

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

# TIP FAKÜLTESİ MECMUASI

*The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara*



*cilt: 46 • sayı: 2*

1993

ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**MECMUASI**

*The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara*

**İÇİNDEKİLER**

<i>Orhan Seyfi Şardaş - Önder Arslan - Günhan Gürman : Periferik Stem Hücre Transplantasyonu</i> .....	159
<i>Duran Canatan - Ayten Arcasoy : Talassemia'da Kemik İliği Transplantasyonu</i> .....	173
<i>Gönül Oğur - Chantal De Busscher - Alina Ferster - Esther Vamos : Malign Hastalıklarda Kemik İliğinde Sitogenetik Çalışmalar : Özgün Kromozomal Bozuklukların Tanısal ve Prognostik Değeri</i> .....	187
<i>Sacide Demiralp - Melek Tulunay - Mehmet Oral - Sumru Şekerci - Ayşe Genç : Epidural Anesteziye Alkalinize Lidokain Kullanımı</i> .....	201
<i>Emin Tekeli - Diler Coşkun : Hepatitis B Virüs (HBV) İnfeksiyonlarının İmmunolojisi</i> .....	213
<i>Ahmet Ergün - Serdar Yardımcı - Ethem Akçıl - Sema Yavuzer : Spor Yapan ve Yapmayan Erkek Öğrencilerde Vücut Yağ Yüzdesi</i> .....	221
<i>Olgun Arıbaş - Hadi Akay - Vedat İçöz - İlker Ökten - Şevket Kavukçu - Şinasi Yavuzer : Spontan Pnömotorakslarda Alfa-1-Antitripsinin Rolü</i> .....	229
<i>R. Yücel Anadolu - Mustafa Çalgüner : Glomus Tümörleri</i> .....	241
<i>Mustafa Cihat Avunduk - Avni Murat Avunduk : Retinoblastom</i> .....	253
<i>Erhan Nalçacı - Canan Kalaycıoğlu - Sema Yavuzer : Sözel Görev Esnasında Beyin Asimetrisine Spektral EEG ile Yaklaşım</i> .....	269
<i>Nazan Baykan : Delici Göz Yaralanmalarında Etiyoloji - Tedavi - Prognoz</i> .....	281
<i>Hakan Fıçıcılar : Sedanterlerde ve Antrenmanlı Bireylerde Submaksimal Egzersizin Eritrosit Süperoksit Dismutaz ve Katalaz Enzim Aktiviteleri Üzerine Etkisi</i> .....	287
<i>Hüseyin H. Özsan - Zehra Arıkan : Çocuklarda Ceza Sorumluluğu Üzerine Bir Çalışma</i> .....	301
<i>Hüseyin H. Özsan - Halise Devrimci - Işık Sayıl : Yatan Hastaların Vizitelerine Karşı Tutumları Üzerine Araştırma</i> .....	307
<i>İbrahim Tunalı - Cahit Zentürk - Yaşar Bilge : Ölü Bedeni</i> .....	315
<i>Hamiyet Karakaya - N. Yasemin Oğuz : Türkiye'de Araştırma Etik Kurulları</i> ...	321
<i>Berna Arda : Türk Tıp Tarihinde İlginç Bir Olay : Anadolu'da Bir Yabancı Tıp Okulu Gaziantep Amerikan Hastanesi</i> .....	327
<i>Fulya Dökmeçi - Acar Koç - Gülay Kurtay : İntrapartum Fötal Distress Tanısında, Vibratuvar Akustik Stimulasyon (VAS) Testinin Değeri</i> .....	341

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI**  
A. Ü. Tıp Fakültesinin yayın organıdır.

**YAYIN KOMİSYONU**  
**BAŞKANI**

Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

**YAYIN KURULU**

Prof. Dr. Sevgi Gözdaşoğlu      Prof. Dr. Işık Sayıl      Prof. Dr. İ. Haluk Gökçora  
Prof. Dr. Nuri Kamel      Prof. Dr. Kürşat Altıntaş      Prof. Dr. Abdülkadir Dökmeci  
Prof. Dr. Fikri İçli      Prof. Dr. Çetin Erol

Yılda 4 Sayı olarak yayınlanır. Dergide yayınlanan yazıların yazarları dergiye abone olmaya davet edilir. Öğretim Üyelerine : Yıllık dört sayı 40.000,— TL.; bu ücret Asistan, Pratisyen, Mecburi Hizmetli ve Araştırma Görevlisi'ne % 50 indirimli, Öğrenciye % 75 indirimli olarak uygulanır.

Ek bası (Reprint) ücretlidir. Reprint ücreti makalenin sayfa adedi ve reprint adedine göre yazarlara makale kabul yazısı ile bildirilir.

**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 cilt) olarak yayınlanır.

2 — Yazılar A. Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığına üç kopya halinde gönderilmelidir. Yazı ve resimlerin kaybından 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 bildirileri için üst sınır 5 dergi sayfasıdır.

Editöre Mektup : Okuyucular dergimizde çıkan herhangi bir makale hakkında veya dergi ile ilgili bir konuda Editöre mektup yazabilirler. Bu yazılar, 500 kelimeyi geçmemeli ve en fazla 5 kaynaklı olmalıdır. Yazılar, konunun güncelliği geçmeden en kısa süre içinde gönderilmelidir.

5 — İlk Sayfa : Makale başlığı seksen harf ve fasılayı (80 daktilo vuruşu) geçmemelidir. Eğer yazı başlığı 40 harf ve fasıladan fazla ise, Mecmuadaki tek sayfalar başına konulmak üzere ayrıca kısaltılmış yazı başlığı (en çok 40 vuruş) makaleye eklenmelidir.

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

Çalışmanın yapıldığı ve yazarların çalıştıkları yer, yazarlarının altına yazılmalıdır.

GİRİŞ : 2. sayfa olarak düzenlenecektir. Araştırmanın amacı belirtilmeli, diğer benzer çalışmalarla işaret etmeli, ancak geniş bir derleme (Kaynakların gözden geçirilmesi) önlenmelidir.

METOD : Daha önce literatüre geçmemiş yeni bir yöntemi 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.

Yazıların Türk Dili Kurumu sözlüğü ve yeni yazım (imlâ) kılavuzuna uygun olarak hazırlanması gerekir. MECMUA basımında metnin arasında büyük espase dizime başvurulmayacağından daktilolu kop:ada 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 cümlele rakamla başlamaması tercih edilmelidir, zorunluk olan hallerde rakam nümerik değil, yazı ile yazılmalıdır (Örnek : 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel... yerine Bu araştırmanın materyeli 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşmaktadır veya Kırk sekiz hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel...). Genellikle I - 10 arasındaki rakamlar metin içinde de olsa yazı ile yazılmalıdır (Örnek : Bu seri içindeki hastalardan 4 ü... yerine Bu seri içindeki hastalarda dördü...). Ancak bu sayılar diğer bir rakamla karşılaştırılmalı olarak kullanılmışsa rakamla yazılabilir (Örnek : Bu yöntemle tedavi ettiğimiziz 26 hastadn 7 si tam düzelmeye göstermiş olup...)

ŞEKİLLER : Fotoğraf, grafik, çizim ve şemaların tümü (İllüstrasyonlar) Şekil olarak kabul edildiğinden buna göre birbirini izleyerek numaralanmalıdır. Grafik ve şemalar kuşe kâğıdı veya beyaz kartona siyah, tercihan çini mürekkeple çizilmelidir. Fotoğraflar klişede ayrıntıların görülebilmesini sağlayacak dercede 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 noktalanmalıdır :

**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 kısa makale kısa adı, şekil numarası yumuşak kursun kalemle yazılmalı, klişenin üste gelecek yan ÜST yazılarak işaretlenmelidir.

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

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

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

**Tablo IV : Kraciğer absesinde mortalite oranları**

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

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

**TÜRKÇE ÖZET :** Ortalama 50 - 100 kelime dolaylarında olmalı ve İngilizce özetten önde gelmelidir. Makale başlığının bu bölümde tekrarı gerekmez. Özet altına en az üç adet anahtar kelime yazılmalıdır.

**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 çevrilerle bu özet üstüne yazılmalıdır. Özet altına en az 3 adet Key Words konmalıdır.

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

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

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

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

## PERİFERİK STEM HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Orhan Seyfi Şardaş\*

Önder Arslan\*\*

Günhan Gürman\*\*

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) konvansiyonel tedavilerin etkili olmadığı malign ve nonmalign hastalıklarda uzun süreli yaşamı sağlayan bir tedavi yaklaşımıdır. Ancak prosedüre bağlı mortalite oranlarındaki yükseklik nedeniyle yeni tedavi yaklaşımları aranmaktadır. Bu yöntemlerden bir tanesi de periferik stem hücre transplantasyonu (PSHT)'dur.

Periferde dolaşan progenitör hücreler ilk kez Mc Credie ve ark tarafından 1971 yılında gösterilmiştir. Periferik kanda yönlenmiş hematopoietik progenitor hücrelerin gösterilmesinden sonra pluripotent stem hücrelerinin de olabileceği düşünülmüştür. Koloni Forming Unit Granulosit-Makrofaj (CFU-GM) ve doğal olarak pluripotent stem hücreler kemik iliğinde olduklarının % 1 - 10 oranlarında periferik kanda bulunurlar. Normal periferik kanda 50 - 100 CFU-GM/ml ve 150/ml Burst Forming Unit Eritrosit (BFU-E) bulunur. Yaklaşık aynı sayıda hücrelere solid tümörlü (meme ca., over ca., küçük hücreli akciğer ca. vs) hastalarda da rastlanmaktadır.

Hematopoietik stem hücreleri insan da dahil olmak üzere çeşitli memeli cinslerinin periferik kanlarında bulunurlar. Ancak çabuk çoğalabilme ve diferansiye olabilme potansiyeline sahip bu hücrelerin kemik iliği ve periferik kanda ölçümlerini yapmak bugün için mümkün değildir. Ontogeni açısından CFU-Mix (CFU-GEMM) CFU-GM'dan daha çok pluripotent hücrelere yakın olmasına rağmen sağlıklı ölçüm yapılamaması nedeniyle bugün için bu amaçla kullanılmamaktadır. Bunların yerine indirekt olarak CFU-GM ve BFU-E gibi daha diferansiye ve ölçüm yapılabilinen hematopoietik stem hücrelerinden faydalanılmaktadır. Periferik hematopoietik stem hücreleri sağlıklı insanlarda ve remisyonadaki hastalarda düşük seviyelerdedir. Tek löka-

\* A.Ü. Tıp Fakültesi, Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Başkanı

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi, Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

ferez seansı ile bu kişilerde  $2-2,5 \times 10^5$  ya da yaklaşık  $0.3 \times 10^4/\text{kg}$  hücre elde edilebilmektedir. KİT'nda transplante edilen hücre sayısına ulaşılabilmesi için 20-30 lökaferez yapılması gerekmektedir.

Periferik kanda CFU-GM / CFU-GEMM konsantrasyonunun kemik iliğindeki kadarından daha fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır. Bunun sonucu olarak hematopoietik rekonstitüsyonun otolog ve allogeneik KİT'ndan daha erken olması açıklanmaktadır. Ayrıca periferik stem hücre transplantasyonu sırasında KİT'nda olduğu gibi kemik iliğinin stromal yapısının bozulmaması nedeniyle bu mikroçevrenin katkısı ile CFU-GM'ler daha kolay çoğalabilmektedirler. Bu mikroçevrenin fiziksel integrasyonunun bozulması nedeniyle KİT'nda engrafman gecikebilmektedir.

PSHT uygulanan hastaların çoğunda sağlanan hematopoietik rekonstitüsyon uzun süreli stabilite göstermektedir. Kararsız hematopoietik rekonstitüsyonun altında yatan en önemli neden transplante edilen pluripotent stem hücre sayısının az olmasıdır.

1974'de Richman ve ark. (13) kemoterapi alan hastaların periferik kanlarında CFU-GM konsantrasyonunda artma tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada 9/14 hastada kemoterapiden 15-21 gün sonra (kemik iliği toparlanma zamanı) ortalama 4 kat olan artış tesbit edilmiştir. Sitoredüktif tedavi sonrası çeşitli çalışmalarda bu oran 3-20 kat arasında değişmektedir. Ancak bu artışın süresi ve amplitüdü değişkendir. Kemoterapiden hemen sonra erken dönemlerde ise bu hematopoietik stem hücrelerine periferik kanda rastlanmaz.

PSHT hematopoezin stabil olduğu dönemde yeterli sayıda hücre ile yapılırsa hematopoietik rekonstitüsyon KİT yapılan hastalarla aynı günlerde oluşmaktadır. Eğer aynı işlem kemoterapi sonrası toparlanma döneminde tekrarlanırsa engrafman KİT'ndan daha önce tanımlanmaktadır. Durağın faz ile toparlanma dönemi arasındaki bu farklılık periferdeki hematopoietik stem hücre/matür hücre oranları arasındaki farklılıktan ileri gelmektedir. Toparlanma döneminde kemik iliği periferdeki matür hücreleri tamamlayabilmek amacıyla faaliyetini arttırmakta ve bunun sonucu olarak periferik kanda progenitor hücreler çoğunluğu oluşturmakta ve bunların oranları artmaktadır.

Kemoterapi + radyoterapi + KİT sonrası hematopoietik rekonstitüsyonun 2 dönemi olup, bimodal bir eğri gösterir. İlk rekonstitüsyon daha matür progenitor hücreler tarafından oluşturulur (CFU -

GM, CFU-GEMM, CFU-E, CFU-Meg.). Erken rekonstitüsyonu sağlayan bu hücreler periferik kanda kemik iliğine nazaran daha düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. İlk rekonstitüsyondan 3-8 hafta sonra hücre sayıları düşmeye başlar. İkinci ve uzun süreli dönemde ise hematopoietik rekonstitüsyonun primitif stem hücreleri tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Ancak yukarıda da belirtildiği gibi bugün için bunların tayinini yapmak mümkün değildir (6). Bazı hastalarda CFU-GM sayısı yeterli düzeylerde olmasına, myeloid engraftmanın gözlenmesine rağmen, hastaların eritrosit ve trombosit transfüzyonlarına ihtiyaçları devam edebilmektedir. Hatta trombosit toparlanma zamanı KİT yapılan vakalara göre daha da gecikebilmektedir. Trombosit toparlanma zamanının geç olması belki de kemik iliği ile periferik kan hematopoietik stem hücreleri arasındaki kalitatif farklılıklardan kaynaklanabilmektedir.

Kemik iliği stem hücreleri ile periferik kanda bulunan stem hücreleri arasında gerek kalitatif ve gerekse kantitatif farklar mevcuttur, ancak bu progenitor hücrelerin fiziksel özellikleri aynı olarak değerlendirilmiştir. Kantitatif açıdan periferik kanda bu hücreler kemik iliğine oranla daha az konsantrasyonlarda bulunurlar. PSHT'nda hematopoietik rekonstitüsyonun daha erken olması ve bazı çalışmalarda trombositler seri rekonstitüsyonunun KİT'na oranla gecikmesi ise aralarındaki kalitatif farklılık olarak yorumlanmaktadır.

Stem hücrelerini tanımlamada kullanılan markerlerden biri CD34 pozitifliği'dir. CD34 immatür hematopoietik prekürsör hücreleri işaretler ve diferansiye hücrelerden ayırımını sağlar. CD34 pozitif hücreler kemik iliğindeki mononükleer hücrelerin % 2'sini oluştururlar. Hücrelerdeki CD34+ popülasyonun azalması klonijenik yeterliliği azaltmaktadır. CD34 negatif hücreler olan monositler ise çeşitli uyarımlarla (aktive T hücreleri, IL-3, GM-CSF) makrofajlara dönüşmekte ve CD34+ hücrelerin koloni formasyonlarını arttırmaktadır. Kemoterapi sonrası önce bir monosit piki oluşmakta daha sonra diğer hücreler ortaya çıkmaktadır. Sağlıklı Kİ'nde CD34 pozitifliği % 2.8 hücrede bulunmakla birlikte bunların % 1'i yalancı pozitif sonuca bağlıdır. Bu nedenle oran % 1.8 olarak bulunmuştur.

PSHT'nda KİT'nda olduğu gibi yaş kısıtlaması yoktur. Her türlü malignitede kullanılabilir. İlk defa 1979 yılında Goldman KML' de kronik fazda topladığı periferik stem hücrelerini blastik fazda ke-



moterapi sonrası hematopoietik rekonstitüsyonu sağlamak amacıyla vererek kronik fazı yeniden elde etmek amacıyla kullanmış ve başarılı olmuştur (4).

### **HARVEST ÖNCESİ UYGULANAN KEMOTERAPİ VE HARVEST ZAMANI**

Dağa önce aynı malignite nedeniyle fazla miktarda kemoterapi ile birlikte radyoterapi almış hastalarda yeterli CFU-GM konsantrasyonu elde edilemez. Ayrıca CFU-GM konsantrasyonu konvansiyonel tedavilerle olduğundan daha çok intensif kemoterapi protokolleri ile artırılabilir. Başka bir deyişle kemoterapidaki intensiflik arttıkça elde edilen CFU-GM konsantrasyonu da artmaktadır, ancak daha önceden yüksek derecede tedavi almış olan hastalarda bu oran azalmaktadır (12). Örneğin aynı kemoterapi verilen ve 21 gün aplazide kalmış AML'li hastalardan ilk defa tedavi alanda CFU-GM konsantrasyonu 1969 hücre/ml bulunurken aynı değerler sırasıyla remisyonunda olan hastada 1192, relaps hastada ise 702 olarak bulunmuştur. Bu veriler diğer maligniteler için de geçerlidir. Kemoterapi vermeden stabil fazda harvest yapılırsa yeterli hücre elde edilemez ve sonuç olarak hematopoietik rekonstitüsyon sağlanamaz.

PSHT'nun en önemli noktalarından biri harvest zamanının tayinidir. Kemoterapiye bağlı aplazi sonrası kısa bir dönemde periferik kanda yüksek oranda stem hücreleri bulunmaktadır. İlk trombosit sayılarındaki yükselme stem hücre kolleksiyonunun başlaması için bir gösterge olabilir. Çünkü trombosit sayılarındaki bu yükselmenin başlamasından 8 gün sonra kolleksiyon efektif olabilmektedir. Bu konuda kemoterapi sonrası ortaya çıkan mononüklear hücrelerin periferik kanda CFU-GM ve dolayısıyla hematopoietik stem hücrelerini göstermede duyarlı bir marker olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Kemoterapi sonrası ortaya çıkan periferik hücrelerin % 30'dan fazlasının monosit olması da aferez için bir başlama zamanını kaba olarak gösterebilmektedir.

Hematopoietik stem hücrelere ontogenik bakımdan yakın hücrelerin tayininin yapılabilmesi, hematopoietik rekonstitüsyonun gerçekleşebilmesi için daha güvenilir bilgiler verecektir. Hematopoietik rekonstitüsyonun sağlanabilmesine etki eden en önemli parametre olan CFU-GM tayini laboratuvarları arasındaki standardizasyon farkı nedeniyle her laboratuvar tarafından kendine ait değerler olarak tarif edilmelidir. Lökaferez yapılan hücrelerdeki CD34+'lığı ile CFU-GM ta-

yinleri arasında korelasyon bulunmuştur. CD34+ hücrelerin tayini aynı gün cevap alınabilmesi ve standardizasyon probleminin olmaması nedeniyle daha avantajlıdır. Bununla birlikte CFU-GEMM ile CFU-GM ve CD34 arasında korelasyon olmadığını belirten yayın da mevcuttur (15).

Hematopoitik rekonstitüsyonun sağlanabilmesi için gerekli olan çekirdekli hücre sayısı  $1 - 4 \times 10^8/\text{kg}$ 'dır. Bu aynı zamanda otolog ve allojeneik KİT için gerekli olan hücre sayısıdır. Aynı amaç için gerekli olan CFU-GM ise çeşitli laboratuvarlar arasında farklılık göstermesine rağmen belirtilen değer  $15 - 50 \times 10^4/\text{kg}$  hücredir (7). PSHT'nda engrafmanı kısa sürede sağlayabilmek amacıyla gerekli olan CFU-GM sayısı KİT'undakinden 10 - 30 kat daha fazladır. Daha yüksek sayıdaki CFU-GM ile yapılan PSHT'na ait çalışmalarda başarısız sonuçlar belirtilmezken, daha düşük sayıdaki hücrelerle yapılan yayınlarda hematopoitik rekonstitüsyon oranlarındaki başarısızlık yüzdeleri daha fazladır. Sınır seviyede CFU-GM ile yapılan PSHT'larında başarı sağlayan çalışmalar da vardır.

Bazı çalışmalarda ise hematopoitik rekonstitüsyonu sağlayabilmek amacıyla kullanılan parametrelerden bir diğeri BFU-E'dir. Gerekli olan hücre sayısı ise  $0 - 15 \times 10^4/\text{kg}$  olarak belirtilmektedir.

Hematopoitik rekonstitüsyonun hızı doğrudan bu yukarıda bahsedilen parametrelerle korelasyon göstermektedir. Engrafman hızı yaşla, cinsiyetle, hazırlama rejimi (TBI veya TBI'sız) lösemi statusu ile ilişkili bulunmamıştır. Bu süre sadece infüzyonu yapılan CFU-GM hücre sayısı ile orantılıdır.

Bazı çalışmalarda ise hematopoitik rekonstitüsyonu daha hızlı temin edebilmek amacıyla otolog KİT ile birlikte kombine olarak PSHT uygulanmaktadır. Yapılan bir çalışmada otolog KİT ile birlikte PSHT yapılanları sadece Otolog KİT yapılanlarla karşılaştırdıklarında kombine tedavi grubunda aplazi döneminde anlamlı olarak kısalma tesbit edilmiştir.

### **CFU-GM SAYISINI ARTTIRABİLMEK AMACIYLA GM-SCF KULLANIMI**

Harvest öncesi tedavideki yetersizliğe bağlı olarak veya daha önceki intensif tedavilere bağlı olarak yeterli CFU-GM konsantrasyonu elde edilemeyenlerde büyüme faktörleri kullanılabilir, fakat bu sitokinlerle uyarılmış harvestin normale olan üstünlüğü bazı çalışma-

larda kanıtlanmamıştır. Bunlar içerisinde klinikte en çok kullanılanı GM-CSF'dir. Diğerleri ise G-CSF, IL-1, IL-3 ve IL-6'dır. Ancak periferik hematopoietik stem hücrelerinin GM-CSF ile çoğalabilmelerinin mekanizması kesin olarak belli değildir. Growth faktörler kemoterapi sonrası toparlanma döneminde verilirse etkileri daha dramatik olmaktadır. Önerilen doz 2.3 - 5.5 ug/kg/gün veya 250 ug/m<sup>2</sup>'dir. Tedavi bitiminden 1 hafta sonra elde edilen CFU-GM değerleri normale dönmektedir. Melphalan veya radyoterapi gibi kemik iliği üzerine aşırı toksik ajanlar kullanılıyorsa verilme süresi 10 - 14 gündür. Eğer siklofosamid gibi diğer ajanlar kullanılıyorsa 5 - 7 gün kullanılması önerilmektedir. Yan etki olarak bazı hastalarda yüksek dozlarda inflamasyon belirtileri görülürken bazı hastaların trombosit sayılarında ise ortalama % 21 (7 - 37) düşme görülebilmektedir.

GM-CSF kemoterapi ile birlikte kullanıldığında tek başına kullanıldığından daha fazla hücre sayılarında artış sağlamaktadır. Socinski ve ark. (14), yaptıkları bir çalışmada tek başına GM-CSF kullanarak 18 kat, kemoterapi ile birlikte kullandıklarında 62.5 kat fazla CFU-GM sayıları elde etmişlerdir. Subkutan kullandıklarında cevap intravenöz kullanımlarına göre 1 gün sonra başlamakta ancak daha uzun sürmektedir.

GM-CSF kullanılması periferik hematopoietik stem hücreleri ile kemik iliği stem hücreleri üzerinde aynı etkiyi göstermemektedir. Yapılan kontrollü bir çalışmada GM-CSF uygulaması sonrası kemik iliği CFU-GM ve BFU-E değerlerinde bir değişiklik saptanmamışken, kemik iliği sellülaritesi % 50'den % 60'a çıkmış ve E/M oranı ise 1/9'a yükselmiştir. Aynı çalışmada periferik kan CFU-GM düzeyleri hastaların % 75'inde yaklaşık 18 (12-200). BFU-E düzeyleri ise 8 (5 - 26) kat artmış ve bu artış hastaların % 66'sında uygulama sonunda 1 hafta sonrasına kadar devam etmiştir. CFU-GM hücrelerinin S fazına giriş oranları bu uygulama ile artmıştır. Kullanılan GM-CSF dozu ve süresi ile periferik kan hematopoietik stem hücrelerindeki artış arasında korelasyon tesbit edilememiştir. Aynı çalışmada kemik iliğindeki değişikliklerle periferik kan hematopoietik stem hücre arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada ilk kez kemoterapi alan hastalarda GM-CSF uygulaması ile birlikte olan CFU-GM düzeyleri, 2. kez kemoterapi alanlara göre daha yüksek bulunmuştur ve ayrıca pik konsantrasyon değerine ulaşması için geçen süre de daha kısa olarak tesbit edilmiştir (14).

G-CSF daha matür hücreler üzerine etkili olduğundan hematopoietik rekonstitüsyonu sağlayacak olan progenitor hücreler etkilenmeye-

bilir ve bunun sonucu olarak erken evrede hematopoitik rekonstitüsyon sağlanırken bu sürekli olmayabilir ve geç evrede greft yetersizliği gelişebilir.

GM-CSF ve G-CSF aynı zamanda PSHT'nda infüzyon sonrası özellikle yeterli sayıda hücre harvesti yapılamayan hastalarda nötropeni dönemini kısaltmak için de kullanılabilir, ancak nötropeni dönemini kısaltmasına rağmen 7-14 günün altına indiremez.

### LÖKAFEREZ

Lökaferez için yaş ve vücut oranları engelleyici parametreler değildir. Her aferez sırasında yaklaşık 10 lt kadar kan 20-80 ml/dk hızında işlem görmektedir. Genç hastalarda arteriyel kan alınarak işlem hızlandırılabilir. Uygulamalar sırasında antikoagulan kullanımı merkezler arasında farklılık gösterse de genellikle kullanılan asit sitrat dekstroz solüsyonudur. Yeterli hücre sayısını elde edebilmek amacıyla uygun zaman seçilmişse 2 kez leukopheresis uygulanması yeterli olmaktadır, ancak 2-12 kez uygulamalar tekrarlanabilmektedir. Uygulamalar arasındaki zaman dilimleri değişmekle birlikte 24-48 saat aralıklı seanslar önerilmektedir. Aferez başlama zamanı ise son kemoterapiden sonra 3 gün ile 78 hafta arasında değişebilmektedir. Elde edilen toplam materyal yaklaşık 1 lt dolaylarındadır. Aferez işlemi sırasında kullanılan aletler genellikle Cobe Spectra (continuous flow) ve Hemonetics V30 veya 50 (intermittent işlem görür ve her seans yaklaşık 4'er saattir)'dir. Sitopeni dışında işleme bağlanabilen sitratlı kanın hastaya geri verilmesi ile oluşabilen baş dönmesi haricinde önemli bir yan etkisi yoktur. Bunu önlemek için işlem yavaşlatılabilir (5).

Aferez sırasında radyoterapiye deva edilmesi olumsuz sonuç verir. Aferez sırasında kullanılan hücre separatörleri çeşitli prosedürlere göre programlanabilmektedir. Çoğu yayınlarda tercih edilen trombosit kolleksiyonu esasına dayanan prosedürlerdir. Otomatik kolleksiyon sağlaması, hastanın hematokrit değerine göre temel programın değiştirilebilmesi, daha konsantre mononükleer hücre elde edilmesi, eritrosit kontaminasyonunun düşük olması ve bunun sonucu olarak Ficoll kullanımının gerekmemesi ve trombosit fazlalığının sorun yaratmaması programın üstün yanlarıdır (3,9).

### KRİYOPREZERVASYON

Kolleksiyon işlemi tamamlandıktan sonra mononükleer hücrelerden zengin materyal önce DMSO ilavesi ile 100 ml'lik gambro tor-

balalarında toplanır. Üzerlerine ABO kompatibl serum ilave edilerek % 10 DMSO içeriği sağlanır. Daha sonra bu torbalar kademeli olarak  $-90^{\circ}\text{C}$ 'ye dondurulduktan sonra likit nitrojen içerisinde  $-196^{\circ}\text{C}$ 'de saklanmaktadır. Bizim de kullandığımız bu metod uzun süreli saklamalarda başarılı olmuştur (9,10,16,17).

### İNFÜZYON

Transplantasyon günü hücreler  $+40^{\circ}\text{C}$ 'lik su banyosunda çözülür ve otolog plazma ile veya tuz, albumin, asit sitrat dekstroz solüsyonundan oluşan bir karışımla yıkandıktan sonra santral kateter vasıtasıyla hızlı İ.V. infüzyon ile hastalara geri verilir. İnfüzyon öncesi viabilite testi tripan mavisi ve ethidyum bromid kullanılarak iki aşamalı olarak yapılmalıdır. Bazıları infüzyonu birkaç saatte yaparken, bazıları ise yarısını 1. gün, kalan yarısını ise takip eden günde yaparlar. Bazı araştırmacılar infüzyon sırasında filtrasyon uygulamaktadırlar.

İnfüzyon sırasında otolog KİT'dan daha az yan etkiye rastlanmaktadır. DMSO ve kırmızı hücre içerikleri ile verilen total kitle de otolog KİT'dan daha az oranlardadır. Özellikle fazla sayıda hücre içeren ve total volümü yüksek olan transplantlarla, eritrosit ve DMSO içeriği fazla olan transplantlarda infüzyon sonrası ortaya çıkan toksisite daha fazla oranlardadır. Kırmızı hücre fazlalığı ateş, yüksek tansiyon, titreme ve bulantı, total volüm fazlalığı baş ağrısı semptomları ile birlikte görülür. Bu bulguların hep beraber olduğu transplantlarda ise bilirubin ve kreatinin yüksekliği ile birlikte taşipne gözlenir.

### PSHT SONRASI İMMUN REKONSTİTÜSYON

İnvivo ve invitro yapılan çalışmalarda gerek allogeneik ve gerekse otolog KİT'larından sonra hastalarda immun rekonstitüsyona ait defektler görülmektedir. Bu hastalarda helper T hücre (T4) oranları düşmekte, supresor T hücre (T8) oranları yükselmekte, sonuçta T4/T8 oranları azalmakta, aktive T lenfosit hücrelerinde ve doğal öldürücü hücrelerde (NK) 3 yıla kadar sürebilen artışlar görülebilmektedir. T lenfositlerinin proliferatif yeteneklerinde, interlökin-2 (IL-2) salgılamalarında, mikst lenfosit kültür cevaplarında da defektler görülebilmektedir. Bu hastalar nötrofil sayıları normale dönmüş olsa da fırsatçı enfeksiyonlara yakalanırlar ve bu olaylardan sitomegalovirus enfeksiyonları ve miyeloablatif tedavi sorumlu tutulmaktadır. PSHT sonrası ise yapılan çalışmalarda T lenfosit hücrelerinin KİT'ndan farklı olarak IL-2 ve fitohemaglutinin gibi stimulan ajanlara proliferatif cevabı normal olarak bulunmuştur. IL-2 sekresyonları erken ve geç evre-

lerde normal olarak bulunmuştur. Mikst lenfosit kültür reaksiyonlarında da değişiklik tesbit edilmemiştir. Ayrıca allogeneik KİT'ndan farklı olarak T hücre deplesyonu yapılmamış olması nedeniyle engraftman daha hızlı olabilmekte ve tümorosidal etkinlik artmaktadır. Sonuçta hematopoietik rekonstitüsyonda olduğu gibi immun rekonstitüsyon da KİT'ndan daha çabuk ve stabil olarak elde edilmektedir (10).

### PERİFERİK HEMATOPOİETİK STEM HÜCRELERİNİN MALİGN HÜCRELERLE KONTAMİNASYON OLASILIĞI

PSHT'nda KİT'na oranla malign hücre nakli şansı nedir? Malign tümörlerde kemik iliği tutulumunu etkileyen en önemli faktör malignitenin evresi, bir diğeri ise tümörün biyolojik davranışdır. Örneğin testiküler ve ovarian kanserlerde evre ne olursa olsun kemik iliği tutulumuna rastlanmazken, düşük gradeli lenfomalarda ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde evre ne olursa olsun kemik iliği tutulumu olabilir. Bu nedenle transplantın şeklinin seçiminde tümör biyolojisi önemlidir.

Periferik kan ve kemik iliğinde bulunan malign hücreler arasındaki kalitatif ve kantitatif özellikler de önemlidir. Kantitatif açıdan KİT daha fazla potansiyel risk taşımaktadır. Burada önemli olan nokta transplante olan stem hücre/malign hücre oranıdır. Ayrıca harvest yapılan zamanın kemoterapi ile olan yakınlığı da önemlidir. Kalitatif özellikler ise tümörün cinsine göre değişmektedir. Hematojen yolla metastaz yapan tümörlerde periferde de malign hücreler bulunmaktadır.

Tüm bunların yanında lösemik hücreler kemoterapiye hematopoietik hücrelerden daha duyarlıdır, daha yavaş çoğalırlar. Bu nedenle kemoterapi sonrası erken toparlanma dönemlerinde malign kontaminasyon gözlenmemektedir (1). PSHT ile allogeneik KİT relaps oranları birbirine yakındır (2). Bu veride görülen relapslardan kontaminasyondan çok lösemik klonun eradike edilememesinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Örneğin AML'de erken remisyon döneminde harvest yapılması daha düşük oranlarda lösemik kontaminasyon içereceğinden, bu hastalarda PSHT ilk remisyonunda önerilmektedir. AML'li hastalarda hematopoietik rekonstitüsyonu sağlamak amacıyla gerekli olan CFU-GM sayısı non-AML'li hastalara göre daha yüksektir.

Tüm bu nedenler göz önüne alındığında bu malign hücrelerin nakli ile olabilecek rekürrens KİT'nda daha fazla potansiyel taşınmasına

rağmen kesin olarak ispatlanmış değildir. Buna karşın kemik iliği normal olan maligniteli kişilerin uzun süreli ilik kültürlerinde virülen tümör hücreleri elde edilmiştir. Ancak periferik kan kaynaklı stem hücreleri kemik iliğine göre daha az tümör hücresi içermesi nedeniyle avantajlıdır, buna rağmen sitotoksik hazırlama rejimleri ve sitokin infüzyonları hematopoitik rekonstitüsyonu bozduğu gibi klonojenik tümör hücrelerini de uyarabilmektedir. PSHT uygulanan vakalarda rastlanan erken relaps genellikle tümör kontaminasyonuna, geç relaps ise hastalık progresyonuna bağlıdır. Ayrıca tümörün daha önce belirlenen tutulum yerleri dışında nüks etmesi yine tümör kontaminasyonuna bağlıdır. Dolaşımda bulunan bu malign hücreler genellikle metastaz oluşturmazlar ve özellikle akciğerler tarafından tutularak ekstravaze edilirler. PSHT'nda periferik kanda tümör hücrelerinin olup olmadığı hücre kültürleri, sitogenetik ve morfolojik analizler kullanılarak anlaşılır. Daha detaylı incelemeler için ise polimeraz zincir reaksiyonundan yararlanılır.

### PSHT'nun KLİNİK KULLANIMI

PSHT'u klinikte gerek hematolojik malignitelere ve gerekse solid tümörlerde aplazi dönemini kısaltmak amacıyla uygulanmaktadır. Miyeloablative tedavi sonrası hematopoitik rekonstitüsyonun yeniden oluşturulmasındaki başarısı, çabukluğu ve stabilitesi nedeniyle üzerinde önemle durulan bir tedavi yaklaşımıdır. Burada amaç :

- 1 — Hematopoitik rekonstitüsyonun tam olması,
- 2 — Sağlanan bu hematopoitik rekonstitüsyonun devam ettirilmesi.

PSHT özellikle remisyonunda olan iyi performans statuslu hastalarda ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmelidir.

PSHT'nun diğer transplantasyonlara avantajları (8).

- 1 — Her yaşta uygulanabilmesi,
- 2 — Donör riskini azaltması : Genel anestezi, epidural veya lokal anestezi kullanmadan bunlara bağlı gelişebilecek pulmoner, kardiyak komplikasyonları önlemesi,
- 3 — İliak krestin kullanılmaması : Ovarian karsinoma veya Hodgkin Hastalığı gibi hastalıklarda pelvik radyoterapi uygulanması ve bu nedenle bu bölgenin harvest için uygun olmaması,

4 — Erken hematopoietik rekonstitüsyon sağlaması nedeniyle diğer transplantasyon tekniklerinde görülen prosedüre bağlı mortalite oranlarının ve komplikasyonlarının gözlenmemesi,

5 — İmmun rekonstitüsyonun daha çabuk ve stabil olarak elde edilmesi,

6 — KİT'nun diğer tekniklerine nazaran relatif olarak daha ucuz olması,

7 — Hospitalizasyon süresinin kısa olması,

8 — Kemik iliği tutulumu olan vakalarda da uygulanabilmesi.

Korbling ve ark. (11) 43 standart risk AML'li hasta grubunun 23'üne PSHT, 20'sine ise otolog KİT uygulamışlardır. Otolog KİT yapılan grupta ayrıca purging tekniği uygulanmıştır. PSHT yapılan grupta vücut ağırlığının kilogramı başına 10 kat daha fazla mononükleer hücre transfüzyonu yapılmıştır. Myeloid engraftman PSHT uygulanan grupta belirgin olarak daha kısa bulunurken, trombosit rekonstitüsyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. PSHT uygulanan grupta hospitalizasyon zamanı daha kısa olarak bulunmuştur. Otolog KİT uygulanan grupta 1 hasta prosedüre bağlı komplikasyon nedeniyle ölürken PSHT uygulanan grupta ölüm görülmemiştir. Otolog KİT uygulanan grupta sürvi daha iyi bulunurken istatistiki olarak anlamlı fark elde edilmemiştir. Bu çalışmada sonuç olarak PSHT hızlı hematopoietik rekonstitüsyon sağlaması, hospitalizasyon süresinin kısa olması ve harvest kolaylığı nedeniyle otolog KİT'na tercih edilmedir denmektedir.

Çoğunluğu lösemi olan 72 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise sadece 2 hastada hematopoietik rekonstitüsyon sağlanamamış, diğer hastalarda granülosit, trombosit, retikülosit engraftmanı sırasıyla 14., 13. ve 35. günlerde sağlanmıştır.

Yapılan başka bir çalışmada da 22 multipl hematolojik maligniteli hasta grubuna PSHT uygulanması sonrası 30 aylık sürvi olasılığı % 75 ve 24 ay remisyonda kalma oranı ise % 50 olarak bulunmuştur.

Kessinger ve ark. (8) ise 24 Hodgkin ve 16 non-Hodgkin lenfomalı toplam 40 hastaya çeşitli nedenlerden dolayı (Kemik iliği metastazi olması, pelvik radyoterapi uygulanmış olması, teknik yetersizlikler) otolog KİT yapılmaması nedeniyle PSHT uygulamışlardır. Bu hastalardan 23'ünde tam remisyon elde edilmiştir. 2 yıllık hastaliksız sürvi tüm hastalar için % 24, non-Hodgkin lenfomalı grup için % 49 olarak bulunmuştur. Hodgkin lenfoma grubu için ise bu oran 18 ay için % 15'dir. 2 yıllık yaşam ise non Hodgkin grubunda % 29, Hodgkin grubun-



da ise % 61'dir. Kemik iliği tutulumu olanlarda engraftman 5 gün daha geç olmuştur. Yaklaşık aynı özellikleri taşıyan 61 hastalık Hodgkin lenfomalı grupta otolog KİT sonrası 2 yıllık hastaliksız yaşam oranları Kessinger ve ark.'ın yaptığı çalışma ile aynı bulunmuştur.

Multiple Myeloma'da standart tedaviler ile % 60 cevap oranı elde edilir ve ortalama yaşam süresi 3 yıldır. Yüksek doz melphalan ile % 25 tam remisyon elde edilirken ortalama remisyon süresi 19 aydır. Hastaların büyük bir çoğunluğu allogeneik KİT için yaşları nedeniyle aday olamazlar. Bu nedenle bu hastalarda otolog KİT'na daha çok önem verilmektedir. %30 oranında plazmositoid hücreleri içeren kemik iliğinde engraftmanın başarılı olmadığı gösterilmiştir. Bu nedenlerden dolayı PSHT bu hastalar için bir tedavi alternatifidir. Yüksek tümör yükü göstergesi olan dolaşımda bulunan malign plazma hücreleri PSHT sonrası kaybolmaktadır. Özellikle intensif tedavi sonrası yapılan harvestlerde tümör hücrelerinin kontaminasyon olasılığı azalmaktadır. İntensif kemoterapi rejimleri olarak yüksek doz melphalan, yüksek doz sitozin arabinozid, CAVMPV en çok kullanılan ve etkinlikleri ispatlanmış kombinasyonlardır. Ayrıca multiple myelomada CFU-GM hücrelerinin sayıları üzerinde daha önce alınan kemoterapi rejimlerinin ve sayılarının etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Yukarıda sayılan hematolojik maligniteler dışında solid tümörlerde de (neuroblastoma, germ hücreli tümör, sarkoma v.s.) PSHT kullanılan tedavi yaklaşımları arasındadır (18).

## ÖZET

PSHT'u konvansiyonel tedavilerin etkili olmadığı malign ve non-malign birçok hematolojik hastalıklarda kullanılan bir tedavi yaklaşımıdır. Her yaşta uygulanabilmesi, donör riskinin az olması, erken hematolojik rekonstitüsyon sağlaması, immun rekonstitüsyonun çabuk ve stabil olması, relatif olarak ucuz bir tedavi seçeneği olması, hospitalizasyon süresinin kısa olması ve kemik iliği tutulumu olan vakalarda da uygulanabilmesi diğer transplantasyon şekillerine olan avantajlarıdır.

Anahtar kelimeler : periferik stem hücre, kemik iliği transplantasyonu

## SUMMARY

### Peripheral Blood Stem Cell Transplantation

Peripheral blood stem cell transplantation is a new therapeutic option in most of the malign and nonmalign hematological disorders. Appliability to all age groups, obtaining an early hematological recovery, achieving a prompt and stable immune reconstitution, being relatively cheap, having short hospitalization time and particularly its appliability in the cases of bone marrow involvement are its advantages when compared to other forms of transplantations.

Key words : peripheral stem cells, bone marrow transplantation

## KAYNAKLAR

1. Appelbaum FR Thomas ED : Treatment of acute leukemia in adults with chemoradiotherapy and bone marrow transplantation. *Cancer* 55 : 2203-2209, 1985.
2. Arlin ZA Fried J Clarkson BD et al : Therapeutic role of cell kinetics in acute leukemia. *Clin Haem* 7 : 339-362, 1978.
3. Espigado I Rodriguez JM Carmona M et al : Peripheral blood stem cell collection : Comparision of two protocols. *Bone Marrow Transplant* 5 (Suppl 1) : 32, 1990.
4. Goldman JM : Autogrefiting cryopreserved buffy coat cells for chronic granulocytic leukemia in transformation. *Exp Haem* 7 (Suppl 5) : 389-393, 1979.
5. Iacone A Dragani A Quagliette AM et al : Collection of blood derived hematopoietic stem cells with a CS 3000 blood cell separator. *Bone Marrow Transplant* 5 (Suppl 1) : 70, 1990.
6. Jones RJ Celano P Sharkis SJ et al : Two phases of engraftment established by serial bone marrow transplantation. *Blood* 73 (2) : 397-401, 1989.
7. Juttner CA To LB Haylock DN et al : Circulating autologous stem cells collected in very early remission from ANLL produce prompt but incomplete hematological reconstitution after high dose melphalan and supralethal chemoradiotherapy. *Br J Haem* 61 : 739-746, 1985.
8. Kessinger A Armitage JO Smith DM et al : High-dose therapy and autologous peripheral stem cell transplantation for patients with lymphoma. *Blood* 74 (4) : 1260-1265, 1989.
9. Kessinger A Schmit-Pokorny K Smith D et al : Cryopreservation and infusion of autologous peripheral stem cells. *Bone Marrow Transplant* 5 (Suppl 1) : 25-27, 1990.

10. Kiessel S Pezutto A Korbling M et al : Autologous peripheral blood stem cell transplantation. Analysis of autografted cells and lymphocyte recovery. *Transplant Proc* 21 (1) : 3084-3088, 1989.
11. Korbling M Haas R Knauf W et al : Therapeutic efficacy of autologous blood stem cell transplantation (ABSCT) : the role of cytotoxic/cytokine stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant* 5 (Suppl 1) : 39-40, 1990.
12. Reiffers J Bernard PH Marit G et al : Collection of blood derived hematopoietic stem cells and application for autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1 (Suppl 1) : 371-372, 1986.
13. Richman GM Weiner RS Yankee RA et al : Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood* 47 : 1031-1035, 1976.
14. Socinski MA Elias A Lowell S et al : Granulocyte-Macrophage colony stimulating factor expands the circulating hemapoietic progenitor cell compartment in man. *Lancet* 28 : 1194-1198, 1988.
15. Schultze W Richter E Matthes H et al : Processing and quality control of peripheral stem cell grafts. *Bone Marrow Transplant* 10 (Suppl 2) : 44, 1992.
16. Şardaş OS Uysal VA Koç H ve ark ; Konvansiyonel tedavilerin etkili olmadığı solid tümörlerde yüksek doz kemoterapi ile birlikte kryoprezerve otolog kemik iliği transplantasyonu. *Cer. Tıp Fak. Derg.* 20 : 441-448, 1989.
17. Şardaş OS Uysal VA Koç H İlhan O : Küçük hücreli akciğer kanserlerinde yüksek doz kemoterapi ve otolog kemik iliği transplantasyonu. *Ege Üniv. Tıp Fak. Dergisi* 28 (4) : 1763-1772, 1989.
18. Proceedings of the Symposium on high Dose Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Solid Tumors. May 4-6, 1992, Berlin Germany, *Bone Marrow Transp* 10 (Suppl 2) : 1-62, 1992.

## THALASSEMİA'DA KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU

Duran Canatan\*

Ayten Arcasoy\*

Thalassemia tedavisinde son yıllardaki önemli gelişmeler olmuş ve prognoz büyük ölçüde değişmiştir. 1960'lı yıllarda hipoksiyi önlemek için kan transfüzyonu, 1970'li yıllarda şelasyon tedavisi ile demir yükü azaltılmaya çalışılmıştır. 1980'li yıllarda ise kemik iliği transplantasyonu (KİT) gündeme gelmiş ve thalassemiada uygulama alanına girmiştir, 1990'lı yıllarda gen transferi ile hastalığı tamamen eradike etmek amaçlanmış ve çalışmalar başlamıştır (23).

KİT konusuna girmeden önce halen thalassemiada uygulanan tedavilerden kısaca bahsetmek yararlı olur kanısındayız.

### 1. TRANSFÜZYON TEDAVİSİ :

Thalassemiada modern transfüzyon tedavisinin amacı, Hb : 11.5 gr/dl., Hct : % 34 üzerinde tutarak fiziksel ve yaşam kalitesi açısından hastayı rahatlatmaktır. Transfüzyon, (konsantre eritrosit) 2-3 hafta ara ile 10-15 ml/kg/saat (3 ml/kg/saat) olacak şekilde verilmelidir (8,25).

### 2. ŞELASYON TEDAVİSİ :

Kan transfüzyonuna bağımlı thalassemia majorda mortalite ve morbiditenin primer sebebi demir yüklenmesidir. Bugün şelasyon tedavisinde uygulanan desferrioxamine (DFO), ferritin düzeyi 1000 ng/ml üzerinde ise veya genellikle 3-4 yaşında başlanır. DFO 40-60 mg/kg 8-10 saat subkutan, haftada 5-7 gün arasında uygulanır (8,25).

Yüksek Doz DFO tedavisi : 1. Yeterli şelasyon tedavisi görmemiş serum ferritin düzeyi 5000 ng/dl üzerinde olan hastalara, 2. Subkutan tedaviye uyum göstermeyen daha büyük hastalara, 3. Önceden kalb rahatsızlığı olup demir kardiyomyopatisi eklenen hastalara, 4. Demire bağlı progressiv organ disfonksiyonu olan hastalara uygulanır.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji

Venöz kataterle veya subkutan pompa ile 15 ml/kg/saat, 10-12 saat gidecek şekilde toplam 6-12 gr/gün DFO verilir (5). Yüksek doz DFO tedavisinin özellikle görme ve işitme fonksiyonu üzerine yan etkileri dikkatli izlenmelidir (16). Parenteral şelatörlerin pahalı ve uygulama zorluğundan dolayı son yıllarda oral şelatörlerle denemeler artmıştır, çok sayıda şelatörlerle invitro ve invivo testler yapılmıştır. En umut verende alfa-ketohydroxypridin'lerdir, 70 üzerinde türü olan bu grubtan toksik etkisi en az olan L1 dir (16).

### 3. SPLENEKTOMİ :

Eğer hastada yıllık kan tüketimi, konsantre kan olarak Hb : 8.5-9 gr/dl tutulduğunda 80-90 ml/kg/yıl veya Hb : 10-11 gr/dl tutulduğunda 190-200 ml/kg/yıl olur veya kan tüketimi bir önceki yılın 1.5 katını geçerse veya hipersplenizm bulguları varsa endikedir (12).

### 4. HbF YAPIMI :

DNA metilasyonunu değiştiren ilaçlarla HbA yerine HbF yapımı ve böylece transüzyon gereksinimi azaltma ve yaşam kalitesini düzeltme amacı ile kullanılan hidroksiüre, azaçtadine ve insülin gibi ilaçların toksik etkisi yanında HbF yüksekliğide sabit kalmadığından henüz araştırma aşamasındadır (4).

### 5. GEN TRANSFERİ :

Thalassemia majorda gen transferi ile tedavi umudu heyecan vericidir. Bununla beraber gen transferinde gen ekspresyonunu ve sürdürmedeki büyük sorunlara, yüksek doz sitotoksik tedavinin komplikasyonlarına rağmen denemeler devam etmektedir (11).

Thalassemiada KİT'na konusuna geçmeden önce insan doku antijenleri (HLA) sistemi, KİT'te donör seçimi, endikasyonları, tekniği ve komplikasyonları hakkında genel bilgi vermek yararlı olacaktır.

### İNSAN DOKU ANTİJENLERİ : (HLA)

HLA antijenleri hücre yüzey molekülleridir, gen haritasında 6. kromozom p12 pozisyonunda şifrelenmiştir. HLA sistem genleri Class I, Class II ve Class III genleri olarak 3 farklı yerde kümelenmiştir. Class I ve Class II genleri yapı, zincir ve fonksiyon bakımından birbirine benzer. Class III genleri ise C2, faktör B, C4A ve C4B gibi kompleman komponentlerine, 21-Hidroksilaz enzimine, tümör nekrozis faktör A ve B ye şifrelenmiştir. Her ne kadar immün sistemde rolü varsa da esas transplantasyon antijeni olarak görev yapmaz (7,13).

### KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU :

KİT'nu, hematopoezin olmadığı veya defektif olduğu, akiz ya da kongenital hastalıklarda normal ana hücre fonksiyonunu geri getirmek amacıyla yapılır.

KİT çalışmaları deneysel olarak 1967 de genetik hemapoietik hastalıklı hayvanlarda Steinmüller ve arkadaşları tarafından başlatılmıştır. İnsanlarda ilk başarılı KİT 1968 yılında ağır kombine immün yetmezlik sendromlu bir hastada yapıldı, hasta halen yaşamaktadır. Bu hastalar transplantasyon öncesi immünsupresiyon gerekmediği için ideal olgulardır. 1980 lerde HLA idantik kemik iliği kullanarak komplike olmayan ağır aplastik anemili hastalarda uzun süreli yaşam ve 23 hastada tam iyileşme sağlanmıştır. Aplastik anemide kemik iliğinde boş alan yaratmak gereksinimi olmadığından yeterli immünsupresiyon ilk hedeftir. Thalassemiada ilk başarılı KİT uygulaması 1981 yılında Thomas tarafından yapılmıştır (14).

### KİT'DA DONÖR SEÇİMİ :

Uygun vericiler tercih sırasına göre ve bulunma şansına göre Tablo I de özetlenmiştir.

Tablo I : Allojenik Kemik İliği Transplantasyonunda Donör Seçimi

Donör Tipi	Bulunma Olasılığı
1. Genotipik HLA idantik kardeşler	% 30
2. Fenotipik HLA idantik yakınlar	% 1-8
3. A, B veya D dokusu uymayan yakınlar	% 10
4. Fenotipik HLA uygun yakın olmayan kişiler	% 10
5. 1 HLA Antijeni farklı yakın olmayan kişiler	% 20
6. 2 HLA Antijeni farklı yakınlar	% 30
7. 3 HLA Antijeni farklı yakınlar	% 100

İlk 3 kategoride olanlar tercih edilir. Fenotipik olarak HLA idantik veya 1 HLA dokusu uymayan (A,B veyaD) yakınları olan hastalarda sonuç genotipik olarak idantik kardeşlerden Kİ alanlarla aynıydı. Yaklaşık olarak hastaların % 50 sinde 1-3 kategoriye uyan vericiler bulunmuştur (3,14,21).

**A. KİT TEDAVİSİNİN UYGULANDIĞI HASTALIKLAR :**  
(Tablo II)

**B. HAZIRLAMA REJİMLERİ :**

- I. Kemoterapik ajanlar : 1. Busulfan (BU)  
2. Cyclophosphamide (CY)  
3. BCNU  
4. Cytosine-arabinside (ARA-C)  
5. VP-16

En sık BU+CY kombinasyonu tercih edilir.

- II. Total vücut ışınlaması  
III. Total lenf nodu ışınlaması

**C. KORUYUCU TEDAVİ :**

- I. a. Cyclosporine (CSA)  
b. Cyclophosphamide  
c. Methotrexate (MTX)  
d. Desferrioxamine (DFO)  
e. Kortikosteroid  
f. Anti timosit globulin  
g. Anti-T cell monoklonal antikorlar
- II. a. Pozitif basınçlı odalar  
b. Non absorbe antibiyotikler  
c. Düşük bakterili diyet
- III. Sistemik tedavi  
a. Piperacillin + Amikasin  
b. TM+SMX  
c. Amhotericin B  
d. İmmunglobulin  
e. Acylovir  
f. Transplantasyon sonrası tüm kanlar 30 Gy ısın ile ışınlanır.

**TEKNİK :**

- A. Allogenic : HLA uygun kardeş veya yakınlardan,  
B. Singeneik : HLA aynı tek yumurta ikizinden,  
C. Otolog : Kendi kemik iliği alınarak yapılır.

Vericiden Kemik iliği krista iliakadan yapılan aspirasyonlarla elde ediliyor, ilik filtre edildikten sonra intravenöz olarak 10 cc/kg verilir. Verilen iliğin dokular tarafından tutulması 3-5 hafta sürer, 1-2 haftada çekirdekli eritrositler, 2-3 haftada granülositler, en son

Tablo II : KİT Tedavisinin Uygulandığı Hastalıklar

- 
- I. NEOPLASTİK HASTALIKLAR :
- a. Akut lenfoblastik lösemi
  - b. Akut myeloblastik lösemi
  - c. Kronik myelositik lösemi
  - d. Myelodisplastik sendrom
  - e. Hodgkin Hastalığı ve Hodgkin dışı malign lenfoma
  - f. Nöroblastoma
  - g. Multiple myeloma
- II. MALİGN OLMAYAN HEMATOLOJİK HASTALIKLAR :
- a. Ağır aplastik anemi
  - b. Fanconi anemisi
  - c. Thalassemia major
  - d. Kronik granülomatöz hastalık
  - e. Konjenital hipoplastik anemi
  - f. Pure red cell aplazi
- III. GENETİK HASTALIKLAR :
- a. Osteopetrozis
  - b. Mukopolisakkaridozlar
  - c. Lesch-Nyhan sendromu
  - d. Ağır kombine immün yetmezlik
  - e. Wiskott-Aldrich sendromu
- 

trombositler periferde görülür. Aşılamanın en önemli hücreleri lenfositler 2 haftada periferde görülür. 1 - 3 ayda normal değerlerine ulaşır ve sonunda doku makrofajları donör orijinli hale gelir, 1 - 3 ay içinde de kromozom analizi saptanır.

#### ENGRAFTMENT (AŞILAMANIN) SAPTANMASI :

1. Alıcı ve verici zıt sexte ise interlökin 2 ve fitohemaglutinin ile uyarılmış kanda sitogenetik çalışmalar ve globin zincir sentezi,
2. Uyarılmamış Kİ'nin, sitogenetik analizi ve globin zincir sentezi ile tesbit edilir (3,14,21).

#### KİT KOMPLİKASYONLARI :

##### I. ERKEN KOMPLİKASYONLAR : (Tablo III).

1. GRAFT REJEKSİYON : Rejeksiyon oluşunu azaltan faktörleri
  - a. Alıcı yaşının küçük olması
  - b. Transplantasyon öncesi az transfüzyon verilmesi
  - c. Alıcı ve vericinin aynı cinsiyette olması
  - d. Major ve



minor kan grublarının uygunluğu e. Karaciğerin etkilenmemesi f. Splenektomi yapılmış olması g. HLA ve MLC testlerinin uygunluğu h. Hücre dozunun yeterli verilmesi i. Proflakside uygulanan rejim çok önemlidir. İtalya'dan Galimbretti ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yalnız methotrexate (MTX) alan 51 hastanın % 23'ü, yalnız siklosporin (CSA) alan 132 hastanın % 6'sı, MTX+CSA alan 22 hastanın % 9'u rejeksiyon göstermiştir (21).

Tablo III : KİT Erken Komplikasyonları

---

**ERKEN KOMPLİKASYONLARI :**

1. Donör komplikasyonları
  2. Rejime bağlı toksisite :  
Mucositis, Cystitis, Renal, Nörolojik
  3. Hepatik vena oklusiv hastalık
  4. Graft rejeksiyon
  5. İnfeksiyon
  6. İnterstitiel pnömoni
  7. İmmün yetmezlik
  8. Akut graft versus hastalığı
- 

**2. AKUT GRAFT VERSUS HOST HASTALIĞI (GVHH) :**

Akut GVHH 20 - 100 gün arasında, kronik GVHH 100 - 400 gün arasında görülür. Oluşumunda önemli faktörler :

- a. Alıcı ve verici arasındaki doku uygunluk farkları
- b. Alıcının immün yetmezliği
- c. Duyarlanmış verici hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonu

Karaciğer, deri, gastrointestinal sistem, lenf, endokrin organlar ve bronşial sistem tutulur. Karaciğer harabiyeti en önemli olanıdır. Karaciğerde kolestatik tipte sarılık, deride diffüz eritematöz raştan toksik epidermal nekrolizis sendromuna kadar değişen tablo, gastrointestinal sistemde bulantı, kusma, ishal görülür. Bulgular Seattle gurubu tarafından 0 - 1 : Hafif, 2 : İlimli, 3 - 4 : Ağır GVHH olarak tanımlanmıştır (21,26).

**3. ERKEN FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR :**

En önemli sorun hazırlama esnasında ve transplantasyon sonrası 3 - 4 haftada granülositopenidir. Ayrıca kemoradyasyon ile koruyucu bariyerlerin bozulması fırsatçı mikroorganizmalar için tam bir ortam-

dır. KİT yapılan hastalarda bakteriyel, viral ve fungal enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (21,26).

## II. GEÇ KOMPLİKASYONLAR (Tablo IV)

Nedenleri şunlardır :

- a. Transplanta bağlı
- b. Kemoterapiye bağlı
- c. Orijinal hastalığa bağlı

1. KR. GVHH : Sıklığı 15 yaş altında % 11 iken, 15 yaş üstünde % 22 dir. Çoğu serilerde HLA idantik KİT dan 150 gün sonra sıklık % 25 - 50 dir. Kr. GVHH progressiv klinik kolestasis ve multisistemik tutulum ile karakterizedir. En önemli bulgular Sicca sendromu, deri pigmentasyonu, Lichen planus, Raynaud fenomeni ve kalsinozistir. Klinik ve immünolojik bulgular otoimmün hastalıklara benzerlik gösterir. Hepatik tutulum sıktır, biopsi ile safra kanal harabiyeti, lenfosit infiltrasyonu ve endotelitis gösterilerek GVHH kesin tanısı konulabilir.

Tablo IV : KİT Geç Komplikasyonları

- 
1. Rejime bağlı toksisite  
Gonadal disfonksiyon  
Endokrin disfonksiyon  
Büyüme ve gelişme  
Katarakt  
Nörolojik
  2. İmmün yetmezlik
  3. İnfeksiyon
  4. Kr. graft versus host hastalığı
  5. Sekonder malignansiler
- 

2. GEÇ ENFEKSİYONLAR : Bakteriyel, fungal, viral olabliir.
3. KARACİĞER : En çok etkilenen organdır, nedenleri :
  - a. Pretransplant karaciğer hastalığı b. Veno okluziv hastalık c. GVHH d. Enfeksiyonlar; CMV, EBV, Hepatit virusları, herpes, adenovirus.
4. AKCİĞER : İnterstitiel pnömoni, restriktif ve obstruktif akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans

5. GÖZ : Nazolakrimal kanal tıkanıklığı, lakrimal bez genişlemesi ve katarakt
6. AĞIZ VE DİŞ : Diş gecikmesi ve oral Sicca sendromu
7. ENDOKRİN : Tiroid : Fonksiyon bozukluğu, neoplasmlar, asemptomatik hipotiroidi, Adrenal gland yetersizliği, büyüme hormon eksikliği ,seksüel gelişmede gecikme ve infertilite
8. ÜROGENİTAL SİSTEM : Hemorajik sistit, radyasyon nefriti, nefrotik sendrom
9. NÖROLOJİ : İnflamatuvar ve demyelinize nöropati, lökoansefalopati
10. KEMİK İLİĞİ : Eritroid hipoplazi veya aplazi, trombositopeni, nötropeni
11. OTOİMMÜN BOZUKLUKLARI : KİT sonrası romatoid faktör, antinükleer, antidüzkas, antimitokondrial ve diğer trombositopeni, nötropeni ve anemi görülür.
1. SEKONDER MALİGNANSİLER : 2 ay - 4 yıl sonra, verici hücre tipinde yineleyen lösemi, lenfoproliferatif bozukluklar ve solid tümörler gelişir.

