistemi ile gerçekleştirmiştir (6). Gerek Nashold gerekse Sindou'nun tanımladıkları yöntemlerin ikisinde de-

* Bu araştırma 87 09 00 61 kod No ile A.Ü. Araştırma Fonunca desteklenerek gerçekleştirilmiştir.

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

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

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

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

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

***** A. Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Araştırma Lab. Hemşiresi

afferentasyon adı ile tanımlanmış ağrıların tedavisinde son derece etkin iki yöntemdir. Bu yöntemlerin deafferentasyon ağrılarının kaynağı olarak tanımlanan substantia gelationa'yı ve komşu yapıları ne ölçüde etkilediği sorusunun cevabı ise henüz kesin bir biçimde verilememiştir (10).

Araştırmanın amacı deney hayvanında arka kök giriş yerini belli bir spinal kord segmentinde standart biçimde ekspoz ettikten sonra Sindou ve Nashold tarafından tanımlanan yöntemlerle lezyon oluşturulduktan sonra ayrı ayrı inceleyerek her iki yöntemin hedef noktaya ulaşmadaki ve hedef noktayı tahripteki etkinliğini araştırmaktan ibarettir.

MATERYAL ve METOD

DeneySEL DREZ lezyonları, ağırlıkları 10 - 25 kg arasında değişen, her iki cinse ait erişkin melez 8 köpek üzerinde gerçekleştirilmiştir. Köpeklerde 30 mg/kg pentobarbital IV yolla verilerek anestezi sağlandıktan sonra steril koşullarda C2-3 total laminektomi gerçekleştirilmiştir. Dura açılarak operatif mikroskop altında mikrodiseksiyon ile posterolateral sulkus ve dorsal root'lar tanımlanıp ayrılarak, her bir root'letin mediali Nashold'un tanımladığı, laterali ise Sindou'nun tanımladığı biçimde lezyon yapmaya elverişli hale getirilmiştir (7, 11). Lezyonlar özel Nashold DREZ elektrodu (*) kullanılarak, aynı seviyede root'ların mediali ve lateralinde ayrı ayrı olmak üzere 1 mm aralıklarla 1 mm derinlikte elektrod giriş açısı 30° olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Termokoagülasyonlar 25-30 mAp, 20-22 RFP 15 sn ve 65 °C olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Her lezyon sonrası operasyon mikroskopu ile yapılan gözlemede elektrod çevresindeki dokuda küçük kahverengi sarı sahalar şeklinde koagülasyon alanları izlenmiştir.

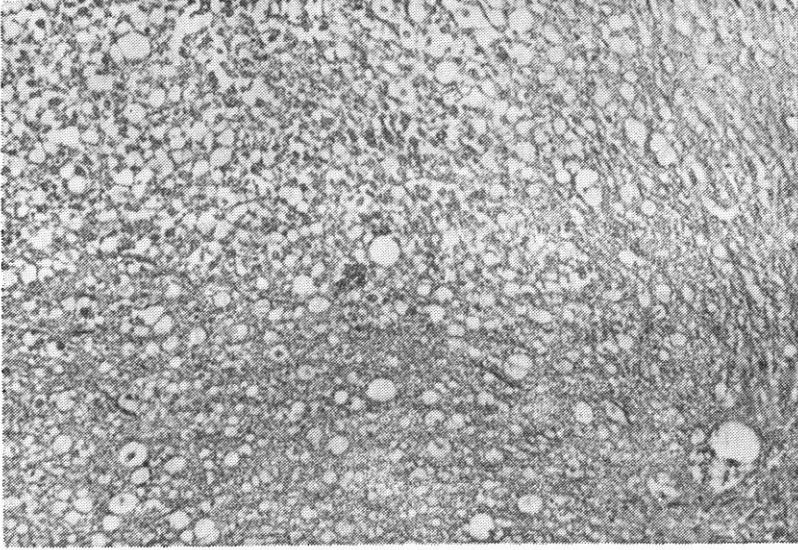
Lezyonlar sonrası hemostaz sağlanmış ve dura açık bırakılarak üzeri surgisel ile kapatılmış ve yara anatomik planda onarılmıştır. İşlem sonrası deneklere IV antibiotik ve steroid verilmiştir.

5 denek 3. günde, 3 denek ise 7. günde sakrifiye edilmiş ve servikal kord çıkartılarak % 10 formalin solusyonunda fikse edilmiştir. Fiksasyon sonrası 2. günde operasyon mikroskopu altında 2 mm lik kesitler alınarak, preparatlar hazırlanmış ve patolojik değerlendirilmiştir.

(*) Radionics Inc. Burlington, Massachusetts, U.S.A.

SONUÇLAR

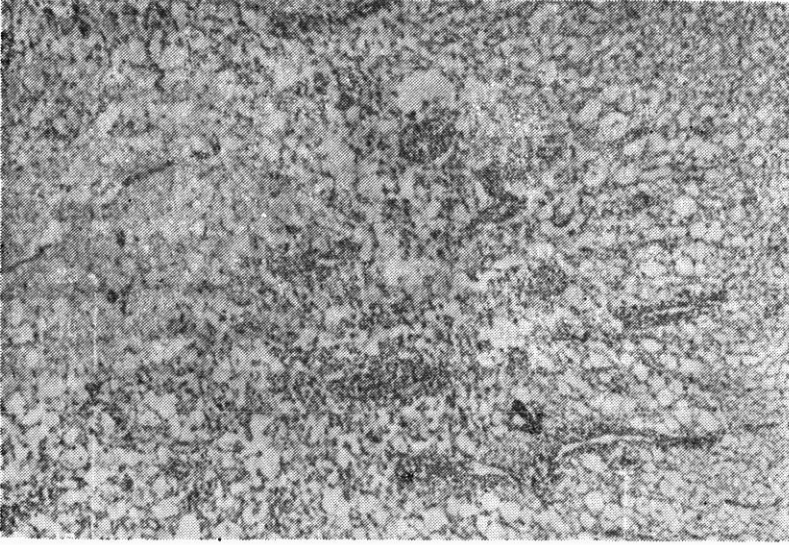
Elektrodun uygulandığı ve lezyonun olduğu yerde erken dönemde (3. günde) beyaz cevherde dikkati çeker bir çoraklaşmanın sahneye egemen olduğu görülmüştür. Bu alanda beyaz cevherin büyük vakuoller haline döndüğü dikkati çekmiştir. Bu sahanın orta kısmında nükleustan mahrum esas cevheri meydana getiren maddenin kalıntıları hücre debrileri içermektedir. Çevrede ise kanama alanları tespit edilmiştir. İltihabi olay görülmemiştir. Lezyonun olduğu alanın dışındaki sinir dokusunda (rootlet) aynı şekilde sitoplazmaları geniş vakuoller oluşturan hücreler içermektedir (Şekil 1).



Şekil 1 - Beyaz cevherin büyük vakuoller haline döndüğü çoraklaşma, matrix'e ait kalıntılar ve hücre debrileri, vakuole sitoplazmalı hücreler görülmektedir. H.E.*20

7. günde sakrifiye edilen deneklerde ise yeni kapiller tipte damar yapılarının belirgin şekilde arttığı dikkati çekmiştir (Şekil 2).

Spinal kordun medial ve lateralinde yapılan lezyonların; gerek erken grubda substantia gelatinosa'yı etkilemesinde ve gerekse geç grubda lezyonların yayılmasında, lezyonların yapıldığı medial ve lateral bölge arasında anlamlı olabilecek belirgin bir fark tespit edilmemiştir.



Şekil 2 - Geç dönemde yeni gelişen kapiller tipte damar yapıları ve perivasküler inflamasyon ve histiyosit toplulukları görülmektedir. H.E.*20

Sonuç olarak; Verilen doz kanama ve nekroz oluşturmaktadır. Verilen doz ve süre nekroz oluşturmakta yeterli olmuştur. Üçüncü günde sakrifiye edilen deneklerde lezyon genişliği 2-3 mm, lezyon derinliği ise 1,5-2 mm olarak tespit edilmiş ve lezyonun genelde geniş tabanlı bir infarktüs şeklinde olduğu görülmüştür. Ayrıca üçüncü günde sakrifiye edilen deneklerde lezyon ancak elektrod uygulanan yerde oluşmaktadır.

Denekler 7. günde sakrifiye edildiği takdirde lezyon ileri derecede genişlemekte ve bu lezyonlara yer yer lökosit toplulukları ve histiyositler eşlik etmektedir. Ayrıca yeni gelişen kapiller tipte damar yapılarının arttığı ve belirgin perivasküler inflamasyon geliştiği gözlenmiştir.

Lezyon yapma açısından lateral ve medial bölge arasında histopatolojik açıdan belirgin bir fark tespit edilmemiştir.

TARTIŞMA

Deafferentasyon ağrılarının kaynağına yönelik en etkili ve spesifik ameliyat tipi DREZ (Dorsal Root Entry Zone) ameliyatlarıdır. DREZ ameliyatları substantia gelationosa'nın fokal destrüksiyonu esa-

sına dayanmaktadır. DREZ ameliyatlarının esas hedefini teşkil eden substantia gelationsa'nın ağrı persepsiyonundaki rolü ilk kez İtalyan nöroanatomisti Luigi Rolando tarafından 18. yüzyılda tanımlanmıştır. Substantia gelationsa'nın ağrı nörofizyolojisindeki önemi ise Amerikan nöroanatomisti Ranson tarafından belirlenmiştir. Konu ile ilgili modern nöroanatomikal çalışmalar ise Rexed tarafından yapılan çalışmalar ile gösterilmiş ve DREZ bölgesi histolojik olarak 10 tabakaya ayrılmıştır. DREZ operasyonlarında hedef Rexed tarafından belirlenen tabakaların yüzeyel ilk 5'ini tahrip etmekten ibarettir. Aşağı beyin sapından başlayarak bütün bir spinal kord boyunca uzanan, spinal korddaki bütünleşmiş en geniş gri cevher bölgesi olan DREZ bölgesinin ilk tabakası nosiseptör ve termoreseptör hücreler ihtiva eden yüzeyel tabakadır. İç ve dış olmak üzere iki tabakaya ayrılan ikinci tabaka nosiseptör, termoreseptör ve mekanoreseptörler ihtiva eder ve substantia gelatinosa olarak adlandırılır. DREZ lezyonlarının esas hedef noktası olan bu bölge aynı zamanda spinotalamik traktusa iştirak eden nöronlarda ihtiva eder. III. ve IV. tabakalar «D» ve «G» tipinde mekanoreseptörler ihtiva ederler. Hedef bölgenin 5. ve son tabakasında ise spinotalamik traktusa katılan nöronlar mevcuttur. Oldukça karışık bir anatomik ve fizyolojik yapıya sahip olan bu bölgenin tahrip edilmesinin, deafferentasyon ağrılarının tedavisinde önemli katkılar sağladığı kesin olmakla birlikte, bu ağrılarının ortadan kaldırılmasında tek başına sorumlu olup olmadığı sorusu kesin değildir ve araştırmanın ana amaçlarından birini teşkil etmektedir.

Bu operasyon için tanımlanmış, posterior köklerin lateral ve medialinde olmak üzere iki önemli yaklaşım olmakla beraber hangi yaklaşımın DREZ operasyonlarının temelini teşkil eden substantia gelatinosa'yı etkili biçimde tahrip ettiği ve ne ölçüde Medulla Spinalis de hasar husule getirdiği, ne kadar yaygın lezyon olduğu ve etkin lezyonun ne kadar zamanda geliştiği gibi sorular halen tartışmalıdır (4, 10). 1986 yılından beri kliniğimizde uygulanan DREZ operasyonları 1989 yılından itibaren standart lezyon oluşturabilme avantajı nedeni ile Radiofrekans enerji kullanılarak RFTK (Radiofrekans termokoagülasyon) ile 15 hastada uygulanmıştır. Araştırmada da standart lezyon oluşturması nedeni ile RF enerji kullanılmış, bipolar koagülasyon ve Laser enerjisi lezyon oluşturmak için kullanılmamıştır. Klinik hastalarında standart lezyonlar oluşturulmasına karşılık değişik patolo-

jilerde ve hatta aynı patolojiye sahip hastalarda cevaplar ve cevabların ortaya çıkış süreleri değişiklikler göstermiştir. Kliniğimizde hastaların % 70'inde lezyona olan maksimal cevap 3. gün ve sonrasında oluşmuş ve 1. haftadan sonra ise cevap da artış gözlenmemiştir (2,3). Bu nedenle araştırmada kullanılan deney hayvanları 3. ve 7. günlerde sakrifiye edilerek lezyonlarda bir farklılık olup olmadığı araştırılmaya çalışılmıştır. Erken dönemde sakrifiye edilen deneklerde oluşan lezyonların sınırlı olarak kalmasına karşılık, geç dönemde sakrifiye edilen deneklerde lezyonun tahmin edilenden daha fazla genişlemiş olması DREZ lezyonlarına olan cevabın sadece Substantia Gelatinosa'nın harabiyeti sonucu oluştuğunu iddia eden klasik bilgiler üzerinde sorular oluşmasını sağlamış ve daha detaylı nöropatolojik ve nöroanatamik çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Nitekim, Richter ve Schnehenmayr; DREZ lezyonu yapılmış ve 5. günde MI nedeni ile kaybedilmiş hastalarında yaptıkları otopsi çalışmalarında, yapılan RFTK lezyonunun klasik bilgilerde olduğu gibi sadece Substantia Gelatinosa'yı değil komşu dokuları da içine alacak şekilde geniş olduğunu belirtmişlerdir (10). Bu bulgularda bizim deneysel araştırmalarda bulduğumuz bulgular ile yakın bir paralelite taşımaktadır.

Dorsal Rootların medial ve lateralinde yapılan lezyonların incelenmesi ile elde edilen bir diğer önemli sonuçta lateral bölgede yapılan lezyonlar ile medial bölgede yapılan lezyonların Substantia Gelatinosa'yı etkilemede önemli bir fark göstermediği gerçeğidir. Broseta ve arkadaşlarında yaptıkları DREZ araştırmalarında mekanik kesiler, Karbondioksit laser ve RFTK lezyonları arasında patolojik olarak belirgin bir farklılık olmadığını ve cerrahın lezyon yapmaktaki tecrübesinin daha önemli olduğunu belirtmektedirler (1).

Sonuç olarak; DREZ operasyonları esnasında standart bir lezyon oluşturan RF enerjisi kullanılmış olmasına rağmen, klasik bilgilerin aksine lezyonun sadece substantia gelatinosa'da sınırlı kalmayarak günler içerisinde değişecek şekilde genişlediği ve hedef bölgenin Rexed tarafından belirlenen ilk 5 tabakanın dışına çıktığı gösterilmiştir. Dolayısı ile substatia gelatinosa'nın deafferentasyon ağrılarının ortadan kaldırılmasında tek başına yeterli olduğu oldukça şüpheli olup, konu ile ilgili daha detaylı anatomik çalışmaların yapılmasının gerekli olduğunu söyleyebiliriz.

ÖZET

Ağrı cerrahisinin en önemli sorunlarından biri deafferentasyon ağrılarıdır. Dorsal Root Entry Zone operasyonları halen deafferentasyon ağrılarının tedavisindeki ilk seçenek durumundadır. Bu operasyon için değişik yaklaşım metodları ve lezyonların olduğu bölge ile ilgili anatomik tanımlamalar yapılmış olmakla birlikte konu halen tartışmalıdır. Bu nedenle A.Ü.T.F. Nöroşirürji Anabilim Dalı Mikroşirürji Araştırma Laboratuvarlarında 8 denek (köpek) üzerinde genel anestezi altında özel Nashold elektrodu kullanılarak DREZ bölgesinin lateral ve medialinde ayrı ayrı RFTK (radyofrekans termokoagülasyon) lezyonları gerçekleştirilmiştir. Denekler 3. gün ve 1. hafta sonunda sakrifiye edilerek lezyon yapılan kord spesmenleri histopatolojik olarak incelenmiştir. Erken grubda lezyonlar Substantia Gelatinosa bölgesinde oldukça sınırlı olmakla birlikte geç grubda lezyonların ileri derecede genişlediği ve daha önce tanımlanmış hedef bölgelerin dışına ilerlediği gözlemlenmiş ve konu ile ilgili daha detaylı anatomik çalışmaların yapılmasının gerektiği sonucuna varılmıştır.

TEŞEKKÜR

Bu araştırma 87 09 00 61 kod No ile A.Ü. Araştırma Fonunca desteklenerek gerçekleştirilmiştir. Gerek araştırmanın yapılabilmesi için gerekli olan cihazların alınması sırasında ve gerekse araştırma esnasında bize her türlü olanağı sağlayan A.Ü. Araştırma Fonuna teşekkür ederiz.

SUMMARY

Histopathologic Evaluation Of Drez Lesions

Dorsal Root Entry Zone lesions are nowadays accepted as a first choice of treatment of deafferentation pains. Virtually there isn't certain histopathologic data to confirm that lesions substantia gelatinosa is responsible for pain relief. Based on this argument, in 8 dogs DREZ lesions were done under general anesthesia with radiofrequency. Respectively three days and one week after lesioning, animals of each

group were sacrificed and spinal cord specimens submitted for histopathological studies. These studies showed that early group were very limited but in the late group lesions were extremely enlarged involving the whole dorsal root entry zone structures. Our results showed that it is necessary more detailed anatomical studies.

Key Words : Dorsal root entry zone lesion, pain, radiofrequency.

KAYNAKLAR

1. Broseta J Garcia-March G Sanchez-ledesma J : Local pathological findings in experimental Dorsal Root Entry Zone Lesions performed by mechanical section, laser and radiofrequency. A comparative study. (in press).
2. Kanpolat Y Deda H ve ark : DREZ Operasyonu. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma dergisi 6 : 5-8, 1988.
3. Kanpolat Y Deda H ve ark : DREZ Operasyonu. Türk Nöroşirürji Dergisi. 1 : 102-103, 1990.
4. Lunsford DL Bennett MH et al : Histopathologic variability and electrophysiologic effects on stereotactic spinal cord dorsal root entry zone lesions. Surgical Forum 36 : 510-512, 1985.
5. Loeser JD Ward AA : Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. Arch Neurol 17 : 629-636, 1967.
6. Nashold BS Ost Dahl RH : Dorsal Root Entry Zone lesions for pain relief. J Neurosurg 51 : 59-69, 1979.
7. Nashold BS Higgins AC Friedman A : The DREZ operation. Modern technics in surgery. 1984, Future Publishing Company. pp. 35-1/35-17.
8. Nashold BS : Current status of the DREZ operation : 1984. Neurosurgery 15 : 942-944, 1984.
9. Nashold BS : The DREZ operation-1985, Pain symposium. Roma, 1985.
10. Richter HP Schachenmayr W : Is the substantia gelatinosa the target in dorsal root entry zone lesions? An autopsy report. Neurosurgery 15 : 913-916, 1984.
11. Sindou M Lapras C : Neurosurgical Treatment of pain in the Pancoast-Tobias syndrome : Selective posterior rhizotomy and open anterolateral C2-cordotomy. Advance in Pain, Research and Therapy. 4 : 199-205, 1982.
12. Sindou M Goutella A : Surgical posterior rhizotomies for treatment of pain. Advance and Technical Standarts in Neurosurgery 10 : 148-185, 1983.

**TAVŞANLARDA TRANSORBİTAL YOLLA GEÇİCİ/KALICI
ORTA SEREBRAL ARTER TIKANMASI İLE SEREBRAL İSKEMİ
OLUŞTURULMASI TEKNİK VE PATOLOJİK
DEĞERLENDİRME. BÖLÜM - I. (+)**

Metin Atasoy* **Ümit Kaya**** **Selim Ereku*****
Adalet Yüzübenli**** **Nihat Egemen*******

Tıptaki büyük gelişmelere rağmen akut serebral arter tıkanması ile gelişen iskemi tablosunun tedavisinde etkili bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır. Konservatif tedavi serebral infarktın büyüklüğünde ve buna bağlı nörolojik defesitlerde bir değişiklik yapmamaktadır. Bazılarınca İntrakranial arter tıkanmaları cerrahi tedavi gerektirecek bir olay olarak kabul edilmektedir. Bu tıkanıklık akut ve kronik evrede emboli veya trombusun neden olduğu lokal yada yaygın serebral iskemi ile sonlanmaktadır. İskemi stroke ölümlerin ve nörolojik defesitlerin en büyük nedeni olarak bilinmektedir (21).

Deney hayvanlarında geçici/kalıcı serebral iskemi yaratılması, insanlarda oluşan iskemi probleminin anlaşılmasında deneysel bir model olarak kullanılmaktadır. Şimdilerde orta serebral arter tıkanması ile gelişen fokal iskemi modelinde tavşan sıkça kullanılmaktadır. Tavşan serebral arter sistemi, gelişmiş Willis poligonu ve terminal beslenmeyi sağlayan arterlerin bulunması nedeniyle insan serebral arter sistemine benzerlikler göstermektedir (4,21,23). Bu nedenlere ek olarak tavşanın kolay temin edilmesi ve cerrahi manipülasyona uygun olması bu deney modelinde tercih nedeni olmuştur. Bu amaçla tavşanların bir kısmında orta serebral arter çeşitli sürelerde (2,3,4,6,8,12,

* A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı.

** Ankara Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı.

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

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı (Hemşire).

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

+—Bu araştırma Ank. Üni. Tıp Fakültesi N/Ş Deney Laboratuvarında yapılmıştır.

24 saat) klipe edilmiş bir kısmında ise 4 saatlik iskemi sonrası 2 saatlik resirkülasyon uygulanmıştır.

Bu çalışmada bir dizi probleme ışık tutmak üzere, literatürdeki modellere uygun olarak ve diğer çalışmalara dayanak olabilecek bir deney modeli oluşturulmaya çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada ağırlığı 2.5 - 3.0 kg arasında değişen Yeni Zelanda, albino tipi her iki cinsten 30 tavşan kullanılmıştır. Anestezide barbitüra türevi olmayan Ketalar (Ketamin Hidroklorür) 10 mg/kg ve preanestezik olarak da Rampun (Thiazine Hidrochloride; Xylazine) 0.15 ml/kg i.m. yolla uygulanmıştır. Anesteziyi sürdürmek için gerektiğinde 0.5 mg/kg ketala i.m. yolla verilerek operasyona devam edilmiştir.

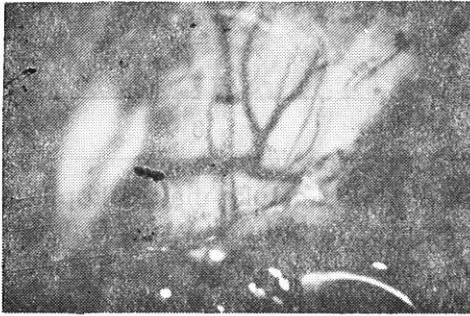
Transorbital girişimde önce Albianeze ve ark. tarafından tanımlanan yol kullanmış (1), sonra bu yöntem aşağıda belirtilen şekilde modifiye edilerek daha elverişli bir hale getirilmiştir. Standardizasyon için bütün tavşanların sağ tarafına girişim yapılmıştır. Önce göz kapakları karşılıklı olarak yaklaştırılarak sürekli bir dikişle kapatılmış ve göz kapağı kenarlarına eliptik bir insizyon yapılmıştır. Bu insizyonla göz, kapağının tüm kalınlığı kesilerek ayrılmış, sonra göz konjunktivalarından içeri doğru kün t diseksiyonla m. retraktor bulbi ile n. optikusa kadar diseke edilmiş ve kesilmiştir. Temporal kemiğe yapışan kas diseke edilmiştir.

Kraniotomi mikroskop (Op MIG Zeise M) altında 25x büyütme ile ve yüksek hızlı elektrikli dril kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Dura mikroskop altında dikkatli bir şekilde açıldıktan sonra orta serebral arter tesbit edilmiş ve orta serebral arter çıkışı klipe edilmiştir. Bu amaçla Yaşargil geçici klipi (FD 681, kapanma basıncı 50 gr+10 gr) kullanılmıştır.

Transorbital girişim sırasında 5 cc den fazla kan kaybı olmamasına dikkat edilmiştir. Deney sırasında açılan duradan fazla miktarda beyin omurilik sıvısı kaybı olmaması için dura etrafına ve üstüne gelfoam ve surgical yerleştirilmiş ve orbital boşluk kapatılmıştır. Deney sırasında klipeleme öncesi, klipten hemen sonra ve klip açıldıktan sonra orta serebral arterin fotoğrafı çekilmiştir (Resim 1-a,b,c).



Şekil 1 - a : Klip öncesi orta serebral arterlerin görünüşü.



Şekil 1 - b : Klip konduktan sonra orta serebral arterlerin görünümü.



Şekil 1 - c : Klip açıldıktan sonra orta serebral arterin görünümü.

Tavşanlar orta serebral arter kapanma süreleri göz önüne alınarak 6 gruba ayrılmışlardır (Tablo - 1). Grup 3 deki tavşanlardan 4 tanesine klip açıldıktan sonra 2 saat süre ile resirküle edilmişlerdir. Tüm tavşanlar deney sonunda yüksek doz potasyum klorür (KCL) verilerek termine edilmiş 10 dakikalık bir süre içinde dekapitalize edildikten sonra beyin çıkarılmıştır. Makroskopik inceleme yapıldıktan sonra standart olarak optik kiazmanın hemen önünden koroner kesit yapılarak makroskopik inceleme yapılmış sonra histolojik inceleme için beyin % 10 luk formol içine konmuştur. Daha sonra hazırlanan

parafin bloklardan elde edilen 4-6 mmlük kesitler Hematoksilen eozin ile boyanarak histolojik inceleme yapılmıştır.

Kontrol grubu olarak seçilen 6 tavşana operasyon yapılmış sağ orta serebral arter ortaya çıkarılmış fakat kliplene yapılmamıştır. Belirlenen süreler sonunda, yukarıda tarif edilen işlem tekrarlanmıştır.

BULGULAR

Deneyde kullanılan hayvanların dağılım ve kliplene süreleri tablo - 1 de gösterilmektedir.

Tablo 1 - Deney Dağılım Tablosu

Kliplene süresi	Hayvan sayısı	Kontrol	Klip sonrası
Gr 1. 2 saat	2	1	—
Gr 2. 3 saat	2	1	—
Gr 3. 4 saat	2	1	4 (2 saat)
Gr 4. 8 saat	2	1	—
Gr 5. 12 saat	2	1	—
Gr 6. 24 saat	2	1	—
Toplam	12	6	6

Kontrol gurubundaki deneklerde her iki korteks makroskopik ve histolojik olarak tamamen normal sınırlarda bulunmuştur. Bulgular iki grubta sunulmuştur : 1 - İskemi grubu, 2 - İskemi resirkülasyon grubu. 1. grubta çeşitli zaman dilimlerindeki makroskopik ve histopatolojik bulgular sunulurken 2. grubta 4 saatlik iskemi ve 2 saatlik resirkülasyona ait makroskopik ve histopatolojik bulgular sunulmuştur.

1 — İskemi grubu bulguları : A Makroskopik incelemede; Her iki hemisfer orta serebral arter dağılım alanları ve diğer alanlar, ödem, hemoraji, nekroz ve herniasyon bulgularıyla değerlendirilmiştir. Bu gözlemlerde 12 saat ve daha sonraki prepratlarında nekroz, hemoraji ve herniasyon geliştiği gözlenmektedir. 4 saatlik prepratlarında ise orta serebral arter dağılım bölgelerinde orta derecede ödem görülmüştür. Sonuçlar tablo - 2'de gösterilmiştir.

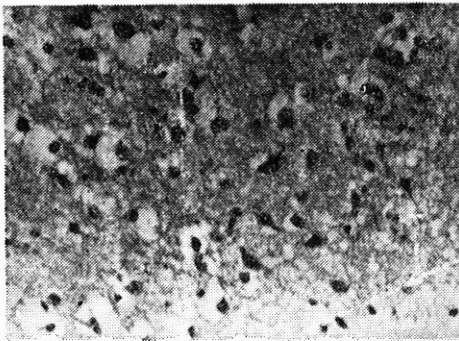
Tablo 2 - Orta serebral dağılım alanındaki makroskopik bulgular

Lezyon Denek	Orta Serebral Arter Dağılımı Bölgesi						Diğer Bölgeler	
	Ödem			Hemoraji			Ödem	hemoraji
	G	B	D	G	B	D		
2. R	—	—	—	—	—	—	—	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—
3. R	+	—	+	—	—	—	—	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—
4. R	+	+	+	+	+	+	+	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—
8. R	+	+	+	+	—	+	+	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—
12. R	+++	++	+++	+	+	+	+	—
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—
24. R	+++	+++	+	+	++	++	++	+
Saat L	—	—	—	—	—	—	—	—

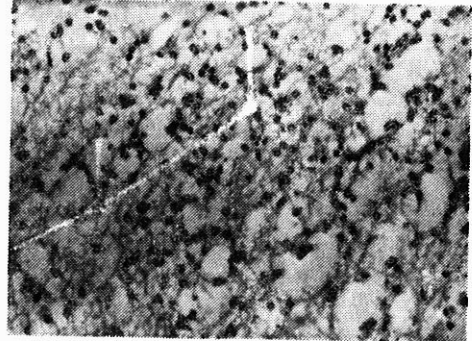
—yok +—az +hafif G-Gri Cevher, B-Beyaz Cevher D-Derin Yapılar.
++orta +++şiddetli.

