

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

# ***TIP FAKÜLTESİ MECMUASI***

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



*cilt: 46 • sayı: 3*

1993

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

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara

İÇİNDEKİLER

<i>Jürgen Thorwald'dan - Kâzım Ergin</i> : Işık veya Uyanan Asır .....	351
<i>Rasim Gökhan Olgay - Mustafa Çalgüner</i> : Migren Tipi Baş ağrılarının Tedavisinde Sfenopalatin Ganglion Blokajı .....	395
<i>Semra Kahraman - Ali Çetin - Gülay Kurtay - Feride Söylemez</i> : Gebeliğin Hipertansif Hastalığında Uterus İçi Gelişme Geriliği Riski ve Serum Human Plasenter Laktogen (HPL) ve Total Östriol (E3) Değerleri .....	401
<i>Melda Akçakın - Efsar Kerimoğlu</i> : Otistik Bozuklukta Tanı Koyma ve Belirti Dağılımı .....	413
<i>Murat Duranay - Kenan Ateş - Deniz Aylı - Neval Duman - Bülent Erbay - Oktay Karatan - Ergün Ertuğ</i> : Kronik Hemodiyaliz Hastalarında Rekombinant İnsan Eritropoietin Tedavisinin Kan Basıncı ve Plazma Renin-Aldosteron Düzeyleri Üzerine Etkisi .....	429
<i>Gündüz İzmitli - Filiz Tüzüner - Sacide Demiralp</i> : İntralevral Kateterle Lidokain Uygulanmasıyla Post Torakotomi Ağrısının Kontrolü .....	435
<i>Cemil Yağcı - Sadık Bilgiç - Umman Sanlıdilek</i> : Paraganglioma Olgularında Preoperatif Embolizasyon .....	449
<i>Nezih Özdemir - Murat Akal - Şinasi Yavuzer - Bülent Tunçözgür</i> : Metastatik Akciğer Tümörlerinde Rezeksiyon Endikasyonları ve Sonuçları .....	459
<i>Kenan Ateş - Deniz Aylı - Murat Duranay - Şehsuvar Ertürk - Oktay Karatan - Bülent Erbay - Neval Duman - Ergün Ertuğ</i> : Fosfat Bağlayıcı Ajan ve Aktif D Vitamini Alan ve Almayan CAPD Hastalarında Parathormon, Kalsiyum ve İnorganik Fosfor Düzeyleri .....	469
<i>Hüseyin Dindar - Meral Barlas - Turan Kanmaz - İ. Faruk Özgüner - Murat Çakmak - İ. Haluk Gökçora - Selçuk Yücesan</i> : Cerrahi Yenidoğanlarda Antibiyotik Rejimlerinin Karşılaştırılması .....	479
<i>İ. Haluk Gökçora</i> : Karaciğer ve Pankreas Transplantasyonu İçin Organ Sağlamanın Cerrahi Yöntemi .....	487
<i>Erhan Nalçacı</i> : Kan-Beyin Bariyeri Permeabilite Artışı Mekanizmaları .....	493
<i>Gülgün Pamir - Metin Özenci - Erkan İbiş - Melahat Sayın - Nail Çağlar - Türkan Gürel</i> : Miyokard İnfarktüsü Sonrası Dönemde Egzersiz Testinde Negatif T Dalgasının Pozitifleşmesinin Klinik Önemi .....	507
<i>Metin Baştuğ</i> : Hiperbarik Bradikardi Oluşumunda Serbest Oksijen Radikallerinin Rolü .....	515
<i>Ahmet Ergün - Serdar Yardımcı</i> : Türkiye Geneline ABO Kan Grupları ve Rh Faktörünün Dağılımı .....	527
<i>Ergun Salman - İhan Mavioğlu - Orhan Veli Doğan - Mete Hidroğlu - Ertan Yücel</i> : İnflamatuar Abdominal Aort Anevrizması .....	535

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

**YAYIN KOMİSYONU**  
**BAŞKANI**

Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

**YAYIN KURULU**

Prof. Dr. Sevgi Gözdaşođlu

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 alıkoymalarını 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 yüz 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 çalışmalara işaret etmeli, ancak geniş bir derleme (Kaynakların gözden geçirilmesi) önlenmelidir.

METOD : Daha önce literatüre geçmemiş yeni bir yöntem denenmişse geniş surette verilmeli. Aksi halde sadece literatüre atıf yapmakla yetinmelidir.

METİN YAZIMI : ANKARA TIP FAKÜLTESİ MECMUASI'nda yayınlanmak üzere gönderilen yazılar 21 x 30 cm boyutlarında standart daktilo kağıdına çift aralıklı olarak daktilo ile yazılmalı, sayfa sol yanında 3 cm. sağ yanında ise 2 cm. boşluk bırakılmalıdır.

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

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

Olanak varsa bir cümlelen rakamla başlamaması tercih edilmelidir, zorunluk olan hallerde rakam numerik 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 karşılaştırmalı olarak kullanılmışsa rakamla yazılabilir (Örnek : Bu yöntemle tedavi ettiğimiz 26 hastadan 7 si tam düzelme 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 makale kısa adı, şekil numarası yumuşak kuruşun kağıdıyla yazılmalı, klişenin üste gelecek yarısı ÜST yazılarak işaretlenmelidir.

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

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

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

Tablo IV : Karaciğer absesinde mortalite oranları

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

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

TÜRKÇE ÖZET : Ortalama 50 - 100 kelime dolaylarında olmalı ve İngilizce özetten önde gelmelidir. Makale başlığının bu bölümde tekrarı gerekmez. 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 farklı dilinden (İngilizce, Fransızca, Almanca) birinde hazırlanmış bir özet makale sonuna gelecek şekilde yazılmalıdır. Makale başlığının tümü de aynı yabancı dile çevrilerek bu özet üstüne yazılmalıdır. Özet altına en az 3 adet Key Words konmalıdır.

KAYNAKLAR : Metin içinde numaralanıp parantez içinde yazılmalıdır. Superior rakam dizimine basımevlerinin çoğunluğunda olarak bulunmadığından metinde kaynak numaraları yazı üstüne konulmalıdır. Aşırı görülmeyen diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen makaleler mümkünse Kaynaklar arasına alınmamalı, zorunlu hallerde ise bilgi alınan ara kaynak parantez içinde belirlenmelidir.

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

Kaynaklar yazı sonunda ve ayrı bir sayfaya, alfabetik olarak sıralanıp numaralanarak yazılmalıdır. Kaynak yazımı ve noktalanması 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 (Ibid.) kısaltması ancak bir yazarın aynı mecmuuda yayınlanmış, birini izleyen yazıları referans olarak gösterilirse kullanılmalıdır.

## IŞIK veya UYANAN ASIR

Jürgen Thorwald'dan\*

Kâzım Ergin\*\*

### ÖNSÖZ

1845 - 1945 yılları arası gerçekten modern cerrahinin yüzyılı sayılır. O yıllarda Amerika'da yaşamış Alman asıllı bir cerrah olan Henry Steven Hartmann, işini gücünü bırakıp dünyanın neresinde bir cerrahi yenilik duymuşsa oraya koşmuş ve bir çok buluşun ve gelişmenin canlı tanığı olmuştur. O zamanlar tutmuş olduğu notlar torunu olan cerrah Jürgen Thorwald tarafından toparlanıp «Cerrahların yüzyılı» ve «Cerrahların dünyası» ismiyle iki cilt halinde 1957 de yayınlamış ve o yıldan beri de Amerika ve Avrupa tıp fakültelerinde okunması önerilen kitaplar listesinde yerini almıştır.

Böyle bir eserin Türkçeye çevrilmemiş olması, Türk tıbbı için gerçekten büyük kayıptır. Tercümesinin uzun süreceğini hesaplayarak, kısım kısım tercüme edip yayınlamaya karar verdim. Eser yalnız cerrahlarca değil, bütün hekimlerce ve tıp öğrencilerince (mutlaka) okunmalıdır. Hatta, yazılışındaki sadelik ve sürükleyicilik nedeniyle her aydın kişinin merakla okuyabileceği niteliktedir. Konu başlıkları kitap bütünlüğü içinde düşünülmelidir. Yoksa «uyanana asır» veya «Dr. David Ferrier'in köpekleri» başlıkları, okuyana tuhaf gelebilir. Kitabın bütününe basma olanağı bulununca bu sakınca da ortadan kalkmış olacaktır.

Kitap her ne kadar anestezi bölümüyle başlamıyorsa da, ben, önce oradan başlamayı düşündüm. Beğeni kazanması halinde arkası gelecektir.

---

\* Amerika'da Cerrah bir ailenin cerrah torunu

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Profesörü

Geliş Tarihi : 28 Aralık 1992      Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

## — Keşif —

Modern cerrahinin yüzyılı 1846 da Boston'da Massachussets General Hospital'in ameliyat salonunda başladı. O yılın 16 Ekiminde kimyasal bir gaz solunarak ağrı duyusunun kaldırılması, yani narkoz, dünyaya gözlerini açtı.

Bugünkü bilgilerimizin ışığı altında, dünyayı sarsan bu buluşun birdenbire ortaya çıkması insana inanılmaz gibi geliyor. Fakat hemen her buluş gibi bu da birdenbire olmamıştır. Bugün biliyoruz ki, daha 1800 yılında İngiliz kimyager Humphry Davy, dişinin ağrısını nitrozoksit (güldürücü gaz) soluyarak geçirmişti. Hatta Davy bir makale yazmış ve bu makalesinde nitroz oksid'in fazlaca kullanılması halinde fizik ağrıları giderecek gibi görüldüğünü ve belki de çok kanlı olmayan cerrahi ameliyatlarda yararlı olarak kullanılabileceğini yazmıştı. Davy'nin bu fikrine kimse dikkat etmedi ve kendisi de bu düşüncesini geliştirmede. 20 yıl kadar sonra 1823 te genç bir İngiliz doktoru Henry Hill Hickmann'ın, yaradılışı gereği ameliyatlardaki can-hıraş feryatlara dayanamayınca, hayvanları uyuşturarak şüursuz hale getirip bu durumda «ağrısız ameliyat» etmeyi denedi. Deney hayvanlarını bir cam fanus altına koyup fanusun içine karbondioksit verdi. Hayvanlar şüursuz hale gelince, kulaklarının ve kuyruklarının kesilmesine hiçbir acı belirtisi göstermediler. Ancak Hickmann'ın deneyleri öldürücü bir zehirlenmenin hemen sınırında idi ve karbondioksit bu iş için uygun değildi. Başka bir gaz kullanmak için çok küçük bir adım atmak yeterli idi. Hickmann bu adımı düşünemedi. Yine bu gün biliyoruz ki, 1842 yılında Georgia eyaletinde Jefferson'da bir köy hekimi olan Dr. Crawford W. Long hastalarını ağrısız ameliyat etmek için onlara eter koklatıyordu. James M. Venable isimli, ensesinde çok sık çıkan çibanlarını yardığı bir delikanlının ameliyatı anında aklına bu düşünce gelmişti. Jefferson'da birçok kimse kendini alkolle uyuştururken, Venable ve diğer birçok gençler eter şişesinden eter koklayarak sarhoş olma yolunu bulmuşlardı. Ameliyatında Venable'nin hiçbir ağrı duymadığını hayretle tesbit etmişti. Fakat Long bunun dünyayı sarsacak bir buluş olduğunu aklına bile getirmeden muayenehane çalışmalarını sürdürüp gitti.