#### **THALASSEMİADA KEMİK İLİĞİ TRANSPLANTASYONU :**

KİT için talassemiada ideal aday; major tipi hastalığı olan, transfüzyon almamış veya en az taransfüzyon alan, HLA idantik kardeşi olan, 5 yaşından küçük hastalardır.

İlk KİT 1931 de Thomas ve arkadaşları tarafından Seattle de yapıldı, en geniş seri ise Lucarelli ve arkadaşlarına aittir.

İlk KİT 2.12.1981 de Seattle'de 16 aylık erkek İtalyan çocuğa, 16 yaşındaki ablasından alınan ilik ile yapıldı. Sonuç; KİT öncesi ve sonrası HbF : % 34 ve % 12, alfa/non alfa oranı : 2.7 ve 1.2 dir. Sitogenetik çalışmalarda Y kromatinli mononükleer hücreler periferde 1 ay sonra % 86.3, 3 ay sonra % 8, kemik iliğin de ise 1 yıl sonra % 1 bulundu. Hasta halen transfüzyonsuz ve gelişimi normal olarak yaşamaktadır (27).

Lucarelli ve arkadaşlarının (18) 1983-1988 tarihleri arasında gerçekleştirdikleri 1-15 yaş arası (ort. : 7.8 yıl) 222 hastanın 212 sinde genotipik HLA idantik kardeş, 10 unda fenotipik HLA ebeveyni verici

olarak kullandılar. Hazırlama rejimi olarak BU+CY, GVHH profilaksisinde 5 farklı rejim uygulandı. Sonuçta; % 82 yaşam, % 75 hastaliksız yaşam, % 13 rejeksiyon gözlendi. Akut GVHH yönünden 199 hastanın % 73'ü grade I, % 12'si II, % 15'i III-IV olarak değerlendirildi. Kr. GVHH yönünden 168 hastanın % 13'ü hafif, % 6'sı orta ve % 1'i ağır hastalık geçirdi, 222 hastanın % 15.7'si öldü.

1985 ten sonra hastalar, şelasyon durumu, hepatomegali, splenomegali, karaciğer biopsisinde portal fibrozis, Kr. agresiv hepatit, Kr. persistent hepatit, hemosiderozis durumu, karaciğerde demir birikimine göre yaşam, hastaliksız yaşam ve rejeksiyon durumu değerlendirildi. Yaşam ve hastaliksız yaşamı etkileyen faktörler; zayıf şelasyon, hepatomegali, portal fibrozistir. Rejeksiyonu etkileyen faktörler ise; hepatomegali Kr. agresiv hepatit ve splenomegalidir.

1985-1988 arası 116 hasta portal fibrozis ve hepatomegali gibi 2 önemli faktöre göre 3 sınıfa ayrıldı.

17 hasta sınıflandırılmadı.

39 hasta Class I : Portal fibrozis ve hepatomegali yok.

36 hasta Class II : Portal fibrozis veya hepatomegali var.

24 hasta Class III : Portal fibrozis ve hepatomegali var.

3 Yıllık yaşam, hastaliksız yaşam, rejeksiyon ve ölüm yönünden 3 sınıfı değerlendirilmesi şöyleydi.

	3 Yıllık Yaşam (%)	Hastaliksız Yaşam (%)	Rejeksiyon (%)	Ölüm (%)
Class I	94	94	0	5.1
Class II	80	77	9	19.5
Class III	61	53	16	37.5

Lucarelli ve arkadaşlarının 350 thalassemia hastaya ulaştıkları çalışmalarında yaşam : % 82, hastaliksız yaşam : % 73, rejeksiyon oranları ise % 12 dir. Bu çalışmalarını sonucunda portal fibrozisin hepatomegalinin ve düzenli desferal tedavisinin KİT de önemli kriterler olduğunu tekrar vurguladılar (19). Son yayınlarında 400 thalassemia KİT yaptıklarını ve hastaliksız yaşamın Class I, II ve III de sırayla % 94, % 83 ve % 52 olduğunu yayınladılar (20).

9 Ülkenin 14 KİT ekibinin uluslararası kayıtlarına göre 139 hastada KİT uygulandı. Yaşam ortalaması 5.8 yıl, hazırlama rejimi : BU+CY, profilakside 4 farklı rejim uygulandı. Sonuçta; % 26 ölüm, % 21.5 rejeksiyon, % 52.5 başarı kayıt edildi (1).

İtalya'da Paolo Di Bartolomeo ve arkadaşlarının 33 hastalık serisinde hazırlama rejimi BU+CY, proflakside 15 hastaya CSA, 15 hastaya CSA+MTX verildi. Sonuçta % 6 ölüm, % 6 talassemiye dönüş ve % 88 başarılı sonuç elde edildi (2).

İngiltere'den Jones ve arkadaşları yaş ortalaması 4 yıl olan 16 hastaya KİT uygulandı. Hazırlama rejimi : BU+CY, proflaksi rejimi : CSA+MTX tı. Sonuçta % 37.5 ölüm, % 6 rejeksiyon ve % 56 iyileşme kayıt ettiler (15).

Fransa'dan Frappaz ve arkadaşları yaş ortalaması 6.8 yıl olan 17 hastaya 5 farklı hazırlama rejimi, 2 farklı profalksi rejimi uyguladılar. Sonuçta % 17.6 ölüm, % 23.5 talassemiye dönüş, % 58.9 iyileşme kayıt ettiler (9).

İsrail'den Reuven ve arkadaşları 11 hastalık serilerinde 2 farklı hazırlama rejiminde T hücre depleksiyonu, proflakside 3 farklı rejim uygulayarak % 18.1 ölüm ve % 81.9 başarı elde ettiler (24).

Çin'den Kai-Hsin Lin ve arkadaşları ise yaş ortalaması 6 yıl olan 14 hastaya hazırlama rejiminde BU+CY+TVI, proflakside CSA+MTX verdiler. Sonuçları, ölüm % 35.7, thlassemiye dönüş % 21.4 başarı % 42,9 dur (17).

Dünyada Aralık 1989 tarihine kadar 522 talassemili hastaya KİT yapıldı, ölüm : % 18.9, talassemiye dönüş : % 12.7, Kr. GVHH : % 13.6, hastaliksiz yaşam : % 64.8 dir. Bunlardan 478'i Avrupa'da yapıldı, hastaliksiz yaşam : % 68, talassemiye dönüş : % 13, ölüm : % 19'dur (28). Sonuçlar Tablo V de özetlendi.

Tablo V : KİT Toplu Sonuçları

Yer	Ekip	Hasta (n)	Ölüm (%)	Rejeksiyon (%)	İyileşme (%)
İTALYA	Lucarelli	222	15.7	13	72.3
İTALYA	Bartelemeo	33	6	6	88
9 ÜLKE	14 Ekip	139	26	21.5	52.5
İNGİLTERE	Jones	16	37.5	6	56
FRANSA	Frappaz	17	17.6	23.5	58.9
İSRAİL	Reuven	11	18.1	—	81.9
ÇİN	Kai-Hsin-Lin	14	35.7	21.4	42.9
DÜNYA	Aralık 1989	522	18.9	12.7	64.8
AVRUPA	Aralık 1989	478	19	13	68

Sonuç olarak talassemide; tedavi seçimi bakımından, A — Konvansiyonel (transfüzyon+şelasyon) tedavimi, B — KİT mu tartışmaları sürüyor.

A — Konvansiyonel tedavinin sorunları :

1. Yaşam süresi (183 hasta serisinde)
  - a. 20 yıllık yaşam : % 60
  - b. 20 yıllık komplikasyonsuz yaşam : % 40
2. Bozulmuş yaşam kalitesi
3. Tedaviye uyumsuzluk
4. Demir ve şelasyon toksisitesi
5. Transfüzyon reaksiyonları
6. Transfüzyon komplikasyonları
7. Bir çok yıllar biriken pahalı maliyet

B — KİT sorunları :

1. Yaşam süresi (350 hasta serisinde)
  - a. 3 yıllık yaşam : % 82
  - b. 3 yıllık hastalısız yaşam : % 73
2. Uzun süreli bakım
3. Uygun verici bulma
4. Kemoradyasyon toksisitesi
5. Rejeksiyon sıklığı
6. Graft Versus Host hastalığı
7. Bir defada olan pahalı maliyet

Her iki tedavinin yarar, riski ve maliyeti ayrıntılı olarak ailelere anlatılmalıdır. KİT da; Class I hastalarda (hepatomegali ve portal fibrozisi olmayan) başarı oranı % 95 dir ve hekimler önermelidir. Class II hastalarda (portal fibrozis veya hepatomegalisi olan) başarı şansı % 80 dir, bu durumda karar ailelere bırakılmalıdır. Class III hastalarda (portal fibrozis ve hepatomegalisi olan) başarı % 50, yaşayanların % 50 sinde de Kr. GVHH komplikasyonları ortaya çıktığından KİT önerilmemelidir (20,28).

## ÖZET

Bu yazıda thalassemia tedavisinde son gelişmeler, KİT tekniği, endikasyonları, komplikasyonları hakkında bilgiler verildi. Son yıllarda thalassemiye KİT yapan merkezlerin sonuçları gözden geçirildi. Aralık 1989'a kadar yapılan 522 KİT'da iyileşme % 64.8, rejeksiyon % 12.7 ve ölüm % 18.9'dur. Class I, II ve III hastalarda KİT başarı oranı sırasıyla % 95, % 80 ve % 50 dir.

Anahtar Kelime : Thalassemia, Kemik iliği transplantasyonu.

## SUMMARY

### Bone Marrow Transplantation in Thalassemia Major

In this article, it was reviewed recent advanced of thalassemia therapy and bone marrow transplantation (BMT). In recent years, the registries of BMT of thalassemia in the world was outlined. Until December 1989 the results of 522 BMT were followed; death rate was 18.9 %, rejection followed by return of thalassemia in 12.7 % and 64.8 % of the patients were cured of disease. The rate of success of BMT in Class I, II and III of patients with thalassemia major were 95 %, 80 % and 50 % respectively.

Key Words : Thalassemia, Bone marrow transplantation.

## KAYNAKLAR

1. Barrett AJ et al : Bone marrow transplantation for thalassemia. a preliminary report from the international bone marrow transplant registry. in : Buckner C.D. Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy. 1989, Alan R. Liss. Inc. p : 173-185.
2. Bartolomeo P et al : Bone marrow transplantation for thalassemia in Pescara, in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia, 1989. Alan R. Liss. Inc p : 193-199.
3. Buckner C.D. Senders JE : Bone marrow transplantation in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy. 1989, Alan R. Liss. Inc. p : 317-323.
4. Cappelini MD Sampietro M Feo TM Fiorelli G : Hemoglobin switching in vivo. Thalassemia Today, Milano, 1987. p : 105-111.

5. Cohen A Mizanin J and Schwartz E : High dose intravenous chelation therapy with deferoxamine, in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G : Advances and controversies in thalassemia therapy. 1989, Alan R. Liss. Inc. p : 125-131.
6. Deeg HJ : Delayed complications and long term effects after bone marrow transplantation. Hematol. Oncol. Clin. Am. 4 (3) : 641-657, 1990.
7. Dorak MT Yeğın O : İnsan Doku Antijenleri, Doğa-Tr. J. Med. Sci. 14 : 686-702, 1990.
8. Fosburg MT and Nathan DG : Treatment of cooley anemia Blood. 76 (3) : 435-444, 1990.
9. Frappaz D Gluckman E et al : Bone marrow transplantation for thalassemia. The French experience, in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy, 1989, Alan R. Liss. Inc. p : 207-216.
10. Freedman MH Bentur Y Koren G : Biological and toxic properties of deferoxamine. in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy. 1989, Alan R. Liss. Inc. 115-124.
11. Gale RP : Prospects for correction of thalassemia by genetic engineering, in Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy, 1989, Alan R. Liss. Inc. p : 141-159.
12. Girot R : Splenectomy in B-thalassemia. in : Sirchia G. and Zanella G : Thalassemia Today, Milano, 1987, p : 99-104.
13. Hansen JA et al : The HLA system in clinical marrow transplantation. Hematol. Oncol. Clin. Am. 4 (3) : 507-515, 1990.
14. Horowitz MM Bortin MM Gale RP : Allogenic Kemik iliği Transplantasyonu, Doğa-Tr. J. Med. Sci. 14 : 513-541, 1990.
15. Jones KH et al : Bone marrow transplantation for thalassemia : Westminster Children's hospital and United kingdom experience. in : Buckner C.D. Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy. 1989, Alan R. Liss. Inc. p : 201-205.
16. Kontoghiorghes GJ Bartlett AN Hoffbrand AV : Prospects for effective oral iron chelation therapy in man with 1,2 dimethyl-3 hydroxyprid-4 -one and other alfa-ketohydroxypyridines. in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy. 1989, Alan R. Liss. Inc. p : 107-114.
17. Lin KH and Lin KS : Allogenic bone marrow transplantation for thalassemia in Taiwan : factors associated with graft failure. Am. J. Ped. Hematol. Oncol. 11 (4), 417-423, 1989.
18. Lucarelli G et al : Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. N. Engl. J. Med., 322 : 417-421, 1990.



19. Lucarelli G et al ; Bone marrow transplantation Sixth Cooley's anemia symposium. Ann. New York Academy of sciences. 612 : 593, 1990.
20. Lucarelli G et al : NeW approach for bone marrow transplantation in thalassemia 17th Annual Meeting of the EBMT 7th Meeting of the Nurses Group. January 27-31 1991, Cortina d'Ampezzo, Italy. No : 115.
21. Meyers JD Bowden RA and Counts GW : Infectious complication of marrow transplant risk factors for infection. in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy, 1989, Alan R. Liss. Inc. p : 325-330.
22. Peter HH ; Recent developments in field of iron chelators. in : Sirchia G. and Zanella G. : *Thalassemia Today* Milano, 1987, p : 135-139.
23. Piomelli S : Cooley's anemia management : 25 years of progress, in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G : Advances and controversies in thalassemia therapy. 1989. Alan R. Liss. Inc. p : 23-26.
24. Reuven O., Naparstek E et al : Bone marrow transplantation with T-cell depleted allografts for the treatment of severe beta-thalassemia major, in : Buckner C.D., Gale R.P., Lucarelli G. : Advances and controversies in thalassemia therapy. 1989, Alan R. liss. Inc. p : 217-222.
25. Sirchia G and Zanelli G : A short guide to the management of thalassemia. 2. nd Mediterranean Meeting on Thalassemia. *Thalassemia today*. Milano, 1987, p : 635-638.
26. Sullivan KM : Complications of bone marrow transplantation, in : Hoffman et al : *Hematology basic principles and practice*. Churchill Livingstone Inc. 1991, p : 242-249.
27. Thomas ED Buckner CD Sanders JE : Marrow transplantation for thalassemia, *Lancet*, 31 : 227-229, 1982.
28. Wonkee B : Thalassemia and BMT. 1. Thalassemia sempozyumu 3-5 Mayıs 1991. Adana. Türkiye. (personel communications).

**MALİGN HASTALIKLARDA KEMİK  
İLİĞİNDE SİTOGENETİK ÇALIŞMALAR :**  
**Özgün Kromozomal Bozuklukların Tanısal ve Prognostik Değeri**

**Gönül Oğur\*\***

**Chantal De Busscher\***

**Alina Ferster\***

**Esther Vamos\***

Modern kanser sitogenetiğinin verilerine göre, tümör hücrelerindeki kromozomal değişiklikler genom boyunca dengesiz olarak dağılmış durumdadırlar. Farklı neoplazmlarda farklı kromozomlar, farklı kırılma bölgeleri ve farklı bantlar etkilenmektedir (3,4,11,14,15). Neoplasiler içinde özgün karyotipik değişiklikler açısından en iyi incelenen grup, lösemilerdir. Halen varolan materyalin % 87 sini hematolojik bozukluklar, kalan % 13 ünü ise solid tümörler oluşturmaktadır (9).

Özgün kromozomal değişiklikler, malign hematolojik bozukluğu olduğu düşünülen hastalarda tanı koydurucu, prognozu tayin edici ve tedaviye yanıtı önceden saptayıcı nitelikte olabilmektedir. Bugün artık pek çok gelişmiş kanser araştırma merkezinde, özellikle lösemilerde, hastalığın tanı evresinde, remisyon ve rölapsın değerlendirilmesinde sitogenetik inceleme yapılmaksızın kesin yorumlara gidilmemektedir (4,6,7,9).

Klinik öneminin yanısıra kromozom çalışmaları, malign olayların biyolojik özelliklerinin anlaşılmasında da yararlı bilgiler sağlar. Son çalışmalar «onkogen»lerin, kromozomların kırılma noktalarına lokalize olduğunu göstermektedir (1,4,11,14,17). Kromozomlarda kırılmalar sonucu ortaya çıkan yeni yapılar, kırılma noktalarına lokalize bu genlerin regülasyonunu etkilemekte, fonksiyonunun değişmesine yol açmakta, böylece neoplastik transformasyonun oluşmasında önemli rol oynamaktadır.

---

\* U.L.B. Hopital Universitaire Brugmann et Hopital Universitaire Des Enfants  
Reine Fabiola, Bruxelles

\*\* İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Kanser Genetiği Bilim Dalı,  
Çapa-İstanbul

Lösemide kromozomal değişikliklerle ilgili uluslararası son toplandırlar, özgün anomaliler ile birlikte olan bir seri hematolojik hastalığı belirlemiştir (Tablo - I). Araştırmacıların olduğu kadar, klinik hematolog ve onkologların da, bu grup içinde, hiç olmazsa en sık görülen değişikliklerden haberdar olmaları gereklidir. Sitogenetikçiler ise daha güvenilir sonuç verebilmek açısından bu verileri iyi izlemek durumundadırlar (9).

Tablo I : ANLL FAB Alt Gruplarında Kromozom Anomalileri

FAB	Sitogenetik Bozukluk	Sıklık
M1	—7	17
	+8	13
	del (5q)	10
	—5	9
	t (9; 22)	9
M2	t (8; 21)	38
	—7	11
	+8	11
M3	del (5q)	9
	t (15; 17)	92
M4	inv, del, t (16)	26
	+8	15
	—7	11
M5	del, t (11q)	30
	+8	26
M6 a	—7	26
	+8	14
	del (5q)	14
	—5	11

Çalışmamızda 12 lösemi, iki nöroblastoma, bir akciğer kanseri tanısı alan ve beş lösemi ve beş myelodisplastik sendrom şüphesi olan toplam 25 olguda, kemik iliğinden «direkt yöntem» ve «yüksek rezolüsyon» yöntemi ile kromozom analizleri gerçekleştirilmiş ve sonuçları değerlendirilmiştir. Benzer çalışmaların son derece ender olduğu ülkemizde, bu çalışma ile, lösemilerde özgün kromozomal bozuklukların tanısall ve prognostik değeriinin, klinisyenler ve sitogenetik uzmanlarınca benimsenmesi ve ilgili laboratuvar tekniklerinin rutinleşmesine yardımcı olabilmek amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışma, Brüksel Özgürlük Üniversitesi (U.L.B.), Brugmann Üniversitesi Hastanesi Sitogenetik Laboratuvarına, kemik iliği kromozom analizi için gönderilen 25 olgu üzerinde yürütülmüştür. 22 sini malign hematolojik bozukluğun oluşturduğu bu grupta, 3 solid tümör olgusu da, kemik iliği tutulumu düşünüldüğü için çalışmaya alınmıştır. Olguların tanıları, olgu sayısı ve uygulanan kromozom yöntemleri Tablo - II de gösterilmiştir.

### KROMOZOM ÇALIŞMALARI

Toplam 25 olgudan 19 unda «direkt yöntem» (DY) uygulanmış, ancak 4 ünde 2 kez kemik iliği materyali gönderildiğinden, DY, toplam 23 materyalde yürütülmüştür. 24 olguda ise «Yüksek resolüsyon» (YR) yöntemi uygulanmış, 2 olguda kemik iliği aspirasyonu iki kez alındığından, yöntem toplam 26 materyalde uygulanmıştır (Tablo - II).

Tablo II : 25 Olguda Hastalıkların Gruplandırılması ve Uygulanan Kromozom Yöntemleri

Tanı	Olgu Sayısı	Direkt Yön.	Yüksek Res.	Sonuçlanan
ALL	8	7	8	8
AML	1	1	1	1
KLL	1	1	1	1
KML	1	1	1	1
KMMOL	1	—	1	1
MDS	5	4	4	3
ALL	5	2	5	7
NEURO.	2	2	2	2
AKC. KA.	1	1	1	1
Toplam	25 (30) <sup>M</sup>	19 (23) <sup>M</sup>	24 (26) <sup>M</sup>	23

M : Materyal, ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi, AML : Akut Myeloid Lösemi, KLL : Kronik Lenfositik Lösemi, KML : Kronik Myeloid Lösemi, KMMOL : Kronik Myelomonositer Lösemi, MDS : Myelodisplastik Sendrom, NEURO. : Nöroblastoma, AKC. KA. : Akciğer Kanseri.

**Direkt Yöntem :** Direkt yöntem kromozom preparatları, daha önce rapor edildiği biçimde taze aspire edilmiş kemik iliği materyali, yaklaşık yarım saat «colcemid» ile muamele edilerek elde edildi (9,12,13). Her olgu için en az 3 preparat hazırlandı.

**Yüksek Rezolüsyon Yöntemi :** Taze aspire edilmiş ve 5 ml. RPMI 1640 a alınmış, 0.5 ml. heparinize kemik iliği aspirasyon materyali, bir kez RPMI 1640 da yıkandı, 1200 - 1500 rpm de 10 dk. santrifüje edildi ve 5 ml. RPMI 1640 (% 10 Fetal Calf Serum, % 1 Penisilin-Streptomisin ve % 1 L-Glutamin) eklenerek 2-3 saat 37 derecede inkübe edildi. Bu süre sonunda hücrelere  $10^{-7}$  M final konsantrasyon «methotrexate» eklendi ve 17 saat etüvde beklemeye bırakıldı. 17 saat sonra hücreler bir kez RPMI 1640 da yıkanarak 5-7 saat süre ile,  $10^{-5}$  M final konsantrasyon «thymidine» ile muamele edildi. Bu süre sonunda ortama  $0.02 \mu\text{g/ml}$ . «colcemid» eklenerek, hücreler, 15-30 dk. 37 derecede inkübe edildi. Bu noktadan itibaren kromozom preparatları, lenfosit kültürlerinde olduğu biçimde hazırlanarak «trypsin-giemsa» bantlama yöntemi ile boyandı (8,12,13,18).

## BULGULAR

**Yöntemlerle ilgili bulgular :** incelenen 25 olgudan 5 inde 2 şer kez analiz gerçekleştirildiğinden tüm çalışmada direkt yöntem ve/veya yüksek rezolüsyon yöntemi ile toplam 30 materyal incelendi. DİREKT YÖNTEM'in uygulandığı 23 materyalden (19 olgu) 4 ünde hiç metafaz elde edilemedi. Bu 4 materyalden 2 si aynı olguya ait idi ve aplastik krizde olan bir MDS ön tanısı olgusu idi. Sonuç alınamayan diğer 2 materyalde ise YR yöntemi de uygulandığından, olgularda karyotip tayini açısından sorun çıkmadı. 23 materyalde direkt yöntemin başarı oranı % 82.60 (19/23), aplastik kriz olgusu dışlandığında ise % 90.47 (19/21) idi. Çalışılan 19 olguda, olgu başına 14 metafaz incelenebilmişti.

**YÜKSEK RESOLÜSYON Yöntemi,** 30 materyalden 26 sına (24 olgu) uygulanabildi; bunların 5 inde hiç metafaz elde edilemedi. Sonuç alınamayan 5 materyalden 2 si kemik iliğinde aplasi gösteren, MDS ön tanısı alan 2 olguya ait idi. 3 materyalde ise YR sonuç vermediği halde DY ile karyotip elde edilebilmişti. 26 materyalde kromozom elde etme açısından başarı oranı % 80.76 (21/26), 2 aplasi olgusu dışlandığında ise % 87.50 (21/24) idi. İncelenen 24 olguda, olgu başına ortalama 16 metafaz incelenebilmişti. Her iki yöntem birlikte değerlendirildiğinde, 25 olgunun 2 sinde ne DY ne de YR sonuç vermedi; ancak her iki olguda da aplasi nedeni ile yeterli kemik iliği materyali elde edilememişti. Böylece kemik iliği aspire edilebilen 23 olgudan 23 ünde de (% 100) uygulanan yöntemlerden her ikisi veya en az biri ile sonuç elde edildi (Tablo III).

Tablo III : Kromozom Elde Edebilme ve Metafaz Oranı Açısından Yöntemlerin Karşılaştırılması

Yöntem	Kromozom Elde Etme Oranı	Metafaz Sayısı (Ortalama)	Bant Kalitesi
DY	% 90.47	14	++
YR	% 87.50	16	+++
GENEL KROMOZOM ELDE ETME ORANI	Kemik İliği Aspire Edile-bilenlerde % 100, Tüm Olgularda % 92 (23/25)		

**Lösemik karyotiplerle ilgili bulgular :** Tablo IV de farklı hastalık gruplarında elde edilen karyotip sonuçları özetlenmiştir. 12 lösemi olgusundan remisyonda olan 5 olguda karyotipler normal sonuçlanmış, relaps veya ilk tanı nedeni ile incelenen 7 olgudan 3 ünde ise anormal karyotipik bulgular elde edilmiştir (% 42.85). 2 nöroblastoma olgusunun kemik iliğinde normal karyotip belirlenirken, lösemi şüphesi olan 5 olgudan 2 sinde anormal karyotipler gözlenmiş, 1 oat-cell akciğer kanserinde ise kemik iliğinde incelenebilen 24 metafazdan 22 si anormal sonuçlanmıştır (Tablo IV).

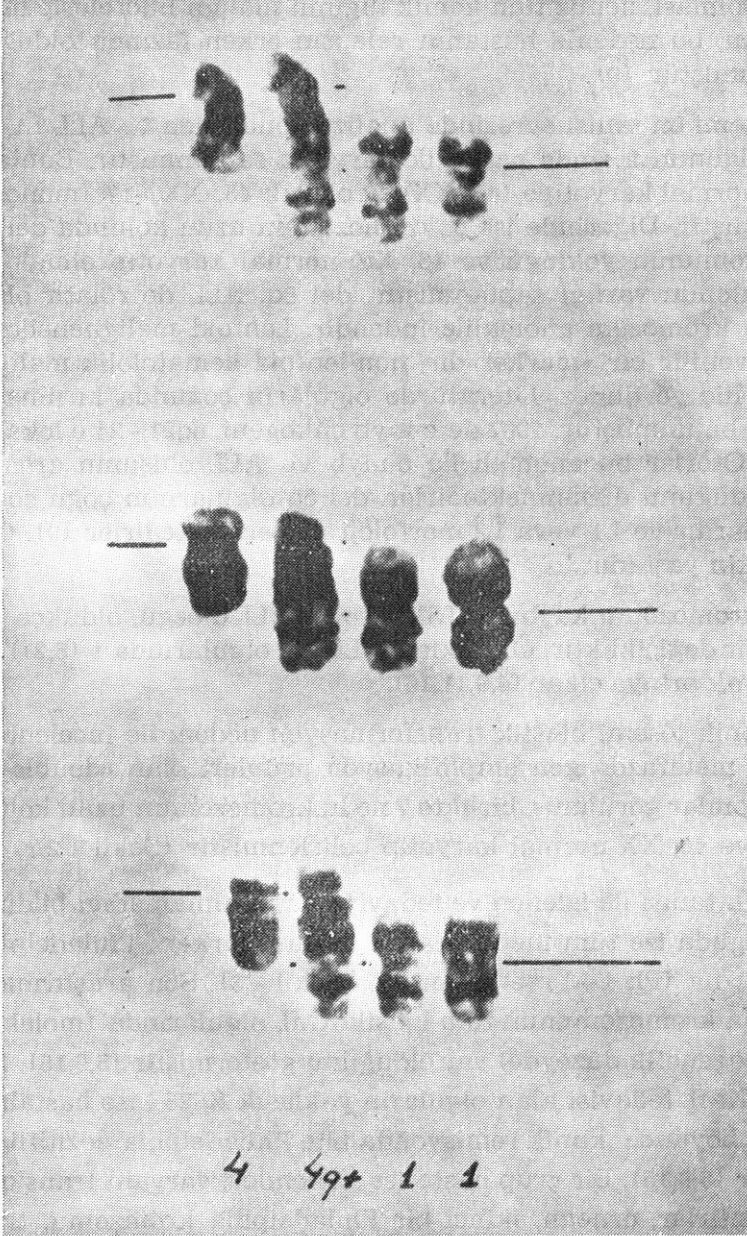
### TARTIŞMA

Lösemik kemik iliği kromozom çalışmaları ile ilgilenenler için en önemli sorun, yeterli sayıda, iyi kalitede ve iyi bant almış kromozom elde etmenin güçlüğüdür. Bu güçlükler, lösemik karyotiplerde var olan bozuklukların ve yeni yapıların kimi zaman gözden kaçmasına neden olmakta, bu da doğal olarak sonuçların sağlıklı değerlendirilmesini engellemektedir. Böylece ilgili literatürde benzer konularda farklı yorumlar ortaya çıkmaktadır. Bu sorunları en aza indirmenin bir yolu, farklı teknikleri birarada kullanarak lösemik karyotiplendirmeye gitmektir (8,9,12,13,18,19). Olgularımızın karyotiplerinin tayini açısından, direkt yöntem ve yüksek resolüsyon yönteminin birarada kullanılması, % 100 e varan bir kromozom üreme elde etmemizi sağlamakla kalmamış, ayrıca yeterli sayıda ve iyi kalitede metafaz inceleyebilmemize de olanak vermiştir.

Tablo IV : 25 Olgunun Kemik İliği Kromozom Analiz Sonuçları

Neoplasinin Türü	Toplam Olgu	Sonuç Alınan Olgu	Kromozom Anomalisi Olan	KARYOTİP
ALL L1	8	8	1	46, XX, t (9; 4) (p34; q33) / 46, XX (Şekil - 1)
AML	1	1	—	
KLL	1	1	—	
KML	1	1	1	46, XX, t (9; 22) (q34; q12) (Şekil - 3 A ve B)
KMMOL	1	1	1	46, XX, del 7q21/46, XX «Double-Minute» + (Şekil - 2)
MDS	5	3	2	a. 46, XX, t (9; 10) (p23; q23) b. 45, X, —Y (Şekil - 4)
ALL	5	5	2	a. 46, XX/45, XX, —17 b. 46, XY, 6q—/45, X, —Y/46, XY
NEURO.	2	2	—	
AKC. CA	1	1	1	51, XY, +1, —4, +8, +der 14, +16 +18, +20, +21, —22, +M, 17p—
Toplam	25	23	8	

Olgularımızın büyük grubunu, 8 olgu ile ALL ler oluşturmuştur. Tümü L 1 morfoloji gösteren olguların 5 ine kemik iliği kromozom analizi remisyonda iken yapılmış, karyotipler normal olarak sonuçlanmıştır. 2 olgu relaps fazında incelenmiş, biri normal sonuçlanırken, iki yıldan sonra ilk kez relaps gösteren diğer olguda, 1. kromozomun kısa kolu ile 4. kromozomun uzun kolu arasında resiprokal bir translokasyon saptanmıştır (Şekil - 1). Aynı hastada normal klonların da sap-



Şekil 1 : Bir ALL L1 olgusunda, relaps fazında, kemik iliği kromozom analizinin sonucu. 46, XX, -4, der 4 (t (1p; 4q)) (parsiel karyotip)



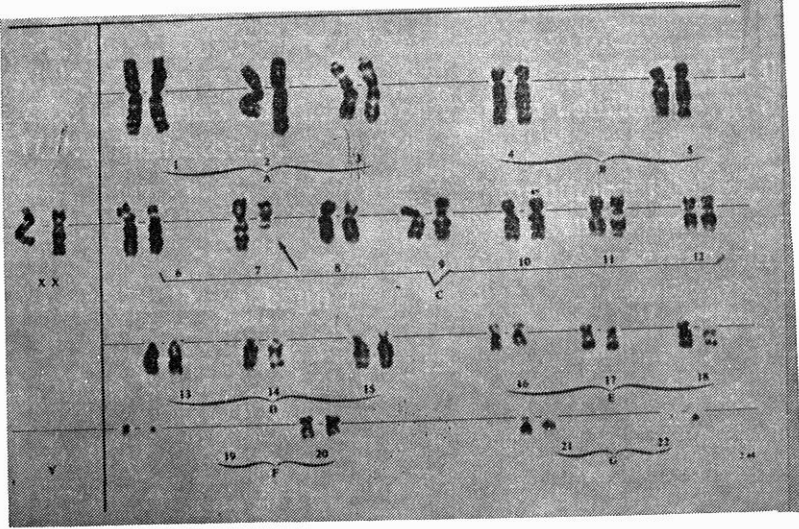
tanmış olması, henüz tüm kemik iliğinin malign hücrelerle infiltre olmadığını, bu nedenle hastanın relapsın erken fazında olduğunu düşündürmüştür (9).

Lösemi ön tanısı evresinde analize gönderilen ve ALL L1 düşünülen 5 olgunun 2 sinde patolojik karyotip saptanmıştır. Bunlardan ilkinde normal karyotipe (46, XX) ek olarak 45, XX, -17 (monosomi 17) gözlenmiştir. Diğerinde ise 6. kromozomun uzun kolunda delesyon, Y kromozomunun yokluğu ve 46, XY normal karyotip olmak üzere 3 farklı klonun varlığı saptanmıştır. del 6q, ALL de rölatif olarak sık görülen kromozom anomalilerindendir. Lenfoid malignensiler açısından güvenilir bir «marker»dır; non-lenfoid hematolojik malignenside hemen hiç görülmez. Literatürde olguların çoğunda kırılma noktası 6q21 de bulunmuştur. 1987 de c-myb onkogeni, 6q21 - 24 e lokalize edilmiştir. Otörler bu anomali ile c-myb ve ALL oluşumu arasında bir ilişki olduğunu düşünmektedirler. del 6q olgularının çoğu çocuk yaşta olgulardır ve L1 veya L2 morfoloji göstermektedirler (9). Olgumuz ise erişkin yaştaadır.

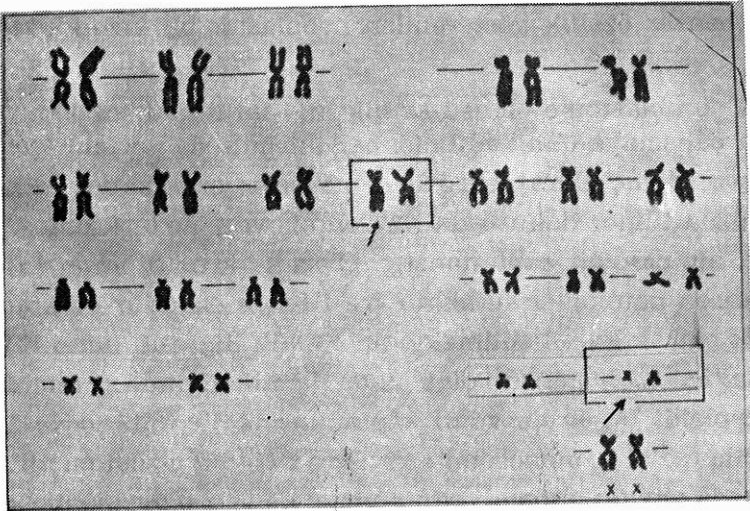
Y kromozomu kaybı, ALL'den çok ANLL'e özgü, oldukça sık rastlanan bir değişikliktir. Özellikle ANLL M2 olgularında t (8;21)'e sekonder olarak ortaya çıkar (4,9,11,16).

Kronik lösemi blastik transformasyon nedeni ile incelenen bir olguda, 1 metafazda gen amplifikasyon ürünleri olan «double-minute» kromozomlar görülmüş, birlikte 7 no lu kromozomun uzun kolunda delesyon ve 46, XX normal karyotip belirlenmiştir (Şekil - 2).

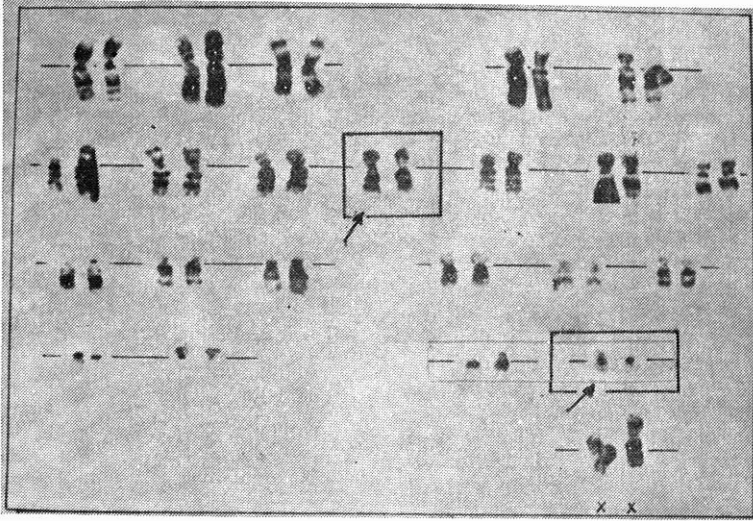
KML tanısı ile izlenen ve tedaviye yanıt alınmadığı bildirilen bir diğer olguda ise tüm metafazlarda özgün marker «Philadelphia Kromozomu»na (Ph 1+) rastlanmıştır. (Şekil - 3). Son araştırmalar Philadelphia kromozomunun tüm klasik KML olgularında (moleküler ve/veya sitogenetik düzeyde) var olduğunu göstermiştir (5,9,15). Konvansiyonel KML tedavisi alan olguların yaklaşık % 25 i ise hastalığın tüm evreleri boyunca ,klinik remisyonda bile Philadelphia pozitifliğini sürdürürler (5,9,15). Bir grup hasta ise, sekonder, varyant translokasyonlar yansıtır; örneğn, ikinci bir Philadelphia kromzomu, trisomi 8, trisomi 19 veya i (17q) gibi (5,9,15). Olgumuzda tüm metafazlarda Philadelphia pozitifliğinin gösterilmiş olması kötü prognoz işareti ve tedaviye dirençliliğin kanıtlarıdır.



Şekil 2 : Bir KMMOL olgusunda 7. kromozomun uzun kolunda delesyon (kemik iliği). 46, XX, del 7q21



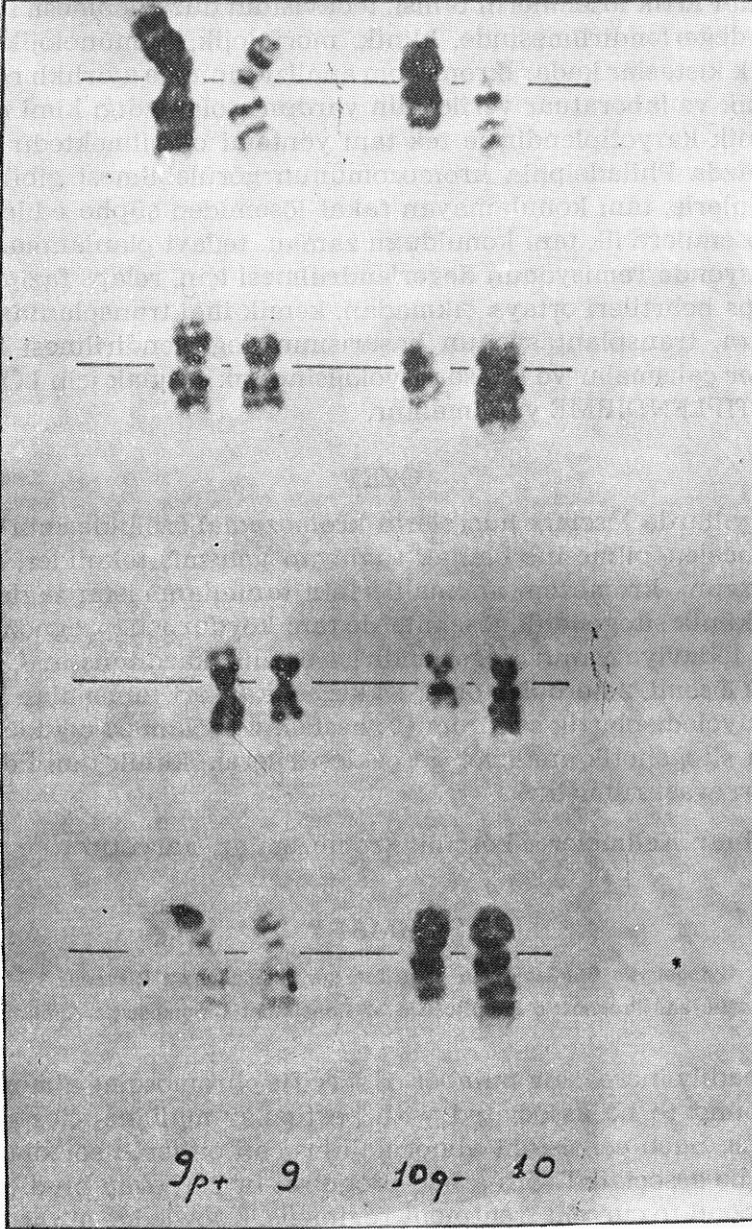
Şekil 3 A



Şekil 3 : Bir KML olgusunda Philadelphia Kromozomu (kemik iliği).  
46, XX, t(9; 22) (q34; q12) (A : Giemsa-Boyama, B : GTG-Bantlama)

Literatürde Myelodisplastik Sendromlardaki kromozomal değişiklikler, olguların yaklaşık 1/3 ini ilgilendirmekte ve sıklıkla ANLL türünde olmaktadır. Çalışmamızda 5 MDS olgusundan 2 sinde patoloji saptanmıştır (Şekil - 4) (Tablo - IV). Her iki sonuç da daha çok ANLL türünde kromozom anomalileridir. Bilindiği gibi MDS, ANLL lere oldukça benzer özellik gösterebilen neoplastik bir bozukluktur (4,9,10, 11).

İki nöroblastoma olgusu kemik iliği tutulumu söz konusu olduğu için bu çalışmaya dahil edilmiş, her ikisinde de normal karyotip saptanmıştır. İlginç olarak evre IV-S nöroblastoma kabul edilen 4 aylık olgumuzda tümör dokusu da incelenmiş ve 1 no.lu kromozomun kısa koluna ait patoloji saptanmıştır. Oysa 1. kromozomun kısa kolunu ilgilendiren patolojiler sıklıkla evre III-IV'e özgüdür ve kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilmektedir. Kemik iliği tutulumu bildirilen 60 yaşındaki akciğer kanseri olgusunda, kemik iliğinde 22 metafazda psödohiperploidi (51 kromozom) saptanmış ve 1,8,16,18,20 ve 21. kromozomlarda fazlalık, monosomi 4 ve 22 ve t(14;14) gözlenmiştir. Tüm metafazlarda yaygın anomali saptanması kötü prognoz kriteri olarak yorumlanmıştır.



Şekil 4 : Bir MDS olgusunda t (9; 10) (p23; q23) Parsiyel Karyotip (Kemik iliği)

## SONUÇ

Bugün artık lösemilerin tanısı, tedavisinin düzenlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, klinik, morfolojik, immünolojik ve hematolojik kıstaslar kadar, kromozom analizlerinin de ağırlıklı rolü vardır. Klinik ve laboratuvar verilerinin yardımcı olamadığı kimi olgularda lösemik karyotiplendirme tek tanı yöntemi olabilmektedir (Prelösemik fazda Philadelphia kromozomunun görülebilmesi gibi) (5,15). Bu nedenlerle, tanı konulamayan fakat lösemiden şüphe edilen olgularda, lösemilere ilk tanı konulduğu zaman, tedavi planlanmadan önce, remisyonda remisyonun değerlendirilmesi için, relaps fazında, klinik relaps belirtileri ortaya çıkmadan, kemik iliği transplantasyonundan sonra, transplantasyonun başarısının değerlendirilmesi için ve moleküler çalışmalar ve kanser etyolojisine ışık tutmak için LÖSEMİK KARYOTİPLENDİRME yapılmalıdır.

## ÖZET

Son yıllarda lösemik hücrelerin kromozomal özelliklerinin detaylı olarak incelenebilmesine olanak sağlayan gelişmiş teknikler, lösemilerde «özgün» kromozom anomalilerinin tanımlanmasını sağlamıştır. Böylece klinik sitogenetik, lösemilerde tanı koydurucu, prognozu tayin edici ve tedaviye yanıtı değerlendirici özellik kazanmıştır. Çalışmamızda 12 lösemi, 2 nöroblastoma, 1 akciğer kanseri tanısı alan ve 5 lösemi, 5 myelodisplastik sendrom şüphesi olan toplam 25 olguda kemik iliğinden sitogenetik analizler gerçekleştirilerek, klinik tanı ile korelasyonları araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Lösemi, kromozomlar, karyotip

## SUMMARY

**Cytogenetic Studies From Bone Marrow In Malignant Diseases :  
Diagnostic and Prognostic Significance of Consistent Chromosome Aberrations**

A steadily increasing number of specific chromosome abnormalities are found to be associated with particular malignancies or their subgroups. Such consistent abnormalities can either be of diagnostic value or be associated with a bad prognosis or can even predict failure to respond to current treatment regimens. Knowledge of these chromosome abnormalities is also fundamental to an understanding of the genetic changes in malignancy.

In this study cytogenetic analysis was performed from bone marrow cells of 12 cases of acute or chronic leukemia, two cases of neuroblastoma and a case of oat-cell lung cancer. Five cases with a suspicion of myelodysplastic syndrome were also included in the study. Cytogenetic results of these 25 cases are discussed with regard to clinical significance and technical approaches.

Key Words : Leukemia, chromosomes karyotyping

### KAYNAKLAR

1. Berger R : Molecular Cytogenetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. Nouvelle Revue Française d'hématologie-J. Exper. Clin. Hema. pp. 86-91, 1991.
2. Bernstein R : Cytogenetics of Chronic Myelogenous Leukemia. Seminars in Hematology. 25 : 20-34, 1988.
3. De Braekeleer M : Abbarrant Breakpoints in Chronic Myelogenous Leukemia; oncogenes and fragile sites. Hum. Genet. 78 : 199, 1988.
4. Dewald GW : Chromosome Abnormalities in Malignant Hematologic Disorders. Mayo Clin. Proc. 60 : 675-689, 1985.
5. Dube ID Carter RF Pinkerton PH : Chromosome Abnormalities in Chronic Myeloid Leukemia. Tumor Biology Vol II, Suppl. I pp. 3-24, 1990.
6. Fletcher JA Kimball VM Lynch E Donnelly M Pavelka K Gelber RD Trantravahi R and Sallon SE : Prognostic Implications of Cytogenetic Studies in an Intensively Treated Group of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 74 : 2130-2135, 1989.
7. Fonatsch C : Cytogenetic Markers in Hematoproliferative Disorders. Blut 51 : 315-328, 1985.
8. Hegemeijer A Smit EME and Bootsma D : Improved Identification of Chromosomes of Leukemic Cells in Methotrexate-Treated Cultures. Cytogenet Cell Genet. 23 : 208-212, 1979.
9. Heim S and Mitelman F : Cancer Cytogenetics. Alan R Liss. Inc., New York, 1989.
10. Jotterand-Bellamo M Parlier V Schmidt PM and Beris Ph : Cytogenetic Analysis of 54 cases of Myelodysplastic Syndrome. Cancer Genet. Cytogenet. 48 : 157-172, 1990.

11. Look TA ; The Cytogenetics of Childhood Leukemia : Clinical and Biological Implications. In Poplack, D. G. (Gue. Ed.) : The Leukemias. The Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders Company. Harcourt Brace Jovanick, Inc. pp. 723, 1988.
12. Morris CM and Fitzgerald PH : An Evaluation of High Resolution Chromosome Banding of Hematologic Cells by Methotrexate Synchronization and Thymidine Release. *Cancer Genet. Cytogenet.* 14 : 275-284, 1985.
13. Uğur G Ayan I Anak S Ridolfi F Vamos E : Malign Hematolojik Hastalıklarda Kemik İliği Kromozom Analizlerinin Teknik Yönleri. *Türk Onkoloji Dergisi* (Baskıda, 1992).
14. Pearson M and Rowley JD : The Relation of Oncogenesis and Cytogenetics in Leukemia and Lymphoma. *Ann. Rev. Med.* 36 : 471-483, 1985.
15. Pinkerton PH and Dube ID : Chronic Myeloid Leukemia as a Paradigm for Oncogenesis. *Diagn. Oncol.* 1 : 288-297, 1991.
16. Rowley JD : Recurring Chromosome Abnormalities in Leukemia and Lmyphome. *Seminars in Hematology.* 27 : 122-136, 1990.
17. Secker-Walker LM : Prognostic and Biological Importance of Chromosome Findings in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer Genet. Cytogenet.* 49 : 1-13, 1990.
18. Yunis JJ : Comparative Analysis of High-Resolution Chromosome Techniques for Leukemic Bone Marrows. *Cancer Genet. Cytogenet.* 7 : 43-50, 1982.
19. Webber LM and Garson OM : Flourodeoxyuridine Synchronization of Bone Marrow Cultures. *Cancer Genet. Cytogenet.* 8 : 123-132, 1983.

## EPİDURAL ANESTEZİDE ALKALİNİZE LİDOKAİN KULLANIMI

Sacide Demiralp\*

Melek Tulunay\*\*

Mehmet Oral\*\*\*

Sumru Şekerci\*\*\*

Ayşe Genç\*\*\*

Epidural anestezinin spinal anestezie göre en önemli dezavantajı ilacın uygulanmasından sonra bekleme süresinin uzun olmasıdır. Özellikle iki lokal anestetik maddenin lidokain ve klorprokainin epidural anestezide kullanımı bekleme süresini yaklaşık 10 dk civarına indirmiştir. Ancak bu sürenin daha da kısalması için solusyona adrenalin, tabii ve sentetik hipofiz arka lob ekstreleri gibi vazopressörlerin eklenmesi ve lokal anestetiklerin alkalinizasyonu gibi yöntemler denmektedir (2,3,10,11).

Lokal anestetiklerde pH değişikliğinin fiziko kimyasal temelini araştıran pek çok çalışma yapılmıştır. pH azaldıkça solusyondaki yüklü katyonlar (iyonize form) artarken, pH daki artma non iyonize formun yüzdesinde artışa neden olmaktadır (1,5,11,12). Ritchie ve ark. (11,12), iyonize katyonun anestetiklerin aktif hali olduğunu ve intraselüler reseptör bölgesine penetrasyon içinde non-iyonize formun gerektiğini bildirdiler. İnvitro bir model kullanarak alkali lokal anestetik solusyonların kılıflı sinir preparatlarında, nötral lokal anestetik solusyonların kılıfsız sinir preparatlarında daha etkili olduğunu gösterdiler. Noniyonize formun bağ dokusunda iyonize (katyonik) formdan daha iyi çözündüğünü ve sinir kılıfından daha kolayca difüze olduğunu bildirdiler. Penetrasyondan sonra iyonize katyon intraselüler reseptör bölgesine bağlanır ve sinir iletimini difüzyon oluşur oluşmaz bloke eder.

Lokal anestetik solusyonların pH sınır fizyolojik sınırlara doğru artırılmasının analjezinin yerleşme süresini kısalttığı pek çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (3,7,13).

\* A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Doçenti

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Profesörü

\*\*\*A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi



Bu çalışma, epidural anestezide kullanılan lidokain solusyonlarının pH sınır artırılmasının, analjezi başlama süresine, cerrahi analjezinin sağlanmasına ve analjezi devam süresine etkisini saptamak amacıyla yapıldı.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma genel cerrahi ve üroloji kliniklerinde cerrahi girişim geçiren ASA I, II sınıftan 33 hasta üzerinde uygulandı. Hastaların özellikleri ve operasyon cinsleri Tablo 1 ve 2 de görülmektedir. Hastalar

Tablo I : Hastaların Fiziksel Özellikleri

	I. Grup (Lidocaine) n=18 (E/K 15/3)	II. Grup (Alkalinize Lidokain) n=15 ((E/K 14/1)
Yaş (Yıl)	40.61 ± 15.06	45.60 ± 20.99
Vücut Ağırlığı	68.66 ± 11.82	72.46 ± 7.59
Max. Analjezi		
Oluşma Süresi (Dak)	13.77 ± 3.01 ( * )	7.60 ± 3.66 ( * )
Total Analjezi Süresi (Dak)	140.00 ± 36.46 ( + )	187.00 ± 40.52 ( + )
* p<0.05	+ p<0.05	

Tablo II : Gruplardaki Operasyon Cinsleri

I. Grup (Lidocain)		II. Grup (Alkalinize Lidocain)	
İnguinal Herni	8	İnguinal Herni	6
Varisektomi	4	Varisektomi	1
Hemoroid	2	Hemoroid	2
Taşlı Kolesistit	1	Açık Prostat	2
Anal Fissür	1	BPH (TUR)	1
Mide Kanaması	1	Sağ Böbrek Taşı	1
BPH (TUR)	1	Nüks Kasık Fıtığı	1
		Sinüs Pilonidalis	1
<b>Toplam</b>	<b>18</b>	<b>Toplam</b>	<b>15</b>

2 gruba ayrılarak I. gruba epidural anestezi amacıyla 15 ml % 2 lik lidokain + 1/200,000 adrenalın uygulanırken; II. gruba 15 ml % 2 lik lidokain + 1/200,000 adrenalın + 2 mEq NaHCO<sub>3</sub> uygulandı. Piyasada kullanılan lidokain preparatlarının pH ları incelendi, ortalama 6.80 olarak belirlendi. 20 ml lidokain içine 22 ml NaHCO<sub>3</sub> eklenmesiyle solusyonun pH sı 7.50 ± 0.50 değerine çıkarıldı. Karbonatlı solusyonun hızla tamponlanabileceği düşünülerek bikarbonat ilavesi hemen enjeksiyon sı-

rasında yapıldı. Epidural aralık lateral dekubitus pozisyonunda asılı damla tekniği ile saptandı, aralığa girildiğine emin olunduktan sonra hazırlanan solusyondan test amacıyla 3cc uygulandı. Hızlı bir sempatik blokaj, analjezi ve motor blok gibi subaraknoid enjeksiyon belirtileri olmadığına emin olunduktan sonra 15 ml lik total doz tamamlandı. 1., 3., 5., 10., 15., 20. ve 30. dakikalarda analjezinin segmental yayılımı tespit edildi. Analjezi; iğne batmasının hissedilmemesi ve periferik sinir stimülatörüyle cilde tetanik stimülasyon verildiğinde rahatsızlık hissinin kaybı olarak tanımlandı. Aynı şekilde ilk 20 dk lık periyotta motor blok gelişip gelişmediği kaydedildi. Bu skorlamada;

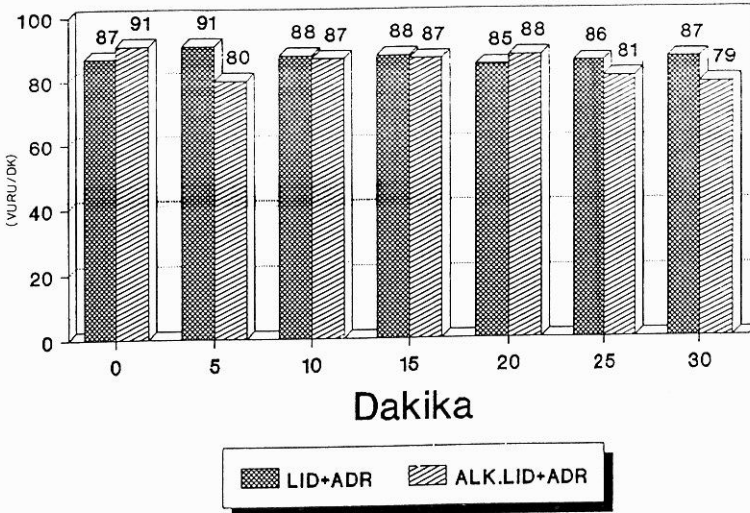
0 : Hiç motor blokaj yok

1 : Ekstremiteye uygulanan dirence karşı abdüksiyon ve fleksiyon yapamama

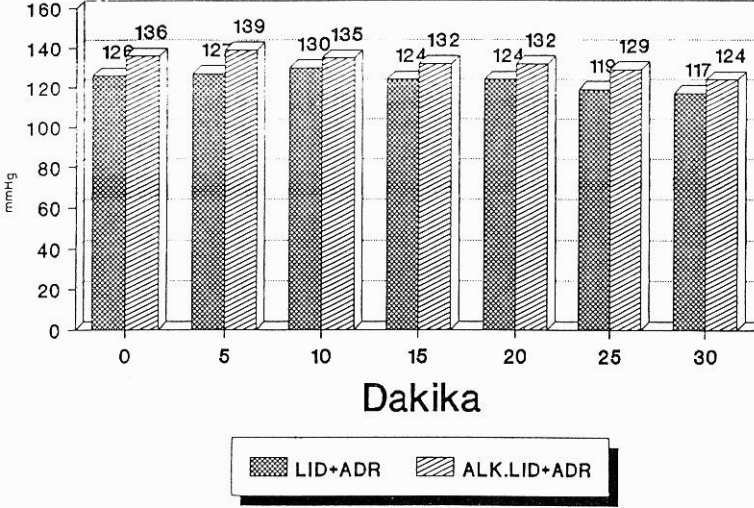
2 : Ekstremitenin graviteye karşı abdüksiyon ve fleksiyon yapamaması.

3 : Ekstremitenin ve ayağın graviteye karşı abdüksiyon ve fleksiyon yapamaması esas alındı.

Nabız ve kan basıncı değerleri anestezinin başlangıcı, 5., 10., 15., 20., 25., 30. dakikalarda ölçülerek kaydedildi. Bütün hastalara anestezinin total dozu tamamlanmadan önce 500 ml Ringer laktat infüze edildi T.A. başlangıç değerine göre % 25 - 30 luk bir düşme gösterdiğinde vazopressör uygulandı. Şekil I ve II de her iki gruptaki nabız ve kan basıncı değerleri görülmektedir.



Şekil 1 - Nabız Sayısı



Şekil 2 - Kan Basıncı (Sistolik)

30. dakikadan sonra, yarım saatlik periyotlarla hastalarda duyuşsal ve motor fonksiyonlar değeriendirildi. Bloktan kurtulma zamanları kaydedildi. Her iki gruptaki hastalarda ilk 30 dakikalık sürede ilave ve lokal anestezi gerektiren hastalar değeriendirme dışı bırakıldı.

Verilerin analizinde ortalamalar arası farkın önem kontrolü, Student's t testi, Kuruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P < 0.05$  değerieleri anlamlı kabul edildi.

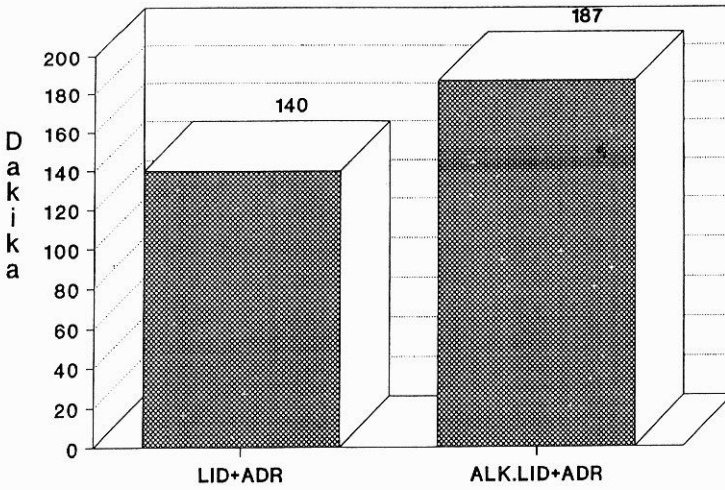
Değerişik cerrahi girişim geçirecek hastaları içeren çalışma grubumuz nedeniyle, analjezi seviyelerini standardize edemedik. Bu yüzden uygulanacak operasyon için gerekli cerrahi-analjezi oturma süresini esas aldık.

## BULGULAR

İki grup arasında boy, kilo, yaş gibi fiziksel özellikler bakımından belirgin fark yoktu ( $p < 0.05$ ). İki grupta da 2 şer hasta ilave doz lidokain gerektirdiği için çalışma dışı bırakıldı.

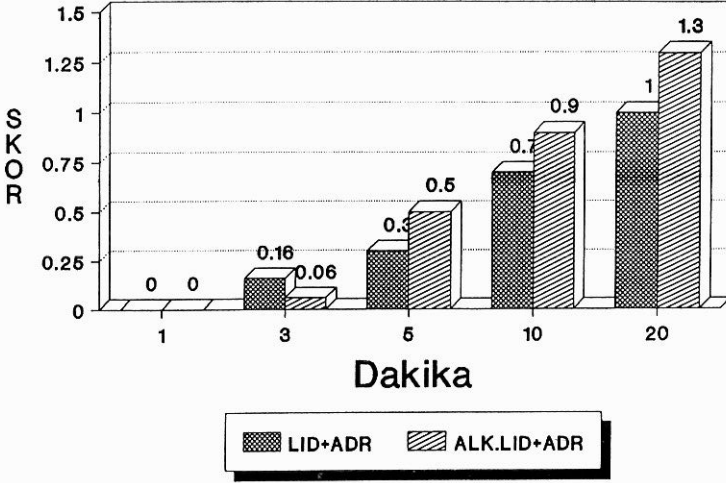
Alkalinize lidokain + adrenalın grubunda analjezinin ortaya çıkış zamanı 5 hastada 1. dakika sonunda gerçekleşti. 3. dakikada 12 hastada analjezi kaydedildi ve 5. dakikada hastaların tümünde analjezi başlamış bulunuyordu. Operasyon yerine göre istenilen cerrahi

analjezi düzeyinin elde edilmesi için geçen süre  $7.60 \pm 3.66$  dakika olarak bulunmuştur. Lidokain adrenalın grubunda ise 1. dakikada 2 hastada, 3. dakikada 7 hastada, 5. dakikada 15 hastada analjezi başlama-sına rağmen 1 hastada analjezinin başlama süresi 15 dakika olarak belirlendi. Bu gruptaki hastalarda operasyon yerine göre arzulanan cerrahi analjezi süresinin elde edilmesine kadar geçen süre  $13.77 \pm 3.01$  dakika olarak bulunmuştur. Bu değerler iki grup karşılaştırıldığında hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ). Keza analjezinin devam süresi I. grup olan lidokain adrenalın grubunda  $140.00 \pm 36.66$  dakika olarak bulunurken, II. grup olan alkalinize lidokain grubunda  $187.00 \pm 40.52$  dakika olarak bulunmuştur ve bu değerlerde klinik ve istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Analjezi devam süreleri şekil 3 te görülmektedir.