B - Histopatolojik incelemede : 12 saatlik preparatlarda nekroz, lökosit infiltrasyonu ve spongiosis görülmektedir (Resim - 2 a,b). 4 saat sonunda ise orta derecede bir iskemi oluşturulduğu görülmektedir. Sonuçlar toplu olarak tablo - 3'de gösterilmiştir.

2 — İskemi+ resirkülasyon grubu bulguları : A - Makroskopik **incelenmesinden 4 saat iskemi ve sonrasında 2 saatlik resirkülasyon-**



Şekil 2 - a : Ganglion hücrelerinde piknoz ve dejenerasyon ara dokuda belirgin spongiosis (HE x 400).



Şekil 2 - b : Nekrotik hal almış hücreler ve nötrofil lökosit infiltrasyonu (HE x 400).

Tablo 3 - Deneye ait histolojik değişimlerin toplu sonuçları.

Lezyon Denekler	Sinir		Yaygın Gliosis	Spongiosis	Trombus	Meningal Ödem	Nörofilde Hemoraji
	Hücre Dejener.						
2. saat R	—	—	—	—	—	—	—
L	—	—	—	—	—	—	—
3. saat R	—	+	—	—	—	—	+
L	—	—	—	—	—	—	—
4. saat R	+	+	—	—	+	+	+
L	—	—	—	—	—	—	—
8. saat R	++	++	—	—	++	+++	+++
L	—	—	—	—	—	—	—
12. saat R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
L	—	—	—	—	—	—	—
24. saat R	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
L	—	—	—	—	—	—	—

(—) Yok, (+) Hafif, (++) Orta, (+++) Şiddetli.

da, orta serebral arter dağılım alanı ve bazal ganglionlarda belirgin ödem göze çarpmaktadır. Sonuçlar tablo - 4'de gösterilmektedir.

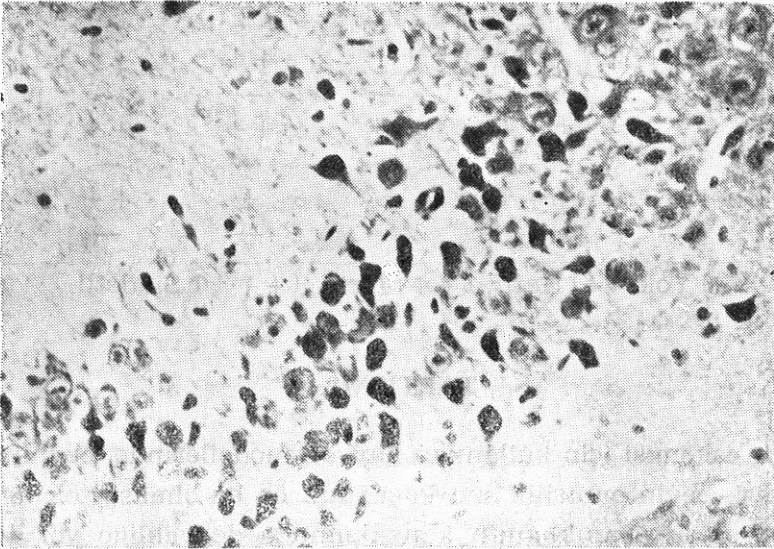
Tablo 4 - Orta serebral dağılım alanındaki makroskopik bulgular.

Lezyon Denek	Orta Serebral Arter Dağılımı Bölgesi									
	Ödem			Diğer Bölgeler			D	ödem	hemoraji	horniasyon
	G	B	D	G	B					
Kon. R	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1. R	++	+	++	+	+	++	+	—+	—	
L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2. R	++	+	+++	+	+	++	+	—	—	
L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
3. R	+++	++	+++	—	++	++	+	—	—	
L	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
4. R	++	++	+++	+	+	+++	+	—	—	

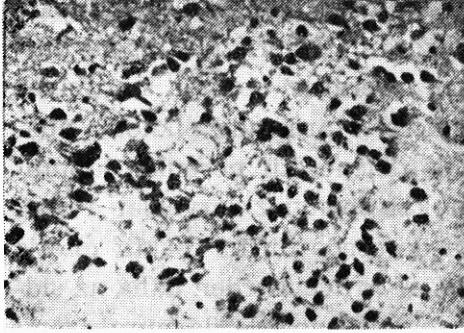
—yok +—az +hafif

++Orta +++şiddetli.

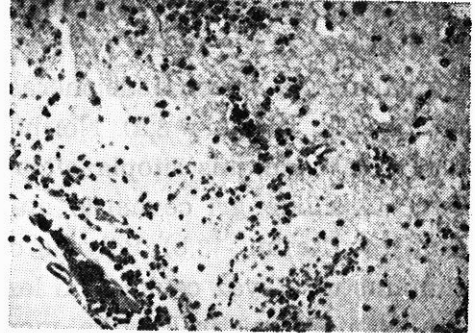
B - Histopatolojik incelemede ise sağ amygdaloidal bölgede lokal ekstensif hemorajik nekroz göze çarpıyordu. Eksternal pramidal hücre tabakasında nöronal dejenerasyonla beraber belirgin harabiyet saptanmıştır (Resim - 3,a). Normal hücreler arasında piknotik nükleusları ve büzülmüş sitoplazmaları ile dejeneratif nöronlar saptanmıştır. Özellikle gri cevherde multifokal spongiöz lezyonlar tesbit edilmiştir (Resim - 3,b). Bölgede orta derecede diffuz reaktif gliosis bulunmuştur. Beyaz cevherdeki lezyonlar gri cevherden daha az şiddette tesbit edilmiştir. Kortikal meningeal arteriollerlerde mural trombus bulunmuştur. Keza aynı bölgelerde meningeal ödem ve eritrositlerin ekstra vazasyonu da belirgin olarak saptanmıştır (Resim 3,c). Sonuçlar tablo - 5 de sunulmuştur.



Şekil 3 - a : Eksternal pramidal tabakada nöronal dejenerasyon (HE x 25).



Şekil 3 - b : Gri cevherde spongiosis (HE x 40).



Şekil 3 - c : Amygdaloidal bölgede hemoraji ile berabere, arterioller trombozisi (HE x 40).

Tablo 5 - Orta Serebral Arter Dağılımlarına ait histopatolojik sonuçlar.

Lezyon Denekler	Sinir		Spongiosis	Trombus	Meningeal Ödem	Nörofilde Hemoraji
	Hücre Dejener.	Yaygın Gliosis				
Kontrol R	—	—	—	—	—	—
L	—	—	—	—	—	—
1. R	+++	+++	++	++	+++	+++
L	—	—	—	—	—	—
2. R	+++	++	++	++	++	+++
L	—	—	—	—	—	—
3. R	+++	+++	++	++	++	+++
L	—	—	—	—	—	—
4. R	+++	+++	+	+	++	+++
L	—	—	—	—	—	—

sonuçlar (—) Yok, (+) Hafif, (++) Orta, (+++) Şiddetli.

TARTIŞMA

Beyin iskemisi için kullanılan hayvan modellerinde, beynin zede-
lenmemesi, beyin omurilik sıvı kaçağının en az olması, tek arter tı-
kanması, arter tıkanıklığının kan akımında değişikliğe yol açması,
anestezi sırasında iske mi önleyici yada çoğaltıcı etkisi olan ajanlar

kullanılmaması, gelişen parankimal lezyonun insandakine benzer olması, kullanılan metodun reperfüzyona uygun olması gibi özellikler dikkate alınmaktadır (11).

1937 yılında Evans ve Peterson tarafından yapılan ilk hayvan çalışmalarından beri iskeminin morfolojisi ve diğer özellikleri yoğun biçimde araştırılmaktadır. Bu amaçla strokun deneysel olarak geliştirilmesinde tıkanma yeri ve vasküler tıkanmanın tipi değişmek üzere çok değişik yöntemler kullanılmıştır (7,9,12).

Orta serebral artere ulaşmak için 3 teknik kullanıldığı bildirilmiştir. Sfenoid kanat boyunca intra kranial, ekstradural retro orbital ve transorbital yaklaşım (10). Birinci ve ikinci yöntemde beyne bası olduğu lokal beyin travması sonucu vazojenik ödem gelişebileceği bildirilmiştir (10). Bu problemlerden kaçınmak için biz 1975 yılında Albianeze ve ark. (1) tarafından kullanılan modelin modifiye şeklini kullandık. Literatürde belirtilen, kanamanın 5cc den fazla olmaması ve beyin omurilik sıvısı kaçağının az olması gibi özellikleri göz önüne aldık.

Anestezide kullanılan çeşitli ajanların (özellikle barbituratların) iskemiye toleransı artırdığı bildirilmiştir (20). Deneyimizde barbitürat kullanılmamıştır. Kullandığımız dissosiyatif anestezi, retiküler sistemi stimüle ederken kortikotalamik sistemi deprese eder, bu dissosiyatif durum, hayvanı şuursuz ve analjezi altında bırakır, fakat refleksler büyük oranda değişmeden kalır. Aynı zamanda organizmanın homeostazis durumunda bir değişiklik görülmez (2).

İskemi bölgesinin büyüklüğü, vasküler klipin lokalizasyonu, kollateral sirkülasyonun etkinliği, vasküler tonus, kan viskozitesi ve beyin ödeminin gelişmesine bağlı olarak değişmektedir. Orta serebral arter bölgesindeki iskemi/infarktın alanının yukarıda belirtilen faktörlere bağlı olarak % 10 ila % 100 arasında değiştiği bildirilmiştir (9). Bu alanın aşağı tabaka hayvanlarda insanlara göre daha geniş olduğu bildirilmektedir (22). Pratik laboratuvar modellerinde geliştirilen serebro vasküler patolojilerin insandakine benzemesine rağmen henüz insanda oluşana tam uyacak bir yöntem geliştirilememiştir (11). Literatürde en çok etkilenen bölge, lezyonun süresine bağlı olarak, basal ganglion olarak gösterilmekte, ön serebral arter ile arka serebral artere komşu bölgelerin ise daha az olarak etkilendiği bildirilmektedir (9,18). Deneyimizde bu iskemik değişiklikleri 4 saat ve daha fazla sürede lezyon yapılan tavşanlarda gözledik.

Deneyisel arter tıkanmalarından belli bir süre sonunda beyin ödeminin oluştuğu ve bunun iki evrede geliştiği (Erken/sitojenik, geç/vazojenik) bildirilmiştir (12,18). Erken beyin ödemi beyin dokusunda su miktarının artması ile karakterizedir. İskemi tıkanma süresi kritik seviyeye ulaştığında görülür. Gözlemler bu süreçte kan akımında bir azalma olduğunu göstermektedir (10,13).

İskemi başlaması ile morfolojik değişikliklerin görülmesi arasındaki zamana manifestasyon zamanı denilmektedir. Bu zaman deney yapılan hayvanın tipine ve daha önce söz konusu edilen koşullara bağlı olarak 3, 4 hatta 8 saata kadar uzayabilmektedir. İskemik değişiklikler, orta serebral arter bölgesinde perivasküler astrosit ve nöronların mitokondrialarında şişlik ile karakterizedir. 2, 3 ve 4 saat içinde eozinofilik boyama ile nükleus pyknosisi ve hücre yapılarında bozulma gözlenmektedir. Bu durum Spielmayer'in iskemik hücre değişikliği olarak bilinir (5,11,14). Histolojik değişiklikler iskeminin şiddet ve lokalizasyonuna bağlı olmaktadır, nisbeten hızlı akıma sahip olan bazal ganglia ve internal kapsül en fazla etkilenmektedir. İskemik beyin ödeminin ortaya çıkması ise orta serebral arter tıkanmasından hemen sonra başlamakta bazen bu süre 3, 4 saate kadar çıkmaktadır. Bu süre içinde özellikle gri cevherdeki su miktarı artmaktadır. Su toplanması iyon hemostazındaki dağılımla ilgilidir. Burada doku osmolalitesi yükselmekte ekstra sellüler sodyum aktivitesinde azalma olmakta su ve sodyum kandan beyne geçmektedir. Hücre şişmesi sitotoksik ödemle beraber görülmektedir. Ayrıca hücre şişmesi perivasküler astroglia'yı etkilemekte buda mikrosirkülasyona engel olmaktadır (14). Ödem iskeminin şiddetini artırmakta ve kan akımında azalmaya yol açmaktadır (12,18).

Gecikmiş vazojenik evrede kan beyin bariyeri makro molekülleri geçiren hale gelir. Bariyer bozulması orta serebral arter tıkanmasından yaklaşık 6 saat sonra gelişmektedir (12,15). Bu durumda irreversibl doku hasarı oluşmaya başlar ve olay iskeminin belirtisi olmaktan çıkar (5,18,17). Biz 8, 12, 24 saatlik iskemik sonrasındaki preparatlardaki histolojik incelemelerde bu durumu gözledik. Bu süreden sonra ödem sadece iskemik bölgede değil bütün bir beyne yayılma durumundadır. Bu ödem yayılması 4. ile 7. günlerde maksimum seviyeye ulaşır. Bu devrede intrakraniyal basınç artımı ve orta hat yapılarının çifti sözkonusu olmaktadır.

Histolojik değişikliklerin geri dönebilirliği orta serebral tıkanıklığı geliştirilen hayvanlarda denenmiştir. 2 saatlik tıkanma sonu resirkülasyon ile irreversibl değişikliğe rastlanmadığı 4 saatlik tıkanma sonucu resirkülasyonda hafif derecede, 6 saat tıkanma ve resirkülasyonda ileri derecede irreversibl değişikliğe rastlandığı bildirilmektedir (3,6,8). Geri dönebilirlik vazojenik ödem ve reperfüzyonun etkin dağılımına bağlı olmaktadır. Deneyimizde 4 hayvanda resirkülasyona ait gözlem yapılmıştır. Mikroskop altında orta serebral arter dağılım bölgesinde resirkülasyondan 1/2 saat sonra arterden spazm kaybolduğu, 1, 2 saatte de korteks yüzeyindeki solukluğu azalmış olduğu ve hipereminin geliştiği görülmüştür.

Deneyimizde serebral infarkt gelişmesinin, kardiyak infarkt gelişmesi göz önüne alındığında nisbeten daha yavaş geliştiği görülmüştür. Orta serebral arter tıkanıklığının süresi iskeminin şiddetine etki etmektedir. 24 saat sonra nekroz bulgularının gelişmeye başladığı görülmüştür. İlk 4 saat infarkt gelişmesinin önlenmesi açısından önemli olmaktadır. İskemik bölgenin genişliği kolleteral sirkülasyona bağlı olmaktadır.

Bu iskemik bölge kan akımının azaldığı ve reversibl hasarın olduğu bölgeyi kapsamaktadır. Bu bölge elektrik yetmezlik ile membran yetmezlik arasındaki bölgeye işaret etmektedir. Literatürde bu bölgede yapılan kan akım hızı, doku ph, iyon ve diğer çalışmalarda 4 saatlik sürede iyon ve membran yetmezliğinin söz konusu olduğunu bunun statik bir durum olmadığını bildirilmektedir (3,16,17,23). 4 saatlik geçici tıkanıklık ve 2 saatlik resirkülasyon sonucu orta derecede bir iskemi ve böyle bir alan geliştiği gözlenmiştir. Tedavinin reversibl nöronal değişikliklerin olduğu bu bölgeye yöneltilmesi klinik açıdan önemli olmaktadır. Bu modelin çeşitli ilaçların, iskemi sonrası gelişen nöronal değişiklikler üzerine olan etkisinin değerlendirilmesinde kullanılabilineceği düşünülmüştür.

ÖZET

Beyin iskemilerini araştırmak üzere, bir model üzerinde kontrol edilebilir bölgesel iskemik lezyon geliştirilmesi bir çok sorunu da beraberinde taşımaktadır. Model seçimi, anestezi kullanımı, kullanılan yöntem, tek arter tıkanması, gelişen parenkimal lezyonların insandakine benzer olması dikkate alınması gereken özelliklerdendir. Bu de-

neyde transorbital yolla tavşanların sağ orta serebral arterleri tıkanmıştır. Toplam 24 tavşanda (ağırlıkları 2.5-3.0 kg) genel anestezi altında, çeşitli zaman dilimleri içinde serebral iskemi oluşturulmuştur. Koroner kesit elde edilen kesilerin makroskopik ve mikroskopik incelemelerinden 4 saatlik bir süre ve 2 saatlik resirkülasyon sonunda histolojik olarak değerlendirilebilecek özellikleri olan iskemik bir alan olduğu gözlenmiştir. Bu modelin çeşitli ilaçların, iskemi sonrasında gelişen nöronal değişiklikler üzerine olan etkisini incelenmesinde kullanılabilineceği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Serebral iskemi, orta serebral arter, Transorbital yaklaşım.

SUMMARY

Evaluation of Cerebral Ischemia in Rabbits With Transient/Permanent Middle Cerebral Artery Occlusion Via Transorbital Approach. Technical and Pathological Evaluation. Part I.

To investigate brain ischemia, it is considered to be very difficult to develop a model in which controlled regional brain ischemia can be achieved. Choosing the model, way of anesthesia, surgical method, to occlude just one artery, human like parenchymal lesions are the main points that must be taken into consideration. In this experiment the right middle cerebral arteries of the rabbits have been occluded through transorbital approach. In a total number of 24 rabbits (weights, ranging between 2.5-3.0 kg) under general anesthesia, in different periods cerebral ischemia has been developed. The macroscopic and microscopic examination of the coroner sections of the pieces revealed that after an ischemic period of 4 hours and a recirculation period of 2 hours, a lesion that can be examined histologically can be achieved. It is suggested that such a model can be used in the investigation of the effects of various drugs to the neuronal changes in the ischemic region.

Key Words : Cerebral ischemia, Middle cerebral artery, Transorbital approach.

Yazarlar bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hamid Z. Gökalp, Prof. Dr. Eşref Tel'e teşekkür ederler.

KAYNAKLAR

1. Albanese V Tomasello F Cioffi AF : An Experimental Occlusion of the Middle Cerebral Artery by Trans Orbital Approach. *Surg. Neurology*. Vol 3 : 58-60, 1975.
2. Aslanbey D : Veteriner Operasyon Bilgisi : Cilt-1, An. Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1984, sayfa : 34.
3. Astrup J Siesjö BK Symon L : Thresholds in Cerebral Ischemia-The Ischemic Penumbra (editorial) *Stroke* 12 : 723-725, 1981.
4. Barone R Pavau: C Blin PC Cou P : Atlas of Rabbit Anatomy : Masson and C (ie), Editeurs, Boulevard, Saint-Germain, Paris, 1973.
5. Brierley and Graham, In Hume Adams J Corsellis J Duchen IW (eds) *Greenfield's Neuropathology*, E. Arnold Ltd, 1984, pp : 152-155.
6. Carter LP Yamagata S Erspamer R : Time Limits of Reversible Cortical Ischemia. *Neurosurgery* 12 : 622-623, 1983.
7. Diaz GF and Usman JI : Experimental Cerebral Ischemia : *Neurosurgery* : 6 : 4 : 436-445, 1980.
8. Dodson RF Tagashira Y Kawamura Y Wai-FongChu L : Morphological Responses of Cerebral Tissues to Temporary Ischemia. *Canadin J. Neurological Sciences*, 2 : 173-177, 1975.
9. Hossmann KA : Experimental Aspects of Stroke; In *Vascular Disease of the Central Nervous System*. Rw. Ross. Russell. Churchill Living Stone, 1983, pp : 73-94.
10. Hossman K-A Schuier FJ : Experimental Brain Infarcts in Cats. I Pathophysiological Observations. *Stroke*, 11 : 582-563, 1980.
11. Garcia HJ : Experimental Ischemic Stroke. A review. *Stroke*. 15 : 5-14, 1984.
12. Kalimo H Smith M : Structural Aspects of Ischemic Brain Damage : *Acta Neurochirurgica*. Supp. 36 : 129-132, 1986.
13. Kalimo H Olsson V Paljarvi L Soderfelat B : Structural Changes in Brain Tissue under Hypoxic-Ischemic Condition. *J. Cereb. Blood Met.* 2 : 19-22, 1982.
14. Little JJ Kerr FW Sundt M : Microcirculatory Obstruction in Focal Cerebral Ischemia : An Electron Microscopic Investigation in Monkeys. *Stroke* 7 : 25-30, 1976.
15. MacDonald V Sundt M Winkelmann RK : Histochemical Studies in the Zone of Ischemia Following Middle Cerebral Occlusion in Cats. *J. Neuro-surgery* 37 : 45-54, 1972.
16. Meyer BF Anderson ER Sundt MT Yask LT : Intracellular Brain P.H., Indicator-Tissue Perfusion, Electroencephalography and Histology in Severe and Moderate Focal Cortical Ischemia in the Rabbit : *J Cereb. Blood Flow and Met.* 6 : 71-78, 1986.

17. Meyer FB Sundt TM Yanagihara TA Anderson RE : Focal Cerebral Ischemia Pathophysiologic Mechanism and Rationale for Future Avenues of Treatment : Mayo Clinic Proc. 62 : 35-55, 1987.
18. Raichle ME : The Pathophysiology of Brain Ischemia. Ann. Neurol. 13 : 2-10, 1983.
19. Selman WR Van Der Veer C Whittingham TS et al : Visually Defined Zones of Focal Ischemia in the Rat Brain : Neurosurg. 21 : 6 : 825-830, 1987.
20. Selman WR Spetzler RF Roessman UR Crumrine RC : Barbiturate-Induced Coma Therapy for Focal Cerebral Ischemia Effects after Temporary and Permanent MCA Occlusion. J. Neurosurg. 55 : 220-226, 1981.
21. Walker GB Marx JL : The National Survey of Stroke. Stroke 12 : 13-31, 1981.
22. Waltz AG : Clinical Relevance of Models of Cerebral Ischemia. Stroke. 10 : 211-213, 1979.
23. Yamamoto K Yoshimine T Yanagihara T : Cerebral Ischemia in Rabbit : A new Experimental Model with Immunohistochemical Investigation. J Cereb. Blood. Meta. 5 : 525-536, 1985.

GEÇİCİ FOKAL SEREBRAL İSKEMİ SONRASI İNTRA ARTERİYEL MANNİTOLUN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI. BÖLÜM - II

Metin Atasoy*

Ümit Kaya**

R. Hazıroğlu***

Nihat Egemen****

Geçici global iskemi modelinde resirkülasyon sağlandıktan sonra vasküler akımda bir yetersizlik geliştiği «reflow fenomen» ve benzer bulguların lokal geçici serebral iskemi ve resirkülasyonda da gözlemlendiği bildirilmiştir. Bunun perivasküler glial ödem, kapiller kompresyon ve dolayısıyla mikrosirkülasyondaki tıkanmadan dolayı geliştiği kabul edilir (2,4,9,12).

Geçici serebral iskemi sonrası serebral dokunun reperfüzyonu nöronal düzelmeyi sağlayabildiği gibi kan beyin bariyerini geçirgen hale getirerek vazojenik ödemin artmasına ve serebral agregasyona da neden olabilmektedir (6,7).

Mannitol gibi hiperosmolar ajanların intrakaratit yolla verilmesi, kan beyin bariyerinin, protein ve suda çözülebilir maddelere karşı geçici olarak açılmasını sağlar (3,18,21). Ayrıca araştırmalar karotit arter yoluyla verilen Mannitol'un, direkt vazodilatatör etkiden dolayı kan akımını artırdığını göstermiştir (9,23,24). Bunun yanında İntra arteriyel olarak verilen Mannitol'un beyinde spongy (mikro vakuolizasyon) lezyonlara da neden olabileceği bildirilmiştir (19). Perivasküler osmolaritede lokal değişikliğe etki eden pial arter ve arteriollerde, intra arteriyel Mannitol'den sonra vazodilatasyon geliştiği (1, 3,24), buna karşın i.v. Mannitol kullanımından sonra bu arterlerde vasokonstriksiyon görüldüğü bildirilmiştir (17).

Mannitol'un resirkülasyondan önce i.v. verilmesinin iskemiye azalttığına dair bir çok araştırma bulunmaktadır (11,13,14,15,16,20,22). Buna karşın resirkülasyonla beraber ve intra arterial Mannitol verilmesinin nasıl bir etki yaptığı bilinmemektedir. Bu çalışmanın ama-

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

** A.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

*** A.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

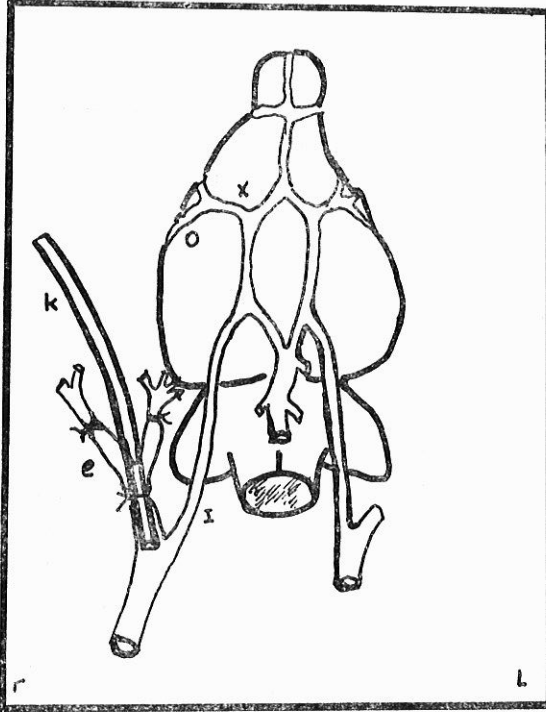
**** A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

—+— Bu çalışma Ank. Üni. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Deney Lab. yapılmıştır.

cı iskemi sonrası resirkülasyonda Mannitol'ün intra arteriyal verilmesinin nöronal değişiklikler üstüne olan etkisinin incelenmesidir. Bir önceki deneyde sağlanan geçici serebral iskemi modeli üzerinde Mannitol'ün intra arteriyal etkisi araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada ağırlığı 2.5 - 3.5 kg arasında değişen her iki cinsten 10 tavşan (Beyaz, New Zeland) kullanılmıştır. Tavşanlar i.m. Rompun 0.15 ml/kg ve 0.5 mg/kg ketalar ile anestezi edilmişlerdir. Bölüm - 1 de anlatılan biçimde sağ orta serebral arter, geçici Yaşargil klipi (FD 681, kapanma basıncı 50 gr+10 gr) ile Willis poligonundan hemen çıkışında kliplenmiştir. 4 saat sonra klip açılmış ve aynı zamanda Mannitol intra arteriyal olarak (% 20 lik, 1 gr/kg) 5 dakikalık bir sürede verilmiştir. Kateter eksternal arter bifürkasyonundan ana karotit artere doğru yerleştirilmiş ve Mannitolun eksternal karotit artere kaçmasını önlemek için bu arterin dalları bağlanmıştır (Şekil - 1).

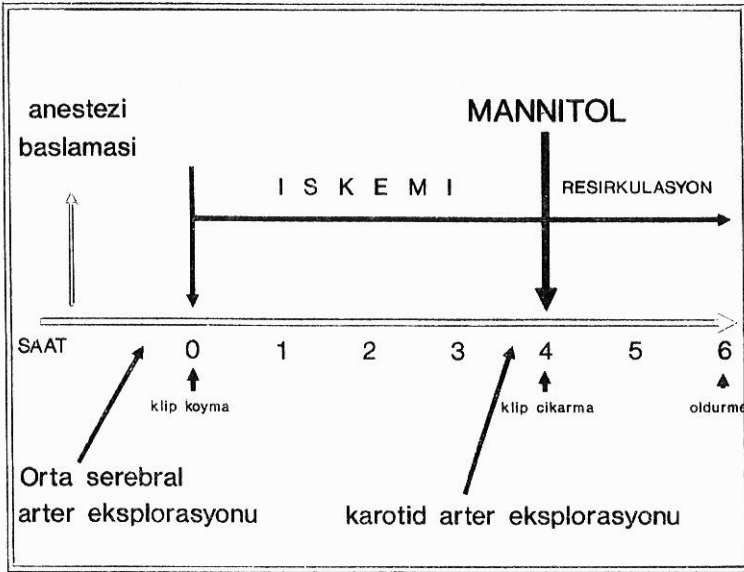


Şekil 1 - Karotit artere yerleştirilmiş kanülün şematik görünümü.

x - Klip konan yer. O - Orta serebral arter. I - Internal karotit arter.