O halde bugün düşündüğümüzde narkozun 1846'da birdenbire ani bir buluşla ortaya çıkmadığını, aşağı yukarı yarım yüzyıllık şüur altı bir birikim sonucu, birçok kereler başarısız deneylerle bilinç altında yatan fikirlerin bilinçli olarak ortaya çıktığını görebiliyoruz. Gerçekte bu sadece teoride böyledir. Öğrenciliğim ve yeni cerrahlığım günle-

rinde narkozun keşfini bizzat yaşadığım zaman, bu benim için olduğu kadar çevrem için de yepyeni, hiç geçmişi olmadan birdenbire ortaya çıkan parlak müthiş ve eşsiz bir olay olarak görülüyordu. Belki bir geçmişi varsa bile, bu ancak 1845 yılının ocak ayından öncesine kadar gitmeyen bir geçmişti.

### (Birinci Perde)

O günün tarihini hatırlamıyorum. Çünkü kötü ve olumsuz bir sonuçla biten bir günün tarihini tutmak ve kesin notlar almak kimse-nin aklına gelmez. Sonradan o günkü olay değer kazanınca geriye baktığımda ancak parça parça ve eksik bir resim canlanır. 1845 Ocağı-nın ikinci yarısında bir gündü ve Warren, Massachusetts General Hospital'in eski ameliyat salonunda kafatası trepanasyonu konusunda konuşmakta idi. Binlerce yıllık eski, bugün hayal edilmesi bile mümkün olmayan bu metotla canlı insanların kafatasını kaba matkaplarla açmak, böylece kaza ve yaralanmalar sonucu oluşmuş kemik kırıklarının parçalarını çıkarmak veya dayanılmaz baş ağrılarını biraz hafifletmeği denemeyi amaçlayan bu metod üzerinde zaten konuşacak fazla birşey de yoktu.

Herhalde o gün pek kalabalık olmayan dinleyici bölümünde bir rastlantı olarak ben de vardım. Saat 11'e doğru Warren dersini bitirdiğinde her zaman yaptığının tersine çıkıp gitmedi. Eliyle tribünlerin en alt sırasında oturan genç bir adama belirsiz bir işaret yaptı. O zamana kadar, o'na kimse dikkat etmemişti. Ben de yüzünü göremiyordum. Bana sırtını dönmüştü ve ben sadece onun parlak kırmızı saçlarını görebiliyordum.

Warren o kendinden emin ve mağrur edası ve merasimli jestiyle, «Burada bir ay var. Ameliyatlarda ağrıyı gideren bir şey bulunduğunu iddia ediyor ve sizlere anlatmak istiyor. Eğer içinizden onu dinlemek isteyenler varsa sizlere şimdi anlatabilir. Warren'in her kelimesi peşin bir mahkûmiyeti ifade ediyordu. Zira Warren'in ağrı ve bıçağın ilelebet birbirine bağlı kalacağı tezini hepimiz biliyorduk ve Warren biz dinleyiciler üzerinde öyle bir etki yapmıştı ki, sanki bize acıip fikirleri bulunan hayalperest birini takdim edecekti. Bundan dolaydır ki Warren'in bize takdim etmek istediği kâşif daha bir tek kelime bile konuşmadan önce alaylı kahkahalar gırtlığımızdan çıkmak üzere bekliyordu.



«Haydi bay Wells, yönteminizi dinleyicilere anlatın», Bu anda Wells adını ilk defa duyuyordum. Wells mütereddit ve kendinden emin olmayan bir tavırla ayağa kalkıp biz seyircilere de utangaç bir bakış fırlatınca yüzünü inceleme fırsatı buldum. Horace Wells çok açık mavimsi renkli gözleri ile yumuşak yüzlü hayalci bir görünüşe sahipti. Aşağı yukarı 30 yaşlarında orta boylu ve zayıftı. «Arena»nın ortasında duran kırmızı kadife kaplı ameliyat sandalyesine emin olmayan adımlarla yaklaştı. Elinde bir lastik torba ve bir çanta taşımaktaydı.

Warren şöyle konuştu : «Mr. Wells Hartford'dan bir diş hekimidir. Şu anda ne yazık ki, genel cerrahiye ilgilendirecek bir vakamız yok. Bacağı ampute edilmesi gereken bir hastamız vardı, ama amputasyonu kabul etmedi. Fakat Mr. Wells kendisinin de dediği gibi daha ziyade ağrısız diş tedavisini üstlenmektedir. Eğer aranızda bir diş hastası varsa ve yine ilaçla yapılacak deneyi göze alıyorsa buraya gelsin»

Warren o güvenmeyen haliyle ve daha çok eleştirici bir tiyatro seyircisi edasıyla sandalyesine oturdu. Bu sırada zavallı kızıl saçlı yabancının derin derin soluduğunu farkettim. Herhalde bu derin soluk almalarla üzerindeki utangaçlığı atmak istiyordu. Ondan sonra ilk kelimeler ağzından oldukça zayıf ve tutuk olarak çıkmaya başladı.

Wells, halk dilinde «güldürücü gaz» diye adlandırılan ve çoktandır bilinen nitroz oksidin insanları tamamen ağrıya karşı duyarsız hale getirdiğini bir rastlantı sonucu bulduğunu söyledi. İfadesine göre «eğer bu gaz koklanırsa ve bu sırada gülmek istendiği düşünülürse gülünmektedir. Aksine eğer gevşemek ve uyumak istendiği düşünülürse uyunmaktadır».

Bugün bir anesteziistin hastasını konuşarak sakinleştirdiği (hatta uyutabildiği bile) sıradışı değildir. Fakat o zaman, Wells'in açıklaması bana pek olağan dışı gelmişti. Güldürücü gazı kim bilmezdi ki? New England eyaletinde sirklerde seyircilerden biri sahneye çağrılır, güldürücü gaz solutulur ve bu şahıs diğer seyircilerle konuşturulur, söylediği saçma sapan şeylerle ortalık kırılıp geçirilirdi. Yıllardan beri sirkler güldürücü gaz tüpleriyle memleketi dolaşırlarken, şimdi bu gaz bir anda binlerce yıllık bir rüyayı gerçekleştirip problemi mi çözecekti?.

Wells yavaş yavaş kendine güvenini toplamıştı. «Eğer içinizde dışından rahatsız olan biri varsa çekinmeden gelsin», dedi.

Hiç kimseden ses çıkmayınca, Wells gözleri ile etrafı şöyle bir araştırdı. Sadece kendine alayla bakan yüzler gördü. Nihayet biri ayağa kalktı. Bu biz öğrencilerden biri değildi. Yabancı bir dinleyiciydi, kırmızı yüzlü ve şişman biri. Yavaş yavaş «arena»ya inerken soluk alması duyuluyordu. Wells'e yaklaşıp «haydi sanatınızı gösterin» dedi. Sesi kalın ve gürdü, bir çürük dişini gösteriyordu.

Wells çantasından birkaç dişçi aleti çıkarıp ameliyat sandalyesinin yanına koydu. Sonra yabancıyı oturtup lastik balonu ağzına dayadı ve bu balona bağlı odundan yapılmış bir musluğu döndürdü. Elleri belirli şekilde titremekteydi.

«Lütfen soluyun, nefes, derin nefes» diye devamlı konuşuyor ve bu yalvarırcasına konuşma tonu ile bastırmakta olduğumuz alaycılığımız büsbütün tahrik oluyordu. «Eğer derin derin solursanız hemen uyuyacaksınız ve uyanınca da herşey bitmiş olacak».

Ameliyat masasındaki yabancıyı dikkatle izliyordum. Birdendire beni alaycılığımın vazgeçiren bir şey oldu. Yabancı'nın ağır kafası arkaya düştü, dudakları —görülebildiği kadar— mavimtirak bir renk aldı. Cam gibi gözlerle birşeyler mırıldandı. Sonra tamamen sustu ve hareketsiz kaldı.

Wells lastik balonunu bıraktı. Kerpeteni aldı, uyuyan veya uyuşturulmuş olan hastanın ağzını açtı ve kerpeteni dişine taktı.

Kendi yaşadıklarımın bildiğim gibi, daha kerpetenin takılışı diş etlerini geriye itip acı verdiği için, çoğu kez şiddetle çığlıklara sebep olurdu. Fakat kerpeten diş kavrarken yabancı hiç kıpırdamadı bile. Wells'in kolu kerpetene asılırken kırmızı saçları terden sırsıklam olan alnına dökülmüştü. Salonda çık çıkmıyordu. Fakat tam bu esnada, Wells kerpeteni ikinci kez takışında hastanın hançeresinden derin bir çığlık çıktı ve bunu müteakip çığlıklar takip etti.

Wells'in kanlı diş kerpetenle hastanın ağzından çıkarışını, diş bakışını ve gözlerinin pek derin bir şaşkınlıkla dolduğunu gördüm. Arkamda en üst sıralarda bir gülme oldu. Ondan sonra büyük bir kahkaha koptu. Bu kahkaha sıra sıra bütün salona yayıldı. Ben de bu kahkaralara gönülden katıldım. Bütün salon kahkahadan çınliyordu. Kahkahalar gittikçe yükseliyor, yükseliyordu. Ben de birlikte bağırıyorum. Wells'in yüzü kireç gibi bembeyaz olmuştu. Hasta mendilini ağzına bastırırken, Wells hâlâ diş kasılmış elinde tutmaktaydı.

Warren «arena»ya çıkıp elini havaya kaldırmasa bu tiyatronun daha ne kadar devam edeceğini bilmiyorum. Warren'in yüzü ifade-sizdi. Sesi düzgün, kibar fakat bütün kibarlığı içinde kahrediciydi. Wells'e artık konuşulacak birşey olmadığını ifade ediyordu.