Şekil 3 - Analjezi Süresi

Motor bloğun ortaya çıkış süreleri normal lidokain grubunda 1. dakikada 1, 3. dakikada 2, 5. dakikada 4, 10. dakikada 10 ve 20. dakikada 14 hastada motor blok tespit edilmiştir. 3 hastada hiç motor blok oluşmamıştır. Alkalinize lidokain grubunda 1. dakikada hiç motor blok yok, 3. dakikada 1 hastada 5. dakikada 7 hastada, 10. dakikada 10 ve 20. dakikada 10 hastada motor blok tespit edilmiş ve iki grup karşılaştırıldığında sonuçlar Mann-Whitney U testine göre istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $P > 0.05$ ). Dakikalara göre motor blok skorlaması şekil 4 de görülmektedir.



Şekil 4 - Motor Blok Skoru (0 - 3)

Operasyon süresince 5 dakikalık aralıkla kaydedilen nabız ve kan basıncı değerleri şekil 1 ve 2 de görülmektedir. Her Her iki grup hastada da kan basıncında başlangıç değerlerine göre 30. dakikaya kadar fazla önemsenmeyecek bir oranda düşme gözlenmiştir. Ancak bu değerler iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Keza şekil 1 de görülen nabız değerlerinde de iki grup karşılaştırıldığında önemli bir değişiklik oluşmamıştır.

### TARTIŞMA

Bu çalışma epidural analjezinin başlaması ve cerrahi analjezinin yerleşme sürelerinin pH ile ilişkili olduğunu vurgulamaktadır. Sinir membranına uygulanan bir lokal anesteziik, non-iyonize (yağda eriyen) serbest baz ve iyonize (suda eriyen) katyonik form olmak üzere 2 şekilde bulunur. Non-iyonize formun yüzdesi solüsyonun pH sınır artırılması ile belirgin şekilde artabilir. pH daki artışla ilişkili olarak lokal anesteziğin non-iyonize fraksiyonundaki artış sinire penetrasyonun daha iyi olması ve sinir blokajının daha hızlı ortaya çıkmasını sağlar. İyonize ve non-iyonize formların seviyelerinin saptanması Henderson-Hasselbach eşitliği ile basit şekilde yapılabilir (1,2,11,12,13,14).

Ritchi ve ark. (11,12) iyonize katyonik formun lokal anesteziiklerin reseptöre bağlanan aktif hali olduğunu ve intraselüler reseptör bölgesine penetrasyon için non-iyonize formun gerektiğini bildirdiler.

Yaptıkları invitro çalışmada penetrasyonun etkisini, kılıfı çıkarılan akson kullanarak en aza indirmeye çalışmışlar, lokal anesteziyelerin bu durumda, nötral solusyonlarda alkalilerden daha etkili olduğunu bulmuşlardır. Kurbağadaki tek myelinli lif üzerinde yaptıkları çalışmada alkali lokal anesteziye solusyonların kılıflı preparatlarda ve nötral anesteziye solusyonların kılıfsız preparatlarda daha etkili olduğunu göstermişlerdir.

Bir sinirde lokal anesteziye etkinin başlaması, lokal anesteziye ilacın sinir aksoplazması içine girip, sodyum kanalının içinde tutunması ile oluşur. Bu aktif bölgeye ulaşabilmesi için ilacın sadece onun non-iyonize şekline geçiren olan hem perinöral kılıfı hemde sinir membran yapılarını geçmesi gerekir (5). İlaç çözünürlüğü ve stabilitesinin sağlanması için lokal anesteziyelerin piyasa preparatları anesteziye maddenin bir tuzunu ihtiva ederler. Bu genellikle hidroklorür tuzu şeklindedir ve asidik yapıdadır. Epinefrin, norepinefrin gibi maddeleri içerenler daha da asidiktir. Solusyon halindeki lidokainin non-iyonize formu pH 6'nın altında iken % 1 den pH 7 de % 11'e kadar değişir. Lokal anesteziye solusyonun pH sınırın fizyolojik sınırlara doğru artırılmasının penetrasyonu artırarak konsantrasyon etkisi oluşturduğu ve nöral blokajı süratlendirdiği bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (1,5,11, 12,13).

Alkali solusyonlarla etkinin fazlalığının nedeni periaksonal dokulardan daha hızlı penetrasyondur. Bir sinir yakınına uygulanan lokal anesteziyenin etkisini belirleyen iki faktör :

a) Uygulama yerinden etki yerine penetrasyon.

b) Reseptör düzeyindeki gerçek etki yerindeki anesteziye etkidir (11,12).

Penetrasyondan sonra non-iyonize ilaç tekrar iyonize ve non-iyonize formlara ayrışır. Bu formların her birinin miktarı aksoplazmanın pH sı ile değişir. Sodyum kanalının gerçek blokajının, lokal anesteziyenin iyonize formunun, sodyum kanalı içindeki bir reseptöre bağlanmasıyla sinir membranının aksoplazmik yönünde olduğuna inanılmaktadır (5,11,12).

Bizim çalışmamızda alkalinize lidokain adrenalin grubunda hastaların tümünde 5. dakikada analjezi başlamış ve cerrahi analjezinin başlaması için geçen süre 7.5 dakika civarında tespit edilmiştir. Lidokain adrenalin grubunu oluşturan hastalarda analjezinin başlama sü-

resi gecikmiş ve cerrahi analjezinin yerleşmesi için geçen süre 14 dakikaya yakın seyretmiştir. Bu veriler hem klinik hem de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Keza analjezinin devam süresi alkalinize lidokain adrenalın grubunda 187 dakika olarak bulunurken, lidokain adrenalın grubunda 140 dakika olarak bulunmuştur ve bu değerlerde klinik ve istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda lidokainin alkalinize edilmesiyle cerrahi analjezinin erken geliştiği ve etkisinin uzun süre devam ettiği yolundaki tespitlerimiz Difazio ve ark. (5) Parnass ve ark.'nın (9) bulgularıyla paralellik göstermiştir.

Analjezinin ortaya çıkış süresindeki kısalma lidokain solusyonuna karbon dioksit eklenerek karbonatlı solusyon hazırlanmasında da oluşmaktadır. Sukhani ve ark. (14), Bromage ve ark. (3), Bourke (2) karbonatlı lidokain solusyonlarının kullanımında analjezinin yayılımının daha geniş ve sinir lifindeki gerek sensorial, gerekse motor blokajın daha iyi kalitede olduğunu vurgulamışlardır. Karbonatlı solusyon kullanımı ile ilgili gözlemler muhtemelen,

- 1) Karbondioksitin nöral iletimi deprese edici etkisinden,
- 2) Aksoplazmanın pH sınını azaltarak,
- 3) Sinir aksoplazmasındaki lokal anesteziik fraksiyonunu arttırmak,
- 4) Düşük hücre içi pH ile sekonder olarak aksoplazmada artmış lokal anesteziik konsantrasyonuna bağlı olabilir.

Epidural anestezi amacıyla değişik lokal anesteziik kullanımı ve gene farklı bölgelerde farklı lokal anesteziiklerin alkalinize edilerek kullanımı ile ilgili birçok yayın mevcuttur. Mc Morland ve ark. (7) % 0.25 lik alkalinize edilmiş bupivacain'in epidural anesteziide kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada hızlı etki ve uzun süreli blokaj elde ettiklerini bildirmişlerdir. Kliniğimizde Ökten ve ark. (8) tarafından yapılan çalışmada, alkalinize edilmiş ve normal bupivacain solusyonları epidural anesteziide karşılaştırmalı olarak kullanılmış ve alkalinize bupivacain cerrahi analjezinin oluşması açısından iki dakikalık bir avantaj sağlamıştır. Gene aynı çalışmada, alkalinize grupta analjezi süresi normal bupivacain grubuna göre bir saatlik uzama göstermiştir.

Bedder ve ark. (1), alkalinize edilmiş % 0.5 lik bupivacain'i supraklavikular brakial pleksus blokajında kullanmışlar ve yararlı bir etki oluşmadığını bildirmişlerdir. Hilgier (6), brakial pleksus blokajın-

da çift kör çalışma ile % 0.5 lik bupivacain epinefrin ve alkalinize % 0.5 lik bupivacain epinefrin kullanmış; bupivacain'in alkalizasyonunun duysal ve motor blokajın çabuk ortaya çıkıp uzun sürmesini sağladığını bildirmiştir.

Motor blokaj açısından iki grup karşılaştırıldığında lidokain adrenalalin grubundaki hastalarda daha hafif şiddette bir motor blokaj, alkalinize lidokain grubunda ise orta ve şiddetli blokajın ağırlık kazandığı gözlenmiş ancak istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur. Parnass ve ark. (9), alkalinize edilmiş lidokain ile epidural anestezide motor blokajın daha güçlü olduğunu savunmuşlardır. Karbon dioksit eklenmiş lidokain solusyonlarıyla da motor blokajın güçlü olduğu araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (2,3,14).

Parnass ve ark. (9), sezeryan operasyonlarında, alkalinize ve normal lidokaini karşılaştırmalı olarak kullanmışlar ve alkalinize lidokainle oluşabilecek hipotansiyon riskini araştırmışlardır. Alkalinize lidokainle oluşabilecek hızlı etki spinal anesteziyile analog teşkil edebilir demişlerdir. Bilindiği gibi spinal anestezinin önemli dezavantajı, aşırı sempatik blok ve venöz dönüşdeki azalma nedeniyle oluşan kardiyak autputdaki ve kan basıncındaki belirgin düşmedir. Çalışmacılar, normal lidokain grubuna göre alkalinize lidokainle tansiyonun hızla düşüğünü tesbit etmişler ve tansiyondaki düşmenin ikinci dakikada başladığını ve altıncı dakikada ise belirgin hale geldiğini gözlemişlerdir. Sezeryan operasyonları sırasında oluşan hipotansiyon utero-plasental kan akımında istenmeyen etkiler oluşturabilir. Bunun özellikle preeklampatik ve eklampatik hastalarda zaten azalmış olan utero-plasental dolaşımı daha da bozabileceğini ifade etmişler ve bu vakalarda spinal anesteziden kaçınılması gerektiği kadar alkalinize lidokainle oluşturulan epidural anesteziden de kaçınılması gerektiğini savunmuşlardır.

Çalışmamızdaki 2 grupta da belirgin bir kan basıncı düşmesi saptamadık. Normal lidokain grubunda kan basıncında 15. dakikadan başlayarak 30. dakikaya doğru tedrici bir düşme kaydedildi. Alkalinize lidokain grubunda ise kan basıncı değerleri 10. dakikadan itibaren düşmeye başlamış ve 30. dakikada en fazla düşüşü göstermiştir. Çarpıcı kan basıncı düşmesi olmaması başlangıçta verilen 500 ml Ringer laktat infüzyonuna ve doz tamamlandıktan sonra hızlı serum infüzyonuna bağladık.

Teorik olarak alkalinize edilmiş lokal anesteziklerin konsantrasyon etkisi oluşturduğunu ve sistemik toksisiteye neden olabileceğini



düşünerek her iki grupta da lokal anestezi kan düzeyi baktırmayı düşündük, ancak teknik nedenlerle başaramadık. Difazio ve ark. (5) normal lidokain ve alkalize lidokain olan hastalarda kan düzeylerine bakmışlar ve iki grup arasında belirgin farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlarla lokal anesteziğin pH sınırını fizyolojik sınırlara doğru arttırılmasıyla, gerek analjezi, gerek cerrahi analjezi yerleşme sürelerinin belirgin olarak çabuklaştırıldığı ve anestezinin devam süresinin uzadığı gözlenmiştir. Bu özellikleriyle daha yaygın olarak kullanılacak yararlı bir uygulama olarak kabul edilmiştir.

## ÖZET

Bu çalışma epidural anestezide, alkalize lidokainin etkisini incelemek amacıyla planlandı.

Hastalar iki gruba ayrılarak birinci gruptaki hastalara pH'sı 6.80 olan piyasadaki normal lidokainden uygulanırken ikinci gruptaki hastalara 20 ml lidokain içine 2.2 ml NaHCO<sub>3</sub> eklenerek hazırlanan ve pH sı 7.50 olan solüsyon uygulandı. İki grupta da lokal anestezi için 12/00.000 lik epinefrin ilave edildi. Bütün hastalarda ilk 30 dakika içinde analjezinin başlaması, cerrahi anestezi oluşma süresi, analjezi devam süresi, motor blok, ayrıca kan basıncı ve nabız değerleri saptandı. Birinci grupta cerrahi analjezi oluşma süresi 13.77dk bulunurken, ikinci grupta 7.60 dakika idi. Aynı şekilde total analjezi süresinin birinci grupta 140 dakika iken ikinci grupta 187 dakika olduğu gözlenmiştir. İki grup karşılaştırıldığında bu değerler hem klinik hem de istatistiksel olarak önemli bulunmuştur.

Anahtar kelimeler Alkalize lidokain, Epidural anestezi

## SUMMARY

### Use of Alkalinized Lidocaine in Epidural Anesthesia

The study was designed to evaluate the effects of alkalinized lidocaine in epidural anesthesia.

The patients were divided into two groups : The first group received commercial lidocaine with pH 6.80 while the second group received solution with pH 7.50, which was prepared by addition of 2.2 ml of

NaHCO<sub>3</sub> to 20 ml commercial lidocaine epinephrine in 1/200,000 concentration was added to local anesthetic solution in both groups. In all patients, the onset of analgesia, the time when surgical analgesia occurred, the duration of analgesia, motor blockade, and also pulse rate and blood pressure were determined within 30 minutes. The time of surgical analgesia in the first group was 13.77 minutes, while it was 7.60 minutes in the second group. Meanwhile, it was observed that the duration of analgesia was 140 minutes in the first group, while it was 187 minutes in the second group.

When the two groups were compared, the results were found significant both from the statistical and clinical point of view.

Key words : Alkalinised lidocaine, epidural anesthesia.

### KAYNAKLAR

1. Bedder MD Kozody R Craig DB : Comparison Bupivacaine and Alkalinized Bupivacaine in Brachial Plexus Anesthesia, *Anesth. Analg.* 67 : 48-52 1988.
2. Bourke DL : Carbonated Lidocaine, *Anesth. Analg.* 67 : 482-490 1988.
3. Bromage PR Burfoot MT Crowel DE Truent AP : Quality of Epidural Blockage III : Carbonated Local Anesthetic Solutions, *Br. J. Anesth.* 39 : 197, 1987.
4. Churchill Davidson and Wylie WD (Çeviren Akyön G) : *Anestezi Uygulaması*, 2 : 1446-1458, 1984.
5. Difazio CA Carron H Grasslight KR Mascicki JC Bolding WR Johns RA : Comparison of pH-adjusted lidocaine solutions for Epidural Anesthesia, *Anesth. Analg.* 65 : 760-764, 1986.
6. Hilgier M : Alkalinisation of Bupivacaine for Brachial Plexus Block, *Reg. Anesth.* 10 : 59-61, 1985.
7. Mc Morland GH Douglas MJ Jeffery WK Ross PLE Axelson JE Kim JHK Gambling DR Robertson K : Effect of pH-adjustment of Bupivacaine on Onset and Duration of Epidural Analgesia in Parturients, *Can. Anesth. Soc. J.* 33 : 537-541, 1986.
8. Ökten F Saygın B Şekerci S : Epidural Anestezide Alkalinize Bupivacaine Kullanımı, *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 43 : 879-888, 1990.
9. Parnass SM Currand MJA Becker GL : Incidence of Hypotension Associated with Epidural Anesthesia Using Alkalinised Lidocaine for Cesarean Section, *Anesth. Analg.* 66 : 1148-1150, 1987.

10. Racle JP Jourden L Benkhadra A Pog JY Fockenier F : Effect of Adding Sodium Bicarbonate to Bupivacaine for Spinal Anesthesia in Elderly Patients, *Anesth. Analg.* 67 : 570-573, 1988.
11. Ritchie JM Greengoard P ; On the Active Structure of Local Anesthetics, *J. Pharmacol.* 133 : 241, 1961.
12. Ritchie JM Ritchie B Greengoard P : The Effect of the Nerve Sheath on the Action of Local Anesthetics, *J. Pharmacol.* 150 : 160, 1965.
13. Strobel GE Bianchi CP : The effect of pH Gradients on the Action of Procaine and Lidocaine in Intact and Desheathed Sciatic Nerves, *J. Pharmacol.* 172 : 1, 1979.
14. Sukhani R Winnie AP : Clinical Pharmacokinetics of Carbonated Local Anesthetics II : Interscalene Brachial Block Model, *Anesth. Analg.* 66 : 1245-1250, 1987.

## HEPATİTİS B VİRUS (HBV) İNFEKSİYONLARININ İMMUNOLOJİSİ

Emin Tekeli\*

Diler Coşkun\*\*

HBV, Hepadnaviridae familyası içinde yer alan, oldukça kompleks yapıya sahip bir DNA virusudur (13,32). HBV ile karşılaşan seronegatif erişkinlerin % 60 - 70'i transient subklinik infeksiyon geçirmekte, % 20 - 30'unda klinik olarak belirgin akut hepatit tablosu görülmekte, % 1 oranında ise fulminan seyir gelişmektedir. Yaklaşık % 10 vak'ada kronik taşıyıcılık oluşmaktadır (22). Anikterik (subklinik) hepatit geçiren erişkinlerde, kadınlara nazaran erkeklerde kronikleşme daha yüksektir (33). Eğer virus perinatal dönemde alınmışsa, kronikleşme % 90 kadardır (37).

Kronik taşıyıcıların bir kısmı klinik, biyokimyasal, serolojik ve histolojik olarak karaciğer hastalığına ait bulgular gösteren ve «kronik tip B hepatiti» olarak adlandırılan gruptur. Büyük bir çoğunluğu ise karaciğer hastalığına ait bulguları olmayan «asemptomatik taşıyıcılar»dır (22,30).

Aynı etkenle infekte olmuş bireylerin bir kısmında antikor gelişmesi, bir kısmında gelişmemesi ve farklı klinik tablolar sergilemesinin nedenleri çeşitli araştırmalara konu olmuş; HBV infeksiyonlarında konağın immun sistemine yönelik çalışmalar yıllardan beri süregelmiştir.

HBV infeksiyonlarının immünolojisi ile ilgili aydınlatılmış noktalar olmasına rağmen, bugün için bilinmeyen yönleri oldukça fazladır.

HBV, direk sitopatik bir virus değildir. Karaciğer harabiyeti, infekte hepatositlerin konağın immun sistemi tarafından lize edilmesiyle oluşur (3,15,23,27).

\* Ankara Üniversitesi, İbn-i Sina Hastanesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

\*\* Ankara Üniversitesi, İbn-i Sina Hastanesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı.

Akut Viral hepatit (AVH)'te inflamatuvar cevap, doğal öldürücü ve sitotoksik T lenfositlerince oluşturulur (16). Doğal öldürücü hücre aktivitesi  $\alpha$ -İnterferon tarafından indüklenir. Major histokompatibilito kompleksi (MHC) Sınıf 1 antijenlerinin hepatosit membranına ekspres olmalarıyla, infekte hepatositler immun sistem hücrelerince tanınır hale gelir (7,15,30). Bu ekspresyonda yine interferon önemli rol oynar. Ayrıca interferon varlığının anti-viral bir durum yaratacağı ve infekte olmamış rejenere olan hepatositleri koruyacağı düşünülmektedir (15,38).

AVH'te T lenfosit alt gruplarına yönelik çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiş; bu çalışmalarda  $T_8$  (süpresör-sitotoksik) lenfositlerinin arttığı, buna bağlı olarak  $T_4$  (yardımcı-indükleyici)/ $T_8$  lenfosit oranının düştüğü görülmüştür. AVH'te  $T_8$  hücre artışının süpresör T lenfositlerince olmayıp, sitotoksik T lenfositlerince oluşturulduğu bildirilmektedir. Sitotoksik T lenfositleri, infekte hepatositleri lize etmektedir. Hastalığın iyileşme dönemine doğru  $T_8$  lenfositler azalmaya başlamakta,  $T_4/T_8$  oranı dönmekte ve anti-HBs oluşarak iyileşme gerçekleşmektedir (3,6,36).

Fulminan hepatit'in ise aşırı immun cevap ile oluşabileceği düşünülmektedir. Bu durumda virus daha hızlı temizlenmekte, anti-HBs ve anti-HBe titreleri artmakta, virusun çoğalması durmaktadır. HBsAg düzeyi düşük ya da ölçülemeyecek titrededir. Tanı sadece anti-HBc-IgM titresine göre konulabilir. Ayrıca fulminan hepatit'te immun kompleks hastalığını düşündüren bulgular olabilir. Bu, genellikle prodromal evrede ateş, ürtiker, artraljinin bulunduğu serum hastalığına benzer bir tablo şeklindedir (33).

Fulminan Hepatit'te HBsAg'e karşı gelişen aşırı immun cevabın, masif karaciğer nekrozunu açıklayabileceği öne sürülmüştür (14).

Kronik taşıyıcılığın nedeni henüz net olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, konağın hücresel ve humoral immun sistemleriyle yakından ilgili olduğu düşünülmektedir.

AVH'te karaciğer hücre hasarı, HBcAg'e spesifik T hücrelerince oluşturulmakta, kronik taşıyıcılarda ise T hücrelerinin zarf polipeptidlerini tanınmasında bozukluk olduğu öne sürülmektedir (1). HBV ile karşılaştıktan sonra rölatif olarak T hücre yetersizliği olanlarda, örn : Yeni doğan döneminde ve ileri yaşta infekte olanlar, Down sendromlular ve maligniteliler, süpresif ve sitotoksik tedavi görenler, homoseksüeller, semptomatik HIV enfeksiyonlular, taşıyıcı kalma oranı yüksektir (1,27,33).

HBV'una bağı kronik karaciğer hastalıklarında, T lenfosit alt gruplarına yönelik çeşitli çalışmalar gerçekleştirilmiş ve bu kişilerde T<sub>4</sub> lenfositlerinin azaldığı (3,6,11,29), T<sub>8</sub> lenfositlerinin arttığı ve T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub> lenfosit oranının düştüğü görülmüştür (3,4,6,11,29). Kronik karaciğer hastalığı olanların periferik venöz kanlarında T<sub>8</sub> hücrelerinin artışının yanında, in vivo olarak ta karaciğer «piece-meal» nekrozu etrafındaki hücrelerin başlıca T<sub>8</sub> lenfositler olduğu gösterilmiştir (1,12,26). Karaciğer hücre harabiyeti varlığında T<sub>8</sub> hücrelerin başlıca sitotoksik lenfositler ,karaciğer harabiyetinin bulunmadığı asemptomatik taşıyıcılıkta ise süpresör lenfositler olduğu öne sürülmektedir (2,11).

Literatürde, kronik aktif hepatit'te T lenfosit alt gruplarının normal bulunduğunu bildiren çalışmaya da rastlanılmıştır (31).

Casini ve grubu, karaciğer hasarı bulunan ve bulunmayan HBsAg taşıyıcılarında in vitro lenfosit transformasyon testi gerçekleştirmişler. HBsAg'ne karşı lenfosit cevabının karaciğer hasarı ile ilgili olduğu kanaatine varmışlardır (10).

Alexander ve grubu, kronik hepatitlerde T lenfosit alt gruplarının konağın immünregülatör durumu hakkında zayıf bir gösterge olduğunu, T lenfosit kantitatif değerlerine yansımayan süpresör T lenfositlerinin fonksiyonel bozukluğu olabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Nitekim Ferrari ve grubu, kronik HBV infeksiyonunda HBcAg ve HBeAg'e karşı T hücre cevap düzeyinin akut infeksiyondakinden düşük olduğunu tespit etmişlerdir (18).

Barnaba ve grubu ise, kronik taşıyıcılarda anti-HBs sentezlemede yetersiz kalan spesifik B hücre defekti olabileceğini öne sürerlerken (5). Yamaguchi ve grubu, T lenfositlerince anti-HBs sentezini spesifik olarak inhibe eden bir maddenin salgılandığını göstermişlerdir (40).

İnterlökin-2, T lenfositlerinin immünregülatör fonksiyonlarını düzenleyen önemli bir lenfokindir. Ding-feng ve grubu, AVH hariç tüm HBV infeksiyonlarında interlökin-2 düzeyinin düşük olduğunu tespit etmişlerdir. İnterlökin ile muamele edildiğinde kronik aktif hepatit'te invitro anti-HBs sentezinin başladığı gözlenmiş olmakla beraber, HBV infeksiyonlarında, interlökin-2 aktivitesi ile anti-HBs sentezi arasında korelasyon gösterilememiştir (14).

Kronik HBV infeksiyonlarında İnterferon eksikliği kanıtlanmamış olsa da, İnterferon düzeyinin yetersiz olabileceği bildirilmektedir. Nitekim, kronik HBV infeksiyonlu bireylerin bir kısmı İnterferon tedavisinden fayda görmekteyken, neonatal dönemde infekte olanlar, HIV ko-infeksiyonu bulunanlar, immünsüpresif ilaç kullananlar ve immu-

nitelerinde spesifik defekt bulunanlar, İnterferon'a cevap vermezler (25). Bazı yazarlara göre de, immun yetmezliğe ait başka bulgular olmaksızın, sadece İnterferon eksikliğinin toplumda bu kadar sık olma olasılığı mantığa aykırı bulunmaktadır (1).

Aseptomatik HBsAg taşıyıcılığı durumunun HBV'na spesifik immun tolerans ile, ya da bireyin immun sisteminin virusu elimine etmesindeki başarısızlık nedeniyle olduğu düşünülmektedir (31).

Literatürde aseptomatik taşıyıcılara yönelik çalışmaların daha az olduğu ve bir çoğunun kronik hepatitlerle birlikte değerlendirildiği dikkatimizi çekmiştir.

Sadece aseptomatik taşıyıcıların T lenfosit alt gruplarına yönelik gerçekleştirilen çalışmaların çoğu, bunlarda T lenfosit kantitatif değerlerinin normal olduğunu göstermektedir (31,36).

Chu ve grubu, anti-HBe pozitif aseptomatik taşıyıcılarda T lenfosit alt gruplarının normal olduğunu, ancak HBeAg pozitif aseptomatik taşıyıcılarda T süpresör lenfositlerinin arttığını ve T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub> lenfosit oranının düştüğünü bildirmişlerdir. HBeAg pozitif aseptomatik taşıyıcılarda T<sub>4</sub> lenfositlerinin azalması, T<sub>8</sub> lenfositlerinin artması ve T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub> lenfosit oranının kronik aktif hepatitlerdeki gibi düşük bulunması, araştırmacılara T lenfosit alt grup değişikliklerinin tek başına etkili olmasa bile kronik hepatit gelişiminde primer immunolojik süreç olarak yer aldığını düşündürmüştür (11).

Tarafımızdan gerçekleştirilen bir çalışmada HBeAg pozitif veya anti-HBe pozitif aseptomatik taşıyıcılarda T lenfosit alt grupları normal bulunmuş ve T lenfosit alt grup değişikliklerinin aseptomatik HBsAg taşıyıcılığı patogenezinde rol oynamadığı sonucuna varılmıştır.

Aseptomatik HBsAg taşıyıcılarında T lenfosit kantitatif değerleri dışında, kalitatif değerleri de araştırılmıştır.

Burek ve grubu, aseptomatik taşıyıcılarda Lokal Xenogeneik-Greft-Versus-Host (GVH) reaksiyonu ile T lenfosit fonksiyonlarını değerlendirmişler ve taşıyıcıların çoğunda lokal GVH reaksiyon bozukluğuna yol açan immun imbalans mevcudiyetinden bahsetmişlerdir. Yazarlar, taşıyıcılarda T lenfositlerinin HBsAg'ni tanıma kapasitelerinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (9).

Ding-feng ve grubu da, aseptomatik HBsAg taşıyıcılarında süpresör hücre aktivitesinin artmış olduğunu bildirmişlerdir. Ancak PPD ile indüklenmiş hücre proliferasyonu üzerine süpresör hücre aktivitesi aseptomatik taşıyıcılarda normal bireylerdekine benzer bulunmuş-

tur. Bu bulgular, süpresör hücre defektinin HBsAg'ne spesifik olduğunu, kronik taşıyıcılıkta immun yetmezlik mevcutsa, bunun çok spesifik mekanizmalarla gerçekleştiğini düşündürmektedir (14).

Iraburu ve grubu ise, sağlıklı ve HBV-DNA negatif taşıyıcılarda T süpresör lenfosit aktivitesini normal bulduklarını bildirmişlerdir (23).

Vento ve grubu, asemptomatik taşıyıcıların periferik kanlarında HBV'nun nükleokapsid determinatlarına reaktif T hücrelerinin varlığını göstermişlerdir. Asemptomatik taşıyıcılarda karaciğer hücre hasarının olmayışı, T hücre sitolitik mekanizmalarında defekt olabileceği fikrini doğurmuştur (39).

Sylvan ve grubu, asemptomatik taşıyıcılarda ve doğal immun bireylerde T ve B lenfositlerini in vitro olarak düşük doz HBsAg ile karşılaştırmışlar ve asemptomatik taşıyıcıların T lenfositlerinde kalitatif defekt gösteremedikleri gibi, B lenfositlerinin de in vitro anti-HBs sentezlediğini tespit etmişlerdir. İn vivo HBsAg'ne karşı antikor oluşturulamamasında değişmiş immun cevapsızlığın rol alabileceğini bildirmişlerdir. Asemptomatik taşıyıcılar ile doğal immun bireylerde, in vitro anti-HBs sentezlenmesinde kantitatif fark gözlenmemiş olmakla beraber, spesifik antikordaki kalitatif fark olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca in vitro yüksek konsantrasyonlardaki HBsAg'nin spesifik B hücre aktivasyonu üzerine süpresif etki gösterdiği gözlenmiş, in vivo cevabın da bu şekilde olabileceği, yüksek doz HBsAg karşısında immun-regülatör hücrelerin süpresif yönde etki gösterebileceği öne sürülmüştür (35).

Ayrıca asemptomatik taşıyıcılarda HBsAg'ne karşı anti-HBs oluştuğu, ancak bunun koruyucu olamayacak kadar düşük titrede bulunduğu ve immun kompleksler oluşturduğundan bahsedilmektedir (35). Normalde fazla antijen elimine edilebildiği halde, immun komplekslerin immun sistemi baskılayıcı rol oynadığı ve taşıyıcılığın presipite edildiği bildirilmektedir (21).

Görüldüğü gibi, HBV infeksiyonlarında, özellikle de kronik şekillerinde immun sistem oldukça komplekstir. Kronikleşmenin nedenini ortaya koymak amacıyla gerçekleştirilmiş çeşitli araştırmalara rağmen, kesin neden halen bilinmemektedir. Son günlerde bazı kişilerin HBV'nu tolere etmeleri ya da vücuttan elimine edememelerinde genetik faktörlerin de rol oynadığı fikri yoğunluk kazanmaktadır (8,19, 28,34). Nitekim organizmada herhangi bir antijene karşı immun cevabın nicelik ve nitelik olarak immun cevap genlerince kontrol edildiği,



bunun da major histokompatibilite gen kompleksi üzerinde yer aldığı bilinmektedir (24). Farelerde HBsAg'nin a ve d determinantlarına karşı T hücre bağımlı antikor cevabının, insandaki MHC genlerinin eş-değeri olan H-2 genlerince regüle edildiği gösterilmiştir (8,28).

Konağa ait faktörler dışında Ehata ve grubunca, asemptomatik taşıyıcılıkta değil ama kronik karaciğer hastalığında HBV genlerinde mutasyon tespit edilerek, bu haliyle virusun sitotoksik T lenfositlerine immunolojik bir hedef oluşturduğu, bunun da hastalığın patogenezinde rol alabileceği öne sürülmüş (17); Gerken ve grubunca da kronik hepatitlerde HBV'nun defektif formu gösterilmiştir (20).

Sonuç olarak, HBV infeksiyonlarının immunolojisi ile ilgili önümüzde katedilmesi gereken yolun çok uzun olduğu; özellikle kronikleşmenin nedenleri araştırılırken konağa ait parametrelerden genetik faktörler ile etkene ait çeşitli faktörlerin de göz ardı edilmemesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.

## ÖZET

HBV, direk sitopatik bir virus değildir. Karaciğer harabiyeti, konağın immun sistem hücrelerince gerçekleştirilmektedir. Kronikleşmenin nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, bugün için konağın hücre ve humoral immun sistemleri sorumlu tutulmaktadır.

Anahtar kelimeler : Hepatit B Virusü, İmmun sistem.

## SUMMARY

### Immunology of Hepatitis B Virus (HBV) Infections

HBV is not a directly cytopathic virus. Liver damage is mediated by the immune system cells of the host. Although the reason of chronicity is not known, the cellular and humoral immune systems of the host are thought to be responsible.

Key words : Hepatitis B Virus, Immune system.

## KAYNAKLAR

1. Alexander GJM : Immunology of Hepatitis B virus infection. British Medical Bulletin 46 : 354-67, 1990.
2. Alexander GJM Mondelli M et al : Functional characterization of peripheral blood lymphocytes in chronic HBsAg carriers. Clin exp immunol 63 : 498-507, 1986.

3. Barnaba V Levrero M et al : T cell subsets in the hyporesponsiveness to HBsAg and antigen-specific suppressor lymphocytes in chronic HBV infection. *Clinical Immunology and immunopathology* 34 : 284-95 1985.
4. Barnaba V Musca A et al : Relationship between T cell subsets and suppressor cell activity in chronic HBV infection. *Clin exp immunol* 53 : 281-8, 1983.
5. Barnaba V Valesini G et al : Immunoregulation of the in vitro anti-HBs synthesis in chronic HBsAg carriers and recently boosted anti-hepatitis B vaccine recipients. *Clin exp immunol* 60 : 259-66, 1985.
6. Barnaba V Zaccari C et al : Immunoregulatory T cells in HBV induced chronic liver disease as defined by monoclonal antibodies. *Clin immunol immunopathol* 26 : 83-90, 1983.
7. Bertoletti A Ferrari C et al : HLA class 1 restricted human cytotoxic T cells recognize endogenously synthesized HBV nucleocapsid antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 88 : 10445-9, 1991.
8. Bowry TR : Immunoregulation, in : *Immunology simplified*, 2nd ed ,ELBS, Oxford University Press, 1986, pp : 66-73.
9. Burek B Burek V et al : Local xenogeneic greft-versus-host reaction : a measure of T cell function in asymptomatic HBsAg carriers. *J clin lab immunol* 27 : 69-72, 1988.
10. Casini A Alberti A et al : Cell-mediated immunity to HBcAg in chronic HBV infection. *Brief scientific reports* 88 : 494-8, 1987.
11. Chu Chia-Yung, Liaw Yun-Fan : Peripheral T cell subsets in asymptomatic HBV carriers. *Cellular immunology* 98 : 533-7, 1986.
12. Desmet VJ : Immunopathology of chronic viral hepatitis. *Hepatogastroenterology* 38 : 14-21, 1991.
13. Dienstag JL Wands JR Isselbacher KJ : Acute hepatitis, in : *Harrison's Principles of internal medicine* (Ed : Wilson, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Martin, Fauci, Root) ,vol : 11,12th ed, McGraw Hill Inc, 1991, pp : 1322-37.
14. Ding-Feng Z Bang-Yuan L et al : In vitro immunoregulation of anti-HBs synthesis by peripheral lymphocytes in HBV infections. *Chinese medical journal* 100 : 338-40, 1987.
15. Dragosics B Ferenci P et al : Long term follow-up of asymptomatic HBsAg positive voluntary blood donors in Austria : a clinical and histological evaluation of 242 cases. *Hepatology* 7 : 302-6, 1987.
16. Echevarria S Casafot F et al : Interleukin-2 and natural killer activity in acute type B hepatitis. *Hepatogastroenterology* 38 : 307-10, 1991.
17. Ehata T Omata M et al : Aminoacid residues of core region of HBV, asymptomatic carriers versus patients with liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 6 : 292-6, 1991.
18. Ferrari C Penna A et al : Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol* 145 : 3442-5, 1990.
19. Gerber M : Pathology and immunopathology of acute and chronic hepatitis B. *Klimik dergisi* 1 : 52-7, 1988.
20. Gerken G Kremsdorf D et al : Hepatitis B defective virus with rearrangements in pre-s gene during chronic HBV infection. *Virology* 183 : 555-65 1991.

21. Gupta H Tandon BN : Detection of HBsAg in circulating immune complexes in asymptomatic carriers and various hepatic disorders due to HBV. *Indian Med Res* 88 : 111-7, 1988.
22. Hoofnagle JH Shafritz DA et al : Chronic type B hepatitis and the healthy carrier state. *Hepatology* 7 : 758-63, 1987.
23. Iraburu M Civeire MP et al : Suppressor T cell activity in chronic HBV infection : Relationship with the presence of HBV-DNA in serum. *J of medical virology* 27 : 39-43, 1989.
24. Kılıçturgay Kaya : Major histokompatibilite kompleksi ve doku grupları. İmmunolojiye giriş, Yargıçoğlu Matbaası, Bursa, 1987, s : 13-6.
25. Lever AML : Treatment of the chronic HBV carrier state. *Journal of infection* 16 : 221-9, 1988.
26. Li XM Jeffers LJ et al : Immunophenotyping of lymphocytes in liver tissue of patients with chronic liver disease by flow cytometry. *Hepatology* 14 : 121-7, 1991.
27. Marmion BP Hepatitis viruses, in : Mackie and McCartney Medical microbiology, Vol : 1 : Microbial infections (Ed : Duguid JP Marmion BP, Swain RHA), 13th ed, ELBS, Churchill Livingstone, Hong Kong, pp : 475-82.
28. Milich DR Chisari FV : Genetic regulation of the immune response to HBsAg. *The Journal of immunology* 129 : 320-5, 1982.
29. Onul Melahat Gül Giray ve ark : Hepatit B infeksiyonlarında lenfosit subpopülasyonu değişiklikleri. *Ankara Hastanesi Dergisi* 24 : 87-90, 1989.
30. Popper A Shafritz DA et al : Relation of the HBV carrier state to hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 7 : 764-72, 1987.
31. Raptopoulou-Gigi M Orphanou-Koumerkeridou H et al : Possible mechanisms underlying peripheral lymphocyte activation in chronic liver disease and asymptomatic HBsAg carriers. *Allergol e timmunopathol* 17 : 145-8, 1989.
32. Robinson WS : Hepatitis B virus and hepatitis delta virus, in : Principles and practice of infectious diseases (Ed : Mandell, GL Douglas GR, Bennett JE), 3rd ed, Churchill Livingstone, 1990, pp : 1204-31.
33. Sherlock S : The natural history of Hepatitis B. *Postgraduate medical journal* 63 (suppl 2) : 7-11, 1987.
34. Stanevicha VA Veksler KhM : Immunogenetic indicators in protracted hepatitis and their dynamics during the treatment with T-activin. *Pediatrria* 10 : 4-8, 1991.
35. Sylvan SPE Hellström UB et al : Detection of cellular and humoral immunity to HBsAg in asymptomatic HBsAg carriers. *Clin exp immunol* 62 : 288-95, 1985.
36. Thomas HC Brown D et al : Inducer and suppressor T cell in HBV-induced liver disease. *Hepatology* 2 : 202-4, 1982.
37. Thomas HC Jacyna M et al : Virus-host interaction in chronic HBV infection. *Seminars in liver disease* 8 : 342-9, 1988.
38. Thomas HC Pignatelli M et al : Homology between HBV-DNA and a sequence regulating the interferon induced anti-viral system : Possible mechanisms of persistent infection. *Journal of decial virology* 19 : 63-9, 1986.
39. Vento S Chen SH et al : Cellular immunity to nucleocapsid and pre-S determinants in asymptomatic carriers of hepatitis B. *Immunology* 67 : 593-8, 1987.
40. Yamazuchi K Nakanishi T et al : Suppression of hepatitis B antibody saynthesis by factor made by T cells from chronic hepatitis B carriers. *The Lancet* 13 : 324-6, 1988.

## SPOR YAPAN VE YAPMAYAN ERKEK ÖĞRENCİLERDE VÜCUT YAĞ YÜZDESİ\*

Ahmet Ergün\*\*

Serdar Yardımcı\*\*

Ethem Akçıl\*\*

Sema Yavuzer\*\*

Sağlıklı nesillerin yetiştirilebilmesi, insan ömrünün uzatılabilmesi, toplum sağlığını tehdit eden bazı hastalıklardan korunulabilmesi, çalışma hayatında iş gücünün ve verimin artırılabilmesi, bireylerin ve toplumun moralinin yüksek tutulabilmesi yanında ülkelerin yetiştirdikleri başarılı sporcularla olumlu propagandalarını yapabilmeleri gibi yararlı amaçlar için günümüzde spora gereken önem verilmekte ve desteklenmektedir. Sporda başarı için her şeyden önce kişinin psikolojik yatkınlığı yanında doğuştan sahip olduğu temel antropometrik ve fizyolojik özellikler de değerlendirilmeli ve bundan sonra spora yönlendirme yapılmalıdır. Spora yönlendirmenin doğru şekilde yapılabilmesi ve antreman programının seçimi için de, vücut kompozisyonunun bilinmesi gerekmektedir. Vücut kompozisyonu içinde özellikle vücut yağ yüzdesi (VYY); üzerinde önemle durulması ve test edilmesi gereken bir parametredir. Ayrıca bir spor dalında belirli aşamalardan geçmiş ve sporcu kimliğini kazanmış kişilerde de performansın ideal düzeyde tutulabilmesi ve böylece istenilen hedefe ulaşılabilmesi için vücut kas ve yağ kütlesinin belirli aralıklarla ölçülmesi gereklidir (1, 9,14,20). VYY'nin yüksek olması genel olarak tüm spor dalları için bir dezavantajdır. Kısa mesafe koşusu gibi çabukluk isteyen spor dallarında VYY'nin erkeklerde % 5 - 10, kadınlarda % 7 - 10 gibi düşük sınırlarda tutulması istenmektedir. Güreş, halter, yüzme gibi bazı spor dallarında ise VYY'nin biraz daha yüksek olması kabul edilebilmektedir (3,9,11).

VYY'nin normal sınırların üzerinde olması (şişmanlık), toplum sağlığını tehdit eden koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, diyabet,

---

\* Bu çalışma Ankara Üniversitesi Araştırma Fonunca (Proje No : 90090064) desteklenmektedir.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı Morfoloji Binası, Sıhhiye/ANKARA Tel : 310 30 10/278

gibi bir çok ciddi hastalık için de bir risk faktörüdür (5,10,13,15,20). Günümüze kadar elde edilen çok sayıdaki çalışma sonucu, düzenli olarak yapılan fiziksel egzersizlerin VYY'ni azalttığını göstermektedir (5,12,13,21). Spor yapmayan bireylerde, şişmanlık ve hipertansiyon çok daha sık olarak tesbit edilmektedir. Düzenli spor yapanlarda ise aterosklerotik koroner kalp hastalığı gibi kalp-damar hastalıkları daha az görülmektedir (2,9,11,14). Bunun en önemli nedeni; uzun süreli yapılan aerobik egzersizler sonucunda lipolitik aktivitenin artması, kan glikoz ve yağ asitlerinin kullanımı ile daha fazla enerji harcanmasıdır. Böylece kan lipid, kolesterol ve şeker seviyesi düşmekte, damarlar aterosklerozdan korunabilmektedir (5,10,12,15,16,21).

Son zamanlara kadar VYY'nin tesbitinde hidrostatik tartı ve kaliper yöntemleri kullanılmıştır (1,14,20,22). Günümüzde ise bu metodlara ilaveten Conwey, Bodwel ve arkadaşları tarafından geliştirilen (infrared'e yakın ışınlar ile) VYY'nin spektrofotometrik olarak ölçümü metodu da kullanılmaya başlanmıştır (6,7,8,18,23). Bu metodta; infrarede yakın ışınlar ile bilgisayar kontrollü olarak deri altı yağ kalınlığından VYY kolay ve çabuk bir şekilde ölçülmektedir (7,8,18,19,23).

Bu çalışmada; spor yapan ve yapmayan öğrencilerin VYY'lerini spektrofotometrik yöntemle belirlemek ve karşılaştırmak; böylece sporun VYY üzerine etkisini ortaya koymak amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinden sportif faaliyette bulunmayan 25 denek ile Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri ve Teknolojisi Yüksek Okulundan aktif olarak düzenli spor yapan 22 gönüllü erkek öğrenci alındı. Tablo 1'de spor yapan öğrencilerin uğraştıkları

Tablo 1 : Spor Yapan 22 Erkek Öğrencinin Öncelikli Olarak Uğraştıkları Spor Dalları

Yaş	19	20	21	22	TOPLAM
n	2	3	8	9	22
Atletizm	—	1	2	—	3
Basketbol	1	1	3	4	9
Futbol	—	1	2	5	8
Cimnastik	1	—	1	—	1

spor dalları belirtildi. Öncelikle, tüm deneklerin yaşam öyküleri alındı, 100 grama hassas tartı aleti kullanılarak ağırlık ölçümleri ve boy ölçümleri kaydedildi. Futrex - 5000 cihazının protokolüne göre yaş, cins, boy, ağırlık, beden yapısı ve fiziksel aktivite bilgileri her birey için cihaza tek tek yüklenerek biceps kası üzerinden deri altı yağ kalınlığı ölçüldü ve bu ölçümlerden, cihazın bilgisayarınca VYY değerleri hesaplandı. Sonuçlar student t testi ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

### BULGULAR

Tablo 2'de spor yapmayan (n : 25) ve spor yapan (n : 22) erkek öğrencilerin; yaş, boy, kilo, VYY ortalama değerleri, standart sapmaları ve iki grubun istatistiksel karşılaştırmaları verildi. Spor yapan grupta

Tablo II : Spor Yapan ve Spor Yapmayan Erkek Öğrencilerde Yaş, Boy, Kilo ve VYY Ortalama Değerleri, Standart Sapmaları ve İki Grubun Karşılaştırması

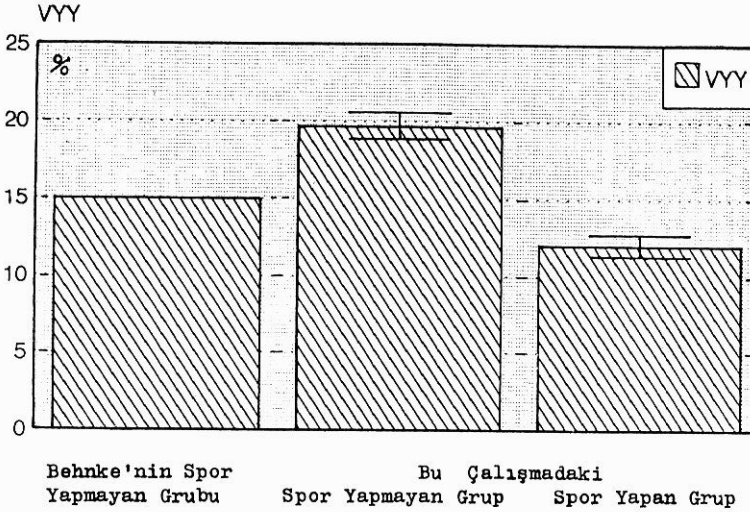
	Spor Yapmayan $\bar{X} \pm Sd$	Spor Yapan $\bar{X} \pm Sd$	Karşılaştırma
Yaş (Yıl)	20.0±0.2	21.1±0.2	P<0.001
Boy (cm)	177.1±1.8	179.1±0.2	P>0.05
Ağırlık (kg)	66.6±1.8	71.8±1.4	P<0.05
VYY (%)	19.7±0.9	12.0±0.7	P<0.001

yaş; spor yapmayanlara göre 1.1 yıl daha büyük, boy; 2.0 cm daha uzun, ağırlık; 5.2 kg daha fazla bulundu. Spor yapan grubun ortalama VYY değeri % 12.0 bulunurken; spor yapmayan grupta VYY değeri % 19.7 olarak tesbit edildi. Burada görüldüğü üzere sporcularda VYY değeri % 7.7 daha düşüktür. Bu sonuç istatistiksel olarak p< 0.001 değerinde anlamlıdır.

### TARTIŞMA

Bu çalışmaya katılan deneklerden spor yapan grubun yaş ortalamasının 1.1 yıl daha büyük olmasının değerlendirme sonuçlarını pek fazla etkilemeyeceği düşünülmektedir. Sporcularda boy; 2.0 cm daha uzun, ağırlık ise 5.2 kg daha fazladır. Ancak, boy ve kilo farklılıkları olmasına rağmen, her iki grubun boy ve kiloları standart cetvellere göre normal sınırlar içerisinde ve normalin üst sınırına yakın değerlerde bulunmaktadır (3,4,20).

Şişmanlığın belirlenmesinde önceleri basitçe boy ve kilo arasındaki oranlar dikkate alınırken; günümüzde boy ve kilo ölçümü yanı sıra özellikle deri altı yağ kalınlığından hesaplanan VYY'leri de değerlendirilmeye alınmaktadır (20). Bu çalışmada spor yapmayan öğrencilerin VYY'leri ortalama % 19,7 olarak bulunmuştur. Behnke hemen hemen aynı yaş grubundaki erkeklerde VYY'ni % 15.0 olarak bildirmiştir. Bu çalışmaya alınan grubun VYY'nde Behnke'nin grubuna göre % 4.7 lik bir fazlalık olduğu dikkati çekmektedir (Şekil 1) (4).



Şekil 1 : Behnke'nin Spor Yapmayan Erkeklerde Bildirdiği Ortalama VYY Değeri ile Bu Çalışmaya Katılan Spor Yapmayan ve Yapan Erkek Öğrencilerdeki VYY Değerleri

Hidrostatik tartı ve deri kıvrımı kalınlığından kaliper yöntemi ile VYY ölçümleri uzun zaman alıcı yöntemlerdir. Son zamanlarda bu yöntemlere ilave olarak infrarede yakın ışınların kullanıldığı spektrofotometrik yöntem de VYY'nin değerlendirilmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Spektrofotometrik yöntem ile, VYY ölçümü diğer yöntemlere göre daha çabuk ve kolay biçimde yapılabilmektedir (6,7,8,19,23).

Bu çalışmada VYY, spor yapmayanlarda ortalama  $19.7 \pm 0.9$ , sporcularda  $12.0 \pm 0.7$  olarak saptanmıştır. İki grup karşılaştırıldığında sporcularda VYY önemli derecede ( $p < 0.001$ ) düşük bulunmuştur. Ancak, bu çalışmaya alınan sporcularda belirlenen VYY değerleri, iyi antrene bir sporcudan beklenen (VYY : % 5 - 10) den daha fazladır (9,11). Spor yapanlarda, spor yapmayanlara göre belirgin ki-

lo fazlalığı vardır ( $p < 0.05$ ). Ancak bu fazlalığın total vücut yağına bağlı olmayıp; sporla artan kas kitlesine ait olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar, Behnke ve Mc Ardel'inkiler ile uyum göstermektedir (4, 17). Mc Ardel futbolcularda VYY'ni % 12.7, spor yapmayan gençlerde ise % 15.0 olarak bildirmektedir (19). Bu sonuçlar da bizim çalışmamızdan elde edilen bulgulara benzerlik göstermektedir (Tablo 3).

Tablo III : Mc Ardel'in Erkek Sporcularının ve Bu Çalışmadaki Spor Yapan ve Yapmayan Öğrencilerin Ortalama Yaş, Boy, Ağırlık ve VYY Değerleri

	BU ÇALIŞMADAKİ		
	Mc ARDEL'İN DEĞERLERİ	SPOR YAPMAYAN DENEKLER	SPOR YAPAN DENEKLER
Yaş (Yıl)	20—24	19—22	19—22
Boy (cm)	175.0	177.1	179.1
Ağırlık (kg)	70.0	66.6	71.8
VYY (%)	12.7	19.7	12.0

## SONUÇ

Modern teknoloji her geçen gün insan hayatını kolaylaştırmakta, fiziksel güç isteyen bir çok iş makineler tarafından yapılmaktadır. Bunların sonucunda da insanlar daha az hareket etmekte ve buna bağlı olarak ta daha az enerji harcamaktadırlar. Modern yaşam insanın doğal beslenme biçimini de değiştirmiş; posa miktarı düşük, yağ, protein oranları ve besin değeri yüksek, işlenmiş besinlerin tüketimi alışkanlık haline gelmiştir. Yeni beslenme alışkanlıkları ve hareketsiz yaşam başta şişmanlık ve bunun yanında şeker hastalığı, ateroskleroza bağlı kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, osteoporoz ve kanser gibi toplum sağlığını tehdit eden bir çok hastalığın görülme sıklığının artmasına yol açmıştır. Bu olumsuz sonuçların tesbitinden sonra, toplumlar bilinçlenme düzeylerine göre beslenme alışkanlıklarını yeniden gözden geçirip, değiştirmeye ve fiziksel olarak daha aktif bir yaşam sürmeye başlamışlardır. Düzenli yapılan egzersizler, kan kolesterol ve lipid seviyesini düşürmekte, kemiklerde kalsiyum depolanmasını artırmakta, kasları kuvvetlendirmektedir (5,10,12,13,15,16,20,21). Bu çalışmada da sporun vücut ağırlığını artırmakla birlikte; vücut yağ yüzdesini önemli derecede düşürdüğü tesbit edilmiştir. Sporculardaki kilo artışı esas olarak artan kas kitlesine bağlıdır. Toplum sağlığının ko-



runması ve insan ömrünün uzaması için dünyada spora verilen önem giderek artmakta, her yaşta spor yapan kişi sayısı çoğalmaktadır.

## ÖZET

Vücut yağ yüzdesi (VYY)'nin bilinmesi, vücut kompozisyonunun değerlendirilmesi yanında spora yönlendirmenin doğru yapılabilmesi ve sporda performansın değerlendirilmesi açısından da önemlidir. VYY'nin yüksek olması koroner kalp hastalığı, diyabet gibi bir çok hastalık için de risk faktörüdür. VYY, son zamanlara kadar hidrostatik tartı ve deri kıvrımı kalınlığından doğruya en yakın şekilde hesaplanırken; son yıllarda infrarede yakın ışınların deri ile etkileşmesinin spektrofotometrik olarak ölçümü ile de kolay ve çabuk bir şekilde belirlenmektedir. Bu çalışmada, spor yapmayan 25 ( $\bar{X}$  : 20.0 yaş) ve spor yapan 22 ( $\bar{X}$  : 21.1 yaş) erkek öğrencinin boy, kilo ölçümleri ve spektrofotometrik yöntemle çalışan futrex 5000 cihazından VYY ölçümleri yapıldı. Spor yapan grupta boy ( $\bar{X}$  : 179.1 cm) spor yapmayanlara göre 2.0 cm uzun, ağırlık ( $\bar{X}$  : 71.8 kg) 5.2 kg daha fazla bulunurken; VYY ( $\bar{X}$  : % 12.0) % 7.7 daha düşük bulundu. VYY'deki bu azalma  $p < 0.001$  derecesinde anlamlıdır. Sporcularda VYY'nin azalmasına rağmen, tesbit edilen kilo fazlalığı; artan kas kitlesine bağlanabilir. Diğer çalışmaların verileri de bu çalışmadan elde edilen sonuçları destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler : Vücut kompozisyonu, spor

## SUMMARY

### «Body Fat Percentage of Male Students Engaged and Not Engaged In Sports»

The knowledge of a person's body fat percentage is important in evaluating his body composition as well as directing him to one type of sports activity or another and determining his performance. High body fat percentage is a risk factor for many diseases as coronary heart disease and diabetes mellitus. Although body fat percentage can be measured almost correctly by the help of hydrostatic weight and skin-fold thickness, recently a new method has been introduced to estimate it easily and rapidly by the spectrophotometric measurement of near-infrared interactance in skin. In this study, measurements of height and weight of 25 students who did not deal with sports ( $\bar{X}$  : 20.0 years old) and 22 students who dealt with sports ( $\bar{X}$  : 21.1 years old) were recorded and body fat percentage measurements were determined by

Futrex 5000 apparatus spectrophotometrically. The average height of students making sports was 2 cm longer ( $\bar{X}$  : 179.1 cm) while the average weight of them was 5.2 kg ( $\bar{X}$  : 71.8 kg) more than those of the students not making sports. In the group of athletes, body fat percentage was less than the other group measurements in a ratio of 7.7 %. The decrease in body fat percentage ( $p < 0.001$ ) was statistically significant. Since there was a decrease in the body fat percentage of athletes, the excess in their mean weights can be tied up to the increase in their muscle mass. The data of the other researches about this subject were found to support our results.

Key Words : Body composition, sports

### KAYNAKLAR

1. Açıkada C Ergen E Alpar R Sarpyener K : Erkek sporcularda vücut kompozisyonu parametrelerinin incelenmesi. Spor Bilimleri Dergisi. 2 : 1-25, 1991.
2. Aslan C Gönül B : Fırat Üniversitesinde spor yapan ve yapmayan erkek öğrencilerin bazı fizyolojik özelliklerinin test edilmesi ve karşılaştırılması. Spor Hekimliği Dergisi. 25 : 153-161, 1990.
3. Astrand PO : Textbook of Work Physiology. McGraw-Hill Book Comp. 3rd Edit., 1988, s : 129-130, 257-260.
4. Behnke AR : Physique and exercise. Exercise Physiology. Edit. Harold B. Folls Acedemic Press Inc. New York 1968, s : 359-386.
5. Barr SI Costill DL Fink WJ Thomas R : Effect of increased training volume on blood lipids and lipoproteins in male collegiate swimmers. Med. Sci. Sports Exerc. 23 : 795-800, 1991.
6. Conway JM Norris K Bodwell CE : A new approach for the estimation of body composition : Infrared interactance, Am. J. Clin. Nutr. 40, December, 1984.
7. Davis PO Dotson CO : Development of a simplified techniques for the determination of per cent body fat in adult males. J. Sports. Med. Phys. Fit. 25 : 255-261, 1985.
8. Elia M Parkinson SA Diez E : Evaluation of near infrared interactance as a method for predicting body composition. Eur. J. Clin. Nutr. 44 : 113-121, 1990.
9. Ergen E : Spor Hekimliği; Sporcuların beslenme, ilkeleri Birinci Baskı, Maya Matbaacılık, Ankara. s : 65-71, 1992.
10. Fackia IE Faria EW : Effect of exercise on blood lipid constituents and aerobic capacity of fire fighters. J. Sports Med. Phys. Fitness. 31 : 75-81, 1991.

11. Fox EC : Sport Physiology. Health Sounders Comp. Tokyo, 1984, s : 286-311.
12. Giada F Baldo-Enzi G Baiocchi MR Zuliani G Vitale E Fellin R : Specialized physical training programs effects on serum lipoprotein, cholesterol, apaprotein A-I and B lipolytic enzyme activities. J. Sports Med. Fitness. 31 : 196-203, 1991.
13. Hubert HB Feinleib M McNamara PM Castelli VP : Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : A 26-year follow-up of participants in the framinghan heart stud. Circulation. 67 : 968-977, 1983.
14. İşlegen Ç Karamızrak O Ertat A Varol R ; 15 ve 17 yaş genç milli futbol takımlarının bazı sağlık muayene sonuçları, vücut kompozisyonu ve fiziksel uygunluk özellikleri. Spor Hekimliği Dergisi. 24 : 71-77, 1989.
15. Manning JM Dolly-Manning CR White K Kampa I Silas S Kesselhaut M Kuoff M : Effects of a resistive training program on lipoprotein-lipid levels in obese women. Med. Sci. Sports Exerc. 23 : 1222-1226, 1991.
16. Martı B Knobloch M Reiesen WF Howald H : Fifteen-year changes in exercise, aerobic power, abdominal fat and serum lipids in runners and controls. Med. Sci. Sports Exerc. 23 : 115-122, 1991.
17. Mc Ardle M Katch I Katch L : Exercise Physiology. Lea-Febiger Comp. Philadelphia 1986, 483-508.
18. Parenti M Di-Bartolo P Babini AC Sorrenti G Saretta B : Comparison of three methods for the rapid determination of body composition. Minerve. Endocrinol. 15 : 207-214, 1990.
19. Segal KB Dunalf A Gutin B Albu J Nyman A Pi-Sunyer X : Body composition, not body weight, is related to cardiovascular disease risk factors and sex hormone levels in men. J. Clin. Invest. 80 : 1050-1055, 1937.
20. Sencer E : Beslenme ve Diyet; Şişmanlık, ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı ve diyet Birinci Baskı, Beta Basım Yayın Dağıtım A.Ş., İstanbul. s : 258-287, 311-332, 1987.
21. Stucchi AF Terpstra HM Foxall TL Nicolosi RJ Smith SC : The effect of exercise on plasma lipids and LDL subclass metabolism in miniature swine. Med. Sci. Sports Exerc. 23 : 552-561, 1991.
22. Thomas TR Crough LD Araujo J : Dietary preparation and per cent fat measurement by hydrostatic weighing. Bri. J. Sports. Med. 22 : 9-11, 1988.
23. Weiss LW Clark FC : Three protocols for measuring subcutaneous fat thickness on the upper extremities. Eur. J. Appl. Physiol. 56 : 217-221, 1987.

## SPONTAN PNÖMOTORAKSLARDA ALFA-1-ANTİTRİPSİNİN ROLÜ

Olgun Arıbaş\*

Hadi Akay\*\*

Vedat İçöz\*\*

İlker Ökten\*\*

Şevket Kavukçu\*\*

Şinasi Yavuzer\*\*

Spontan pnömotoraksların, çoğunlukla akciğer apeksindeki bül-  
löz yapıların rüptürü sonucu oluştuğu kabul edilmektedir (8,9,16,21,25,  
26,33). Ancak bu olguların % 90 ında, klinik olarak büle eşlik eden  
bir patoloji belirlenemez (7,8,16,18). Primer veya idiopatik olarak ad-  
landırılan bu gruptaki hastalarda yapılan histopatolojik çalışmalar  
ise, tabanındaki akciğerde paraseptal amfizemin varlığını destekler ni-  
teliktir (21,25,26,33).

Paraseptal amfizem, plevra ve konnektif doku septasına komşu  
alveolerin destrüksiyonunu belirtir. Bu destrüksiyonun nedeni kesin  
olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, en çok iki neden üzerinde  
durulmaktadır. Biri, «check-valve» tipi bronşiyoler obstrüksiyon oluş-  
turan mekanik etken; diğeri ise, proteaz antiproteaz dengesinde bozul-  
ma oluşturan enzimatik etkenlerdir (4,12,17,30,31). Enzimatik etken-  
lerin en önemlisi, akciğerin konnektif dokusunu koruyan bir antiproteaz  
olan, alfa-1-antitripsindir (31). Bu durumda, alfa-1-antitripsinin  
kalitatif olarak etkinliğini kaybetmesi söz konusudur.