E - Eksternal karotit arter. K - Kateter. R - Sağ taraf. L - Sol taraf.

Mannitol'ün, intra arteriyel enjeksiyonunu takiben kortikal arter ve arterioller üzerine olan etkisi mikroskop altında gözlenmiş ve fotoğraf çekilmiştir. Mannitol verilme işlemi bittikten sonra intra arteriyel kateter çekilmiştir. Klip çıkarıldıktan 2 saat sonra tavşanlar intra kardiyak yüksek doz potasyum klorür (KCL) verilerek öldürülmüşlerdir. 10 dakika içinde dekapitalize edilerek beyin çıkarılmış, optik kiazmanın hemen önünden yapılan kesitlerde makroskopik gözlem yapılmıştır. Resim çekildikten sonra, beyinler histolojik inceleme için % 10 luk formole konmuşlardır (Şekil - 2).



Şekil 2 - Deney protokolü.

BULGULAR

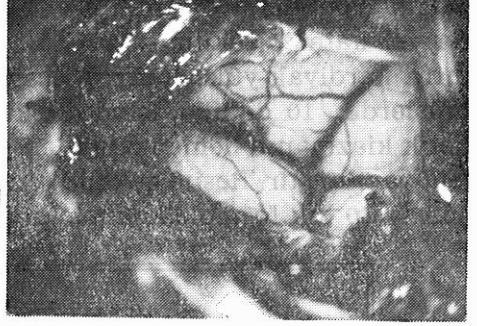
Resirkülasyonla beraber intra arteriyel Mannitol verilmesinden hemen sonraki operatif mikroskopi gözlemlerinde orta serebral arter ve arteriollerde dolgunluk görülmekte 1 saat sonra ise arter ve arteriollerde hafif derecede bir vazodilatasyon göze çarpmaktadır. (Şekil - 3).

Mannitol verilen deneklerde optik chiazmanın hemen önünden yapılan koroner kesitlerinin makroskopik incelemesinde lezyon yapılmayan sol hemisferler tamamen normal olarak bulunmuştur. Sağ

hemisferlerinde ise orta serebral arter dağılım bölgelerinde ödem saptanmıştır (Şekil - 4 a,b).



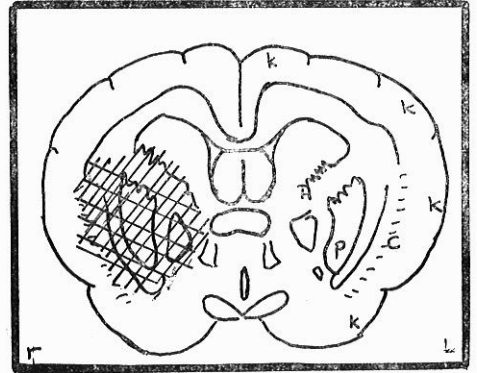
Şekil 3a : Mannitol verildikten hemen sonra serebral arterin görünümü.



Şekil 3b : Mannitol verildikten bir saat sonra orta serebral arterin görünümü

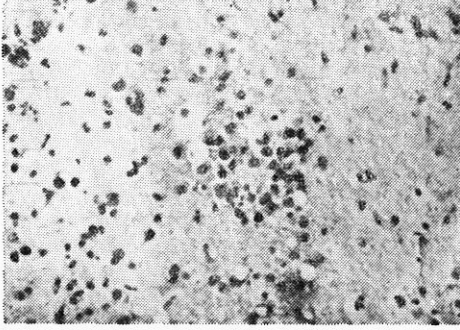


Şekil 4a : Optik kiazmanın hemen önünde kronik kesit.

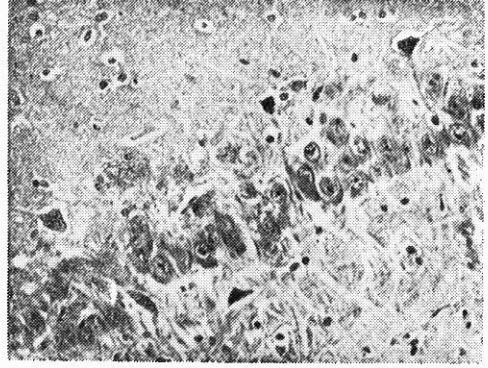


Şekil 4b : Optik kiazmanın hemen önünden yapılan kesitin şematik görünümü (R : Sağ taraf, L : Sol taraf, Sağ tarafta; H : Hipocampal bölge, P : Pailidum, C : Claustrum, K : Kortikal bölgeler. sol tarafta -=/, :Lezyon bölgesi].

Histopatolojik incelemelerde amygdaloidal ve dış pramidal tabakadaki sinir hücrelerinde dejenerasyon tesbit edilmekle beraber (Resim - 5 a), bu durum kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sinir hücrelerindeki dejenerasyonun önemli ölçüde engellenmiş olduğu görülmektedir. Mannitol verilmiş 5 denekte de bu durum açıkça görülmüştür (Resim - 5 b).



Şekil 5a : Pramidal hücrelerdeki dejenerasyon, kontrol grubu (HEx25)



Şekil 5b : Mannitol etkisi ile pramidal hücrelerdeki dejenerasyonda azalma (HEx10).

Meningeal ödem varlığı bir diğer bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kontrol grubunda şiddetli meningeal ödem görülürken, Mannitolle tedavi edilmiş deneklerin hiçbirinde kontrol grubundaki kadar ödem görülmemiştir. Spongiosis Mannitol verilmiş hayvanların yalnız birinde hafif derecede göze çarpmakta diğerlerinde ise görülmemektedir. Yine trombus olayına yalnız bir denekte ve hafif derecede rastlanmıştır. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark açıkça görülmektedir.

Kontrol grubunda yaygın olarak karşımıza çıkan reaktif gliosis Mannitol verilmiş gruptaki iki denekte kontrol grubuna nisbeten daha hafif derecede görülmüştür diğer 3 denekte ise tesbit edilememiştir. Neuropillerdeki hemoraji kontrol grubunda çok şiddetli olarak karşımıza çıkarken Mannitol'la tedavi edilmiş grupta iki denekte ve nisbeten daha hafif boyutlarda karşımıza çıkmaktadır.

Histopatolojik bulgular tablo - 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : Deneye ait histolojik değişimlerin toplu sonuçları

Lezyon Denekler	Sinir		Spongiosis	Trombus	Meningal Ödem	Nörofilde Hemoraji
	Hücre Dejener.	Yaygın Gliosis				
Kontrol R	+++	+++	++	++	+++	+++
(n = 5) L	—	—	—	—	—	—
1. Denek R	+	—	+	—	+	++
L	—	—	—	—	—	—
2. Denek R	+	++	—	—	++	—
L	—	—	—	—	—	—
3. Denek R	+	—	—	—	+	—
L	—	—	—	—	—	—
4. Denek R	+	—	—	—	+	—
L	—	—	—	—	—	—
5. Denek R	+	+	—	+	+	+
L	—	—	—	—	—	—

(—) Yok, (+) Hafif, (++) Orta, (+++) Şiddetli.

TARTIŞMA

Serebral iskemide nöronal değişiklikler iki fazda gelişmektedir. Birinci evrenin reversible olduğu ikinci evrenin ise doku nekrozuyla beraber oluştuğu ve irreversible olduğu kabul edilmektedir (2,4,8,11).

Akut serebral iskemide tedavinin lezyonun olduğu bölgeye yöneltilmesi gerektiği bildirilmiş ve iskeminin irreversible evreye geçmeden önlenmesinin önemi vurgulanmıştır (6,19).

Çalışmamızda daha önceki yazımızda tanımladığımız reversibl değişikliklerin oluştuğu orta derecede bir iskemik alan geliştirdiğimiz model kullanılmıştır. Etkisini gözlediğimiz Mannitol de direkt olarak lezyon olan bölgeye verilmiştir.

Mannitol Nöroşirürji pratiğinde en çok kullanılan ilaçlardan biridir. Mannitol'ün intrakraniyal basınç azaltmasının mekanizması ve serebral arterler üzerine olan etkisi tam olarak anlaşılamamıştır. Mannitolün etkisi üzerine iki teori bulunmaktadır. Klasik teoride Mannitol beyin dokusunda osmotik dehidratasyon yapar (10,14,20,23). Bu tezinin doğruluğu Magnetik Rezonans çalışmaları ile de gösterilmiştir. Diğer teori ise serebral mikrosirkülasyonu artırıcı etkidir (1,23).

Mannitol'ün iskemiyi takip eden beyin ödemi üzerine olan etkileri klinik ve deneysel çalışmalarda tam olarak anlaşılammıştır. Kullanılan ilaç miktarı, ilaca başlama zamanı, kullanılan yolun fazlaca değişiklik göstermesinin bunun nedeni olabileceği bildirilmektedir (5, 9,14). Küçük dozlarda sık kullanım, büyük dozlarda kullanım ve hatta tek doz (bolus) olarak verilen miktarlarda bile yan etkilerinin fazla olmadığı ve faydalı etkilerinin görüldüğü bildirilmektedir (20,21,22).

İntravenöz olarak kullanım Mannitol'ün serebral iskemi üzerine koruyucu etki gösterdiği ve bunun orta derecede iskemik (pneumbra) bölgelerde görüldüğü bildirilmektedir. Burada Mannitol'ün osmolar dehidratasyon yaptığı ve intrasellüler beyin Ph ve normal bazal metabolizmayı sağlayan mikrosirkülasyonu düzenlediği bildirilmiştir (1, 10,11,12,18).

İntravenöz olarak verilen Mannitol'ün, kedilerde yapılan 6 saatlik orta serebral arter tıkanması deneylerinde de gösterildiği gibi iskemik serebral ödem gelişmesini engellediği, kapiller daralmayı ve nöronal değişikliklerin gelişmesini önlediği bildirilmiştir (12). Erken kapiller daralmalar öncelikle eritrosit geçişine engel olur, bununla beraber erken dönem kapiller düzelme gelişebilir ve nöronal iskemik değişiklikler gelişmez. Mannitol ve benzeri hiperosmolar solüsyonlar erken dönemde verildiklerinde mikrosirkülasyonu yeniden sağlamakta ve ödem gelişimi önlenmektedir. Burada verilen Mannitol'ün kan beyin bariyerini açtığı ve serbest su ile beraber sodyumu çıkarttığı bildirilmektedir (15,11,12,15,21) İskemik nöronal değişikliklerin olduğu geç vazojenik ödem evresinde verilen Mannitol'ün ise rebound fenomeni ile birlikte ödemde ve nöronal hasarda fazlalaşmaya yol açabileceği bildirilmiştir (15). Ayrıca Mannitol'ün iskemide serbest radikal yakalayıcısı gibi etki yaptığı da bildirilmiştir (8).

İntra arteriyel olarak verilen Mannitol'ün normal beyin dokusunda kan beyin bariyerini yıkarak beyinde yapısal hasara neden olduğu bildirilmiştir (18). Literatürde iskemi sonrası intra arteriyel olarak verilen Mannitol'ün etkisine dair verilere rastlamadığımızdan verilerimizi karşılaştırmak imkanı bulamadık.

Bizim histopatolojik gözlemlerimiz kullandığımız model ve yöntemde intra arteriyel olarak verilen Mannitol'ün, iskemik değişiklikler üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

ÖZET

Geçici serebral iskemi oluşturulan tavşanlarda, iskemi sonrasında resirkülasyonla beraber intra arteriyel olarak verilen Mannitol'ün iskemik bölge üzerine olan etkileri histopatolojik olarak incelenmiştir. Mannitol'ün iskemik perioddan sonra verilmesinin iskemiye azaltıcı faydalı etkisi görülmüştür.

Anahtar Kelimeler : Serebral iskemi, Mannitol, Resirkülasyon.

SUMMARY

Evaluation of Effect of Intraarterial Mannitol to Transient Focal Cerebral Ischemia. Part II.

The effect of intra arterially Mannitol perfusion starting with the reperfusion of focal cerebral ischemic rabbits for four hours duration are evaluated histopatologically. Mannitol administered after the ischemic period is found to be of beneficial effect in reducing ischemic lesion.

Key Words : Cerebral ischemia, Mannitol, Recirculation.

KAYNAKLAR

1. Beck WD Hurt NM Hansen EK : Effect of Intracarotid Hyperosmolar Mannitol on Cerebral Cortical Arteries. A Morphometric Study : Stroke 18 : 1 : 134-136, 1984.
2. Brown AW Brierley JB : Anoxic-Ischemic Cell Change in Rat Brain. A Light Microscopic and Fine Structural Observations. J. Neurol. Scan. 16 : 59-84, 1972.
3. Jansen I Golman K Edvinson L : Mechanism of Action of Contrast Media on Cranial Vessels : Investigative Radiology 22 : 814-821, 1987.
4. Jenkins LM Powlshock JT Lewelt W et al : The Role of Post Ischemic Recirculation in the Development of Ischemic Neuronal Injury Following Complete Cerebral Ischemia. Acta Neuropathology 55 : 205-220, 1981.

5. Hanamura T Asano T Shigeno T et al : How Dose Mannitol Reduce Edema Water in Focal Cerebral Ischemia? In Miller J.D., Teasdale G.M., Rowan J.O., Galbraith S.L., Mendelow A.D., (eds). Intracranial Pressure VI. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg. 1986 pp : 577-580.
6. Hoff JT : Cerebral Protection, J. Neurosurgery. 65 : 579-591, 1986.
7. İanotti F Hoff JT : İskemie Brain with and without Reperfusion : An Experimental Study in Gerbils. Stroke 14 : 562-567, 1983.
8. İmaizumi S Kayama T Suzuki J et al : Chemiluminescence in Hypoxic Brain : Correlation between Energy Metabolism and Free Radical Reaction. Stroke, 1061-1065, 1984.
9. Kalimo H and Smith LM : Structural Aspects of Ischemic Brain Damage. Acta Neurochirurgia 36 : 129-132, 1986.
10. Kassel NF Bauman KW Hitchan PW et al : Influence of a Continous High Dose of Infusion of Mannitol on Cerebral Blood Flow in Normal Dogs. Neurosurgery 9 : 283-286, 1981.
11. Little JR O'shaughnessy D : Treatment of Acute Focal Ischemia with Continous CSF Drainage and Mannitol : Stroke, 10 : 4 : 446-449, 1979.
12. Little JR : Microvascular Alterations and Edema in Focal Cerebral Ischemia. In Papius. H. Feindel W. (eds) Dynamics of Brain Edema. New York, Springer Verlag 1976; pp : 236-243.
13. Little JR : Modification of Acute Focal Ischemia by Treatment with Mannitol. Stroke 9 : 4-9, 1978.
14. Manninen PH Low HA Gelb A Brown S : The Effect of High Dose Mannitol on Serum and Urine Eelectrolytes and Osmolality in Neurosurgical Patient : Can. J. Anaesth. 37 : 5 : 442-46, 1987.
15. Marshall LF Smith RW Fausher LA Shopiro HM : Mannitol Dose Requirements in Brain Injured Patients. J. Neurosur. 48 : 169-172, 1978.
16. Meyer FB Anderson ER Sundt T Yaksh T : Treatment of Experimental Focal Cerebral Ishemi with Mannitol, J. Neurosurg. 66 : 109-115, 1987.
17. Muizelaar JP Wei EP Kontos HA Berker DP : Intravenous Mannitol Cause a Profound Cerebral Vasoconstriction. Stroke 14 : 125, 1983.
18. Ostensen J Bugge FJ Stokke SE Langber H Kill F : Mechanism of Osmotic Diuresis Studies by Infusion of NaHCO₃ and Mannitol in Dogs. Acta Physiol. Scan. 131 : 397-409, 1987.
19. Salahuddin TS Johansson BB Kalimo H Olsson BY : Structural Changes in the Rat Brain after Carotit Infusion of Hyperosmolar Solutions : A Light Microscopic and Immunohistochemical Study, Neuropathology and Applied Neurobiology, 14 : 467-482, 1988.

20. Solman WR Spetzler FR : Therapeutits for Focal Cerebral Ischemia, *Neurosurgery* 6 : 4 : 446-452, 1980.
21. Speck U Press WR Mütsel W : Osmolality-Related Effects of Injections into the Central Nervous System : *Investigative Radiology* : 23 : 1 : 114-117, 1988.
22. Suzuki J Abiko H Mizoi K Oba M Yashimoto T : Protective Effects of Phenyoin and its Enhanced Action by Combined Administration with Mannitol and Vitamine E in Cerebral Ischemia, *Acta Neurochirurgica* 88 : 56-64, 1987.
23. Takayasu M Dacey RG : Effects of Mannitol on Intracerebral Arteriolar Diameter in Vitro : Extra-Luminal and Intraluminal Application. *Neurosurgery* 25 : 5 : 747-752, 1989.
24. Tanaka A Tomonaga M : Effects of Mannitol on Cerebral Blood Flow and Microcirculation during Experimental Middle Cerebral Artery Occlusion. *Surg. Neurol.* 28 : 189-195, 1987.

İSKEMİ/REPERFÜZYON ZEDELENMESİNDE INTRA ARTERİYEL VERİLEN DIMETİLSÜLFOKSİTİN ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ BÖLÜM - III

Metin Atasoy*

Ümit Kaya**

R. Hazıroğlu***

Nihat Egemen****

Normalde hücrede O₂ redüksiyonu sırasında hidroksi radikal, süperoksit radikal ve hidrojen peroksit gelişmekle beraber vücuttaki enzimler bu maddelerin zararlı etkilerini ortadan kaldırmaktadırlar (8). İskemi ve sonra reperfüzyon sırasında ise şekil - 1'de gösterildiği üzere süperoksit radikal ve hidroksi radikal miktarları önemli derecede artmaktadır. Hidroksi radikaller Fe⁺⁺⁺'ün katalizör etkisi ile (Haber-Weiss reaksiyonu), (şekil - 2) iki aktif O₂, süperoksit radikal ve hidrojen peroksitten gelişirler. Yaşayan hücrede bulunan her molekülle (DNA, Protein, Karbonhidrat dahil) reaksiyona girerler. Bu olayın demirden zengin beyinde daha belirgin olabileceği bildirilmiştir (7). Genelde serbest radikaller dış yörüngelerindeki eşleşmiş elektronlarından dolayı eğer radikal yakalayıcılar tarafından tutulmazlarsa vasküler, biokimyasal ve yapısal sistemlerde bir dizi zincirleme kimyasal reaksiyona girerek, kapiller geçirgenliği artırır ve doku nekrozuna yol açarlar. Trombosit ve nötrofil adezyonuna ve mikrosirkülasyonda tıkanmalara neden olurlar. Hücre zarında zedelenme ile doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna ve sonunda hücre ölümüne yol açarlar (1,4,8).

Serebral küçük damarlarda prostoglandin (PG) 12, PG F₂₀, ve tromboxane A₂ (TX A₂) sentez edilmektedir (15). Prostoglandin ve tromboxane (PG - TX) sisteminin ve trombositlerin serebral iskemide önemli rolleri olduğu bildirilmiştir (3,6,9,15). Pg - TX sistemini etkileyen ilaçlar iskemi olayını da etkilemektedirler (3,15).

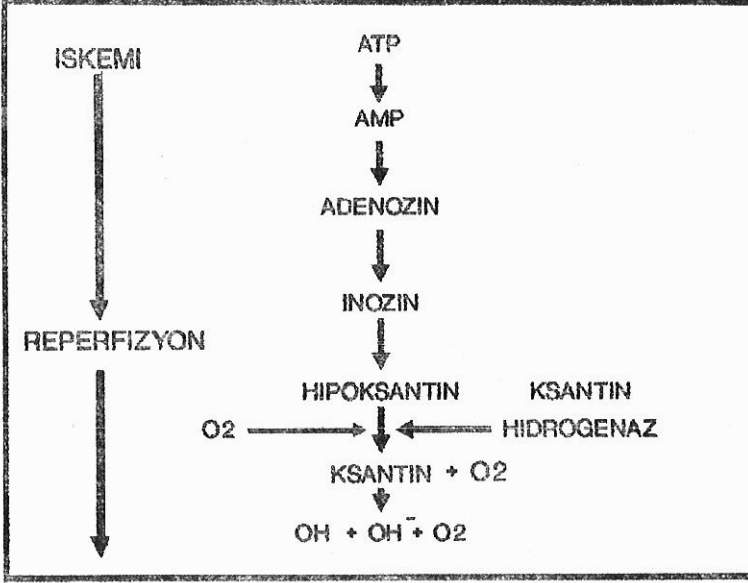
* A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

** A.Ü. Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

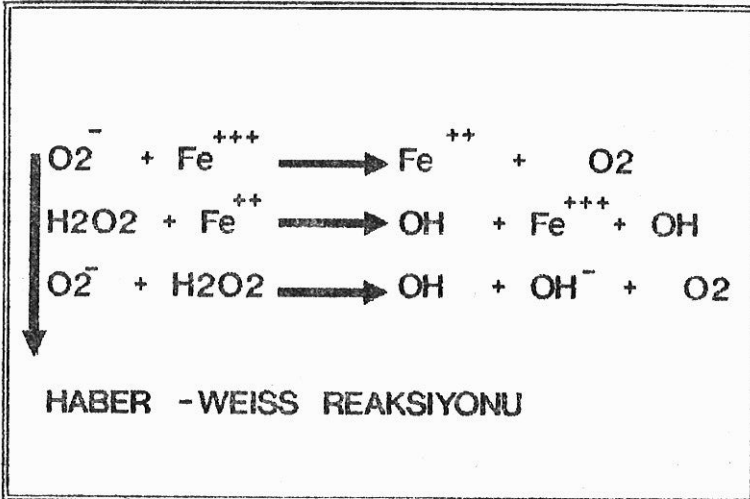
*** A.Ü. Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

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

---+--- Bu çalışma Ank. Üni. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Deney Lab. yapılmıştır.



Şekil 1 - Serbest radikal oluşumu.



Şekil 2 - Hidroksi radikal oluşumu.

DiMethylSülfoxide (DMSO) (C₂ H₆ O S) renksiz kendine has kokuşu olan su ile karışabilen organik bir çözücüdür, deri ve biyolojik membranlardan kolayca yayılır, topikal uygulandığında 5 dakikada deride 20 dakikada iç organlarda bir saat sonrada kemikte saptanabilir (13,14). DMSO dipolar bir yapıya sahiptir, böylece hidrojen bağları ve suya karşı ve ayrıca metal anyon, doku komponentleri, proteiner, yağlar ve çeşitli ilaçlarla kompleks yapma özelliği vardır (6,13, 16,19). Doymamış sülfür atomu özelliği ve metil grubundaki hidrojen atomlarını kullanabilme özelliği ile güçlü bir serbest radikal yakalayıcısıdır (2,19). Ayrıca DMSO prostaglandin inhibitörüdür. Trombosit agregasyonunun inhibisyonu, hücre membran içeriklerinin korunması, mitokondrial oksidatif fosforilasyonda gelişmeye neden olduğu bildirilmektedir (2,3,10,17). DMSO nun bütün bu özelliği nedeniyle iskemi/resirkülasyon zedelenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (2,3,10,17).

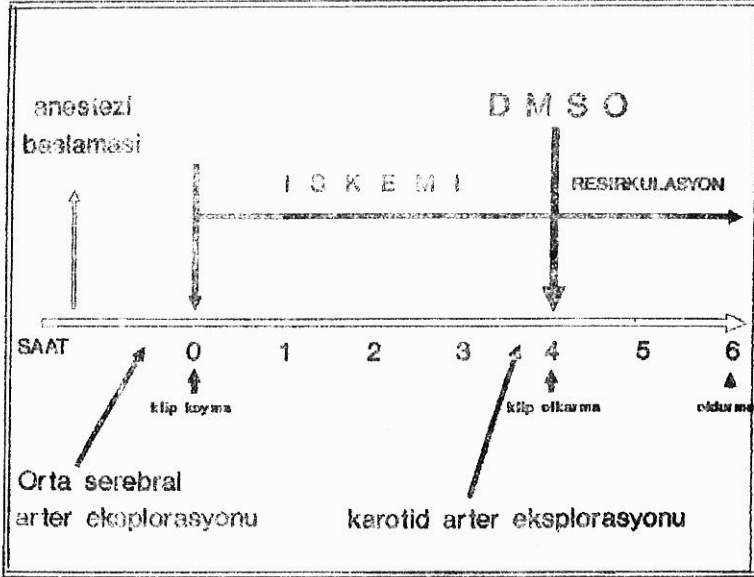
DMSO'nun sistemik yolla kullanılmasının iskemiye azalttığına dair bir çok yayın bulunmaktadır (3,10,17). Buna karşın resirkülasyonla beraber direkt olarak lezyon bölgesine etkisi konusunda yayın bulunmamaktadır. Bu deneyde DMSO iskemi sonrasında resirkülasyonla beraber intra arteriyel olarak kullanılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmada ağırlığı 2.5 - 3.5 kg arasında değişen Yeni Zellanda beyaz tipi her iki cinsten 14 tavşan kullanılmıştır. Tavşanlar Rompun (Xylasin hidro klorür) 0.15 ml/kg ve takiben 0.5 mg/kg ketamin hidroklorür (Parke Davis, ketalar) ile başlayarak gerektiğinde 0.5 mg ketalar tekrar verilecek biçimde uyutulmuşlardır.

Daha önceki yazılarda tanımlanan biçimde (Bölüm-1, Bölüm-2) tavşan orta serebral arterine geçici klip yerleştirilmiştir. 4 saat sonra klip alınmış ve resirkülasyonla beraber intra arteriyel olarak % 20 DMSO (Merk, Demetylsulfoxide) 500 mg/kg verilmiştir. Intra arterial vermek için eksternal karotit arterden bir kateter ana karotis artere doğru yerleştirilmiştir. Eksternal karotit arterler bağlanmış, kateterin yerinde olduğu ve verilen maddenin internal karotis artere gittiği boyun ve yüz kaslarında kasılma olmaması ile de teyit edilmiştir. DMSO verilmeye başlanmasıyla beraber DMSO'nun korteks arterleri üzerine olan etkisi mikroskop altında (Büyütme 25x) gözlenmiş ve fotoğraf çekilmiştir.

Klip alındıktan 2 saat sonra tavşanlar intra kardiyak yüksek doz potasyum klorür (KCl) verilerek öldürülmüşlerdir. Beyinler çıkarılarak makroskopik inceleme yapılmış optik kiazmanın hemen önünden yapılan koroner kesitlerde resim çekildikten sonra, beyinler histolojik inceleme için % 10'luk formole konmuşlardır. Hazırlanan parafin bloklardan elde edilen 4-6 mm lik kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak histolojik inceleme yapılmıştır (Şekil - 3).



Şekil 3 - Deney protokolü.

BULGULAR

İntra arteriyel olarak verilen DMSO'nun doz ayarlanması sırasında 3 tavşan aşırı doz nedeniyle kaybedilmiştir. Başlangıçta kg başına 2 gr/kg % 20 lik DMSO kullanılmış. Tavşan apnea nöbetine girerek kaybedilmiştir. Bunun üzerine doz yarıya indirilmiş, bu sefer tavşanda apnea nöbetleri, konvülsiyonlar, kan basıncında yükselme ve taşikardi gelişmiş ve tavşan kaybedilmiştir. Doz tekrar yarıya indirilmiş 500 mg/kg ile tavşanlarda yukarıda belirtilen bulgular görülmemiş ve deneye bu doz ile devam edilmiştir.

Kortikal damarların mikroskopik gözlemlerinde damarlarda dolgunluğun ilacın verilmesiyle başladığı ve bunun bir saat boyunca devam ettiği görülmüştür (Resim - 4).

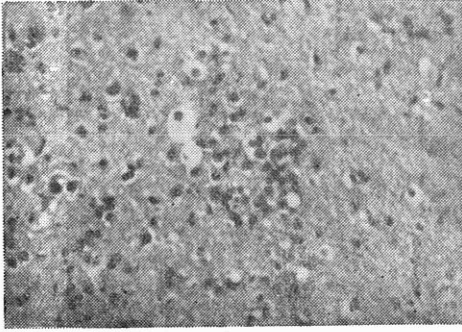


Şekil 4 : DMSO verildikten hemen sonra orta serebral arterin görünümü.