Sonra geriye dönüp dimdik ameliyat salonunu terketti. O dışarı çıkar çıkmaz gürültü tekrar başladı, kahkaha ve laf atmalar gittikçe yükseldi. Yerimizden kalkarken Wells aletlerini topluyor ve süratle çıkış kapısına yöneliyordu; Sırtı kamburlaşmış, başı önünde, gözleri yere dikilmiş vaziyette. Biz hâlâ gülüp ve şakalaşırken de birdenbire gözden kayboldu.

O ocak ayı günü akşamı bana deselerdi ki «dünya tarihine geçecek bir buluşun şahidi oldun ve Wells aldığı bu kötü sonuca karşın tarihe (gaz anestezisinin mucidi) olarak geçecektir», gençliğimin bütün heyecanı ile gülerdim ve yine deselerdi ki «Wells tamamen haklıdır ve çok geçmeden de bizim önümüzde neden başarılı olamadığı belirlenecektir, böyle bir açıklamaya da gülüp geçerdim. Hatta, hastamız gibi «şişman ve büyük olasılıkla alkolik olan kimselerin güldürücü gaza zor cevap verdiği» tezine asla güvenmezdim.

Horace Wells'in büyük, fakat kendisi için sonuçsuz buluşunun hikayesi 10 Aralık 1844 te, yani Massachusetts General Hospital'daki sahneden 5 hafta evvel, Connecticut eyaletinde Hartford da başlamıştı.

O sabah o küçük şehrin günlük gazetesi olan «Hartford Courant» da bir ilan vardı : «Bugün Salı 10 Aralık 1844. Union Hall'de büyük bir gösteri var. Bu gösteri «nitroz oksit» yani güldürücü gaz ile yapılacaktır. Bu gazdan 40 galon temin edilmiştir. Gazı denemek isteyen bütün seyircilere bu olanak verilecektir. Ayrıca güçlü kuvvetli erkekler de angaje edilmiştir. Bu kimseler ön sıralarda oturacak ve gaz teneffüs edeceklerin kendilerini veya başkalarını yaralamalarına engel olacaklardır. Gazın özelliği gazı teneffüs edecek kişinin karakterinin ana çizgileri doğrultusunda şarkı söylemesi, gülmesi, dansetmesi nutuk vermesi veya kavga etmesi şeklinde ortaya çıkar.

Not : Gaz, koklamak üzere sadece çok iyi, ünlü centilmenlere verilecektir. Böylece gösterinin düzeyli geçmesi garanti edilmiş olacaktır. Gazı denemek isteyen hanımefendiler için Mr. Colton Perşembe günü saat 12 - 13 arası parasız özel bir seans düzenleyecektir. Bu seans sadece hanımlara ait olacaktır. Gösteri saat 7 de başlayacaktır. Giriş 25 centtir».

Gösteri. ilanda bildirildiği gibi 10 Aralık 1844 Akşam saat 7 de başladı. Bütün biletler satılmıştı. Seyirciler arasında Hartford'un en ileri gelenlerinden Horace Wells ve eşi de vardı. Horace Wells daha 29 yaşında bir hekim olmasına rağmen aranan ve o zamanlar çok zor olan diş protezleri konusunda tanınmış bir diş hekimi idi. Horace Wells sessiz, ağır başlı ama devamlı keşif için çalışan bir ruha sahipti. 19 yaşında Boston da o zaman pek ilerlemiş olan diş hekimliği öğrenimine başladı. İlerlemiş derken elbet te bugünkü Avrupai koşullarla karşılaştırmamak gerekir. O zaman «öğrenim» denilen, diş hekimi ustalarının yanında pratik bir öğrenim süreci idi. Wells bu öğrenim sürecinin sonunda Connecticut'ta Hartford'da muayenehane açtı. Halktan iyi bir hanımla evlendi. Maddi durumu oldukça düzeldi ve kendisi de öğrenci yetiştirmeye başladı. Bunlar arasında John Mankey Riggs (Aralık 1844'te asistanı idi), keza William T.G. Morton vardı. Morton'la bir zamanlar yeni bir diş protezi imal etmek için bir atölye de açmışlardı. Sonra Morton serbest diş hekimi olarak Boston'da çalışmaya başlamıştı.

10 Aralık'taki gösterinin sonunda Wells'in kafasında uyananlarla Morton'un doğrudan bir ilişkisi yoktu. Ama Morton'la beraber kurdukları atölyenin çalışmaması ve uğraştıkları diş protezinin başarısızlıkla sonuçlanmasının, bu işte dolaylı bir rolü olduğu düşünülebilir. Birlikte yaptıkları çalışma başarı getirmemişti. Çünkü yaptıkları yedek diş çok ağırlı bir ön çalışmayı gerektiriyordu. O zamana kadar yapılan şey, mevcut diş kökü veya diş parçasına yedek dişin yapıştırılmasıydı. Çirkin olan ek yerini de hastalar sineye çekiyordu. Buna karşılık onların yöntemlerinde önce diş kökünü çekmek söz konusu idi.

Başarısızlık; belki de devamlı arayan, bir türlü rahat etmeyen Wells'in kafasında, çok eski bir idealini, yani ameliyat ağrısının giderilmesi düşüncesini yeniden uyandırdı. Belki de bu gizli kalmış özlem sonucunda, Wells o akşam, 10 Aralık 1844 te, birçok insanların göremediğini gördü.

Wells karısının engel olmak istemesine rağmen bizzat podyuma çıktı. Karısı onun adının karalanmasından kaygılanıyordu. Fakat onun bilmeye ve denemeye yönelik olan tutkusu galip geldi. Diğer Hartford'lu hemşehrileriyle birlikte güldürücü gaz teneffüs etti. Gülen, şarkı söyleyen ve zıplayan öteki hemşehrileri arasında, güldürücü gaz «rausch»u\* geçtikten ve oryantasyon kabiliyetini tekrar kazandıktan sonra yerine döndü.

\* «rausch» (Alm.) : Genel anestezinin hafif şekli.

Şimdi artık sahnede olanları salonda seyirci olarak izliyordu. Bu arada tesadüfen bir şeye şahit oldu. Hartford'lu Samuel Cooley gazdan teneffüs etmiş, biraz sonra da sallanmaya şarkı söylemeye ve dansetmeğe başlamış ve bir bankın sert kenarına kaval kemiğini fena vurmuştu. Bacağını bu sert kenara öyle hızlı fırlatmış ve çarpmıştı ki, Wells bu tok sesi duyduğunu sanarak irkilmış ve sanki kendi kaval kemiğini çarpıp yaralamış gibi olmuştu. Wells deneylerinden böyle bir yaralanmanın anormal ağrısını bildiği için beklemişti ki Cooley hemen uyanacak, bağırarak ve bacağını tutacaktı. Fakat hiç te öyle olmadı, Cooley hiçbirşey olmamış gibi dansetmeğe devam etti, şarkılar söyledi ve kahkahalarla güldü.

İşte o zaman, Horace Wells'in beyninde, tıpta ve cerrahide yeni bir çığır açacak bir buluşun filizleri belirdi. Ondan önce güldürücü gaz partilerine katılan ve aynı sahnelere tanık olanların göremediği bu sonucu görmesi, onun kader çizgisi oldu.

Wells sadece ve sadece Cooley'e dikkat ediyor ve uyanması sırasında her adımını izliyordu. Cooley, çarpmadan birkaç dakika sonra sahneyi terketti; gayet keyifle, hiçbir ağrı belirtisi göstermeden sandalyesine yöneldi, oturdu ve keyifle sahnedekileri seyretmeye koyuldu.

Artık Wells yerinde oturamaz olmuştu. Hemen Cooley'in yanına gitti. Aralarında, sonradan tanıklarla kanıtlanan, şu konuşma geçti :

Wells : «Sam, banka çarptığında yaralandın mı?» Cooley şaşkın şaşkın bakarak : «Hangi banka?» diye sordu. «İşte şurdaki Kaval kemiğini onun kenarına çarptın, bacağın yaralanmış olmalı» Cooley «Kaval kemiğimi mi? Ben mi? Eh fena şaka değil hani» Elleriyle pantolonunun paçasına yapışıp yukarı çekti ve donup kaldı. Bacağı kanıyordu; enine, büyükçe bir yara vardı.

Yanlarında oturanlardan birkaçı dikkat kesilip Cooley ve Wells'e döndü. Bunların sonradan verdikleri ifadeye göre Wells hayal alemine dalmış bir halde kalakalmıştı. Bir kere daha mırıldandı : «Sam, hakikaten ağrı duymuyor musun?» Sonra heyecanla yanındaki Hartford'lu David Clark'a döndü. Clark, Wells'in mavi gözlerinde olağan dışı, hemen hemen korkutucu bir pırıltıyla söylediği şu sözlere tanık oldu : «David, şimdi sana bir şey söylemek istiyorum. Zannediyorum ki bir kimse bu gazı teneffüs ederse, o insanda hiçbir ağrı uyandırmadan, dişi çekilebilir veya bir bacağı ampute edilebilir».

Sonradan hanımının da yakındığı gibi, o andan itibaren Wells hiç konuşmaz oldu. Daha gösteri biter bitmez Wells, doğru Colton'a or-

ganizatöre gitti. Ona, ertesi sabah muayenehanesine gelmesini, gelirken de epeyce güldürücü gaz getirmesini rica etti. Buluşunu ona heyecanla ve pervasızca anlatıyordu. Kendini birdenbire tutuşturan bu alevden birazını da Colton'a saldırmıştı. Zaten hareketli olan Colton, güldürücü gazın belki de ağrıyı gerçekten kaldıran etkisini, bir diş çekimi sırasında, biran önce denemesine şahit olma isteği ile tutuştu. Wells hayal içinde hanımını eve bıraktı. Aynı gece asistanı Riggs'i buldu ve durumu anlattı. İkisi de şafak sökünceye kadar oturup tartıştılar ve bazı soruları ortaya koydular. Güldürücü gaz solutulmuş bir hastanın dişini çekmek için hasta bağlanmalı mı, yoksa sıkı sıkıya tutmak yeterli olabilir mi? Ya da büyük miktarlarda gaz solutulursa hastayı tamamen hissiz ve hareketsiz bırakmak mümkün müdür? Gazı soluması sonucu Wells'in deyimi ile «ölü sarhoşluğuna» varmış bir kimse tekrar uyanabilir mi?