Bu görüşlerden hareketle, başkaca bir pulmoner patoloji saptan-  
mamış spontan pnömotoraks olgularında, serum alfa-1-antitripsinin  
düzeyleri araştırıldı. Bu amaçla, spontan pnömotoraks olgularının kli-  
nik olarak değerlendirilmesinde, olguların sorgusu, radyolojisi ve pul-  
moner fonksiyonları esas alındı. Elde edilen sonuçlar sağlıklı kontrol  
grubuyla kıyaslanarak amfizemin bilinen radyolojik, fonksiyonel ve  
biyoşimik karakterleri tartışıldı.

\* A.Ü. Tıp Fak. Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Eski Araştırma Görevlisi, Trafik Hast.  
Göğüs Cerrahisi Uzmanı.

\*\* A.Ü. Tıp Fak. Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızın gerecini, A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalına, spontan pnömotoraks tanısıyla yatırılıp tedavi edilen 24 olgu oluşturdu.

Çalışma, iki grupta gerçekleştirildi.

I. Grup : Akciğer hastalığı saptanamayan gönüllü ve sağlıklı 24 olguyu içermektedir. Özgeçmişlerinde bir patoloji bulunmayan ve A.Ü. Tıp Fakültesi çalışanları arasından seçilen bu grup, kontrol grubu olarak değerlendirildi. Bu gruptaki olguların 4'ü kadın, 20'si erkektir. Yaşları 20 ile 57 arasında olup, ortalama yaş  $34 \pm 10.66$  dir. Sigara alışkanlığı olan olgu sayısı ise 11 dir.

II. Grup : Spontan pnömotoraks tanısı alan 24 olguyu içermektedir. Olguların 3'ü kadın, 21'i erkektir. Yaşları 18 ile 60 arasında değişmekte olup, ortalama yaş  $30-29 \pm 10.78$  dir. Sigara alışkanlığı olan olgu sayısı ise 17 dir. Pnömotoraks saptanan hemitoraksa göre, sağ : sol oranı 1.5 : 1 dir. Sadece bir olguda, simultane bilateral pnömotoraks saptanmıştır. İpsilateral rekürens de, 12 olguda (% 50) gözlenmiştir. Olguların 1'i (% 4.1) yatak istirahati ve gözlem, 2'si (% 8.2) torasentez, 13'ü (% 54.2) tüp torakostomisi ile tedavi edilmişlerdir. 8 olguda ise torakotomi (% 33.5) uygulanmıştır. Bu gruptaki çalışmalar, olguların tedavi sürelerinin bitiminden itibaren 20 olguda 36 ay, 2 olguda 24 ay, 7 olguda 12 ay ve 13 olguda 6 ay sonra gerçekleştirilmiştir.

Prospektif olarak çalışılan I. ve II. gruptaki olgularda, radyolojik değerlendirme için her olguya PA ve lateral toraks grafisi çekildi. Bilgisayarlı toraks tomografisi (BTT) ise sadece ikinci gruptaki 12 olguya çekilebildi. Olguların pulmoner fonksiyonlarının belirlenebilmesi için konvansiyonel spirometri ve arteriyel kan gazları tetkikleri, her olguda yapıldı. Ölçümler, istirahatte ve oturur durumda gerçekleştirildi. Olguların serum alfa-1-antitripsin ( $\alpha$ -1-AT) düzeyleri için ise her olgudan sabah aç karnına 5 ml. venöz kan alındı. Alınan örnekler, oda ısısında 1 saat santrifüje edildi. Serumlar,  $-20^{\circ}\text{C}$  de saklandı. Değerlendirme için Behring-Werke immün difüzyon plakları kullanıldı. Ölçümler, Mancini yöntemiyle yapıldı (22). Kullanılan yöntemle göre  $\alpha$ -1-AT'nin normal miktarı, 190-350 mg/dl idi.

Her iki grupta saptanan sonuçlar, hem kendi gruplarında hem de gruplar arasında kıyaslanarak değerlendirildi. Bu değerlendirmede, olguların yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve pnömotoraks atak sayısı esas alındı. İstatistiksel analiz için student-t testi kullanıldı.

## BUGULAR

Her iki gruptaki olguların tümünün özgeçmişlerinde önemli bir özelliğe rastlanılmadı. PA ve lateral toraks grafileri de normal olarak değerlendirildi. Ancak, II. gruptaki 12 olguda çekilen BTT de, 9 olguda (% 75) büllöz yapılar gözlemlendi (Resim 1). Büllöz yapıların hepsi de, akciğer apeksindeydi. 6 olguda (% 66) bilateral ve 5 olguda (% 51) multipl özellik göstermekteydi. Operasyon bulgusu olarak ise 8 olgunun 7 sinde (% 87.5) büllöz oluşumlar saptandı. Sadece bir olguda (% 12.5) büll yoktu.

Resim 1 : Sol spontan pnömotoraks nedeniyle opere edilmiş bir olgunun BTT si (sağ akciğer apeksinde saptanan büllöz oluşumlar görülmektedir).

Olguların solunum fonksiyonlarının belirlenebilmesi amacıyla yapılan konvansiyonel spirometri ve arteriyel kan gazları ortalama değerleri Tablo - I de gösterilmiştir. Buna göre, I. grup olgular arasında, anlamlı bir fark görülmedi ( $P > 0.05$ ). Sonuçlar gruplardaki olgularda tek tek değerlendirildiğinde, sadece ikinci gruptaki bir olguda (% 4.17) hafif restriktif tip ve iki olguda (% 8.33) hafif obstrüktif tip bozukluk belirlendi.

Olguların serum  $\alpha$ -1-AT düzeyleri değerlendirildiğinde, sağlıklı ve gönüllü I. grup olgularda saptanan ortalama miktar,  $240.39 \pm 109.90$  mg/dl bulundu. Spontan pnömotorakslı II. grup olgularda ise  $358.83 \pm 138.21$  mg/dl olarak belirlendi. II. grup olgularda saptanan bu miktar, I. grup olgulara kıyasla anlamlı derecede yüksekti ( $P < 0.01$ ). Bu anlamlı farka yol açan etkenin belirlenebilmesi amacıyla olgular; yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve pnömotoraks atak sayısına göre yeniden değerlendirildi. Sonuçlar toplu olarak Tablo - 2'de gösterilmiştir. Buna göre, I. ve II. grup olgularda yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanamadı ( $P > 0.05$ ). Oysa, her iki grubun sigara içen olgularında, sigara içmeyen olgularına göre anlamlı derecede yüksek serum  $\alpha$ -1-AT düzeyleri belirlendi ( $P < 0.05$ ).

Sigara içen olgulardaki bu anlamlı fazlalık sigaranın  $\alpha$ -1-AT'nin serum düzeyini artıran bir etken olduğunu düşündürmektedir. Sigara içen I. ve II. grup olgular birbirleriyle kıyaslandığında ise, II. grup olgularda yine anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ( $P < 0.05$ ). Bu ilginç bir bulgudur ve spontan pnömotoraks olgularında, sigaranın destrüktif etkisinin daha fazla olabileceği kanısını vermektedir. Ayrıca, gerek ikinci gruptaki olgularda pnömotoraks atak sayısının, gerekse sigara içme-

Tablo 1 : Spontan pnömotoraks ve kontrol grubunda pulmoner fonksiyonların değerlendirilmesi

		SP*		Kontrol*	
		24		24	
	Olgu Sayısı				
	Boy (cm)	177.955 ±	5.35	170.967 ±	4.85
	Ağırlık (kg)	59.750 ±	6.20	62.450 ±	4.20
SFT** (Spirometrik)	VK (%)	97.6 ±	15.4	101.7 ±	11.6
	VK (ml)	4261.7 ±	788.6	4375.6 ±	781.7
	FEV1 (%)	85.9 ±	8.3	105.4 ±	12.7
	MK (%)	104.2 ±	15.4	109.5 ±	17.8
	MMEF (ml/dk)	418.1 ±	124.9	420.3 ±	131.7
Arteriyel**	PH	7.39 ±	0.02	7.36 ±	0.01
	PO2 (mmHg)	88.58 ±	9.81	92.41 ±	8.74
Kan	PCO2 (mmHg)	37.86 ±	3.05	36.75 ±	2.95
Gazları	O2 Sat ((%)	96.35 ±	0.92	102.24 ±	0.84

\* p>0.05 (Student). SP ; Spontan pnömotoraks.

\*\* SFT : Solunum fonksiyon testi, VK : Vital kapasite.

FEV1 : 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü, MK : Maximum kapasite,

MMEF : Ekspirasyon ortası akım hızı, PO2 : O2 parsiyel basıncı,

PCO2 : CO2 parsiyel basıncı, O2 sat : O2 saturasyonu.

yen her iki gruptaki olguların birbirleriyle kıyaslamasında, anlamlı bir farkın bulunmaması (P>0.05), bu kanımızı daha da kuvvetlendirmiştir.

Serum  $\alpha$ -1-AT düzeyleri, her olgu için ayrı ayrı değerlendirildiğinde I. gruptaki 3 olguda (% 17.5) yüksek, 4 olguda (% 16.6) düşük ve 17 olguda (% 70.9) normal değerler saptandı. II. gruptaki olgularda ise, 1 olguda (% 4) düşük, 11 olguda (% 46) normal ve 12 olguda (% 50) yüksek değerler belirlendi. Serum  $\alpha$ -1-AT düzeylerinin düşük olarak saptandığı olguların hiçbirisinde, pulmoner fonksiyonlarda bozukluk gözlenmedi. Aynı şekilde, pulmoner fonksiyonlarda hafif derecede bozukluk saptanan ikinci gruptaki 3 olguda da serum  $\alpha$ -1-AT düzeyleri normal seviyedeydi. Bu bulgular da, belirlediğimiz en düşük düzey olan 60.4 mg/dl nin bile, pulmoner fonksiyonlarda bozukluk oluşturabilecek bir düzey olmadığını düşündürmektedir.

Tablo II : Spontan pnömotoraks ve kontrol gruplarında serum A-1-AT düzeylerinin, yaş, cinsiyet, pnömotoraks atak sayısı ve sigara alışkanlığına göre değerlendirilmesi.

		SP*		Kontrol	
		Olgu Sayısı	Serum A-1-AT (mg/dl)	Olgu Sayısı	Serum A-1-AT (mg/dl)
YAŞ (Yıl)	> 40	6	350.167 ± 126.105	9	210.556 ± 44.267
	< 40	18	361.722 ± 144.084	15	237.893 ± 131.922
CİNSİYET	Erkek	21	369.524 ± 141.274	20	242.620 ± 113.746
	Kadın	3	284.333 ± 87.088	4	264.500 ± 99.755
Sigara	İçiyor	17	394.23 ± 144.89	11	292.81 ± 113.78
	İçmiyor	7	272.85 ± 63.34	13	207.10 ± 93.35
Pnömotoraks Atak Sayısı	1 kez	11	164.378 ± 383.818	--	
	2 kez	6	156.105 ± 357.000	--	
	3 kez	7	63.457 ± 321.143	--	
TOPLAM		24	358.83 ± 137.21	24	246.39 ± 109.90

\* SP : Spontan pnömotoraks.

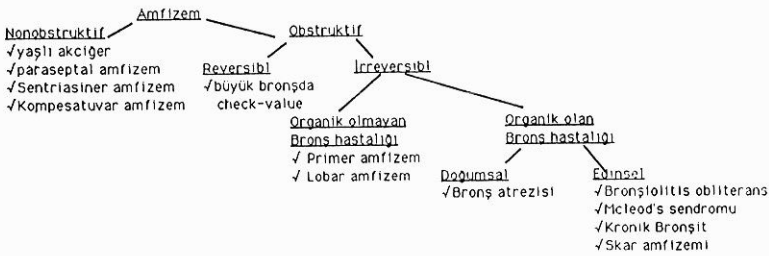
## TARTIŞMA

Spontan pnömotoraksın etyolojisi, özellikle klinik olarak pnömotoraksa eşlik eden pulmoner bir patolojinin saptanamadığı olgularda halen belirsizliğini korumaktadır (7,8,16,18,24). Spontan pnömotorakslarda neden olarak en çok suçlanan patolojik yapı büllöz oluşumlardır. Ancak bu oluşumların meydana gelme mekanizması ve etyolojisi karanlıktır. Çalışmamızda da sırasıyla % 75 ve % 67.5 oranında radyolojik ve operatif olarak saptandığı gibi olguların akciğerlerinin apeksinde, lokalize büllöz yapıların varlığı gözlenmiştir. Bununla birlikte torakotomi yapılan olguların yaklaşık % 10 unda büllöz yapı saptanmayabilir (14). Oldukça az sayıda olan bu grupta pnömotoraksın nedeni tartışmalıdır. Bu oran olgularımızda da % 12.5 olarak belirlenmiştir. Bunun dışında olguların çoğunda ise pnömotoraksın büllöz yapının rüptürü sonucu geliştiğine inanılmaktadır (8,9,16,18,21,25,26,33). Bizimde gözlediğimiz gibi torakotomi yapılan olgularda rüptüre olmuş büllerle sıklıkla karşılaşılması bu görüşü desteklemektedir. Ayrıca KOAH (kronik obstrüktif akciğer hastalığı)lı olgularda saptanan spontan pnömotoraks oranı % 0.003 gibi oldukça düşük iken büllöz yapının gözlemlendiği KOAH'lı olgularda ise bu oran % 5.7 gibi oldukça an-



lamlı bir artış göstermektedir (10). Bu bulgularda, büllöz oluşumların pnömotoraks gelişiminde rolünü önemli ölçüde kuvvetlendirmektedir. Bu nedenle, günümüzde tartışmaların odak noktası büllöz yapıların nasıl oluştuğudur. Varsayımlardan birisi, büllöz oluşumların akciğerin amfizematöz yapılanması sonucu gelişebileceğidir (23). Bizde çalışmamızda bu görüşten hareket ettik.

Pulmoner amfizem, terminal bronşiyol distalindeki hava boşluklarının anormal genişlemesi ile karakterize bir hastalık tablosudur (12, 15,28). Dolayısı ile tek bir antite değildir. Anatomo patolojik ve klinik olarak çeşitli tiplerini ayırdedilmiştir (Şekil 1). Oysa amfizem terimi ile daha çok panasiner tip anlaşılmaktadır. Bu durum, belki de panasiner amfizem tipinin çoğunlukla semptomatik olması ve bu nedenle klinik olarak daha kolay tanı konulabilmesine bağlı olabilir. Gerçekte, otopsi çalışmaları, yetişkinlerin 2/3 ünde amfizem görüldüğünü ve bunlarında sadece % 10 unda klinik belirti verdiğini bildirmiştir (12). Bu nedenle, histopatolojik değerlendirme tanı için daha önemlidir. Spontan pnömotoraks olgularında klinik bulguların normal olmasına rağmen, çoğu yazar, histopatolojik olarak bül tabanındaki akciğerde fokal amfizem bulgularının görüldüğünü bildirmiştir (23, 26,33). Buna göre klinik olarak normal spontan pnömotorakslardaki büllöz oluşumların nedeni, paraseptal amfizemdir. Murphy ve Fishman (25)'a göre, en çok taraftar bulan görüşte budur. Bu da spontan pnömotoraksın paraseptal amfizemin ilk bulgusu olabileceğini düşündürülebilir.



Şekil 1 - Amfizemin anatomopatolojik ve klinik tipleri.

Paraseptal amfizem, plevra veya konnektif doku septasına komşu alveolun destrüksiyonunu; panasiner amfizem ise, asinüs içindeki bütün alveollerin destrüksiyonunu belirtir. Bu destrüksiyondan sorumlu mekanizma, en çok taraftar bulan iki görüşle açıklanmaktadır. Birincisi, mekanik faktörleri sorumlu tutan bronşiyoler obstrüksiyon teorisidir (13). Bu görüşe göre küçük bir hava yolundaki «check-valve»

obstrüksiyon, intra alveoler basıncı artırmakta ve bu basınç artışı, bağlantı porları bulunmayan marjinal alveollerde rüptüre neden olmaktadır. İkincisi enzimatik faktörleri sorumlu tutan proteaz — antiproteaz teorisi (12,30). Buna göre ise herhangi bir nedenle proteaz — antiproteaz dengesi antiproteaz aleyhine bozulduğunda, proteazların etkinliği artmakta ve konnektif doku harabiyeti ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda, büllöz hastalık dışında başka bir pulmoner patoloji saptanamayan spontan pnömotoraks olgularında, serum alfa-1-antitripsin düzeyi araştırılarak enzimatik mekanizma tartışıldı.

Alfa-1-antitripsinin akciğer savunmasındaki rolü, ilk kez 1967'de Laurell ve Ericson tarafından açıklandı (11). Bu yazarlar,  $\alpha$ -1-AT eksikliği saptadıkları bir olguda aynı zamanda ciddi amfizem bulgusu belirlediler. Bundan sonraki araştırmalar, konunun daha iyi anlaşılmasına yardım etti (4,11,17,19,30,31).  $\alpha$ -1-AT, genetik kontrol altında primer olarak karaciğerde üretilmekte olup 80'den fazla aleli saptanmıştır. Bu aleller, izoelektrik foküslleme yöntemiyle A'dan Z'ye doğru kodlanırlar ve proteaz inhibitör (pİ) fenotipi olarak adlandırılırlar. Normal kişilerdeki fenotipin PİMM olmasına karşın amfizemli olgulardaki fenotipin PİZZ olduğu belirlenmiştir. Ayrıca amfizem gelişen olgulardaki serum  $\alpha$ -1-AT miktarının 57 mg/dl'den küçük olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, çalışmamızda fenotip tayini yapılmamış olmasına karşın olgularımızda en küçük değerler olarak saptadığımız 60.4 mg/dl, 69.0 mg/dl, 125 mg/dl ve 146 mg/dl düzeylerinde bile pulmoner fonksiyonların normal olmasını açıklayabilir. Benzer sonuçlar diğer araştırmacılar tarafından da bildirilmiştir (9,27). Familial spontan pnömotoraksli olgularda da alfa-1-antitripsinin normal sınırlarda olduğu belirtilmiştir (6,16,20,29,32). Bu bulgular, büllöz hastalık dışında başkaca pulmoner patoloji saptanamayan pnömotoraks olgularında antiproteazların rolünü, dolayısıyla enzimatik mekanizmanın geçerliliğini zayıflatmaktadır. Patolojik bulgular da enzimatik faktörlerin sorumlu olduğu amfizem tipinin panasiner, spontan pnömotoraksli olgularda gözlenen amfizem tipinin ise daha çok paraseptal tip olması da bu kanıyı destekleyen bulgulardır (25,26,33). Buna göre spontan pnömotoraksta, etyolojiden sorumlu mekanizmada mekanik faktörlerin daha önemli rol oynayabileceği düşünülebilir. Gerçekten de, Bense ve ark. (2), sigara içmeyen ve konvansiyonel spirometri değerlerinin normal olduğu spontan pnömotoraksli olgularda bile rejyonel hava yolu obstrüksiyonunun bulunduğunu saptamışlardır. Aynı yazarlar, bu obstrüksiyonun ise akciğer apeksindeki mekanik stres fazlalığından kaynaklandığını bildirmişlerdir. Vawter ve ark. (34) ile West (35) de,

akciğer apeksinde bazal bölgeye kıyasla normalde varolan mekanik stres fazlalığının, akciğer uzunluğu ile orantılı olduğunu deneysel model teknikleri kullanarak saptamışlar ve spontan pnömotoraksta çoğu yazar tarafından kabul edilen astenik yapının bu nedenle önemli bir risk faktörü olduğunu belirlemişlerdir. Bu araştırmalar, spontan pnömotorakstaki büllöz yapı etyolojisinde mekanik faktörlerin daha önemli rol oynadığı şeklindeki saptamamızı destekler niteliktedir.

Çalışmamızda saptadığımız diğer bir bulgu da, spontan pnömotorakslı olgularda serum  $\alpha$ -1-AT düzeyinin anlamlı bir şekilde artmasıdır. Bu bulgu, yukarıdaki paragrafta tartıştığımız, enzimatik faktörlerin rolünün bulunmadığını ifade eden görüşle çelişiyor gibi görünse de, bu artışın hastalığın bir özelliği olmayıp sigara ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (Tablo - 2). Bu artış, sigaranın destrüktif etkisine karşı kompanzasyon mekanizmasının bir sonucu olarak düşünülebilir. Sigara içmeyen I. ve II. gruptaki olguların serum  $\alpha$ -1-AT düzeylerinde böyle bir artışın olmaması bu düşüncemizi desteklemektedir. Bulgumuz, Pawlowicz ve ark. (27)'nin spontan pnömotorakslı olgularda serum  $\alpha$ -1-AT düzeyinin, sigara içen olgularda normal olduğunu bildiren bulgularından farklıdır. Bu farklılık, aynı yazarların serisindeki olguların sadece 30'unun günde 15 taneden fazla sigara içiyor olmasına karşın serimizdeki olguların hepsinin 5 yıldan az olmamak üzere günde 20 tane veya daha fazla sigara içiyor olmasıyla açıklanabilir. Çünkü, Ashley ve ark. (1), serum  $\alpha$ -1-AT düzeyinin sigaranın içme süresi ve miktarıyla doğru orantılı olarak arttığını saptamışlardır. Ayrıca, serum  $\alpha$ -1-AT miktarının enfeksiyon, malignite, gebelik steroid kullanımı, tozlu-kirli hava ile uzun süreli temas ve travma sonucu da artabileceği bildirilmiştir (5,19). Bilindiği gibi sigara hem amfizem hem de spontan pnömotoraksta önemli bir risk faktörüdür. Son yıllarda spontan pnömotoraks ensidansındaki artışın sigara tüketimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bense ve ark. (3), spontan pnömotoraks ensidansının sigara içen erkeklerde 22 kez, kadınlarda ise 9 kez içmeyenlere oranla arttığını saptamışlardır. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, sigaranın mekanik etkisi yanında enzimik etkisinin de bulunduğunu göstermişler de enzimatik etkisiyle oluşan destrüksiyonun daha çok generalize ve obstrüktif patoloji şeklinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (30). Çünkü, sigara hem elastaz oluşturan inflamatuvar hücrelerde artış hem de  $\alpha$ -1-AT'nin antielastaz inhibisyon kapasitesinde azalma oluşturmaktadır (31). Oysa, büllöz hastalık yanında pulmoner bir patoloji belirlenmiş spontan pnömotoraks olgularında saptanan paraseptal amfizem, lokalize ve asemptomatiktir. Bu ise sıklıkla genç eriş-

kinlerin hastalığı olan spontan pnömotoraksta, ilk planda sigaranın mekanik etkisinin sorumlu olabileceğini, ancak bu olgularda yaş ilerledikçe ve uzun süre fazla miktarda sigara içildikçe mekanik etkiye ek olarak sigaranın enzimatik etkisinin de görülebileceğini düşündürebilir. Serimizde 40 yaşından büyük ve sigara içen 2 olgumuzda obstrüktif tipte bir pulmoner bozulmanın saptanması, bu düşüncemizi kuvvetlendirmiştir. Diğer araştırmacılar tarafından da, bül sayısı ve büyüklüğü ile ilişkili olarak spontan pnömotorakslı olguların % 25 - 35'inde en çok bozulan parametrenin akciğer difüzyon kapasitesi olmasına karşın (9,25), % 7 olguda amfizemin göstergesi olan akciğer recoil basıncının azalmış olduğu gözlenmiştir (9,27,36). Bu olguların 40 yaşından büyük ve sigara içen olgular olması da, bu görüşümüzü destekler niteliktedir.

### SONUÇLAR

1. Büllöz hastalık dışında başkaca pulmoner bir patoloji saptayamadığımız spontan pnömotorakslı olguların % 12.5'i dışında, pnömotoraksa büllöz yapıların rüptürü neden olmaktadır.

2. Spontan pnömotorakslı olguların; sorgusu radyolojisi ve pulmoner fonksiyonları bakımından, pnömotoraks bulgusu dışında klinik olarak, sağlıklı kişilerden farklı bir görünüm oluşturmadığı saptandı (Tablo - 1).

3. Histopatolojik olarak bül tabanındaki akciğer parankiminde fokal amfizem bulgularının gözlenmesi ve bu amfizemin paraseptal amfizem olarak adlandırılması nedeniyle; büllöz akciğer dışında başka bir pulmoner patoloji saptanamayan spontan pnömotoraks, paraseptal amfizemin erken yaşlarda ortaya çıkan bir komplikasyonu olarak düşünüldü.

4. Büllöz yapıların ortaya çıkmasında ve rüptüründe, paraseptal amfizem söz konusu ise mekanik faktörlerin daha çok rol oynadığı ve enzimatik faktörlerin ise, uzun süre ve fazla miktarda sigara içildiğinde etki gösterebileceği kanısına varıldı.

### ÖZET

Anabilim Dalımıza başvuran 24 spontan pnömotorakslı olgunun etyolojisinde, amfizemin rolü tartışıldı. Bu amaçla olguların sorgusu, fizik muayenesi, radyolojik karakterleri araştırıldı. Fonksiyonel ve biyosimik karakterleri içinde, konvansiyonel spirometri ve arteriyel

kan gazları tetkikleri ile serum alfa-1-antitripsin ( $\alpha$ -1-AT) miktarları esas alındı. Pnömotoraks bulgusu dışında başkaca bir pulmoner patoloji saptanamayan olgular kontrol grubuyla kıyaslanarak değerlendirildi. Değerlendirmede olguların yaş, cinsiyet, sigara alışkanlığı ve pnömotoraks atak sayıları esas alındı. Sonuçlar literatür verileriyle tartışıldı.

Anahtar Kelime : Spontan pnömotoraks, Alfa-1-Antitripsin.

### SUMMARY

#### The role of alpha-1-antitrypsin in spontaneous pneumothoraxes

The role of emphysema on the etiology of 24 spontaneous pneumothorax cases who were applied to our department of thoracic surgery at Ankara University School of Medicine is discussed. For this reason, the past medical history, physical examination and radiologic findings in spontaneous pneumothorax cases were searched. For functional and biochemical characteristics, the conventional spirometry and arterial blood gas determinations with serum alpha-1-antitrypsin levels were taken as basis. The cases which do not have any other pathology other than pneumothorax were evaluated by comparing with control group. During evaluation, the age, the sex, the smoking habits and the number of pneumothorax attacks were considered. The results were discussed in accordance with literature.

Key Words : Spontaneous pneumothorax, Alpha-1-antitrypsin.

Bu çalışma, A.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Bu nedenle, teşekkürlerimizi sunarız.

### KAYNAKLAR

1. Ashley MJ Corey P Chan-Yeung M : Smoking, dust exposure, and serum alpha-1-antitrypsin. Am. Rev. Respir. Dis. 121 : 783, 1980.
2. Bense L Ekhind G Wiman LG : Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. Chest 92 : 1009, 1987.
3. Bense L Hedensteirna G Lewander R et al : Regional lung function of non-smokers with healed spontaneous pneumothorax : A physiologic and emission radiologic study. Chest 90 : 352, 1986.
4. Crystal RG Brantly ML Hubbard RC et al : The alpha-1-antitrypsin gene and its mutations : Clinical consequences and strategies for therapy. Chest 195 : 196, 1989.
5. Çobanlı B Demirel YS : Tozlu ortamın ve sigaranın serum alfa-1-antitripsin düzeyine etkisi. Tüberküloz ve Toraks 34 : 271, 1986.

6. Delaney JC Gale A Walker BA : Familial spontaneous pneumothorax. *Postgrad. Med. J.* 50 : 648, 1974.
7. DeMeester TR Lafontaine E : The pleura. In *Gibbon's surgery of the chest*, 5nd. ed. vol. 1, ed. Sabiston, D.C., Spencer, F.C., W.B. Saunders co., Philadelphia, 1990, pp. 444.
8. Deslauriers J Leblanc P McClish A : Bullous and bleb diseases of the lung. In *General thoracic surgery*. 3nd. ed. Ed. Shields, T.W., Lea & Febiger, Philadelphia, 1989, pp. 727.
9. DeTroyer A Yernault JC Rodenstein D et al : Pulmonary function in patients with primary spontaneous pneumothorax. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 14 : 31, 1978.
10. Dines DE Clagett OT Payne WS : Spontaneous pneumothorax in emphysema. *Mayo Clin. Proc.*, 45 : 481, 1970.
11. Erickson S : Alpha-1-antitrypsin deficiency : Lessons learned from the bedside to the gene and back again. *Chest* 95 : 181, 1989.
12. Ferguson TB : Congenital lesions of the lung and emphysema. In *Gibbon's surgery of the chest*. 4nd. ed., vol. 1, Ed. Sabiston, D.C., Spencer, F.C., W.B. Saunders co. Philadelphia, 1990. pp. 801.
13. Fraser RG Paré JAP Paré PD et al : *Diagnosis of diseases of the chest*. 2nd. ed., vol. 3, W.B. Saunders, Philadelphia, 1979, pp. 1170.
14. Gaensler EA : Parietal pleurectomy for recurrent spontaneous pneumothorax. *Surg. Gynecol. Obstet.* 102 : 293, 1956.
15. Gaensler EA Gaensler EHL : Surgical treatment of bullous emphysema. In *Glenn's thoracic and cardiovascular surgery*. 5. ed., vol. 1, Ed. Baue, A.E. Appleton & Lange, London, 1991, pp. 193.
16. Hallgrímsson JG : Spontaneous pneumothorax in Iceland with special reference to the idiopathic type : A clinical and epidemiological investigation. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 21 (suppl. 9) : 1, 1978.
17. Hutchison DCS : Epidemiology of alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.* 3 (suppl. 9) : 29, 1990.
18. Killen DA Gobel WG : *Spontaneous pneumothorax*. 1. ed., Little & Brown co., Boston, 1968, pp. 1.
19. Kueppers F Black LF : Alpha-1-antitrypsin and its deficiency. *Am. Rev. Respir. Dis.* 110 : 176, 1974.
20. Lenler-Petersen P Grunnet N Jespersen TW et al : Familial spontaneous pneumothorax. *Eur. Respir. J.* 3 : 342, 1990.
21. Lichter I Gwynne JF : Spontaneous pneumothorax in young subjects, a clinical and pathological study. *Thorax.* 26 : 409, 1971.

22. Mancini G Carbonara AO Heremans JF : Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*. 2 : 235, 1965.
23. Mattys H Weiss E Konietzko N : Mechanics of breathing as a method to assess incipiens emphysema. In progress in respiratory research. Vol. 10, Ed. Scarpa, G.L., Herzog, H. Basel, 1976, pp. 100.
24. Melton L J III Hepper NGG Offord KP : Incidence of spontaneous pneumothorax in Olmsted Country Minnesota : 1950 to 1974. *Am. Rev. Respir. Dis.* 120 : 1379, 1979.
25. Murphy DMF Fishman AF : Bullous diseases of the lung. In pulmonary diseases and disorders. 2. ed., vol. 2, Ed. Fishman, A.P. McGraw-Hill Book co., New York, 1988, pp. 1219.
26. Ohata M Suzuki M : Pathogenesis of spontaneous pneumothorax : With specially reference to the ultrastructure of emphysematous bullae. *Chest*. 77 : 6, 1980.
27. Pawlowicz A Droszcz W : Pulmonary function and alpha-1-antitrypsin levels in patients after so-called idiopathic spontaneous pneumothorax. *Bull. Eur. Physio-pathol Respir.* 23 : 1, 1987.
28. Reid LM : Chronic obstructive pulmonary diseases. In pulmonary diseases and disorders. 2. ed., vol. 2, Ed. Fishman, A.P., McGraw-Hill Book co., New York, 1988, pp. 1237.
29. Sharpe I K Ahmad M Braun W : Familial spontaneous pneumothorax and HLA-antigens. *Chest* 78 : 264, 1980.
30. Stockley RA : Alpha-1-antitrypsin and the pathogenesis of emphysema. *Lung*. 165 : 61, 1987.
31. Stockley RA Morrison HM : Elastase inhibitors of the respiratory tract. *Eur. Respir. J.* 3 (suppl. 9) : 9, 1990.
32. Sugiyama Y Maede H Yotsumoto M et al : Familial spontaneous pneumothorax. *Thorax* 41 : 969, 1986.
33. Tueller EE Crise NR Belton JC et al : Idiopathic spontaneous pneumothorax Electron microscopic study. *Chest* 71 : 419, 1977.
34. Vawter DL Matthews FL West JB : Effect of shape and size of the lung and chest wall on stresses in the lung. *J. Appl. Physiol.* 39 : 9, 1975.
35. West JB : Distribution of mechanical stress in the lung. A possible factor in localisation of pulmonary disease. *Lancet* 1 : 839, 1971.
36. Williams WH Kane C : Pulmonary function in patients who have recovered from spontaneous pneumothorax. *Dis. Chest*. 47 : 153, 1965.

## GLOMUS TÜMÖRLERİ

R. Yücel Anadolu\*

Mustafa Çalgüner\*\*

Glomus tümörleri, nadir rastlanan, orta kulağın primer vasküler tümörleridir (6,22). İlk kez 1941 yılında Guild tarafından tanımlanmıştır (6,17,21,22). Glomus tümörü nonkromafin paraganglion hücresi adı verilen, sekresyon yapmayan kemoreseptör hücrelerden köken alır (17,21,22). Orta kulakta promontorium üzerindeki mukozada yer alan glossofarengeal sinirin timpanik dalı (Jacobson's) ve nadiren de vagus sinirinin aurikuler dalından (Arnold) gelişen tümörler bildirilmektedir (1,17,19,22). Glomus tümörü juguler fossada bulbus jugulare çevresinde gelişirse glomus jugulare adını alır (5,20). Glomus timpanikum en sık 2-8 dekatlar arasında ve kadınlarda erkeklere oranla 2-6 kat daha fazla görülür (2,10,19,22).

Günümüzde, görüntüleme yöntemlerindeki teknik ilerlemeler sayesinde bu tümörün orijini ve yayılımı hakkında ayrıntılı bilgiler elde etmek mümkün olmaktadır. Böylece olgularda uygun bir tedavi yaklaşımı yapılabilmektedir (17).

Biz de, glomus tümörü tanısı koyduğumuz 3 vakayı değerlendirerek, uyguladığımız tedavi yöntemlerini literatür bilgileri ile birlikte sunduk.

### OLGULAR

Haziran 1989 - Temmuz 1992 tarihleri arasında kliniğimize başvuran, glomus tümörü teşhisi koyduğumuz ve tedavisini yaptığımız üç vaka burada sunulmaktadır. Vaka sayısının genel literatürde de çok az olması nedeniyle bu üç vaka klinik, diagnostik yöntemler ve tedavi açısından değerlendirilerek literatür bilgileri ışığında sunulmuştur (Tablo I).

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı Uzman Doktor

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı Öğretim Üyesi



Tablo I : Olgularımızın sınıflandırması ve uyguladığımız cerrahi yaklaşımlar

Olgu	Yaş-Cins	Sınıflandırma (De La Cruz)	Tedavi	Takip
1	HÖ 34-K	Timpanomastoid, bulbus jugulare'ye uzanan kitle	Embolizasyon Transmastoid, extended fasial reses, boyun	3 Yıl Nüks yok
2	FC 64-K	Transdural	Embolizasyon Radyoterapi	15 ay RT sonrası Tümör kitlesinde küçülme
3	NÇ 62-K	Timpanik	Transkanal	15 ay Nüks yok

### Olgu 1

HÖ, 34 yaşında kadın hasta. Altı yıldır sol kulakta akıntı şikayetiyle başvuran hastada, sol dış kulak yolunu bütünüyle dolduran polipoid oluşum izlendi. Yapılan odyolojik incelemede sol kulakta orta derecede iletim tipi işitme kaybı ve schüller grafisinde mastoid aerasyonda azalma olduğu saptandı. Hasta kronik süpüratif otitis media tanısı ile opere edildi. Hastaya, retroaurikuler Wilde insizyonu ile müdahale edilerek radikal mastoidektomi uygulandı. Attik bölgede yer alan kolesteatom temizlendi. Orta kulaktaki kitlenin ekstirpasyonu sırasında yoğun kanama ile karşılaşıldı. Kitleden biopsi alınarak tampon ile kanama kontrolü yapıldıktan sonra operasyona son verildi. Yapılan histopatolojik incelemede teşhis; glomus tümörüydü. Hastaya yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve digital anjiyografi (DSA) uygulanarak tümörün yayılım derecesi saptandı. DSA'da internal maksiller arterden kanlanan oldukça vasküler bir tümör olduğu saptandı. Hastaya genel anestezi altında eski insizyonu takip edilerek boyuna doğru vertikal bir insizyonla tekrar müdahale edildi. İnsizyon, SCM adalenin arka kenarı hizasından boyuna doğru 6 cm. uzatıldı. Tümörün, hipotimpanumdan başlayıp, tuba üstakiye ilerleyerek fasial kanalın ön alt kısmını invaze ettiği, fasial reses hizasında fasial kanalı da erode ettiği gözlemlendi. Fasial sinir prefasial üçgen hizasından foramen stilomastoideuma dek ekspoze edildi. Lateral sinüs üzerindeki kemik korteks kaldırıldı, sinüs ekspoze edildi ve cerrahik olarak oblitere edildi. Mastoid kemik alt kısmı tümüyle çıkarılarak v. jugularis

internanın temporal kemiğe girdiği bölüm ortaya çıkarıldı ve v. jugularis interna biraz aşağıdan bağlandı. N. aksesorius korundu. Hipotimpanuma dek uzanan tümörlü kısım total olarak çıkarıldı. Operasyonda yaklaşık 200 cc. kanama oldu. 3 senelik takipte nüks saptanmadı.

### Olgu 2

FC, 64 yaşında kadın hasta. Sol periferik fasial paralizi ve dış kulak yolunu doldurarak dışarı taşan kitle nedeniyle kliniğimize başvurdu. Hasta sol periferik paralizinin 4 yıl önce geçirmiş olduğu, kulak arkasına bir travma sonrası olduğunu vurgulamaktaydı. Yaklaşık 1 yıl kadar önce sol kulakta ağrı, akıntı ve çınlama olduğu ve takiben de bir kitlenin büyüyerek dış kulak yolundan taşıdığını bildirdi. Yapılan fizik muayenede solda periferik tipte fasial paralizi ve dış kulak yolunu doldurarak dışarı taşan kırmızı-mor renkli üzeri epitelle örtülü kitle gözlemlendi. Hastaya yapılan YRBT'de, solda mastoid kemik ve petroz kemiği tümüyle harap eden kitlenin, dış kulak yoluna ilerleyerek dış kulak yolunu bütünüyle tıkadığı, oksipital kemik lateral kısmını invaze ederek serebellar hemisferde pontoserebellar köşeye uzandığı saptandı (Fig. 1). Bu kitlenin orta kulak yapıları, fasial kanal, juguler fossa, koklea ve semisirküler kanalları da oblitere ettiği saptandı. Kitlenin büyüklüğü nedeniyle kaynaklandığı yapı saptanamamıştır. Anjiyografide (DSA), sol eksternal karotis arterin internal maksiller ve oksipital dallarından beslenen çok vasküler bir kitle olduğu izlenmiştir (Fig. 2). Kitlenin yayılım derecesi nedeniyle, nöroşirürji kliniği ile yapılan ortak değerlendirmede, tümörün yoğun yayılımı, hastanın genel durumunun operasyona elverişli olmadığı göz önüne alınarak hasta opere edilmemiş ve embolizasyon sonrası radyoterapi ile tedavisi uygun görülmüştür. Hastaya 3 kez yapılan embolizasyon sonrası kitle tümüyle embolize olmuştur (Fig. 3). RT sonrası 12. ayda yapılan DSA'da kitlenin eskiye oranla küçüldüğü ve damarlanmasının azaldığı ancak kaybolmadığı saptandı. Hasta halen takiptedir.

### Olgu 3

NÇ, 62 yaşında kadın hasta. Sol kulakta çınlama şikayeti ile başvurdu. Hastaya bu yakınmasının esas sebebinin hipertansiyon olduğu belirtilmiş. Şikayetlerinin devam etmesi üzerine kliniğimize başvuran hastaya yapılan muayenede, sol kulak zarına temas eden ve mor refle

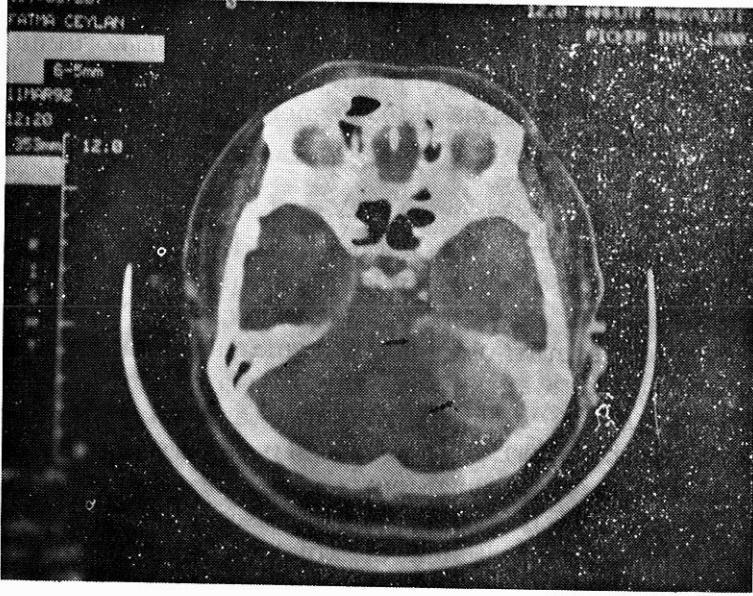


Fig. 1 - 2 no'lu olgunun YRBT görünümü.

veren, pulzatil bir kitlenin varlığı göze çarpmaktaydı (Fig. 4). Pnömatik otoskopide Brown belirtisi pozitif olarak saptandı. Odyolojik incelemede sol kulakta hafif bir iletim tipi işitme kaybı mevcuttu. Konuşmayı alma eşiği solda 40 dB'ydı. Yapılan temporal kemik YRBT'de orta kulak boşluğunda minimal bir yumuşak doku saptandı. Anjiyografide (DSA) kitle saptanamadı. Transkanal yöntemle uygulanan timpanotomide orta kulakta lokalize, promontoriumdan orijin alan yuvarlak, düzgün yüzeyli, kırmızı-mor renkli bir kitle izlendi. Bulbus jugulare ve hipotimpanumu ayıran kemik lamelin intakt olduğu ancak, kitlenin çevre dokuları erozyona uğratmayan, destrüktif özellik göstermediği, promontorium alt kısmından köken aldığı izlendi. Kitle total olarak çıkarıldı (Fig. 5). 15 aylık takip sonucunda hastanın herhangi bir şikayeti yoktur ve kontrol muayenesinde kitleye rastlanmamıştır.

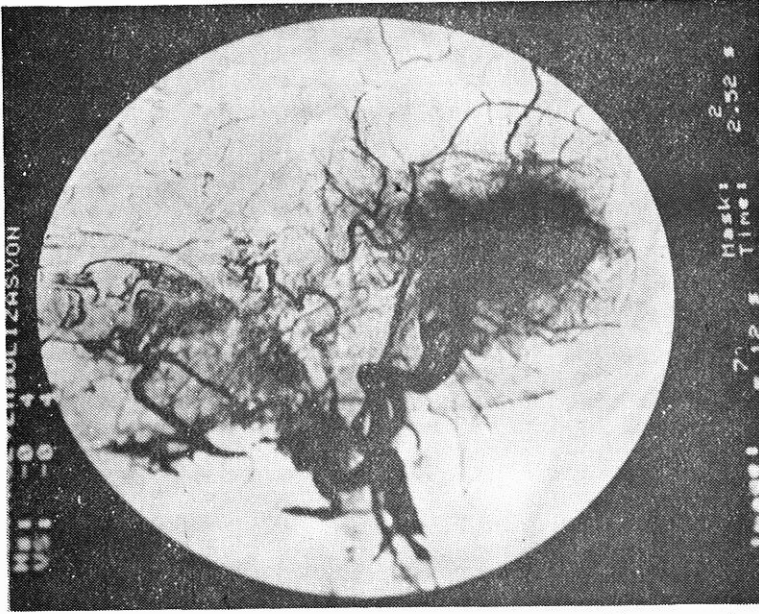


Fig. 2 - 2 no'lu olgunun embolizasyon öncesi anjiyografik görünümü.

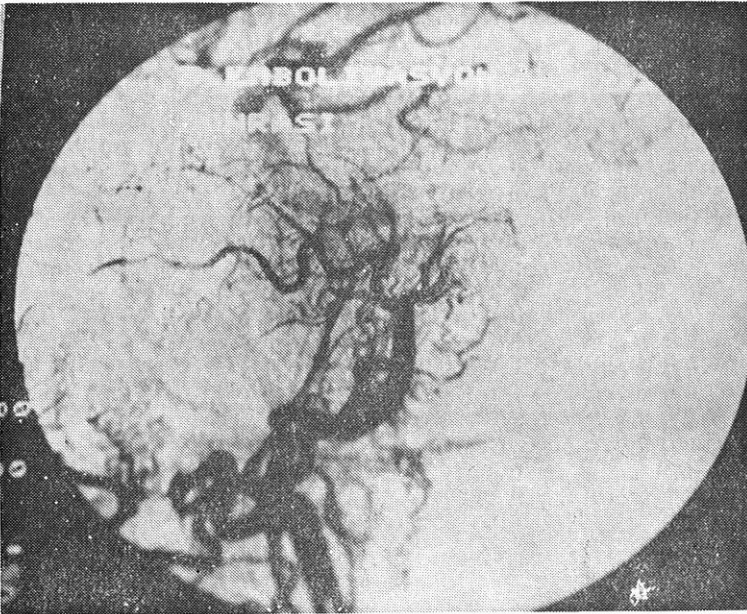


Fig. 3 - 2 no'lu olgunun embolizasyon sonrası anjiyografisi

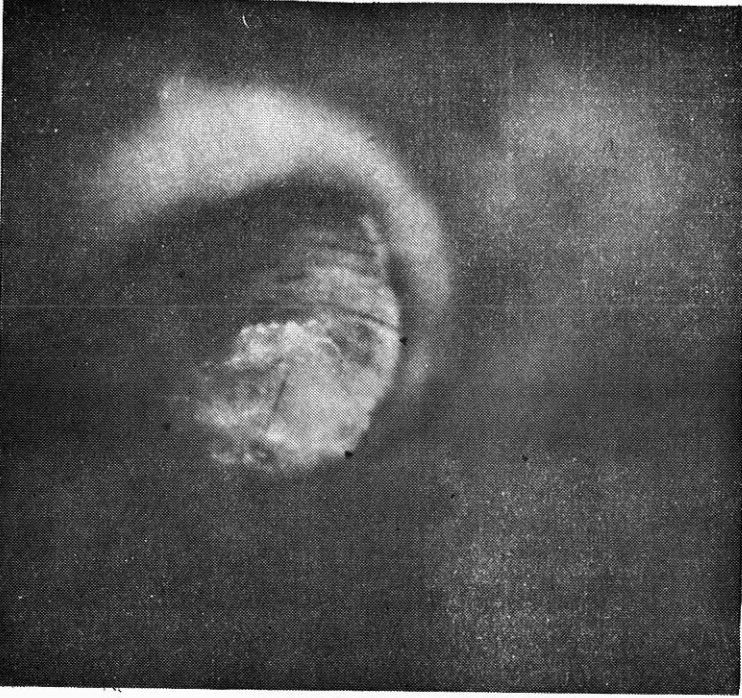


Fig. 4 - 3 no'lu olgunun preoperatif dönemde otoskopik görünümü (12x10).

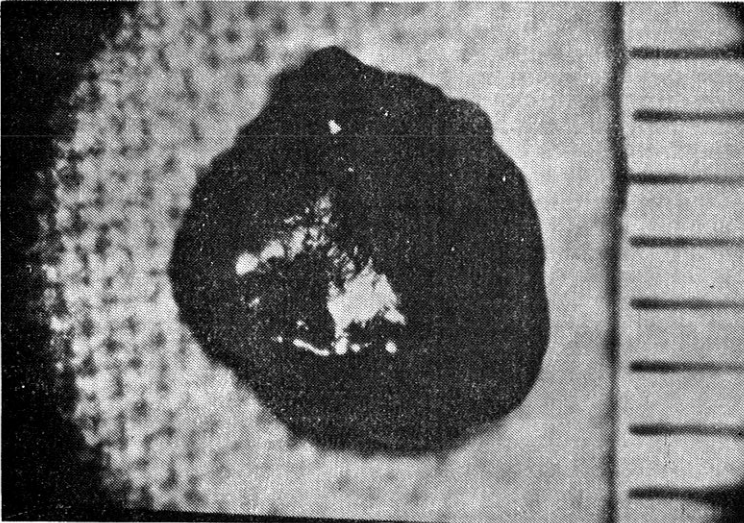


Fig. 5 - 3 no'lu olgudan çıkarılan tümöral kitle (12x14).

### TARTIŞMA

Glomus tümörleri, orta kulağın en sık görülen primer neoplazması olmalarına karşın, tümör orta kulakta gözle görülebilecek derecede büyümedikçe veya kitlesi ile orta kulak oluşumlarını etkileyerek herhangi bir semptom vermedikçe teşhisi oldukça güçtür (1,16).

Glomus timpanikumun orijin aldığı dokular temporal kemikte bulunan paraganglion hücreleridir (1,4,5,6). Bu hücreler ekstraadrenal paraganglion sisteminin bir parçası olup, nöral yarığın yüksek oranda vaskülarize epiteloid hücrelerinin kalıntılarıdır (3,6). Guild'e göre her temporal kemikte ortalama 3 (0 - 12) adet paraganglion mevcuttur. Bunların yarısı bulbus jugularenin adventisiasında, geri kalanı ise glossofarengeal sinirin timpanik dalı ile vagus sinirinin aurikuler dalı boyunca yer almaktadır (4,6,21). Glomus tümörünün kaynaklandığı bölge tümörün küçük olduğu olgularda saptanabilirse de, büyük tümörlerde orijin noktası genellikle belirlenemeyebilir (14,20). Tümör her yöne doğru büyümekle birlikte, esas olarak en az dirençle karşılaştığı yöne doğru ilerler (13). Tümörün büyüme yönü uygulanacak tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından son derece önemlidir (20, 21).

Glomus tümörü, histolojik olarak benign olmasına karşın, kafa çifti tutulumu, intrakranial yayılım ve multisentrik olabilme özellikleri nedeniyle oldukça yüksek oranda morbiditeye sahiptir (13,18,19). % 1 - 2 oranında bilateral olduğu bildirilen glomus tümörünün semptomları, orijin aldığı bölgeden çevreye yayılım ve direkt invazyonla komşu organ ve sınırları etkileme derecesine bağlıdır (13). Bölgesel yayılım açısından en önemli lokalizasyon kafa tabanıdır (21). Burada foramen jugulare tutulumu söz konusudur (14). Tümörün kafa tabanı yayılımına bağlı olarak ses kısıklığı, disfaji, aspirasyon veya omuz hareketlerinde zayıflık meydana gelebilir.

Orta kulaktan köken alan glomus tümörlerinde unilateral pulzatil tinnitus ve iletim tipi işitme kaybı ortaya çıkar (6,14,17,21). Bulbus jugulareden köken alan tümörlerde ise bu semptomlarla birlikte alt kafa çifti lezyonları, boyunda kitle veya intrakranial yayılım belirtileri saptanabilir (2,5,6,10,15,21).

Otoskopide, hipo-mesotimpanumdan köken alan retrotimpanik bir kitle ve pnömatik otoskople yapılan muayenede Brown belirtisi saptanabilir (2,6,17).

Hoşal ve ark., intakt kulak zarı arkasında yer alan kitlelerde elektroakustik impedansmetri ile senkronize ossilasyonlar elde etmişler ve impedansmetrinin glomus tümörlerinin ön tanısında kullanılabileceğini bildirmişlerdir (11).

İşitme kaybı genellikle kitlenin orta kulak elemanlarını etkilemesine bağlı iletim tipi şeklinde olmakla beraber, koklea veya vestibulokoklear sinirin lokal invazyonu ve kemik destrüksiyonu nedeniyle sensorinöral tipte de olabilmektedir (6,14,17,21,19).

Glomus tümörlerinin tanısında klasik diagnostik yöntemlere ek olarak yeni görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Konvansiyonel radyografi yöntemlerinden kafa tabanının direkt görüntülenmesi, poltomogram, retrograd jugulovenogram gibi yöntemler günümüzde yerlerini daha yeni tekniklere bırakmışlardır (17). Günümüzde, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), manyetik rezonans görüntüleme yöntemi (MRI), gadolinium-DTPA ile MRI ve manyetik rezonans anjiyografi (MRA) gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır (3,14,16,17,18,20,22). Ancak, MRI'de kemik görüntülenmesi yeterli yapılamadığı için kemik destrüksiyonu hakkında bilgi edinmek imkansızdır (7). Olgularımızda, YRBT kullanarak tümörün yayılım derecesi hakkında bilgi edindik ve tedavi planlamasını yaptık. Son yıllarda uygulama alanına giren dijital anjiyografi (DSA) ve embolizasyon yöntemi, tümörün yayılımı açısından bilgi vermekte ve cerrahi müdahaleyi teknik açıdan çok zorlaştıran kanama sorununu çözümleyen bir diğer yöntemdir (14,15,17,22).

Vakaların % 1 - 3'ünde katekolamin salgısı olabilmektedir, bu sebeple hastalarda idrarda katekolamin düzeyleri araştırılabilir (13,14).

Teşhis amacıyla miringotomi ve biopsi pek kullanılmamaktadır. Kanama riski oldukça büyük olan bu kitlelere yapılan biopsi, sonrası, kanama kontrolü ve operasyon sınırlarının saptanması açısından sorunlar çıkmaktadır (14). Öte yandan, tüm vasküler orta kulak tümörleri glomus tümörü olmayabilir. Aberran internal karotis arteri veya yüksek bulbus jugulareden yapılacak olan biopsi dramatik sonuçlara yol açabilir (14,17). Orta kulakta görülen kitle, fasial sinire ait bir nöroma olabilir (14,17,22). Glomus tümörü, seröz otitis media ile karışabilir. Yapılan parasentez abondan kanamalara yol açabilir (1).

### **Sınıflandırma**

Temporal kemik glomus tümörlerinin sınıflandırılmasında çeşitli kişiler tarafından farklı sınıflandırmalar önerilmiştir (8,12,17). Bütün

bu önerilen sınıflandırmaların amacı, tümör boyutları ve yayılım derecesine göre tedavi planlamasını kolaylaştırmak ve bir standardizasyon sağlamaktır (6,13,17). Temelde birbirinden farklı olmayan bu sınıflandırmalar, bunları öneren otoritelerin isimleri ile anılmaktadır (Tablo II) (6,13,17). Olgularımızın sınıflandırmaları tablo I'de sunulmuştur.

Glomus tümörlerinde tedavi planlaması yapılırken üzerinde önemle durulması gereken birkaç konu vardır (8). Bunlar;

- 1) Tümörün boyutları ve yayılım derecesinin saptanması.
- 2) Tümörle birlikte bulunabilecek patolojilerin saptanması.
- 3) Tümörün vaskülaritesinin değerlendirilmesi.
- 4) İntrakranial yayılım olup olmadığının saptanması ve eğer varsa yayılım derecesi.

Tablo II : Glomus timpanikum sınıflandırma yöntemleri (1,6,13,17)

#### **Glasscock - Jackson Sınıflandırması**

- Tip I. Promontoriumda sınırlı küçük tümör.  
 Tip II. Orta kulak boşluğunu bütünüyle dolduran tümör.  
 Tip III. Orta kulak boşluğunu doldurup mastoide taşan tümör.  
 Tip IV. Orta kulak, mastoidi doldurarak dış kulak yoluna taşan tümör. İnternal karotid arterin ön kısmına tümör invazyonu olabilir.

#### **De La Cruz Sınıflandırması**

- Timpanik tümör = Mesotimpanumda sınırlı tümör.  
 Timpanomastoid = Anulus'u aşan tümör.  
 Juguler Bulbus = Bulbus jugulareyi atake etmiş tümör.  
 Karotis = A. karotis internayı atake etmiş tümör.  
 Transdural = İntrakranial yayılım yapan tümör.

#### **Fisch Sınıflandırması**

- Tip A = Orta kulak boşluğunda sınırlı tümör.  
 Tip B = Labirent invazyonu olmaksızın timpanomastoid bölgede sınırlı tümör.  
 Tip C = İnfralabirentin tutulum ve petröz apeks invazyonu.  
 Tip D1 = İntrakranial yayılım; Tümör çapı 2 cm.'den küçük.  
 Tip D2 = İntrakranial yayılım; Tümör çapı 2 cm.'den büyük

Glomus timpanikumun tedavi şeklinin seçiminde günümüzde birçok karşıt görüş mevcuttur. Primer tedavinin cerrahi mi, yoksa radyoterapi mi olması konusunda tartışma süregelmekte ve her iki grubu



savunan araştırmacılar kendi başarı oranlarının yüksekliğini öne sürmektedirler (9).

Glomus timpanikumun cerrahi tedavisinde teknik açıdan birçok cerrahi yaklaşım uygulanmaktadır. Bu cerrahi yaklaşım şekilleri tümörün klasifikasyonuna göre, seçilmektedir (13). Cerrahi yöntemler kısaca; transkanal, transmastoid, genişletilmiş (extended) fasial reses, mastoid ve boyuna müdahale, infratemporal fossa ve intrakranial müdahale şekilleri veya bunların kombinasyonu şeklinde uygulanmaktadır (7,17).

Glasscock ve Jackson'a göre esas olarak hiçbir glomus timpanikum tümörü unrezektabl değildir (14). Ancak rezektabilite kriterleri, hastanın yaşı ve internal karotid arter invazyonuna bağlı olarak değişmektedir (14). Bu otörlere göre, radyoterapinin de tedavide palyasyon açısından yeri vardır ve özellikle 65 - 70 yaşından büyük hastalarda ve çok yaygın kitlesi olanlarda uygulanabilir (14).

Cerrahi tedavi uygulanırken esas amaç, hastada normal anatomi ve fizyolojinin korunması olmalıdır (14). Öte yandan, bazı yazarlar da ekstratimpanik yayılım gösteren olgularda cerrahi müdahaleyi çok agresif ve riskli bulmakta, sadece timpanik kavitede sınırlı olan tümörler için cerrahi tedavi önermektedirler (9).

Cerrahinin yanısıra radyoterapi, glomus timpanikum için en çok kullanılan bir diğer tedavi yöntemidir (7). Cerrahi tedaviye göre radyoterapi, palyatif bir yöntem olarak kalmakta ve özellikle cerrahi müdahale için uygun olmayan hastalarda uzun süreli radyasyon etkilerinin getireceği risk korkusu olmaksızın uygulanabilmektedir (17). Radyasyona glomus timpanikumun cevabı vasküler orijinli tümörlerdekinin aynısı olmaktadır. Burada, skleroz ve fibrozis ile sonuçlanan mikrovasküler bir destrüksiyon söz konusudur (7,19). Tümördeki düşük mitoz hızı radyasyonun direkt hücreye olan etkisini sınırlamaktadır (6,7). Radyoterapi görmüş tümörler, radyolojik olarak çok hafifçe küçülmekte ya da aynı boyutta kalmaktadırlar (6,19). Bu hastalarda semptomatik regresyon aylar hatta yıllar sürmektedir (6). Tümör üzerinde 2000 - 3000 Rad'lık bir radyasyon etkisi ile 4000 - 6000 Rad'lık tedavi dozlarının etkisi arasında bir fark saptanmamıştır (7). Radyoterapi, genellikle çok ilerlemiş rezektabl olmayan tümörlerde ya da inkomplet rezekt edilmiş tümörlerde palyasyon amacıyla kullanılmaktadır (1,6,7,19).

Rekürrensün önlenmesinde total eksizyonun önemi büyük olup, ilerlemiş vakalarda total eksizyonun güçleştiği bilinmektedir (6). An-

cak, sonuç olarak şunu belirtebiliriz ki, esasen inoperabl olmayan bu tümörlerin esas tedavisi cerrahi olup, radyoterapi palyasyon amacıyla kullanılmalıdır (7,8,10,13,16,17).

### ÖZET

Glomus tümörleri orta kulakta nadir rastlanan, primer, vasküler tümörlerdir. Nonkromafin paraganglion hücresi adı verilen kemoreseptör hücrelerden köken alırlar. Tümörün teşhisi, sınırlarının değerlendirilmesi ve tedavinin yönlendirilmesinde; otoskopi, bilgisayarlı tomografi ve dijital anjiografinin değeri büyüktür. Dijital anjiografi sırasında yapılan embolizasyon, cerrahi müdahaleyi zorlaştıran kanama riskini önemli ölçüde azaltmakta ve daha kolay rezeksiyon söz konusu olmaktadır. Glomus tümörlerinin esas tedavisi cerrahidir. Bazı sınırlı olgularda radyoterapi uygulanabilir. Bu makalede, glomus tümörü tanısı koyarak tedavi ve takip ettiğimiz üç vaka, tümörün çok nadir rastlanması nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler : Glomus tümörü, Anjiografi, Embolizasyon.

### SUMMARY

#### «Glomus Tumors»

Glomus tumor is a rare, primary vascular tumor of the middle ear cavity. The origin of the glomus tumor is the nonchromaffin paraganglion cells. The diagnosis, classification and treatment plan of glomus tumors, depend on otoscopy, computerized tomography and digital angiography. The embolization procedure, which is performed during angiography decreases the risk of bleeding which causes some difficulties during surgery. The main treatment of glomus tumors, is surgery. In some limited cases, radiotherapy is the choice of treatment. In this article; we present three cases of glomus tumors, as it is very rare in the general literature.

Key Words : Glomus tumor, Angiography, Embolization.

### KAYNAKLAR

1. Akıner M Aktürk T Esmer N Gerçeker M ve ark : Orta Kulağı, Mastoidi Doldurmuş ve Dış Kulak Yoluna Taşmış Bir Glomus Tümörü Olgusu. Otorinolaringoloji ve Stomatoloji Dergisi 1 (2) : 47-51, 1987.
2. Akyıldız N Köker İH : Bir Glomus Jugulare Vakası. Türk ORL Cemiyeti XI. Milli Kongresi Tutanakları : 118-124, Çeltüt Matbaacılık, İstanbul, 1971.
3. Başarer N ve ark . Glomus Jugulare ve Glomus Timpanikum Tümörlerinde Tanı Sorunu ve Cerrahi Tedavilerinde Uygulanacak Teknik. Türk Otorinolaringoloji Arşivi 132-142, 1986.