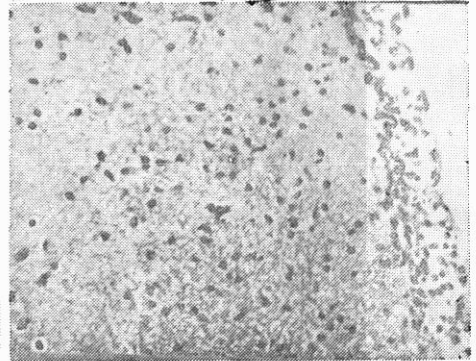
Optik kiazmanın hemen önünden yapılan koroner kesitlerin makroskopik incelemelerinde, hem kontrol grubu hem de DMSO verilen grublarda, lezyon olmayan taraf tamamen normal olarak tesbit edilirken, lezyon olan tarafta ve özellikle orta serebral arter dağılım alanında ödem tesbit edilmiştir, herniasyon ve aşırı kanama bulgularına rastlanılmamıştır.

Histopatolojik incelemelerde, kontrol grubunda amygdaloid anterior, pars posterior, centralis ile hippocampusun stratum molekulare ve stratum granulosum tabakaları ayrıca areae dentatae bölge-

lerinde ve orta serebral arterin beslediği korteksin orta ve derin tabakalarındaki nöronlarda çeşitli değişiklikler tesbit edilmiştir. Bu değişiklikler başlıca piknotik nukleus ve sitoplazmada eozinofilik shrinkage'i kapsamaktadır. Bütün bu değişiklikler DMSO verilen grublarda nisbeten daha az oranlarda görülmüştür (Resim - 5 a,b). Sonuçlar tablo - 1'de gösterilmiştir.



Şekil 5 - a : Kontrol grubundaki nöronal değişiklikler.



Şekil 5 - b : DMSO verildikten sonra nöronal değişiklikler.

Kontrol grubunda diffüz reaktif gliosis neutrophille beraber çok belirgin olarak görülürken, DMSO ile tedavi edilen deneklerin yarısında bu reaktif gliosisin kaybolduğu ve geri kalanlarda ise çok az nisbette görüldüğü tesbit edilmiştir.

Yine kontrol grubunda ,özellikle kortikal alanlarda (gri cevherde) multi fokal spongiosis açıkça belli olurken, DMSO verilen hayvanların yarısında bu lezyonlar kaybolmuş diğer yarısında ise daha az oranlarda görülmüştür.

DMSO ile tedavi edilen grupta en fazla etki trombus oluşumu üzerinde görülmüştür. Deneklerin yarısından fazlasında trombus oluşumuna rastlanmamış, geri kalanlarda ise daha az oranlarda görülmüştür. Kontrol grubunda arteriollerdeki trombus oluşumu belirgin değildir. Kontrol grubunda arteriollerdeki trombus oluşumu belirgin değildir.

Meningeal ödem, eritrositlerin ekstrasvazasyonu ve neutrophillerin oluşumu kontrol grubunda tüm boyutlarıyla gözlenirken, burada DMSO'nun etkisinin nisbeten az olduğu göze çarpmaktadır.

DMSO'nun etkisinin en fazla görüldüğü durumlardan biri de neuropillerdeki hemorajidir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında fark açık bir şekilde görülmektedir.

Sonuçlar toplu olarak tablo - 2'de görülmektedir.

Tablo 1 - Orta Serebral Arter Dağılım alanında görülen nöronal değişiklikler.

Bölgele Denekler		Amygdoloid Nükleuslar (1,2,3)	Hippocampus Bölgeler (a,b,c)	Kortikal Derin ve Orta Nöronlar
Kontrol (n = 5)	R	++	++	++
	L	—	—	—
1. Denek	R	++	++	++
	L	—	—	—
2. * Denek	R	+++	+++	+++
	L	—	—	—
3. Denek	R	++	++	—
	L	—	—	—
4. Denek	R	++	++	++
	L	—	—	—
5. Denek	R	++	++	++
	L	—	—	—
6. Denek	R	++	++	++
	L	—	—	—

(R = Sağ hemisfer, L = Sol hemisfer, (—) Nöronal değişiklik yok (=) Piknotik Nükleus veya stoplazmik değişiklik, (++) Piknotik Nükleus ve stoplazmik değişiklik, Amygdoloid Nükleuslar 1 — Pars anterior, 2 — Pars lateralis, 3 — Pars santralis, Hippocampal bölgeler a — Stratum molekulare area dentate, b — Stratum granulosum area dentate, c — Hilus fascia dentate).

* — Bu denekte Ensefalozoon enfeksiyonu tesbit edilmiştir.

Tablo 2 - Diğer histopatolojik sonuçların toplu sonuçları görülmektedir.

Lezyon Denekler		Yaygın			Meningeal	Nörofilde
		Gliososis	Spongiosis	Trombus	Ödem	Hemoraji
Kontrol (n = 5)	R	+++	++	++	+++	+++
	L	—	—	—	—	—
1. Denek	R	—	—	—	+	—
	L	—	—	—	—	—
2. * Denek	R	—	+	—	+++	+++
	L	—	—	—	—	—
3. Denek	R	+	+	—	+	+
	L	—	—	—	—	—
4. Denek	R	—	—	—	+	—
	L	—	—	—	—	—
5. Denek	R	+	+	+	++	+
	L	—	—	—	—	—
6. Denek	R	+	—	+	+	—
	L	—	—	—	—	—

(—) Yok, (+) Hafif, (++) Orta, (+++) Şiddetli.

* Bu denekte Nosema Cuniculi Enfeksiyonu tesbit edilmiştir (Ensefalozoon Enfeksiyonu).

TARTIŞMA

İskemik zedelenme biokimyasal, vasküler ve morfolojik değişikliklerle gelişen dinamik bir süreçtir. İskemide kan akımındaki yetersizlikten dolayı nöronların elektrik aktivitesinde kısıtlama oluşur. İnter selüler hemostazis devam ettirilirken transmissionda zorluk ortaya çıkar. Nöron sitoplazmalarında ve diğer beyin hücrelerinde elektron lucensi iskemi ve kromatin yığılması ortaya çıkar. Bunun asidoz ve iskeminin en iyi belirtilerinden biri olduğu bildirilmektedir (11). Bu devredeki nöronal yapısal değişiklikler, ışık mikroskopisi çalışmalarında tesbit edilemez. Olay ilerler ve membran yetersizliği gelişirse potasyum iyonları (K+) hücre dışına çıkar, sodyum (Na+) ve kalsiyum (Ca++) iyonları ve su hücre içine girer. O zaman mikroskopide görülebilen değişiklikler ortaya çıkar (9,10,11). Sinir hücrelerinin sitoplazmaları belirginleşir. Mitokondrealarda şişme ve mikrovakuloizasyon görülür. Komşu astrositlerde belirgin şişme göre çar-

par. Total su alınımı fazlalaşır. Massif bir iyon transferi söz konusudur. Bizim deneyimizde kontrol grubu olarak kullandığımız iskemik değişiklikler bu devreyi kapsamaktadır.

İskemi zedelenmesinde en azından 3 önemli ana faktör bildirilmiştir. Bunlar calsiyum (Ca^{++}) serbestleşmesi, hidroksi radikallerin salınması ve tromboxan A₂ (Tx A₂), PG F₂₀ ve PGE₂ oluşumudur (1, 4,5,9,12). Kalsiyum sistemdeki serbest asitten aktif fosforilasyon sonucu ve trombositlerden salınmaktadır. Ayrıca nöronal terminallerden Noradrenalin salgılanmasını fazlalaştırır. Bu serbest damarlardaki alfa reseptörleri aktive eder vazokonstrüksiyonu fazlalaştırır. Kan akımı azalır ve O₂ alınımı düşer Tx A₂ kuvvetli vazokonstrüksiyona neden olur trombosit aggregasyonunu uyarır.

DMSO'nin ADP ve trombinle uyarılmış trombosit aggregasyonunu *invivo* olarak inhibe ettiği gösterilmiştir. DMSO iskemi sonucu gelişen trombositleri de aggregate eder (3,6,18,20). Serebral iskemi trombosit abnormalitesine neden olur. Tedavinin yönlendirilmesinde bu nokta önemlidir (3). DMSO, kalp kası üzerine yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi, Ca^{++} üreten dejenerasyonu önlemektedir. DMSO ayrıca sinir dokusu hipoksisi ve şiddetli vazospazm sırasında ortaya çıkmış olan Ca^{++} 'un arteriolar düz kas üzerine olan miyo-kontraktıl etkisini de antagonize etmektedir (3). Burada DMSO'nun kalsiyum kanal blokörleri gibi hareket ettiği bildirilmiştir. Bu özelliği nedeniyle hipoksik hücreler veya trombositler tarafından salınan kalsiyumu antagonize ederek vazospazmı önlediği gösterilmiştir (5, 10,18,20). Trombositlerden salınan kollagenin de DMSO ile nötralize edilebildiği bildirilmiştir (13,15,20).

DMSO'nun hücre membranını koruyucu etkisi vardır. Burada kollajeni inhibe ederek trombosit yapışkanlığını önler, PG₁₂ salınmasına yardımcı olur ve vasküler endotelyumu koruyarak, trombosit yapışkanlığı azaltır. Bu özelliği nedeniyle DMSO grubunda, kontrol grubuna göre trombosit oluşumu belirgin bir azalma göstermiştir.

İskemiyi takiben hidroksi radikallerin biriktiği yerlerden biri mitokondriyalardır. DMSO efektif bir hidroksi radikal yakalayıcısıdır ve mitokondriyalardaki hidroksi radikallerin sitotoksik etkisini nötralize ettiği düşünülmüştür. DMSO mitokondrial oksidatif fosforilasyonu sağlar. Hücrede enerjinin kaynağı olan ATP aze aktivitesi, iskemi

sonrasında en çok etkilenen biokimyasal aktivitedir (4,9,11,12). DMSO submitokondrial parçacıklardaki ATP aze aktivitesini azaltarak hücre sel iske mi sırasındaki O₂ kullanımını azaltabilir (2,3,13).

DMSO'nun vasküler ve biokimyasal etkileri reseptörler, enzim sentezleri ve hücre sel sıvı de ğişimleri üzerine olurken, hücre mem branı ve intrasellüler yapıları koruyan bir etkiye sahip oldu ğu da bildirilmiştir (3). Beyin ödeminin azaltılmasında direkt ve indirekt hidrok si radikal yakalayıcılarının önemli etkileri oldu ğu bildirilmektedir (8). Bütün bu özellikleri nedeniyle DMSO grubunda, kontrol grubuna göre nöronal de ğişiklikler, spongiosis, yaygın reaktif gliosis, meningeal ödem ve neuropillerde hemorajinin önemli derecede engellenmiş oldu ğu görülmüştür.

İntra arteriyel olarak verilen 1.5 mg/kg ve 1 gr/kg dozlardaki DMSO, tavşanların ölümüne yol açmıştır. Literatürde intra venöz olarak 2.5 gr/kg (% 50 lik) ve 3 gr/kg (% 20 lik) DMSO verilerek yapılan deneylerde, DMSO'nun rahatlıkla kullanıldığı bildirilmiştir (3,8, 10). Biz ilk kullandığımız dozu azaltarak, 500 mg/kg (% 20) lik dozun tavşanlar tarafından tolere edildiğini gördük. İntra venöz olarak verilen DMSO'nun iskemik dokuda koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir fakat intra arteriyel olarak resirkülasyondan sonra ne gibi etki yaptığına dair literatür bulamadığımızdan verilerimizi karşılaştıramadık.

Kullandığımız model ve yöntemde intra arteriyel olarak verilen DMSO'nun en azından belli sürede histopatolojik gelişmeye olumlu etkisi olduğu görülmüştür.

ÖZET

Deney sel fokal serebral iske mi/resirkülasyon iskemisinde resirkülasyonla beraber intra arteriel olarak verilen DiMetil Sülfoksit (DMSO)'in lezyon bölgesine olan etkileri histopatolojik olarak incelenmiştir. Resirkülasyon periyodunda intra arteriyel olarak verilen DMSO'nun iskemik de ğişikliklerin azaltılmasında faydalı etkisi olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler : Serebral iske mi, DSMO, Resirkülasyon.

SUMMARY**Histopathological Evaluation of Intraarterial Dimethylsulfoxide in Ischemia/Reperfusion Injury. Part III.**

In the experimentally focal cerebral ischemia/recirculation ischemia, the effect of intra arterial administration of the DMSO during the recirculation period to the ischemic lesion field have been evaluated histopathologically, in rabbits. DMSO administered during recirculation period is found to be beneficial effect in reducing ischemia.

Key Words : Cerebral ischemia, DMSO, Recirculation.

KAYNAKLAR

1. Angel MF Ramesastry SS Swartz WM Basford RE and Futrell JW : Free Radicals. Concepts Concerning Their Chemistry, Pathophysiology and Relevance to Plastic Surgery. *Plast. Reconstruct. Surg.* 79 : 6 : 990-997, 1987.
2. Bolli R Zhu W : Hartley CJ Michael LH et al : Attenuation of Dysfunction in the Postischemic Stunned Myocardium by Dimethyl Urea. *Circulation* 76 : 458-468, 1987.
3. De La Torre JC : Dimethyl Sulfoxide in Prostaglandin-Tromboxane and Platelet Systems after Cerebral Ischemia. *Ann. NY Sci.*, 411 : 293-308, 1983.
4. Bulkley GB : Free Radical-Mediated Reperfusion Injury : A Selective Review : *Br. J. Cancer (Supp)* 8 : 66-73, 1987.
5. Demopoulos HB Flamm ES Pietronigro DD and Seligman ML : The Free Radical Pathology and the Microcirculation in the Major Central Nervous System Disorders. *Acta Physiol. Scand* 492 : 91-120, 1980.
6. Dujovni M Rozario R Dossofsky N Diaz FG and Segal R : Antiplatelet Effects of Dimethyl Sulfoxide, Barbiturates, and Methylprednisolone. *Ann NY Acad Sci.*, 411 : 2343-244, 1983.
7. Ikeda Y Anderson JH Long DM : Oxygen Free Radicals in the Genesis of Traumatic and Peritumoral Brain Oedema. *Neurosurgery* 24 : 679-685, 1989.
8. Ikeda Y and Kong DM : Comparative Effects of Direct and Indirect Hydroxyl Radical Scavengers on Traumatic Brain Oedema : *Acta Neuroch. (Supp)* 51 : 74-77, 1990.
9. Jerkins LW Povlishock JT Lewet W Miller JD Berker DP : The Role of Postischemic Recirculation in the Development of Ischemic Neuronal Injury Following Complete Cerebral Ischemia. *Acta Neuropathol.* 55 : 205-220, 1981.
10. Kedar J Jacop ET Bar-Natan N and Ravid M : Dimethyl Sulfoxide in Acute Ischemia of the Kidney. *Ann. NY Acad Sci.* : 41 : 131-134, 1983.

11. Kalimo H Paljarvi L Olsson Y Siesjö BK : Structural Aspects of Energy Failure States in the Brain. In Wiedemann K., Hoyer S. (eds). Problems and Perspectives of Brain Protection. Springer, Berlin Heidelberg, New York 1983, pp : 1-11.
12. Kalimo H and Smith ML : Structural Aspect of Ischemic Brain Damage. *Acta Neuroch. (Suppl)*. 36 : 126-132, 1986.
13. Kharasch N Thyagarajan BS : Structural Basis for Biological Activities of Dimethyl Sulfoxide. *Ann. NY Acad. Sci.* 411 : 391-402, 1983.
14. Kolp KH Jaenicke G Kramer M et al : Absorption and Distribution and Elimination of Labeled Dimethyl Sulfoxide in Man and Animals. *Ann. NY. Acad. Sci.* 141 : 85, 1967.
15. Meurer P Moskowitz MA Levine L Melamed E : The Synthesis of Prostaglandins by Bovine Cerebral Microvessels. *Prostagl. Med.* 4 : 153-161, 1980.
16. McCord JM : Oxygen Derived Free Radicals in Postischemic Tissue Injury. *N. Eng. J. Med.* 312 (3) : 159-163, 1985.
17. McGraw CP : Treatment of Cerebral Infarction with Dimethyl Sulfoxide in the Mongolian Gerbil. *Ann. NY Acad. Sci* 411 : 278-283, 1983.
18. Pace DG Kovacs JL Klevans LR : Dimethyl Sulfoxide Inhibits Ann. NY. Acad. Sci, 411 : 352-355. 1983.
19. Parker NB Bergen BM Curtis WE et al : Hydrogen Peroxidase Cause Dimethylthiourea Consumption while Hydroxyl Radical Causes Dimethyl Sulfoxide Consumption in Vitro. *J. Free Radical Biol. Med.* 1 : 415-419, 1985.
20. Rosenblum W : Dimethyl Sulfoxide Effects on Platelet Aggregation and Vascular Reactivity in Pial Microcirculation. *Ann NY Acad Sci.* 411 : 110-118, 1983.

SPİNAL KORD YARALANMALI HASTALARIN ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARINDA BİR ENDİKATÖR C R P

Yaşar Özgök*

Erbil Dursun**

Remzi Sağlam***

Aytül Çakıcı****

Ayşe Saraçoğulları*****

Mustafa Demirci*****

Spinal kord travmalı hastalarda üriner sistem enfeksiyonları en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Bu hastalarda üriner enfeksiyonların nasıl ve ne zaman tedavi edileceği konusu tartışmalıdır (10). Daimi üriner kateterizasyon kullanan olgularda sıklıkla eşlik eden bakteriüri vardır. Basit kolonizasyonu ekarte edecek invaziv üriner enfeksiyon ve lokalizasyonunu idantifiye edebilecek non-invaziv testlere gereksinim vardır.

C-Reaktif Protein (CRP) doku yaralanmaları ve enfeksiyon sırasında konsantrasyonu 1000 katına kadar hızla yükselebilen hepatik orijinli non-spesifik bir plazma proteini olup akut faz reaktanlarından biridir. Bu proteinin kesin biyolojik rolü açık değilken inflamasyonun tanımı ve aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (6).

Bu çalışmada bugün için tam açıklığa kavuşmamış bir konu olan, spinal kord travmalı hastalarda üriner sistem enfeksiyonunun takip ve tedavisine karar vermede kliniğe yardımcı olacak seri CRP ölçümünün yeri ve değerini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Rehabilitasyon Merkezi'nde spinal kord travması ile yatmış 20 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların hepsi daha önce sistemik sağlık problemleri olmayan (malignite, konnektif doku hastalığı)

* GATA Üroloji ABD Yrd. Doç. Dr.

** Ankara Rehabilitasyon Mrk. Fiz. Ted. ve Reh. Asistanı

*** Üroloji Uzm. Prof. Dr.

**** Ankara Rehabilitasyon Mrk. Fiz. Ted. ve Reh. Uzm.

***** Ankara Rehabilitasyon Mrk. Mikrobiyoloji Uzm.

***** GATA Üroloji ABD Uzm. Öğr.

kişilerdi. Yine olguların hepsi daimi kateterize idi. Hastalar klinik olarak yaş, cins, kateterizasyon süreleri, assosiyе diğer hastalıkları, klinik üriner enfeksiyon, kullandığı ilaçlar yönüyle, laboratuvar olarak ise haftada iki kez CRP semikantitatif ölçümü, idrar tetkiki, haftada bir kez idrar kültürü ile takip edildi. Renal fonksiyonları biyokimyasal (Üre, kreatinin), intravenöz pyelografi ve ultrasonografi ile değerlendirildi.

Hastaların serum CRP düzeyleri haftada iki kez Latex aglütinasyon yöntemi ile semikantitatif olarak ortalama 48 gün (11-81) süreyle ölçüldü. Latex aglütinasyon testinde Rapitex-CRP kiti kullanıldı. Değerler litrede mg. olarak verilmiştir.

Hastaların laboratuvar ve klinik üriner sistem enfeksiyonları Maynard ve Diokno'nun kriterleri kullanılarak tesbit edilmiştir. Bu kriterlerle CRP değerleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Laboratuvar enfeksiyon kriterleri : 1) Her mikroskopik sahada 25 veya daha fazla beyaz kürenin bulunduğu piüri ve ml.'de 100.000'in üzerinde organizma bulunan bakteriüri olması (ateş veya üretrit yok), 2) İki veya daha fazla idrar örneğinde her mikroskopik sahada 25 veya daha fazla beyaz kürenin bulunduğu piüri ve ml.'de 10.000'e eşit veya daha fazla organizma bulunan bakteriüri olması, 3) İki haftada bir alınan idrar kültüründe arka arkaya ml.'de 100.000'in üzerinde aynı organizma ile bakteriüri saptanması; Klinik enfeksiyon kriterleri ise : 1) Oral olarak ateşin 37.7°C'nin üzerinde olması veya idrar kültüründe ml.'de 100.000'in üzerinde organizma bulunması veya her mikroskopik sahada 25 ya da daha fazla beyaz kürenin bulunduğu bakteriüri olması, 2) Üretrit bulunması (Pürülan üretral akıntı ve pozitif üretral kültür olacak), 3) Abdominal veya pelvik irritasyonu gösteren diğer klinik semptomların (alt abdominal ağrı, reflex terleme veya artmış spastisite) laboratuvar enfeksiyon kriterleriyle beraber bulunmasıdır.

BULGULAR

Hastaların yaş ortalaması 33 (16-63), Kadın/Erkek oranı 9/11 idi. Ortalama kateterizasyon süresi 7 ay'dı. Toplam 254 kez CRP semikantitatif ölçümü ve idrar tetkiki, 130 kez ise idrar kültürü değerlendirme yapılmıştır. 7 hastada toplam 9 kez klinik enfeksiyon, 20 hastada toplam 64 kez laboratuvar enfeksiyon gelişmiştir. Bunların mik-

roorganizmalara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Laboratuvar enfeksiyonlarda E. Coli ilk sırada yer almaktayken, klinik enfeksiyonlarda proteus ilk sırayı almaktadır.

Çalışmaya alınan olgularımız aşağıda özetlenmiştir.

9 Kadın Olgusu

3 olguda klinik enfeksiyon gelişmiştir. Enfeksiyon sırasında CRP değerleri 384-784 mg/Lt arasında değişmiştir. Bunlardan 1 olguda arka arkaya 3 enfeksiyon epizodu olmuştur. Bu olguda yapılan incelemelerde bilateral nefrolithiasis tesbit edilmiştir. Klinik enfeksiyon geçiren diğer olguda da kronik pyelonefritle uyumlu değişiklikler saptanmıştır. 5 olguda yüzeysel dekübitusun assosiyasyonu olmasına rağmen CRP değerleri 6-48 mg/Lt arasında değişmiştir. Diğer 1 olgu da derin dekübitus vardı. CRP değerleri 96 mg/Lt civarı seyretmiştir. Bu yükseklik derin dekübitus ile izah edilmiştir.

Tablo 1 : Laboratuvar ve klinik enfeksiyonların mikroorganizmalara göre dağılımı.

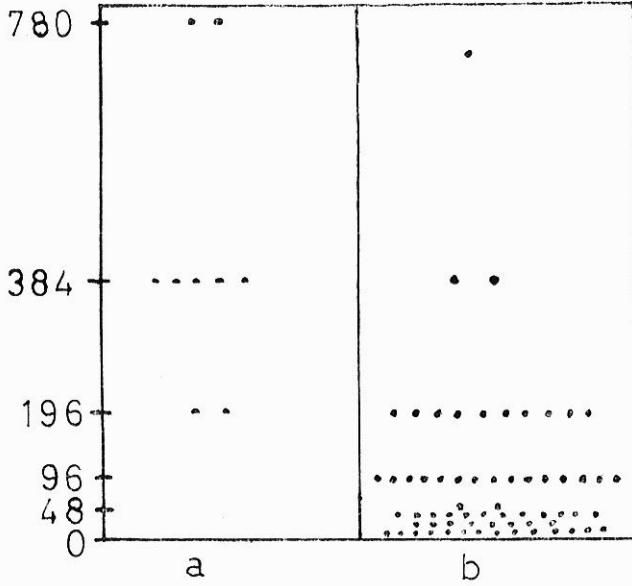
	Laboratuvar Enfeksiyon	Klinik Enfeksiyon
E. Coli	22	—
Pseudomonas Aeruginosa	9	1
Proteus	10	5
Enterobacter	13	3
Klebsiella	4	—
Serratia Marcescens	3	—
Streptococcus faecalis	1	—
Staphylococcus albus	1	—

11 Erkek Olgusu

4 hastada klinik enfeksiyon gelişti. CRP değerleri 196-784 mg/Lt civarına yükseldi. 1 olguda CRP değerleri orşit atağı sırasında 96'ya çıkmış ve uygun antibiyotik tedavi ile eski değerine düşmüştür. Diğer 1 olgunun derin dekübitusu vardı. 96 mg/Lt civarı giden CRP değerleri diş absesi sırasında 192'ye çıkmış, tedaviyi takiben eski değeri olan 96'ya inmiştir. 3 olguda CRP değerleri 96 mg/Lt civarı seyretti. Bunlardan ikisinde üretrit varken diğerinde kronik pyelonefritik değişiklikler saptandı. 1 olguda hematüri atağı sırasında CRP değerleri 384'e çıkmış tedaviyi takiben 96 mg/Lt'ye inmiş ve bu değerde sebat

etmiştir. IVP'de prostat hipertrofisi, kalisiyel sistemde orta derecede düzensizlik saptanmıştır. Diğer 1 olguda ise CRP 6 mg/lit civarı seyretmiş olup assosiyе problemi yoktur.

Vakalarımızdaki CRP'nin pik değerlerinin laboratuvar ve klinik enfeksiyonlara göre dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1 : CRP'nin Pik Değerleri

a = Klinik enfeksiyon

b = Laboratuvar enfeksiyon

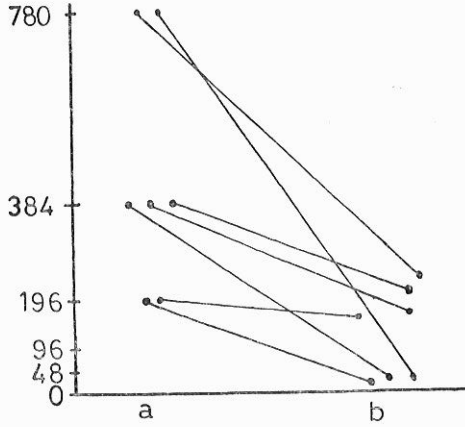
TARTIŞMA VE SONUÇ

Nöropatik mesaneli kateterize hastalar üriner sistem enfeksiyonlarına duyarlıdırlar. Aralıklı kateterizasyonda enfeksiyon riski azalırken, daimi kateterizasyonda risk ve komplikasyonlar çok fazlalaşır (6,8). Spinal kord yaralanmalı hastalarda his ve termoregülasyondaki bozukluklar enfeksiyonun klasik bulgularını maskeleyebilir. Bu hastalarda üriner sistemle ilgili çeşitli enfeksiyon tanımları vardır. Donovan ve arkadaşları aynı organizmanın ardışık 2 kez üremesini miktarına bakmadan anlamlı bakteriüri kabul ederken, Anderson ardışık iki kateterizasyonda 10^4 bakteri üremesinin sebat etmesini kriter olarak almışlardır (2,9). Maynard ve Diokno ise laboratuvar ve klinik enfeksiyon kriterlerini ortaya koymuşlardır (5). Biz de bu

tasnifi kullanarak olgularımızı değerlendirdik. İzleme süresinde 7 hastada toplam 9 klinik enfeksiyon ve 20 hastada toplam 64 laboratuvar enfeksiyon tespit ettik. Bu rakamların yüksekliğini hastaların daimi kateterize olmalarıyla izah edebiliriz. Laboratuvar enfeksiyonunda en sık karşımıza E. Coli çıkmıştır. Hastalarımızın çoğu dekübitus sorunları yüzünden pron vaziyetinde yatmakta idi. Fekal flora alt üriner sistem enfeksiyonlarında önemli bir etyolojik faktördür (4). Pron vaziyetinde yatan hastalarda daha fazla laboratuvar enfeksiyon gelişmesini, bu floranın hijyenik yaklaşımlarla daha zor uzaklaştırılabilmesi ile izah ettik. Araştırmamızda laboratuvar enfeksiyon ajanlarının çeşidi ile CRP değerleri arasında spesifik bir ilişki saptanamamıştır. Bazı spinal ünitelerde özellikle proteus ve pseudomonas gibi organizmalarla 10^5 bakteriüride tedavi yaklaşımları önerilmiştir. Bizim bir olgumuzda proteus + serratia marcescens ile laboratuvar enfeksiyonunda CRP 768 değerine ulaşmıştır. Ancak klinik enfeksiyon gelişmediği için tedavi tanzim edilmeden izlenmiş ve bir haftada spontan olarak düşmüştür. Bunun dışında hiç bir laboratuvar enfeksiyonunda bu değere ulaşılmamıştır. Klinik enfeksiyonlarda da en çok proteus üremiştir.