Şafak sökerken Wells : «Bu işin tek bir yolu var» dedi. «Benim çürük bir azı dişim var. Ağrı duymaz hale gelinceye veya şuurumu tamamen kaybedinceye kadar Colton bana gaz solutsun. Sonra John, sen dişi çekiver.»

Ertesi sabah tam saat 10'da Weels'in tedavi odasında beş değişik insan toplanmıştı. Wells'ten başka, Riggs, Colton, gaz verirken yardımcı olmak üzere Colton'un kardeşi ve Sam Cooley. Wells tedavi koltuğuna oturdu. Odada sinirli bir sessizlik vardı. Colton güldürücü gaz dolu bir lastik balonun ucunu Weels'in dudakları arasına koyup gazı bırakacak tahta musluğu sağ eline aldı. Sonradan anlattığına göre, Riggs ani bir kararla odanın kapısına gidip onu ardın kadar açtı. Eğer yüksek doz gaz almazı sonucu, Wells çıldırırsa, bu önlem onların odayı kolayca kaçmalarını sağlayacaktı.

Sonra Colton musluğu açtı, bir iki öksürükten sonra Wells derin derin solumağa başladı. Zaten sağlıklı olmayan yüzünün rengi iyice soldu. Daha sonra morumsu bir hal aldı, gözleri değişti, cam gibi ve sabit bir hal aldılar. Ardından da göz kapakları kapandı ve Wells'in başı kuvvetten yoksun geriye düştü. Riggs kerpeteni yakaladı Colton'a işaret ederek gazın musluğunu Wells'ten uzaklaştırdı, Wells'in ağzını açtı, hiçbir dirençle karşılaşmadı. Bütün bu ayrıntılar zihnine çakılıp kalıyordu. Kerpeteni yerleştirdi. Duyduğu sadece kendi kalbinin gümbürtüsüydü. Dişi yakaladı, diş yatağında döndürdü, her an Wells'in bağırmasını ve inlemesini duymayı bekledi. Çünkü bu feryatlar mesleğinin günlük, ayrılmaz parçalarıydılar. Fakat Wells'in hiç sesi çıkmıyordu, hiç hareket etmiyordu. Riggs dişe asıldı. Aynı anda çıkmış

olan kanlı dişi kerpetenin ucunda yukarıya kaldırdı. Wells'te hiç bir hareket, hiçbir direnme yoktu fakat nefes alıyordu.

Riggs etrafındakilere bakındı. Hepsi susuyorlardı. Bir kelime konuşacak halde değillerdi. Sadece Wells'in yüzüne bakakalmışlardı. Riggs hâlâ bilemediği bir korku duymakta idi. Ama Wells'in yüzüne belirli şekilde renk gelmeğe başladı. Derin derin soludu. Kolları ve bacakları hareket etti. Gözlerini açıp başını kaldırdı. Etrafına bakındı. Hâlâ Riggs'in elindeki tuttuğu kerpetenin ucundaki dişi gördü ve şunları söyleyebildi : «Hiçbir şey hissetmedim, sanki bir iğne batırılmış gibi bir duygudan başka hiçbir şey hissetmedim». Ve nihayet diğerleri hala susarken şunu ekledi; «Çağımızın en güzel keşfi».

O günden itibaren Wells tamamen değişti. Hartford'da sadece kendi buluşuyla ilgileniyordu. Karısını ve evini unutmuştu, kendi laboratuvarında yaşıyordu. Azot protoxyde temin edip, her gün kendi üzerinde deniyordu. Gazı soğuk veya sıcak halde soluyor ve sayısız diğer versiyonları sınıyordu. Gösterilerde kullanılan öteki gaz ve buharları da soluyor, özellikle güney illerinde kullanılan kükürt eterini de deniyordu. Fakat bu sonuncu, özellikle solurken, büyük zorluklar çıkarıldığı için pek uygun görünmüyordu ve Wells güldürücü gazda karar kıldı.

Kendi üzerinde deneyip, yüzünün rengi iyice değişip dudakları morarsa bile, ölümün o kadar yakın olmadığına iyice kanaat getirdikten sonradır ki, ilk gazı bir hastasında denedi .

Wells 1845 Ocağına kadar, yani birkaç hafta içinde, 15 kez bu yöntemi kullandı. Tam bir analjezinin\* sağlanamadığı iki vaka dışında, Wells bunların tümünde başarılı oldu. Kısa zamanda ağrısız diş çektiği bütün Hartford'da duyuldu ve muayenehanesine gelenler günden güne artmaya başladı. Fakat Wells'in gönlünde yatan, keşfini bütün dünyaya duyurmaktı. Eğer buluşunu Boston'da Harward Medical School ve Massachussets General Hospital'in temsilcilerine sunabilir ve ağrısız ameliyatın güzel bir düş değil, bir gerçek olduğunu kanıtlayabilirse belki de buluşu Hartford'un dar alanından çıkıp dünyaya yayılabilirdi.

Riggs'in sonradan bildirdiğine göre, Wells Boston'a bir seyahat yapmak için yanıp tutuşuyordu. Boston'daki en yakın tanıdığı, eski öğrencisi olan Morton'du.

Wells dünyayı sarsacak buluşunun bilincini, çocuksu ve güvenli kalbinde taşıyordu. Morton'a açıldı ve her şeyi anlattı. Morton hocasını dinliyordu. Önemli tanıkların sonradan anlattığına göre, belirgin bir

\* ağrı duyusunun kalkması

ilgi de göstermiyordu .Zaten Morton herhangi bir bilimsel merakı olan bir kimse değildi. O biraz serüvenci yapıda genç bir pratisyendi ve hayatın gerçeklerine duygularıyla yaklaşan bir kimseydi.

Zaten Wells'e Jackson'u bulmasını önermesi de bu duygularını gösteriyordu. Çeşitli bilimsel dallarda şöhreti Boston'u aşmış olan Jackson, eğer bu buluş ile ilgilenirse çok şey kazanılırdı. 1805 te Massachussets, Plymouth'da doğmuş olan Jakson, «Harward Medical School» keza «Fransız Sorbonne» ve «Ecole des Mines» öğrencisi olup aynı zamanda Paris'te ve Viyana'da çeşitli Fizik, Kimya ve Jeoloji hocaların öğrencisiydi ve bilimsel ünün zirvesine ulaşmıştı. Jackson çok bilgili ve gururlu bir insandı. Onun bu hali, bilimle uğraşmayanları incitecek biçimde ortaya çıkıyordu. Jackson'un hırsı ve gayreti herkesçe biliniyordu. Bir zamanlar Mors'la aralarında bir çatışma geçmiş ve Mors telgrafın bulunuşunu kendine mal etmek istemişti.

17 Ocak 1845'te Wells'le Morton işte bu kişiye gittiler. Wells inanmış kalbi ve beceriksiz fakat buluşuna hayran kelimeleri ile durumu Jackson'a anlattı. Jackson birkaç cümle ile cevap verdi. Bildirdikleri «ağrı dindirme problemi» üzerinde hazırlanmış bir çalışmadan başka birşey değildi. Jackson insanlığın ağrıyı giderme düşü üzerine yapılan çalışmaları sıraladı. Ardından yüzyıllardan beri denenen ilaçların isimlerini sayıp döktü; Opium, Mandragora, Hint keneviri,... vs. Jackson'un düşüncesi kesindi : Her şey boşuna idi ve gelecekte de bu konudaki çalışmalar boşuna olacaktı. Wells yeniden açıklamak istedikçe Jackson'un ilgisiz kalması sonunda, Wells'in nasıl bir ruhsal şok geçirdiğini tahmin etmek çok güç olmamalıdır. Wells'i Boston'a getiren kendine güven duygusu bu düş kırıklığı sonucu, çok zayıflamış olsa gerektir. Kalbinde tereddüt tohumları, John Collins Warren ve «Massachussets General Hospital»in yolunu tuttu. Wells'in hangi gerekçeyle Warren'le ilişki kurduğunu hâlâ bilmiyorum. Warren de asistanı gibi susmakla yetindi. Morton'un Wells'i ne kadar desteklediğini bilmiyorum. Şu kadarı tanıklarla kanıtlandı ki, Wells'in «demostrasyon»a çıkışında yanında idi, ama sonuç olumsuz çıkınca, Morton hemen hastaneyi terketti.

17 Ocak ile yenilgi günü arasında neler geçtiği, ancak geriye doğru düşünülduğünde tahmin edilebilir. Horace Wells'in ameliyat salonunun kubbesi altında demostrasyona çıkışına John Collins Warren'in gösterdiği şüpheci tutumu, bize bu konuda bir fikir verebilir. Warren'in kibarlığıyla perdelediği aşırı kuşkuculuğu ve çok peşin yargıları



sonucu, Wells hakkında, bu deneme öncesinde ne kadar olumsuz düşündüğü kolayca tahmin edilebilir.

Her durumda, o karar gününde John Collins Warren'in, Horace Wells'i, biz seyircilere feda ettiği söylenebilir. O bilinçaltı soğuk, hesaplı haliyle konuşması sonucu, Wells'te hâlâ biraz kalmış olan kendine güveni de yok eden Warren, onun başarısızlığını hazırlanmış oldu.

## İKİNCİ PERDE

16 Ekim 1846 gününü hiç unutmuyacağım. Zira bu, hayatımda bir karar günü oldu. Tıpkı aşağı yukarı iki yıl önce kızıl saçlı hayalperest Wells'in Hartford'daki düşüş gününe gizemli bir biçimde benziyordu. Sahne aynı sahne, hatta Warren aynı Warren'di. Eski ameliyathane salonu (anfisi) aynı idi. Ama bu gün o sıraları öğrenciler, hekimler ve şehirden gelen diğer misafirler tıkabasa doldurmuştu. Bu arada ben doktoramı vermiştim ama özel bir bağlantım nedeniyle Avrupa'ya bir öğrenci ziyareti yapmak istemiyordum. Babam da zorlamıyordu. Dışardan Boston'daki Dr. Cotting ile anlaşıp ara sıra pratik yapmak istiyordum. Ama asıl neden Boston'da kalmak, Cambridge'deki dersleri dinlemek, yine hastaneyi ziyaret edebilmek idi. Ayrıca çok gelişmiş olan yeni «Harvard Medical School»un 18 Ekimde «Grove street»te yapılacak kutlama gününe de katılmak istiyordum.

15 Ekim'de Cotting, Profesör Harvard'ı ziyaretten dönünce bir haber getirdi. Ertesi gün yapılacak bir yara ameliyatında, ağrısız operasyonu mümkün kılacak bir maddeyi denemesi için bir dişiye izin verilmişti. Doğal olarak hemen içimde tanığı olduğumuz Horace Wells'in hüsrana uğrayan denemesinin anısı belirdi. Diş hekiminin Wells olup olmadığını sorduğum. Cottings yeni ağrı giderici hekimin adını hatırlayamadı, ama Wells olmadığını söyledi.