4. Berkmen Ş Cuhruk Ç : Nonchromaffin Paraganglioma ve Bir Karotid Body Tümör Vakası. Türk ORL Cemiyeti IX. Milli Kongresi Tutanakları : 386-390. Çeltüt Matbaacılık, İstanbul, 1968.
5. Borçbakan C Keser R Beder E Gerçeker M Akıner M : Kulak Malign Tümörleri Üzerine Klinik Araştırma. Türk ORL Derneği XIV. Milli Kongresi Tutanakları : 216-223, Çeltüt Matbaacılık, İstanbul, 1979.
6. Boyle JO Shimm DS Coulthard SW : Radiation Therapy for Paragangliomas of the Temporal Bone. Laryngoscope 100 : 896-901, 1990.
7. Brackmann DE : Glomus Tumors. Operative Challenges in Otolaryngology-Head and Neck Surgery : 146-51, Year Book Medical Publishers, 1990.
8. Fisch U Fagan P Valvanis A : The Infratemporal Fossa Approach for the Lateral Skull Base. Otolaryngol Clin North Am 17 : 513-552, 1984.
9. Hansen HS Thomsen KA : Radiotherapy in Glomus Tumors (Paragangliomas). A 25 year Review. Acta Otolaryngol (Stockh) 449 : 151-54, 1988.
10. Hoşal N : İki Glomus Jugulare Vakası. Türk ORL Cemiyeti XI. Milli Kongresi Tutanakları : 112-117, Çeltüt Matbaacılık, İstanbul, 1971.
11. Hoşal N ve ark : Glomus Jugulare Tümörünün tanısında Elektroakustik İmpedansmetrinin Önemi. Türk ORL Derneği XV. Milli Kongresi Tutanakları : 178-182, İstanbul, 1979.
12. Jackson CG Glasscock ME Harris PF : Glomus Tumors : Diagnosis, Classification and Management of Large Lesions. Arch Otolaryngol 108 : 401-6, 1982.
13. Jackson CG Johnson GD Poe DS : Glomus Tumors. Operative Challenges in Otolaryngology-Head and Neck Surgery : 153-65 Year Book Medical Publishers, 1990.
14. Jackson CG Welling DB Chironis P et al : Glomus Tympanicum Tumors : Contemporary Concepts in Conservation Surgery. Laryngoscope 99 : 875-84, 1989.
15. Kaya U Özden B Cevanşir B Turantan İ : Kafa İçi Boşluğuna Yayılan Glomus Jugulare Uurlarının Cerrahi Tedavisi. Türk ORL Derneği XIV. Milli Kongresi Tutanakları : 233-238, Çeltüt Matbaacılık, İstanbul, 1979.
16. Maniglia AJ Sprecher RC Megerian CA et al : Inferior Mastoidectomy-Hypotympanic Approach for Surgical Removal of Glomus Jugulare Tumors : An Anatomical and Radiologic Study Emphasizing Distances Between Critical Structures. Laryngoscope 102 : 407-14, 1992.
17. O'Leary M Shelton C Giddings NA et al : Glomus Tympanicum Tumors : A Clinical Perspective. Laryngoscope 101 : 1038-43, 1991.
18. Olgun MK Gürses C Çelik F Özşahinoğlu C : İki Olgu Nedeni ile Glomus Jugulare Tümörleri. Türk ORL Derneği XVI. Milli Kongresi Tutanakları : 63-67, Hila! Matbaacılık, İstanbul, 1983.
19. Özden C Ölçer S Demireller A ve ark : Jugulotimpanik Paragangliomalar (Glomus Tümörleri). Otorinolarenoloji ve Stomatoloji Dergisi 2 (2) : 78-83, 1988.
20. Phelps PD : Glomus Tumors of the Ear : An Imaging Regime. Clinical Radiology 41 : 301-5, 1990.
21. Phelps PD Stansbie JM : Glomus Jugulare or Tympanicum? The J of Laryngol and Otol 102 : 766-76, 1988.
22. Probst LE Shankar L Hawke M : Radiological Features of Glomus Tympanicum and Glomus Jugulare. The J of Otolaryngology 20 (3) : 225-27, 1991.

## RETİNOBLASTOM

Mustafa Cihat Avunduk\*

Avni Murat Avunduk\*\*

Retinoblastomlar çocukluk çağında bilateral veya unilateral görül-  
len, oldukça malign tümörlerdir (3,4,9,19,26). İlk defa 1597 yılında Pet-  
ras Pawius tarafından tariflenmiş, ancak gerçek natürü bunu takip  
eden 200 yıl içerisinde çok az anlaşılabilmiştir. 1809 da James Wardrop  
bu tümörü spesifik bir antite olarak kabul etmiş ve fundus haematodes  
olarak tanımlanmıştır (19).

Oftalmoskopun kullanım alanına girmesi ve kloroform anestezi-  
nin uygulanmaya başlanmasıyla preoperatuar tanı imkanları artmış,  
ayrıca Von Graefe'nin şiddetle önerdiği optik sinirin uzun bir segment  
olarak çıkarılabilmesi gündeme gelmiştir (19).

Retinoblastomun histogenezi konusundaki spekülasyonlar da yıl-  
lar boyunca yenilenmiştir. 1864'de Virchow retinoblastomu, retinanın  
gliomu olarak kabul etmiş ve glial hücrelerden kaynaklandığını öne  
sürmüştür. 1891 de Eléxner, 1897 de Wintersteiner retinoblastomdaki  
klasik rozetlerin rod ve cone'lerle ilişkili olduğunu belirterek tarif et-  
mişler ve nöroepitelyoma olarak adlandırmışlardır (6,11,19). 1922 de  
Verhoeff başta olmak üzere birçok otör, tümörün genellikle posterior  
retinada yer alan, nöroepitelyel orijinli primitif retinoblastlardan ge-  
liştiğini öne sürmüş ve 1926 da Amerikan Oftalmoloji Cemiyeti Tümö-  
re bugün kullandığımız retinoblastom adını vermiştir (3,6,11,19).

**ORİJİN :** Retinanın eksternal veya internal nükleer tabakasındaki  
fotoreseptörük differansiyasyon gösteren, nöroektodermal hücrelerden  
kaynaklanır. Eksternal nükleer tabakadan kaynaklananlar subretinal  
boşluğa yayılır ve eksofitik tip olarak, internal nükleer tabakadan kay-  
naklananlar vitreus kavitesine doğru gelişir ve endofitik tip olarak ad-  
landırılır (6,10,16).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı.

**SIKLİK :** Çocukluk çağı oküler maligniteleri arasında en sık görülen, primer intraoküler maligniteler arasında da uveal melanomlardan sonra en sık görülen tümördür (3,5,8,10,14,19,27). Yaklaşık 15 - 35 bin canlı doğumda bir görülür (3,4,15,19). Yıllar boyunca bu oranın arttığı bildirilmiştir (19). Yeni doğan ile 15 yaş arasında gözlenen tüm ölümlerin % 1 ini oluşturur (3). Irk, seks, sağ ve sol göz tutulumu bakımından seçicilik göstermez (4,19). % 25 - 30 vakada da bilateral tutulumdan söz edilmektedir (19). Bilateral tutulum gösteren vakaların da % 90 ında ailevi hikaye mevcuttur (9). Tümör ya doğuştan vardır, ya da ilk iki yaş içerisinde ortaya çıkar (4). Tümörün ortalama teşhis yaşı 18 ay (16 ay - 2 yıl) olarak bildirilmiştir (8,9,19). Literatürde bildirilen en yaşlı olgu; 62 yaşında olup, tümörün spontan regresyon sonucu büyüme potansiyelini kaybettiği düşünülmektedir. Bir vakada da daha doğum anında metastatik bulguların ortaya çıktığı saptanılmıştır (4).

**KALITIM :** Çoğu vakanın sporadik geliştiği retinoblastom olgusunda (9,11) retinoblastom geliştiren çocukların % 5 inde ailevi hikaye mevcuttur (4,19). Geçiş otozomal dominant ve inkomplet penetrasyon gösterir (3,8,11). Vakaların % 95 inde ailevi hikaye negatiftir ve tümör spontan mutasyonlar gösterir. Bu mutasyonların % 80 i somatik mutasyondur. Kalan % 20 lik spontan vakaların da germinal mutasyon olduğuna inanılmaktadır. Germinal mutasyon sonucu gelişen retinoblastomlar genellikle bilateraldir. Familier vakalar unilaterale ve unifokal olabilmelerine karşın sıklıkla multifokal ve bilateral seyrederken, sporadik ve non-herediter türlerin tümü unilaterale ve unifokaldir (3,8).

İstatistiksel çalışmalar sonucu, ailevi hikayesinde hastalık bulundurmayan retinoblastomlu bir çocuğun % 1 olasılıkla retinoblastomlu çocuğa sahip olabileceği, onun hastalıklı çocuğunun da % 5 olasılıkla retinoblastomlu çocuğu olacağı öne sürülmüştür (4).

Vakaların % 5 inde kromozomal anomali mevcuttur, genellikle 13. kromozomun uzun kolunda delesyon izlenir (3,4,8,11,14,19). Retinoblastomlu çocuklarda mental retardasyon gibi diğer anomaliler de gözlenebilir. 13. kromozomun uzun kolundaki kayıp ne kadar fazla ise bulgular da o kadar ağırdır (4). Kalan % 95 vakada spesifik kromozomal anomali gösterilememiştir (19).

Bir çalışmada retinoblastomun doku grupları (HLA gibi) ile ilişkisinin olmadığı saptanılmıştır (19).

**ETYOLOJİ :** Retinoblastomun gerçek etyolojisi açık değildir. Genetik mekanizmaların etyolojide rolü olabileceği düşünülse de tüm vakalarda ki yeri belirlenememiştir. Tümörün klinik olarak dışı vuru-

munda sekonder mutasyonun etkili olabileceği hipotezi değerli görülmektedir. Sekonder mutasyonun gelişimi de virüsler gibi çeşitli çevresel faktörlere bağlı olabilir. Bazı eksternal olaylar genetik zemine eklenince retinoblastom karşımıza çıkabilir (19).

Santral sinir tümörleri gibi bazı non oküler tümörler retinoblastomla birlikte veya retinoblastom geliştikten sonra ortaya çıkabilir (1, 19). Bu tümörler arasında osteosarkom, Wilms' tümörü, hepatoblastom, rabdomyosarkom, uveal melanom, mesane karsinomu, akustik nörinom ve menenjiom sayılabilir. Nedeni, retinoblastom geliştiği anda kanser süpresör genin etkisinin ortadan kalkması olarak düşünülmektedir (3). Bilateral retinoblastom ile birlikte, pinealoblastomun bulunması eskiden tirilateral retinoblastom olarak adlandırılmaktaydı (11,19).

Retinoblastomlu çocukların idrarında vanil mandalik asit ve homovalinik asit seviyelerinin yüksek titrede bulunduğu bildirilmektedir. Ancak bunun teşhis ve tedaviyi yönlendirme bakımından değerli olmadığı da bildirilmektedir (4). Son çalışmalarda retinoblastomlu vakalarda yüksek olduğu bilinen plazma karsinoembrionik antijenin (12, 13) asemptomatik akrabalarında da arttığı dikkati çekmiştir (19).

### KLİNİK ÖZELLİKLERİ :

Retinoblastom klinik olarak çeşitli bulgularla karşımıza çıkar. En sık olarak lökokori gözlenir ve vakaların yaklaşık 2/3 ünde görülür. Şaşılık ise % 20 vakada izlenir. Bunun için şaşılık bulgularıyla başvuran çocuklarda pupilla dilate edildikten sonra fundus muayenesi mutlaka yapılmalıdır. % 3 olarak da buftalmusla birlikte veya olmaksızın sekonder glokom bulguları saptanır (6,8).

Ancak klinik görünüm hastalığın dönemine bağlıdır.

**Erken lezyon** : Sensorial retinada düz, saydam veya hafif beyaz lezyon olarak farkedilir. Eksotropia veya esotropia oldukça yaygındır. Ayrıca görme aktivitesinde azalış gözlenir.

**Orta derecedeki lezyonlar** : Tümör büyüdükçe lökokori gelişir. Oftalmoskopik muayenede retinal besleyici arterlerdeki genişleme ve kıvrılmayla birlikte fundusta tipik beyaz kitle meydana gelir. Tümör, endofitik veya ekzofitik gelişebilir.

Endofitik tümör gelişiminde, retinadan vitreusa doğru beyaz bir kitle gelişimi gözlenir ve bu durum endoftalmitisi taklit eder. Sık olmamakla ön kamaraya yayılarak pulpiller köşede multiple nodüllere

neden olur. Eksofitik retinoblastomda ise tümör retinadan subretinal bölgeye doğru gelişim göstererek retinal dekolmana yol açar.

İris heterokromisi retinoblastomlu vakalarda karşılaştığımız bir bulgudur. Tutulum gösteren iris, progressif olarak rengini değiştirir. Vakaların yarısında teşhis anında rubeosis iris de mevcuttur. Bazı vakalarda vitreusta hemoraji gözlenirken, göz küresi normal büyüklüğündedir. Katarakt gelişimi ise oldukça nadirdir.

**İleri lezyonlar** : Olaya ekstraoküler tutulum, optik sinir invazyonu, orbital infiltrasyon ve distal metastaz eşlik eder (19).

Retinoblastomlarda tümör ilk olarak lamina kribrozaya ulaşır, oradan optik sinirin retromolar kısmına, subaraknoid bölgeye, optik kiyazmaya ve beyine yayılır. Ayrıca retinoblastom silier cismi tutarak anterior bölgede bulber kitle oluşturur. Posterior olarak koroid pleksusa ve sikleral emisseralara yayılır. Az miktardaki orbital ekstansiyon klinik olarak farkedilmezken, fazla miktarlara ulaştığında propitozis'e yol açar. Bu vakalarda beyine invazyon ile birlikte regional lenf düğümü tutulumları görülebilir (6,11,19). Bir araştırmada Bdvari Harkness Göz Enstitüsüne gelen vakaların % 12,7 sinde optik sinir invazyonu saptanmıştır (7), (Şekil 1).

Retinoblastom nedeni ile eksitus olmuş vakalar değişik derecelerde intra kranial tutulum ve optik sinir ile subaraknoid bölgeye yayılım gösterirler. Distal metastazın gelişimi aylar sonra ortaya çıkar (9, 19).

Retinoblastomlarda nedenini henüz tam olarak bilemediğimiz immünolojik mekanizmaların rol oynayabileceği düşünülen, spontan regresyon bildirilmektedir (3,4,19). Bu vakalarda tümör kalsifiye hal alırken, besleyici damarlarda sklerotik değişiklikler ve tümörde pigment birikimi ile iltihabi infiltrasyon olaya iştirak eder. Göz küresinde de fitizis gözlenir (3,19).

### **MAKROSKOPİ :**

Tümör yer yer kalsifikasyon odakları da bulunduracak şekilde frajil, kirli beyaz renkte karşımıza çıkar. Bazı vakalarda düzgün kenarlı, lokalize haldedir. Endofitik olanları, vitreus içerisine doğru gelişim gösterirken, eksofitik formlarında, tümör retina ön kısmı doğru iter ve subretinal boşluğu doldurur. Bazı tümörler multiple fokus gösterirler (9,16,19).

Tümörler bazı hallerde uvea ve epibulber yapılara, bazen de optik sinirse infiltrasyon gösterir (Şekil 1). Tümörde regresyon olduğu durumlarda tümör kalsifiye kitlelere dönüşür (19).



Şekil 1 : Bulbus okuli içerisinde bazofilik bir kitle halinde izlenen tümörün, optik siniri de infiltre ettiği görülmektedir (HE : X 10).

### MİKROSKOPİ :

Küçük büyütmede sensorial retinadan kaynaklanan bir veya birkaç bazofilik kitle görünümü ile karakterlidir. Nekroz sahaları soluk eozinofilik renkte görülür (19), (Şekil 2).



Şekil 2 : Tümöral kitlede soluk, eozinofilik boyanan nekroz sahaları ve bunun çevresinde bazofilik tümör hücreleri görülmektedir. Ayrıca genişçe bir alanda izlenen tümöral yapıda, rozet formasyonunun varlığı dikkati çekmektedir. (HE : X 10).



Sitolojik olarak iyi differansiye ve kötü differansiye marj arasında seyreder. Kötü differansiye tümörlerde, küçük, ortaboy ve yuvarlak anaplastik hücreler hiperkromatik nükleus ile dar stoplazma bulundurur. Mitoz ve nekroz oldukça sıktır. Fotoreseptörlük differansiyasyon nadiren görülür. İyi differansiye formlarda rozet ve fleurette'lerin (fleur-de-lys) bulunuşu tipiktir (6,9,19,27). Prognozun daha iyi olduğu bu tümörlere retinocytoma adı da verilmektedir (27), (Şekil 3,4).

Bir araştırmada bilateral retinoblastom vakalarında her iki gözde izlenen histolojik tipin aynı olduğu belirlenilmiştir (25).

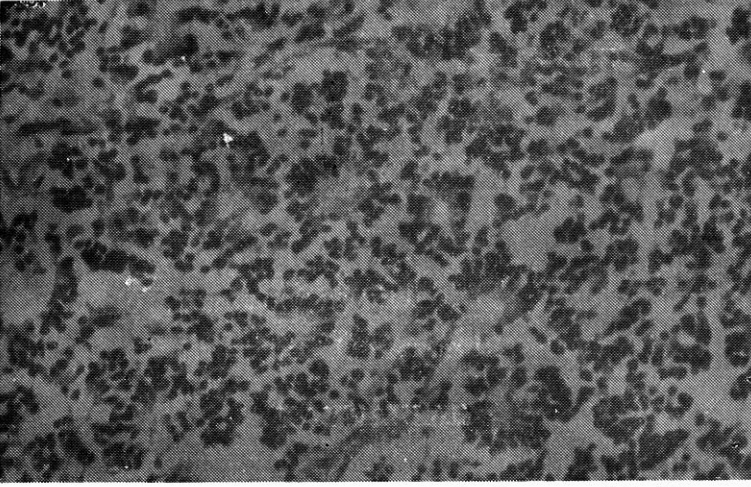
Retinoblastom için tipik olan Flexner Wintersteiner rozetlerinde kuboidal ve kısa kolumnar hücrelerin açık, merkezi bir lümen çevresinde dizilişi tipiktir (Şekil : 3): Nükleus hücrenin bazaline yerleşimlidir, ince bir membran hücre apeksi ile santral lümeni ayırır. Fotoreseptör benzeri elemanlar da bu membrandan dışarı doğru uzanarak flamanları oluşturur (3,19,27).

Retinoblastomda izleyebileceğimiz Homer-Wright rozetleri nöroblastom ve medülloblastom gibi diğer tümörlerde de bulunur ve merkezi nöral fibriller çevresinde hücrelerin radial dizilenimi şeklinde karşımıza çıkar. Retinoblastomlarda daha az olarak izlediğimiz bu rozet tipinde tümör hücreleri arasında fotoreseptör differansiyasyonu gösteren fleurette adı verilen farklı yapılar da yer alır (3,19).

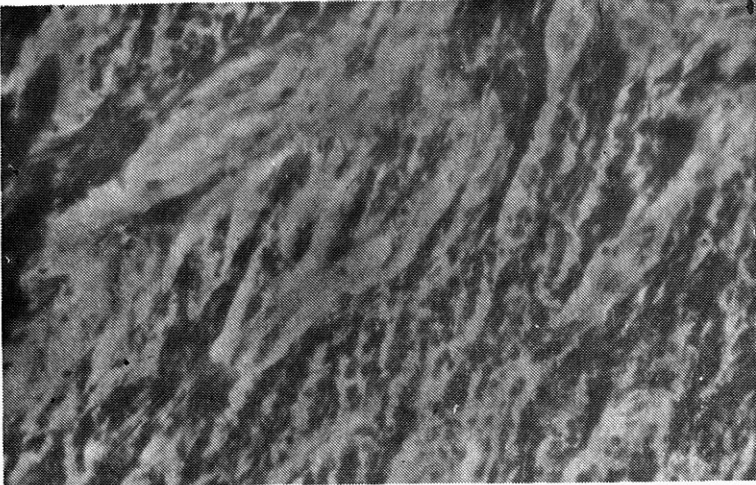
Bazı nekrotik retinoblastom alanlarında tümör hücreleri damarlar çevresinde dizilenim gösterir. Bu görünüm de pseudorozet olarak tanımlanılmıştır (19).

Histolojik olarak kötü differansiyasyon gösteren tümörler, prognoz olarak da kötü seyirlidir. Çoğunluğu optik sinir invazyonu ile subaraknoidal bölgeye infiltrasyon gösterirler (Şekil 4). Optik sinir ve koroidal infiltrasyon bulunmayan vakalarda prognoz daha iyidir (9, 19). Tümörde nekrozun olup olmaması, fotoreseptörik differansiyasyonun varlığı veya yokluğu da prognozda önemlidir (11). Tümör bazı hallerde sklerayı geçerek orbitaya ulaşabilir, bu durumda lenf yollarına, serebrosipinal sıvıya geçerek beyine, servikal lenf düğümlerine, preaurikuler lenf düğümlerine, kan damarlarını tutarak hematojen yolla akciğerlere, lamina kribrozayı enfilte ederek meningslere metastaz gösterir (3,4,6).

Retinoblastomdaki ilginç bir özellik de damarlar çevresinde bazofilik bir materyal depolanmasıdır. Bu materyalin daha önce kalsiyum olduğu düşünülmekteymiş, oysa ki şimdi DNA presipitatları ol-



Şekil 3 : İyi differansiasyon gösteren tümörlerde, fotoreseptörük differansiasyon içeren hücrelerin, bir merkez çevresinde dizelenerek oluşturdukları rozet yapıları görülmektedir (HE : X 25).



Şekil 4 : Az differansiye retinoblastom olgusunda tümörün optik sinir invazyonu görülmektedir. Burada izlediğimiz retinoblastom hücreleri hiperkromatik ve pleomorfik görünümde karşımıza çıkarken, fotoreseptörük differansiasyon bulundurmadıkları da tesbit edilmektedir (HE : X 63).

duğu ve tümör nekrozuna eşlik ettiği görüşü kuvvet kazanmaktadır. Genellikle tümörlerdeki damarlarda görülmesine rağmen iriste de bulunabilir (14,19).

İmmünperoksidaz tekniği ile nöron spesifik enolaz, mikrotübül bağlı protein 2 (MAP2), class III beta tubulin (human bB 4), synaptophysin, neurofilament protein (NFP-H) ve retinal S antijen ile pozitif boyanır (5).

Retinoblastom hücrelerinin in vitro ve in vivo üretilmesi başarılıdır. Bu hücreler incelendiğinde histopatolojik olarak anaplastik insan retinoblastomuna benzedikleri, kromozom analizlerinde de triploidi bulundurdukları belirlenmiştir (26).

### DIAGNOSTİK ÖZELLİKLERİ :

Retinoblastom teşhisi pediatrik oftalmoloji ve radyoloji açısından en önemli problemlerden biridir (10). Lökokori şaşılık ve fundusta kitile ile seyreden birçok benign durum klinik olarak retinoblastoma benzerlik gösterir. Bu durumda enükleasyondan kaçınmak için gerekli incelemeler yapılmalıdır (8,19). Ancak kesin tanı enükleasyon sonrası patolojik inceleme sonucunda konulur (18).

**HİKAYE :** Oküler muayene yapılırken yakınlarından ve annesinden detaylı bir anamnez alınmalıdır. Annenin gebeliği, doğumları, düşükleri, maternal rubella, doğum travması, oksijen tedavisi, doğum sırasındaki lökokori araştırılmalı, diğer çocuklarının durumları ve hayvanlarla olan teması da belirlenerek; kongenital katarakt, prematür retinopati, nematod endoftalmitisi ve diğer taklit eden lezyonlar ekarte edilmelidir (6,19).

Retinoblastomlu vakalarda genellikle normal doğum hikâyesi vardır ve karakteristik olarak şaşılık gelişir. 2, 6 ay içerisinde lökokori belirgin hal alır. Ortalama yaş bilateral vakalarda 12 ay, unilateral vakalarda ise 23 aydır (19).

**FİZİK MUAYENE :** Çocukların çoğunda normal fizik muayene bulguları gözlenirken diğer genetik malformasyonları da bulundurabilirler. Vakaların çoğu teşhis anında metastaz bulundurmazlar. Trizomi 13 ve rubella sendromuna eşlik eden kongenital defektler ve tuberosiklerozun spesifik muayenesi retinoblastomu psödoretinoblastomdan ayırmada yardımcıdır (19).

**EKSTERNAL OKULER MUAYENE :** Beyaz pupilla refleksi haricinde normaldir. Görme gücü tutulan gözde düşer. Ekzotropi, esotropi,

iriste heterokromi farkedilebilecek özelliklerdendir (10,19). Retinoblastomda tutulan göz genelde normal boyutlardadır. Nadiren mikrofthalmus görülür. Regresyona giden vakalarda fitizis bulbi ve katarakt beklenir (4).

**BİYOMİKROSKOPİ** : Anterior segment açıktır, ancak ön kamarda hücreler veya psödohipopiyon bulunabilir. Tümör endofitik ise, anterior vitreusda beyaz hücreler görülebilir. Ekzofitik tümörlerde ise, yükselmiş retine ile birlikte belirgin retinal damarlar lensin arkasından seçilebilir (19).

**İNDİREKT OFTALMOSKOPİ** : Muayeneden önce her iki gözde tam bir midriazis sağlanmalı ve gerekirse genel anestezi uygulanmalıdır (8,14). Endofitik tümörler beyaz veya açık pembe renkte gözlenir ve yüzeyinde ince kan damarları bulundurur. Sekonder kalsifikasyon bulunduğu keskin sınırlıdır. Genellikle birden fazla tümör bulundurur.

Endofitik retinoblastom, toksokara granuloma ve retinal astromla karışabilir. Eksofitik tümörde vitreus hemorajik olduğundan dolayı iyi görüntü elde edilemez. Retinal fibroplazi, retinal displazi ile karışır (4,9). Ayırıcı tanısında yer alan retrolental fibroplazi (RLF) ve nematod endoftalmitisinde belirgin vitreal traksiyon gözlenirken, retinoblastomda nadiren izlenir. İndirekt oftalmoskopide fundusun periferinde yer alan küçük retinoblastom odaklarının görülmesi oldukça zordur (19).

Retinoblastomun tanısı genellikle oftalmoskopik muayene ile konulur. Ancak, oftalmoskopik muayenede birçok benign karışan lezyonla ayırıcı tanısının yapılması için ileri tetkiklere gereksinim duyulur (10).

**FLORESEİN ANJİOGRAFİ** : Arterial fazda tümörde birçok kan damarı gözlenir (19).

**DİREKT RADYOGRAFİ** : İntraoküler kalsifikasyonlar görülür (8, 19).

**ULTRASONOGRAFİ** : Ayırıcı tanıda yol gösterici olan ultrasonografik özellikler, tümörün diffüz veya nodüler oluşuna göre değişir. B scan diffüz olanlarda vitreus kavitesinden birçok irregüler yüksek ekolu yansımalar, A scan diffüz retinoblastomlarda vitreus kavitesinden yüksek internal ekolar gözlenir (19,21,22). B scan ultrasonografi kalsiyum varlığını görüntüleyebilir (3).

Nodüler retinoblastomlar B scan tekniği ile oldukça farklı tümör paterni gösteren, A scan nodüler retinoblastom anterior yüzde yüksek yoğunlukta başlangıç yüksekliği, lezyonda da yüksek yoğunlukta iç yansıma gösterir (19).

**KOMPÜTERİZE TOMOGRAFİ (CT) ve MRI :** Pediatrik gruptaki lökokerili hastalara uygulanması gereken yöntemlerdir (10). Optik sinire, orbitaya ve pineal glanda tutulum ile santral sinir sistemi metastazını gösterir (8,11). Ultrasonografi ve kompüterize tomografi ile kalsifikasyonlar kolaylıkla farkedilebilmesine karşın, MRI kalsifikasyonu göstermesi açısından yetersizdir (2,10). Buna karşın tümörün ekstraoküler yayılımını saptama açısından ultrasonografi yetersiz görülmektedir (10).

**AKÖZ ENZİMLERİ :** Laktad dehidrogenaz ve fosfoglikozizomeraz seviyeleri yükselir (8,14,18, 19). Aköz/plazma laktaddehidrogenaz seviyesi 1.0 dan büyükse retinoblastomdan şüphelenilmelidir (8).

**SİTOLOJİ :** Aköz ve vitreus sıvısı sitolojik çalışmada oldukça değerlidir. Klinik bulgular eşliğinde teşhis konulabildiği taktirde invaziv tetkiklere gerek yoktur. Aköz sitolojisi ile nematod endoftalmitisinden retinoblastom kolaylıkla ayrılabilir (19,20,23). Ancak tümörün ekstraoküler yayılım riski bildirilmiştir (18).

#### **TEDAVİ :**

Oldukça karmaşık bir durum gösterir. Her vaka için klinik durumuna göre farklı tedavi yöntemleri uygulanır. Genellikle tedavi, tümörün büyüklüğüne, yayılım özelliğine, bilateral veya unilateral oluşuna, hastanın genel durumuna göre belirlenir. Enükleasyonu da içeren doğru metod onkoloji kliniğinde uygulanmalıdır. Eksternal ışınlama, scleral plak radyasyonu, fotokoagülasyon, krioterapi, kemoterapi diğer seçilecek yöntemlerdir (14,19).

İyi bir oftalmoloji merkezinde onkoloji ve radyoterapi servislerinin de yardımıyla % 92 vakada tedavi gerçekleştirilirken, kalan vakalar intrakranial yayılım, hematojen metastaz ile kaybedilir (11).

**ENÜKLEASYON :** Bütün unilateral vakalarda, tümör tüm küreyi doldurmuşsa ve tedavi sonrası görme şansı düşükse endikasyonu konulur. Bilateral vakalarda en fazla tutulan göz çıkarılır. Daha az tutulan göz, radyasyon ve diğer metodlarla tedavi edilir. Eğer en çok tutulan gözde retinanın yarısından fazlası korunmuşsa her iki gözde de

konservatif tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Eğer iki gözde de çok büyük tümör var ve görme şansıda az ise bilateral enükleasyona gidilir (19).

Enükleasyon sırasında optik sinir olabildiğince uzun bir segment olarak çıkarılmalıdır. Retinoblastom şüphesi olan vakalarda çıkarılan optik sinir uzunluğu 15 mm'den aşağı olmamalıdır (4,6,19).

Enükleasyon komplikasyonları olarak; hemoraji, postoperatif ektimoz, infeksiyon sayılabilir (19).

**EKSTERNAL IŞINLAMA :** Retinoblastomlar radyosensitiflerdir (19,25,27).

- Daha fazla tutulum gösteren göz çıkartıldıktan sonra diğer göze,
- Tümör optik sinir ve foveolayı tutmuşsa diğer göze tedavi amacıyla,
- Multiple tümörlerde,
- Tümör vitreusa yayılmışsa,
- Orta derecede tutulum gösteren iki göze de,
- Enükleasyondan sonra histolojik olarak optik sinir tutulumu belirlenince uygulanır.
- Tümör sekonder glokom oluşturmuşsa kontrendikedir.

Anterior veya temporal bölgeden lineer olarak gama ışınları kullanılarak uygulanır. Temporal uygulanımı daha az katarakta neden olur ama, retinanın anterior kısmına ulaşamaz.

Komplikasyonları; katarakt, radyasyon retinopatisi, optik nöropati, uzun süreli uygulamada radyasyona bağlı tümör gelişimi olarak sayılabilir (19).

**SKLERAL PLAK :** Genellikle cobalt 60 plaklar kullanılır. 6-15 mm çapında ve optik diskten veya foveadan 3 mm'den daha uzak yerleşimli tümörler ile tümör üzerinde vitreusun orta miktarda veya çok olarak izlendiği vakalara uygulanır. Rezidüel veya nüks eden tümörler eksternal ışınlama, fotokoagülasyon veya krioterapi eklenerek tedavi edilmelidir. Total vitreus tutulumunda ve tümör çapı 15 mm'den fazla ise kontrendikedir.

Katarakt oluşumu, radyasyon retinopatisi ve nadiren görülen skleral nekroz komplikasyonları arasındadır (19).

**FOTOKOAGÜASYON** : Retinadaki 8 mm'den küçük tümörler; eğer optik sinir ve makülayı tutmamışsa faydalıdır. Etkisini lamina vitreayı tahrip ederek gösterir. Komplikasyonları; makuler pucker veya retinal dekolma nolarak sayılabilir. Bruch's membran rüptüre olduğu taktirde koroidovitreal neovaskülerizasyon gelişir (4,8,19).

**KRİOTERAPİ** : Genellikle diğer tedavi yöntemlerine destek olarak kullanılır. Bruch membranı ve retinanın internal limiting membranı koruyucu özelliindedir. Krioterapi bu membranları bozmadığından avantajlıdır. Primer olarak ora serrata'ya yakın, periferik küçük tümörlerde ayrıca periferik fundustaki rezidüel ve nüks tümörlerde kullanılır. Komplikasyon olarak lokal vitreus hemorajisi gelişir (4,19, 24).

**KEMOTERAPİ** : Metastatik vakalarda, orbital tutulum olduğunda, cerrahi olarak inoperabl ve bilateral vakalarda tercih edilir (8, 19). Kemoteropatik ajan olarak nitrojen mustard, Thio-Tepa, 5 Fluorouracil, methotrexate, vincristine, cyclophosamide kullanılır. Kemoteropatiklerin kullanım alanına girmesiyle retinoblastomdaki eksitüs oranının düştüğü bildirilmektedir (4). Ayrıca genetik yönü bilinen retinoblastomlarda sekonder tümör riskini azaltmak için, alkilleyici ajanlardan cyclophosamide kullanılmaktadır (11).

### **PROGNOSTİK ÖZELLİKLER :**

Retinoblastomda % 15-20 arasında ölüm oranı izlenilir. Prognozu etkileyen faktörler :

— Optik sinir tutulumu : Optik sinir tutulmamışken ölüm oranı % 8 iken tutulum olunca bu oran % 65'e ulaşır. Lamina kribroza tutulumunda bu oran % 15 dir.

— Tümörün boyutu ve lokalizasyonu : Küçük ve posterior yerleşimli tümörlerde yaşam şansı % 70, bilateral tümörlerde de unilaterik tümörler gibi yaşam şansı yaklaşık % 70 dir.

— Sellüler differansiyasyon : Ne kadar iyi differansiye ise prognoz o kadar iyidir.

— Koroidal tutulum : Prognozu ters yönde etkiler (8).

### **AYIRICI TANI :**

Çocuklukta ve erişkinlerde görülen birçok hastalık retinoblastom ile karışır. Bunların başında oküler toksokariasis, persistent hiperplastik primer vitreus (PHPV), Coats' hastalığı sayılabilir (4,6,10,19). Daha

nadir olarak da Norrie's hastalığı, kongenital retinoşizis, ailevi eksüdatif vitreoretinopati, katarakt, coloboma, kongenital tokso-plazmosis, herpes simpleks retinitis, medülloepitelyoma, retinal astrositoma ile karışır (4,19).

**Oküler toksokariasis :** Retinoblastomla en sık karıştırılan hastalıktır. Orta ve ağır şiddette iltihabi semptomlar veren hastalıkta asla bilateral tutulum gözlenmez. Ağrı, fotofobi şikayetlerine yol açar. Fundus muayenesinde fundusun periferine yerleşmiş, koryoretinal kitle oluşturur. Vitreusta traksiyon bantları oluşur; inaktif kitle gliozis ve pigment birikimi ile birlikte. İleri lezyonlar posterior sineşi ve total katarakta neden olur. Oysaki, sineşi ve katarakt gelişimi retinoblastomlarda çok ender görülen bulgulardır. Ultrasonografide, yüksek eko göstermeyen periferel fundus kitlesi görülür. Toksokara canis için ELİSA ile belirlenen pozitiflik kesin olarak tanı koydurur (4,8,12). Kompüterize tomografide uveasikleral bileşkede düzensizlik görülür (10).

Patolojik olarak, kalın retinal kitle ile birlikte eksüdatif retinal dekolman izlenir, ayrıca euzinofili belirgindir. Bazen lavralar da görülebilir (4,19).

**Persistent hiperplastik primer vitreus (PHPV) :** İkinci sıklıkta en çok karıştığı hastalıktır. Gri-sarı retrolental membran ile karakterizedir. Kongenital olan bu hastalık nadiren bilateral görülür ve tutulan göz daha küçük olarak izlenilir. B scan ultrasonografide izlenen retrolental kitlenin retinayla ilişkisi yoktur (4,19).

**Coats' Hastalığı :** Retinal telenjektazi, progressif retinal eksüdayon ve retinal dekolmanla karakterlidir. Genellikle 4 ile 10 yaş arasında teşhis edilir. Tek taraflıdır ve görme güçlüğüne neden olur. Ağrı, fotofobi, kızarıklık görülen ileri lezyonlarda subretinal bölgede hemoraji ve eksüdatif retinal dekolman gözlenir. Dekole olan retina genellikle gliotiktir ve lensin arkasında beyaz kitle olarak görülür. Floresein anjiyografi ile fokal veya yaygın retinal telenjektazi izlenir. Ultrasonografi retinoblastomla ayırıcı tanısında oldukça faydalıdır, çünkü tümör görülmez. Subretinal sıvının sitolojik incelenmesinde kolesterol kristalleriyle pigment ve lipit yüklü histiyositler izlenilir. Histo-lojik incelemede ince duvarlı konjesyone retinal damarlarla birlikte euzinofilik subretinal sıvı görülür (4,19). Kompüterize tomografide retinal dekolman ile düz kanat şeklindeki görünüm tipiktir (10).



## ÖZET

Retinanın eksternal veya internal nükleer tabakasındaki fotoreseptörük differansiasyon gösteren nöroektodermal hücrelerden kaynaklanan retinoblastom, çocukluk çağı oküler maligniteleri arasında en sık rastladığımız tümördür. Kalıtım önemli rolü olduğu düşünülmesine karşın etyoloji tam olarak saptanılmamıştır. Klinik olarak lökokori ve şaşılık saptadığımız çocuklarda retinoblastom düşünülmesi ve taklit eden lezyonlarla ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ancak kesin teşhis operasyon sonrası patolojik inceleme ile konulabilmektedir. Bu nedenle de operasyon öncesi mutlaka ileri tetkiklerle araştırılması gerekmektedir. Tedavide enükleasyonla birlikte optik sinirin olabildiğince uzun bir segment olarak çıkarılması prognozu artıran bir yöntemdir.

Biz bu çalışmada çocukluk çağı oküler maligniteleri arasında en sık görülen retinoblastom olgusunu etyolojik, epidemiyolojik, genetik, klinik, diagnostik, prognostik ve ayırıcı tanısall özellikleri dikkate alınarak literatürler ve klasik bilgiler ışığında tartıştık.

**Anahtar Kelimeler :** Çocukluk çağı tümörleri, Oküler malignite Retinoblastom

## SUMMARY

### Retinoblastoma

Retinoblastoma is the most common ocular malignancy of childhood. This tumor originates from the neuroectodermal cells that is located on external and internal retinal nuclear layers. Although inheritance was thought to be an important factor, exact aetiology haven't found yet. Differential diagnosis must be thought when lococori and strabismus was encountered on clinical examination. Exact diagnosis is established only after pathologic examination. Thus, further analysis must be done before the operation. Enucleation and cutting a long segment as long as possible of optic nerve has a positive effect on prognosis.

In this paper we discussed the retinoblastoma on the epidemiologic, genetic, clinic, diagnostic, prognostic and differential diagnostic features.

**Key Words :** Childhood Tumors, Ocular Malignancy, Retinoblastoma.

**KAYNAKLAR**

1. Abramson HD Ronner HJ Ellsworth RM : Second tumors in non irradiated bilateral retinoblastoma, *Am. J. Ophthalmol.* 87 : 624-7, 1959
2. Bilaniuk LT Atlas SW Zimmerman RA : Magnetic Rezonance İmaging of the Orbit. In the radiologic clinics of North America, ed. by Mafee MF. 25 : 3, 509-28, 1987.
3. Cotran RS Kumar V Robbins SL : *Pathologic Basis of Disease*, 4th ed. WB Saunders Comp. pp 1462-4, 1989.
4. Ellsworth RM : Retinoblastoma. In *Clinical Ophtalmology*, ed. by Duane TD, Jaeger BA. Harper and Row Publishers, Philadelphia, 3 (35) : 1-18, 1986.
5. Herman MM et al : Neuroblastic differantiation potential of the human retinoblastoma cell lines Y-79 and WERI-Rb1 maintained an organ culture system. An immünochemical, electron microscopic and biochemical study. *Am J Pathol.* 134 : 1, 115-32, 1989.
6. Hogan MJ Zimmerman LE : *Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook*. Sec. ed. WB Saunders Comp., Philadelphia, 1962.
7. Jakobiec BA Rootman J Jones IS : Secondary and metastatic tumors of the orbit. In *Clinical Ophtalmology*. ed. by Duane TD, Jaeger Harper and Row Publishers, Philadelphia, 2 (46) : 1-7, 1986.
8. Kansky JJ : *Clinical Ophthalmology*. Butterworths Co. World Student Reprints ed., 1987.
9. Kissane JM : *Anderson's Pathology*, eighth ed. The Mosby Comp. St. Louis, vol. one, pp 974-7, 1985.
10. Mafee MF Goldberg FM Greenwarld MJ Schulman J Malmed A and Flander AE : Retinoblastoma and simulating lesions : role of OT and MR imaging. In the radiologic clinics of North America. Bd. by Mafee MF, 25 : 4, 667-99, 1987.
11. McCartney A Oliver JM Kingston JE and Hungerford JL : years of retinoblastomo. Into the fifth age. *Eye Suppl* 2, 13-13, 1988.
12. Michelson İB Felberg NT and Shields JA : Carcinoembryonic antigen its role in the evaluation of intracocular malignancies. *Arch. Ophtalmol.* 94 : 414-6, 1976.
13. Michelson JB Felberg NT and Shields JA : Fetal entigens in retinoblastoma, cancer 37 : 719-23, 1976.
14. Newell FW : *Ophtalmology. Principles and concepts*. Sixth ed. The Mosby Comp. St. Luois, 1986.
15. Pendergrass TW Davies S : Incidence of retinoblastoma in the United States. *Arch. Ophtalmol.* 98 : 1204-10, 1980.

16. Reese AB : Tumors of the eye and adnexa. Atlas of tumor Pathology. AFIP. Washington DC, 1956.
17. Roberts DF Keen MD Aherne CES and Long DR : Immunogenetic studies in retinoblastoma. Br. J. Ophthalmol. 70 : 686-91, 1986.
18. Schlaegel TF ; Differential diagnosis (Masquerade syndromes) In clinical ophthalmology, ed. by Duane TD, Jaeger EA. Harper and Row Publisher, Philadelphia, 4 : 59-3, 1986.
19. Shields JA : Diagnosis and management of intraocular Tumors. The CV Mosby Comp, pp 437-96, 1983.
20. Shields JA Lerner HA and Felberg NT : Aqueous cytology and enzymes in nematode endoophthalmitis. Am. J. Ophthalmol. 84 : 319-22, 1977.
21. Shields JA Michelson JB Leonard BC and Sarin LK : B Scan ultrasonography in diagnosis of atypical retinoblastomas. Can. J. Ophthalmol ,11 : 42-51, 1976.
22. Sterns GK Coleman DJ Ellsworth RM : Ultrasonographic characteristics of retinoblastoma. Am. J. Ophthalmol. 78 : 608, 1974.
23. Tilj JWM Koornneef L : Fine Needle aspiration biopsy in orbital tumours. Br. J. Ophthalmol. 75 : 491-2, 1991.
24. Tolentino FI and Tablante NT : Cryotherapy of retinoblastoma, Arch Ophthalmol. 87 : 52-5, 1977.
25. Tsukahara I : A histopathological study on the prognosis and radiosensitivity of retinoblastoma. Arch. Ophthalmol. 63 : 1005, 1960.
26. Winter JB : The effect of photodynamic therapy on a retinoblastoma like tumour. Acta Optalmol. Supp. 197 : 68, 1990.
27. Zimmerman LE Sobin LH : Histological typing of tumours of the eye and its adnexa. World Health Organization, Geneva, 1980.

## SÖZEL GÖREV ESNASINDA BEYİN ASİMETRİSİNE SPEKTRAL EEG İLE YAKLAŞIM\*

Erhan Nalçacı\*\*

Canan Kalaycıoğlu\*\*\*

Sema Yavuzer\*\*\*\*

Motor ve entellektüel fonksiyonların asimetrisi uzun yıllardır bilinmektedir. İnsanlarda bir hemisferin ardıllık gerektiren matematik ve dil gibi fonksiyonlara özelleşirken, diğer hemisferin paralellik gerektiren görsel-uzaysal fonksiyonlarda özelleştiği genel olarak kabul edilir (2,4,5). Ancak periferik lateralizasyonun (el tercihi gibi) merkezi lateralizasyonu tam olarak yansıtmadığı anlaşılmıştır. Wada ve Rasmussen'in 1960 yılında çok kısa süreli bir anestezi olan sodyum amital'in intrakarotis enjeksiyonları ile temporal lobektomi öncesi epilepsili hastalarda yaptıkları çalışma bu konuya açıklık getirmiştir (10). 1977 yılında bu teknikle yapılan bir çalışmada oranlar tablo I'deki gibi bildirilmiştir (4).

Tablo I : El tercihi ve konuşma merkezlerinin lateralizasyonu

El Tercihi	Dominant hemisfer (%)		
	Sol	Sağ	Her ikisi
Sol veya her ikisi	70	15	15
Sağ el	96	4	0

Yine korteks üzerine yerleştirilen elektrotlarla gerçekleştirilen «Kortikal Stimulasyon» tekniği ile de benzer sonuçlar alınmıştır (11). Kesin sonuç veren ancak invazif olan bu tekniklere alternatif olan Elektroensefalografik ve görsel yöntemler kullanılmaktadır. Özellikle EEG kayıtlarının bilgisayar kullanılarak yapılan analizlerinin yaygın-

\* Sunulan çalışma XI. Ulusal Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Kongresi'nde tebliğ edilmiş ve özet kitabına (19 - 20 Haziran 1992) yer almıştır.

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Yard. Doçenti

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanı

laşması serebral asimetri çalışmalarına yeni bir boyut getirmiştir ve Pozitron Emisyon Tomografisi gibi görsel yöntemlere; ucuzluğu, kolay uygulanabilir oluşu ve zaman çözümlemesinin inceliği bakımından üstünlüğü vardır (3,12).

Serebral asimetriye, kantitatif EEG ile çeşitli yaklaşımlar getirilmiş, bölünmüş görsel alanlar veya dikotik dinleme ile verilen görevler esnasında alınan kayıtlar değerlendirilmiştir (12). Sunulan çalışmada sözel belleğe yönelik görev esnasında serebral asimetri, spektral güç analizi ile araştırılmıştır.

### MATERYAL VE METOD

7 erkek, 7 kız, 20-30 yaş arası sağlıklı 14 öğrenci ile çalışıldı. Deneklerde El tercihi için Geschwind Skorlaması kullanıldı (9). Yazı yazarken, çizerken, birşeyi fırlatırken, makas kullanırken, diş fırçalarırken, bıçak kullanırken, kaşık kullanırken, el küreği kullanırken, kibrit çakarırken, kavanoz kapağı açarken el tercihi belirlendi ve 100 (sağ) ile —100 (sol) arasında skorlandı. Bu şekilde el tercihinde lateralizasyon derecesi belirlenmiş oldu.

Kayıtlar, gün ışığı alan bir odada oturur durumda ve gözler kapalı olarak alındı. Bu şekilde spektral analizi etkileyen göz ve göz kapağı hareketlerine bağlı artefaktların azaltılması amaçlandı. Elektrotlar süperior temporal bölgenin posterioruna (yaklaşık olarak Wernice Alanının üstüne) simetrik olarak yerleştirildi. Referans elektrot orta hatta pariyetal (Pz) bölgeye kondu. EEG gözleminde Grass 6 model elektroensefalograf kullanıldı. Analog dijital dönüştürücü ile elektroensefalografın bilgisayar (80286, PC, AT) ile bağlantısı sağlandı. 200 örneklem/sn ile 5 saniyelik kayıtlar alındı.

Üç tip kayıt elde edildi. Her birisinde deneklerin gözlerinin kapalı olması ve mümkün olduğu kadar hareket etmemeleri istendi. Dinlenim kaydı esnasında, deneklere bir şey düşünmemeye çalışmaları söylendi ve bu şekilde 10 kez kayıt alındı. Harf testinde deneklere alfabenin herhangi bir harfi verilerek, o harf ile başlayan kelimeleri konuşmaksızın içsel olarak saymaları istendi. Görevin verilmesi ile beraber 5 saniyelik kayıt alındı. Test ayrı harfler ile 10 kez tekrarlandı. Kelime testinde ise belli birer kategori verildi ve bu kategori altındaki kelime-

leri yine içsel olarak saymaları istendi. Kategoriler kişilerin genel kültürleri ile yanıtlayabilecekleri şekilde seçildi. Örneğin, coğrafya ile ilgili olarak belli bir bölgedeki şehir isimleri gibi. Veya bir insan grubu, anne tarafı akrabaları, okul arkadaşlarının isimleri vb. Bu şekilde 10 kez 5 saniyelik kayıt alındı. Kayıtlar gözden geçirilerek, artefaktlı olanlar tekrarlandı.

Analizlerin tümü bilgisayarda, «Uncle Scope» adlı paket program ve özel olarak yazılan programlarla gerçekleştirildi. Kayıtlar, 30 Hz «low pass» filtreden geçirildi ve Fast Fourier Transformu (12) uygulandı. Her kayıt için Delta (0.5 - 3.9 Hz), Teta (4 - 7.9 Hz), Alfa (8 - 12.9 Hz) ve Beta (13 - 29.9 Hz) bandı mutlak spektral güçleri hesaplandı. Dinlenme, harf testi ve kelime testi için kayıtların ortalaması alındı. Ortalama değerler üzerinden total spektral güç içinde her bandın yüzdesi hesaplanarak göreceli spektral güçleri bulundu. Ortalama değerlerin logaritması alındı (12). Tek yönlü ANOVA ile üç farklı durumda alınan spektral bantlar sol ve sağ olmak üzere ayrı ayrı istatistiksel olarak test edildi. Testler arasındaki farklılık t testi ile incelendi.

Ayrıca alfa ve beta bandının lateralizasyon indeksi, (Sol — sağ) / (Sol + sağ) mutlak (log) ve göreceli (log) değerleri hesaplanarak bulundu. Tek yönlü ANOVA ile karşılaştırıldı. El tercihi skorları ile lateralizasyon indeksi değerlerinin grafiği çizdirildi. Korelasyonları hesaplandı.

Bunun dışında, her bir denek için ortalama sol hemisfer mutlak spektral gücünden ortalama sağ hemisfer mutlak spektral gücünün çıkarılması ile ortalama spektral fark grafikleri çizdirildi. Bir deneğin her test grubu için farklı olmak üzere üç adet grafiği elde edildi.

## BULGULAR

Geschwind skorlaması ile deneklerin üçünün sol elini, ikisinin her iki elini, dokuzunun ise sağ elini kullandığı tesbit edildi.

Dinlenme durumuna göre harf testi ve kelime testi kayıtlarında senkronizasyondan desenkronizasyona geçiş gözlemlendi. Dinlenme durumuna göre harf testi ve kelime testinde alfa bandı mutlak ve göreceli spektral gücünde azalma olurken, beta, teta ve delta bandlarında artış saptandı. Alfa bandındaki bu azalış mutlak değerlerde önemsiz (sağda  $F=0.188$ ,  $P=0.188$ , solda  $F=2.56$ ,  $P=0.09$ ), göreceli değerlerde önemliydi (sağda  $F=4.28$ ,  $P=0.021$ , solda  $F=6.44$ ,  $P=0.004$ ). Beta bandındaki artış ise mutlak değerlerde istatistiksel olarak anlamlıydı (sağda  $F = 3.35$ ,

P = 0.045, solda F = 4.97, P = 0.012). Beta bandındaki göreceli değerlerde sağ hemisfer kayıtlarındaki artış önemsiz (F = 3.19, p = 0.052), solda ise önemliydi (F = 3.51, p = 0.04). Teta bandındaki artış eğilimi önemsiz bulundu (sağ mutlak F = 0.45, p = 0.641, sol mutlak F = 1.71, P = 0.195, sağ göreceli F = 0.17, P = 0.843, sol göreceli F = 0.77, P = 0.195). Delta bandı mutlak spektral gücündeki artış, sağda önemsiz (F = 2.32, P = 0.112), solda önemliydi (F = 3,56, P = 0.035). Delta bandı göreceli spektral gücündeki değişiklik önemli (sağda F = 3.80, P = 0.031, solda F = 5.32, P = 0.039) bulundu (Tablo II, Şekil 1, Şekil 2).

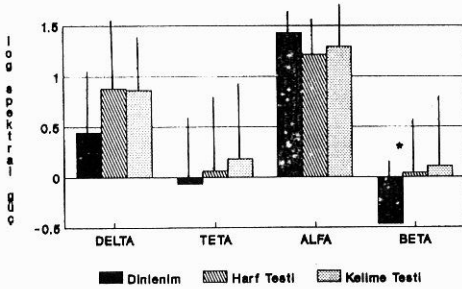
(n=14)		DİNLENİM		HARF TEST		KELİME TEST	
		SOL	SAĞ	SOL	SAĞ	SOL	SAĞ
DELTA	MUTLAK	0.512 ±0.646	0.446 ±0.602	1.067 ±0.646	0.883 ±0.677	1.044 ±0.573	0.868 ±0.545
	GÖRECELİ	3.043 ±0.309	3.026 ±0.296	3.433 ±0.378	3.344 ±0.391	3.332 ±0.294	3.288 ±0.278
TETA	MUTLAK	0.020 ±0.644	-0.068 ±0.733	0.249 ±0.627	0.061 ±0.718	0.447 ±0.562	0.183 ±0.643
	GÖRECELİ	2.550 ±0.426	2.513 ±0.484	2.621 ±0.366	2.522 ±0.422	2.735 ±0.402	2.602 ±0.429
ALFA	MUTLAK	1.446 ±0.208	1.428 ±0.199	1.155 ±0.401	1.217 ±0.324	1.317 ±0.378	1.296 ±0.360
	GÖRECELİ	3.976 ±0.228	4.010 ±0.184	3.529 ±0.475	3.679 ±0.413	3.605 ±0.310	3.717 ±0.342
BETA	MUTLAK	-0.358 ±0.751	-0.467 ±0.674	0.223 ±0.482	0.044 ±0.615	0.337 ±0.614	0.112 ±0.650
	GÖRECELİ	2.173 ±0.473	2.115 ±0.423	2.596 ±0.491	2.504 ±0.496	2.626 ±0.550	2.531 ±0.538

Tablo II : Dinlenme, harf testi ve kelime testi esnasında sağ ve sol hemisferlerden alınan EEG kayıtlarının ortalama mutlak ve göreceli spektral güçlerinin 14 denekteki ortalamaları 4 ayrı spektral bandta gösterilmiştir.

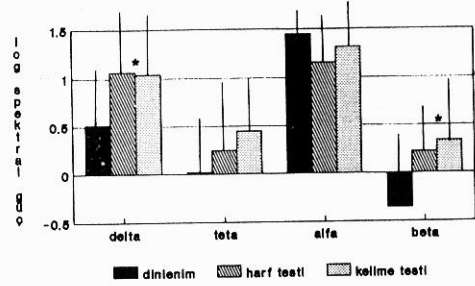
Student t testi ile dinlenme ve harf testi mutlak alfa güçleri arasındaki fark solda önemli bulunurken, (P = 0.026), sağda önemli bulunmadı (p = 0.050). Dinlenme ve kelime testine ilişkin mutlak alfa güçleri arasındaki farklılık ise solda (p = 0.28) ve sağda (p = 0.24) önemsizdi.

(Sol — sağ) / (sol + sağ) formülü ile lateralizasyon indeksi mutlak ve göreceli alfa ve beta bandları için hesaplandı. İstatistiksel olarak aralarındaki farklılık anlamlı bulunmadı. [Mutlak alfa (F = 0.75, p = 0.479), göreceli alfa (F = 1.91, p = 0.161), mutlak beta (F = 1.58, p = 0.218)]. El tercihi skorları x ekseninde, lateralizasyon indeksi Y ekseninde olmak üzere grafikler yapıldı ve korelasyonları hesaplandı

(şekil 3,4,5). Deneklerin el tercihi ile mutlak alfa arasında korelasyon dinlenme için 0.246, harf testi için 0.257, kelime testi için -0.019 bulundu. El tercihi ile göreceli alfa spektral güç değerleri için dinlenimde 0.405, harf testinde 0.276 ve kelime testinde 0.030 olarak hesaplandı.

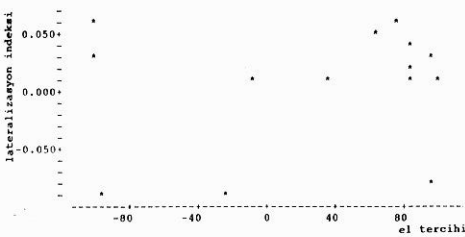


Şekil 1 : Sol hemisfer EEG mutlak spektral gücü için testler arasındaki farklılıklar. Delta ( $F = 3.56$ ,  $p = 0.038$ ), Teta ( $F = 1.71$ ,  $p = 0.195$ ), Alfa ( $F = 2.56$ ,  $p = 0.09$ ), Beta ( $F = 4.97$ ,  $p = 0.012$ ).

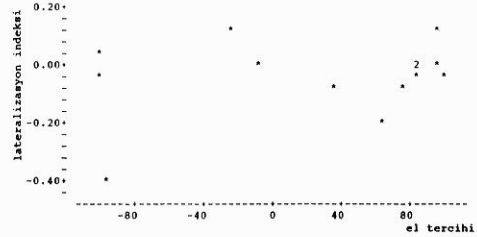


Şekil 2 : Sağ hemisfer EEG mutlak spektral gücü için testler arasındaki farklılıklar. Delta ( $F = 2.32$ ,  $p = 0.112$ ), Teta ( $F = 0.45$ ,  $p = 0.641$ ), Alfa ( $F = 1.74$ ,  $p = 0.188$ ), Beta ( $F = 3.35$ ,  $p = 0.045$ ).

Her bireye ait mutlak sol-eksi-sağ spektral güç grafikleri oluşturularak incelendi. Genellikle dinlenimde pozitif tarafta (sola eğilim) olan alfa bandı testlerle birlikte negatife (sağa eğilim) kayarken, teta ve beta bandlarında pozitifte doğru bir kayma gözlemlendi (Şekil 6,7,8).

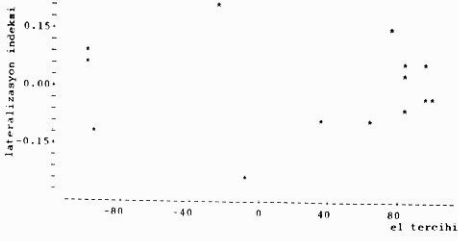


Şekil 3 : Dinlenme esnasında alfa mutlak lateralizasyon indeksi Y ekseninde, el tercihi skoru x ekseninde olmak üzere çizilen grafik. (Korelasyon = 0.246).

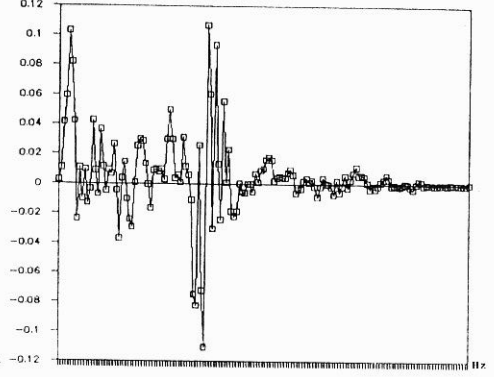


Şekil 4 : Harf testi esnasında alfa mutlak lateralizasyon indeksi Y ekseninde, el tercihi skoru x ekseninde olmak üzere çizilen grafik. (Korelasyon = 0.257).

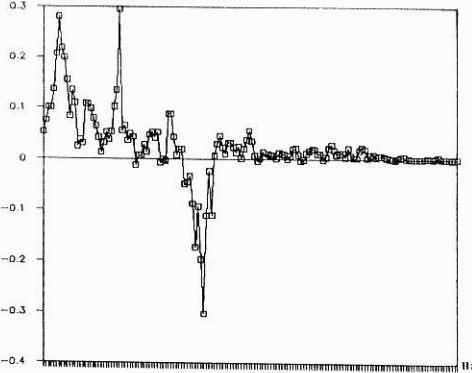




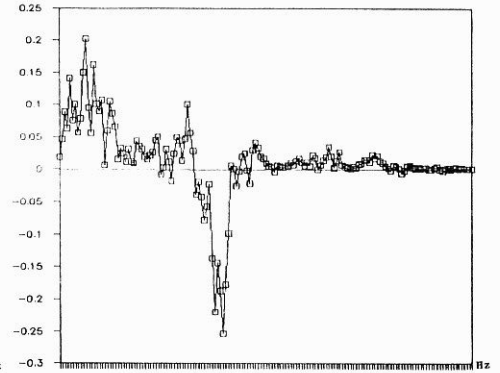
Şekil 5 : Kelime testi esnasında alfa mutlak lateralizasyon indeksi Y ekseninde, el tercihi skoru x ekseninde olmak üzere çizilen grafik. (Korelasyon =  $-0.019$ ).



Şekil 6 : Bir denekten elde edilmiş **dinlenim**, sol-eksi-sağ hemisfer EEG kaydı mutlak spektral güç grafiği 30 Hz'lik bir spektrumda gösterilmiştir.



Şekil 7 : Aynı denekten elde edilmiş **harf testi**, sol-eksi-sağ hemisfer EEG kaydı mutlak spektral güç grafiği 30 Hz'lik bir spektrumda gösterilmiştir.