CRP'nin kantitatif olarak değerlendirilmesinin, spinal kord travmalı hastaların üriner sistem enfeksiyonlarında tanı ve tedavi yaklaşımları üzerindeki önemi Galloway'in çalışmasında işlenmiştir (3). Marley ve arkadaşları bazı spesifik diagnostik problemlerin çözümlenmesinde serum CRP kantitatif değerinin önemine dikkat çekmişlerdir. Bunlardan birinin de pyelonefritis ve sistitis olduğunu vurgulamışlardır (7). Yine konuyla ilgili olarak Jodal ve arkadaşları okul çocuklarının semptomatik bakteriürilerinde çalışmış ve pyelonefritis ile sistitisin tanısı ve seyri ile yakın ilişkisini göstermiştir (2). Bu çalışmalarda bildirilen değerler (25-300 mg/l) iken bizim araştırma grubumuzda değerler çok daha yüksektir. Klinik enfeksiyon sırasında hızla 384-784 değerlerine ulaşan CRP tedaviyi takiben hızlı bir şekilde düşmektedir.

Hastaların mevcut spinal kord injürisine bağlı diğer assosiyasyon problemleri birlikte izlenmesinde dekübitusun CRP'yi bu denli yükseltmediği görülmüştür. En derin doku kayıplı dekübitus olgusunda bile 96 civarı değerler elde edilmiştir.



Şekil 2 : Klinik enfeksiyon olgularında 10 günlük antibiyotik tedavisi ile CRP değerlerindeki düşme
a = CRP'nin enfeksiyon sırasındaki pik değeri.
b = 10 günlük tedavi sonrası CRP değeri.

Spinal kord injürüli hastaların üriner sistemlerindeki klinik enfeksiyonların tedavisi konusunda da farklı yaklaşımlar vardır. Elliot ve arkadaşları enfekte insan mesanelerinde elektron mikroskobu kullanılarak anatomik çalışma yapmışlar ve uroepitelyumun rejenerasyonu yönünden 6 haftaya kadar varabilen uzun tedaviler gerekebileceğini ifade etmişlerdir. Bu hastalarda aynı organizma ile reenfeksiyonunda sıklığı dikkate alındığında konu önem kazanmaktadır (1). Bizim bir olgumuzda CRP değerleri dikkate alınarak enfeksiyon izlendiğinde antibiyotik tedavisi bir ayı bulmuştur. Diğer bir olgumuzda ise uygun antibiyotik tanzimine rağmen klinik iyileşme ve CRP'de düşüş gerçekleşmemiş, invivo etkisiz kalan antibiyotik alternatif yaklaşımla değiştirilmiş ve CRP'nin değerinin düştüğü gözlenmiştir.

Spinal kord travmalı hastalarda artmış CRP değerleri bakteriüri mevcudiyetinde diğer enfeksiyon nedenleri ekarte edildiğinde invaziv üriner sistem enfeksiyonunu gösterir. Akut faz reaktanı olarak CRP'deki yükselmelerin saatler içinde geliştiği de dikkate alındığında tedaviye erken karar vermede önemli bir kılavuz olarak görülmektedir. Spinal kord travmasının diğer assosiyasyon problemleri bu denli CRP yükselmesine neden olmamaktadır. Yine tedavinin süresi CRP'deki düşmeye göre tayin edilebilir.

ÖZET

Spinal kord yaralanmalı 20 hastada seri CRP ölçümleri yapılmıştır. CRP değerlerinin seri ölçümünün, üriner sistemdeki basit kolonizasyonla invaziv tutulumunun belirlenmesi açısından önemi üzerinde durulmuştur. Yine tedaviye cevapta önemli bir endikatör olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Spinal Kord Yaralanması , Üriner Enfeksiyon, CRP

SUMMARY

CRP As An Indicator In the Urinary Tract Infections of the Patients with Spinal Cord Injury

Subsequent CRP measurement were made in 20 patients with spinal Cord injuries. The importance of the measurements was pointed out with regard to the determination of its invasiveness, by means of the serial measurement of CRP values through the simple colonization in the urinary system. And again it was observed that it was an important indicator in response to the treatment.

Key Words : Spinal Cor Injury, Urinary Infection, CRP

KAYNAKLAR

1. Cardenas DD Mayo ME : Bacteriuria with fever after spinal cord injury. Arch. Phys. Med. Rehab., 68 : 291, 1987.
2. Donovan WH Stolov WC Clowers DE Clowers MR : Bacteriuria during intermittent catheterization following spinal cord injury. Arch Phys. Med. Rehab., 59 : 351, 1978.
3. Galloway A Green HT Windsor JJ Menon KK Gardner BP and Krishnan KR : Serial concentrations of C-reactive protein as indicator of urinary tract infection in patients with spinal injury. J. Clin. Pathol., 39 : 1936.
4. Jodal U Hanson LA : Segquential determination of C-reactive protein in acute childhood pyelonephritis. Acta pediaatr. Scand., 65 : 319, 1976.

5. Maynard FM and Diokno AC : Urinary infection and complications during clean intermittent catheterization following spinal cord injury. *J. Urol.*, 132 : 943, 1984.
6. Moloney PJ Doyle AA Robinson BL Fenster H and Mc Loughlin HG : Pathogenesis of urinary infection in patients with acute spinal cord injury on intermittent catheterization. *J. Urol.*, 125 : 672, 1981.
7. Morley JJ and Kushner I : Serum C-reactive protein levels in disease. *Annals New York Academy of Sciences.* 406-415, 1982.
8. Pearman SW : Infection hazards in patients with neuropathic bladder dysfunction. *Journal of Hospital Infection.* 5 : 355, 1984.
9. Stickler DJ Dphill MA Chawla JC : An appraisal of antibiotic policies for urinary tract infections in patients with spinal cord injuries undergoing long-term intermittent catheterization. *Paraplegia*, 26 : 215, 1988.
10. Warren JW Muncie HL Bergquist EJ and Hoopes JM : Sequelae and management of urinary infection in the patient requiring chronic catheterization. *J. Urol.*, 125 : 1, 1981.

LIGAMENTUM DELTOIDEUM'U OLUŞTURAN BAĞLARIN TUTUNMA YERLERİ VE UZUNLUKLARI (*)

İbrahim Tekdemir**

Günlük yaşantımızın gereği olan yürüme, oturup kalkma, koşma veya zorlanmalar ile karşılaşan ayak bileği eklemının (art. talocruralis), pasif olarak stabilizasyonunun sağlanmasında, kemik yapıların ve ligamentlerin büyük rolü vardır (4,10,11,12,13). Bu rolün öneminin, bağların malleolus medialis ve malleolus lateralis'e tutunmaları nedeniyle ,daha da arttığı bildirilmektedir.

Travma sırasında ligamentlerdeki bozulmalar, kemik yapılara nazaran oldukça sık gözlenmekte ve ayak bileğinde bir tek ligamentin bile zarar görmesi önemli fonksiyon kayıplarına neden olmaktadır (1,2,7,8).

Bu nedenle ayak bileğinin pasif stabilizasyonunda önemli rol oynayan ligamentlerin anatomik yapılarının detaylı olarak bilinmesi gerekmektedir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmayı toplam 28 adet ayak bileği eklemünde yaptık. Preparatların tümü ilaçlanmamış ampute ekstremitelerden taze olarak elde edildi. Preparatların 9'u kadın, 19'u ise erkekti. Tüm preparatların, 17 tanesi sağ, 11 tanesi de sol ekstremiteye aitti (Tablo I).

Toplam 28 adet ayak bileği eklemünde, lig. deltoideum'un anatomisini inceleyebilmek için sırasıyla deri, deri altı bağ dokusu, retinaculum flexorum ve kas kirişleri kaldırılarak, lig. deltoideum'u oluşturan bağların anatomik yerleşimi ve uzunlukları tesbit edildi.

* Bu çalışma A.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalında yapılan «İnsan Ayak Bileği Eklemının (Art. Talocruralis) Bağlarının (Özellikle Lig. Deltoideum) Statik Stabilizatör Olarak Fonksiyonlarının ve Kopma Dayanımlarının İncelenmesi Konusunda Araştırmalar» isimli ihtisas tezinin bir bölümüdür.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

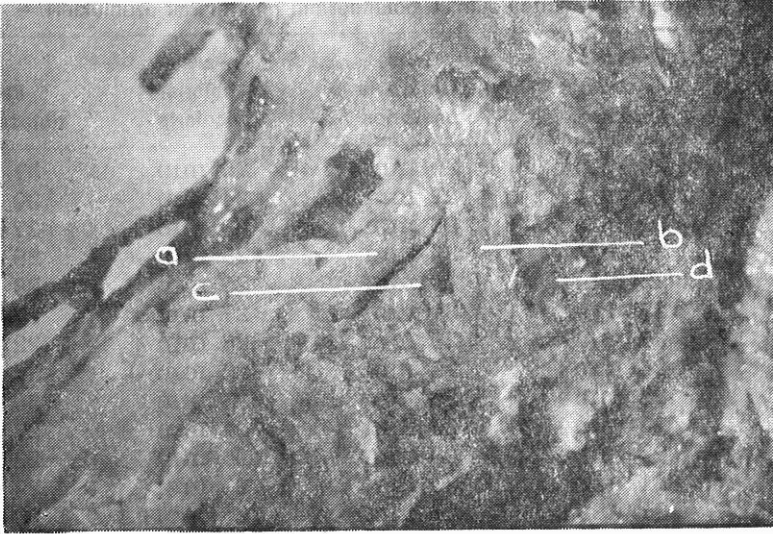
Tablo 1 : Lig. deltoideum'u oluşturan bağların incelendiği preparatların, genel olarak değerlendirilmesi.

Preparat No,	Cinsiyet, Yaş	Sağ, Sol	Taze, Fikse
1	E, 45	Sağ	Taze
2	E, 67	Sağ	Taze
3	K, 54	Sağ	Taze
4	K, 73	Sol	Taze
5	E, 67	Sağ	Taze
6	E, 32	Sağ	Taze
7	E, 81	Sol	Taze
8	E, 56	Sol	Taze
9	E, 45	Sol	Taze
10	K, 59	Sağ	Taze
11	E, 37	Sağ	Taze
12	E, 45	Sağ	Taze
13	K, 76	Sol	Taze
14	E, 69	Sol	Taze
15	K, 85	Sağ	Taze
16	E, 67	Sol	Taze
17	E, 54	Sağ	Taze
18	K, 65	Sağ	Taze
19	K, 45	Sağ	Taze
20	E, 56	Sol	Taze
21	K, 71	Sağ	Taze
22	K, 45	Sağ	Taze
23	E, 67	Sol	Taze
24	E, 32	Sol	Taze
25	E, 56	Sağ	Taze
26	E, 78	Sağ	Taze
27	E, 59	Sol	Taze
28	E, 50	Sağ	Taze

BULGULAR

Taze preparatlarda yaptığımız disseksiyonların tümünde, lig. deltoideum'un yüzeysel ve derin olmak üzere iki tabakadan oluştuğunu gözledik. Ancak bu tabakaları oluşturan bölümler, izole bağlar olmayıp, birbirinin devamı şeklinde idi (Şekil D).

Lig. deltoideum'un yüzeysel tabakasında önde, pars tibionavicularis ve bunun hemen arkasında pars tibiocalcanea, derin tabakasında ise, pars tibiotalaris anterior ile pars tibiotalaris posterior yer almaktaydı.



Şekil I - Lig. deltoideum'u oluşturan bağların sağ ayak bileği eklemindeki görünüşü

- a) Pars tibionavicularis
- b) Pars tibiocalcanea
- c) Pars tibiotalaris anterior
- d) Pars tibiotalaris posterior

Pars tibionavicularis :

Pars tibiotalaris anterior'un yüzeyinde olmak üzere, tuberculum anterius'un ön kenarından başlayarak, öne doğru oblik olarak seyreden liflerin bir kısmının os naviculare'nin üst kısmında, bir kısmının da iç kenarında sonlandığını gözledik.

Üç preparatta (% 8,3), pars tibionavicularis'in, lig. calcaneonavicularare plantare (Spring ligament)'nin iç kenarına kaynaştığını gördük.

Sonlanma yerine doğru yelpaze şeklinde yayılarak, oldukça geniş bir sahaya tutunan pars tibionavicularis'in ortalama uzunluğunu $25,5 \pm 1,6$ mm. olarak ölçtük (Tablo II).

Pars tibiocalcanea :

Lig. deltoideum'un en geniş kısmını oluşturan bu bağ, tuberculum anterius'un ön kısmından başlayarak calcaneus'un sustentaculum tali'sinde sonlanmaktaydı. Bu bağın ortalama uzunluğunu $29,1 \pm 1,5$ mm. olarak ölçtük (Tablo II).

Tablo II - Lig. deltoideum'un bölümlerinin mm. olarak uzunlukları.

Preparat No.	Pars tibiotalaris anterior	Pars tibiotalaris posterior	Pars tibionavicularis	Pars tibiocalcanea
1	26 mm	29 mm	28 mm	31 mm
2	25 mm	27 mm	24 mm	30 mm
3	21 mm	26 mm	23 mm	27 mm
4	24 mm	25 mm	25 mm	28 mm
5	25 mm	29 mm	25 mm	28 mm
6	27 mm	31 mm	27 mm	27 mm
7	26 mm	29 mm	28 mm	32 mm
8	26 mm	25 mm	22 mm	31 mm
9	23 mm	26 mm	23 mm	30 mm
10	22 mm	25 mm	24 mm	27 mm
11	27 mm	28 mm	26 mm	28 mm
12	21 mm	30 mm	25 mm	29 mm
13	21 mm	24 mm	27 mm	29 mm
14	24 mm	26 mm	24 mm	27 mm
15	24 mm	25 mm	24 mm	29 mm
16	26 mm	27 mm	25 mm	31 mm
17	22 mm	29 mm	23 mm	30 mm
18	25 mm	27 mm	28 mm	30 mm
19	24 mm	25 mm	24 mm	27 mm
20	25 mm	25 mm	26 mm	30 mm
21	23 mm	28 mm	25 mm	32 mm
22	22 mm	27 mm	25 mm	31 mm
23	25 mm	29 mm	24 mm	29 mm
24	23 mm	26 mm	27 mm	30 mm
25	21 mm	27 mm	25 mm	28 mm
26	24 mm	27 mm	26 mm	27 mm
27	27 mm	24 mm	25 mm	29 mm
28	25 mm	26 mm	24 mm	28 mm
	24,0 ± 1,9	26,8 ± 1,8	25 ± 1,6	29,1 ± 1,5

Ayrıca 5 preparatta (% 17,8), pars tibiocalcanea'nın liflerinin hemen altında tuberculum posterius(*) ve sulcus intertubercularis(*)'den başlayan bazı liflerin aşağıya ve arkaya doğru uzanarak talus'un iç-alt kenarında sonlandıklarını tesbit ettik.

(*) Bu terimler Nomina Anatomica'da (6^o1989) bulunmamakla beraber bazı araştırmacılar tarafından kullanılmaktadır.

Pars tibiotalaris anterior :

Pars tibiotalaris anterior, tuberculum anterius(*)'un hemen ön kenarından başlamakta ve talus'un ön yüzünde sonlanmaktaydı.

Vakalar arasında biraz farklı olmakla beraber, oldukça ince bir bant şeklinde olan bu bağın ortalama uzunluğunu $24 \pm 1,9$ mm. olarak ölçtük (Tablo II).

Pars tibiotalaris posterior :

Pars tibiotalaris posterior, tuberculum posterius'un arka kenarından ve sulcus malleolaris'ten geniş bir yüzeyden başlamakta, arkaya ve aşağıya doğru uzanarak talus'un hemen arka-iç tarafında sonlanmaktaydı.

Pars tibiotalaris posterior'u, pars tibiotalaris anterior'a göre daha kalın ve ortalama uzunluğunda $26,8 \pm 1,8$ mm. olarak ölçtük (Tablo II).

TARTIŞMA

Dziob (5)'un, lig. deltoideum'u bir bütün olarak tek tabakadan oluştuğu yönündeki görüşüne, tüm preparatlarda lig. deltoideum'un iki tabakadan oluştuğunu tesbit ettiğimizden, katılamıyoruz.

Toldt (14), deltoideum'un iki tabakadan oluştuğunu belirtmekle beraber, pars tibiocalcanea'nın derininde bizim tesbit ettiğimiz liflerden (% 17,8), söz etmemektedir.

Gray (6), lig. deltoideum'un yüzeyel tabakasinda, lig. tibionavicularis, lig. tibiocalcanea ve lig. tibiotalaris posterior'un bulunduğunu bildirmesine karşılık, pars tibiotalaris posterior'un derin tabaka bölümleri arasında gösterilmesinin daha doğru olacağını düşünmekteyiz. Çünkü, bu bağın yazarların derin tabakada bulunduğunu belirttiği, lig. tibiotalaris anterior ile aynı planda bulunduğunu gördük.

Close ve arkadaşları (3), lig. tibiotalaris anterior ve lig. tibiocalcanea'nın yüzeyel, lig. tibiotalaris posterior'un da derin tabakada yer aldığını belirterek, lig. tibionavicularis'ten söz etmemektedir. Yazarların yüzeyel tabakada bulunduğunu belirttikleri lig. tibiotalaris anterior'un derin tabakada olduğunu ve bunun yerine lig. tibionavicularis'in bulunduğunu gördük.

Çalışmamızda, Pankovich ve arkadaşları (9) gibi yüzeysel tabakada, pars tibionavicularis ve pars tibiocalcanea, derin tabakada ise, pars tibiotalaris anterior ve pars tibiotalaris posterior'un bulunduğunu gördük. Fakat bu yazarlar, pars tibiotalaris anterior'un oran vermeden bazı vakalarda bulunmadığını bildirmektedirler. Çalışmamızdaki tüm preparatlarda bu bölümün mevcudiyetini tesbit ettik.

Yaptığımız literatür taramasında lig. deltoideum'u oluşturan bağları uzunlukları ile ilgili bilgiye rastlamadığımız için, tartışmada yer verilememiştir.

ÖZET

Lig. deltoideum'u oluşturan bağların tutunma yerleri ve uzunlukları ile ilgili çalışma 28 ayak bileği eklemünde gerçekleştirilmiştir.

Bu bağlardan pars tibionavicularis, tuberculum anterius'un ön kenarından başlayarak os naviculare'nin iç kenarında sonlanmaktadır. Ortalama uzunluğu $25,5 \pm 1,6$ mm. olarak bulunmuştur. Pars tibiocalcanea, tuberculum anterius'un ön kısmından başlayarak, calcaneus'un sustentaculum tali'sinde sonlanmaktadır. Ortalama uzunluğu $29,1 \pm 1,1$ mm. olarak tesbit edilmiştir. Pars tibiotalaris anterior, tuberculum anterius'un hemen ön kenarından başlamakta ve talus'un ön yüzünde sonlanmaktadır. Ortalama uzunluğu $24 \pm 1,9$ mm. olarak ölçülmüştür. Pars tibiotalaris posterior, tuberculum posterius'un arka kenarından ve sulcus malleolaris'ten başlayarak, talus'un arka iç tarafında sonlanmaktadır. Ortalama uzunluğu ise $26,8 \pm 1,8$ mm. olarak belirlenmiştir.

ABSTRACT

The Insertions and The Lengths of The Parts Forming Deltoid Ligament

The subject has been based on 28 ankle joints of human cadavers to study the insertions and the lengths of the parts of the deltoid ligament.

One of these, tibionavicular part has extended from the anterior side of the anterior tubercle to the medial side of navicular bone. The mean length of this ligament has been measured $21,5 \pm 1,6$ mm. The

tibiocalcaneal talar sustentaculum of the calcaneus. The mean length has been measured $29,1 \pm 1,5$ mm. The anterior tibiotalar part has started just at the anterior side of the anterior tubercle and ended upon the anterior side of the talus. The mean length has been found $24 \pm 1,9$ mm. The posterior tibiotalar part has originated from the back of the posterior tubercle and the malleolar sulcus and has ended upon the posteromedial side of talus. The mean length has been measured $26,8 \pm 1,8$ mm.

KAYNAKLAR

1. Attarian MD McCrackin HJ : Biomechanical characteristics of human ankle (1985), Vol (6), (2), P (54-58).
2. Baird RA Jackson ST : Fractures of the Distal Part of the Fibula With Associated Disruption of the Deltoid ligament, The Journal of Bone and Joint Surgery, 1987), 69 (9), P (346-352).
3. Close JR : Some Applications of the Functional Anatomy of the Ankle Join The Journal of Bone and Joint Surgery, (1956), Vol (38-A), P (761-781).
4. De Zouzo LJ Gustilo RB Meyer TJ : Results of Operative Treatment of Displaced External Rotation Abduction Fractures of the Ankle, The Journal of Bone and Joint Surgery, (1985), 67 (7), P (1066-1074).
5. Dziob MJ Buffola MD : Ligamentous injuries about the ankle joint surgery, American Journal of Surgery, (1956), Vol (91), P (692-698).
6. Gray'Anatomy : 37. th. Edition, (1989), P (535-538), Churchill-Livingstone, England.
7. Harper MC : Deltoid ligament : An Anatomical of Function. Foot and Ankle, (1987), Vol (8), P (19-22).
8. McCullough CJ Burge PD : Rotatory Stability of the Load-Bearing Ankle The Journal of Bone and Joint Surgery, (1980), 69 (5), P (706-711).
9. Pankovich AM Shivaram MS : Anatomical Basis of Variability in injuries of the Medial Malleolus and the Deltoid Ligament, Acta Orthop. Scand, (1979), Vol (50), P (217-223).
10. Rasmussen O Kromann-Andersen C : Deltoid Ligament, Acta Orthop. Scand. (1983), 54 (1), P (36-44).

11. Rasmussen O Kromann-Andersen C : Experimental Ankle Injuries, Acta Orthop. Scand ,(1983), 54 (3), P (356-362).
12. Stormont DM Morrey BF : Stability of the Loaded ankle, American Orthopaedic Society for Sports Medicine, (1985), Vol (13), P (295-300).
13. Tile M : Fractures of the Ankle. The Rationale of Operative Fracture care, (1987), Vol (1), P (371-373).
14. Toldt Carl MD : An Atlas of Human Anatomy, Vol (1), (1944), P (235-241). By The Macmillan Company, U.S.A.

SEZARYAN İLE DOĞURTULAN BEBEKLERİN ERKEN EMZİRİLMESİNİN ANNE SÜTÜ GELME ZAMANINA ETKİSİ

Melih Sözmen*

Anne sütü ile bebeklerin beslenmesi hekimler ve toplum tarafından en iyi beslenme metodu olarak kabul edilmekle beraber, bazı sosyal kültürel ve medikal etkenler anne sütü ile bebeklerin beslenmesini engellemektedir. Anne sütünün bebek tarafından alınabilmesi için süt yapım refleksinin ve süt ejeksiyon refleksinin gerçekleşmesi gerekmektedir. Bu iki refleks bebeğin anne memesini emmesi sonucunda meme başındaki duyu almaçlarının uyarılması ile başlar (1,5). Doğumdan sonraki ilk günlerde sık emziren annelerde süt oluşumunun arttığı bilinmektedir (2,3).

Sezaryan operasyonu ile doğum yapan annenin emzirmesinin çok geç düşünüldüğü bir gerçektir. Annenin ameliyat sorunları bebeğin anne sütü ile beslenmesini bir süre unutturabilmekte ve anne sütü, dışındaki maddeler ön plana geçmektedir. Bu nedenlerle yapay beslenme sezaryan doğumlu bebeklerde daha yaygın olarak gözlenmektedir.

Çalışmada sezaryan ile doğurtulan bebeklerin annelerinin doğum sonrasında erken veya geç emmelerinin anne sütü geliş zamanına etkisi gözlenmiştir.

MATERYA VE METOD

Çalışmaya klinikte normal gebelik süresi sonunda sezaryan ile doğurtulan bebekler alınmıştır. Sezaryan operasyonlarından sonra bir

* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı Hastane Cad. 26/1 DENİZLİ

grup bebeğe anne memesi erken emzirtilmiş, diğer grup bebeklerin beslenmesi ise ailenin kendi kültür ve bilgisine bırakılarak yönlendirilmemiştir. Her grupta yirmişer bebek izlenmiştir. Birinci grupta ilk emzirme doğumdan bir saat sonra yardımcı kişi ile gerçekleştirilmiştir. Bebekler ilk 6 saat süresince 30 dak., sonrasında 2 saat aralıklarla emzirilmişlerdir. Emzirme süreleri, bebeğin emme isteği ile belirlenmiştir. Birinci gruptaki bebeklere ek besin ve su verilmemiştir. Hiçbir yönlendirme yapılmayan ikinci gruptaki bebeklerin tümü şekerli su, ıhlamur, dekstroz % 5 gibi maddelerin biri veya birkaçı ile aileler tarafından beslenmeye çalışılmıştır. Aynı grupta bu maddelere başlama zamanı ortalaması 8 saat olarak bulunmuştur. Geç emzirilen grupta anne memesi ilk emzirilme zamanı ortalaması 20 saat olup en erken süre 6 saattir.

Memeden sarı renkli, koyu sıvının çıkışı kolostrum gelişi olarak kabul edilmiştir. Kolostrum renginin açılıp kıvamının azalarak süte benzer hale gelen salgının memeden çıkışı ise süt gelişi olarak değerlendirilmiştir.

Bebeğin doğum sonrası aktivasyonuna etkili olabilecek fetal distress, kol sarkması gibi nedenlerle yapılan sezaryan operasyonları çalışma dışı bırakılmıştır. Anemisi bulunan, gebeliği sırasında infeksiyon geçirmiş, psikolojik problemlili anneler çalışmaya alınmamıştır (8). Doğum sonrası bebeklerin deri rengi, kalp atımı, solunumu, kas tonusu ve salgıların burundan aspirasyonu sırasında yüz hareketleri gözlenmiştir. Gözlemler Apgar sayısı yardımı ile 1. dakikada değerlendirilmiştir ve Apgar sayısı 7'nin altında olan bebekler araştırmaya dahil edilmemiştir (6). Boy, ağırlık, baş çevresi ölçüleri normal standartlar içinde olan bebekler izlenmiştir.

Bebeklerden infeksiyon ve sarılık bulguları gösterenler çalışmadan çıkarılmıştır. Annelere pentothal ile anestezi verilmiş, ameliyat sonrasında dekstroz % 5 sıvı olarak tatbik edilmiştir. Bütün bebeklerin ilk işeme ve ilk dışkı çıkış zamanları saptanmıştır.

BULGULAR

Erken emzirilmeye başlanan annelerin kolostrum geliş zamanı 5-18 saat arasında bulunmuştur. Geç emzirilme başlanan grupta ise aynı süre 10-60 saat arasında değişmektedir. İki grup arasındaki farklılık student - t teste göre önemli bulunmuştur ($P < 0.001$) (Tablo 1).

Tablo 1 : Erken ve geç emzirilen annelerde kolostrum geliş zamanının ortalama değerleri (SAAT).

	Emzirilme Zamanı	
	Erken	Geç
n	20	20
x	8.3	33.6
SD	3.9	11.3
Sx	0.8	2.5

Süt geliş zamanı erken emzirilme başlanan grupta 12-30 saat arasında değişmiştir. Geç emzirilme başlanan grupta ise süt gelişi 36-60 saat arasında gözlenmiştir. Yine aynı gruptaki iki annede süt gelmesi hastanede izlendikleri 4 gün boyunca gerçekleşmemiştir. İki grup arasında süt geliş zamanı farklılığı istatistiki önem göstermektedir ($P < 0.001$) (Tablo 2).

Tablo 2 : Erken ve geç emzirilen annelerde süt geliş zamanının ortalama değerleri (SAAT).

	Emzirilme Zamanı	
	Erken	Geç
n	20	20
x	17.6	49.3
SD	5.8	8.1
Sx	1.3	1.9

Bebeklerin uykuda ve uyanıkken huzurlu dönemleri erken emzirilen grupta 24-48 saat arasında gözlenmeye başlanmıştır. 20 Bebekte gözlenen bu sürenin ortalama değeri $35,1 \pm 2,2$ saattir. Geç emzirilme başlanan grupta ise sadece 6 bebekte huzurlu dönem gözlenebilmiş olup ortalama zaman $64 \pm 2,5$ saattir. İki grup arasında ilk dışkı ve ilk işeme zamanları arasında fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Laktasyonun endokrin kontrol mekanizması kompleks olup prolaktin süt sekresyonunun başlaması ve devamı için anahtar hormon kabul edilmektedir (5). Annenin duyguları ve emme olayı laktasyonu kontrol eder. Erken emzirilen grupta ilk emzirme ameliyatın hemen sonrasında gerçekleştirildiğinden annenin duygusal faktörünün laktasyona etkisinin az olabileceği düşünülebilir. Ameliyat ve sonrasında ağrılar süt yapımını azaltıcı yönde etki etmektedir (1,7). Emzirme olayının erken başlaması ile refleksin somatik komponenti gerçekleşmektedir. Meme başı ve areolar bölgedeki mekanik almaçlar emzirme sonucunda uyarılmaktadır. Sinirsel uyarılar hipofiz bezinin prolaktin salgılamasını sağlar. Çalışma sırasında ilk 6 saatten sonra uygulanan 2 saat aralıklarla emzirme prolaktin salgısının inhibisyonuna neden olmamak için seçilmiştir (6).