Cotting ve ben ertesi gün 16 Ekim'de ameliyathanede dolu bir anfi ve beklentili, alaya hazır bir seyirci kitlesi bulduk. Yakınımızda, sonradan bu güne ait önemli tarihi hatıralar yazacak olan Isaac Galope beklemekteydi. Ameliyat günlerinden biriydi ve birçok hasta ameliyat hakkındaki «malûm» görüşleriyle korkudan bembeyaz kesilmiş veya doğal olmayan bir kramp içinde beklemekte idi. «Ameliyat arenası»ında bir sandalyede ilk ameliyat hastası bekliyordu Boston'dan genç, «tüberküloz yapılı» bu kişide Maxillar bezi ve dilin bir kısmını da içine almış bir kitle vardı. Bu hastanın adı «Gilbert Abbot'tu. Yüzü bembeyazdı. Kırmızı ameliyat sandalyesinin yanında Warren'in meslekdaş-

ları, Harward, Dr. Gould, Townsend ve Henry J. Bilgelow durmaktaydı. Warren'in oğlu Mason, ayrıca Dr. Parkmann ve Salem'den Dr. Peirson da oradaydılar. Warren her zamanki gibi dakik, soğukkanlı ve Abbott için hiçbir üzüntü eseri göstermeden planlanan ameliyatta, yanaktaki bu tümörün nasıl çıkarılacağına ilişkin bilgi verdi. Daha sonra iki yıl evvel ne gerçekleşiyse aynı olaylar oldu. Saat tam tamına ondu. «Bu ameliyatta bay Morton'un bulduğu bir ilacı deneyeceğiz. Bay Morton, bu ilacı nefesle içine çeken insanı ,ağrıya karşı duyarsız yapmak iddiasında.» dedi. Önce herhangi bir şey olmadı. Warren başını mağrur bir şekilde sağa sola çevirip sanki birini arıyordu. Bakışları sertleşti. Morton gelmemişti. Aşağı yukarı onbeş dakika bekledik. Sonra aniden Warren'in sesi duyuldu «Morton gelmediğine göre, başka bir yerde meşgul olduğumu sanıyorum» Ben derin bir hayal kırıklığı duydum. Bir tiyatro, bir komedi ümidi kaybolmuştu. Diğer seyircilerin de durumu aynıydı. Fakat tam bu sırada, Abbot ameliyat sandelyesine alınırken alışılmamış bir hızla dış kapı açıldı. Bütün başlar kapıya çevrildi. Orada soluk soluğa terlemiş, telaşlı, orta boylu ve kuvvetli ,30 yaşlarında ince yüzlü, keskin hatlı ve yüzü kırmızı mor olmuş, koyu saçlı bir genç vardı. Ameliyat masasına bakıyordu. Bakışları bana çok keskin ve delici geldi. Sol elinde çocuk başı büyüklüğünde bir cam küre tutuyordu. Bu küreye iki cam boru eklenmişti. Onun arkasında yine soluk soluğa ve yüzü korkuyla gerilmiş bir adam daha vardı. Warren başını yana çevirerek : «Buyurun, hasta hazır» dedi. Morton arenaya girdi. Gecikmesi için kısaca ve sıkılmadan özür diledi. Alet ustasına, aleti için bir değişiklik yaptırmıştı, o da bu işi zamanında bitirememişti. Korkulu gözlerle kendisine bakmakta olan Abbot'a yaklaştı. Onun güvenini kazanmak istiyordu. Kendine eşlik eden kişiye dönerek : «Bu adam benim yaptığım solüsyonu soludu. Onun başarılı sonucunu size anlatabilir». dedi. Adam utangaç ve tedirgin etrafına baktı, ama söyleneni başıyla onayladı. Morton tekrar Abbot'a dönerek, «Korkuyor musunuz» diye sordu. Abbot, kendini zorlayarak, «Hayır» diye cevap verdi. Morton'a güvendiğini ve o'nun dediklerini yapacağını söyledi. Morton «Lütfen aletin şu borusunu ağzınıza alın» diyerek cam balonu Abbot'un yüzü seviyesine kaldırdı «solumaya başlayın. Evet şimdi öksürüyorsunuz ama birazdan geçecek. Derin derin defes alın» dedi.

Her sözcük bana kırmızı saçlı Wells'i hatırlatıyordu. Morton'un hastaya eter buharını Wells'in yaptığından çok daha uzun bir süre verdiği hiç dikkatimi çekmedi. Abbot, acaip künt bir ses çıkardı. Anlamsız bir iki şey söylerken aletin borusu da ağzından çıktı. Alt du-

dağı aşağı sarkmıştı. Baş, yatırılmış olan ameliyat sandalyesinde yana düştü. Gözleri kapandı. Fakat bu işin olacağına; «imkansızın mümkün olabileceğine», bu gösterinin başarıyla sonuçlanabileceğine ilişkin içimde hiçbir düşünce canlanmamıştı. Alay etmeye hazır halde bekliyordum. Morton cam küreyi aldı, doğruldu. Başlangıçta Warren'in ona söylediği sözcükleri tekrarlayarak «Hastanız hazır Bay Warren» dedi. Warren ses çıkarmadan Abbot'un üstüne eğildi, gömleğinin manşetlerini geriye kıvrırdı. Bıçağı aldı. Hemen şimşek gibi bir hızla ilk kesiyi yaptı. Salonda tam bir ölüm sessizliği vardı. Ağrının en küçük reaksiyonu, hafif bir inleme, iç çekme bile duyulabilirdi. Fakat hasta hiçbir tepki vermiyordu, direnç göstermiyordu. Warren, ilk kez yüzünde bir hayret ifadesi ile hastaya eğilip ona yaklaştı. Sonra ikinci ve üçüncü defa derin kesilerini yaptı. Fakat Abbot'un gevşek ve sallanmış dudaklarından hiçbir ses çıkmadı. Warren tümörü enükle ederek çıkardı. Hâlâ hiçbir ses seda yoktu : Hiç...! Warren son doku bağlantılarını da ayırdı, bir dikiş koydu ve kanı dindirmek için diğer tamponları yaraya bastırdı. Yine bir şey yoktu. Sadece sessizlik, her yerde sessizlik, hakimdi.

Warren, bıçağı halâ elinde, doğruldu. Yüzü her zamankinden daha solgundu. Dudaklarındaki alaycı gülümseme kaybolmuştu. Gözleri inanılmaz bir mucizenin parıltısı ile dolmuş gibi görülüyordu. Nihayet konuşabildi : «Bu bir şarlatanlık değil» Ve birdenbire kırışık, kurumuş gibi görünen yanaklarına nemli bir parlaklık geldi. Warren; sert, itici her türlü duygunun gösterilmesine düşman olan Warren. Şimdi gözlerinde yaşlar belirmişti.

Bizim için değişmez, yokedilemez bazı sahneleri belligimizde saklarız. Benim yaşantılarım arasında böyle yokedilemez bir tablo, böyle sert, uzun yıllar eski cerrahi uygulamalarından doğan, insan ızdırabının sarsıp değiştiremediği Warren'in yanaklarındaki yaşlar oldu. Yaşların akışı ancak saniyeler sürdü. Yaşlarını hakimâne bir eda ile sildi ve Abbot dışarı çıkarılıp, yine bir hasta ameliyat sandalyesine alınincaya kadar bütün duygularını dışarıdan belli olmayacak biçimde gömebildi.

Bu yeni hastanın belkemiğinde açıklanamayan bir rahatsızlığı vardı. O günlerde bu gibi rahatsızlıklarda bilinen tedavi, omurga boyunca kızgın demirle dağlamak idi. Bu dağlama derin yanık yaraları bırakıyor ve çoğunlukla da etkili olmuyordu. Tabii eğer dağlamanın verdiği bu çok şiddetli ağrıyı bertaraf edebilirse, Morton'un ilacı için, bundan daha iyi bir sınav olamazdı. Kıpırmızı olmuş demir, hastanın

ense ve sırt kaslarında cazırdayarak izler bırakırken Morton'un ilacı bir kez daha zafer kazanmıştı. Hasta bu korkunç işkenceye susarak ve hiçbir ağrı belirtisi göstermeyerek dayanmıştı.

Warren, kendine hakim oldu ama buna karşın gözyaşlarını görmüştük. Bu güne kadar benim için o 16 Ekim öğleden öncesi gerçekten dünyayı sarsan anlamı için en büyük sembol, bu kişinin az ve hemen dinen gözyaşları olmuştu.

Bu öğleden önceki olaylar birkaç «enstantane» olarak kaldı. İçimizden hiçbiri akıl almaz bu buluşu çok fazla düşünmedik. Morton'un sihirli ilacının da uzun zamandanberi bilinen, güldürücü gaz gibi eğlencelerde kullanılan, fakat akciğer hastalıklarında da kullanılmakta olan kimyevi bir madde yani kükürt eteri olduğuna ilişkin bir bilgi de verilmedi. Bunu ancak ertesini günlerde öğrendik. Fakat olayın tanıklarından hiçbiri gözümüzün önünde cereyan eden olayın dünyayı bir alev gibi saracağını, bütün cerrahi düşünce ve uygulamalarını yıkaacağını ve yeni bir gelişme yolunun açılacağını tahmin bile edemedi. Bütün dertlerin en korkuncu olan ağrı, cerrahların çalışmalarını yüzyıllardan beri tam bu güne kadar daraltmış olan ağrı, giderilmiş ortadan kaldırılmıştı. Yeni bir dönem kapılarını açmalıydı. Geniş, çok geniş, bizim ve bizden evvel sayısız kuşağın hayal bile edemediği olanaklarla yani bir dönem.

### Londra ve Edinburgh

Londrada ilk ziyaretim Liston'a oldu. Kalın sesiyle bana «Ne zamandan beri Londra'dasınız genç dostum?» diye sordu. «Dört gündenbergi» diye cevap verdim. «Boston'dan gelişimiz çok zor oldu, yirmi iki gün deniz üstünde kaldık».

«Ve bana yazdığınız gibi her şeyi yüz üstü bırakıp sadece bu yankilerin eter buharı ile yaptıkları oyunun İngiltere'yi nasıl fethettiğini görmeğe mi geldiniz?» «Evet, aynen yazdığım gibi».