Şekil 8 : Aynı denekten elde edilmiş **kelime testi**, sol-eksi-sağ hemisfer EEG kaydı mutlak spektral güç grafiği 30 Hz'lik bir spektrumda gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Harf ve kelime testleri esnasında dinlenime göre alfa bandındaki spektral güçte belirgin bir azalma, buna karşılık beta bandındaki istatistiksel olarak önemli bir artış gözlenmiştir. Beyin elektriksel aktivitesindeki görev gerilimine veya belli bir konuya yönelmiş dikkate bağlı senkronizasyondan desenkronizasyona geçiş bilinmektedir. Senk-

ronize fokal osilasyonun yüksek frekanslı sinyale dönüşümü serebral neokortikal alanın belli bir bölgesinde gerçekleşebilmektedir (8). Desenkronizasyona geçişteki mekanizmadan talamo-kortikal asetilkolin-erjik sistem sorumlu tutulmuştur (8). Gerçekten de izole talamus lezyonuna bağlı konuşma bozukluğu tanımlanmıştır. Tipik olarak bu hastalarda ,konuşmanın akıcılığı ve mantıklılığı göreceli olarak korunmakta, buna karşılık isimlendirme ve konuyla ilgisiz kelimelerde ısrar etme ortaya çıkmaktadır (5).

Sağ ve sol hemisfer mutlak spektral güçleri birbirinden farklı olarak gerçekleşmiştir. Dinlenim durumunda sol hemisfer alfa bandı mutlak spektral gücü sağa göre daha büyükken, harf testinde solun sağa göre azalışı daha fazla olmuştur. Dinlenim ve harf testi arasındaki fark solda önemliken ( $p < 0.05$ ), sağda önemsizdir ( $p > 0.05$ ). Alfa bandı göreceli spektral gücü değerleri açısından dinlenime göre sözel görev esnasındaki değişiklikler, iki hemisferde farklı istatistiksel önem derecelerine sahiptir. (Sol  $p < 0.005$ , sağda  $p < 0.05$ ). Yine beta bandı göreceli spektral güç değerlerindeki artış, solda önemli iken ( $p < 0.05$ ), sağda önemsiz bulunmuştur ( $p > 0.05$ ). Bu bulgular, aradaki farklar küçük de olsa, sözel görev esnasında deneklerin ortalama değerleri üzerinden, alfa bandından beta bandına kayışın solda sağa göre daha büyük olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, insanların büyük kısmında dilsel fonksiyonların sol hemisferde özelleştigiine ilişkin bilgilerle paralellik göstermektedir.

Mutlak spektral güç değeri büyüklüğünün, elde edildiği bölgedeki nöronal havuzda belli bir frekans bandında gerçekleşen sinaptik olay sayısının büyüklüğü ile doğru orantılı olduğu kabul edilir (3). Bu durum hemisferler arasındaki anatomik asimetriden kaynaklanabilir. 1966 yılında Geschwind ve Levinsky, temporal lobda konuşmanın algılandığı alana komşu ve konuşma sesinin analizinin yapıldığı planum temporale bölgesinin insanların % 24'ünde ise eşit olduğunu bulduklarını bildirdiler (1). Ancak muhakkak ki sözel göreve özel fonksiyonel bir asimetri de vardır. Sol talamus-sol hemisfer arasında sözel göreve, yakın kelime hafızasına özelleşmiş devrelerin varlığına ilişkin önemli kanıtlar elde edilmiştir (5,6). Sözel işlem esnasında, o fonksiyona özel sinaptik olaylar, özelleşmiş hemisferde, simetriyi yaratan mekanizmaların üzerinde bir farklılık oluşturacaktır. Öte yanda Ray ve Cole, serebral asimetri üzerine kognitif ve emosyonel gerilim esnasında spektral gücü hesaplayarak yaptıkları çalışmada, alfa akti-

vitesinin dikkati, beta aktivitesinin ise kognitif ve emosyonel aktiviteyi yansıttığını ileri sürdüler (7).

Delta bandında gözlenen ve istatistiksel olarak önemli olan sözel gerilimle beraber mutlak ve göreceli değer artışını, spesifik bir nöral işleme yormak zordur. Genellikle spektral güç çalışmalarında artefaktlar, delta bandında kendini göstermektedir (3). Her ne kadar testlerde hiç bir motor aktiviteye yer verilmemişse de, ödev gerilimi göz ve diğer vücut hareketlerinde bir artışa yol açmaktadır. Gözden kaçan artefaktlar, delta aktivitesinde artışa yol açmış olabilir.

Mutlak alfa lateralizasyon indeksleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Ancak ortalama değerleri, dinlenim durumunda sola, harf testinde sağa kaymayı, kelime testinde ise nötr aktiviteyi yansıtmaktadır. Alfa bandındaki azalma o hemisferde aktivitenin artışı olarak yorumlanmıştır (3). El tercihi ile lateralizasyon indeksinin x ve y eksenlerinde gösterildiği grafikler bireylerin dağılımının görülmesine izin vermiştir. Örneğin dinlenim durumunda sağlıklı bireylerin dokuzundan sekizi, pozitif tarafta yani sol alfa mutlak değerinin sağdan büyük olduğu tarafta kalmıştır. Harf testinde ise dokuz bireyden beşi negatif tarafa kaymıştır. Solak bireylerin üçünden ikisi dinlenimde pozitif tarafta iken, harf testinde ikisi negatif tarafa geçmiştir.

Eğer, periferik lateralizasyon merkezi lateralizasyonu tam olarak yansıtıyor olsa ve alfa mutlak değerleri arasındaki fark tam olarak merkezi lateralizasyonu gösterse idi, o zaman dinlenimde +1.0'e, sözel görev esnasında ise -1.0'e yakın bir korelasyon bulunması gerekirdi. Ancak bu böyle olmadığı için, doğal olarak, el tercihi ile lateralizasyon indeksi arasında zayıf bir korelasyon bulunmaktadır.

Harf ve kelime testi arasındaki farklılık da ilginçtir. Dinlenim ve harf test mutlak alfa spektral güçleri arasındaki fark istatistiksel olarak solda önemli, sağda önemsizken, dinlenim ve kelime testi arasındaki fark solda ve sağda önemsizdi. Alfa mutlak değerlerinin lateralizasyon indeksinde ise, dinlenim değeri ortalaması pozitif iken (sola eğilimli), harf testinde negatif, kelime testinde ise sıfır çizgisine yakındı. Raye ve Cole, farklı zihinsel ödevlerin EEG'de gözlenebilen serebral asimetriye yol açmadığını ileri süren araştırmacıları eleştirmektedirler. Çünkü verilen görevler pür ardılık isteyen veya paralellik gerektiren görevler olmayabilir (7). Gerçekten de, kelime testinden sonra deneklere işlemi nasıl yaptıkları sorulduğunda, örneğin coğraf-

ya ile ilgili bir soruda haritayı, insan isimleri ile ilgili bir soruda ise ilgili kişilerin isimlerinden önce yüzlerini görsel olarak akıllarına getirdiklerini söylemişlerdir. Yani kelime testi dille ilişkili olmakla beraber, aynı zamanda uzaysal - görsel bir işlemdir. Öte yandan sağ hemisfer lezyonlarının da dille ilgili bazı bozukluklara yol açtığı bilinmektedir. Özellikle, konuşmanın çevresel durumla olan ilişkisinin kavranmasında ve bir hikayeden özet çıkarma, kelimenin mecazi anlamını bulma gibi bazı yüksek dilsel işlemlerde sağ hemisfer olaya katılmaktadır (2).

Sol eksi sağ mutlak ortalama spektral güç değerlerinin grafikleri de lateralizasyon indeksi ile paralel sonuç vermektedir. Ancak tek bir birey için 30 Hz'lik frekans bandı içinde spektral güç ortalamalarına ait her noktanın birbirinden çıkarılması ile oluşmuştur. Bu şekilde spektral asimetri daha iyi izlenmektedir. İlerde vaka sayısı artırılır ve sodyum amital testi ile korelasyonu araştırılabilirse, belli standartlar oluşturulabilir ve klinikte kolay ve ucuz bir test olarak kullanma alanı bulabilir.

## ÖZET

Sözel görev ile oluşturulan zihinsel gerilim esnasında serebral kortikal fonksiyonların asimetrisinin spektral EEG ile saptanması amaçlandı.

Sağlıklı 20-30 yaş arası, 14 denekte el tercihi belirlendi. Sağ ve sol temporal bölgelerden alınan EEG kayıtları, spektral güç analizi ile değerlendirildi. Dinlenme kaydı yanısıra sözel belleğe dayanan iki farklı görev esnasında kayıt alındı. Testler arasındaki ortalama spektral güç farklılıkları, delta, teta, alfa ve beta bandlarında istatistiksel olarak değerlendirildi. Her birey için sol -eksi- sağ spektral güç grafikleri elde edildi.

Sözel görev esnasında spektral gücün mutlak ve göreceli değerlerinde, alfa bandından beta bandına kayma gözlemlendi. Bu kayma sol hemisferde sağ hemisfere göre daha büyüktü. El tercihi ile sol -eksi- sağ hemisfer farklılıkları arasında zayıf bir korelasyon vardı. Sunulan çalışma, sol -eksi- sağ ortalama spektral güç grafiklerinin serebral asimetrisinin gösterilmesinde kullanılabileceğini telki etti.

Anahtar Kelimeler : Serebral korteks, Lateralizasyon, El tercihi, Serebral dominans, Elektroensefalografi, Alfa Ritmi, Beta Ritmi.

**SUMMARY****An Approach To Cerebral Asymmetry During Verbal Task By Using Spectral EEG**

The aim of this research is to evaluate the asymmetry of cerebral cortical functions using quantitative EEG during mental tension induced by assigned verbal task.

The hand preferences of 14 healthy subjects, who were between the ages of 20 - 30, were assessed. The EEG records taken from right and left temporal regions during two different tasks related with verbal memory and during resting period were analyzed and spectral power was computed. The average spectral power differences among the tests were statistically evaluated for the bands of delta, teta, alfa and beta. For each subject left-minus-right average spectral power graphics were obtained.

It was observed that during a verbal task, there was a tendency from alfa band to beta band in the relative and absolute values of the spectral power. This tendency was more pronounced in the left hemisphere in comparison to right hemisphere. There was a weak correlation between hand preferences and left-minus-right hemisphere differences. Presented study suggests that the left -minus- right average spectral power graphics can be used in displaying cerebral asymmetry.

**Key Words :** Cerebral cortex, Laterality, Handedness, Cerebral dominance, Electroencephalography ,Alpha rhythm, Beta rhythm.

**KAYNAKLAR**

1. Annett M Annotation : Laterality and cerebral dominance. *J. Child. Psychol. Psychiat.* 32 (2) : 219-232, 1991.
2. Cook ND Beech AR : The cerebral hemispheres and bilateral neural nets. *J. Neuroscience*, 52 : 201-210, 1990.
3. Davidson RJ : EEG measures of cerebral asymmetry : conceptual and methodological issues. *Intern. J. Neuroscience*. 39 : 71-89, 1988.
4. Kupfermann I : Localization of higher cognitive and affective functions : The association cortices. In : *Principles of Neural Science*. Ed : Kandel, E.R., Schwartz, J.H. Jessell, T.M., Third Edition. Elsevier Pub. pp 823-839, 1991.
5. Ojeman GA : Interrelationships in the brain organization of language-related behaviors : Evidence from electrical stimulation mapping. In : *Neuropsychology of Language, Reading, and Spelling*. Ed : King U. Academic Press. pp : 129-152, 1983.

6. Ojeman GA : Effect of cortical and subcortical stimulation on human language and verbal memory. In : *Language, Communication, and the Brain*. Edited by F. Plum. Raven Press. New York. pp 101-115, 1988.
7. Ray WJ Cole HW : EEG alpha activity reflects attentional demands, and beta activity reflects emotinal and cognitive processes. *Science*, 228 : 750-752, 1985.
8. Steriade M Gloor P Llinas RR Lopes da Silva FH Mesulam MM : Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 76 : 481-508, 1990.
9. Tan Ü : The distribution of hand preference in normal men and women. *Intern. J. Neuroscience.* 41 : 35-55, 1988.
10. Wada J Rasmussen T : Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. Experimental and clinical observations. *J. Neurosurg.* 17 : 266-282, 1960.
11. Wyllie E Lüders H Murphy D : Intracarotid amobarbital (Wada) test for language dominance : correlation with results of cortical stimulation. *Epilepsia*, 31 (2) : 156-161, 1990.
12. Zappulla RA : Fundamentals and applications of Quantified Electrophysiology. *Ann NY Acad Sci.* 620 : 1-21, 1991.



## DELİCİ GÖZ YARALANMALARINDA ETİYOLOJİ - TEDAVİ - PROGNOZ

Nazan Baykan\*

Gelişen cerrahi teknikler, ameliyat mikroskopu ve sütür materyali sayesinde günümüzde göz yaralanması ile gelen hastalarda ameliyat sonrası başarı oranı oldukça artmıştır. Ameliyat sonrası görmeyi hastanın yaşı, kazadan ameliyata kadar geçen süre, yaranın şekli, yaralanma aleti gibi çeşitli faktörler etkiler (5,6).

Hastanemizin sanayi bölgesi içinde yer alması nedeni ile kliniğimiz uğraşları içinde delici göz yaralanmaları önemli bir yer tutmaktadır.

Araştırmamız 1990 - 1992 Temmuz ayları arasında Kartal Devlet Hastanesi Göz Kliniğine delici göz yaralanmaları ile gelen 82 hastadan kontrole gelen 52 hastayı içermektedir. Olgular etiyojolojiye, ameliyat şekline, ameliyat öncesi ve sonrası görme derecelerine, komplikasyonlara göre değerlendirilip sonuçlar literatürle kıyaslandı.

### MATERYAL VE METOD

Olgularımızın ameliyat öncesi rutin göz muayeneleri ve göz içi yabancı cisim için direkt kafa grafileri çektilererek gerekli laboratuvar tetkikleri yaptırıldıktan sonra çocuklar genel, 16 yaşdan büyükler lokal anestezi altında ameliyata alındılar. Bütün vakalar ameliyat mikroskopu altında ,kornea yaralanmaları 10.0 nylon, sklera yaralanmalarında 7.0 sentetik sütür kullanılarak ameliyat edildi. Lens yaralanmalarında nukleus kalmayacak şekilde nukleus aspire edildi. İris ve vitreus yaralanmalarında, prolapsus varsa, prolabe olan kısım eksizyonla alındı. Korioid ve uvea prolapsuslarında, prolapsusun durumuna göre, eksizyon yapıldı ve yüzeysel diatermi uygulandı. Sineşi oluşu-

\* Sağlık Bakanlığlığı Kartal Devlet Hastanesi Göz Kliniği Şef Muavini



munu engellemek ve ameliyatın başarı şansını arttırmak için, gerekli durumlarda hava yastığı ve viskoelastik maddelerden istifade edildi.

Ameliyat bitiminde subkonjonktival antibiotik ve kortizon yapıldı. Lokal olarak mydriatik, kortizon ve antibiotikli damlalar uygulandı. Kornea ve sklera yaralanmalarında geniş prolapsus varsa sistemik kortizon ile parenteral antibiotik kullanıldı.

## BULGULAR

Hastalarımızın 13 ü kadın 39 u erkekti. En küçük hastamız 2, en büyük hastamız 59 yaşında olup ortalama yaş 20.9 idi.

Çalışma kapsamına alınan 52 hastanın yaşa ve cinse göre dağılımı Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo I - Olguların yaşa ve cinse göre dağılımı

	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60
Erkek	6	18	4	6	3	2
Kadın	5	3	3	1	—	1

Göz yaralanmalarının oluş şekline göre dağılımı Tablo 2 de verilmiştir.

Tablo II - Yaralanmaların oluş şekline göre dağılımı

Olgu Sayısı	Olgu Sayısı	Oran
İş - Sanayi Kazası	19	% 36.5
Oyun Kazası	12	% 23.1
Ev Kazası	8	% 15.4
Trafik Kazası	5	% 9.6
Diğer Kazalar	8	% 15.4

Hastaların yaralanma şekline göre uygulanan ameliyatlar Tablo III.de gösterilmiştir.

Hastaların ameliyat öncesi ve sonrası görmeleri Tablo 4 de verilmiştir.

Ameliyat sonrasında hastalarımızda gördüğümüz komplikasyonlar Tabla 5 de verilmiştir.

Tablo III - Yaralanma şekline göre uygulanan ameliyatlar

Yapılan Ameliyat Şekli	Olgu Sayısı	Oran
Kornea Sütürü	44	% 84.6
Sklera Sütürü	17	% 32.6
İridektomi	20	% 38.4
Lavaj	11	% 21.1
Lens Aspirasyonu	10	% 19.2
2. Seansda Lens Ekstraksionu	5	% 9.6
Uveaektomi	3	% 5.8
Evisserasyon	1	% 1.9

Tblo IV - Hastaların görme durumu

Görme Derecesi	Ameliyat Öncesi	Ameliyat Sonrası
Ø	4	6
P+P—	3	1
P+P+	10	4
0.1 den az	6	5
0.1 - 0.3	15	6
0.4 - 0.6	6	12
0.7 tam z	4	14
ölçülemeyen	4	4

Tablo V - Ameliyat sonrasında görülen komplikasyonlar

Komplikasyonun Cinsi	Olgu Sayısı	Oran
Lökom Sempl	15	% 28.8
Lökom Aderan	6	% 13.5
Travmatik Katarakt	4	% 7.6
Vitreus Hemorajisi	4	% 7.6
Arka Sinesi	3	% 5.7
Makula Hemorajisi	2	% 3.8
Afaki	13	% 25.0
Glokom	3	% 5.7
Fitizis	3	% 5.7
Retina Dekolmanı	4	% 7.6
Endoftalmi	1	% 1.9

## TARTIŞMA

Delici bir yaralanmadan sonra tamirin amacı göz küresinin bütünlüğünün korunmasıdır. Ameliyat mikroskopu, ince ve elastik sü-türler, mikrocerrahi aletler kullanmamıza rağmen en iyi zamanlama ile yapılan en başarılı ameliyatda dahi gözde bir çok hasar oluş-maktadır. esas amaç toplumun sanayi, trafik, oyun ve ev kazaların-dan korunması için gazete ,televizyon, iş yeri konferansları ile bilgi-lendirilerek kazaların önlenmesidir (5,7).

Olgularımızın yaş durumuna bakıldığında 0 - 10 yaş arası 11 vaka, 10 - 30 yaş arası 28 vaka olmak üzere 0 - 30 yaş gurubunun % 74.8 ile en yüksek risk gurubunu oluşturduğunu görüyoruz. Bu durum genç-lerin ve çocukların, erişkinlere göre 3 kez daha fazla kazaya maruz kaldıklarını göstermektedir.

Büyük şehirlerde özellikle az gelişmiş, ekonomik seviyesi düşük yerleşim birimlerinde çocuklar mantar tabancası, sopa, taş ve sapanla oynarken birbirlerine zarar vermektedirler. Aynı toplumlarda küçük yaşda gençlerin çirak olarak çalışmaları sonucu koruyucu tedbirler dikkate alınmamakta ve kazalar oluşmaktadır (3,4,8).

Göz yaralanması nedenlerine baktığımızda, iş-sanayi kazaları % 36.5 ile birinci sırayı oluşturmaktadır. Oyun kazaları % 23.1 oranı ile bunu takip etmektedir. Ev kazaları % 15.4 ile % 9.6 lık trafik kaza-larının önüne geçmiştir. Dürük ve Uzel'in çalışmalarında da oyun ve iş kazaları birinci sırayı oluşturmaktadır (4,8).

Hastalardan 36 sında (% 69.2) korneal, 5 inde (% 9.6) skleral, 11 inde (% 21.1) korneal ve skleral kesi mevcut idi. Dürük, Başer, Uzel de benzer sonuçlar vermişlerdir (2,4,8).

Ameliyat sonrasında 32 gözde 0.1 den yukarı bir görme keskinliği elde edilmiştir (% 61.5). Ameliyatın başarısını zamanlama, ameliyat tekniği, yaranın genişliği ve şekli etkiler. Açıklık ne kadar az parçalı ve pupil alanından ne kadar uzaksa görme o derece iyi olacaktır (1, 5,6). 6 gözde ameliyat sonrasında görme hiç yoktu (% 115.). Bunlar-dan 3 tanesi fitizik, bir tanesi endoftalmi, diğeri de enüklü edilen göz-ler olup, bir hastada total retina dekolmanı mevcuttu. Fitiziye giden gözlerin tümü parçalı cam kesisi olup, kliniğe müracaatlarında geniş doku kaybı olan gözlerdi. Ameliyat sonrasında hiç görmeme oranı Dürük tarafından % 7.3, Başer tarafından % 13.8 olarak verilmiştir

(2,3). Travmatik katarakt, makula ve vitreus hemorajisi, retina dekolmanı gibi nedenlerden 10 hastada görme 0.1 den az veya ışık hissi derecesinde idi.

Ameliyat sonrası komplikasyonlardan lökom sempl % 28.8, aderan % 11.5, travmatik katarakt % 7.6, sekonder afaki % 25 ve vitreus hemorajisi % 7.6 en sık görülenlerdi. Bu sonuçlar literatürle uyumludur (2,3,8).

## SONUÇ

Delici göz yaralanmaları, bu çok önemli organımızın işlevini tehdit eden ciddi bir travmadır. En gelişmiş teknikler uygulansa dahi görmeme tehlikesi mevcuttur. Önemli olan iş yerlerini, anneleri, işverenleri koruyucu hekimlik açısından bilinçlendirmek, kaza oldukça sonra erken müracaatın önemini vurgulamak, böylece ameliyatın başarı şansını artırmaktır.

## ÖZET

Kalkınmakta olan ülkelerde göz yaralanma nedenleri arasında iş-sanayi kazaları ile oyun kazaları birinci sırayı oluşturmaktadır. Hastanemize 1990 - 1992 Temmuz ayları arasında delici göz yaralanması ile başvuran 82 olgudan kontrole gelen 52 hasta ameliyat öncesi ve sonrası değişik açılardan incelendi. En büyük risk gurubunu % 74.8 ile 0 - 30 yaş arası olgular oluşturdu. Etiyolojide sanayi kazaları % 36.5 ile birinci sırayı aldı. Ameliyat sonrasında % 61.5 oranında 0.1 ve daha fazla görme keskinliği elde edildi.

Anahtar Kelimeler : Delici göz yaralanması, sanayi kazaları, görme keskinliği.

## SUMMARY

### **Perforating Eye Injuries : Etiology, Treatment, Prognoses**

Play and industrial accidents are the major causes of perforating eye injuries in developing countries. We analysed the causes and outcome of 52 patients out of 82 cases with perforating eye injuries who referred to our hospital between 1990 and 1992. While industrial accidents (% 36.5) were the first reason for perforating eye injuries, patients between 0 - 30 years of age performed the high risk group (% 74.8).

In our study visual acuity of 1/10 and more was found to be % 61.5 postoperatively.

Key Words : Perforating eye injury, industrial accident visual acuity,

### KAYNAKLAR

1. Adhikary HP Taylor P Fitzmaurice DJ ; Prognosis of perforating eye injury. Brit. J. Ophthalmol. 60 : 737-739, 1976.
2. Başer E Özer S : Delici Göz Yaralanmalarında Prognoz. XVI Ulusal Türk Oftalmolojisi Kongresi bült. İzmir Karınca Matbaası 51-57, 1982.
3. Dürük K : Göz Küresinin Delici Yaralanmaları A. Ü. Tıp Fak. Göz Kliniği Yıllığı 32-47, 1989.
4. Özsoy A Candaş A : Göz Yaralanmaları XI Ulusal Türk Oftalmolojisi Kongresi Bülteni İzmir 552-563, 1978
5. Paton D Goldberg MF : Management of ocular injuries W.B. Saunders Company, Philadelphia 1976.
6. Peyman GA Sanders DR Goldberg MF : Principles and practice of ophtalmology Philadelphia, Saunders Company 2474-2512, 1980.
7. Turaçlı ME : Göz Travmalarında Tedavi Yöntemleri. Türk Oftalmoloji gazetesi 12 : 373-378, 1982.
8. Uzel OS Günalp Z Kürkçüoğlu AR : Son iki Senede Klinikimizde Görülen Perforan Göz Yaralanmalarının Muhtelif Açıdan İncelenmesi. XII. Ulusal Türk Kongresi Bülteni. İstanbul Matbaa Teknisyenleri Basımevi 78-93, 1980.

## SEDANTERLERDE ve ANTRENMANLI BİREYLERDE SUBMAKSİMAL EGZERSİZİN ERİTROSİT SÜPEROKSİT DİSMUTAZ ve KATALAZ ENZİM AKTİVİTELERİ ÜZERİNE ETKİSİ\*

Hakan Fıçıcılar\*\*

Kas kontraksiyonları kimyasal enerjinin mekanik enerjiye dönüştürülmesi ile gerçekleşir (8,23). Bu nedenle de fiziksel egzersiz yani şiddetli kassal aktivite sırasında enerji tüketimi ve metabolik aktivite önemli ölçüde artar (30,47). Diğer taraftan metabolik aktivite sırasında, moleküler oksijenin kullanıldığı ve elektron transportunu içeren bütün olaylarda başlıcaları süperoksit ( $O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $OH\cdot$ ) olan serbest oksijen türevleri (serbest radikaller) açığa çıkar. Oluşan bu türevlerin miktarı birincil olarak metabolik aktivitenin derecesine bağlıdır (20,30,51). Serbest radikaller başta fosfolipidler olmak üzere, bütün hücre komponentlerini oksidasyonla zarara uğratabilirler. Ancak organizma serbest oksijen türevlerine karşı etkin intrasellüler (süperoksit dismutaz-SOD-, katalaz-CAT-, glutatyon peroksidaz-GPx- gibi) ve ekstrasellüler (seruloplazmin, transferrin, haptoglobulin gibi) antioksidan korunma sistemlerine sahiptir. Antioksidan sistemler serbest radikalleri detoksifiye edici, üretimlerini ve hücre komponentleri üzerindeki zararlı etkilerini sınırlayıcı fonksiyona sahiptirler. Normalde organizmada oluşan serbest oksijen türevleri ile antioksidan aktivite arasında ince bir denge vardır, zararlı etkiler gözlenmez (11,13,15,20,51).

Fiziksel egzersiz metabolik aktiviteyi ve oksijen tüketimini, dolaşımıyla serbest oksijen radikallerinin oluşumunu önemli düzeyde artırıcı bir etkiye sahiptir (30,47). Literatürde egzersizle serbest oksijen radikallerinin artışı gösteren ya da lipid peroksidasyon artışı üzerinden destekleyen çok sayıda çalışma vardır (4,14,16,28,32,34,38). Bununla beraber organizmanın egzersizle artan serbest radikal üretimini nasıl tolere ettiği, hücresel antioksidan savunmanın egzersize gösterdiği

\* Dr. Hakan Fıçıcılar'ın uzmanlık tez çalışmasının özetidir.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

cevap ve bu cevabın sedanterlerde ve antrenmanlı bireylerdeki durumu henüz net olarak bilinmemektedir. Oysa konu egzersiz programlarının oluşturulması ve uygulanması yönünden önemlidir. Çünkü oluşan oksijen türevleri ile antioksidan savunma sistemi arasındaki ince dengenin sürdürülmesi yaşamsal öneme sahiptir. Ayrıca bu denge egzersizin tipi, şiddeti, süresi ve bireyin fizyolojik adaptasyon kapasitelerine göre önemli ölçüde değişebilir (26,30). Son yıllarda hareketsiz yaşayanlarda (sedanterler) ve düzenli fiziksel aktivitesi olan (antrenmanlı) bireylerde egzersizin antioksidan sistemler üzerindeki etkisi yoğun olarak araştırılmaktadır. Ancak sonuçlar henüz yeterli düzeyde değildir ve çelişkilidir (5,30,33,34,40,41,50).

Yukarıda kısaca özetlenmeye çalışılan nedenlerle bu çalışmada sedanterlerde ve antrenmanlı bireylerde egzersizin intrasellüler antioksidan savunma düzeyi üzerindeki etkisinin incelenmesi planlanmıştır. Bu amaçla sedanterlerde ve bisiklet sporcusu antrenmanlı bireylerde akut submaksimal egzersizin eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktiviteleri ve SOD aktivitesinden sorumlu eser element düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

## MATERYAL VE METOD

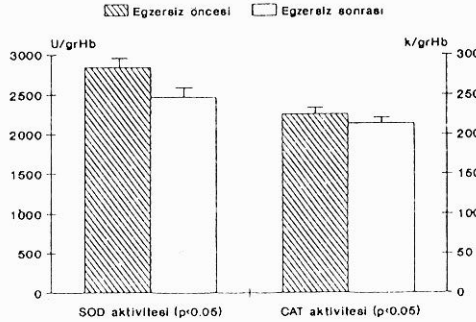
Çalışma 18 - 24 yaşları arasında 15 sağlıklı, sedanter erkek öğrenci ile 16 - 28 yaşları arasında bisiklet sporcusu 10 antrenmanlı erkek birey üzerinde yapıldı. Deneklere indirekt yöntemle önceden saptanan maksimal oksijen tüketim kapasitelerinin ( $VO_2max$ ) % 75'ine uyan egzersiz programı hazırlandı ve denekler Monark 814 - E bisiklet ergometresinde 15 dakika süreyle çalıştırıldı (2,18). Egzersizden önce ve hemen sonra antekübital venden heparinize kan örnekleri alındı. Eritrosit SOD aktivitesi Winterbourn ve arkadaşlarının geliştirdikleri, fotoredükte riboflavinden açığa çıkan süperoksit radikalleriyle oluşan NBT redüksiyonunun inhibisyonuna dayalı metodla (52), eritrosit katalaz aktivitesi  $H_2O_2$ 'in enzimatik dekompozisyonuna dayalı spektrofotometrik yöntemle saptandı (1). Plazma ve eritrosit bakır, çinko düzeyleri uygun basamaklarda ayrılan plazma ve hemolizatlardan Hitachi (180-70) atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçüldü (29). Sedanterlerde ve antrenmanlı bireylerde egzersiz öncesi ve egzersiz sonrası bulgular «paired t» testi, sedanter ve antrenmanlı bireylerin dinlenme değerleri «Student t» testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

1. Çalışmada submaksimal egzersiz yaptırılan sedanterlerde; ortalama eritrosit SOD ve katalaz aktiviteleri egzersizden önce  $2845.6 \pm 115.3$  U/grHb ve  $226.2 \pm 9.2$  k/grHb iken, egzersizden sonra  $2474.3 \pm 114$  U/grHb ve  $214 \pm 9.6$  k/grHb olarak saptanmıştır. SOD ve katalaz aktivitelerinde egzersiz sonrası gözlenen azalma istatistik olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ , Tablo 1, Şekil 1).

	EGZERSİZ ÖNCESİ	EGZERSİZ SONRASI	İSTATİSTİK
SOD (U/grHb)	$2845.6 \pm 115.3$	$2474.3 \pm 114.0$	$p < 0.05$
Katalaz (k/grHb)	$226.2 \pm 9.2$	$214.0 \pm 9.6$	$p < 0.05$
Plazma Zn ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$75.5 \pm 3.7$	$83.6 \pm 2.5$	$p < 0.05$
Plazma Cu ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$67.2 \pm 3.9$	$75.7 \pm 3.8$	$p < 0.05$
Erit. Zn ( $\mu\text{mol}/\text{ml}$ )	$0.114 \pm 0.006$	$0.104 \pm 0.007$	$p < 0.05$
Erit. Cu ( $\mu\text{mol}/\text{ml}$ )	$0.033 \pm 0.004$	$0.034 \pm 0.004$	$p > 0.05$

Şekil 1 : Sedanterlerde submaksimal egzersizden önce ve sonra eritrosit ortalama SOD ve katalaz enzim aktiviteleri, eritrosit ve plazma bakır, çinko değerleri (ortalama  $\pm$  SH)

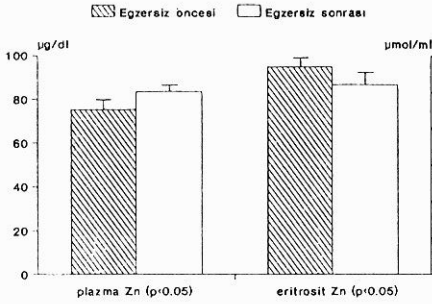


Şekil 1 : Sedanterlerde submaksimal egzersizden önce ve sonra eritrosit ortalama SOD ve katalaz aktiviteleri

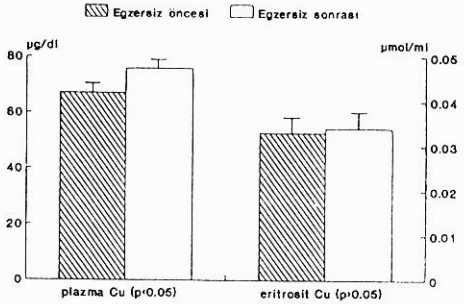
Yine Tablo 1'de görülebileceği gibi SOD enziminin aktivite ve stabilitesinden sorumlu çinko ve bakır elementlerinin eritrosit içi ve plazma konsantrasyonlarında da anlamlı değişiklikler olmuştur. Egzersiz öncesi ortalama eritrosit çinko düzeyi  $0.114 \pm 0.006$   $\mu\text{mol}/\text{ml}$  ve ortalama plazma çinkosu  $75.5 \pm 3.7$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  iken, egzersizden sonra  $0.104 \pm 0.007$   $\mu\text{mol}/\text{ml}$  ve  $83.6 \pm 2.5$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak bulunmuştur. Egzersizle eritrosit çinkosunda önemli azalma olurken, plazma çinko seviyesinde



önemli artış saptanmıştır ( $p < 0.05$ , Şekil 2). Diğer taraftan egzersiz öncesi ortalama eritrosit bakır düzeyi  $0.033 \pm 0.004 \mu\text{mol/ml}$  ve ortalama plazma bakır  $67.2 \pm 3.9 \mu\text{g/dl}$  iken, egzersizden sonra  $0.034 \pm 0.004 \mu\text{mol/ml}$  ve  $75.7 \pm 3.8 \mu\text{g/dl}$  olarak bulunmuştur. Egzersiz eritrosit içi bakır düzeyinde önemli değişiklik olmamış ( $p > 0.05$ ), ancak plazma bakır seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir artış saptanmıştır ( $p < 0.05$ , Şekil 3).



Şekil 2 : Sedanterlerde submaksimal egzersizden önce ve sonra plazma ve eritrosit ortalama çinko düzeyleri



Şekil 3 : Sedanterlerde submaksimal egzersizden önce ve sonra plazma ve eritrosit ortalama bakır düzeyleri

2. Submaksimal egzersiz yaptırılan antrenmanlı bireylerde; ortalama eritrosit SOD ve katalaz aktiviteleri egzersizden önce  $1944.5 \pm 196.6 \text{ U/grHb}$  ve  $199.3 \pm 9.7 \text{ k/grHb}$  iken, egzersizden sonra  $2441.3 \pm 183.1 \text{ U/grHb}$  ve  $225 \pm 15.2 \text{ k/grHb}$  olarak saptanmıştır. SOD ve katalaz aktivitelerinde egzersiz sonrası gözlenen artışlar istatistik olarak önemli bulunmuştur ( $p < 0.05$ , Tablo 2, Şekil 4).

Tablo 2'de görülebileceği gibi, submaksimal egzersiz antrenmanlı bireylerde SOD enziminin aktivite ve stabilitesinden sorumlu çinko ve bakır elementlerinin, eritrosit içi ve plazma konsantrasyonlarında önemli bir değişikliğe neden olmamıştır. Egzersiz öncesi ortalama eritrosit çinko düzeyi  $0.125 \pm 0.006 \mu\text{mol/ml}$  ve ortalama plazma çinkosu  $91 \pm 4.1 \mu\text{g/dl}$  iken, egzersizden sonra  $0.129 \pm 0.006 \mu\text{mol/ml}$  ve  $85.5 \pm 3.1 \mu\text{g/dl}$  olarak bulunmuştur. ( $p > 0.05$ ). Egzersiz öncesi ortalama eritrosit bakır düzeyi  $0.012 \pm 0.001 \mu\text{mol/ml}$  ve ortalama plazma bakır  $100.7 \pm 5.1 \mu\text{g/dl}$  iken, egzersizden sonra  $0.011 \pm 0.001 \mu\text{mol/ml}$  ve  $100.5 \pm 7.0 \mu\text{g/dl}$  olarak bulunmuştur ( $p > 0.05$ ).

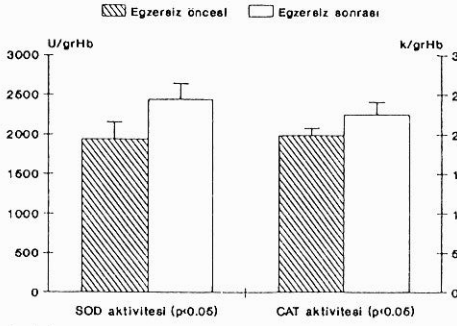
3. Sedanter ve antrenmanlı bireylerden dinlenme koşullarında elde edilen bulguların karşılaştırılması ve istatistiksel değerlendirilmesi, antrenmanın bazı parametreler üzerinde önemli değişikliklere neden olduğunu gösterir niteliktedir (Tablo 3). Antrenmansız bireylerde ortalama eritrosit SOD aktivitesinin ( $2845.6 \pm 115.3$  U/grHb), antrenmanlı bireylere göre ( $1944.5 \pm 196.6$  U/grHb) önemli derecede yüksek olduğu saptanmış ( $p < 0.05$ ), antrenmansız ve antrenmanlı bireylere ait ortalama eritrosit katalaz aktiviteleri arasında ise ( $226.2 \pm 9.2$  k/grHb ve  $199.3 \pm 9.7$  k/grHb) anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ , Şekil 5).

	EGZERSİZ ÖNCESİ	EGZERSİZ SONRASI	İSTATİSTİK
SOD (U/grHb)	$1944.5 \pm 196.6$	$2441.3 \pm 183.1$	$p < 0.05$
Katalaz (k/grHb)	$199.3 \pm 9.7$	$225.0 \pm 15.2$	$p < 0.05$
Plazma Zn ( $\mu\text{g/dl}$ )	$91.0 \pm 4.1$	$85.5 \pm 3.1$	$p > 0.05$
Plazma Cu ( $\mu\text{g/dl}$ )	$100.7 \pm 5.1$	$100.5 \pm 7.0$	$p > 0.05$
Erit. Zn ( $\mu\text{mol/ml}$ )	$0.125 \pm 0.006$	$0.129 \pm 0.006$	$p > 0.05$
Erit. Cu ( $\mu\text{mol/ml}$ )	$0.012 \pm 0.001$	$0.011 \pm 0.001$	$p > 0.05$

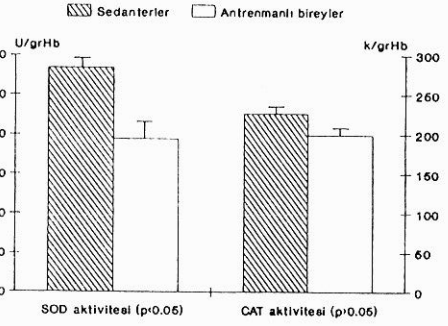
Tablo 2 : Antrenmanlı bireylerde submaksimal egzersizden önce ve sonra eritrosit SOD ve katalaz enzim aktiviteleri, eritrosit ve plazma bakır, çinko düzeyleri (ortalama  $\pm$  SH).

	SEDANTERLER	ANTRENMANLI BİREYLER	İSTATİSTİK
SOD (U/grHb)	$2845.6 \pm 115.3$	$1944.5 \pm 196.6$	$p < 0.05$
Katalaz (k/grHb)	$226.2 \pm 9.2$	$199.3 \pm 9.7$	$p > 0.05$
Plazma Zn ( $\mu\text{g/dl}$ )	$75.5 \pm 3.7$	$91.0 \pm 4.1$	$p < 0.05$
Plazma Cu ( $\mu\text{g/dl}$ )	$67.2 \pm 3.9$	$100.7 \pm 5.1$	$p < 0.05$
Erit. Zn ( $\mu\text{mol/ml}$ )	$0.114 \pm 0.006$	$0.125 \pm 0.006$	$p > 0.05$
Erit. Cu ( $\mu\text{mol/ml}$ )	$0.033 \pm 0.004$	$0.012 \pm 0.001$	$p < 0.05$
$\text{VO}_2\text{max}$ (ml/dk kg)	$35 \pm 2$	$53 \pm 2$	$p < 0.05$

Tablo 3 : Sedanterlerde ve antrenmanlı bireylerde dinlenme eritrosit SOD ve katalaz enzim aktiviteleri, eritrosit ve plazma bakır, çinko düzeyleri ve  $\text{VO}_2\text{max}$  değerleri (ortalama  $\pm$  SH)

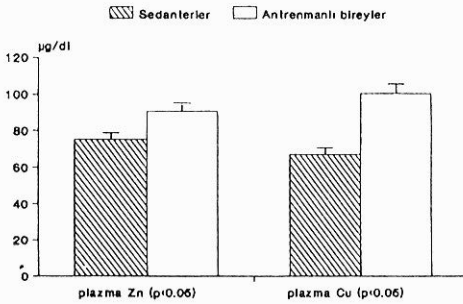


Şekil 4 : Antrenmanlı bireylerde submaksimal egzersizden önce ve sonra eritrosit ortalama SOD ve katalaz aktiviteleri

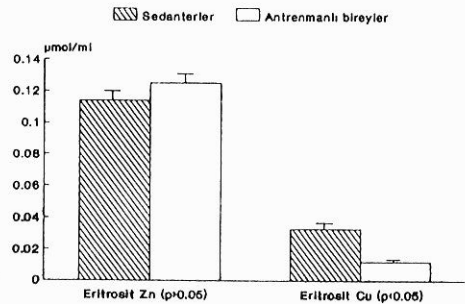


Şekil 5 : Sedanterlerde ve antrenmanlı bireylerde dinlenme eritrosit ortalama SOD ve katalaz enzim aktiviteleri

Antrenmanlı bireylerde ortalama plazma çinko ( $91 \pm 4.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) ve bakır ( $100.7 \pm 5.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) düzeylerinin antrenmansız bireylerin ortalama plazma çinko ( $75.5 \pm 3.7 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) ve bakır ( $67.2 \pm 3.9 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) düzeylerine göre önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p < 0.05$ , Şekil 6). Ortalama eritrosit içi bakır düzeyi antrenmanlı bireylerde ( $0.012 \pm 0.001 \mu\text{mol}/\text{ml}$ ) antrenmansız bireylere göre ( $0.033 \pm 0.004 \mu\text{mol}/\text{ml}$ ) önemli derecede düşük bulunmuşken ( $p < 0.05$ ), ortalama eritrosit içi çinko düzeyleri açısından antrenmansız ( $0.114 \pm 0.006 \mu\text{mol}/\text{ml}$ ) ve antrenmanlı ( $0.125 \pm 0.006 \mu\text{mol}/\text{ml}$ ) grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ , Şekil 7).



Şekil 6 : Sedanterlerde ve antrenmanlı bireylerde dinlenme plazma ortalama çinko ve bakır düzeyleri



Şekil 7 : Sedanterlerde ve antrenmanlı bireylerde dinlenme eritrosit ortalama çinko ve bakır düzeyleri

## TARTIŞMA

Çalışmada % 75VO<sub>2</sub>max şiddetinde 15 dakika süre ile egzersiz yaptırılan sedanterlerde; eritrosit süperoksit dismutaz ve katalaz enzim aktivitelerinde önemli azalma, plazma çinko ve bakır düzeylerinde önemli artma, eritrosit çinko düzeyinde önemli azalma saptanmıştır. Çalışmanın enzim aktivitelerine yönelik sonuçları sedanterlerde % 75VO<sub>2</sub>max'lık submaksimal egzersizin hücre içi antioksidan enzim kullanım ve yıkımını arttırdığını göstermektedir.

Egzersiz, tipi ve şiddeti ile uygun şekilde, metabolik süreçleri hızlandırarak serbest radikal oluşumunu antioksidan enzim kapasitelerini aşan oranda arttırabilmektedir (33). Serbest radikal üretim hızının doku kan akımı ya da doku oksijen kullanımının bir fonksiyonu olarak gerçekleştiği bildirilmiştir (30). Şiddetli bir egzersizde iskelet kaslarının oksijen kullanımı 10 - 20 kat artabilmektedir (47). Nitekim organizmada çeşitli sistemlerin egzersize akut uyumu da, dokunun artan oksijen gereksinimini karşılamaya yöneliktir. Şiddetli egzersizde olduğu gibi dokuda oksijen tüketim oranının ve mitokondriyal elektron transportunun önemli oranda arttığı durumlarda antioksidan savunma mekanizmalarının aktivitesi serbest radikal oluşum hızına ayak uyduramayabilir ve oksidatif hücre harabiyeti gelişebilir (26,31). Yapılan çalışmalar mitokondriyal solunum zincirinde O<sub>2</sub><sup>-</sup> ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> üretiminde primer bölgenin ubiquinon-sitokrom b basamağı olduğunu göstermiştir. Bu bölgede O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretiminin ubisemiquinonun otooksidasyonuna bağlı olduğu kabul edilmektedir (20). Egzersiz ubisemiquinon turnover'nin hızlanmasına neden olarak O<sub>2</sub><sup>-</sup> üretimini arttırmaktadır (14).

Öte yandan egzersiz, hemoglobin otooksidasyon oranını da arttırmaktadır (14). Normalde hemoglobin oksijeni taşıırken ve bırakırken % 3 oranında otooksidasyona uğrar ve süperoksit radikali açığa çıkar. Süperoksit hızla hidrojen perokside dönüştürülür (39,45). Egzersiz sırasında, kassal aktivitenin şiddeti ile ilintili olarak dolaşımdaki eritrosit miktarı, dolaşım hızı ve arteriyovenöz oksijen farkı yani aktif kasa bırakılan oksijen miktarı ve metabolik hız artmaktadır. Bu ise serbest radikal açığa çıkışında artışa yol açmaktadır. Diğer yandan egzersiz şiddeti ile orantılı olarak hızlanan aerobik metabolizma sırasında oluşumları artan serbest oksijen türevleri hemoglobini etkileyerek labilize edebilmektedirler. Bu durum, hemoglobin kaynaklı serbest radikal oluşumunu daha da arttırabilmektedir (12). Diğer taraftan oksijenin yetersiz olduğu durumlarda ATP'nin ADP'ye yıkımındaki artışa bağlı olarak hızlanan purin metabolizması sırasında ksantin oksidaz

aktivasyonu da önemli derecede  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  oluşmaktadır (10). Ayrıca gerek kısa, gerekse uzun süreli egzersiz sırasında polimorf nükleer lökosit degranülasyonunun ve lökosit kaynaklı serbest radikal salınımının arttığı gösterilmiştir (36).

Antioksidan enzim aktivitelerindeki azalış, egzersizle oluşumu artan serbest radikallere karşı kullanımlarının artışı yanında, antioksidan enzimlerin serbest radikaller tarafından direkt olarak inhibisyonuna da bağlı olabilir. Nitekim hidrojen peroksit  $CuZn$  süperoksit dismutaz enzimindeki iki değerlikli bakır  $Cu^{+1}$ 'e redükte ederek enzimi inhibe edebilmektedir. Diğer yandan indirgenmiş bakır Haber-Weiss reaksiyonunu katalize ederek hidroksil radikali oluşumuna yol açabilmektedir (6,27,46,49). Hidroksil radikali ise enzimin katalitik aktivitesi için gerekli histidinin aktif bölgesini etkilemektedir. Benzer şekilde katalaz  $O_2^-$  radikali tarafından inaktif formlara (compound III ve compound II) dönüştürülmek sureti ile inhibe edilebilmektedir (37). Ayrıca serbest oksijen türevleri lipid peroksidasyonla membran akışkanlığının değişmesi sonucu süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin transmembran taşınımını kolaylaştırarak bir dereceye kadar hücreden enzim kaybına da yol açabilmektedirler (30).

% 75  $VO_2$  max şiddetinde egzersiz yaptırılan sedanterlerden elde edilen plazma ve eritrosit bakır ve çinko bulguları da intrasellüler enzim kullanım ve yıkım artışını destekler niteliktedir. Egzersiz; sedanterlerde eritrosit çinko düzeyinde önemli azalmaya yol açarken, plazma çinko düzeyinde anlamlı artış olmuştur. Diğer yandan plazma bakır'ı önemli derecede artmış, eritrosit bakır düzeyinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Eritrosit süperoksit dismutaz enzimi bakır ve çinko içeren bir metalcoenzimdir. Enzimin aktivitesi bu iki eser elementin çok yakın komşuluk halinde birlikte ve yeterli düzeyde bulunmasına bağlıdır (21,22,27). Çalışmada egzersizle eritrosit SOD ve katalaz enzim aktiviteleri azalırken, buna eritrosit çinko düzeyinde azalma ve plazma çinko düzeyinde artmanın eşlik etmesi SOD aktivitesi azalışı mekanizmasına ışık tutar niteliktedir. Çünkü enzim molekülünde çinko bakıra göre daha zayıf bağlıdır ve SOD kullanımı ve yıkımı sırasında enzimden ayrılışı bakırdan farklı olarak irreversibldir. Enzimden bakırın ayrılışı ise reversibl ve tekrar bağlanabilme şansına sahiptir (17,22). Nitekim çalışmamızda eritrosit bakır düzeyinde önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Plazma bakır düzeyinde gözlenen artış ise egzersizin çeşitli yollarla neden olabileceği stresle karaciğerden akut reaktan proteinlerin yapım ve salınımının artmasına bağlanabilir (25).

Çalışmada 15 dakika süreyle % 75 VO<sub>2</sub>max şiddetinde egzersiz yaptırılan antrenmanlı bireylerde; eritrosit SOD ve katalaz enzim aktivitelerinde önemli artış olmuştur. Bu bulgu, antrenmanın intrasellüler antioksidan savunma sistemlerini kuvvetlendirici, egzersiz ve oksidan strese karşı adaptasyonu kolaylaştırıcı bir etkiye sahip olduğunu açıkça göstermektedir. Bu sonuç özellikle iki faktöre bağlı olarak gerçekleşmiş olabilir. Birincisi antrenmanın kişide kasları ve ilgili sistemleri daha ekonomik kullanma yetisini ve becerisini geliştirmesidir. Antrenmanlı bireyler, aynı şiddetteki iş düzeyini (verili egzersiz) sedanterlere göre daha az enerji harcanması ile gerçekleştirebilmektedirler (3,19). Bu ise benzer kassal aktivite sırasında antrenmanlı bireyde daha düşük miktarda serbest radikal oluşumu avantajını sağlayacaktır. İkinci faktör antrenmanlı bireyin düzenli aerobik egzersizler sırasında, egzersiz şiddetiyle orantılı, fakat çok yüksek miktarlarda olmayan serbest oksijen türevi üretimi ile karşı karşıya oluşudur. Yapılan pekçok araştırmada kronik olarak ılımlı düzeyde oksidan strese maruziyetin antioksidan savunmayı kuvvetlendirdiği, adaptasyonu kolaylaştırıp güçlendirdiği saptanmıştır (31,34,35,42,44,50). Nitekim düzenli yapılan ılımlı (submaksimal) egzersizin hücre yaşlanmasını önemli derecede geciktirdiği, hücre yaşlanmasında da en önemli faktörün serbest radikal-oksidan stres olduğu bilinmektedir (9,24,48). Düzenli ve ılımlı egzersiz fiziksel ve fonksiyonel kapasiteyi arttırması yanında fizyolojik antioksidan savunma kapasitelerini genişletmektedir (30,43). Antrenmanlılarda yaptırılan 15 dakikalık submaksimal egzersizin eritrosit ve plazma çinko, bakır düzeylerinde önemli değişikliğe yol açmaması da bu görüşü destekler niteliktedir.

Diğer taraftan antrenmanlı bireylerde egzersiz öncesi SOD enzim aktivitesinin sedanterlere göre önemli derecede düşük olduğu gözlenmiştir. Bu, aerobik egzersizlerle antrene olmuş kişilerin normal yaşamlarını antrenmansızlara göre enerji üretim ve tüketimi açısından daha ekonomik sürdürmeleri, iskelet kasları ve kalp gibi organlara kan akımının daha iyi oluşu nedeniyle ksantin oksidaz sistemi etkinliğinin daha düşük olması sonucu radikal üretiminin daha düşük düzeylerde gerçekleşmesine bağlı olabilir. Böylece antrene kişinin normal yaşam süreci içinde daha düşük şiddette bir oksidan stresle karşı karşıya olması anlamına gelecektir.

Diğer yandan düzenli aerobik egzersiz, aktivite sırasında dolaşıma katılabilecek kan depolarını genişletmektedir (7,19). Ayrıca antrenman kemik iliğinde yapımları sırasında eritrositlerin antioksidan

savunmalarını gerektiğinde güçlendirecek proenzimin (apoprotein) sentezinin, proenzime bağlanmaya hazır eritrosit içi çinko, bakır düzeyinin en azından enzimden ayrılışı irreverzible olan çinko düzeyinin artışına yol açabilir. Nitekim çalışmada antrenmanlı bireylerde egzersiz öncesi eritrosit içi çinko düzeyi ve plazma bakır, çinko düzeyleri sedanterlere göre yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmanın birinci kısmından elde edilen bulgular, antrenmansız bireylerde (sedanterler) % 75 VO<sub>2</sub>max şiddetindeki akut submaksimal egzersizin önemli şiddette oksidan stres yarattığını ve sedanterlerde düzenlenecek egzersiz programlarının düşük şiddetlerden başlanarak, süreç içinde giderek artırılması gereğinin önemini vurgulamaktadır. Çalışmanın antrenmanlı bireyler üzerinde yapılan ikinci kısmından elde edilen bulgular ise, düzenli aerobik ılımlı egzersizin oksidan strese adaptasyon yeteneğini geliştirdiği ve güçlendirdiği sonucuna ulaştırmaktadır. Düzenli aerobik fiziksel egzersizin dinlenme ve egzersiz koşullarında internal kaynaklı oksidan strese maruziyeti azaltıcı bir avantaj sağlayabileceği anlaşılmaktadır. Devam edecek çalışmalarda konu bu yönü ile irdelenecektir.

## ÖZET

Fiziksel egzersiz oksijen tüketimini ve serbest oksijen radikallerinin cluşumunu önemli düzeyde arttırıcı bir etkiye sahiptir. Bununla beraber egzersizle artan serbest radikal üretimine karşı hücrel antioksidan savunmanın gösterdiği cevap egzersizin tipi, süresi ve şiddeti yanında bireyin fizyolojik adaptasyon kapasitelerine göre de önemli ölçüde değişebilmektedir.

Sunulan çalışmada sedanterlerde ve antrenmanlı bireylerde akut submaksimal egzersizin intrasellüler antioksidan enzim aktiviteleri ve bu enzim aktivitelerinden sorumlu eser element düzeyleri üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma 18 - 24 yaşları arasında 15 sağlıklı sedanter erkek öğrenci ile 16 - 28 yaşları arasında bisiklet sporcusu 10 antrenmanlı erkek birey üzerinde yapıldı. Denekler indirekt yöntemle önceden saptanan maksimal oksijen tüketim kapasitelerinin % 75'ine uyan yükü Monark 814-E bisiklet ergometresinde 15 dakika süreyle çalıştırıldı. Egzersizden hemen önce ve hemen sonra alınan heparinize kan örneklerinde eritrosit SOD ve katalaz enzim aktiviteleri ve eritrosit ve plazma çinko-bakır düzeyleri saptandı. Submaksimal egzersiz yaptırılan sedanterlerde eritrosit SOD ve katalaz enzim aktivitelerinde önemli azalma, plazma çinko ve bakır düzeyle-

rinde önemli artma, eritrosit çinko düzeyinde önemli azalma bulundu. Submaksimal egzersiz yaptırılan antrenmanlı bireylerde ise eritrosit SOD ve katalaz enzim aktivitelerinde önemli artma saptanırken, egzersizin eritrosit ve plazma bakır-çinko düzeylerinde önemli bir değişikliğe yol açmadığı görüldü. Sedanterlerde akut submaksimal egzersizin antioksidan kapasiteleri aşabilen miktarda serbest radikal oluşumuna ve oksidan strese yol açtığı, antrenmanın ise intrasellüler antioksidan savunma sistemlerini kuvvetlendirici, egzersize ve oksidan strese karşı adaptasyonu kolaylaştırıcı etkisi literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler : Egzersiz, serbest radikaller, süperoksit dismutaz, katalaz

## SUMMARY

### **The Effect of the Submaximal Exercise on the Erythrocyte Superoxide Dismutase and Catalase Enzyme Activities in Sedentary and Trained Individuals**

Physical exercise has an increasing effect on oxygen consumption and the production of free oxygen radicals. The response of cellular antioxidant defense against the free radical production which is increased by exercise may change according to the type, intensity and the period of exercise. It also depends capacity of physiological adaptation of the individual.

In the present study, the effect of acute submaximal exercise on intracellular antioxidant enzyme activities and the trace elements responsible from the activity of SOD were examined in sedentary and trained individuals. The assay was done with 15 healthy untrained male students 18-24 years old and 10 trained male cyclists 16-28 years old. The subjects worked on a Monarc bicycle ergometer for 15 minutes at %75 of their maximal oxygen uptake which were determined indirectly before. Erythrocyte SOD and catalase activities, erythrocyte and plasma copper, zinc levels measured in the venous blood samples were drawn before and after the exercise. A significant decrease in erythrocyte SOD and catalase enzyme activities and erythrocyte zinc level, and a significant increase in plasma zinc and copper levels were found in the sedentary individuals which studied submaximal exercise. While a significant increase in erythrocyte SOD and catalase enzyme activities were found in the trained individuals which studied submaximal exercise, there was no significant change in erythrocyte and plasma cop-



per-zinc levels. The results suggested that acute submaximal exercise leads to oxidant stress and free radical production which can exceed antioxidant capacities. In addition, training has an amplifying effect on the antioxidant defense systems and facilitates adaptation against exercise and oxidant stress.

Key Words : Exercise, free radicals, superoxide dismutase, catalase

### KAYNAKLAR

1. Aebi H : Catalase in vitro. *Methods in Enzymology* Vol. 105, Academic Press, New York, S. 121-6, 1984.
2. Astrand PO Rodahl K : Evaluation of Physical Work Capacity on the Basis of Tests. *Textbook of Work Physiology : Physiological basis of exercise*, 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., S. 354-87, 1986.
3. Astrand PO Rodahl K : Physical Training. *Textbook of Work Physiology : Physiological basis of exercise*, 3. Edition, McGraw-Hill Book Company, Printed in the U.S.A., S. 412-85, 1986.
4. Brady PS Brady LJ Ullrey DE : Selenium, vitamin E the response to swimming stress in the rats. *Journal of Nutrition* 109 : 1103-9, 1979.
5. Brady PS Shelle JE Ullrey DE : Rapid changes in equine erythrocyte glutathione reductase with exercise. *Am J Vet Res* 38 : 1045-47, 1978.
6. Bray RC Cockle SA : Reduction and inactivation of superoxide dismutase by hydrogen peroxide. *Biochem J* 139 : 43, 1974.
7. Brooks GA Fahey TD : Cardiovascular dynamics during exercise. *Exercise Physiology : Human Bioenergetics and Its Applications*, MacMillan Publishing Company, Printed in the U.S.A., S. 313-41, 1985.
8. Brooks GA Fahey TD : Skeletal muscle : Structure and function. *Exercise Physiology : Human Bioenergetics and Its Applications*. MacMillan Publishing Company, Printed in the U.S.A., S. 377-94, 1985.
9. Brooks GA Fahey TD : Aging. *Exercise Physiology : Human Bioenergetics and Its Applications*, MacMillan Publishing Company, Printed in the U.S.A., S. 683-700, 1985.
10. Bulkley GB : Free radical-mediated reperfusion injury : A selective review. *Br J Cancer Suppl.* 55 : 66-73, 1987.
11. Chance B Sies H Boveris A : Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 59 : 527-605, 1979.
12. Clark IA : Tissue damage caused by free oxygen radicals. *Pathology* 18 : 181-6, 1986.
13. Cotran RS Kumar V Robbins SL : Cellular Injury and Adaptations. *Robbins Pathologic Basis of Disease*, 4. Edition, W.B. Saunders Company. Philadelphia, S. 1-38, 1989.
14. Davies KJA ve ark. : Free radicals and tissue damage by exercise. *Biochem Biophys Res Comm* 107 : 1198-1205, 1982.
15. De! Maestro R : An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl.* 492 : 153-68 1980.

16. Dillard CJ ve ark : Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *J Appl Physiol* 45 : 927-32, 1978.
17. FEE JA : Studies on the reconstitution of bovine erythrocyte superoxide dismutase : III. Evidence for a strong interdependence between  $\text{Cu}^{+2}$  and  $\text{Zn}^{+2}$  binding in the expression of the spectroscopic proximity of the  $\text{Zn}^{+2}$  and  $\text{Cu}^{+2}$  sites. *Biochim Biophys Acta* 295 : 107, 1973.
18. Fox EL Bowers RW Foss ML : *Methods of Physical Training. The Physiological Basis of Physical Education and Athletics*, 4. Edition, W.B. Saunders Company, Printed in the U.S.A. S. 286-322, 1988.
19. Fox EL Bowers RW Foss ML : *Physiological Effects of Physical Training. The Physiological Basis of Physical Education and Athletics*, 4. Edition, W.B. Saunders Company, Printed in the U.S.A., S. 323-74, 1988.
20. Freeman BA Crapo JD : Biology of disease : Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47 (5) : 412-26, 1982.
21. Fridovich I : Superoxide radical and superoxide dismutase. *Accounts of Chemical Research* 5 : 321, 1972.
22. Fridovich I : Superoxide dismutase. *Advance in Enzymology* 41 : 35, 1974.
23. Gollnick PD : Metabolic regulation in skeletal muscle : Influence of endurance training as exerted by mitochondrial protein concentration. *Acta Physiol Scand* Vol. 128 (Suppl 556), S. 53-66, 1986.
24. Halliwell B ve ark : Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 107 : 526-45, 1987.
25. Haralambie G Keul J Theumert F : Changes in serum proteins, iron and copper in swimmers before and after altitude training. *Eur J Appl Physiol* 35 : 21, 1976.
26. Higuchi M ve ark : Superoxide dismutase and catalase in skeletal muscle : Adaptive response to exercise. *J Gerontol* 40 : 281-86, 1985.
27. Hodgson EK Fridovich I : The interaction of bovine erythrocyte superoxide dismutase with hydrogen peroxide : inactivation of the enzyme. *Biochemistry* 14 : 5294, 1975.
28. Jackson MJ Edwards RHT Symons MCR : Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. *Biochim Biophys Acta* 847 : 185-90, 1985.
29. Jacob RA : Trace elements. *Textbook of clinical chemistry*. Edited by Tietz N.W., W.B. Saunders Company, S. 965-996, 1986.
30. Jenkins RR : Free radical chemistry. Relationship to exercise. *Sports Med* 5 (3) : 156-70, 1988.
31. Jenkins RR Friedland R Howald H : The relationship of oxygen uptake to superoxide dismutase and catalase activity in human skeletal muscle. *Int J Sports Med* 95 : 11-14, 1984.
32. Jenkins RR Martin D Goldberg E : Lipid peroxidation in skeletal muscle during atrophy and acute exercise. *Med Sci Sports Exerc* 15 : 93 H, 1983.
33. JI LL Stratman FW Lardy HA : Enzymatic down regulation with exercise in rat skeletal muscle. *Arch Biochem Biophys* 263 (1) : 137-49, 1988.
34. JI LL Stratman FW Lardy HA : Antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle : Influences of selenium deficiency, chronic training, and acute exercise. *Arch Biochem Biophys* 263 (1) : 150-60, 1988.
35. Kanter MM ve ark : Effect of exercise training on antioxidant enzymes and cardiotoxicity of doxorubicin. *J Appl Physiol* 59 : 1298-1303, 1985.