Ek besinlerin kan şekerini yükselterek emmenin kuvvetini ve süresini azalttığı bilinmektedir (4). Bebeklerin kan şekeri seviyeleri sürekli izlenebilmiş olsa idi ek besinlerin süt gelişine olası negatif etkisi belirlenebilecekti.

Erken emzirilmeye başlanan bütün bebeklerin hepsinin 36 saat sonrasında huzurlu olması, anne sütünün bebeğin her türlü gereksinimini karşılamadaki biyolojik değerliliğini vurgulamaktadır. Çalışmadaki sonuçlar, anne sütünden sezaryanlı bebekleri mahrum etmek için, operasyonun sonrasında bebeklerin anne memesini düzenli emmesinin yararını belirtmektedir. Erken emzirilme ile anne memesinden kolostrum ve geçici süt erken sağlanacak, ek besinlere ihtiyaç kalmayarak anne sütünün faydalarında azalma meydana gelmeyecektir. Operasyonun sonucunda erken emzirilmenin yararlarının annelere ve hemşirelere anlatılması, sezaryan doğumlu bebeklerin anne sütü ile beslenebilme şansını arttıracaktır.

ÖZET

Sezaryanlı annelerin erken emzirilmesinin süt gelme zamanına etkisinin araştırıldığı bu çalışmada iki grup halinde 40 bebek ve annesi izlenmiştir. Sezaryan ameliyatı sonrasında erken emzirilen 20 an-

ne ile geç emzirilen ve bebeklerine ek besin verilmiş 20 annenin kolostrum ve süt geliş zamanları gözlenmiştir. Erken emziren annelerin kolostrum ve süt geliş zamanları diğer grup anneye göre anlamlı istatistiksel farklılıkta bulunmuştur. Sonuçlar göstermektedirki sezaryanlı bebeklerin anne sütü ile beslenebilme şansı sezaryanlı annelerin erken ve düzenli emzirmesi ile artabilecektir.

SUMMARY

The Effects of Early Suckling of Caesarean Born Infants on Lactation

This study, which examines the effect of early suckling of mothers giving birth by caesarean operations on milk ejection periods. Colostrum and milk ejection periods of twenty mothers who suckled their infants early and those of twenty who suckled late and who also provided supplementary food to their infants were observed. Both group of mothers gave birth by caesarean operations. The colostrum and milk ejection periods of the first group showed a significant statistical difference. The results show that the change of being fed by maternal milk of the infants born with caesarean operation could be increased by early and regular suckling of the maternal milk.

KAYNAKLAR

1. Başaran M : Emzirme sırasında sık rastlanan sorunlar Yeni Tıp Dergisi 5 (1) : 8, 1988.
2. De Carvalho M Robertson S Merkartz R et al : Milk intake and frequency of feeding in breast fed infants. Early Hum Dev. 7 : 155-63, 1982.
3. De Carvalho M Robertson S Friedman A Klaus M : Effect of frequent breast-feeding on early milk production and infant weight gain. Pediatrics. 72 : 307-311, 1983.
4. Ertogan F : Normal doğumda bebeğin ilk 6 saatteki glisemi değerlerinin beslenme şekline göre incelenmesi. Türk Pediatri Kurumu Pediatriye Yenilikler 26 : 73, 1984.

5. Lincoln DW Paisley AC : Neuroendocrine control of milk ejection. *J. Reprod. Fertil* 65 : 571, 1982.
6. Nelson : *Nelson Textbook of medicine*. Saunders Company, 1987.
7. Pierse P Aerde JV Clandinin MT : Nutritional value of human milk. *Progress in Food and Nutrition Science* 12 : 421, 1988.
8. Pritchard Mac Donald Gaut : *Williams Obstetrics*. Prentice Hall, 1985.

BURUN DEFEKTLERİNDE KULLANDIĞIMIZ ONARIM YÖNTEMLERİ

Engin Üstünsoy*

Zeki Can*

Kutlu Sevin**

Erdem Yormuk***

İnsan yüzü, yüzyıllardan beri karşısındakileri ilk görüşte etkileyen ve ön yargılara yol açan özelliğini korumuştur. Burunda çeşitli nedenlerle oluşabilen defektler uygun şekilde onarılmadığında, kişinin tüm yüz yapısında değişiklik meydana getirdiği gibi, 20. yüzyıl insanının sosyal yaşamında da yıkıntılara sebep olabilmektedir. Yüz bölgesinde özellikle burun, oldukça sık bir oranla travmalara maruz kalmakta ve sonuçta da rekonstrüktif amaçlı girişime gerek duyulabilmektedir (6). Bu yazıda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (AÜTF) Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1984 - 1990 yılları arasında çeşitli nedenlerle oluşmuş total ya da parsiyel burun defekti nedeniyle tedavi edilen hastalarda uygulanan onarım yöntemleriyle, sonuçlar gözden geçirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

AÜTF Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1984 - 1990 yılları arasında parsiyel ya da total burun defekti nedeniyle ameliyat edilen 202 olgu bu çalışmanın kapsamına alındı. Bir santimetreden küçük çaptaki defektler primer olarak kapatılmış olup, daha geniş defektler ise lokal veya uzak flep ya da greft ile onarılmıştır.

BULGULAR

Toplam 202 olgunun 32'si travma, 82'si tümör, 88'i ise diğer nedenlerle başvurmuş ve rekonstrüktif amaçla ameliyat edilmiştir. Ya-

Keywords : Burun defekti, rekonstrüksiyon.

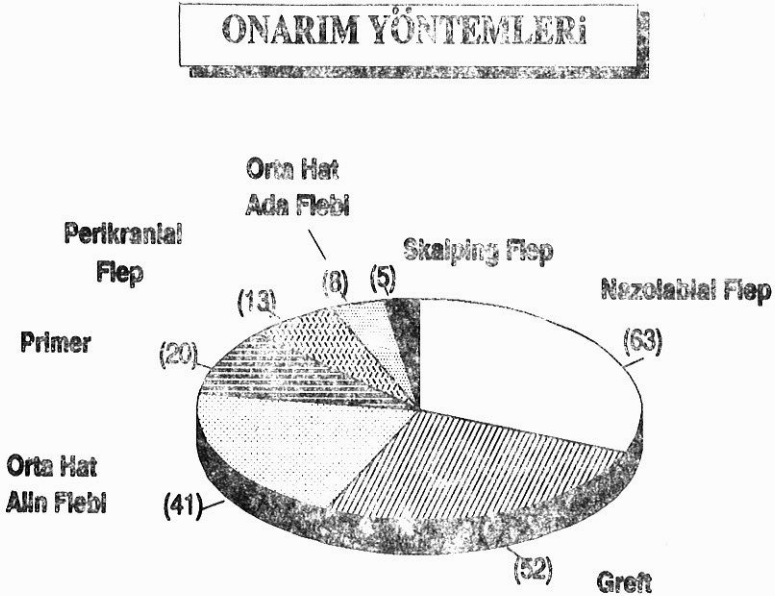
* A.Ü.T.F. Plastik ve Rek. Cerrahi ABD. Araş. Görevlisi

** A.Ü.T.F. Plastik ve Rek. Cerrahi ABD. Yrd. Doçent Dr.

*** A.Ü.T.F. Plastik ve Rek. Cerrahi ABD. Bşk. Prof. Dr.

pılan ameliyatlarda 92'si intratrakeal genel anestezi, 110'u ise lokal anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Sekonder olarak rekonstrüktif girişim gerektiren olgu sayısı 26 olup, hastaların hiçbirinde üçüncü bir cerrahi girişime gerek olmamıştır.

Parsiyel ya da total burun defekti nedeniyle ameliyat edilen 202 olgudan 20'si primer onarım (% 9.9), 52'si greftle onarım (% 25.7), 41'i orta hat alın flebiyle (% 20.3), 8'i orta hat ada flebiyle (% 4.0), 63'ü nazolabial fleple (%31.2), 13'ü perikraniyal fleple (% 6.4), 5'i (% 2.5) de «scalping» flep yöntemiyle onarıldı (Şekil 1). Olguların 83'ü (%41.1)



Şekil 1 : Toplam 202 olguda kullanılan onarım yöntemleri.

kadın, 119'u (% 58.9) erkekti. En genç hasta 16, en yaşlı hasta 86 yaşında olup ortalama yaş 51 idi. Olguların 1 ile 4 sene arasında takipleri yapıldı. Greft ile onarım yapılan 52 olgudan üçünde postoperatif infeksiyon nedeniyle greft tutmamış ve gerekli tedaviyi takiben sekonder greftlemede başarı sağlanmıştır.

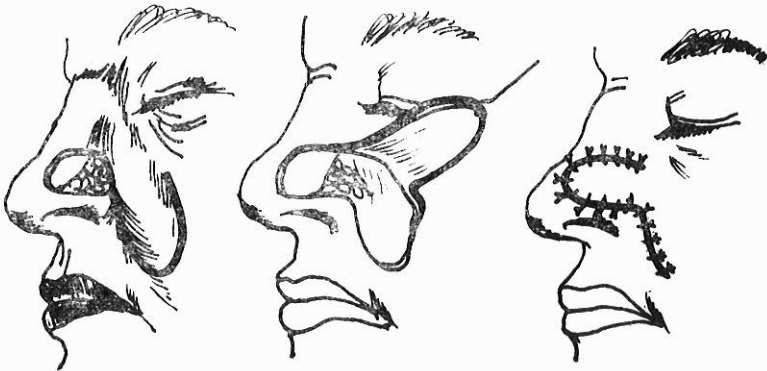
TARTIŞMA

Burun onarımıyla ilgili ilk cerrahi girişimler tarihin çok eski devirlerinde M.Ö. 3000 yıllarında Hindistan'da başladığı halde, burnun kompleks bir yapıya sahip olması, özellikle hem dış hem de iç yüzeyi-

nin onarımının gerektiği hallerde önem kazanmaktadır. Bir anlamda plastik cerrahinin gelişmesi rekonstrüktif amaçlı rinoplasti ile başlamıştır (5).

Burun dış yüzeyindeki bir santimetreden daha küçük çaptaki lezyonlar lokal anestezi altında primer olarak kapatılır (4). Daha geniş defektlerin onarımında en basit yöntem olan greftlemede dikkat edilmesi gereken husus, alınacak greftin renk uyumunun sağlanması ve sekonder kontraksiyonun minime indirgenmesidir. Bu amaçla donör saha olarak lezyona yakın bölgelerin seçilmesi ve tam kalınlıkta greft kullanılması önerilmiştir (2,6,9,10,11,12). Bu nedenle, renk ve deri kalitesi açısından yüz derisiyle daha çok uyum gösteren retroauriküler bölgeden tam tabaka deri greftlerini kullandık.

Burnun total kayıplarında, onarımın 6 ay ile 1 yıl arasında ertelenmesi önerilmektedir (7). Bunun sebebi, hem lokal dokuların revaskülarize olarak yumuşaması, hem de psikolojik yönden hastanın deformitesinin bilincine vararak yapılacak onarımı daha iyi değerlendirmesini sağlamaktır. Burnun iç ve dış yüzeyinin onarımının gerektiği hallerde, aynı seansta iki flep kullanılması, ameliyat sayısını dolayısıyla hospitalizasyon süresini azaltmaktadır (Şekil 2a-e). Donör sahanın kısıtlı olduğu hallerde ise ilk seansta hazırlanan flebin altını, aster oluşturmak için greftlemek gerekir.



Şekil 2a : Nazolabial flep ile burun defekti onarım tekniği.



b : Burun sol tarafında yassı hücreli kanser nedeniyle başvuran hastanın ameliyat öncesi görünümü.



c : Burun iç yüzeyinin onarımı için yanaktan subkutan pediküllü flep hazırlandı.

Nazolabial fleple onarımda ise ,lezyonun büyüklüğüne bağlı olarak tek veya iki taraflı uygulama şansı olup, nazolabial sulkus doğrultusunda bir flep planlanır (3,13,14,15,17). Bu flep deri ve derialtı doku birlikte kaldırılarak defekt üzerine transpoze edilir ve donör alan primer olarak kapatılır. Böylece nazolabial sulkus boyunca yapılan kesi, yüzün Langer çizgilerine de paralel olacağından kabul edilebilir bir iz bırakarak kozmetik açıdan iyi bir görünüm sağlanmış olur. Nazolabial fleple onarım, olguların 63'ünde (% 31.19) uygulanmıştır. Bu yöntem özellikle burun 1/3 orta ve alt kısımlarındaki lezyonların onarımında ve burun kanadı defektlerinde çok iyi sonuçlar vermektedir (2,6,10,12,16).



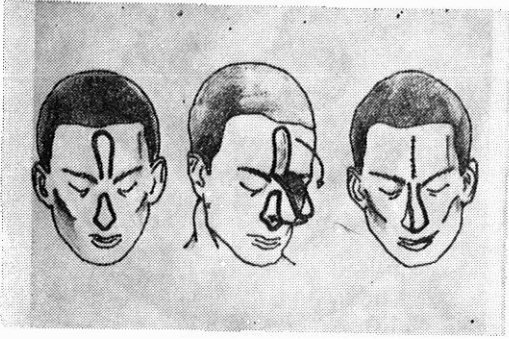
d : Donör alan defekti primer olarak kapatıldı.



e : Burun dış yüzeyinin onarımı ise orta hat alın flebi ile yapıldı.

Orta hat alın flebi ilk olarak üçüncü yüzyılda Hindistan'da uygulanmaya başlandığından «Hint lambosu» olarak ta anılır (8). Daha çok burun kökü ve burun sırtı (1/3 orta kısım) defektlerinde uygulanmasına karşın, total burun rekonstrüksiyonunda diğer tekniklerle kombine edilerek uygulama olanağı da vardır. Bu teknikte donör alan primer veya greftle kapatılabilir. Olgularımızın tümünde donör alan primer kapatılmıştır (Şekil 3a-d).

Orta hat ada flebiyle onarımda flebin arter ve veni disseke edilerek pedikül sadece bu vasküler yapılardan oluşacak şekilde hazırlanır (6,8,9,10). Bu nedenle flep 180 dereceye kadar ulaşabilen rotasyon yeteneğine sahip olabilmektedir. Ayrıca uygulama sonunda ortaya çıkacak donör alan defekti primer olarak kapatılabildiği gibi rezidiv skar dokusu da minimal olmaktadır (Şekil 4).

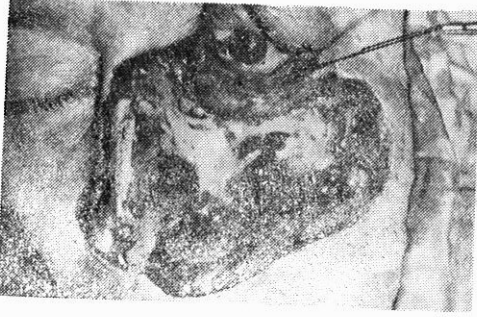


Şekil 3a : Orta hat alın flebinin hazırlanması ve uygulama tekniği.

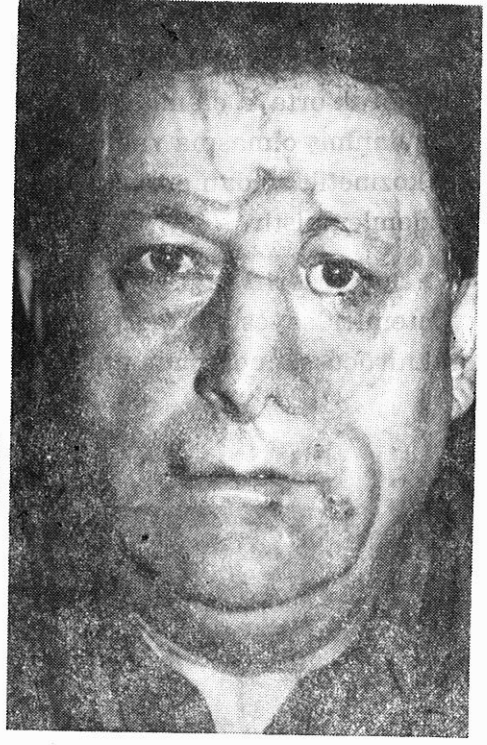


b : On yıldır mevcut olan bir bazal hücreli kanser olgusunda, lezyon burun sırtı, medial kantus ve nazolabial bölgeye invaze olmuştu. Lezyonun geniş olması nedeniyle modifiye oblik alın flebi planlandı.

Perikraniyal ve «scalping» fleple ilgili ilk çalışmaları 1940'larda Converse yapmış ve 1942 yılında da «scalping» flebi geliştirmiştir (1, 6,10). Bu teknikte flep, frontalis kası üzerinden kaldırılıp galea ile birleştiği yerden itibaren hazırlanır ve flep burnun uç kısmına kadar ulaşabilir. Alında oluşan defekt kulak arkasından alınan tam kalınlıkta deri grefti ile kapatılır. Üç hafta sonra flep pedikülü saçlı deri ile birlikte yerine iade edilir (Şekil 5a-e). İki aşamalı bir girişim olması dezavantajına karşılık birçok avantajları vardır (6). Bunlar;



c : Kanserli doku periost ile birlikte geniş olarak çıkartıldı.



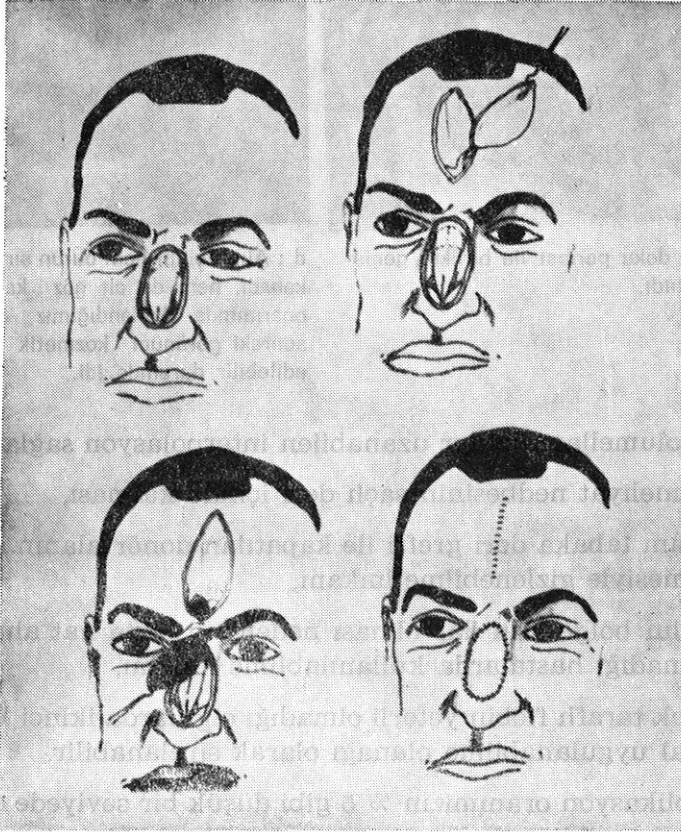
d : Alın flebini hem burun sırtı ve sol burun kanadı, hem de alt göz kapağı ve yanak onarımında kullandığımız olguda, altı ay sonraki görünüm kozmetik yönden kabul edilebilir durumda idi.

1. Kolumellaya kadar uzanabilen interpolasyon sağlaması,
2. Ameliyat nedbesinin saçlı deri içinde kalması,
3. Tam tabaka deri grefti ile kapatılan donör alanın saç stilinin değiştirilmesiyle gizlenebilme imkanı,
4. Alın bölgesinin dar olması nedeniyle orta hat alın flebinin uygun olmadığı hastalarda kullanılabilme imkanı,
5. Tek taraflı flebin yeterli olmadığı olgularda ikinci bir girişimle bilateral uygulanabilme olanağı olarak sıralanabilir.

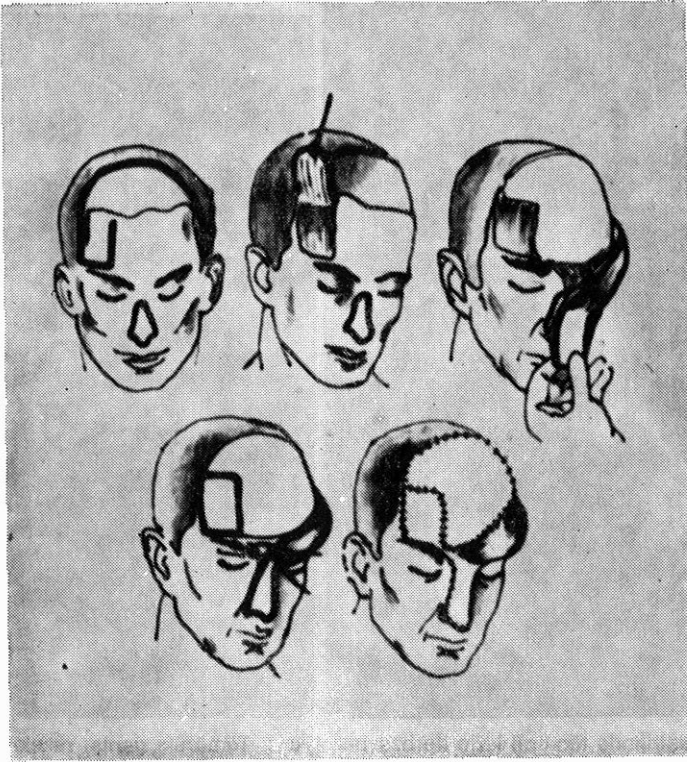
Komplikasyon oranımızın % 5 gibi düşük bir seviyede olması, uygun yöntem seçildiğinde başarı oranının yükseldiğini göstermektedir.

Bu olgular ve uygulanan rekonstrüktif yöntemler içinde nazolabial flep ve orta hat alın flebi uygulaması en sık başvurulan yöntemler olarak ortaya çıkmış olup sonuçlar tatminkardır. Ayrıca, az sayıda uygulanmış olmasına rağmen özellikle geniş çaplı burun defektlerinde kozmetik açıdan en iyi sonucu veren teknik «scalping» flep olarak gözlemlenmiştir.

Bu verilerin ışığı altında, burun rekonstrüksiyonunda geliştirilen yöntemler sayesinde gerek hasta, gerek hekim açısından daha yüz güldürücü sonuçlar alınabilmektedir.



Şekil 4 : Orta hat ada flebinin hazırlanması ve uygulama tekniği.



Şekil 5a : «Scalping» flep ile burun rekonstrüksiyonu.



b : Burun distalinde tümöral kitle ife başvuran hastada fibrosarkom saptandı.



c : Tümörün geniş rezeksiyonundan sonra, «scalping» flep planlandı.



d : Donör sahada oluşan defekt deri grefti ile kapatıldı.



e : Flebin pedikülü ayrılarak, saçlı deri yerine iade edildiğinde, kozmetik yönden yeterli sonuç elde edildi.

ÖZET

1986 - 1990 arasında AÜTF Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'na çeşitli nedenlerle başvuran burun defektli 202 olgu incelenmiştir. Uygulanan onarım yöntemleri ve sonuçları karşılaştırılarak avantaj ve dezavantajları tartışılmıştır.

SUMMARY

Reconstruction techniques we have used in nasal defects

A retrospective study of 202 cases referred to the Dept. of Plastic and Reconstructive Surgery, Ankara University Medical Faculty between the years 1986-1990, with nasal defects due to different etiologies was made. The techniques used and the results were compared and their advantages and disadvantages were discussed.

KAYNAKLAR

1. Argenta L Friedman OR Dingmann EC : Versality of pericranial flaps. *Plast. Rec. Surg.* 76 : 695, 1985.
2. Baker S Neil AS : Managements of nasal cutaneous malignant neoplasms. *Arch. Otolaryngol.* 109 : 473, 1983.
3. Bennet JE Thurston J : Cancer of the nose. Ablation and repair. *Clin. Plast. Surg.* 3 : 461, 1976.
4. Book EA VanBeek AL : V-Y advancement flaps for facial defects. *Plast. Rec. Surg.* 65 : 768, 1980.
5. Converse JM : Deformities of nose, Converse J.M. (Ed.), *Surgical treatment of facial injuries*, p. 865, 1974.
6. Converse JM : *Reconstructive Plastic Surgery*, Vol. II, p. 776, 1977.
7. Converse JM : Full thickness loss of nasal tissue. Converse, J.M. (Ed.), *Reconstructive Plastic Surgery*, Philadelphia, W.B. Saunders Co.. p. 1228, 1977.
8. Daver BM Antia NH : Large indian rhinoplasty. *Plast. Rec. Surg.* 55 : 360, 1975.
9. Gaze NR : Reconstructing the nasal tip with a midline forehead flap. *Br. J. Plast. Surg.* 33 : 122, 1980.
10. Grabb CW : *Plastic Surgery*. p. 227, 1979.
11. Jardy ME Sykes J Kron T : The precise midline forehead flap in reconstruction of the nose. *Clin. Plast. Surg.* 12 : 481, 1985.
12. Naumann HH : *Head & Neck Surgery*. Vol. 1, p. 280, 1980.
13. Nicolai JPA : Reconstructoin of the columella with nasolabial flaps. *Head & Neck Surg.* 4 : 374, 1982.
14. Redman R Olshansky K : Anatomical alar reconstruction with staged nasolabial flap. *Ann. Plast. Surg.* 20 : 285, 198.
15. Rogers BO : Reconstruction of the nose. *Clin. Plast. Surg.* 3 : 3, 1981.
16. Rybka J : Reconstruction of the nasal tip using nasalis myocutaneous sliding flaps. *Plast. Surg.* 71 : 40, 1983.

17. Walkinshan MD Caffee HH : The nasolabial flap. Plast. Rec. Surg. 69 : 30, 1982.

SPİNAL KORD YARALANMALARINDA TEMİZ ARALIKLI KATETERİZASYON

Yaşar Özgök* Erbil Dursun** Aytül Çakıcı*** Remzi Sağlam****
Kemal Kanal***** Mustafa Demirci***** Kemal Altıoklar*****

Spinal kord yaralanmaları, meydana getirdiği üriner sistem enfeksiyonları yönünden çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Alt üriner sistem disfonksiyonunun oluşturacağı komplikasyonlar ve böbrek hasarının önlenmesi için önceleri daimi kateterizasyon kullanılmıştır. Ancak bu metod birçok komplikasyonları beraberinde getirmiştir. Bunları önlemek için alternatif yöntemler geliştirilmiş ve bu arayış içinde aralıklı kateterizasyon fikri doğmuştur. Aralıklı kateterizasyon (AK) 1844'de Stromeier tarafından ortaya atılmıştır (6). Aynı konuda 1966 yıllarında Guttman ve Frankel tarafından çalışmalar yapılmış ve siteril aralıklı kateterizasyon (SAK) önerilmiştir (3). Bu yön-7 temin pahalı ve zor uygulanır olması 1972 yılında Lapides'in ortaya attığı temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) fikrini doğurmuştur (5).

Çalışmamızın amacı nörojenik mesane disfonksiyonlarının değerlendirilmesi ve tedavi yaklaşımlarında alt üriner sistemi inceleyen ürodinamik çalışmalar yaparak hastaların hastane içinde ve hastane dışındaki tüm yaşamları boyunca kolaylıkla uygulayabilecekleri , düşük basınçlı mesane sağlayabilen ve inkontinansı önleyebilen bir tedavi yöntemi saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 1989 — Haziran 1990 tarihleri arasında Ankara Rehabilitasyon Merkezi'nde yatan toplam 126 hastada ürodinamik çalışma ya-

* GATA Üroloji ABD Yrd. Doç. Dr.

** Ankara Rehabilitasyon Merkezi FTR Asistanı

*** Ankara Rehabilitasyon Merkezi FTR Uzmanı

**** Üroloji Uzmanı Prof. Dr.

***** Ankara Rehabilitasyon Merkezi Üroloji Uzmanı

***** GATA Üroloji ABD Uzm. Öğr.

***** Ankara Rehabilitasyon Merkezi FTR Uzmanı

pılmıştır. Bu çalışma CO₂ sistometrisi ve EMG'yi içermektedir. Bunun için Dantec 2100 Ürodinami Cihazı kullanılmıştır. EMG anal sfinktere yüzeysel elektrod uygulanarak elde edilmiştir. Hastalar sırtüstü pozisyonda değerlendirilmişlerdir. Mesane kapasitesi 150 ml'nin üzerinde ve mesane basıncı 40 cm. H₂O'nun altında olan olgulara TAK uygulanmıştır. Daha düşük kapasiteli ve daha yüksek basınçlı olgularda ise 7 günlük antikolinergik ilaç tedavisinden sonra, uygun duruma gelmişse TAK uygulanmıştır.