Liston o günlerde sadece Londra'daki «University College'de tanınmış bir klinik cerrahi profesörü değil, aynı zamanda İngiltere ve İskoçya cerrahları arasında en mütecaviz, en kaba, en kibirli ve güçlü en yüksek olanı idi. Bana «Babanızın parası bende olsun isterdim» dedi ve ekledi : «Bu dalavereye bütün ciddiyetinizle inanıyor musunuz?»

Onu herhangi bir ameliyatta görmeden bile insan tahmin edebilirdi ki iki eliyle bir damarı bağladığı bir anda bıçağı ağzında tutar, veya Edinburg'un en usta kasabı, kesilen hayvanı parçalara ayırırken dikkatle izlerdi. Rakibi olan kendinden daha genç ve hiç de ondan geri kalmayan bir üne sahip İskoç Syme'ile nasıl mücadele ettiği de tahmin edilebilirdi. Edinburg'lu görgü tanıklarının bildirdiğine göre Liston, bir maymun kafatası ile Syme'nin başı arasındaki benzerliği öğrencilere göstermek için bir gün elinde bir maymunun kafatası ile Syme'nin dersine girmişti. Bu rakibiyle kıyasıya çarpışmıştı ama Edinburg'daki Cerrahi Kürsüsü için yapılan son mücadeleden yenik çıkmıştı. O da 1835 te şöhret yolunu izlemiş, Londra'lıların cerrahlara olan hayranlığının büyük bir kısmını kendine toplamak için Londra'ya gelmişti.

Yüzümdeki korku ifadesini farkedince «Evet delikanlı cevap verin» demişti. Bütün cesaretimi toplayarak : «Efendim, bu durum bir inanma meselesi değildir. Boston'daki tüm hekimlerin kabul ettiği bir gerçektir. Ben size Boston'da 18 Ekim'de Dr. Bigelow'un Bostoner Medical and Surgical Journal'de yayınladığı, eterle ağrı giderilmesine dair orijinal bildiriye göndermiştim. Bigelow bizim en değerli hekimlerimizdendir ve Avrupa'da yetişmiş bir doktordur». Ben konuşurken yüzü yavaş yavaş değişmişti. Birkaç gün önce gelseydiniz veya bu sabah bana gelmiş olsaydınız bu eter hikayesi hakkında bana ilk haberi veren kişi olurdu. Sizin hiçbir kelimenize inanmazdım. Fakat Dr. Bigelow'un bildirisini de gözardı edemezdim. Fakat durum birkaç saatten beri değişti. Londra'ya Boston'dan yazılmış bir mektup geldi. Mektubu yazan, bildirisini bana göndermiş olduğunuz Dr. Bigelow'un babası Dr. Jakob Bigelow. Fakat mektup bana değil de Bigelow'un uzun zamandan beri dostu olduğu anlaşılan Gower sokağındaki Dr. Francis Boot'a gönderilmiş. Fakat Boot bu mektubun kendisine değil de bana gönderilmiş olacağını hemen anlamış ve sizin bana gönderdiğiniz Dr. Henry Bigelow'un bildirisinin aynısını da ekleyerek bir saat önce bana ilettiler. Yani bu dünyayı sarsacak gibi görülen yeniliği bana ilk bildiren olabilmek için bir saat geç kaldınız.»

Liston bana birkaç kâğıt uzattı. Bunlar Dr. Henry Bigelow'un «Boston Daily Advertiser» de yayınlanan orijinal bildirisinin bir kopyası ve Dr. Jakob Bigelow'un Dr. Francis Boot'a gönderdiği mektuptu.

Bigelow'un, Boot'a yolladığı mektup şöyleydi :

«Boston 28 Ekim 1846

Sevgili dostum Boot

Size, kısa süre önce burada uygulanan ve çağımızın en önemli buluşu olmaya aday yeni ağrı dindirici bir yönteme ilişkin bir yayın gönderiyorum. Bu yöntem birçok hastaları cerrahi girişimler sırasında ve diğer hastalıklarda ağrıya karşı duyarsız yaptı. Ekstremiteler ve memeler ampute edildi, arterler dikildi, urlar çıkarıldı, birkaç yüz diş çekildi ve hastalar tarafından hiçbir ağrı duyulmadı. Buluşun sahibi kentimizden diş hekimi Doktor Morton, yöntemin aslı da bilinç kaybolumcaya kadar eter buharı solumak. Size «Boston Daily Advertiser» de yayınlanan bu konuya ait oğlum Henry'in bir yazısını gönderiyorum. Buluşuna dair...» ilginç olsa bile gerçek şu ki, eter anestezisinin buluşunun ilk bildirisinin Londra'ya ve Liston'a ulaşması böylece az çok özel bir mektupla oldu. Mektubu biraz şaşkın, fakat Liston'a bildirdiklerinin hepsini doğruladığı için rahatlamış bir biçimde geri verdim.

Liston : «Burada bir şey daha var» diyerek bana ikinci bir kâğıt uzattı. Bu Liston'a yazılmış ve Boot tarafından imzalanmış bir mektuptu. Boot, Boston'dan yazılmış mektubun içeriğinin kendi eline nasıl geçtiğini yazıyordu. Daha sonra bu korkunç buluşun cerrahi için önemi dolayısıyla hemen aklına Liston'un geldiğini yazıyordu. Fakat hemen hemen inanılmaz olan bu haberi doğrulamadan, Liston'a iletmeyi göze alamadığını bildiriyordu. Bundan dolayı bu sabah diş hekimi James Robinson'u çağırılmış, o gelince de bir hastaya eter solutmuşlardı ve bundan sonra da Robinson bu hastanın bir dişini ağrısız olarak çekmişti. Bu deneme, Boston'daki korkunç buluşu Liston'a ulaştırmak cesaretini vermişti.

Liston «Her şeye karşın yalnız kendi gözlerimle gördüklerime inanırım. Ziyaretiniz için size çok teşekkür ederim genç dostum, hoşçakalın» diye aniden vedalaşınca o kadar şaşırđım ki bir kelime dahi söyleyemedim. Fakat bu soğuk vedalaşmayı biraz ılımlı hale getirmek için Liston sözlerini «Size haber veririm» diye bitirdi.

21 Aralık 1846 Pazartesi çok soğuk bir gündü, fakat amfiteatr'ın banklarına sıkışmış birçok hekimin ve öğrencinin, soğuşu duyduklarını hiç sanmıyorum. Sabahın erken saatlerinden beri Liston'un alışılmamış bir deneme yapmayı düşündüğü dilden dile söyleniyordu. Öğrencilerin arasına karıştığında ben de dedikoduları duydum. Kimi sihirli bir Amerikan ilacından, kimi bir Amerikan düzenbaşlığında bahsediyordu.

Bütün bu olanlar bana «Massachussets General Hospital»in tribünlerinden karar saatini bekleyişimi hatırlattı. Saat bire doğru tribünler aşırı şekilde dolmuştu. Bu anda ameliyat arenasına iki kişi girdi. Biri cam kabı taşıyordu. Bu cam kaba bir hortum eklenmişti, hortumun sonuna solunum yolları hastalıklarında kullanılan bir inhalasyon borusu takılmıştı. Bu alet ancak bir «eter inhalatörü» olabilirdi. Yanımdaki yaşlıca bir hekime bu iki kişinin kim olduğunu fısıldayarak sordum. Bu hekim benim bilgisizliğime çok şaşarak yüzüme baktı, sonra konuşmamdan Amerikalı olduğumu anlayınca izah etti : «Genci William Squire, eczacının yeğeni, Yaşlısı William Cadge, Profesör Liston'un asistanı» dedi. Tam bu arada Cadge yüzünü tribünlere döndü. Biraz da heyecanla onbeş dakika sonra Profesör Listonun, Amerikalıların yeni bulduğu ve insanları ağrıya duyarsız yapan yöntemi ilk kez burada deneyeceğini bildirdi. Eğer bu bir «dalavere» ise gülcceek bir şeyler çıkacağını, ama eğer etkili ise bunun tanıklığını yapacak Avrupada ilk kişiler olacağımızı söyledi. Bay William Squire'nin de pazar günü bir alet yaptığını ve bu aletle eter buharının zahmetsizce hastaya solutulacağını da ekledi. Gerilim dolu bir sessizlik içinde bekliyorduk. Nihayet saat 2.15 te kapı açıldı ve Liston iri cüsesiyle içeri girdi. Onunla beraber iki kişi daha gelmişti. Sonradan öğrendiğime göre, bunlar hastane cerrahı Ransome ve pansumancı Palmer'miş. Liston ameliyat masasına yaklaştı, gayet soğuk ve ciddi bir şekilde «Bay Squire hazır mısınız?» diye sordu. Squire ses çıkarmadan başını salladı. Daha sonra Ransom'a döndü. Ransom bir sandalye üzerine bıçak, testere, arter pensleri gibi aletleri dizmekte idi. Ceketinin iliginden yeni mumlanmış birkaç ligatür ipliği çekti «Tamam mı bay Ransome»? «Evet Efendim» «Öyleyse şimdi insanları duyarsız yapan Yankee taktiğini deneyelim».

Bakıcılar hastayı taşıyarak ameliyat masasına yatırdılar. Sonradan öğrendiğime göre hasta Frederick Churchill isimli bir uşakmış. Churchill solgun, zayıflamış ve ateşten dolayı perişan bir haldeydi. Bir düşme sonucunda sol kaval kemiğini yaralamıştı. Yaralanma yerinde deri altında bir tümör oluşunca «University College Hospital»a gönderilmişti. Daha sonra Liston kaval kemiğini açmış ve tümörü çıkarmıştı. Fakat bundan sonra o zaman neredeyse «kural» durum gelişmişti. Listonun elleri ve aletler «cerahat yapıcı elemanları» işe karıştırmıştı. Yara cerahatlenmiş ve ancak bütün bacağının amputasyonu ile Churchill'in hayatının kurtarılabilceği belli olmuştu.

Liston bistürisini eline alarak Squire'ye bir işaret verdi. Squire inhalasyon aletiyle hastaya yaklaştı, korkudan ağlamakta olan hastanın

ağızına aletin ağızlığını soktu ve burnunu da bir mandalla kapattı. Sonra hastaya nefes almasını emretti. Churehill bu emri yerine getirmeğe çalıştı ama bir öksürük nöbeti ile ağızlık ağzından fırladı. Arkamda şimdiden alaylı bir iki ses duydum. Squire'nin yüzü soğuga rağmen terle kaplanmıştı.