36. Kokot K ve ark : Activation of leukocytes during prolonged physical exercise. *Adv Exp Med Biol* 240 : 57-63, 1988.
37. Kono Y Fridovich I : Superoxide radical inhibits catalase. *J Biol Chem* 257 : 5751, 1982.
38. Lovlin R ve ark : Are indices of free radical damage related to exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 56 : 313-16, 1987.
39. Misra HP Fridovich I : The generation of superoxide radical during autoxidation of hemoglobin. *J Biol Chem* 247 : 6960-2, 1972.
40. Ohno K ve ark : The changes of antioxidative enzyme activities in equine erythrocyte following exercise. *Nippon Juigaku Zasshi* 52 (4) : 759-65, 1990.
41. Ohno H ve ark : The effect of brief physical exercise on free radical scavenging enzyme systems in human red blood cells. *Can J Physiol Pharmacol* 65 : 1263-65, 1986.
42. Ohno H ve ark : Physical training and fasting erythrocyte activities of free radical scavenging enzyme systems in sedentary men. *J Appl Physiol* 57 : 173-6, 1988.
43. Packer L : Oxidants and Antioxidants and the Biological Effects of Physical Exercise. *Biological Effects of Physical Activity*, Edited by Williams R.S., Wallace A.G., Human Kinetics Publishers, Printed in the U.S.A., S. 85-90, 1989.
44. Quintanilha A.T. : Effects of physical exercise and/or vitamin E on tissue oxidative metabolism. *Biochem Soc Trans* 12 : 403-4, 1984.
45. Rifkind JM ve ark : The role of hemoglobin in generating oxyradicals. *Oxygen Radicals in Biology and Medicine*, Plenum Press, New York, S. 157-62, 1988.
46. Rigo A Stevanato R Viglino P : Competitive inhibition of Cu, Zn superoxide dismutase by monovalent anions. *Biochem Biophys Res Comm* 79 : 776 ,1977.
47. Salminen A Vihko V : Endurance training reduces the susceptibility of mouse skeletal muscle to lipid peroxidation in vitro. *Acta Physiol Scand* 117 : 109-13, 1983.
48. Shepard RJ : Effects of Exercise on Biological Features of Aging. *Biological Effects of Physical Activity*, Edited by Williams R.S., Wallace A.G., Human Kinetics Publishers, Printed in the U.S.A., S. 55-70, 1989.
49. Sinet PM Garber P : Inactivation of the human copper-zinc superoxide dismutase during exposure to superoxide radical and hydrogen peroxide. *Arch Biochem Biophys* 212 : 411, 1981.
50. Vani M ve ark : Glutathione-S-transferase, superoxide dismutase, xanthine oxidase, catalase, glutathione peroxidase and lipid peroxidation in liver of exercised rats. *Biochem Int* 21 (1) : 17-26, 1990.
51. Weiss SJ : Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand Suppl.* 548 : 9-37, 1986.
52. Winterbourn CC ve ark : The estimation of red cell superoxide dismutase activity. *J Lab Clin Med* 85 : 337-41, 1975.

## ÇOCUKLARDA CEZA SORUMLULUĞU ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

Hüseyin H. Özsan\*

Zehra Arıkan\*\*

Hukuk ile psikiyatri arasında halen devam etmekte ve gelişmekte olan büyük bir etkileşim vardır (4). 1856 yılında kabul edilen ceza yasamızdan beri ülkemizde çocukların suç işlemeleri durumunda bir hekime muayene ettirildikten sonra ceza sorumluluklarının saptanması yapılagelmektedir (6).

Yürürlükte bulunan T.C.Y. nın 53,54 ve 55'inci maddeleri çocuklar hakkındaki esasları belirtir. Bu maddelere göre çocuklar için ceza sorumluluğun 3 dönemi vardır (1,2,3,5) :

1) Cezai Sorumsuzluk Dönemi : T.C.Y. nin 53. maddesi 11 yaşını bitirmemiş olanlar için takibat yapılamaz, ceza verilemez, işledikleri suç bir yıldan fazla hapis cezası öngörecektir nitelikte ise haklarında emniyet tedbirleri uygulanır demektir.

2) Tam Olmayan Sorumluluk Dönemi : İki kısım gösterir,

a) Şarta Bağlı Sorumluluk Dönemi (Farik ve Mümeyyiz Olma) : 12,13,14,15 yaşlarındaki çocukları içine alır. Çocuğun hekimler tarafından muayene edilmesi esastır. Hekimler tarafından farik ve mümeyyiz bulunmayan mahkemece de bu durumu kabul edilen çocuk için aynen 11 yaşını doldurmamış çocuklara uygulanan 53. madde yürürlüğe girer. Farik ve mümeyyiz olmakla 54. madde uygulaması başlar. Sorumlu tutulan çocuk suçunun cezasını tam olarak değil, yaşına göre belirlenen azaltılmış şekilde çeker.

b) İndirimli Ceza Dönemi : 16,17,18 yaşlarındaki çocukları içine alır. Yasal olarak farik ve mümeyyiz kabul edilirler. Bununla birlikte gelişimini henüz tamamlamamış bu çocukları yasa bir dereceye kadar korur, T.C.Y. nin 55. maddesine göre işlem görürler.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanı

\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Doçenti

3) Tam Sorumluluk Dönemi : 18 yaşın dolduğu günden itibaren işlenen suçlarda ceza sorumluluğu tamdır.

Biz bu çalışmamızda Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesindeki 2 yıllık farik ve mümeyyiz raporlarını gözden geçirirken farik ve mümeyyizlik kavramının uygulamada nasıl değerlendirildiğini ortaya koymak istedik.

### YÖNTEM

1.9.1985 - 1.9.1987 tarihleri arasında, Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesine adli makamlarca gönderilen ve farik ve mümeyyiz olup olmadıklarının belirlenmesi istenen 369 çocuğun sağlık kurulu raporları gözden geçirilmiş ve değerlendirmeler %'ler halinde yapılmıştır.

### BULGULAR

Adli makamlarca gönderilen ve farik ve mümeyyiz olup olmadıklarının belirlenmesi istenen 369 çocuğun yalnızca bir tanesi kızdı ve 14 tanesi hakkında «farik ve mümeyyiz değildir» şekilde karar verilmişti.

Suç sıralamasında ilk sırayı hırsızlık almaktaydı. 146 (% 39.5) çocuk hırsızlık, 36 (% 9.7) müessir fiil, 30 (% 8.1) yaralama, 15 (% 4) adam öldürmeye teşebbüs, 15 (% 4) fiili livata, 18 (% 4.8) hakaret, 16 (% 4.3) kavgaya karışma, 16 (% 4.3) ırza geçme, 10 (% 2.7) sarkıntılık, 5 (% 1.3) tehlikeli araba kullanma, 5 (% 1.3) kız kaçırma, 8 (% 2.1) yangın çıkarma, 6 (% 1.6) silah bulundurma, 6 (% 1.6) orman kanununa muhalefet, 5 (% 1.3) röntgencilik, 4 (% 1.1) tehdit, 4 (% 1.1) devlet malına zarar, 3 (% 0.8) evrakta tahrifat, 4 (% 1.1) islah evinden firar, 4 (% 1.1) darp, 3 (% 0.8) yasa dışı örgüte yataklık etmek, 3 (% 0.8) adam öldürme, 4 (% 1.1) yankesicilik yoluyla hırsızlık ve 3 (% 0.8) çocukta yanlış yere beyan verme suçlarından gönderilmişlerdi.

Gönderilen çocukların yaş dağılımına bakıldığında : 59 (% 15.9) tanesi 12, 55 (% 14.9) tanesi 13, 115 (% 31.2) tanesi 14 ve 140 (% 37.9) tanesi 15 yaşında idi.

Farik ve mümeyyiz olmadıklarına karar verilen 14 çocuğun yaş dağılımına bakıldığında : 8 (% 57.1) tanesi 12, 3 (% 21.4) tanesi 13, 2 (% 14.3) tanesi 14 ve 1 (% 7.1) tanesi 15 yaşında idi.

Farik ve mümeyyiz olmadıklarına karar verilenlerin suçlarına bakıldığında : 6 (% 42.9) hırsızlık, 3 (% 21.4) müessir fiil, 3 (% 21.4) bıçakla yaralama, 2 (% 14.3) orman kanununa muhalefet vardı.

Farik ve mümeyyiz olmadıklarına karar verilen 14 çocuk için bu kararın nedeni olarak gösterilen gerekçeler : 9 (% 64.3) tanesinde zeka geriliği olduğu, 4 (% 30.8) tanesinin ruhsal gelişiminin tam olmadığı ve 1 (% 7.1) tanesinin de epileptik olduğu şeklinde idi.

### TARTIŞMA

Hukukta fark ve temyiz kavramı hakkında başlıca 2 görüş vardır. Bunlardan biri failin işlemiş olduğu fiilin bir suç olduğunu bilip bilmemesidir. Diğer ise failin, işlemiş olduğu fiilin sonuçlarını kavrayacak derecede ruhi gelişme gösterip göstermediğidir. 54. üncü maddede «eğer çocuk işlediği fiilin bir suç olduğunu fark ve temyiz ile hareket etmiş ise cezası aşağıda yazılı şekilde indirilir» dediğine göre yasamız ilk sistemi benimsemektedir. Ancak uygulamada ikinci sistem esas alınmıştır. Eğer failin fiilin suç olduğunu bilip bilmeme şartı göz önünde bulundurulseydi, bu incelemenin her davanın ilk bilirkişisi olan yargıç tarafından yapılması gerekirdi. Temyiz Mahkemesi 5. Ceza Dairesinin 16.4.1949 tarihli 2238 esas, 1872 karar sayılı içtihadı ve 4. Ceza Dairesinin 27.11.1950 tarihli 10095 esas, 15575 karar sayılı oybirliği ile verilmiş kararında, fark ve temyiz muayenelerinin yargıçlarca yapılamayacağı, hekim muayenesinin gerekli olduğu belirtilmektedir (6).

Fark ve temyiz kavramını ruh hastalıkları ve zeka gerilikleri nedeni ile suç işleme durumlarından da ayırmak gerekir. Bu gibi durumlarda yapılacak muayene fark ve temyiz muayenesi ile ilgili olmayıp, doğrudan doğruya ruhsal muayenedir. Ceza yasamızın 46.ıncı maddesinde «fiili işlediği zaman şuurunun ve hareketinin serbestisini tamamen kaldırarak surette akıl hastalığına duçar olan kimseye ceza verilmez» 47.ınci maddesinde de «fiil işlediği zaman şuurunu hareket serbestisini, ehemniyetli derecede azaltacak surette akli malüliyete mübtela olan kimseye verilecek, ceza aşağıda yazılı şekilde indirilir» denildiğine ve herhangi bir yaş sınırı belirtilmediğine göre bütün suç işlemiş ruh hastalıklarının ve zeka gerilerinin bu maddelere göre yorumlanması ve muayenelerinin yapılması gerekir (6).

Bizim bulgularımıza baktığımızda, farik ve mümeyyiz olmadıklarına karar verilen çocuklarda, bu karara gerekçe olarak 9 tanesinde zeka geriliği ve 1 tanesinde de epilepsi'nin ileri sürüldüğünü görmekteyiz. Ancak 4 tanesinde kararın gerekçesi ruhsal gelişimin tam olmadığı şeklindedir. Bu durum bu kavramın tam olarak anlaşılma-mış olduğunu göstermektedir.

A.Ü. Tıp Fak. Adli Tıp Anabilim Dalında yapılmış olan benzer bir çalışmada farik ve mümeyyiz olmayanların oranı % 15.43 olarak bulunmuştur. Bu sonuç farklılığı, adli tıp eğitimi yapılması nedeni ile adı geçen kurumda bu kavramın daha iyi anlaşılması olmasından ileri gelebilir. Ve bu sonuç aynı zamanda psikiyatri uzmanlık eğitimi sırasında adli psikiyatri konusuna daha fazla özen gösterilmesi gerektiğini de göstermektedir.

Adli makamlarca gönderilen 369 çocuktan yalnızca 1 tanesinin kız olması, toplumun kız çocuklarına karşı daha koruyucu, kollayıcı ve kontrollü davrandığının bir göstergesi olabilir.

Çocukların işlediği suçlarda hırsızlığın ilk sırayı alması da dikkat çekicidir. Diğer demografik bilgiler yeterli olmadığından bu durumun yorumlanması oldukça güçtür.

Sonuç olarak şunu söyleyebiliriz : fark ve temyiz kavramı ruh hastalıkları ve zeka gerilikleri ile ilgili bir kavram olmayıp, yaş küçüklüğü nedeni ile deneyimsizlik, bilgi ve görgü eksikliği gibi sosyal durumlarla ilgili bir kavramdır. Bu durum hekimlerce tam olarak anlaşılır ve yeterli titizlikle uygulanırsa, benzer çalışmalardan elde edilecek veriler çok değişik olabilir.

## ÖZET

1.9.1985 - 1.9.1987 tarihleri arasında Elazığ Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesine adli makamlarca gönderilen ve ceza sorumluluğunun olup olmadığının belirlenmesi istenen 369 çocuğun sağlık kurulu raporları incelenmiştir.

Bu 369 çocuğun yalnızca 14 tanesinin (% 3.8) ceza sorumluluğunun olmadığına karar verilmiştir. Bu kararın nedeni olarak gösterilen gerekçeler, 9 tanesinde zeka geriliği, 4 tanesinde ruhsal gelişimin tam olmaması ve 1 tanesinde de epilepsi idi. Bu bulgular tartışılmıştır.

Anahtar Kelime : Ceza Sorumluluğu

## SUMMARY

### A Study On Criminal Responsibility Of Children

369 children's medical committee reports, which were sent to Elazığ Mental Hospital (an asylum in Turkey) for determination of their criminal responsibility between the dates of 1.9.1985 - 1.9.1987, were investigated.

The medical committee reports of these children showed that only 14 (% 3.8) of the 369 children referred were found not responsible for their crimes. The reasons for not being responsible of the crimes were; IQ problems in nine children, lack of full development of mental health in four of them and epilepsy in one of the children. These results are discussed.

Key Word : Criminal Responsibility

## KAYNAKLAR

1. Akgün N : Ceza Hukuku Alanında Adli Psikiyatri, Adli Psikiyatri, 1987, Ankara, Sayfa : 55-115.
2. Aykaç M : Cezai Sorumluluk, Adli Tıp, 1987, İstanbul, Sayfa : 383-395.
3. Kamay BT : Adli Tıbbın Sahası, Adli Tıp, 1959, Ankara, Güzel İstanbul Matbaası, Sayfa : 5-6.
4. Kaplan HI Freedman AM Sadock BJ : Forensic Psychiatry, Comprehensive Textbook of Psychiatry, Third Edition, 1980, Williams and Wilkins, Baltimore, London, Sayfa : 3043-3083.
5. Özbek A : Ceza Hukuku ve Ruh Hastalıkları, Adli Psikiyatri 1980, Adalet Bakanlığı Yayınları Yeni Seri No : 44, Ankara, Yarıaçık Cezaevi Matbaası, Sayfa : 12-62.
6. Tunali İ Kendi Ö : Fark ve Temyiz Kudreti ile İlgili Bir Araştırma, Adalet Dergisi, Sayfa : 177-190, 1987.





## YATAN HASTALARIN VİZİTLERE KARŞI TUTUMLARI ÜZERİNE ARAŞTIRMA

Hüseyin H. Özsan\*

Halise Devrimci\*\*

Işık Sayıl\*\*\*

Psikiyatri kliniklerinde vizitler genellikle haftanın belirli gün ve saatlerinde tedavi ekibinin birarada olduğu toplantı odasına yatan hastaların teker teker kabul edilmesi ile gerçekleştirilir. Bir eğitim hastanesinde vizite; uzman doktor (lar), asistan doktor (lar), klinik psikolog, sosyal hizmet uzmanı, uğraş öğretmeni, hemşire, hizmetliler ve tıp öğrencilerini içeren çok sayıda kişi katılır. Hasta, bazılarını henüz tanımadığı bu ekip üyelerinin karşısında tek başınadır, üstelik kendi odasında değil, bir başka odada bulunmaktadır. Bu hastalar için zorlu bir deneyimdir. Ancak hastaların bu deneyime karşı tutumlarını değerlendirmek üzere çok az çalışma yapıldığı görülmektedir.

Bir takım araştırmacılar, örneğin Klett ve ark.ları (1963), Kotin ve Shur (1969), Keith-Speigal ve ark.ları (1970), Sayıl ve ark.ları (1991) psikiyatrik hastane ortamı ve tedavi programına karşı hastaların tutumları üzerine çalışmışlardır. Sayıl ve ark.larının hastalara göre değişik terapötik etkinliklerin yararlılık düzeyini araştırdıkları çalışmalarında, 14 değişik terapötik etkinlik içinde vizitler 13'üncü sırada yer almıştır (4). Mc Bride (1988) vizitlerin yapısını gözden geçirmiş ve vizitlerin günün diğer işlerinin tamamlanmasına izin verecek şekilde her zaman öğleden sonra olması, birbuçuk saat dolar dolmaz bitirilmesi, her hasta için öncelikli problemlerin listesi yapılmış bir kart tutulması gibi ilginç öneriler getirmiştir (3). Ancak bu çalışmalarda, hastaların özellikle vizitlere karşı olan tutumları incelenmemiştir.

Armond ve Armond ve Foster ve ark.larının çalışmaları, özellikle hastaların psikiyatrik vizitlere karşı olan tutumları üzerine yönel-

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Uzmanı

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı Profesörü

miştir. Armond ve Armond hastaların vizitten hoşnut kalıp kalmadıkları, bunaltı yaşayıp yaşamadıkları, mahremiyet konusunda kuşku duyup duymadıklarını araştırırken (1), Foster ve ark.ları bunlara ekolarak, hastaların vizitin amacını doğru olarak anlayıp anlamadıkları, sonradan görüşmenin içeriğini hatırlayıp hatırlamadıkları ve ziyaret için kendilerini önceden ne kadar hazır hissettiklerini değerlendirmişlerdir (2).

Psikiyatride vizitler bir değerlendirme aracı olmanın yanısıra terapötik sürecin bir parçası olarak da etkili olurlar. Eğer terapötik ilişkiler önemliyse ve kurulup geliştirilmeleri gerekliyse hastaların, psikiyatrik tedavilerin değişik yönleri üzerindeki görüşlerini araştırmak da önemlidir. Bu bağlamda yatan hasta vizitleri oldukça ihmal edilmiş bir konudur. Bu araştırmayı yapmaktan amacımız bu konudaki az sayıda araştırmaya bir yenisini eklemek ve vizitin çeşitli yönleri üzerine hastaların görüşlerini ve isteklerini araştırarak halen uygulanmakta olan ziyaret biçimini sorgulamak ve vizitlere daha fazla işlevsellik kazandırmaktır.

## YÖNTEM

Bu çalışma, Ekim 1992 ve Aralık 1992 tarihleri arasında, A.Ü. Tıp Fak. Psikiyatri Kliniğinin erkek psikoz ve kadın psikoz katlarında yatarak tedavi gören hastalar üzerinde yapıldı. Araştırmaya katılmayı kabul eden 25 erkek ve 25 kadın hasta araştırma kapsamına alındı. Yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim düzeyi, tanı ve daha önceki yatışlar kaydedildikten sonra yarı-yapılandırılmış bir görüşme formu kullanıldı. Uygulama kat tedavi ekipleri içinde yer almayan iki doktor tarafından gerçekleştirildi. Hastalara mahremiyet konusunda güvence verildi ve yanıtların tedavilerini etkilemeyeceği bildirildi. Görüşmeler yatışın ilk haftasında ve hastaların katıldığı ilk vizitin ardından 24 saat içinde yapıldı. Yine ilk 24 saat içinde, hastanın asistan doktorundan, hastayla yapılan görüşmenin içeriği konusunda herhangi bir bilgi verilmeksizin, gerekli bilgiler alındı.

Eldeki veriler frekanslar biçiminde olduğundan, bu verilerle örneklem grubundaki çeşitli bulgular arasındaki bağımlılığı inceleyebilmek amacıyla, kay-kare testi uygulandı. Kullanılan yarı-yapılandırılmış görüşmenin kısa bir versiyonu Ek - I'de gösterilmiştir.

## BULGULAR

Araştırmaya katılmayı kabul eden 50 hastanın ortalama yaşı 32 ve yaş ranji 17 - 60 idi. % 4 cahil, % 4 okur-yazar, % 16 ilk okul mezunu, % 42 orta eğitim ve % 34 yüksek okul mezunuydu. En yaygın psikiyatrik bozukluk % 68 oranı ile şizofreni idi. Hastaların % 68'i daha önce en az bir kez bir psikiyatri kliniğinde yatarak tedavi görmüştü.

### Vizit öncesi hazırlık

Hastaların yalnızca % 12'si tedavi ekibi tarafından vizitte görüleceğini önceden biliyordu. Bu nedenle hastaların kendilerini vizite ne kadar hazır gissettikleri sorusu değerlendirmeye alınmadı. Oysa hastaların % 68'i vizitten önce, vizitin amacının ne olduğu, kendilerine neler sorulacağı, ne zaman çağrılacakları ve orada kimlerin bulunacağı gibi bilgileri gerekli gördüklerini belirttiler.

### Ekibe ilişkin bilgi

Hastaların % 4'ü ekibin tamamını, % 68'i bir bölümünü tanıdıklarını, % 28'i ise odada bulunan hiç kimseyi tanımadıklarını belirttiler. Bu vizitin yatıştan kısa bir süre sonra yapılması ve hastaların ekibin çoğu üyesi ile ilk kez karşılaştığı gerçeğini yansıtabilir. İlginç bir noktada, her iki katta da hastaların hiç birinin tedavi ekibi ile tanıştırılmamış olması idi. Hastaların % 58'i konuştukları ve onlara sorular soran kişilerin kimler olduğunu bilmeyi isteme, daha iyi bir iletişim kurarak kendini daha rahat hissetme, gerekli ve doğru olanın bu olduğunu düşünme gibi nedenlerle tanıştırılmamış olmayı tercih edeceklerini bildirirken; % 42'si buna gerek olmadığını, bu kadar kişiyi nasıl olsa unuttuklarını, zaten kalabalıktan huzursuz olduklarını, tedavi ekibini nasıl olsa zaman içinde tanıyacaklarını ileri sürerek tanıştırmayı istemediklerini belirtmişlerdir.

### Grubun büyüklüğü

Hastalardan odada kaç kişi bulunduğunu tahmin etmeleri istendiğinde, % 20'si sayıyı tam olarak bilmiş, % 22'si gerçek sayının altında, % 58'i ise üstünde tahminlerde bulunmuşlardır. Hastaların yüksek yada düşük tahminde bulunması ile, görüşmenin algılanan yararlılığı, bunaltı düzeyi, mahremiyete ilişkin kuşku ve böyle bir viziti tercih edip etmemeleri arasında anlamlı bir bağımlılık bulunamamıştır. Bununla birlikte, hastaların % 42'si odada yalnız doktorlarının bulunmasını, % 14'ü en azından daha az kişi bulunmasını istediklerini belirtmişler, yalnızca % 8'i odada daha çok kişi bulunmasını tercih edeceklerini, % 36'sı ise bunun kendileri için önemli olmadığını söylemişlerdir.

### Hastaların vizitlere karşı genel tutumları

Hastaların % 58'i seçme şansları olsa bu yolla görüşmeyi tercih etmeyeceklerini bildirmelerine karşın % 42 si viziti çok yararlı, % 40' i ise biraz yararlı bulmuşlardır. Viziti yararsız bulanlar yalnızca % 18' dir. % 22 hasta vizit sırasında yoğun bunaltı, % 44 hasta biraz bunaltı yaşadığını, % 34 ise bu sırada kendini çok rahat hissettiğini söylemiştir. Hastaların % 18'i vizitte kendini çok iyi anlaşılmış, % 50'si biraz anlaşılmış, % 32'si anlaşılmamış hissettiklerini belirtmişlerdir. Hastaların % 34'ü viziti çok güvenilir bulunduğunu, mahremiyete ilişkin kuşkusu bulunmadığını, % 46'sı ortamın biraz güvenilir olduğunu ve mahremiyete ilişkin bazı kuşkuları bulunduğunu, % 20'si ise viziti mahremiyetin korunması açısından güvenilir bulmadıklarını belirtmişlerdir. Hastaların % 66'sı vizitin amacını doğru olarak bilmiş, % 34'ü ise ya doğru olarak kabul edilemeyen açıklamalar yapmış yada bilmediklerini belirtmişlerdir. Bu soruya verilen yanıtları doğru yada yanlış olarak değerlendirirken ölçütümüz, hastanın vizitin hastayı tanımak, tanısını, uygulanacak tedaviyi tartışmak, progresini değerlendirmek ve asistan, intern ve stajyer eğitimi olarak sıralanabilecek amaçlarından birini söylemiş olmasıydı. Hastalardan vizitte neler konuşulduğu ile ilgili olarak alınan bilgiler vizite katılan asistan doktorlardan yine ilk 24 saat içinde alınan bilgiler ile karşılaştırıldığında hastaların % 38'inin vizitin içeriğini tam olarak, % 28'inin kısmen hatırladığı, % 34'ünün ise vizitte neler konuşulduğunu hiç hatırlamadıkları görülmüştür.

Vizitte bunaltı yaşama ile kendini anlaşılmış hissetme arasında anlamlı bir bağımlılık bulunmuştur ( $Kd = 0,64$ )\*. Vizitte orta düzeyde bunaltı yaşayan hastaların çoğu kendilerini çok iyi veya biraz anlaşılmış hissettiklerini belirtirlerken, çok sıkıntılı olduğunu belirten hastaların hiçbiri kendini iyi anlaşılmış hissettiğini söylememiştir. Vizitte kendini çok rahat hisseden hastalarda ise iyi, biraz anlaşılmış ve anlaşılmamış olma dağılımları eşittir.

Vizitte yaşanan bunaltı düzeyi ile viziti mahremiyet açısından güvenilir bulmama arasında anlamlı bir bağımlılık bulunmuştur ( $Kd = 0,59$ )\* ve mahremiyete ilişkin kuşkularla böyle bir viziti tercih etmeme arasında ( $Kd = 0,51$ )\* anlamlı bir bağımlılık vardır.

Kadın hasta grubunda kendini anlaşılmış hissetme ile böyle bir viziti tercih etme ( $Kd = 0,57$ )\* arasında anlamlı bir bağımlılık bulunurken, erkek hasta grubunda ve örneklem grubunun tümünde bu iki değişken arasında anlamlı bir bağımlılık yoktur.

Vizitte yaşanan bunaltı düzeyi ile viziti yararlı bulma düzeyi, yatış sayısı ve tedavi ekibinin tümünü yada bir bölümünü tanıma arasında anlamlı bir bağımlılık bulunmamıştır. Hastaların yatış sayısı ve viziti mahremiyet açısından güvenilir bulma arasında da bir bağımlılık yoktur.

Vizitin amacını doğru olarak bilme ile vizitin içeriğini tam veya kısmen doğru olarak hatırlama arasında anlamlı bir bağımlılık bulunmuştur ( $Kd = 0,53$ )\*. Vizitin amacını doğru olarak bilme ve vizitte kendini anlaşılmış hissetme arasında da anlamlı bir bağımlılık vardır ( $Kd = 0,76$ )\*. Vizitin amacını doğru olarak tahmin eden hastaların % 90,91'i kendilerini en azından biraz anlaşılmış hissettiklerini söylemiştir. Vizitin amacını doğru olarak tahmin etme ile viziti en azından biraz yararlı bulma arasında da anlamlı bir bağımlılık vardır ( $Kd = 0,58$ )\*. Ancak viziti yararlı bulma ile vizitin içeriğini doğru olarak hatırlama arasında anlamlı bir bağımlılık bulunamamıştır. Yine vizitte kendini anlaşılmış hissetme ile vizitin içeriğini tam yada kısmen hatırlama arasında anlamlı bir bağımlılık bulunmuştur ( $Kd = 0,63$ )\*. Vizitin içeriğini hiç hatırlamadığını belirten hiç bir hasta vizitte kendini iyi anlaşılmış hissetmemiştir.

Hastaların yatış sayısı ile vizitin amacını doğru olarak tahmin etmeleri arasında, vizitte yaşanan bunaltı düzeyi ile görüşmenin içeriğinin hatırlanması arasında, hastaların öğrenim durumları ile vizitin amacını doğru olarak tahmin etmeleri arasında anlamlı bir bağımlılık bulunamamıştır.

\* ( $P \leq 0,05$ ).

## TARTIŞMA

Çalışmamızda Armond, Armond ve Foster ve ark.larının çalışmaları ile tutarlı bir biçimde hastaların % 82'si viziti en azından biraz yararlı bulduğunu, % 68'i ziyaret sırasında kendilerini en azından biraz anlaşılmış hissettiklerini belirtmişlerdir. Hastaların % 80'i ortamı mahremiyet açısından en az biraz güvenilir bulmaktadırlar. Buna karşın, yine bu çalışmalarla uyumlu olarak, hastaların % 58'inin seçme şansları olsa bu yolla görüşmeyi tercih etmeyeceklerini bildirmeleri, belki de geleneksel yapıya seçenek olabilecek başka biçimlerin denenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Foster ve ark.larının çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda ziyaret sırasında yaşanan bunaltı düzeyi ile viziti yararlı bulma bir-

biriyle bağımlı bulunmadı; bu sonuç Armond ve Armond'un çalışması ile uyumludur. Ancak bizim çalışmamızda ziyaret sırasında orta düzeyde bunaltı yaşama ziyaret sırasında kendini en azından biraz anlaşılmiş hissetme ile ve yine orta düzeyde bunaltı yaşama, ziyaretin amacını doğru olarak tahmin etme ile bağımlı bulunmuştur. Yine ziyaretin amacını doğru olarak tahmin etme ile içeriğini hatırlama ve ziyaretin amacını doğru olarak tahmin etme ile ziyeti en azından biraz yararlı bulma da birbiriyle bağımlıdır. Yani ziyaretin amacını bilen, içeriğini hatırlayan, kendini ziyarette en azından biraz anlaşılmiş hisseden hastalar, aynı zamanda ziyarette orta düzeyde bunaltı yaşayan ve ziyeti en azından biraz yararlı bulan hastalardır. Bu durum Foster ve ark.larının sözünü ettiği aktif katılımı açıklanabilir. Sayıl ve ark.ları da çalışmalarında, hastaların bireysel görüşme, grup tedavisi, serbest konuşma gibi aktif oldukça ve olumlu geribildirim alabildikleri terapileri daha yararlı bulduklarını belirlemişlerdir.

Erkek ve kadın hastalar arasında yaş, tanı, eğitim düzeyi, ziyeti yararlı bulma, ziyeti güvenilir bu, mal anlaşılmişlık, bunaltı düzeyi değişkenleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kadın hasta grubunda kendini anlaşılmiş hissetme ile böyle bir ziyaret tercih etme arasında anlamlı bir bağımlılık bulunurken, erkek hasta grubunda böyle bir bağımlılığın bulunmayışı belki cinsiyet belki de tedavi ekiplerinden kaynaklanan tarz farklılıklarına bağlı olabilir.

Sonuç olarak bu çalışma bize hastaların genel olarak ziyete olumlu baktıklarını ve amacını anladıklarını göstermektedir. Ancak ziyaret konusunda önceden ve daha ayrıntılı bir biçimde bilgilendirilmek istemektedirler. Daha az sayıda kişinin katıldığı, daha çok söz sahibi oldukları daha kolayca dile getirdikleri, daha samimi bir ziyaret istiyor gibi görünmektedirler. Bunun için hastalar servise yattıklarında, servis hakkında bilgi içeren ve ziyaret prosedürünü de anlatan broşürler verilmesi, ziyete katılan kişilerin sayısı azaltılamayacaksa bile hastaya varolan kişiler hakkında bilgi verilmesi, mahremiyete ilişkin güvencenin hatırlatılması, mümkünse ziyaretlerin sonunda sadece uzman doktor(lar) ve asistan doktor(lar) un bulunduğu bir göşmenin daha yapılması, hastanın ekibe kendisi, tanısı, tedavisi vb. hakkında sorular sormaya yönlendirilmesi önerilebilir.

Bu çalışma daha önce yapılan çalışmalarla büyük ölçüde uyumludur ve hastaların ziyaretlere karşı tutumları üzerine ek bilgiler sunmaktadır. Ancak hasta sayısının sınırlılığı, erkek ve kadın hastalar ara-

sındaki farklı sonuçların cinsiyetin mi, yoksa tedavi ekiplerinin farklı olmasından mı kaynaklandığının değerlendirilememesi bu çalışmanın sınırlı yanlarıdır.

## ÖZET

İki ayrı serviste yatmakta olan elli psikiyatri hastasında vizitelere karşı olan tutumlar, yarı-yapılandırılmış bir görüşme tekniği kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların yüzde seksenikisi vizitleri en azından biraz yararlı bulurken yüzde ellisekiz seçme şansları olsa bu şekilde görülmemiş olmayı tercih edeceklerini ifade etmişlerdir. Mahremiyete ilişkin kuşkuyla bunaltı düzeyleri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular için olası olan açıklamalar tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Vizit, Görüşme, Mahremiyet.

## SUMMARY

### **A Survey of Patients' Attitudes Towards Inpatient Psychiatric Ward Rounds**

Attitudes towards the ward rounds were assessed in fifty psychiatric inpatients, from two wards, using a semi-structured interview. Eighty two said it was at least slightly helpful but fifty eight percent would, if give a choice, choose not to be seen in this way at all. Levels of anxiety and concern over confidentiality was positively correlated. Possible explanations for these findings are discussed.

Key Words : Ward Round, Interview, Confidentiality.

## KAYNAKLAR

1. Armond JR Armond AD Patients' attitudes to multidisciplinary psychiatric assessments, *British Journal of Clinical and Social Psychiatry*, 3 : 36-41, 1985.
2. Foster HD Falkowski W Rollings J : A survey of patients' attitudes towards inpatient psychiatric ward rounds, *The International Journal of Social Psychiatry*, 37 : 135-140, 1991.
3. Mc Bride A : Psychiatric ward rounds in practice, *Bulletin of the Royal Collage of Psychiatrists*, 12 : 55-57, 1988.
4. Sayıl I ve ark. : Bir psikiyatri servisindeki hastalara göre değişik terapötik etkinliklerin yararlılık düzeyi, A.Ü. Tıp Fak. Mecmuası (Basımda).



## EK I

Hastaların vizitlere karşı tutumlarını sorgulayan yarı-yapılandırılmış görüşmenin kısa bir versiyonu

1. Vizit yapılacağı hakkında önceden bilginiz var mıydı? Evet/Hayır.
2. Vizitten önce size bilgi verilmesini ister miydiniz? Evet/Hayır
3. Hangi bilgileri isterdiniz?...
4. Odada kaç kişi vardı?.....
5. Odadakilerin ne kadarını tanıyordunuz? Hepsini/bazılarını/hiçbirini.
6. Odadakilerle tanıştırmayı ister miydiniz? Evet/Hayır.
7. Nedenleri.....
8. Seçme şansınız olsaydı odada-- daha çok kişi bulunmasını isterdim/daha az kişi bulunmasını isterdim/farketmez/yalnız doktorumun olmasını isterdim.
9. Sizce vizit-- çok yararlı/biraz yararlı/yararsız.
10. Vizit sırasında kendimi-- çok rahat/biraz sıkıntılı/çok sıkıntılı hissettim.
11. Vizit sırasında kendimi-- çok iyi anlaşılmalı/biraz anlaşılmalı/anlaşılmalı hissettim.
12. Vizitin mahremiyeti hakkında ne düşünüyorsunuz? Çok güvenilir/biraz güvenilir/güvenilir değil.
13. Vizitin amacı sizce nedir.....
14. Görüşmede konuşulanların ne kadarını hatırlıyorsunuz? Hepsini/birazını/hiçbirini.
15. Seçme şansınız olsaydı bu yolla görüşmeyi seçer miydiniz? Evet/Hayır.
16. Yanıtınız hayırsa nasıl bir görüşme yapmak isterdiniz?

## ÖLÜ BEDENİ

**İbrahim Tunalı\***

**Cahit Zentürk\*\***

**Yaşar Bilge\*\*\***

Biyolojik olarak insanın hayat fonksiyonlarının irreversibl sona ermesine insan ölümü denir. Ölüm biyolojik bir olgudur ve hukuk ölümün doğurduğu sonuçların bir kısmını düzenler.

Ölü bedeni tabirini arapça bir isim olan ceset yani ölü vücudu manasında inceleyeceğiz. Ölümün meydana gelmesi için elbetteki bir şahsiyete lüzum vardır. Konumuz sadece insan ölümüdür ve şahsiyet teşekkül etmediği takdirde adli tıp açısından ölüm söz konusu olamaz. Nitekim ölü doğumlarda savcılar tarafından ölüm sebebi hakkında sorulan suale şahsiyet teşekkül etmediğinden ölümün söz konusu olmayacağını ancak, ölü bir doğumdan bahsedilebileceği cevabı verilmektedir.

Hukuk dilinde şahıs, hak ve vazifelere sahip olan varlıklara denir. Bir kimsenin hak sahibi olup olmadığını belirlemek amacıyla eskiden Romalılar daha teknik bir tabir olan «kaput» kelimesini kullanırlardı. Sonraları «persona» (maske) demişlerdir. Dilimizde şahsiyet (Medeni Kanun madde 8 ve devamı), kanuni hak ve görevlere ehil olmak, hukuki fiil ve işlem yapabilme imkanına denilir ve bu tabir eski hukuk dilimizde kullandığımız zimmet kelimesinin karşılığıdır. Bugünkü hukukta şahıs ile kişi arasında hiçbir fark yoktur. Esaretin kaldırılmasından önce çarşı ve pazarda bir mal gibi satılan insan olan köleler, kişi olarak kabul edilmezdi. Bunların şahsiyetleri yani bir hakka sahip olma ehliyetlerinin bulunduğu kabul edilmemiştir. Modern hukukun anladığı anlama göre her insan bir şahıstır. İnsan dışındaki canlıların şahsiyetleri yoktur. Bunların şahsiyetleri yani bir hakka sahip olma ehliyetleri yoktur.

---

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Şahsın kendine mahsus bir takım özellikleri vardır. Bu vasıflar kişinin hak ehliyeti ikametgah sahibi olma, hal ve isim, medeni ehliyet gibi şeylere sahip olmaktır. Her doğan şahsın medeni haklardan yararlanma ehliyeti vardır. Medeni haklarını kullanma ehliyetini ise kişi daha sonra kazanır (1).

Şahsiyetin müddeti iki maddi durum ile sınırlandırılmıştır :

Birinci durum doğum, ikinci durum ise ölümdür. Doğumdan önce şahsiyet yoktur. Şahsiyetin kazanılabilmesi için doğmuş çocuğun sağ olarak ve tamamıyla doğması gerekir (Medeni Kanun 27,1). Sağ olarak doğmuş sayılabilmesi için çocuğun nefes alması gerekir. Ancak akciğerlerindeki alveollerin tümünün içerisine hava girme şartı aranmaz. Bu alveollerden ancak bir kaç adetinin içerisine hava girmesi, şahsiyetin teşekkülüne kafi olmakla beraber, tıbben bu hususun tesbiti mümkün olmayabilir. Bu sebeple en azından akciğerlerin çıplak gözle görülebilecek bir parçasının nefes aldığı tespit gerekmektedir (9). Ancak çocuğun soluk alıp almadığının en doğru ve kesin yöntemi akciğerin histolojik kesitlerinin incelenmesidir (4,8). Kişinin sağ doğması koşulu ile onun ana rahmine implante olduğu andan itibaren medeni haklardan yararlanma hakkı vardır (Medeni kanun m. 27, II).

Bu genel girişten sonra ölü bedeninin otopsisini incelemeye gelim. Ceza Muhakemeleri Usulü Kanununun 82. maddesine göre yeni doğmuş bir çocuk ölüsünün otopsisinde çocuğun doğum esnasında ya da doğumu müteakip yaşayıp yaşamadığının ve vaktinde doğup doğmadığının veya vakitsiz doğmuşsa yaşama kudretine haiz olup olmadığı araştırılması gerekir. Çocuğun öldürülmesi olayında Türk Ceza Kanununun 453. maddesinde düzenlenen hallerinde göz önünde bulundurulması gerekir. Ancak bu ayrı bir araştırma konusu olduğundan incelenmeyecektir.

Şahsiyet için bu kısa izahattan sonra ölüm mefrumu üzerinde durmamız gerekmektedir. Şahsiyetin sona ermesi olan ölümün bu gün tam bir tarifi yapılmamıştır. Gayet pratik bir tarif olan solunum, dolaşım, sinir sistemi gibi tüm büyük hayat merkezlerinin durması ölüm anlamına gelmekle beraber (2,7,9) tanım yetersizdir. Zira bu hayat fonksiyonlarından bir tanesinin tamamıyla durmuş olması halinde, diğer bir sistemin hayatiyetini sürdürmesi söz konusu olabilir. Bazen solunum tamamen durduğu halde kalp faaliyetleri saatlerce devam etmektedir. Nitekim Poll ve Rhnard başın vücuttan ayrılması suretiyle

infaz edilen bir insanın bedeni üzerinde yaptıkları incelemede baş gövdeden ayrıldıktan sonra kalp çalışmasını bir saat kadar daha devam ettirdiğini tespit etmişlerdir (6,8). Organ nakillerinin başlamasını müteakip ölüm mefhumu daha da önem kazanmıştır. Bugüne kadar ölüm mefhumunu hukuken düzenleyen tek ülke İsveç'tir. İsveç'lilerin kabul ettiği mevzuata göre, yapılan elektroansefalografik tetikte beyin hücrelerinden etki alınmadığı andan itibaren ölüm meydana gelmiş olarak kabul edilmektedir. Ancak bu tarife etimoloji itibarıyla itiraz edilebilir. Zira elektroansefalografi ile düz hat alındığı hallerde dahi organizmada bir müddet daha hayatîyet devam etmektedir. Solunum ve dolaşım faaliyetlerinin, beyin fonksiyonlarının irreversibil olarak durması ayırıcı tanının yeterince klinik gözlem, konsültasyon ve teknik araştırmalarla yapıldığı durumlarda, beyin ölümünden bahsedilebileceğide açıklanmıştır (3). Ayrıca beyin ölümü tıbbî ölümü kapsamaktadır.

Alışagelmiş beyin ölümü deyimi aslında beyin dokularının gerçek anlamda ölümü (nekroz) değildir. Burada sözkonusu olan bilincin tam kaybı ile birlikte beyin kabuğu biyoelektrik aktivitesinin ortadan kalkmasıdır. Çoğunlukla bunun nedeni beyin sapı retiküler cevherinden kaynaklanan ve korteksi uyanık tutan «yükselen non-spesifik retiküler sistem» aktivitesinin durmasıdır.

Şimdi ölüm olgusunun ceza ve hukuk alanındaki anlamını ve içeriğini inceleyelim. Sanık durumunda olan bir şahıs ölürse, ceza alanında hakkında açılmış olan davaların tümü düşer. Şahıs şikayetçi sıfatıyla dava açmışsa o dava da düşer. Hiçbir zaman açılan davalar usul (üstsoy) ve fûruhuna (altsoya) intikal etmez. Hukuk alanındaki hakları ise ikiye ayrılarak incelenir. Kişilik hakları ölüm anında söner. Mali haklardan ve borçlardan devredilemeyenleri sona erer, devredilebilenleri ise, mirasçılara intikal eder.

Birçok hukuk devletinde olduğu gibi ülkemiz ceza kanununda da ölümlerin naaş ve kemiklerinin korunması hakkında hükümler bulunmaktadır. Türk Ceza Kanununun 178. maddesine göre; bir kişi ölünün naaş ve kemiklerine hakaret eder veya tahkir maksadiyle veya diğer meşru olmayan bir amaçla kısmen veya tamamen ölünün naaş ve kemiklerini alırsa 2 aydan 2 seneye kadar hapis ve ağır para cezasına çarptırılır. Eğer bu cürüm mezarlıklar müdürlüğü elemanlarınca işlenirse ceza 3 aydan 3 seneye kadar hapis ve ağır para cezasıdır.

Ceza Muhakemeleri Usulü Kanununun 79. maddesine göre otopsi, Hakim ve tehirinde zarar umulan hallerde Cumhuriyet Savcısı huzurunda biri adli tabip veya patolog olmak şartıyla iki hekim tarafından ve yeminli olarak yapılır. Zaruret halinde tek hekim otopsiyi yapabilir. Ancak tedavi hatası ihtimali dikkate alınarak son tedaviyi yapan hekimin adli otopsi işlemi yapamayacağı belirtilmiştir. Ceza Muhakemeleri Usulü Kanununun 80. maddesine göre ölünün hüviyeti teşhis edilir. Hüviyet teşhisi özellikle soykırım hikayelerinde, çürümüş cesedin tanınmasında ve adli hüviyeti bilinmeyen kişilerin tanınmasında önemlidir. Ancak bu konuda bazı hallerde karakteristik hüviyet teşhisine yarayan özellikler bulunmaması hallerinde adli etik tartışmalar yapılmaktadır. Ceza Muhakemeleri Usulü Kanununun 81. maddesine göre, otopsi esnasında mani hal olmadıkça her üç boşluk açılır. Bu kanunun 83. maddesine göre zehirlenme şüphesi olan hallerde yapılacak işlemler açıklanmıştır.

Ceza kanunumuzun ölüm konusuyla ilgili hükmünden hariç Umumi Hıfzıssıhha Kanunumuzun 10. babın 1. ve 2. kısmındaki 211-215-217-225-227-229. maddeleri üzerinde durmakta fayda görmekteyiz.

Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 211. maddesinin 1. fıkrasına göre mezarlık olarak tahsis edilen yerlerden başka yere ölü defni yasaktır. Ancak fevkalade hallerde ve sıhhi mahsur mevcut olmadığı takdirde Bakanlar Kurulu aracılığıyla muayyen ve bilinen mezarlıklar haricine de ölü defnine müsaade edilebilir. Bu kanunun 215. maddesine göre kanunda tarif edilmiş defin ruhsatı alınmadıkça ve ilgililere ibraz edilmedikçe hiç bir cenazenin defni yapılamaz. Defin ruhsatnameleri ölünün hüviyetini, adresini ve vefat sebebini ihtiva etmelidir. 217. maddede hükümet ve belediye tabiblerinin gerektiğinde ölüm sebebini tesbiti gayesiyle tedaviyi yapan tabipten rapor isteyebileceği belirtilmiştir. Böyle bir istek olduğunda tedaviyi yapan hekimler bu raporu vermek mecburiyetindedir.

Umumi Hıfzıssıhha Kanununun 227. maddesine göre cesetlerin tefessühünden evvel mezarları açılarak ölülerin çıkarılması için mutlaka o mahallin belediyesinden müsaade almak gerekir. Ancak adli otopsiler bu hükümden istisnadır. Gereken adli tıp incelemesi yapıldıktan sonra durumun belediyeye bildirilmesi gerekmektedir.

Umumi Hıfzısıhha Kanununun 229. maddesine göre kolera, veba, çiçek, cüzzam, ruam hastalıklarından vefat edenlerin cesetlerinin nakli yasak olduğu gibi; kolera, veba, çiçek ve lekeli humma hastalıklarından vefat etmiş olanların bir sene geçmedikçe mezardan çıkarılarak başka mahale nakledilmeleri de yasaktır.

Umumi Hıfzısıhha Kanununun 225. maddesine göre cesedin yakılabilmesi için ölüm sebebinin tabii olması, ölünün hayatta iken yakılmasını istemesi ve mahalli polis idaresinden ölümün cinai olmadığına dair hiç bir şüphenin bulunmadığına dair bir belgenin görülmesi gerekir. Ölümde bazı biyokimyasal bozukluklar rol oynamışsa, bugünkü bilgilerimiz ve imkanlarımız dahilinde bunları teşhis edememekteyiz (5). Bu gibi durumlarda kişi sağlığında yakılmasını istemişse ve cesedi yakılmışsa, bunun sonucu adli etik sorunlar gözlenir.

Umumi Hıfzısıhha Kanununun 70. maddesine göre ilgili hekim gerekli gördüğü takdirde bulaşıcı ve salgın bir hastalıktan öldüğü zannedilen ceset üzerinde otopsi yaptırabilir.

Ölüm olduğunda, ölü yakınları yas reaksiyonu yaşamaktadır. Hastanelerde ölü defnine ait işlemlerin açık ve ilme yardımcı olarak yapılması gerekir.

## SONUÇLAR

Ölüm için şahsiyetin oluşması gerekir. Şahsiyet sağ doğmak koşulu ile doğumun tamamlandığı anda başlar. Ölüm husule gelmesiyle şahsiyet son bulur. Bu suretle kişi hakkında açılmış olan ceza davaları düşer. Özel hukuk alanındaki davalar, devredilebilen bir hakka dayanarak açılmış bulunanları mirasçıları tarafından veya onlara karşı devam eder. Ölümün beyin ölümü, somatik ölüm ya da hücrel ölüm olup olmadığı tartışmalıdır. Organ nakillerinde beyin ölümü, ölüm olarak kabul edilmektedir. Ölüm meydana geldikten sonra ölünün naaş ve kemiklerinin korunması hakkında ceza kanunumuzda hükümler vardır. Ölünün yakılması, ölüm sebebine ait bulguların kaybolması açısından sakıncalıdır. Adli tıp açısından ölüm sebebinin kesin olarak bazı hallerde açıklanamayışı; ceza hukuku alanında müessir fiil sonucu veya zehirlenme nedeniyle ölümün meydana gelip gelmediği veya herhangi bir tedbirsizlik ve dikkatsizlik, meslek ve sanatta acemilik, emir, nizama aykırı olup olmadığının tetkiki yönünden önemlidir.

## ÖZET

Adli tıpta ölüm şahsiyetle ilgilidir. Şahsiyet sağ doğmak koşulu ile doğumun bittiği anda başlar ve ölümlle son bulur. Ölüm anının, ölüm sebebinin, ölü hüviyetinin tesbiti adli tıp yönünden etik problemleriyle birlikte tartışıldı.

Anahtar Kelimeler : Ölüm, Adli Tıp

## SUMMARY

### Dead Body

In forensic medicine, death deals with personality. Personality starts on condition that being born alive just after the birth has been given and personality ends with death. Death time, cause of death and identifying the dead person is discussed with ethic problems in forensic medicine.

Key Words : Death, forensic medicine.

## KAYNAKLAR

1. Ansebük E : Medeni hukuk, Tan Matbaası, 171, 177, Ankara, 1938.
2. Aykaç M : Adli tıp, Çelikler Matbaacılık, 32-36, İstanbul, 1987.
3. Black P Mcl : Pathophysiology of brain death : Intracranial aspects. Transplantation Proceedings 20/5 : 21-24, 1988.
4. Gök Ş : Adli tıp, Filiz Kitabevi, 319-340, İstanbul, 1991.
5. Gök Ş Özkartal E Sosyal Z : Ali Tıp Meclisi İçtihadı negatif otopsi, Adalet Dergisi 71/3 : 291-310, 1980.
6. Kamay BT : Adli tıp, Kenan Basımevi, cilt 1, 71-74, İstanbul, 1949.
7. Özden SY : Adli tıp, Fatih Gençlik Vakfı Matbaa İşletmesi, 46-67, İstanbul, 1989.
8. Öztürel A : Adli tıp, Olgaç Matbaası, 34-37, 172, Ankara, 1983.
9. Tunalı İ : Adli tıp, Yarıaçık Cezaevi Matbaası, 63, 155-159, Ankara, 1988.

## TÜRKİYE'DE ARAŞTIRMA ETİK KURULLARI

Hamiyet Karakaya\*

N. Yasemin Oğuz\*\*

### Konunun Ülkemizdeki Gelişimi

Ülkemizde tıbbi etik kavramı oldukça yenidir, ancak tıbbi etiğin konusunu oluşturan etik sorunlar eskiden beri varolagelmişlerdir. Bu sorunlar arasında araştırma etiğini ilgilendirenler önemli bir yer tutmaktadır. Tüm dünyada araştırma etiği ile ilgili sorunların çözümünde en işlevsel seçeneklerden biri olarak kabul edilen Araştırma Etik Kurulları (bundan böyle AEK) ülkemizde son on yıllarda kurulmaya başlamıştır (6,7). Bu çalışmalar son iki yılda hız kazanmıştır. Gerek Sağlık Bakanlığı gerekse çeşitli Üniversiteler kendi bünyelerinde bu yoldaki çalışmalarını yürütmektedirler. Son iki yılda bu alandaki çalışmaların yoğunlaşmasının nedenlerini şöyle sıralayabiliriz :

1. Son yıllarda ciddi bilimsel yayın organları kendilerine yayınlanmak üzere gönderilen bilimsel araştırma yazılarında AEK onayı aramaktadırlar. Bu onay yapılan araştırmanın etik ilkelerine uygun olarak yürütüldüğünün kanıtı olarak kabul edilmektedir. Başta bu gereksinimden dolayı, ülkemizde yapılan araştırmaları etik ilkelerine uygunlukları yönünden değerlendirecek AEK'larının kurulmasına hız verilmiştir.

2. Ülkelerarası araştırma projelerinin ülkemizde yürütülen bölümünün genel araştırma protokolünde öngörülen etik ilkelere uygun olarak yapılmasını sağlamak ve bunu belgelendirmek için de AEK'larına gerek görülmüştür, çünkü ülkemiz son yıllarda bu tür araştırmalarda sıkça yer almaktadır.

3. Yapılmakta olan ya da yapılması planlanan bilimsel araştırmalara yerli ve/veya yabancı kuruluşlardan sağlanan parasal desteğin ,araştırmanın amacına ve etik ilkelere uygun olarak kullanılmasını denetlemek üzere AEK'ları kurulmaktadır (1,2).

\* Deontoloji ve Tıp Tarihi Doktoru

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Etik (Deontoloji) Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi, Tıp Doktoru



4. Denek ve araştırıcı haklarını korumak, bu konularda çıkan etik sorunlarda her iki tarafın yasal haklarını göz önünde tutarak onlara yasal danışmanlık yapmak, AEK'larının işlevlerinden biridir. Son yıllarda bu konularda ortaya çıkan etik sorunların sıkça gündeme gelmesi de bu kurulların kurulmasını hızlandırmıştır.

5. Gelişmekte olan öteki ülkeler gibi ülkemiz de, kimi zaman gelişmiş ülkelerde etik kurullarla bağdaşmadığı için yapılamayan araştırmalara uygun bir ortam olarak görülmektedir. Bu tür araştırma girişimlerinden, örneğin ilaç araştırmalarından kaynaklanan sorunların artması AEK'larının hızla kurulmasını gerekli kılmıştır (1,2).

6. Ülkemizde yapılan ve bilimsel dayanakları olmayan bazı araştırmalar kamuoyunun gündeminde uzun süre kalmış ve bazı yaşamsal sorunlara neden olmuştur. Bu tür durumlardan doğan gereksinimler doğrultusunda Sağlık Bakanlığı, gelecekte böyle sorunların ortaya çıkmadan engellenmesi için kendi bünyesindeki AEK'nun kuruluş çalışmalarını hızlandırmıştır (1,2).

### **Türkiye'de Şimdiki Durum**

AEK'larının kurulmasındaki hızlanmanın nedenlerini böylece sıraladıktan sonra bu kurulların ülkemizdeki son durumlarını belirlemek için yaptığımız bir çalışmadan söz edeceğiz. AEK'larının yapılanmalarının, işleyişlerinin ve karar verme ölçütlerinin ülkeler arasında ne tür farklılıklar gösterdiğini saptamayı amaçlayan uluslararası bir çalışmanın bir uzantısı olarak planlanan bu araştırmamızın, Türkiye'nin bugün bu konuda hangi aşamada olduğunu belgelemesi açısından anlamlı olabileceği kanısındayız.

Türkiye'de şu anda etkinlik gösteren 24 tıp fakültesinin dekanlıklarına, bünyelerinde AEK bulunup bulunmadığı; varsa bu kurulun kuruluş tarihi, yapılanması, amaçları, yetkileri ve işleyiş biçimi konularında bilgi edinmeyi amaçlayan birer anket formu gönderdik. Anket formu gönderdiğimiz fakültelerin 11'inden yazılı yanıt aldık. Bunlardan altısında AEK bulunmaktadır, üçünde yoktur. Bir fakültemizde AEK kurulma aşamasındadır. Birinde ise bir Fakülte Etik Kurulunun olduğu bildirilmiştir ki bu bir AEK olarak kabul edilemez. Daha ayrıntılı bilgi edinmek amacı ile, AEK bulunan fakültelerden bu kurulların çalışma ilkelerini belirleyen yönergeleri göndermelerini de istedik.

Yazılı yanıt vermeyen bazı fakültelerden kişisel temaslar sonucu bilgi edindik. Bunlardan bir kısmında AEK kurulma aşamasında iken ötekilerde bu konudaki gereksinimler kişiler ya da bölümler arası ikili ya da çok yönlü ilişkilerle karşılanmaktadır. AEK bulunmayan fakültelerde bu kurulların işlevlerinin bir kısmını yerine getiren başka bazı yapılanmalar olduğunu saptadık.

Araştırmamıza göre ülkemizdeki ilk AEK 1986 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ile Gülhane Askeri Tıp Akademisi (Gülhane Askeri Tıp Akademisi'nde kurulmuş olan kurul Bilim Kurulu adını taşımaktadır, ancak AEK olarak çalışmaktadır.) bünyelerinde kurulmuştur (5,8). Bu ikisinin dışında kalan öteki AEK'larının kuruluşları 1990 ile 1992 yılları arasında gerçekleşmiştir (9,10,11). Kurulların yapılanmalarına baktığımızda, üyelerin gerek sayısı ve uzmanlık alanları, gerekse görev süreleri ve göreve seçiliş biçimleri arasında önemli farklılıklar gözlenmiştir. Üyeler genellikle dekan tarafından seçilerek görevlendirilmektedirler. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi dışında kalan fakültelerde AEK üyeleri belli bir süre için görevlendirilmektedirler (5,8). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa ve İstanbul Tıp Fakülteleri dışında AEK'larının yasal danışmanı bulunmamaktadır (8,9,10). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa ve İstanbul Tıp Fakülteleri, ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi dışında AEK'nda tıbbi etik uzmanı ya da deontolog bulunmamaktadır (4,9,10). Çalışmaları açısından belirli aralıklarla ya da gereksinim oldukça toplanan bu kurullar araştırma ile ilgili etik konularda danışma, onaylama, araştırma projesini başlatma, denetleme ve gerektiğinde araştırmayı durdurabilme işlevlerini üstlenmişlerdir. Araştırmalarla ilgili kararlar genellikle bireysel raporların topluca tartışılması sonucunda oy çokluğu ile alınmaktadır. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi'ndekilerin dışında kalan AEK'larında eğitim çalışması yapılmadığı belirtilmiştir (5,10). Bu etik kurulların parasal gereksinimleri bağlı oldukları kurumların genel bütçesinden karşılanmaktadır.

Henüz yeni olan bu kurulların yılda ortalama kaç projeyi değerlendirdikleri belirlenememiştir. AEK'larının Hastane Etik Kurulları'ndan (HEK) ayrı bir yapılanma olması eğilimi vardır ki bu da dünyadaki genelgeçer eğilimle uyum içindedir (3). Bu nedenle, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde etkinlik gösterdiği bildirilen ve bu eğilime uymayan Fakülte Etik Kurulu bu çalışmada AEK'ları kapsamına alınmamıştır. (\*)

(\*) Bu konudaki bilgi için kaynaklar bölümüne bakınız.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı bünyelerinde de araştırma ile ilgili birer AEK'nun kurulması konusundaki çalışmalar tamamlanmak üzeredir. Sağlık Bakanlığı'nın kurmakta olduğu AEK'nun ilgi alanı yalnızca ilaç araştırmaları konusudur. Bu kurulun yönergesinden (henüz kesinleşmemiş olmakla birlikte) anlaşıldığı kadarı ile oluşturulacak AEK ötekilerden farklı olarak daha çok yaptırım gücüne ve daha geniş katılıma sahip olacaktır. (\*)

Şu ana kadar kuruluşu tamamlanmış olan AEK'lerinin ortak özellikleri şunlardır :

1. AEK'nın kurulduğu kurum içindeki tüm insan ve öteki denek araştırma önerileri için önce kuruldandan izin alınır. Etik kurul bu önerilerin protokolünü izler, denetler, kendisi önerilerde bulunur, çalışmanın bitiminde de onaylar.
2. Etik kurul onay için başvuran araştırma protokollerinin etik ilkelere uygunluğunu araştırır, bilimsel değerlendirmelerini yapmaz.
3. AEK'lar araştırma protokollerini (en son değişmiş biçimine uyarak) Helsinki ve Hawaii bildirelerini göz önünde tutarak değerlendirir.

KURULUS ADI	Yapılanma ve İşlevleri	Kuruluş Tarihi	Üye Sayısı	Üye Görüş Süresi	Yasal Danışman	FİBBİ Etik İzni	Toplanma Şekli	Karar Alma Şekli	Eğitim Çalışması	İŞLEVLERİ
ULUDAĞ ÜNİ.TIP FAKÜLTESİ AEK		1992	5	4 Yıl	Yok	Yok	Ayda bir	Oy çokluğu	Var	Yalnızca danışma
EGE ÜNİ.TIP FAKÜLTESİ AEK		1992	5	3 Yıl	Yok	Var	Gerektikçe	Oy çokluğu	Henüz yok	Danışma, araştırmayı başlatma, onaylama, denetleme ve gerektiğinde durdurma.
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ AEK		1990	9	3 Yıl	Var	Var	Gerektikçe	Oy çokluğu	Var	Denetleme, onaylama, gerektiğinde araştırmayı durdurma.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ AEK		1990	10	3 Yıl	Var	Var	Gerektikçe	Oy çokluğu	Yok	Denetleme, onaylama, gerektiğinde araştırmayı durdurma.
HACETTEPE ÜNİ.TIP FAKÜLTESİ AEK		1986	6	Sürekli	Var	Yok	Gerektikçe	Oy çokluğu	Yok	Yalnızca onaylama
GÜLBANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ BİLİM KU.		1986	5	Sürekli	Yok	Yok	15 Günde bir	Oy çokluğu	Var	Araştırmayı başlatma, onaylama, danışma, denetleme, yönlendirme ve gerektiğinde durdurma.