TAK uygulaması, deneyimli bir personel tarafından yapılmış ve bu uygulama hastaya veya yakınına da öğretilmiştir.

Tüm hastalar yaş, lezyon seviyesi, lezyonun inkomplet veya komplet oluşu, kullandığı ilaçlar (antikolinergik, myoölaksan), rezidüel idrar ve birlikte diğer hastalıkları yönünden; laboratuvar olarak da Böbrek Fonksiyon Testleri, IVP, Sistografleri ile değerlendirilmiştir.

Komplikasyon olarak üriner enfeksiyon, taş, vezikoüretal reflü, üst üriner sistem ektazileri, hidronefroz, epididimoorsit, uretrit, periüretal apse, uretra darlığı ve divertikülü araştırılmıştır.

BULGULAR

Spinal kord tutulumlu 126 hastada kadın/erkek oranı 37/89 olarak saptanmış olup yaş ortalaması 32 (11 - 70) olarak bulunmuştur.

Hastaların yaşlarına göre tedavi dağılımları Tablo I'de görülmektedir.

Toplam 126 hastanın 30'u (% 23.8) daimi sondalı kalmıştır 72 hasta (% 56.4) TAK uygulayabilmiş ve 25 hasta (% 19.8) spontan işemeğe geçmiştir.

Hastaların lezyon seviyelerine göre tedavi dağılımları Tablo II'de gösterilmiştir. Üç vaka etyolojileri nedeniyle lezyon seviyesi tesbiti yapılamadığından bu tabloda gösterilememiştir.

Hastaların daimi sondada kalma nedenleri ise Tablo III'de verilmiştir. 5 vaka TAK'a uygun hastalar oldukları halde sosyal nedenlerden dolayı bu işi yapamamışlardır. 4 hasta daimi sondanın daha önceden neden olduğu komplikasyonlardan dolayı (1 hidronefroz, 3 vezikoüretal reflü), 2 hasta spastisite nedeniyle, 2 hastada psiko-

nörotik durum sebebiyle daimi sondada kalmışlardır. Yapılan ürodinamik çalışma sonrasında 17 hasta ise mesane kapasitesinin çok küçük oluşu ya da mesane hiperrefleksisi nedeniyle daimi sonda da kalmışlardır.

Tablo I : Hastaların Yaşlarına Göre Tedavi Dağılımları

Yaşı Hasta	Hasta Yaşı Toplam	Sonda Daimi	TAK	Voiding Spontan
10—19	19 (% 15)	8 (% 42.1)	6 (% 31.6)	5 (% 26.3)
20—29	38 (% 30.2)	5 (% 13.2)	25 (% 65.8)	8 (% 21)
30—39	36 (% 28.6)	10 (% 27.8)	21 (% 58.3)	5 (% 13.9)
40—49	16 (% 12.7)	3 (% 18.8)	11 (% 68.7)	2 (% 12.5)
50 ve Üzeri	17 (% 13.5)	4 (% 23.5)	8 (% 47.1)	5 (% 29.4)
Toplam	126 (% 100)	30 (% 23.8)	71 (% 56.4)	25 (% 19.8)

Tablo II : Hastaların Lezyon Seviyelerine Göre Tedavi Dağılımları

Lezyon Seviyesi	Daimi Sonda (%)	TAK (%)	Spontan Voiding (%)
A	İnk	2	7
	k	3	2
	t	5 (29.41)	9 (52.94)
B	İnk	—	—
	k	4	2
	t	4 (44.44)	2 (22.22)
C	İnk	7	12
	k	7	30
	t	14 (21.21)	42 (63.63)
D	İnk	3	7
	k	3	9
	t	6 (19.35)	16 (51.61)

A = Servikal

C = Alt Trokal

İnk : İmkomplet Lezyon

B = Üst Trokal (Trokal 6 ve üzeri)

D = Lomber

K : Komplet Lezyon T : Toplam

Tablo III : Daimi Sondada Kalış Nedenleri

Sosyal Nedenler	Assosiye Hst. ve Komplikasyonlar	Mesane Durumu
5	8	17

TARTIŞMA

Spinal kord tutulumlu hastalarda özellikle hiperreflex detrüöre sahip olanlarda mesane boşalmasını sağlamak için Arnold'a göre % 28 oranında, O'Flynn'a % 30 oranında, yani vakaların ortalama olarak 1/3'ünde infravezikal obstrüksiyonun cerrahi olarak ortadan kaldırılmasına gereksinim vardır (1,7).

Detrüör sfinkter dissinerjisi bütün suprasaksal kord lezyonlarında az veya çok mevcut olabilir ve yaklaşık olguların 1/3'ünde yüksek basınçlara neden olur. Arnold'un çalışmasında servikal ve torasik kord lezyonlarında komplet vakalarda inkompletlerden daha fazla yüksek basınçlar gözlenmiştir (1). Yüksek basınç olarak literatürde çeşitli değerler verilmiş olup bunlar 40-80 cm. H₂O arasında değişmektedir. Bizim çalışmamızda % 23,80 oranında olgu daimi sonda da kalmıştır. Bu vakalar cerrahi tedavi adaylarıdır. Daimi sonda da kalan 17 hastaya medikal tedavi (antikolinerjik) denenmiş ancak başarı elde edilememiştir.

Spinal kord tutulumu multi-sistem komplikasyonları beraberinde getirdiği için bizim çalışmamızı etkilemişlerdir. Örneğin yoğun dekübit problemleri hastaları yatağa bağlayarak ürodinamik çalışmaların gecikmesine neden olmuştur. Bize gelen vakaların hastalık yaşlarının literatürdeki çalışmalara göre uzamış olması yine bir başka problem olup 2 olgumuzda spastisite nedeniyle TAK uygulanamamıştır. Yine gecikmenin sonucu olarak hastaların duygusal problemleri bir başka engeldir. 2 olgumuzda TAK uygulaması bu yüzden yapılamamıştır.

Reflü bu tip hastalarda yüksek mesane basınçları, üriner enfeksiyon, divertikül gibi şartların anatomik yapı bozukluğuyla beraber olması ile oluşabilir (2). Yine literatürde değişik oranlarda vezikoüretoral reflü insidansları verilmiştir. Bu oranlar Bors'un serisinde % 23, Arnold'un serisinde ise % 10 olarak bildirilmiştir (1). Biz toplam çalıştığımız 126 hastanın 3'ünde vezikoüretoral reflü, 1'inde hidronefroz saptadık. Bu hastaların hastalık yaşları 3 ay ile 2 yıl arasında değiş-

mektedir. Bizim düşük sayıda reflü saptamamızın nedeni hastalarımızın hem daimi kateterli hem de sürekli kontrolde olmalarına bağlanabilir.

Bugün için birçok merkezdeki spinal kord tutulumlu hastalarda ürolojik yaklaşım genellikle metabolik durum stabilize oluncaya kadar devamlı drenaj, daha sonra TAK veya spontan işeme şeklinde olmaktadır. Bu programı uygulayabilmek için hastaları ilk andan itibaren değerlendirmek gerekir. Tek bir ürodinamik çalışma mesanenin müteakip durumlarını yansıtmayacağı için belli aralıklarla çalışmanın tekrarı uygundur (1,8).

Bu çalışmada 126 vakada yapılan ürodinamik çalışma sonucunda 96 olguda TAK'a geçilmiştir bu hastaların 25'inde (% 26) spontan işeme sağlanmıştır. 71 hasta ise TAK ile taburcu edilmiştir. Literatürde spontan işemeye geçiş ortalaması yaklaşık % 70 olarak saptanmıştır (1,8). Serimizde bu oranın düşük olmasının nedeni olarak ülkemizde spinal ünit olmadığından çeşitli hastanelerden gelen hastaların birlikte bulunan diğer problemlerinin ürodinamik çalışmayı geciktirerek TAK'a erken başlanamaması düşünülmüştür. Bu oranın düşüklüğünde hastaların sürekli ve düzenli bir şekilde ürodinamik olarak takip olanaklarının kısıtlılığı da diğer bir faktördür.

SONUÇ

Bugün için spinal kord tutulumlu hastalarda düşük basınçlı mesane sağlanması ve spontan işeme hedefidir. Buna ulaşmak için ürodinamik çalışmalarla hastalar monitörize edilerek erkenden TAK uygulamasına geçilmelidir. Ekonomik oluşu ve kolay uygulanabilirliği ile TAK bize bu olanağı kolaylıkla sağlamaktadır.

ÖZET

Spinal kord yaralanmalı 126 hasta nöropatik mesaneleri yönünden değerlendirilmişlerdir. Bu değerlendirme klinik, radyolojik ve ürodinamik (sistometri ve sfinkter EMG) çalışmalarının kombinasyonları şeklinde yapılmış ve en uygun tedavi araştırılmıştır.

Bu çalışmalarda hastaların daimi üriner kateterden kurtararak aralıklı kateterizasyona geçme yolları araştırılmıştır. Aralıklı kateterizasyon, ekonomik oluşu ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle

temiz aralıklı kateterizasyon (TAK) şeklinde yapılmıştır. Hastaların % 76,2'sinde gerektiğinde antikolinergik ilaç eşliğinde TAK uygulaması ile inkontinans düzelmiş, mesane komplikasyonları önlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Spinal Kord Yaralanması, Aralıklı Kateterizasyon

SUMMARY

Clean Intermittent Catheterization In Spinal Cord Injuries

126 patients with spinal cord injuries were evaluated with regard to their neuropathic bladders. This evaluation was made by a combination of clinical, radiological and urodynamic studies (Cystometry and Sphincter EMG), and the most appropriate therapy was chosen.

In this study, how to provide intermittent catheterization for the patients, removing the indwelling urinary catheter, was determined. Intermittent catheterization was made as clean intermittent catheterization due to the facts that it is inexpensive and easily applicable.

In 76,2 % of the patients, incontinence was recovered by TAK application with anticholinergic drugs when necessary; and complications of bladder was destroyed.

Key Words : Spinal Cord Injury, Clean Intermittent Catheterization.

KAYNAKLAR

1. Arnold EP Fukui J Anthony A and Utley WLF : Bladder Function Following Spinal Cord Injury : A Urodynamic analysis of the outcome. Brit. J. Urol, 56 : 172-177. 1984.
2. Duckett JW : Ureterovesical Junction and Acquired vesicouretral reflux. J. Urol., 127-249, 1982.
3. Guttman L and Frankel H : The value of intermittent catheterization in the early management of traumatic paraplegia and tetraplegia. Paraplegia 4 : 63, 1966.
4. Hackler RH : Urologic care of the spinal cord injured patient. American Urologic Association Update series, Vol. III Less. 35 : 2-7, 1984.
5. Lapedes J Diokno AC Silber SJ and Lowe BS : Clean intermittent self catheterization in the treatment of urinary tract disease Trans. Amer. Ass. Genito Urin. Surg., 63 : 92, 1971.
6. Mc Guire EJ and Savastano JA : Long-term follow up of spinal cord injury patients managed by intermittent catheterization. J. Urol., 129 : 775, 1983.
7. O'Flynn JD : Early and late management of the neuropathic bladder in spinal cord injury patients. J. Urol., 120 : 726, 1978.
8. Webb RJ Auriol L Lawson Neal DE : Clean intermittent self-catheterization in 172 adults. Brit. J. Urol., 65 : 20-23, 1990.

EREKSİYONUN MEKANİZMASI

Kaplan ARINCI*

S. Tuna Karahan**

Ereksiyon nörovasküler kaynaklı oldukça kompleks bir olaydır. Penis'in anatomisi üzerinde bir fikir birliği hemen hemen sağlanmış olmasına rağmen, fizyolojisi üzerinde tartışmalar halen sürmektedir. Ereksiyonun oluşturulması, sürdürülmesi ve sonlandırılması impotans olayının açıklanması ve tedavisi açısından büyük önem taşımaktadır. Referans yayınlarda ereksiyon konusuna genel hatlarla değinilmektedir. Bu konuda son yıllarda yapılan araştırma ve klinik gözlemleri içeren yayınları inceleyerek, araştırmacılar arasındaki ortak ve farklı noktaları bir araya getirdik. Bu özellikleri ise konuyu ana başlıklar altında inceleyerek her bölümün kendi içinde verdik.

Sinirsel Uyarım :

Sinirsel olarak ereksiyon iki farklı sistem tarafından oluşturulmaktadır. Bunlardan ilki lokal uyarımlarla oluşturulan refleks ereksiyondur. Dış genitallerden kaynaklanan impulslar n. pudendus yoluyla sakral medulla spinalis segmentlerine ulaşır ve burada bulunan refleks arkı aracılığı ve n. cavernosus penis yolu ile erektil yapılara gönderilen uyarımlar ereksiyonu sağlar (4). Bu sırada medulla spinalis'de yükselen impulslar talamus yoluyla kortekse ulaşır. N. pudendus'un kesilmesi refleks ereksiyonu ortadan kaldırır (5). Ancak medulla spinalis'in yukarı seviyelerindeki harabiyetlerde refleks ereksiyon devam eder.

Diğer ereksiyon şekli ise psikojenik ereksiyondur. Burada rol oynayan işitme, görme gibi yüksek kortikal merkezleri ilgilendiren olaylardır. Yine impulslar medulla spinalis'den penis'e n. cavernosus

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

** A.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

penis tarafından götürülür. Ancak psikojenik ereksiyon tek başına olduğunda rijit ereksiyon fazı oluşmaz (5).

Bazı araştırmacılar çalışmalarını ereksiyonda rol alan nörotransmitterler üzerinde yoğunlaştırmışlardır. Bu konu üzerindeki çalışmalar dokulardan bu aktif maddelerin izole edilmesi ve daha çok hasta grupları ve hayvan deneyleri şeklinde sürdürülen farmakolojik ajanların uygulanması biçimindedir. Bu konuda üzerinde çalışılan maddeler VİP (vasoaktif intestinal polipeptid), α -adrenerjik reseptör blokerleri, genel düz kas gevşeticiler ve β -agonistlerdir.

Düz kas gevşetici olarak papaverin etkileri dolayısıyla (arteriyel dilatasyon, venöz daralma ve sinüzoidal gevşeme) n. cavernosum penis stimülasyonu ile elde edilen ereksiyonu sağlamaktadır (1,16). Papaverine eklenen α -reseptör blokeri (phentolamin, phenoxybenzamin) ise arteriyel dilatasyonu artırmak suretiyle kullanılan papaverin dozunun azaltılmasını sağlamaktadır. Bu ikili kombinasyona en iyi yanıt neurojenik impotans olgularında alınmaktadır (14,20). α -adrenerjik blokerlerle tedavi edilen hastalarda normalde ejakulasyonun sempatik sinir sistemi tarafından oluşturulduğu düşünülecek olur ise α -blokajın ereksiyonu sağlaması yanında, ejakulasyon yetersizliğini ortaya çıkartacağı açıktır (15). Phentolamin ve phenoxybenzamin'in tek başlarına intrakavernozal olarak uygulanmaları da doza bağımlı olarak ereksiyonu oluşturmaktadır (3,7,9).

Sacral parasempatik sinirlerin stimülasyonu ile elde edilen ereksiyonun parasempatolitik ajanlarla (atropin) durdurulamayışı, bu olayda sinir uyarımını takiben başka bir maddenin rol oynadığını düşündürmektedir (19). Bu düşünceden yola çıkarak yapılan çalışmalarda sinir stimülasyonunu takiben alınan kan örneklerinde VİP'in yüksek değerlere ulaştığı gözlenmiştir (3). Yine yapılan çalışmalarda a. pudenda interna çevresinde ve corpus cavernosum penis dokusu içinde yoğun olmak üzere VİP'erjik sinirler tesbit edilmiştir (17). VİP şu ana kadar tespit edilen en kuvvetli düz kas gevşeticilerden birisidir ve bu etkisi nedeniyle ereksiyonda önemli bir rol oynasa gerektir (3). Ancak yine de ereksiyonda görevli nörotransmitterler oldukça karmaşıktır.

Vasküler Değişiklikler :

İşte n. cavernosus yoluyla olan bu sinirsel uyarım penis'de bazı vasküler değişikliklere neden olur. Penis'in vasküler sisteminde gelişen olayları kısaca üç ana başlık altında toplayabiliriz :

1 — Her iki a. cavernosa'da aktif arteriyel dilatasyon sonucu penis'e doğru olan kan akımında artma olur (5,8).

Ereksiyon sırasında corpus cavernosum penis'e kan a. profunda penis'de yer alan damar içi düz kas kapakçıklarının (antieretil kabarıklık) gevşemesi ile gelir (5). Bazı araştırmacılar bu yapıların «preat-herosklerotik» olduğunu iddia etmektedirler (6). Benzer yapılara, ven duvarlarında da rastlanmıştır. Ancak bu yapıların antieretil kabarıklıklardan farklı olarak normal histolojik bulgu olduğuna inanılmaktadır (erektile kabarıklık) (6).

2 — Erektile yapılarda yer alan düz kaslardaki gevşemeye bağlı aktif sinüzoidal dilatasyon, erektil cisimlerin kanla dolmasını sağlar (5,8).

Gevşek durumda kavernöz alanlar az miktarda kan içerirler ve kapanmış düzensiz yarıklar olarak görülürler. Ereksiyon sırasında ise bu boşluklar kanla dolarlar. Sinirsel uyarım sonucu arteriyel kan akımında artma ve trabeküler yapı içinde yer alan düz kaslardaki gevşeme sonucu corpus cavernosum penis'in merkezinden itibaren kanın dolması çevrede yer alan daha küçük boşlukları ve tunica albuginea altında seyreden ince duvarlı venleri sıkıştırır. Böylece corpus cavernosum penis'de ereksiyon oluşur. Ancak corpus spongiosum penis'in sinüzoidal boşlukları her yerde aynı büyüklükte olduklarından hiçbir zaman tam sertlik oluşmaz. Bu durum corpus spongiosum penis'in fonksiyonuna da uygundur. Çünkü corpus spongiosum penis'in asıl görevi uretraya destek olmaktır (5,10).

3 — Venöz daralma erektil yapılarda kanın hapsedilmesine neden olur (5,8,11,18). Ancak bazı araştırmacılar venlerdeki daralmayı onaylamamaktadır (1,7,11).

Bu üç ana başlık altında gelişen olaylar kısaca şöyledir : Gelen kan kavernöz boşlukları doldurmakta ve iç kısımda geniş olan kavernöz boşluklar periferde yer alan daha ufak boşluklara ve subalbugineal

venöz pleksusa baskı yapmaktadır. Bir araştırmacı ereksiyon sırasında corpus cavernosum penis'i iki bölüme ayırarak incelemektedir. Merkezde yer alan parça, ereksiyon sırasında dilate olmakta ve periferik venöz parça, ereksiyon boyunca baskılanmaktadır (5). Bu baskının nedeni tunica albuginea ve fascia penis profunda'nın histolojik yapıları nedeniyle kavernöz boşluklardaki genişlemeye tam ayak uyduramamalarıdır. Kavernöz ve spongioz parçalar arasında yerleşmiş olan spongiokavernöz şantlar tunica albuginea'nın gerilmesi ile kapatılırlar. Yani ereksiyon boyunca kan kavernöz cisimlere hapsedilirken, gevşeme sırasında bu şantlar aracılığı ile spongioz cisim üzerinden drene edilmektedir (5).

Yine yüzeysel ve derin dorsal venler arasında yer alan v. cominicans'lar fascia penis profunda tarafından kapatılır (18).

Corpus cavernosum penis ve corpus spongiosum penis'in drenajını sağlayan ve tunica albuginea'yı oblik olarak geçen v. emissaria'lar da tunica albuginea'nın gerilmesi ve tam bu seviyede bulunan intrakavernozal köprülerle ve corpus cavernosum penis ile corpus spongiosum penis'in yakın komşuluğu nedeniyle sıkıştırılırlar. Bu nedenle ereksiyon sırasında v. circumflexa'larda kan bulunmaz (5).

Corpus spongiosum penis'e gelen kan tunica albuginea içermeyen glans penis yoluyla v. dorsalis profunda penis'e gönderilir.

Drenajı sağlayan venlerin tunica albuginea ve fascia penis profunda tarafından sıkıştırılması ile fazla miktarda kan penis'e yönlendirilmeden ereksiyonun oluşturulması ve sürdürülmesi mümkün olur (13).

Eğer ereksiyonu bölümler halinde incelemek gerekirse altı başlık altında toplayabiliriz (2) :

1 — **Gevşek faz** : (Normal faz veya istirahat fazı) Minimum düzeyde arteriyel ve venöz kan akımı vardır (2). Bu fazdaki daralmış arter ve sinüzoidler ancak organın beslenmesine yetecek kadar kan girişine izin verirler (5,6).

2 — **Latent faz veya dolma fazı** : Sistol ve diastolde a. pudenda interna'da kan akım hızı artar. Penis uzar, ancak intrakavernozal basınç değişmez (2).

3 — **Şişme fazı** : İntrakavernozal basınç tam ereksiyon oluşana kadar hızla yükselir. Basınç artarken arteriyel akım hızı düşer. Penis genişler ve uzar. Buna ek olarak penis'de ritmik pulzasyonlar izlenir (2).

4 — **Tam ereksiyon fazı** : İntrakavernozal basınç arteriyel basıncın % 85'ine ulaşır. A. pudenda interna'daki arteriyel akım hızı dolma fazının başındakinden oldukça düşüktür, fakat henüz gevşek fazdan yüksektir. Corpus cavernosum penis'deki kan gazı değerleri arteriyel kanla aynıdır (2).

5 — **Rijit ereksiyon fazı** : İskiokavernöz kasların kasılması sonucunda intrakavernozal basınç sistolik basıncın üzerine çıkar ve penis'de rijit ereksiyona sebep olur. Bu fazda a. cavernosa'larda kan akımı yoktur. Ancak bu durum oldukça kısa sürer ve bu nedenle iskemi veya doku hasarı oluşmaz (2).

6 — **Penis'in gevşek haline dönme fazı** : Ejakulasyon veya erektil stimulusun kesilmesinden sonra tonik sempatik deşarj olur. Arteriol ve sinüzoidler çevresinde yer alan düz kaslar kasılır. Bu, kanın büyük kısmının sinüzoidal alanlardan venöz boşluklara yönelmesini sağlar. Kan akımı etkili bir şekilde gevşek faz düzeyine indirilir ve venöz kanallar tekrar açılır. Penis gevşek faz boyutlarına döner (2).

Bazı araştırmacılar ise yukarıda rijit ereksiyon fazında belirtilen, m. ischiocavernosus ve m. bulbospongiosus'un ereksiyon üzerine olan etkilerini kabul etmemektedirler (18). Dayanak noktalarını ise, yaptıkları çalışmalarda bireylerin bu kaslarının oldukça zayıf olması olarak ifade etmektedirler. Onlara göre tam sertliği sağlayan olay arterlerdeki genişleme ve venlerdeki daralma sonucu, önce fascia penis profunda altında seyreden drenaj venlerinin kapanması ve daha sonra da v. emissaria'ların baskılanmasını takiben, bu venlerin kalın tunica albuginea tarafından kapatılması olayıdır. Elde edilen tam sertlik yalnız corpus cavernosum penis için geçerlidir, corpus spongiosum penis'in fonksiyonu nedeniyle (urethra masculina'ya desteklik eder) buna gereksinimi yoktur (18). Tam ereksiyon sırasında glans penis içi basıncın 40-50 mmHg, corpus cavernosum penis içi basıncın ise 80-100 mmHg dolaylarında olduğu göz önüne alınır ise, bu görüşün

penis içi basınçların nasıl bu değerlere ulaştığını açıklamaktan uzak olduğu anlaşılacaktır. Yine tam ereksiyon sırasında arteriyel kan basıncının 50 mmHg üzerinde basınçlar tespit edilmiştir.

Ancak yapılan çalışmalarda ereksiyonun başlangıcında, EMG'de m. ischiocavernosus ve m. bulbospongiosus'da aktivite artışı olmamasına rağmen, ejakulasyon ve orgasm sırasında bu kaslarda klonik kas kontraksiyonları gözlenmiştir (13). Bir diğer çalışmada ise simultane olarak intrakavernozal basınç ve iskiokavernöz kaslarda elektrik aktivite yazdırılmış ve maksimum şişme sırasında elektriksel aktivitede artma gözlenmiştir (12).

Tam sertliğin sağlanmasında bir diğer görüş de, trabekulalar içi düz kasların kasılarak intrakavernozal basıncı yükselttikleri şeklindedir (6).

Tüm bu açıklamalara karşın insandaki ereksiyon olayı halâ karanlık noktalar taşımaktadır ve daha yeni metodlarla araştırılmasının devamı gerekmektedir.

ÖZET

Ereksiyon sinir sistemi, damar sistemi, penis ve yardımcı oluşumlarının kombine çalışması ile oluşmaktadır. Sinir uyarımları ile arterlerde oluşan genişleme, venlerde gözlenen daralma (görüş birliği henüz yoktur) ve trabekulalarda bulunan düz kaslardaki gevşeme ile başlamaktadır. Ereksiyonun gevşemeden önceki son dönemi olan «rijit ereksiyon fazı» ise çoğu araştırmacıların fikrine göre iskiokavernöz kaslarda meydana gelen kasılma, bir kısmına göre ise trabekulalarda yer alan düz kasların kasılması ile oluşmaktadır.

SUMMARY

Mecanism of Erection

Erection occurs by the interaction of nervous system, vascular system, penis and its auxillary elements. In the first stage of erection, neuronal impulses produce dilatation in the penile arteries, vasoconstriction in veins (but still there is no agreement) and relaxation in the

trabecular smooth muscles. Most of the authors describe that, contraction in the ischiocrural muscles makes «rigid phase of erection» which is the previous stage before the flaccid phase. However, fewer number of authors explain this process with contraction of trabecular smooth muscles.

LİTERATÜR

1. Abber JC et al : Diagnostic tests for impotence : A comparison of papaverine, injection with the penile-brachial index and nocturnal penile tumescence monitoring. J. Urol. 1986, 135, p 923-925.
2. Aboseif SR Lue TF : Fundamentals and hemodynamics of penile erection. Cardiovasc. Intervent Radiol, Aug 1989, 11 (4), p 185-90.
3. Adaikan PG Kottegoda SR Ratnam SS : Is vasoactive intestinal polypeptide the principal transmitter involved in human penile erection? J. Urol. 1986, 135, p 638-640.
4. Arıncı K Elhan A : Anatomi Terimleri (Nomina Anatomica), 1983.
5. Benoit G Delmas V Gillot C Jardin A : The anatomy of erection. Surgical and Radiologic Anatomy, 9-1987.
6. Bloom and Fawcett : The Textbook of Histology, 1983.
7. Blum MD et al : Effect of local alpha-adrenergic blockade on human penile erection. J. Urol. 1985, 134, p 479-481.
8. Fuchs AM Mehringer CM Rajfer J : Anatomy of penile venous drainage in potent and impotent men during cavernosography. J. Urol. Jun. 1989, 141 (6), p 1353-6.
9. Gasser TC et al : Intracavernous self-injection with phentolamine and papaverine for the treatment of impotence. J. Urol. 1987, 137, p 678-680.
10. Goldstein AMB Meehan JP Morrow JW : The fibrous skeleton of the corpora and probable function in the mechanism of erection. British Journal of Urology, 57 - 1985.
11. Juenemann KP Luo JA Lue TF : Further evidence of venous outflow restriction during erection. British Journal of Urology, 58 - 1986.
12. Karacan I Aslan C Hishkowitz M : Erectile mechanisms in man. Science, 220 - 1983.

13. Lue TF Tanagho EA : Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *The Journal of Urology*, 137 (5), 1987.
14. Nellans RE Ellis LR Kramer-Levien D : Pharmacological erection : Diagnosis and treatment applications in 69 patients. *J. Urol.* 1987, 138, p 52-4.
15. Nelson RP : Pathophysiology, diagnosis and management of erectile dysfunction. *Urology Annual*, 1987, 1, p 139-169.
16. Nelson RP : Nonoperative management of impotence. *J. Urol.* 1988, 139, p 2-5.
17. Polak JM Gu J Mina S Bloom SR : VIP-ergic nerves on the penis. *Lancet*, 1981, 2, p 217.
18. Tudoriu T Bourmer H : The hemodynamics of erection at the level of the penis and its local deterioration. *The Journal of Urology*, 129 (4), 1983.
19. Wagner G Brindley GS : The effect of atropine, α and β blockers on human penile erection : A controlled pilot study. *Vasculogenic Impotence*. 1980, p 77-81.
20. Zorgniotti AW Lefleur RS : Autoinjection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. *J. Urol.* 1986, 135, p 306.