Churchill yeniden solumağa başladı. Yine öksürmeğe başladı ama ağızlığı ağzında tutmağa devam etti, çünkü Squire ağızlığı dudaklarının arasında itip tutmakta idi. Hasta bir defa daha hortumdan kurtulmayı denedi, fakat hemen bütün direnci aniden kesildi. Sanki yıldırım çarpmış gibi başı yana düştü, gövdesi gevşedi, sessizlik hakim oldu. Bu sessizlikte Squire «zannediyorum zamanıdır» diye söylendi. Liston : «Arteri tuttunuz Mr. Cadge» dedikten sonra bize döndü. «Baylar şimdi saate bakıp zamanını ölçünüz» Hekim ve öğrencilerin Liston'un amputasyon için geçirecek zamanını hesaplamak için saatlerini çıkardıklarını gördüm. Liston bıçağını öne doğru uzattı, bıçak bacağı fırdolayı döndü. Önce üst, sonra alt flebi şimşek gibi bir hızla kesti. Pansumancı testereyi verdi, testere beş-altı gitti geldi. Ransome testere tozu içindeki bacağı masanın yanına fırlattı. Squire «28 saniye» diye fısıldadı. Liston, yüzünde şursuzca bir ifadeyle doğruldu. Çıt çıkarmıyordu. Bakışları bizim sıralarımız üzerinde dolaştı. Sonra büyük bir hayret ifadesiyle Churchill'in yüzüne bakakaldı. Hastadan hiç ses çıkmıyordu. Ancak Liston sargıyı bitirip, ellerini aşağı sarkıttıktan sonradır ki, Churchill kimildamağa başladı. Solugun dudaklarını oynattı ve gözlerini açtı. «Amputasyona izin veremem, dayanamam ölürüm» diyordu.

Liston susarak ona baktı. Yardımcılarına işaret etti. Biri kesik bacağı yerden kaldırdı. Churehill inanmaz bir halde gözlerini kapadı Liston doğrulup sıralara baktı. Bakışlarında hiç bir şüphe yoktu :

«Bu Yankee taktiği bütün mesmerizmin canına okudu».\*

Robert Liston'un 21 Aralık 1846 da eter anestezisi altında yaptığı bacak amputasyonu, Avrupa'da yapılmış ilk ağrısız ameliyat oldu. Bu olay Eter anestezisinin zafer yollarını İngiltere'ye Almanya'ya, Avusturya'ya, İsviçre'ye İtalya'ya ve Rusya'ya açtı. Bu zafer katarı o kadar hızlı gitti ki, onu istasyon istasyon izlemek arzum sonuçsuz kaldı. Henüz 1847 Ocak ayı bitmeden cerrahi uygulanan bütün ülkelerde eter anestezisi altında ağrısız ameliyatlar yapılır olmuştu. Ocak sonunda İngiltere'den Avrupa'ya geçerken hiç olmazsa bu zafer katarının iz-

\* Mesmerizm : Hayvansal manyetizmi öğreten etkinlik, hipnoz.



lerini gözden kaybetmemek için çaba harcamaktaydım. Bir yıl boyunca, Avrupa'da Eter'in yolunu açan her öncüyü, Malgaigne'den Heyfeldes'e kadar, Magendie'den Schuh'a kadar hepsini ziyaret ettim.

23 Ocak 1847 de Lonra'yı terketmek ve Bologne'ye gitmek için her şeyim hazırды. Bir gün önce, 22 Ocakta otelde şöminenin önünde, adını şimdi unuttuğum bir Londra gazetesini okurken, gözüme Edinburg'lu bir muhabirin yazdığı «Ağrısız bir doğum» başlığını taşıyan bir yazı ilişti. Birkaç satırdan sonra iyice meraklandım. Yazı şöyle sürüyordu : «Edinburgh'ta Doğum Profesörü olarak ün yapmış Dr. James Young Simpson, 19 Ocakta çok ağır doğum sancıları çeken bir hemşehrimize ağrısız bir doğum yaptırttı. Haber verildiğine göre bu, dünya tarihinde bugüne kadar bilinmeyen ilk ağrısız doğum olmuştur. Profesör Simpson'un ağrıya karşı büyük bir buluş olarak ortaya çıkan eteri, bu işte kullanmaya karar verişinde bu yöntem doğum alanına da aktarılmıştır. Profesör Simpson eter'in ağrısız doğum için henüz ideal bir ilaç olmadığını fakat herhalde bilinen sayısız kimyevi gaz buharlarının arasından ağrısız doğum için kullanılacak ideal bir tanesinin yakın gelecekte bulunacağını da sözlerine eklemiştir».

Gazeteyi bir kenara bıraktım ve aynı anda Fransa'ya yapacağım geziyi erteleyip Edinburgh'ya gitmeye ve Simpson'u bulmaya karar verdim.

23 Ocak sabahı Edinburg yolunu tutmuştum bile. Ayın 25'inde kalmakta olduğum otelden Simpson'a bir mektup yazdım ve beni kabul etmesi için ricada bulundum. Aynı gün bana cevap verdi ve ben 26 Ocak öğleden sonra ilk kez Simpson'un ailesiyle birlikte oturduğu Queen caddesi 52 numaradaki büyük ve köşeli evine gittim. O zamanlar 36 yaşındaki Simpson'un evi çeşitli hastalıklardan yakınan çok farklı ülkelerden hanımların şifa bulmak için geldikleri bir yer olmuştı. Oysa bugünkü bilgilerle karşılaştığımızda aldığı sonuçlar oldukça şüpheliydi. O zamanlar dünyaya yayılmış hastalık, ağrı ve tıbbi çaresizlik denizinde «Yarı tanrı hekim» büyük bir anlam taşıyordu.

Odaya girdiğimde yazı masasının yanında ayakta durmaktaydı. Orta boydan bile kısa, fakat alışılmamış derecede enli ve şişmandı. Ancak ağır ve yağlı vücudunun üzerinde dikkat çekici bir baş oturmuştu. İri, yüksek geniş alınlı, uçuşan saçlı, açık parıltılı gözlü bir baş. Şişmanların rahatlığını ve hareketliliğini simgeleyen bir adamın başı.

Parlayan bir ruhun yorulmak bilmezliği, hatta bazen yalınayak fırcıncı çıraklığından profesörlüğe - çalışarak hatta kavga vererek - yükselen bir insanda görülecek, affetmez, kavgacılığı simgeleyen bir baş.

Herhalde buluşunun o kadar etkisinde kalmıştı ki, herhangi bir girişe gerek duymadan konuya girdi. Sonradan öğrendiğime göre, öğrenciliğinde Liston'un Edinburgh'ta kanserli bir memesini ampute ettiği bir hanımın korkunç haykırışlarını duymamak için, Simpson salsondan kaçmıştı. Hekimlikten başka bir mesleğe yönelmeyi bile düşünmüştü, ama daha sonra bu korkuyu da yenmesini bilmişti. Fakat bu duyarlılığından, asla tamamen kurtulamadı. Cerrahi müdahalelerde kurbanın haykırışlarından o kadar etkilenirdi ki yıllarca ağrıyı hafifletmek için her şeyi denemişti (Mesmer'in hipnozunu bile.) İşte bu yüzden ki eter anestezisinin bulunma haberi onda «kesin bir çözüml» etkisi uyandırdı.

Konuşmasını şöyle sürdürdü : «Evet bu ilk ağrısız doğum idi. Bundan önceki binlerce doğumda bunu hep arzulamıştım. Eterin doğum sırasında kullanılması düşüncesi basit bir aşamaydı. Zor olan, 19 Ocaca kadar kimsenin eterin sadece doğum ağrılarını mı keseceğini yoksa doğumun itici gücü olan kasılmaları da mı ortadan kaldıracağını söyleyememesiydi. Bunun için öyle bir vaka seçtim ki, en kuvvetli doğum ağrıları bile durumunu değiştiremezdi. Yani ağrılar eterle ortadan kaldırılrsa bile, bir felaket olmayacaktı. Fakat böylece ben eterin etkisi hakkında çok net bir görüşe sahip olacaktım.» Sözüml keserek : «Bir çay ister miydiniz?» derken sandalyesini sağa sola döndürüyordu. «Jessie bize romlu çay getirir» dedi ve neşeyle güldü : «Jessie benim karımdır».

Bir zil işareti verdikten sonra bana dönerek «yeniden vakamıza dönersek, bizim pratisyen doktorlardan Dr. Figg doğuştan dar pelvisi olan bir vaka için, ayın 19'unda öğleden sonra beşte beni aradı. Figg oldukça şaşkınlı. Hastanın ikinci hamileliği idi. İlk doğum çok zor olmuştu. Doğum ağrıları bir pazartesi gününden perşembe gününe kadar sürmüştü. Nihayet Dr. Figg hiç olmazsa annenin hayatını kurtarmak için uzun bir pensle çocuğun kafatasını ezerek ölü bir cenin doğurtmuş ve iş ancak böyle sonuçlanabilmişti ve O zaman Figg ikinci bir kere hamile kalmaması için hastayı uyarmıştı. Fakat hasta onu dinlememiş, ikinci kere hamile kalınca da Dr. Figg'e haber vermemişti. Ayın 19'unda ancak hasta saatlerce ağrı çektikten sonra Figg'i çağırılmışlardı. Öğleden sonra saat beşte de ben ve Dr. Keith gittik. Çocuğun çok iri olan başı doğum yolunu bloke etmişti ve kesinlikle ilerlemiyor-

du. Normal bir doğum olamayacağını anladım. En iyi ihtimalle belki bir versiyon çocuğu kurtarabilirdi. Buna rağmen akşam dokuza kadar daha bekledik. Zaten haftalardan beri doğum ağrılarında eterle anestezi yapma düşüncesi kafamdaydı. Kadının feryatlarını duydukça bu istek kafamda iyice belirginleşti. Nasıl olsa normal bir doğum umudu yoktu. O halde, buraya eter'le ilk denememi yapabileceğim bir vaka söz konusuydu. Anneyi zarara uğratmadan kaderini kolaylaştırmış olacaktım, aynı zamanda da eter'in doğum üzerinde nasıl etki yapacağı sorusuna cevap bulmuş olacaktım. Saat dokuzda çocuğun başı hâlâ bir santimetre ilerlememişti, etere sarıldım. Hasta kısa bir süre sonra tam sakinleşti, çığlıkları sustu. Solunum oldukça rahatlamıştı. Bu sırada ben rahmin hareketlerine dikkat ediyordum. Fakat birkaç dakika sonra rahat bir nefes aldım. Eter ağrıyı uyuşturmuştu, fakat rahmin kasılmaları üzerine en ufak bir etki yapmamıştı. Artık sorun çözüme ulaşmıştı. Çocuğun çevrilmesi ve onu izleyen diğer uğraşlar yirmi dakikalık bir iş olmuştu. Bu sürede de zaman zaman eter vermiştik. Ne yazık ki bebek o kadar perişan olmuştu ki, birkaç defa soluduktan sonra öldü. Fakat ondan sonra eteri tamamen normal iki doğumda daha kullandım ve eter yine kendini kanıtladı : Eter ağrıyı kaldırıyor, doğum ağrısını yok ediyor ve fakat kontraksiyonların normal gidişini bozmuyordu. Ağrısız doğumun anahtarı artık elimizde» Böylece hızlı konuşmasını keserek : «Ha Jessie bak, Yankee ülkesinden bilime susamış genç dostuma bak» diyerek sonradan arkadaşlarından sıkça duyacağım fiyakalı haileyle ayağa kalktı. Karısı «Rahatsız olmayın, ben size sadece çay getirmek için geldim» Simpson «Sen asla rahatsız etmiyorsun. Ben sadece ağrısız doğumdan bahsediyordum» Tekrar bana döndü : «Eter'in benim hoşuma gitmeyen bir-iki kusuru var. Öncelikle çok büyük miktarlarda kullanmak gerekir. Akciğeri tahriş ettiğinden uyanırken kuvvetli öksürüklere sebep oluyor. Bu, doğum sonrası için iyi değil. Ben daha iyisini arama yolundayım».