Semaya yalnız AEK bulunan tıp fakülteleri alınmıştır.

Tablo 1 - Türkiye'de Tıp Fakültelerindeki AEK'nin Yapılanmalarının ve İşlevlerinin Şematik Olarak Gösterilmesi

4. Etik kurulun görüşü ne olursa olsun, yasal sorumluluk araştırmayı yapana aittir; bu görüş ya da karar danışma niteliğindedir ve

yasal bağlayıcılığı ya da herhangi bir yaptırım gücü yoktur (Ancak GATA’daki kurul, araştırmayı durdurma ya da onun yayını engellemenin yetkisini doğrudan kullanabilmektedir).

Dolayısıyla de kurul, aldığı kararlardan dolayı yasalar önünde sorumlu tutulamaz.

5. Üniversitelerdeki AEK’larının doğal başkanı tıp fakültesi dekanıdır (GATA’da ise bu kurulun atamayla görevlendirilmiş ayrı bir başkanı vardır).

Yukarıdaki tablo elde ettiğimiz verilerin şematik bir dökümünü içermektedir.

### **Sonuç**

Sonuç olarak, araştırmamızdan da anlaşılacağı gibi ülkemizde bugüne kadar kurulmuş olan AEK’larının yapılanmaları, işlevleri, amaçları ve işleyiş biçimleri bakımından fakülteler arasında önemli farklılıklar vardır. Her biri belli bir gereksinimi karşılamak üzere kurulmuş bu kurullar arasındaki farklılıkların giderilmesi ve yeni kurulacak olan AEK’larına yol gösterici olması açısından ortak bir yapılanma ve işleyiş biçimi oluşturulması ve bunun öteki ülkelerdeki AEK yönergeleri ile uyum içinde olmasının sağlanması kuşkusuz yararlı olacaktır. Bunu başarabilmek için geniş katılımlı eğitim çalışmaları yapılmalıdır. Bu çalışmanın, tüm bunlara temel bir veri sağlayacağını ve ülkemizde birbirinden bağımsız ve habersiz çalışan AEK’larını aynı alanda çalışan ötekiler hakkında bilgilendirerek yol gösterici olacağını umuyoruz.

### **ÖZET**

Bu yazıda, ülkemizdeki Araştırma Etik Kurullarının gelişimleri ve bugünkü durumları konusunda genel bir bilgi verilmektedir. Bu konudaki güncel bilgileri elde etmek için, halen etkinlik gösteren 24 Tıp Fakültesinin dekanlıklarına anket formları gönderilmiş ve gelen yanıtlar değerlendirilmiştir. Sonuçta, ülkemizde ikisi kurulma aşamasında olan sekiz AEK’nun varlığını saptadık. Bu sekiz AEK’nun danışma, araştırmayı başlatma, denetleme, onaylama, gerektiğinde durdurma gibi işlevleri bulunmaktadır. Yazımızda bu kurulların yapısal ve işleyiş özelliklerini belirttik.

Anahtar Kelimeler : Araştırma Etik Kurulları (AEK), AEK’ın Türkiye’deki gelişimi, Türkiye’de tıp fakültelerinde AEK.

## SUMMARY

### Research Ethics Committees in Turkey

In this article, we give a general information about the development and the present state of Research Ethics Committees (RECs) in Turkey. In order to obtain the actual information in this field, we sent a questionnaire to the Deans of 24 Medical Faculties which are currently active in this country, and evaluated the answers we received. We have established that there are eight RECs in Turkey today, two of them being at the preparatory stage. These RECs have such functions as acting as an advisory body, starting the researches, controlling and approving them, and cancelling them if needed. In our article we have also discussed the structural and operational characteristics of these RECs.

Key Words : Research Ethics Committees (RECs), Development of RECs in Turkey, REC in Turkish medical faculties.

## KAYAKLAR

1. Ayhan İH «İnsan Üzerinde Yapılacak İlaç veya Kimyasal Maddelerin Araştırma Kurulları Yönetmeliği» Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı. 1987.
2. Ayhan İH : «İnsan Üzerinde Yapılacak İlaç ve Kimyasal Maddelere İlişkin Araştırma Kurulları» Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı. 1987.
3. Cartwright A : «Research Ethics Committees» British Medical Journal 300 : 607-608; 1990.
4. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Yönergesi. 1992.
5. G.A.T.A.Tıp Fakültesi Bilim Kurulu Yönergesi. 1986.
6. Gelder MG : «A National Committee For Ethics of Research» Journal of Medical Ethics 6 : 146-147. 1990.
7. Griffin JP : «Ethics Committees for Clinical Research. Experiences in the United Kingdom» Drugs 37 : 232-292; 1989.
8. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Yönergesi. 1986.
9. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Yönergesi, 1990.
10. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Yönergesi. 1990.
11. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu Yönergesi. 1992.

\* Ayrıca Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sağlık Bakanlığı bünyelerinde kurulmakta olan Araştırma Etik Kurullarının yönerge taslakları da incelenmiştir. Makalede bunlardan bazı bilgiler aktarılmıştır. Ancak bu yönerge önerileri henüz kesinleşmemiştir.

## TÜRK TIP TARİHİNDE İLGİNÇ BİR OLAY : ANADOLU'DA BİR YABANCI TIP OKULU GAZİANTEP AMERİKAN HASTANESİ

Berna Arda\*

Günümüzde Gaziantep'in üç özel hastanesinden birisi olan Amerikan Hastanesi, Dr. Mecit Barlas Hastanesi ve Dr. Rauf Yılmaz Hastanesi ile birlikte değerlendirildiğinde tarihselliğiyle ön plana çıkmaktadır. Burası 19. yüzyılda Amerikalı misyonerlerin kurmuş olduğu, günümüzün tıp fakültelerinin de işlevini görmüş olan bir sağlık kuruluşudur. Amerikan Hastanesinin durumunu değerlendirebilmek için, kuruluşundan da öncesini kapsayacak biçimde geriye gitmemiz gerekecektir.

### Osmanlı İmparatorluğu'nun Amerika ile İlişkileri

İngiliz bandıralı Amerikan ticaret gemileri 17. yüzyılda Osmanlı limanlarına uğramaya başlamışlardı. İlk misyonerler de 1820 yılında İzmir'e ayak bastılar. Amerikalılara kapitüler haklardan yararlanma olanağı veren ve bu ülkeyi «en ziyade müsaadeye mazhar memleket» durumuna geçiren ticaret sözleşmesi de 1830 yılında imzalandı (10).

Osmanlı İmparatorluğu'nda zamanla giderek artan Amerikan varlığının (daha doğrusu çıkarlarının) oluşmasında 19. yüzyılda araçsal rol oynayan kurumlardan birisi Amerikan donanması, ötekisi de misyonerler olmuştur. Kocabaşoğlu donanmayı «işin yüzü sert ve soğuk yanı» olarak niteliyor. Amerikan varlığının kabul edilebilir olması için bir de «yüzü sıcak, sempatik ve insancıl» (üstelik Akdeniz'de bir firkateyn dolaştırmaktan çok daha ekonomik) bir mekanizmaya gereksinim olduğunu belirtiyor.

### Misyonerlik ve misyonerler

Misyoner olarak tanımlanan bu insanları ülkelerinden binlerce kilometre uzaklara, hiç tanımadıkları bir kültüre ve ortama getiren motivasyon (dürtü) neydi? Misyonerlerin gönüllülük temeline day-

---

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti.

nan ve hiç de rahat olmayan koşullarda çalışmalarını gerektiren bu görevlerini yerine getirmekten dolayı beklentileri neydi?

Latince göndermek anlamına gelen «**mittere**» misyoner sözcüğüne kaynaklık ediyor (11). Misyonerliğin ilahi gerekçesi de İsa Peygamber'in havarilerine «Gidiniz! Gerçeği (Kutsal Kitabı) onlara anlatınız!» biçimindeki buyruğunda sezilebiliyor (7,10).

16. yüzyılda Hıristiyan inancını va'z etmek ve ayinlerini yönetmek yetkisiyle donatılmış din adamlarının çevreye gönderilmesine «misyon», bu görevlilere de «misyoner» adı verilmektedir (13). Misyonerlik genellikle «Hıristiyan olmayanları Hıristiyanlaştırmak; ya da belirli bir mezhepten olmayanları o mezhebe yöneltmek» biçiminde algılanmıştır. Günümüzde gazetelerde görülen «İsa'yı öğrenmek ister misiniz? Bedava kitapçık gönderilir...» biçimindeki ilanlar da misyonerliğin çağdaş iletişim organlarına yansıyan görünümünden olsa gerektir.

19. yüzyıl ve 20. yüzyılın ilk çeyreği misyonerliğin en parlak dönemidir. Çünkü bu zaman diliminde kapitalizm emperyalizme dönüşmüş ve misyonerlik sistemi de bu dönüşümde görev üstlenen mekanizmalardan önemli birisi olmuştur.

Kocabaşoğlu'nun önemle vurguladığı gibi misyonerlik, yapısında bir açmazı barındırmaktadır. Bu da, kendisinin başka birtakım şeyler için «araç» olmasına karşılık, sanki «önemli ve ulvi bir amaç» mış gibi sunulmasıdır. Okul, hastane, basımevi, kitap gibi «dünyevi» kurumları başlıca araç olarak kullanan misyonerliğin temeli dindir. Sonuçta ekonomik çıkarların, siyasal ve kültürel yayılcılığın aracı olmayı üstlenen misyonerlik bütün uhrevi görünüşüne karşılık oldukça dünyevidir.

### **Misyoner örgütleri**

Genelde Osmanlı topraklarında ve özelde de Antep çevresinde etkili olan misyoner örgütü kısaltılmış biçimiyle **ABCFM** (American Board of Commissioners for Foreign Missions) ya da Board olarak adlandırılan örgüttür (2,3,8,9).

ABCFM Amerikan Birleşik Devletleri'ndeki Protestan örgütlerinin (bütçe ve misyoner sayısı bakımından) en büyüklerinden birisidir. Calvin'ci geleneğin temsilcisi olan Puritan akımın «Congregationalistler» kanadı tarafından 1810'da Boston'da kurulmuştur. Protestan misyoner örgütleri dünyayı paylaşırken Osmanlı İmparatorluğu ABD'nin

payına düşmüş ve ABCFM 1870'e kadar Osmanlı topraklarında tek başına, bu tarihten sonra da BFMP (Board of Foreign Mission of the Presbyterian Church) ile birlikte çalışmıştır.

Misyoner Eli Smith, 1830'lu yıllarda yayınladığı kitabında, Müslümanların Protestanlaştırılmasının olanaksızlığına değinirken; «...ancak Hristiyanlar arasında çalışmak yoluyla, düşman topraklarının ta kalbine kolayca girme olanağına kavuşmuş oluyoruz...» diyebilmektedir. Nitekim daha sonraları ve özellikle Ulusal Kurtuluş Savaşımız sırasında tüm bu misyoner örgütleri «kendi saflarında» yerlerini almışlardır.

### **Misyonerliğin eğitim sistemi**

Kabaca dinsel ve laik iki ayrı yoldan eğitim veren misyoner okullarında, ilk ve ortaokullar ortaktı. Dinsel eğitim alacaklar ilahiyat okulluna, laik eğitim alacaklar ise ortaokuldan sonra lise ve ardından da kolejlere devam ediyorlardı. ABCFM'nin «vitrine koyduğu» okulları yüksek okullar olan kolejlerdi. ABD'dekilere eş (muadil) sayılan bu okullardan Antep'te kurulmuş olanı (Merkezi Türkiye Koleji = Central Turkey College) da Anadolu Koleji ve Robert Kolej gibi «üniversiter» nitelik taşımaktaydı ve tıp, eczacılık, dişçilik, ticaret... gibi bölümleri bulunmaktaydı.

### **Merkezi Türkiye Misyonu**

ABCFM'nin Osmanlı topraklarındaki çalışmaları özellikle Ermenilere yönelik olacak biçimde üç misyon çevresinde yoğunlaştırılmıştı. 1860'tan sonra uygulanan plan şöyleydi :

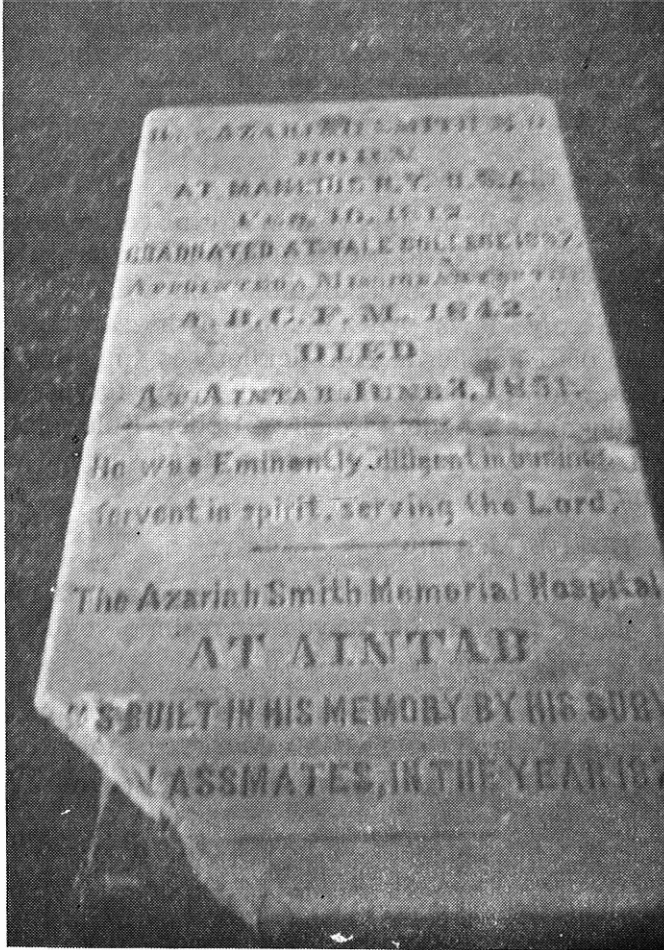
1 — Batı Türkiye Misyonu : Trabzon'dan Mersin'e çizilen doğrunun batısında kalan alanda çalışacaktı. Merkez İstanbul olacak; Merzifon, İzmit, Kayseri, Bursa, Manisa ve Sivas örgütleri buraya bağlanacaktı.

2 — Merkezi Türkiye Misyonu : Sivas'ın güneyi ile Mersin'i, Mersin'le Halep'i birleştiren doğrular arasında kalan alanda faaliyet gösterecek bu misyonun merkezi Antep olacaktı. Halep, Adana, Antakya ve Maraş bağlı öteki istasyonlardı.

3 — Doğu Türkiye Misyonu : Yukarıdaki iki misyonun doğusunda kalan alanda çalışılacaktı. Merkezi Harput olacak biçimde Bitlis, Erzurum ve Mardin öteki istasyonlar idi.



Antep'in merkezi olduğu; eski adıyla «Güney Ermenistan Misyonu»na ilk uğrayanlar 1830'da Bağdat'a giderken buradan geçen misyonerlerdir. Bunlar Antep'te Ermeni harfli Türkçe İnciller dağıtmışlardır (4,9). Hastaneye adı verilen Dr. Azariah Smith 1844'de bir yandan dinsel kitaplar satarken, öte yandan Ermenice öğrenmeye çalışıyordu (Şekil - 1).



Şekil 1 : Dr. Azariah Smith'in hastanenin bahçesindeki yazıtı (Mezarı)

28 Mart 1848 tarihinde van Lennep'in Antep'e gelmesi ve buradaki 12 üyeli ilk Protestan kilisesini kurmasıyla, misyoner deyimiyle Antep «işgal edilmiş» oluyordu. Antep'e o kadar büyük miktarda mad-

di ve manevi destek geliyordu ki 1860'larda beş istasyonu, 20 uç istasyonu, 12 Protestan kilisesi ve 600 kayıtlı üyesiyle «Merkezi Türkiye Misyonu» öteki iki misyon arasından sıvrılıyordu.

### Merkezi Türkiye Koleji

Hristiyan inanışına göre İsa Peygamber Tanrısal gücünün bir bölümünü hastaları iyileştirmek amacıyla kullanmıştı. Bunun sonuçlarından birisi tıbbi bakımın ve yardımın misyonerlikte «olmazsa olmaz» bir konumda bulunmasıdır. Osmanlı topraklarındaki ilk misyoner hastaneleri Antep, Talas, Mardin ve Van'da; ardından İstanbul, Merzifon, Sivas, Harput ve Diyarbakır'da kurulmuştur (9). Antep'teki hastane 1848'de Öksürük Dağı olarak bilinen tepede yapılmıştı (3). Bu tür sağlık kuruluşlarına gayrimüslim halkın yanı sıra müslümanlar da başvuruyordu. O dönemde Anadolu'da sağlık hizmetleri oldukça yetersizdi. Bu nedenle Bab-ı Ali de bu işe «hoşgörü» ile bakıyordu (1,9).

Kilikya Ermeni Protestan Birliğinin 1870'deki yıllık toplantısında bölgede Hristiyan bir kolejin kurulması için ABCFM'ye başvurulmuştu. Tillman C. Trowbridge (şekil - 2), 1871'de Anadolu'da bulunan ABCFM dış ilişkiler sekreterini bu konuda ikna etti ve okul için bağışlar gelmeye başladı. Jeopolitik konumu nedeniyle kolejin Antep'te kurulması kararlaştırıldı (2,3,4). Merkezi Türkiye Koleji için kuruluş kararı 1874 Mart'ında alındı. Okulun yönetim kurulunu Kilikya Birliği belirleyecekti.

Merkezi Türkiye Koleji 11 Ekim 1876'da küçük bir binada eğitime başladı. Yeni bir kampüs kurulması için Antepli bir Müslüman olan Kethüdazade Hacı Göğüs Efendi'nin arsa bağışlaması, o dönemde sağlık hizmetinden yararlanabilmenin ne denli önem taşıdığını göstermektedir. Bu kampüsteki ilk binanın temeli 1877'de atılmış ve sonraki yıl da yeni binaya taşınılmıştır. 15 Ocak 1878'de «idadi» (lise) olarak kabul edilen kolej, Osmanlı yönetiminin gözünde ancak 1914'de yüksek okul olabilmıştır.

İlk binası 1878'de yapılan Antep'teki Azariah Smith Hastanesi (Azariah Smith Memorial Hospital) Merkezi Türkiye Kolejinin tıp bölümü öğrencileri için bir uygulama hastanesi niteliği taşımıştır.

Kolejde eğitim dili Türkçe olmuştur. Ancak özellikle fen derslerinin kitapları İngilizce olduğundan, okulu «iki dilli» saymak mümkündür. Bir ders yılının üç buçuk aylık üçer döneme ayrıldığı okulda eğitim her yıl Ekim ayının ikinci Çarşamba başlıyor, Temmuz'un üçün-



Şekil 2 : Dr. Trowbridge'in yazıtı (mezarı)

cü Perşembesi sona eriyordu. Önceleri üç bölümü (Hazırlık, Bilimler, Tıp) olan okulda tıp bölümü oldukça gelişmişti. 1881 - 1882 yılı ders programı şöyleydi (3,5) :

1. Yıl «Freshman» : Anatomi, Botanik, Kimya, Pratik anatomi I, Fizyoloji I.

2. Yıl «Sophomore» : Anatomi (sınavlı), Analitik kimya, Fizyoloji II (sınavlı), Materia medica ve tedavi, Genel patoloji, Pratik eczacılık, Klinik çalışma, Pratik anatomi II.

**3. Yıl «Junior» :** Tanı ve uygulama, Mide-barsak hastalıkları, Dolaşım ve solunum hastalıkları, Cildiye ,Genel cerrahi, Doğum bilgisi, Hastane çalışması, Pratik eczacılık.

**4. Yıl «Senior» :** Tedavi, İşlevsel cerrahi, Göz ve kulak hastalıkları, Ateşli hastalıklar, Sinirsel hastalıklar, Üreme organları, İdrar yolları, Karın içi organları, Çocuk hastalıkları, Jinekoloji, Tababet hukuku, Klinik ve hastane uygulaması...

**Mezuniyet tezi :** Tüm derslerin sınavlarından başarılı olan öğrenciler bir bitiriş tezi hazırlar, tezi yeterli bulunan öğrenciye diploması verilir.

Okul 1887'ye kadar 18 hekim mezun etmişti. 1888-89 ders yılı sonunda Merkezi Türkiye Koleji kapatılmıştı; tıp bölümünü yeniden işletmek için hem yerli, hem de yabancı kaynaklar zorlandı. Ancak kolej 1892'den sonra ihtilalci Ermeni örgütleriyle işbirliği yaptığından «bir nifak yuvası» olarak niteleniyordu. 1915'de kapanan Merkezi Türkiye Koleji mütarekeden sonra 1921'de yeniden açıldıysa da, uzun ömürlü olamadı. Özellikle 15 Ocak 1919 - 9 Şubat 1921 tarihleri arasındaki Antep Harbi sırasında düşman saflarında yer aldığını açıkça gösteren Kolej ve Tıp Bölümü iyice gözden düşmüştü (1). Kolej binasının karargah tutulması (15), bu yapıların hapis ve işkence amacıyla kullanılması (3)... kısacası Ermeni cemaatin «hıyanet» içinde bulunması bu sonucu doğurmuştu. Nitekim, 1920 yılında Büyük Millet Meclis'nde yaptığı konuşmasında, Erkan-ı Harbiye-i Umumiye Reisi Miralay Ismet Bey (İnönü) şunları söylemişti :

«...Ayıntab civarında Amerikan mektepleri, kolejleri vardır (lanet olsun sesleri). Bu Amerikan kolejleri, bugün Fransızların üssül harekesidir. Bizim canımızı yakmak için ve ahalimizi öldürmek için Amerikan Mekteplerini üssül hareke ittihaz ediyorlar. Taarruz ederler ve oraya top yerleştirirler, ambar olarak kullanırlar. Hasılı mektep değil, memleketimizin içinde bir kale olarak inşa olunmuş zannolunur» (12).

Savaştan sonra kolej binaları Antep halkı tarafından yıkılmış, şu anda, 1988'de kurulmuş olan Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin dekanlık binası olarak kullanılanın dışında şehirde misyoner binası kalmamıştır diyebiliriz.

Antep'teki Merkezi Türkiye Koleji Beyrut'taki Amerikan Üniversitesi'nin temelini oluşturacak biçimde 20. yüzyıl başlarında Anadolu'yu terk etmişti. Özeldir tıp eğitimini, genelde de üniversite anlayışını geriye doğru (retrospektif) olarak değerlendirdiğimizde; bu kolejin 19.

yüzyılda Osmanlı topraklarında kurulmuş öteki okullar gibi «New England» tipi bir kurum olduğunu görürüz. Buralarda işe dönük bir eğitim verilmektedir. Özellikle 1860'larda söz konusu okulların laik çizgiye yaklaştıklarını vurgulayalım. Bu arada kolejdeki tıp eğitiminin, dönemine göre, oldukça yüklü bir programla yürütüldüğünü belirtmeliyiz. Bitirme sınavlarından sonra hekim adayının bir tez hazırlama zorunluluğu, Tıbbiye-i Şahane'de de olduğu gibi, alınan bilgilerin yerinde kullanımı ve bir senteze ulaşabilme, bir soruna yönelik çözümler üretebilme açısından okul eğitimine olumlu puan kazandırmaktadır. Buradan mezun olan hekimlerin «icra-i meslek» edebilmeleri için, diplomalarının Tıbbiye-i Şahane'ce onaylanması Osmanlı Devleti'nin bu tür faaliyetleri denetleme yolundaki önlemlerinden sayılabilir (9).

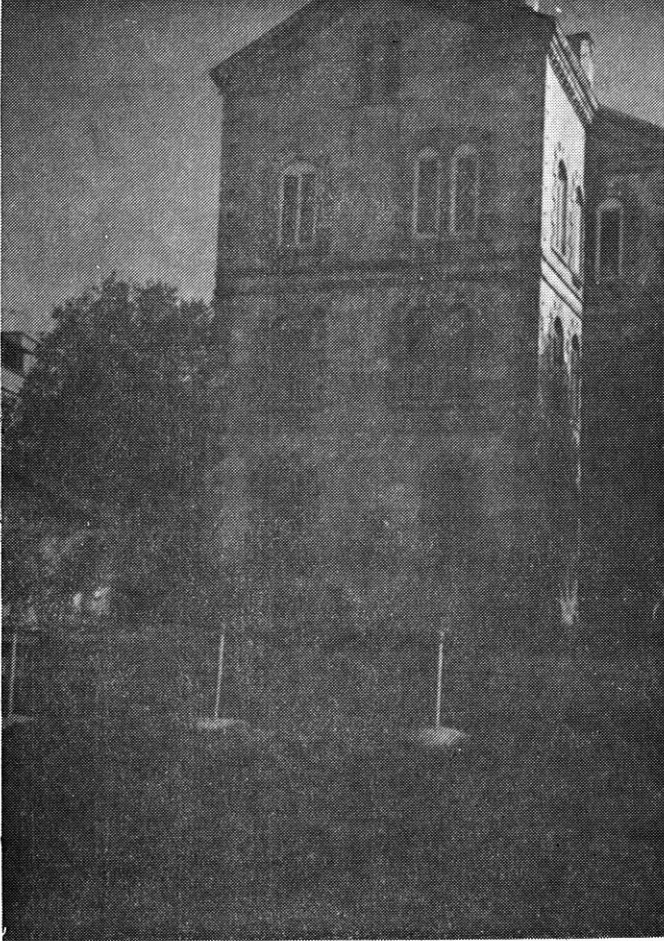
#### **Kızlar Okulu (Kızlar Mektebi)**

Anadolu'daki misyoner faaliyetinin olumlu yönlerinden birisi, kız çocukların eğitimine özen göstermeleri ve bu alanda öncü sayılabilmeleridir (9). Günümüzde Amerikan Hastanesi'nin lojmanı olarak kullanılan binada 1859 yılında çalışmaya başlayan Kızlar Okulu (şekil - 3) Bayan Progis tarafından kurulmuş, 1886'da Osmanlı Hükümeti'nce «Rüşti Kız Mektebi» (Kız Orta Okulu) olarak onaylanmıştı. Müdürü Dr. Meril'in karısı Bayan Meril idi. İlkokul sonrası beş yıl eğitim yapılan okulda -beşi Türk, dördü ABD uyruklu- dokuz bayan öğretmen vardı. Miss Hemingway, Mrs. Shepherd, Miss Angel... bunlar arasında sayılabilir (8).

#### **Günümüzde Amerikan Hastanesi**

Gaziantep'in Tepebaşı semtinde bulunan hastane binası yüzyılı aşkın bir ömre sahiptir. Çeşitli zamanlarda yapılan eklerle genişletilen yapının mimarisi, şimdi Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı olarak kullanılan eski kolejinki ile benzerlikler gösterir.

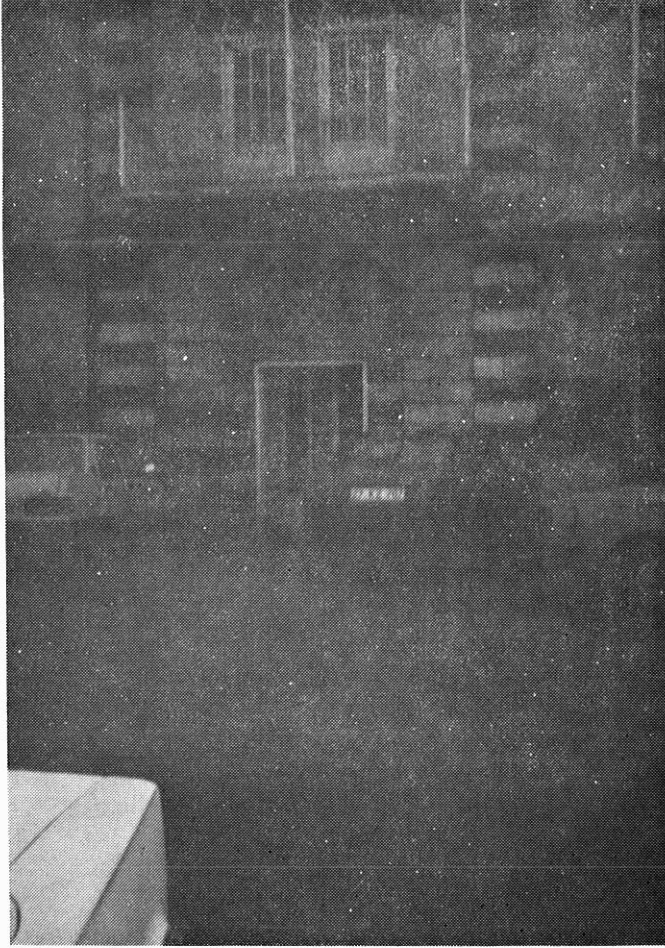
Hastane binasına, üzerinde Türkçe «Bütün günahları affeden ve bütün hastalıklara şifa veren Allah'tır» yazılı bir kapıdan giriliyor (Şekil - 4). Danışma ve telefon santrali olarak kullanılan bölümden iç avluya çıkılıyor. Burada aynı bahçe içindeki iki katlı hastaneye ve oldukça bakımlı bahçeden geçerek lojmana ulaşmak mümkündür (şekil 5). Hastanede toplam 49 hasta yatağı ayrıca ameliyathane, eczane, laboratuvar ve röntgen bölümleri ile iki adet depo, çamaşırhane ve yemekhane bulunuyor. Yöneticilik kısmı da sonradan yapılan eklerden birisidir.



Şekil 3 : Kızlar mektebi'nin yandan görünüşü.

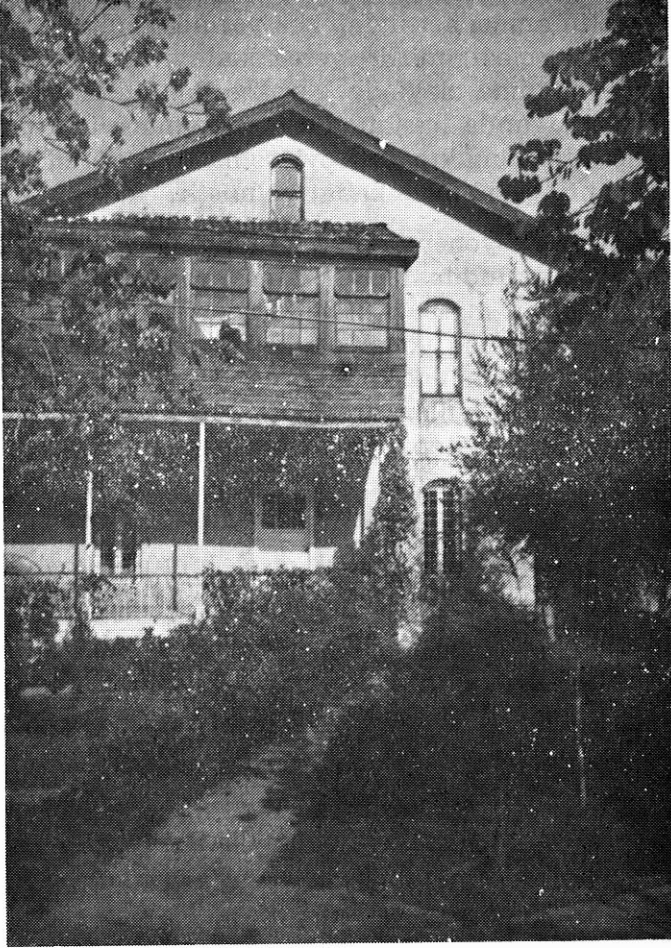
Amerikan Hastanesi % 75-80 doluluk oranı ile hizmet vermektedir. Toplam 48 personelin bulunduğu hastanede 14 tane de hemşire-ebe görev alıyor. İlginç bir nokta, bunlardan üçünün eğitimlerini Kızlar Mektebi'nde tamamlamış ve halen çalışıyor olmalarıdır (14).

Merkezi İstanbul'da bulunan Sağlık-Eğitim Vakfı'na bağlı olan Gaziantep Amerikan Hastanesi'nde 1990 yılı içinde 2154 kişi yatarak tedavi görmüş ve 558 ameliyat gerçekleştirilmiştir (6).



Şekil 4 : Gaziantep Amerikan Hastanesi'nin girişi.

Hastanenin içinde bulunduğu bahçe kapısından çıkıp eski Kızlar Mektebi'ne gidiyoruz. Bu bina hastaneye komşu ve ayrı bir bahçe içindedir. Şu anda lojman olarak kullanılan yapının yan yüzü hastanenin kuruluşunda emeği geçen misyonerlerin anısına yerleştirilmiş yazıtlara bakıyor. Burada toplam on iki adet yazıt (mezar taşı?) bulunuyor. Üzerlerine misyonerlerin doğum, ABCFM'ye katılım ve ölüm tarihleriyle çalışmalarını kısaca işlenmiş.



Şekil 5 : Misyoner hekimlerin kaldığı lojman.

**Sonuç :** Gaziantep Amerikan Hastanesi 19. yüzyılda Osmanlı topraklarında faaliyet gösteren Amerikan misyonerlerinin kurdukları bir hastanedir. Yukarıda anlatılan olayların ışığında değerlendirildiğinde, sağlık hizmeti sunma özelliğinin kültür emperyalizmini perdeleme gibi bir amaca hizmet ettiği açıkça ortaya çıkmaktadır. Söz konusu amacın gerçekleşme düzeyi tartışılabilir, ama burada pragmatik sonuçlarından söz edeceğiz.



Misyoner çalışmalarının sağlık bakım ve hizmetini kalkan olarak seçmesi hareketin amacı açısından çok yerinde olmuştur. Çünkü hastanenin tarihini incelediğimizde; gerek kadavra kullanıldığı bahanesiyle 1878'deki kapanma olayında, gerekse Tıp Fakültesi'nin taşınması söz konusu olduğunda hastanenin açık kalması için halkın yoğun çaba gösterdiği anlaşılmaktadır. Böylece hastane neredeyse 150 yıldır ayakta durabilmiş, günümüze kadar gelmiştir.

Gaziantep'teki misyoner faaliyetinin olumlu birtakım sonuçlarından söz etmek mümkündür. 1880 Nisan'ında kolej müdürünün evinin bir köşesinde kurulan matbaa, öteki benzerleri gibi daha çok dinsel propaganda ve ajitasyona yönelik kitaplar basmış olsa da, Antep'te basımevi kurma ve yayıncılık konularında teşvik edici nitelik taşımıştır. Türklerin 1903 - 1918 yılları arasında Antep'te çıkardığı Mecmuayı Maarif, İmam Baba, Türktepe, Palyaço, Genç, Ahali, Ajans Haberleri ve Antep Haberleri gibi dergi ve yayınların çıkarılmasında etkili olmuşlardır. Misyonerlerin kilise ve okul dışındaki halk ile iyi ilişkiler kurmaya özen gösterdiklerini ve bilimsel, kültürel konular başta olmak üzere halka açık konferanslar verdiklerini biliyoruz. Gaziantep'teki okumaya, bilgilenmeye duyulan hevesi ve isteği kamçılaman öğelerden birisi de bu tür etkinliklerle bezeli misyoner okullaşması olsa gerektir. Uzun yıllar bu insanlarla birlikte yaşamının halk kültürüne de kimi yansımaları olmuştur. Bir yerde Lokman Hekim gibi anılan Dr. Shepherd için söylenecelerin bulunması; çok uzun yıllar hastanenin yöneticiliğini yapmış ve Antep ağzıyla Türkçeyi çok güzel konuşan, halkın sevdiği bir insan olan Mr. Iseley'nin adının bir caddeye verilmiş olması; «Antep işi»nin Amerikalıların rağbet ettiği ve atelyelerde yaptırdıkları bir biçimine «hastane işi»; hastanenin bahçesinde Amerikalı hekimlerin yetiştirdiği bir bitki türüne de «hastane çiçeği» denmesi bu kültürel öğelerden sayılabilir.

## ÖZET

Bu makalede, özellikle 19. yüzyılda, Osmanlı topraklarında faaliyet gösteren bir Protestan misyoner örgütü olan ABCFM'nin çalışmaları ele alınmıştır. Genel olarak misyonerlik ve misyonerliğin eğitim sisteminin değerlendirildiği yazı, bu fon olaylarının ışığında 1870'lerde

Amerikalıların kurmuş olduğu Tıp Okulu ile onun eğitim hastanesi niteliği taşıyan ve halen çalışmaya devam eden Amerikan (Azariah Smith) Hastanesi incelenmiştir.

Anahtar sözcükler : Tıp tarihi, Türk eğitim tarihi.

## SUMMARY

### **An Interesting Event in Turkish Medical History : A Foreign Medical School in Anatolia Azariah Smith Memorial Hospital**

In this article, the activities of the missionary organisation, ABCFM (American Board of Commissioners for Foreign Missions), in the Ottoman Empire in the 19th century have been considered. Among these activities, printing, education and health-aid and care had a centrally important place. The Azariah Smith Memorial Hospital and Central Turkey College which had been established at Aintab (Gaziantep) by the American missionaries in 1870's were important in Turkish medical history because it was the first foreign medical school in Turkey. Today, this hospital maintains its fonction as a private health institution in this city.

Key words : History of medicine, Turkish educational history

## KAYNAKLAR

1. Aksoy ÖA : Özel görüşme, Ankara, 29 Kasım 1991.
2. Barlas HU : Gaziantep Tıp Fakültesi Tarihi. Gaziantep Kültür Dergisi. Cilt : 2, s. 249, 1959.
3. Barlas HU : Gaziantep Tıp Fakültesi Tarihi ve Azınlık Okulları, Gaziantep Kültür Derneği Yayını No : 57, s. 21, 34-35, 46. Karabük, 1971.
4. Barlas HU : Gaziantep Basın Tarihi 100. Yıl, Gaziantep Kültür Derneği Yayını No : 60, s. 11, Karabük, 1972.
5. Barlas HU : Osmanlı Döneminde Antep'te kurulan ilk Tıp Fakültesi, 1. Türk Tıp Tarihi Kongresi, İstanbul, 17-19 Şubat 1988.
6. Gaziantep İl Yıllığı : Beldeler Turizm Firması, İde Ajans, s. 30, 35, İstanbul, 1991.
7. Göksel FA : Özel görüşme, Ankara, 16 Ocak 1992.
8. Kale Y : Özel görüşme, Gaziantep, 13 Kasım 1991.

9. Kocabaşoğlu U : Osmanlı İmparatorluğu'nda 19. yüzyılda Amerikan Matbaaları ve Yayımcılığı. Aybay yay. s. 277, İstanbul, 1988.
10. Kocabaşoğlu U : Anadolu'daki Amerika, 19. Yüzyılda Osmanlı İmparatorluğu'ndaki Amerikan Misyoner Okulları. Arba yayınları, 2. Baskı, s. 9-17, 92-95, 128, 155, 175, 182-185. İstanbul, 1991.
11. Rohde G Sinanoğlu S : Latince Ders Kitabı I, 7. Baskı, DTCF Basımevi, s. 82, 88. Ankara, 1985.
12. TBMM Zabıt Caddesi ,Devre 1, İctima 1, Cilt 4, İkinci basılış, s. 296, Ankara, 1942.
13. Türkçe Sözlük : Türk Dil Kurumu, TTK Basımevi, 5. Basılış, s. 532, Ankara 1969.
14. Yakar A : Özel görüşme, Gaziantep, 15 Kasım 1991.
15. Yener SS : Gaziantep'in yakın tarihinden notlar. Gaziyurt Matbaası, s. 21, 52. Gaziantep, 1956.

## İNTRAPARTUM FÖTAL DİSTRESS TANISINDA, VİBRATUVAR AKUSTİK STİMULASYON (VAS) TESTİNİN DEĞERİ

Fulya Dökmeci\*

Acar Koç\*\*

Gülşay Kurtay\*\*\*

Perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında f6tal monitörizasyon çok önemlidir. Travayın getirdiği ek stres nedeniyle intrapartum dönemde f6tal takip ayrı bir önem taşır. Ancak kardiotokogramların yorumu açık olmasından dolayı, patolojik trase elde edildiğinde f6tal durumun daha objektif kriterler ile değerlendirilmesi gereklidir (1,2,3).

F6tal metabolik durumun açıklığa kavuşturulmasında en güvenilir sonuçlar f6tal skalp pH ölçümleri ile elde edilir (4,5). Skalp kan örneklemesinin yapılamadığı şüpheli olgularda VAS testine başvurulması gerektiğini öneren araştırmacılar, bu yöntemin intrapartum takipte f6tal asidozu ortaya koymadaki güvenilirliğini araştırmışlardır. Negatif tahmin değerini yüksek bulan yazarlar, intrapartum VAS testinin tarama testlerinde aranılan en önemli özelliğe sahip olduğunu vurgulamaktadırlar. şüpheli teste reaktif cevap alınması gerek hekim gerek hasta endişesini azaltacaktır. Ancak negatif cevap alınması f6tal asidozu ortaya koymada yeterli değerildir. Diğer yöntemlere başvurulması gereklidir.

Biz de kliniğimizde intrapartum monitorize ettiğimiz olgulara VAS testi uyguladık. Test sonrası gözlenen f6tal kalp atım cevap tipleri ile apgar skorlarını, ve kordon arteriel PH değerlerini karşılaştırdık. Böylece f6tal asidoz kriter olarak alındığında, VAS testinin intrapartum f6tal takipteki değerini ortaya koymaya çalıştık.

### OLGULAR VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, 1991 yılı içinde yapılan bu çalışmaya obstetrik servisinde takip edilen travay üzerindeki gebelerden postpartum kordon

\* A.Ü. Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanı

\*\* A.Ü. Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Profesörü

kan analizleri yapılabilen 30 olgu dahil edildi. Gebeler 18-35 yaşları arasında olup, 15 gebe primigravid, diğerleri ise multipardır. Gestasyonel yaş, 30 hafta-43 hafta arasında değişmektedir.

Travaya giren tüm gebeler travay boyunca, atımlar arası variabiliteyi ölçebilen corometrics fetal monitor [145 ve 116 Medical System Inc., Wollingford, Connecticut, USA] ile monitorize edildiler. Monitorizasyonda eksternal yöntem uygulandı. Föetal kalp hızı ultrasonik, uterin basınç ise tokotransducer'larla ölçüldü. Merkezi monitorizasyonla devamlı takip edilen gebelerin trase örneklerinin kaydı ise aralıklı olarak yapıldı. Föetal kalp hızında veya obstetrik bulgularda normal dışı özellikler saptandığında kayıt işlemi başlatıldı.

Föetal distres şüphesi taşıyan bu olgulara kontraksiyonlar arası dönemde vibratuvar akustik stimülasyon uygulanarak oluşan föetal cevaba göre föetal metabolik durumun ve nörolojik yansımalarının değerlendirilmesi yapıldı. Böylece testin güvenilirlik derecesi araştırıldı.

Föetal akustik stimulatör olarak corometrics model 146 kullanıldı. Kullanılmadan önce alet gebeye tanıtıldı. Fötusu uyandırmak için kullanılan bir ses kaynağı olduğu anlatıldı ve karına tatbik edilmeden dinletildi. Daha sonra frekansı 75 Hz  $\pm$  % 10, maksimum stimülasyon süresi 4 saniye, ses yoğunluğu 74 dB/1 m hava olan alet föetal baş bölgesinde olacak şekilde maternal abdomene uygulandı.

Gebeler vibratuvar akustik stimülasyon uygulama anı ile uygulama öncesi sonrasındaki 15 dk sürekli monitorize edildiler ve traseleri kaydedildi. VAS sonrası oluşan föetal cevabın föetal kalp atım değişikliği yönünden değerlendirilmesi, Ingemarsson ve arkadaşlarının tanımladığı 4 tip cevaba göre yapıldı (6) (Tablo 1). Elde edilen cevaplar tip

Tablo 1 : Föetal Kalp Frekansında Oluşan VAS Cevabının Tiplendirilmesi  
(Ingemarsson ve Arkadaşları)

Tip I A	3 dakikadan uzun süren 15 atımdan fazla akselerasyon
Tip I B	1 dakikadan fazla süren tek akselerasyon veya 15 saniyeden uzun süren en az iki akselerasyon
Tip II	Akselerasyonu takip eden deselerasyondan oluşan bifazik cevap
Tip III	Akselerasyon yokluğu veya deselerasyon görülmesi

IA, tip IB tip II, III şeklinde yorumlandı. İlk stimulasyon ile cevap alınmayan veya şüpheli cevap alınan gebelere VAS, 5 dakika veya daha az aralıklarla en fazla 3 defa uygulandı.

Yenidoğan apgar skorlaması ile değerlendirildi. Bu skorlama intrapartum test sonuçlarından habersiz olan ve içlerinde çocuk hekiminin de bulunduğu en az üç doktorun görüş birliğiyle saptandı.

Doğum vajinal veya sezaryen ile gerçekleşir gerçekleşmez kordon, derhal iki pens ile klampe edildi. Daha sonra heparinize edilmiş enjektörlerle iki pens arasındaki kordon segmentinden arter ve vene ayrı ayrı girilerek kan örnekleri alındı.

Vibratuvar akustik uyarı sonrası elde edilen fötal kalp atım cevapları, 1. ve 5. dk. apgar skorları, kordon arter ve ven PH değerleri gibi parametrelerle karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında takip edilmekte olan 30 gebe dahil edildi.

Gebelerin yaş ortalaması 26, yaş dağılımı 18-36 idi. 15 olgu primigravid, 12 olgunun ikinci, 1 olgunun üçüncü, 2 olgunun ise beşinci gebelikleriydi. Gestasyonel yaş 30-43 hafta arasında değişmekteydi. 37 hafta ve üstünde olan olgu sayısı 26 idi. Geri kalan 4 olgu ise 30, 33, 36 haftalık gebeliklerdi.

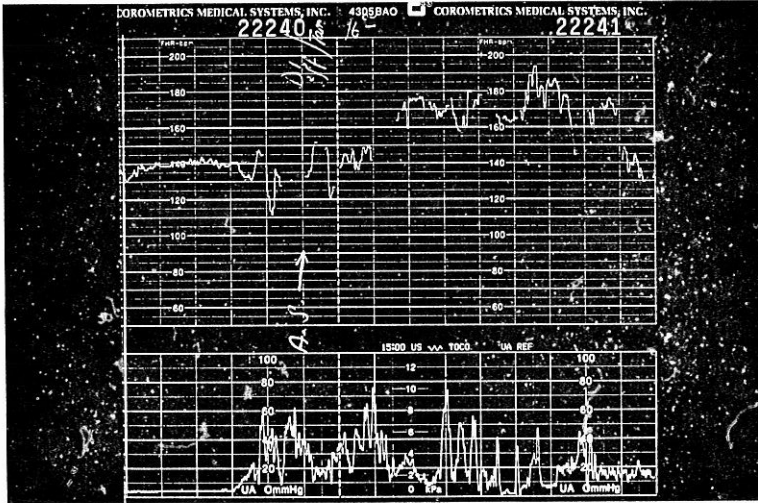
Çalışma grubundaki gebelerin monitorizasyonunda fötal kalp hız traselerinde saptanan normal dışı bulgular incelendiğinde 13 olguda (% 43.3) variable deselerasyon, 4 olguda (% 13.3) geç deselerasyon, 7 olguda (% 23.3) erken deselerasyon, 1 olguda (% 3.3) bazal taşikardi gözlemlendi. 5 olguda (% 16.7) ise patolojik bir trase saptanmadı.

Olguların trase örneklerinde deselerasyon dışındaki bulgular sayı olarak istatistiksel bir çalışmaya olanak vermediğinden fötal kalp atım traselerinde saptanan patolojik bulgular üç büyük gruba ayrıldı (Tablo 2).

Patolojik kardiotokogram elde edilen olgular ile (% 80), kardiotokogramı normal olan olgulara (% 20), vibratuvar akustik stimulasyon uygulanıp elde edilen fötal kalp atım cevapları tiplendirildi. En reaktif cevap tip IA, en kötü cevap tip III olarak kabul edildi (Şekil 1,2).

Tablo 2 : Fötal Kalp Atım Traselerinde Görülen Patolojik Bulguların Dağılımı

FKA trase özelliği	Olgu (n)	indisans (%)
— Erken deselerasyon	7	% 23.3
— Variable deselerasyon	13	% 43.3
— Geç deselerasyon	4	% 13.3
— Normal kardiotokogram	6	% 20
TOPLAM	30	% 99.9 $\approx$ % 100

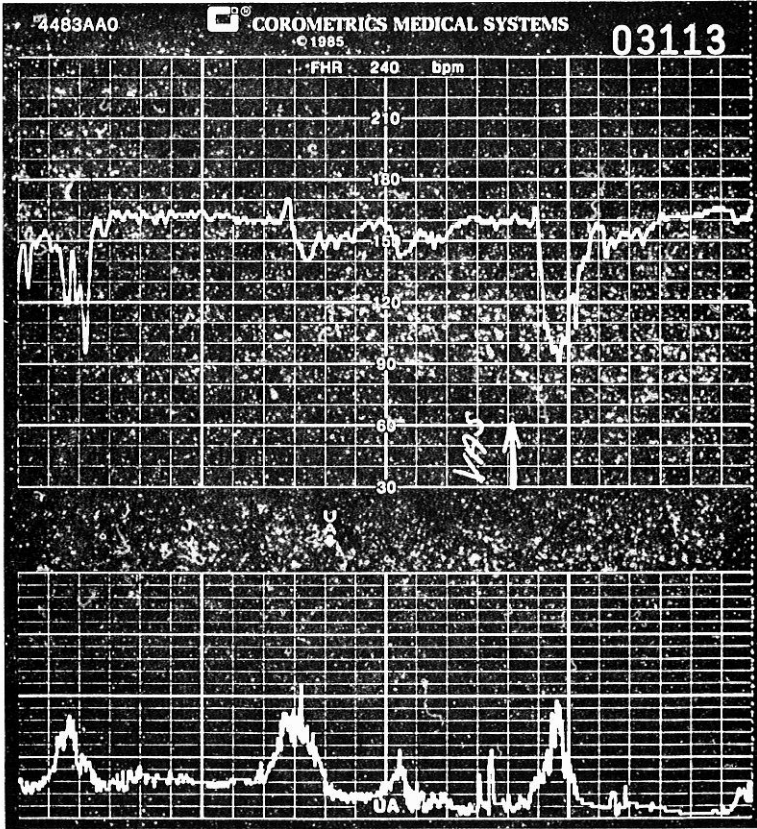


Şekil 1 : Tip IA Fötal Kalp Atım Cevabı

Vibratuvar akustik stimülasyon cevap tipleri ile kan gazları değerleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ancak 1. ve 5. dk. apgar skorlarının ve pH değerlerinin ortalamaları ele alındığında vibratuvar akustik stimülasyon sonrası gözlenen fötal kalp atım cevabındaki azalmayla doğru orantılı bir azalma apgar skorlarında görüldü (Tablo 3).

Kardiotokogramında kötü prognoz belirtisi olan geç deselerasyonlar bulunan olguların hiç birinde tip I VAS cevabı elde edilemezken, kardiotokogramı normal olan olguların (n = 6 : % 20) tümü I. tip reaktif cevap verenlerdi. Bu olgular, obstetrik risk grubunda olup olmamalarına, ve tip I'in alt gruplarına göre tekrar değerlendirildiğinde, obstetrik risk faktörü taşımayan ve kardiotokogramı normal olmasına karşın, obstetrik risk grubuna dahil olanların tip IB VAS cevabı verdikleri dikkati çekti. İntrapartum fötal distress tanısında, VAS tes-

tinin değerini umbilikal kord arteriel PH sonuçlarına göre hesapladık. Testin sensitivitesini % 85, negatif tahmin değerini (NTD) % 92, spesifikitesini % 56, pozitif tahmin değerini (PTD) % 37 olarak bulduk.



Şekil 2 : Tip III Fötal Kalp Atım Cevabı (vas sonrası deselerasyon)

Tablo 3 : Olgulardan Elde Edilen VAS Cevap Tiplerine Göre Saptanan Ortalama Apgar Skoru ve Kord pH Değerleri

**Vibratuvar  
akustik**

Stimulasyon Cevap tipi	1. dk. Apgar ( $\bar{x}$ )	5. dk. Apgar ( $\bar{x}$ )	A. pH ( $\bar{x}$ )	V. pH ( $\bar{x}$ )
Tip I	8.00	9.85	7.27	7.29
Tip II	6.88	9.33	7.22	7.28
Tip III	6.14	8.85	7.20	7.22

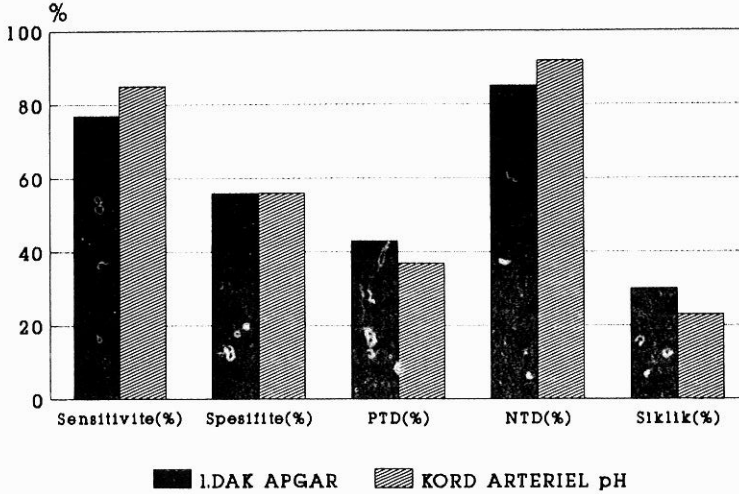


## TARTIŞMA

İnternal monitorizasyon ve skalp kan örneklemesinin teknik veya laboratuvar olarak imkansız olduğu durumlar ile membranların intakt olduğu, başın angaje olmadığı veya servikal dilatasyonun gerçekleşmediği olgularda fetal metabolik durumun değerlendirilmesinde vibratuvar akustik stimülasyon testi emniyetle kullanılabilir bir yöntemdir (7). Bir çok çalışmada VAS sonrası oluşan cevap ile fetal skalp pH değerleri karşılaştırılmıştır (8). Edersheim ve arkadaşları, bu amaçla yaptıkları bir çalışmada vibratuvar akustik stimülasyonla oluşan akselerasyon cevabının spesifitesinin asidotik olmayan fetüsler için % 100 olduğunu ileri sürmüşlerdir (9).

Sarno ve arkadaşları intrapartum VAS testi ile elde edilen trase-leri 1. dk. apgar skorlarına göre değerlendirmişler ve testin sensitivitesini % 24.1, spesifitesini % 59.9, PTD % 50, NTD % 88 olarak bildirmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda ise 1. dk. apgar skoru için testin sensitivitesi % 77, spesifitesi % 56, PTD % 43, NTD ise % 85 olarak bulunmuştur. Testin spesifitesi ve sensitivitesi ile ilgili sonuçlar Sarno ve ark.larının buldukları değerlerden farklılık göstermiştir. Bunun nedeni araştırıldığında her iki çalışmada uygulanan VAS cevaplarının tiplendirilmesinde kullanılan yöntemin farklılığına bağlı olduğu anlaşılmıştır. Çalışmamızda önce, patolojik cevap grubuna dahil ettiğimiz tip II cevaplarını, diğer otörler gibi bizde normal gruba dahil ettiğimizde testin sensitivitesini % 56, spesifitesini % 87 olarak bulduk ve bu değerler literatüre uygundu. Böylece farklılığın, cevap tiplendirilmesine bağlı olduğu gözlemlendi. Ancak testin klinik emniyetini arttırmak amacıyla, daha sonra yapılan karşılaştırmalarda Ingemarsson'un tiplendirilmesi yapılmıştır ve şüpheli tip II grubu, patolojik grup içinde değerlendirilmiştir.

Bilindiği gibi fetal dolaşımın anatomik yapısı düşünüldüğünde umbilikal kord ven kanı plasenta fonksiyonlarını, arter kanı ise fetal durumu en iyi şekilde yansıtmaktadır. Umbilikal kord arteriel kan gazları değerleriyle karşılaştırıldığında yenidoğanın apgar skorlarını, arteriel pH değerinin en iyi yansıttığı bildirilmiştir (10). Bizde VAS testinin güvenilirliğini umbilikal kord arteriel pH değerleri ile karşılaştırdığımızda spesifite ve sensitivitesini daha yüksek oranlarda bulduk (Şekil 3).



Şekil 3 : VAS testinin, 1. dakika apgar ve kord arteriel PH sonuçlarına göre değerlendirilmesi

İntrapartum uygulanan VAS testinin değerlendirilmesi, umbilikal kord arteriel pH sonuçlarına göre yapıldığında testin sensitivitesi % 85, negatif prediktif değeri ise % 92 bulundu.

VAS testinin negatif tahmin değeri yüksektir yani reaktif bir cevap elde edildiğinde, testin güvenilirliği klinisyen için yüksek olmaktadır. Bu da tarama testlerinde aranılan en önemli özelliklerden biridir. Pozitif tahmin değerinin % 37 gibi düşük olması ise yenidoğan popülasyonunda, düşük pH'lı bebek oranında ki azlığa bağlıdır. Çünkü bir testin pozitif tahmin değerini etkileyen en önemli parametrelerden birisi, o hastalığın popülasyondaki sıklığı yani prevalansıdır. Prevalans düşüklüğü pozitif tahmin değerini düşürmektedir (9). Bizim çalışmamızda da umbilikal kord arteriel pH değerinin 7.20'den düşük olma oranı % 23 bulunmuştur ki bu da düşük pozitif tahmin değerini açıklamaktadır.

## SONUÇ

VAS testi intrapartum şüpheli fötal kalp atım trase örnekleri elde edilen olgularda fötal prognozun tayininde ucuz, kolay uygulanır ve noninvaziv olması dolayısıyla ilk başvurulması gereken bir yöntemdir.

İntrapartum fetal asidozu ortaya koymada VAS testinin pozitif tahmin değeri düşüktür. Bu nedenle fetusun metabolik durumunun objektif değerlendirilmesinde skalp kan örneklemeşi mutlaka gereklidir.

Skalp kan örneklemeşi yapılamayan ancak VAS testine reaktif cevap alınan olgularda, fetal prognozun iyi olacağını tahmin değeri % 90'ın üstündedir.

### ÖZET

Bu çalışmada, fetal durumun ortaya konmasında, intrapartum fetal akustik stimulyasyon testini değerlendirdik. Vibratuvar akustik stimulyasyon, 75 Hz ve 74 dB uyarı veren yapay larinx ile sağlandı. Bu uyarı 4 sn. süre ile fetal boğa isabet edecek şekilde gebenin karnına tatbik edildi. Üç farklı tipte cevap gözlemlendi. Tip I; akseleratif cevap, tip II; bifazik cevap, tip III; cevap yokluğu veya deseleratif cevap. Normal kalp atım trasesi gösteren fetusların hepsi, tip I cevabı verdiler. Fetal cevap traseleri ile göbük kordonu arteriel pH sonuçlarını karşılaştırdık. Fetal skalp pH ölçümünün teknik olarak imkansız olduğu durumlarda yüksek sensitivite ve negatif prediktivite değeri olan bu, noninvaziv testin, intrapartum dönemde, fetal durumun saptanmasında, iyi bir alternatif yöntem olduğu sonucuna vardık.

Anahtar Kelimeler : Fetal distres, Apgar skorlar, viratuvar akustik stimulyasyon

### SUMMARY

#### The Value of Vibratory Acoustic Stimulation Test For The Distress of Intrapartum Fetal

In this study, we evaluate fetal accoustic stimulation test in the intrapartum period, in order to predict the fetal condition. Vibratory acoustic stimulation was provided by an artificial larynx generating a signal at 74 dB and 75 Hz. This stimulus was applied for 4 seconds on the maternal abdomen over the fetal head. Three different types of responses were observed : Type I, an accelerative response, type II, a biphasic response with acceleration followed by a deceleration; type III, no response or a prolonged deceleration. None of the fetuses with abnormal heart rate patterns, showed a type I response to vibratory acoustic stimulation. All fetuses with normal heart rate patterns, showed type I, reactive response. We compared the fetal response patterns

with umbilical cord arterial PH results and concluded that this noninvasive test which has high sensitivity and negative predictive value in predicting fetal well-being is a good alternative method in the intrapartum period ,if fetal scalp PH determination is technically impossible.

Key Words : Fetal distress, Apgar scores vibratory, acoustic stimulation.

### KAYNAKLAR

1. Ohel G Birkenfeld A Rabinowitz Z Sadoxsky E : Fetal response to vibratory acoustic stimulation of low heart rate reactivity and low activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986, 154 : 619.
2. Divon MY Braverman JJ Guidetti DA Langer O Merkatz JR : Intrapartum vibratory acoustic stimulation of the human fetus during episodes of decreased heart rate variability. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987, 157 : 1355.
3. Shaw K Clark SL : Reliability of intrapartum fetal heart rate monitoring in the postterm fetus with meconium passage. *Obstet. Gynecol.* 1988, 72 : 886.
4. Clark SL Gimovsky ML Miller FC : Fetal heart rate response to scalp blood sampling. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1982, 144 : 706.
5. Clark SL Paul RH : Intrapartum fetal surveillance : the role of fetal scalp blood sampling. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985, 153 : 717.
6. Ingemarsson I Arulkumaran S Paul RH Ingemarsson E Tambyraja RL Ratham SS : Fetal acoustic stimulation in early labor in patients screened with the admission test. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988, 158 : 70.
7. Sarno AP Ahn MO Phelan JP Paul RH : Fetal acoustic stimulation in the early intrapartum period as a predictor of subsequent fetal condition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990, 162 : 762.
8. Smith CV Nguyen HN Phelan JP Paul RH : Intrapartum assesment of fetal well being : A comparison of fetal acoustic stimulation with acid base determinations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 155 : 726.
9. Edersheim TG Hutson JM Druzin ML Kogut EA : Fetal heart rate response to vibratory acoustic stimulation predicts fetal PH in labor. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987, 157, 1557.
10. Thorp JA Sampson JE Parisi VM Creasy RK : Routine umbilical cord blood gas determinations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 161 : 600.