HİBERNOMA

Bir Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Haldun Vahaboğlu*

Hibernoma, 'kahverengi yağ' adı verilen multiloküler yağ dokusunun benign tümörüdür. Hibernoma terimi ilk kez 1914 yılında Gery tarafından kullanılmıştır (2,4). Aynı terminoloji bugün için de geçerlidir.

Oldukça az görülen bir tümördür. Nitekim 1972 yılına kadar 21 olgu, 1983 yılına kadar ise toplam 50 olgu bildirilmiştir (4). Bugüne kadar rekürrens yaptığına ilişkin bir yayına rastlanmamıştır. Ayrıca, rekürrens potansiyeline sahip olduğuna dair herhangi bir tartışmayla da karşılaşılmamıştır.

Burada oldukça az görülen bir hibernoma olgusu sunulmuş, literatür bilgileri ışığında tartışılarak prognostik önemi olabilecek yeni bir yaklaşım bildirilmiştir.

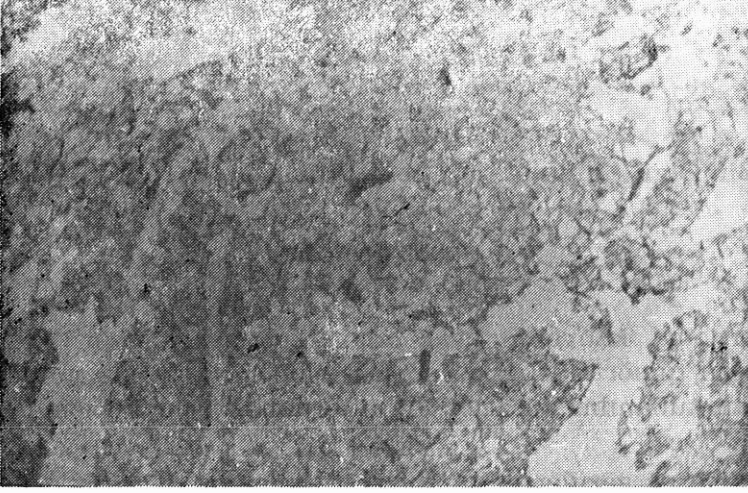
OLGU SUNUMU

44 yaşında erkek hasta sağ omuzunda kitle şikayetiyle başvurmuştu. Klinik olarak sağ omuz üzerinde soliter, yumuşak, mobil, deride kabarıklık oluşturan, ağrısız ovoid bir kitle bulunmaktaydı. Diğer sistemler normal bulundu. Kitle, 'dejenere lipom' ön tanısıyla departmanımıza gönderilmişti. Özgeçmişinde beş yıl önce aynı yerden kitle eksize edildiği bildirilmekteydi. Ancak operasyonun şekli ve genişliği ve lezyonun natürünü açıklayan bir epikriz bulunmadı.

Makroskobik incelemede 6x6x3.5 cm. boyutlarında, kapsüllü görünümde, lobüle, yumuşak kıvamda, kahverengi bir doku tesbit edildi.

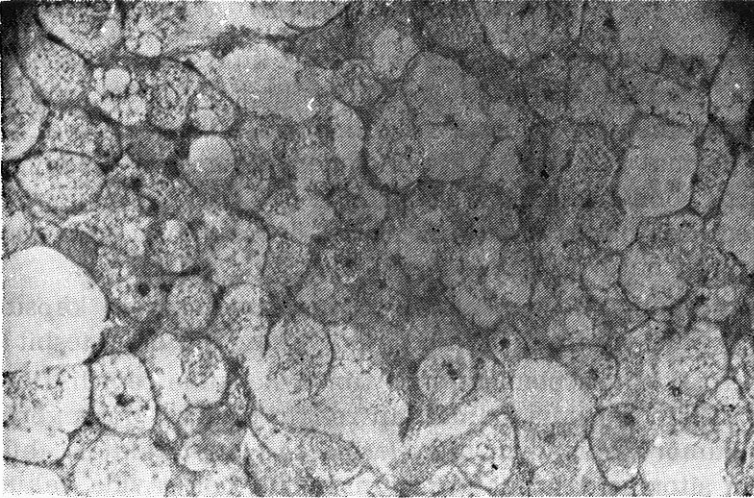
Mikroskobik incelemede ince fibröz kapsülle çevrili, fibröz bantlarla lobüllere ayrılmış, damardan zengin tümöral doku görüldü (Şekil 1). Tümörü oluşturan hücrelerin çoğu multivakuole hücrelerdi. Bunların sitoplazmalarında düzgül, küçük, çok sayıda vakuoller bu-

* SSK Ankara Hastanesi Patoloji Uzmanı

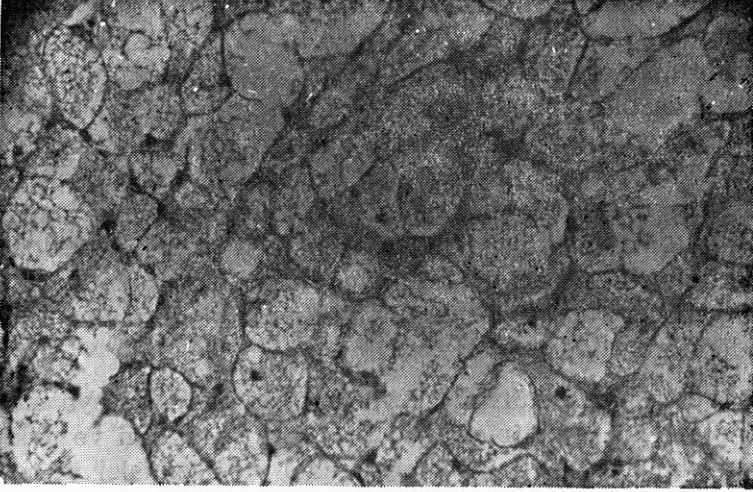


Şekil 1 : 44 yaşındaki erkek hastadan alınan hibernoma. Tümör lobüle görünümde olup çok sayıda kan damarı içermektedir (x 63, H-E).

lunmakta olup santral yerleşim gösteren küçük nükleuslara sahiptirler. Bu hücrelerin arasında daha az sayıda olmak üzere univakuole sitoplazmalı, egzantrik yerleşim gösteren nükleuslu olgun yağ hücreleri görünümünde hücreler vardı. Ayrıca granüle-nonvakuole sitoplazmalı, santral küçük nükleuslu çok az sayıda hücrelerin bulunduğu da görüldü (Şekil 2,3).



Şekil 2 : Tümör daha çok multivakuole hücrelerden oluşmaktadır. Arada univakuole sitoplazmalı, matür görünümde yağ hücreleri izlenmektedir (x 400, H-E).



Şekil 3 : Tümörün diğer bir sahası görülmektedir. Orta kısımda santral nükleuslu, granüler sitoplazmalı non-vakuole bir hücre vardır (x 400, H-E).

TARTIŞMA

Bu olgu, klinik ve patolojik birçok özellikleri yönünden daha önce bildirilen hibernoma olgularına benzerlik göstermektedir (1,2,3,5,6,9).

İlk kez 1670 yılında Velsch, kış uykusuna yatan ('hibernating') hayvanlarda ve bazı kemiricilerde multiloküler yağ hücrelerinden oluşan gland benzeri yapıların varlığını bildirdi (2). Farelerde ve diğer memeli hayvanlarda omuz kuşağında 'kahverengi yağ dokusu' olduğu bilinmektedir. Erişkin insanlarda ise bu dokunun boyun, aksilla, mediasten ,periadrenal ve perirenal bölgelerde kalıntı olarak bulunduğu görülmektedir (2,5). Hibernomaların da başta interskapuler ve aksiller bölge olmak üzere başlıca bu bölgelerde oluştuğu izlenmektedir (2,4,5,8,10). Omuz bölgesi ise hibernomaların klasik yerleşim yeri değildir. Ancak uyluk, kalça, popliteal fossa gibi 'kahverengi yağ dokusu' nun bulunmadığı bölgelerde de oluştuğu bildirilmiştir (4,6,9).

Hibernoma asıl olarak adült çağda görülen bir tümördür. Enzinger'in 32 olguluk serisinde en küçük yaş 18, en büyük yaş 52, ortalama yaş 26'dır (4). Bu açıdan olgumuz adült çağa uymaktadır (44 yaş).

Olgumuzda olduğu gibi hibernomaları oluşturan hücresel elemanlar kahverengi yağ dokusunun komponentleridir. Simon ve Sidman'a göre kahverengi yağ dokusu, beyaz yağ dokusunun immatür bir aşamasıdır (3,7,9). Bu multiloküel safhanın yenidoğanda termogeneizde rol aldığı bildirilmiştir (3). Ayrıca, kahverengi yağ dokusunun beyaz yağ dokusu benzeri bir dokuya dönüşebildiği düşünülmektedir. Nitekim, ACTH ve denervasyonun multivakuole hücreyi univakuole hücreye dönderdiği gösterilmiştir (1).

Gross ve Sieber, rekürrens veya metastaz yapan veya malign hibernoma olgusuna rastlamamışlardır (5,9). Kindblom ve ark. da iki hibernoma olgusunu 9 yıl, bir olguyu da 1 yıl izlemişler ve rekürrens veya metastaza rastlamamışlardır (6). Ancak Angervall ve ark., bir malign hibernoma olgusunun bildirildiğini söylemişlerdir (1). Olgumuzda ise beş yıl önce aynı bölgeden benzer bir kitlenin eksize edildiği bilinmektedir. Bu kitlenin ne olduğu ve eksizyon genişliğinin ne kadar tutulduğu tam olarak öğrenilememiştir. Ancak, önceki lezyonun da yeterli eksizyon yapılmamış bir hibernoma olacağı akla gelmektedir. Kahverengi ve beyaz yağ dokusundaki adipositlerin fibroblast benzeri stem cell'lerden oluştuğu bilinmektedir (3). Bu stem-cell'lerin çoğalma yetenekleri vardır. Bu görüşlerin ışığı altında, olgumuzda yetersiz eksizyona bağlı arta kalan stem cell'lerin yeniden bir hibernoma oluşturduğu düşünülür. Ancak bu konu olgumuzda kesin olmadığı için araştırılmaya açık olduğu düşüncesindeyim.

Sonuç olarak, her ne kadar hibernomaların rekürrens yaptıkları bildirilmemişse ve benign karakterde oldukları bilinmekteyse de tam eksize edilmediklerinde rekürrens potansiyeline sahip oldukları ve bu nedenle olguların takip edilmeleri gerektiği konusundayım.

ÖZET

Burada, 44 yaşında bir erkek hastanın sağ omuzunda bulunan bir hibernoma olgusu sunuldu. Hastanın beş yıl önce aynı bölgesinden bir kitle eksize edilmiş olduğu öğrenildi. Bu kitlenin de hibernoma olabi-

leceği düşüncesinden yola çıkarak hibernomalarda rekürrens olasılığı araştırıldı. Sonuçta hibernomaların, kahverengi yağ dokusunun bulunmadığı bölgelerde de oluştuğu, tam eksize edilmemeleri halinde rekürrens potansiyeline sahip oldukları ve olguların takip edilmeleri gerektiği düşünüldü.

SUMMARY

A case report and review of the literature

A 44 year old man who had a hibernoma on his right shoulder was presented. In his history, there was a mass excision from the same region five years ago. Considering that this mass might be a hibernoma, the possibility of recurrence of hibernoma was overviewed. Conclusively, it is suggested that hibernomas can also arise in the regions where brown fat is absent, and that they have ability to recur if they are not completely excised and these cases should be followed up.

KAYNAKLAR

1. Angervall L Nilsson L Stener B : Microangiographic and histological studies in 2 cases of hibernoma. *Cancer* 17 : 685-92, 1964.
2. Brines OA Johnson MH : Hibernoma, a special fatty tumour, report of a case. *Am J Pathol* 25 : 467-79, 1949.
3. Dardick I : Hibernoma : A possible model of brown fat histogenesis. *Hum Pathol* 9 : 321-9, 1978.
4. Enzinger FM Weiss SW : Soft tissue tumours. The CV Mosby Company, pp : 234-6, 1993.
5. Gross S Wood C : Hibernoma. *Cancer* 6 : 159-63, 1953.
6. Kindblom LG ve ark : Intermuscular and intramuscular lipomas and hibernomas. *Cancer* 33 : 754-62, 1974.

7. Levine GD : Hibernoma : An electron microscopic study. *Hum Pathol* 3 : 351-9, 1972.
8. Novy FG Wilson JW : Hibernomas, brown fat tumours. *Arch Dermatol* 73 : 149-57, 1956.
9. Sieber WK Heller E : Hibernoma-unusual location in popliteal space. *Am J Clin Pathol* 22 : 977-80, 1952.
10. Sutherland JC Callahan WP Campbell GL : Hibernoma a tumour of brown fat. *Cancer* 5 : 364, 1952.

BİR OSTEOLASTOM VAKASI

Nural Erdoğan* Mustafa Cihat Avunduk** Yener Sağlık*** Ali Ulvi Özkan****

Osteoblastomlar ayırıcı tanıda benign malign antiteler arasında en fazla karışıklık yaratan tümörlerden biridir. Lokal rekürrens gösteren ve agresif davranan ancak metastaz yapmayan bu tümörlerin, intermedier formu bazı otörlerce malign osteoblastom olarak tanımlanmış, borderline osteoblastomların daha bu katagoride yer aldığı öne sürülmüştür. Daha önceleri malign olarak tedavi edilmiş bu tümörlerin şimdi benign olduğu, ancak çok nadiren malign değişme gösterdiği anlaşılmıştır (1,7,8,9).

Malign ve benign olguların saptanmasında, ayrıca tanıda problem yaratan osteoblastom vakaları literatürde sıklıkla vurgulanmaktadır (1,8). Biz de aynı nedenlerin yanısıra alışılmışın dışında lokalizasyon gösteren bu osteoblastom vakasını sunmayı amaçladık.

VAKA TAKTİMİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortapedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda cerrahi olarak çıkarılan kemik operasyon materyali, aynı Fakültenin Patoloji Anabilim Dalı'nda uygun doku örnekleri alınıp, dekalsifiye edilerek, parafin kesitleri Hematoksilen-Eozin ile boyanarak, ışık mikroskopunda incelendi.

Olgumuz 29 yaşında, kadın hasta olup ağrı ve hareket kısıtlılığı nedeniyle 10 yıl önce hastaneye baş vurduğunda hemanjiom tanısıyla küretaj ve greftleme yapılmış. Ancak bir yıl sonra artan şikayetlerle

* VIII. Ulusal Kanser Kongresi ve V. Ulusal Pediatrik Tümörler Kongresi'nde sunulmuştur.

* A.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı

** A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

*** A.Ü. Tıp Fak. Ortapedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

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

küretaj ve greftleme tekrarlanmış. Operasyondan bir yıl sonra tekrar artan şikayetleriyle küretaj ve greftleme yinelenmiş. Bu operasyondan sonra bir yıl hiç şikayeti olmayan hasta daha sonra gittikçe artan ağrı ve hareket kısıtlılığı nedeniyle Fakülte'miz Ortopedi Kliniği'ne başvurmuş. Laboratuvar, radyolojik (Şekil 1) ve patolojik tetkikleri yapıl-

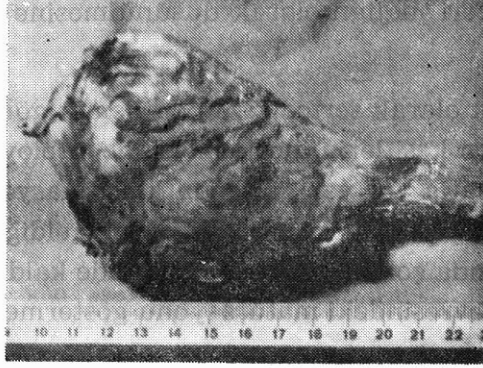


Şekil 1 : Fakültemize gelmeden önce çektiği radyografisinde, humerus başının deforme ve daha çok dışarı doğru ekspanse olduğu izleniyor. Korteks devamlılığı seçilebiliyor. Orta kısımda kaynamış greftlerin mevcudiyetine bağlı siklerotik alanlar izlenirken, periferik kısımlarda yer yer lobüle litik alanlar görülmekte.

mış. Biokimyasal tetkikler normal sınırlarda bulunmuş. Tüm vücut statik kemik sintigrafisinde sol omuz eklemi alanında geniş bir sahada artmış osteoblastik aktivite tesbit edilmiş. Sitolojik olarak ise Class II tanısı almış. Hasta operasyona alınıp sol humerus proksimal rezeksiyonu ve fibullar greft operasyonu uygulandı.

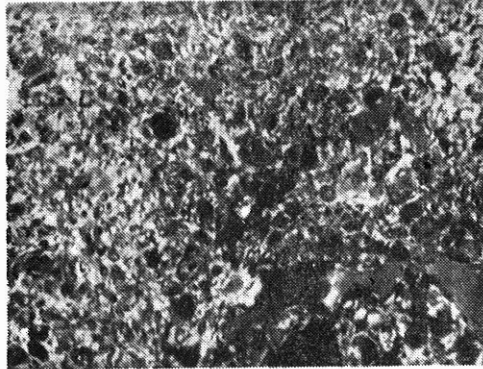
Materyal Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmeye alındı. Makroskopik olarak 18x11x9 cm boyutlarında proksimal humerus rezeksiyon materyali şeklindeydi. Tümör ça-

yı yaklaşık 8 cm çapındaydı. Kesit yüzünde kanama ve spongioz gösteren alanlar yanısıra yer yer odaklar halinde ossifikasyon alanları dikkati çekti (Şekil 2).



Şekil 2 : Çıkarılan specimenin kesit yüzü. Tümör çapı yaklaşık 8 cm.'ye ulaşmış. Kemik dokusunda kanamalı spongioz görülen alanlar arasında yer yer odaklar halinde ossifikasyon sahaları görülmekte.

Materyalden alınan doku örneklerinin dekalsifikasyondan sonra parafin kesitlerinin hematoksilin eozin ile boyanmasından sonra, ışık mikroskopik görüntülenmesinde; bir çok sahada damardan zengin gevşek stroma içerisinde yer yer osteoblastlarla çevrili osteoid dokunun oluşturduğu tipik osteoblastom yapısı görüldü (Şekil 3). Bazı sa-

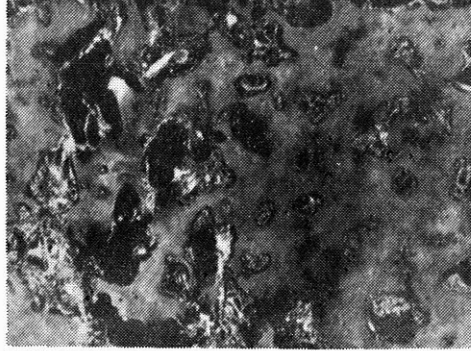


Şekil 3 : Bir landa damardan zengin gevşek stroma içerisinde osteoblastlarla çevrili osteoid dokunun hakim olduğu tipik osteoblastom yapısı görülmekte (HE; 10 x 20).

halarda osteoid dokunun ancak bir-iki odakta bulunduğu, diğer taraflarda osteoblastların hakim olduğu sellüler bir görünüm izlendi. Bu sellüler görünüm buna benzer alanlar bulunduran osteoblastomların daha önceleri malign olarak düşünülmesine neden olan bulgulardan biridir.

Makroskopik olarak sertçe kıvamda kemik görünüşündeki kısımlardan hazırlanan kesitlerin incelenmesinde; tabloya osteoid dokunun hakim olduğu, hatta yer yer gözlenen kalsifikasyon çizgilerinden de anlaşılacağı şekilde ossifikasyonun meydana geldiği, vasküler stromanın bunlar arasında çok küçük adalar halinde kaldığı gözlemlendi. Bu sahalar tümörün çevresindeki matürasyonu göstermektedir (Şekil 4).

Bu bulgularla osteoblastom tanısı konuldu ve kontrole gelmek üzere taburcu edildi.



Şekil 4 : Makroskopik olarak sertçe kıvamda kemik görünüşündeki kısımlardan hazırlanan preparatlarda, tabloya osteoid dokunun hakim olduğu, hatta yer yer kalsifikasyon çizgilerinden de anlaşılacağı şekilde ossifikasyonun meydana geldiği, vasküler stromanın bunlar arasında çok küçük odaklar halinde kaldığı gözlenmiştir (HE : 10 x 10).

TARTIŞMA

Osteoblastomlar primerkemik tümörlerinin % 1'den azını teşkil eden nadir neoplazmlardır. Jackson 184, Schajowicz 51, Schreyvogel 49, Dominok ve Knock 72, McLeod 123 vaka bildirmiştir (1,6).

Benign osteoblastom terimi ilk kez 1956'da Jaffe ve Lichenstein tarafından kullanılmış ve özellikle vertebral kolonda yerleşen, birçok osteoblast bulunduran yeni kemik oluşumu ile karakterli vasküler osteoid tümör olarak tarif edildi (4,5).

Sıklıkla ağrı ve hassasiyetle karakterli klinik bulgusu vardır (4,6). Olguların % 50'den fazlası 20 yaş altında gözlenip 10-30 yaş arasında pik yapar. Olguların % 90'ı 5-25 yaş arasında izlenir. Baskın erkek tutulumu yanısıra en fazla vertebrada olmak üzere alt ekstremitte uzun kemiklerinde gözlenmektedir (3,4,5,6).

Osteoblastomlar medüller yerleşim göstermelerine karşın nadiren kortikal ve subperiostal yerleşimlidirler. Röntgen bulguları genelde ince korteks bırakan ancak kortikal ve periosteal reaksiyon oluşturmayan, oldukça sınırlı, osteolitik görünümündedir (6). Vakamızın grafisinde, ince korteks bırakan, kortikal ve periosteal reaksiyon oluşturmayan sınırlı osteolitik görünüm izlenmektedir (Şekil 1). Vertebral yerleşimli osteoblastomlarda ve rekürrens gösteren olgularda siklerotik görünüm mevcuttur (5,6). Vakamızın hastaneye başvurmadan altı ay önce çektiği grafisinde de rekürrens ve greftlemeye bağlı sklerotik görünüm mevcuttur (Şekil 1).

Osteoid osteoma ve benign osteoblastom benzer histopatolojik yapısından dolayı birbiriyle karışabilir. Richard ve arkadaşları bu lezyonları 1 cm.'den küçükse osteoid osteoma, 2 cm.'den büyükse osteoblastoma olarak sınıflandırmayı önermişlerdir (6). Genel görüş olarak osteoblastomlar 3 cm çaplı olan iyi sınırlı sferik tümörler olarak kabul edilmiş. Nadiren büyük çaplara ulaşabilirler ve genellikle kortikal bütünlük bazı tümörlerde bozulabilir. Kesitte kırmızı-kahverenkli spongioz görümlü alanlar yanısıra sklerotik gelişimli alanlarda gri kumlu yapı gözlenebilir (6). Bu yönüyle de olgumuz büyük bir uyum içerisindedir.

Mikroskopide geniş bir spektruma sahip olan osteoblastomlar, osteoblastik aktivite ve vasküler stroma ile karakterlidirler. Daha periferde matürasyona giden kemik trabekülleri izlenir. Bu klasik görünüm bir uça iyi differansiye osteosarkomla karışacak şekilde değişe-

bilir. Bu tür olgularda güvenilir kriter periferik matürasyon kaybı ve çevre dokuya infiltrasyondur. Atipik mitoz, osteoblastik pleomorfizme karşın görülmez.

Diğer uçta ise, vaküler yapı hemanjiom veya anevrizmal kemik kistini taklit eder biçimli olabilir (1,6). Belirgin vasküler yapıların vakamızda da gözlediğimiz gibi osteoblastoma eşlik ettiği bildirilmektedir (2). Ancak osteoblastik aktivitenin diğer komşu bölgelerde bulunduğu tesbit edildiğinde, vakanın osteoblastom olabileceği akla gelmelidir. Nitekim vakamız daha önceleri bulundurduğu vasküler alanlardan dolayı hemanjiom tanısı almıştır. Oysaki daha geniş alanlarda damardan zengin görünümüne karşın, osteoblastlarla çevrili osteoid dokunun varlığı belirlenmiştir.

Osteoblastom genellikle vertebral kolonda izlenen nadir bir kemik tümörüdür. Uzun kemiklerde ve karakteristik osteosarkomun bulunduğu bölgelerde de daha az olarak izlenilir (2). Yüzyirmiüç olguluk geniş bir araştırmada hastaların 87'si erkek, 36'sı bayan olarak tesbit edilmiş. Aynı araştırmada vertebrada 39, cenede 23, femur ve tibia da 30 vaka izlenmiş. Humerus başında ise tek bir vaka saptanmış. Humerus başı lokalizasyonu % 1'den az olarak bulunmuş (6). Vakamızdaki humerus başı yerleşiminin alışlagelmiş lokalizasyonların dışında olması, osteoblastom olarak düşünülmeyip, belirgin vasküler yapıları da içermesi ile de hemanjiom olarak yanlış tanı konulmasına neden olmuştur.

SONUÇ

Bu tümörün çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülmesi nedeniyle vakamızdaki hasta yaşının bu sınırın yukarısında yer alması ve lokalizasyonun alışlagelmiş olmayan bir yerde olmasından dolayı yanlış tanıya neden olmuştur. Radyolojik ve morfolojik bulguları çok değişici karektere sahip bu tümörlerin prognoz ve tedavide farklılık yaratan diğer antitelerle ayırımına dikkat edilmesi kanısındayız.

ÖZET

Sol omuzundaki ağrı ve hareket kısıtlılığı nedeniyle şikayetçi olan hastanın humerus proksimal ucundaki lezyona daha önce hemanjiom tanısıyla küretaj yapılmış. Ancak hastalık tekrar nüks ettiği humerus rezeksiyonu yapıldı. Ameliyat materyalinin incelenmesinde lezyonun hemanjiom değil, osteoblastom olduğu saptandı. Hasta yaşı, lezyonun lokalizasyonu gibi yanlış tanıya yol açışı nedeniyle ilginç bulunan vaka literatürlerin ışığı altında tartışıldı.

SUMMARY

A case of osteoblastoma

29 years old woman patient whose main complaint was pain on the left shoulder and limitation of arm movement is discussed on these paper. The lesion in the proximal humerus had been curetted before that and it was diagnosed as hemangioma. Proximal humerus resection was performed because of recurrences. The diagnoses was settled up as osteoblastoma. Because of some unusual appearance of this case (such as the patient age, the localisation of lesion, etc.) we considered it an interesting case. The case is discussed with literatures.

LİTERATÜR

1. Beyer W and Kuhn H : Can an Osteoblastoma Become Malignant? Virchows Arch (Pathol. Anat.) 48 : 297-305, 1985.
2. Bogumil GP and Sschwamm HA : Orthopaedic Pathology, WB Saunders Comp. pp : 463-469, 1984.
3. Cotran RS Kumar V Robbins SL : Robbins Pathologic Basis of Disease, WB Saunders Comp. 4th ed., pp : 1335, 1989.
4. Floman V et al : Spongios and Cortical Osteoblastoma of the Aksial Skeleton. Orthopedics, 8 : 12, Dec., 1985.
5. Kirvan EOG et al : Osteoid Osteoma and Benign Osteoblastoma of The Spine: Clinic presentation and treatment. J. Bone Joint Surg. 66-B : 1, 1984.

6. McLeod RA Dahlin DC Beabout JW : The Spectrum of Osteoblastoma. *Am. J. Roentgenol.* 126 : 2, 322-335, 1976.
7. Merry WR et al : Malignant Transformation of Osteoblastoma. *J. Bone Joint Surg.* 62-B : 3, 424-426, 1980.
8. Schajowicz F Lemos C : Malignant Osteoblastoma. *J. Bone Joint Surg.* 58-B : 2, 202-211, 1976.
9. Seki T et al : Malignant Transformation of Benign Osteoblastoma. *J. Bone Joint Surg.* 57-A : 3, 1975.

**A. Ü. TIP FAKÜLTESİ TARAFINDAN
YAYINLANAN KİTAPLAR**

- 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 (PROPEDÖTİK)
(Prof. Dr. Atif 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 Güven, 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. Alaittin Elhan) 275 Sayfa 1.500 TL.
- 435 - ORTOPEDİ-TRAVMATOLOJİ ve CERRAHİSİ
(Prof. Dr. Zeki Korkusuz) 208 Sayfa 1.500 TL.
- 436 - GENİTAL SİSTEM PATOLOJİSİ
(Prof. Dr. Orhan Bulay) 161 Sayfa 1.000 TL.
- 437 - GASTROENTEROLOJİYE GİRİŞ PROPEDÖTİK
(Prof. Dr. Zafer Paykoç, Prof. Dr. Hamdi Aktan) 208 Sayfa 1.500 TL.
- 438 - LENFATİK SİSTEM
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaittin 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.