«Bana öyle hayranlıkla bakmayın. Niçin biz de İskoçya'da birşey keşfetmeyelim? Bazı buhar veya gazların, ağrıyı kaldırdığı ilkesi bulundu. Fakat eterden başka ona yakın sayısız pekçok maddeler var. Bulabildiklerimle denemeler yapacağım. Ta ki doğum sırasında eter'in hatalarını yapmayan bir madde buluncaya kadar».

Bu sırada Jessie Simpson hınzırca neşeli gözlerle bana bakmakta idi. Bana «Bu dinlediklerinizden sonra akşamları bizde neler olup bittiğini tahmin edebiliyor musunuz? Bütün aile kimyasal buharlar so-luyor ve uyuşmuş olarak yığılıp kalmayı bekliyor» dedi. Bir kapıyı aç-

rak «Şuraya bakın, Burası bizim yemek odamız, şu anda solunum laboratuvarımız olarak kullanıyoruz. Jammie bu daha ne kadar sürecek?»

Simpson «Eğer şansımız varsa yarına kadar. Yoksa daha iyi bir şey buluncaya kadar devam edecek» diye cevapladı.

Bayan Simpson çay sundu ve beni sanki aileden biriymişim gibi aile çemberi içine soktu.

Daha 9 ay olmadan, 4 Kasım 1847 de Simpson'un rüyası gerçekleşti. O akşam «Kloroform»un ağrı giderici etkisini buldu. Buna ilişkin ilk haber bana Berlin'de ulaştı. Ayrıntılarını ancak bu buluş, kloroform dostları ile düşmanları arasında şiddetli bir savaşa sebep olunca, on hafta sonra öğrenebildim. Ocak 1848 başında ikinci defa Edinburg'ya gittim. İkinci kez Queen caddesi 52 numaralı evin kapısında idim. Akşamdı. Simpson beni yemek odasında karşıladı. Çevresinde hanımı ve sonraları ünlü birer hekim olacak olan asistan George Keith ve genç asistanı Matthews Duncan vardı. Hepsi yarı yuvarlak bir masada, az ışıklı bir tavan lambasının ışığında oturmaktaydılar. Simpson geniş gövdesiyle sobanın yanındaki bir koltuktaydı. Ben içeri alındığımda yüzünde geniş bir gülümseme belirdi. Dışarıda kloroform hakkında yapılan kavganın gümbürtüsünden etkilenmemişe benziyordu. «Hele bakın. Bu, benim bir yıl önce eteri alt edecek bir şey bulacağımı kesinlikle söylediğim genç Amerikalı değil mi? Biz de tam bu konu üzerinde idik» diye devam etti. «İşte notlarım burada. Büyük Britanya'da bulunabilecek bütün buharları ve gazları hemen hemen bir yıl boyunca denedik. Bunların birkaçı kötü, hatta çok kötü sonuç verdi. Aylarca hiçbir sonuç alamadık. Herhangibir analjezik etki yerine olsa olsa zehirlenme belirtileri görüyorduk». Simpson tek söz sahibi olmağa alışmış bir tavırla sürdürdü : «Görüyor musunuz? Kimyasal zehir mutfağından sanırım her şeyi denedik. Ta ki geçen sonbahar benim memleketim olan Linlithgowshire'den geçen bir gezide bilmediğim bir maddenin adını rastlantıyla duyana kadar. Adı «Kloroform»du ve sonradan öğrendiğime göre bunu vatandaşınız Samuel Guthrie 1813'te Sacket Harbor'da özel bir laboratuvarında keşfetmişti. Tekrar Edinburgh'a dönünce en iyi kimyasal fabrikamız olan Duncan, Flockhard Co»ya Kalsiyum klorür ve alkolden bir porsiyon kloroform yapmasını söyledim. «Masanın üzerinde duran küçük bir şişeyi aldı. «Bir defa koklayın» diye bana şişeyi uzattı «Herhalde bu

arada yeteri kadar eter kokladınız. Eğer iğrenç kokulu olduğunu söylersem, çok mu ileri gitmiş olurum? Fakat bir kez de buna bakın. Koklayın lütfen. Sevimli bir kokusu var».

Ben şişedeki berrak çözeltiliye baktım ve dikkatle kokladım. Bundan sonra on yıllar boyunca dünyanın birçok ameliyathanelerinin yolunda bana eşlik edecek olan kloroformun kokusunu ilk defa alıyordum. Bana öyle geldi ki, tatlı meyvelerin kokusuna benziyordu.

Simpson devamla : «On gün sonra buluşu Tıbbi-Cerrahi topluluğa sunduğumda ve ilk denemelerimi bildirdiğimde kloroformu elli vaka da başarıyla kullanmıştım. Herhalde düşündüğümde de daha iyi sonuçlarla. O gün de söyleyebilirdim, ama bugün kesinlikle emin olarak söylüyorum : Eter dönemini bitirmiştir». Bana ölçülü bir zerafetle bakarak «yine de, kloroform'un bir İskoç buluşu değil de bir Amerikan buluşu olduğundan dolayı avunabilirsiniz. Bardağınızı kaldırım içelim Bay Hartmann. Sackett Harbor'lu Samuel Guthrie'nin şerefine içelim. Umalım ki hâlâ yaşıyordur ve buluşunun sonuçlarını görmüştür. Yaşasın Samuel Guthrie» Bardağını yere korken gülümsemesine mağrur bir tavır yerleştirdi ve devamla «Ailesi İskoçyalı olan Guthrie'nin şerefine» dedi.

Birkaç saat sonra çöken gece, gerçek bir Edinburgh Ocak ayı gecesi idi. Dostluktan uzak ve soğuk. Simpson'un evinin kapısının önündeki sokak lambası yorgun bir ışık vermekteydi. Keith ve Duncan da benimle birlikte kalkmışlardı. Keith vedalaşıp ayrıldı. Duncan, evi benim gideceğim yönde olduğu için bir süre daha bana eşlik etti. Giderken «Hemen hemen komik bir öykü, şu eter anestezisi değil mi? Herhalde ağrı gidermenin keşfinde tek neş'eli öykü olarak görülüyor» dedi. Onun bu sözlerine itiraz etmeliydim. Wells'in güldürücü gazı bulması da tiyatroya kahkahalar arasında olmamış mıydı? Fakat Sustum. Duncan devamla : «Yine de bu neşeli öykünün sonunun ne olacağı bilinmez. Edinburgh'ye gelirken herhalde ağrısız doğumda kloroform kullanılması üzerine yapılan tartışmaları duymuşsunuzdur. Simpson ve ben kloroformun özellikle doğumdaki etkisi ile ilgileniyoruz. Eterde de yine öyle olmuştu. 8 Hafta önce daha önceki doğumu üç gün sürmüş bir hastanın doğumunda kloroform'un etkisini ilk kez inceledik. Ağrıların başlamasından üç saat sonra hastanın yanındaydık. Bir mendili külâh gibi kıvırdık. İçine yarım çay kaşığı kloroform koyduk. Külâhın açık olan alt ucunu hastanın ağız ve burnuna gelecek şekilde yerleştirdik. Eterde sıkça rastlanan zorlukların hiçbiri olmadan, hasta kısa sürede derin bir uyuşukluğa girdi. 25 dakika sonra

anne, hiçbir ağrı belirtisi göstermeden ve herhangi bir komplikasyon olmadan ,adını «Anesthesia» koyduğumuz, bir kız çocuğu dünyaya getirdi. Bu, kloroformun büyük bir zaferiydi ve o zamandan beri bu zafer düzinelerce yaşandı».

Ayrılacağımız kavşağa gelmiştik. Durduk. Ben «Fakat kloroform ve kloroformla doğum üzerine böyle büyük bir direnç nereden geliyor? Hatta bu itirazları Almanya'da bile duydum. Profesör Simpson'un o zaman eter yardımıyla yaptığı ilk ağrısız doğum gerçekleşeli neredeyse bir yıl olmuştu. Ağrısız doğuma karşı tepkinin çoktan başlaması gerekirdi. Bu itirazlar neden şimdi oluyor?» diye sordum.

«Çünkü eter etkisinde yapılan doğumları Simpson deneme olarak gerçekleştirmişti. ve ideal biçim olarak görmüyordu. Kloroformun bulunmasından sonra ağrısız doğuma Simpson başka türlü ağırlığını koydu. İşte bu tartışma da bundan çıktı».

Ben «Kloroformun bebeğin kanına geçtiği ve onu zehirlediği iddia ediliyor» dedim. O «Eminim bu doğru değil. Böyle iddialar hep ön yargılı. Kloroforma karşı olan dirençliliğe dikkatle bakarsanız hiçbir bilimsel tıbbi iddia göremezsiniz. Söz konusu edilen din ve ahlak, Kilise ve kiliseye sıkı sıkıya bağlı doktorlar aynı yöntemlerle karşı savaş veriyorlar. Kullandıkları silahları da öyle. Silahlarının en önemli mermisi de incilin III. 16 bölümünde geçen bir cümle : «Ağrılar çekerek çocuklar doğuracaksınız» Anlıyor musunuz? Yani bu şu demek : Allah ağrısız doğumu yasaklamıştır. Tabii kloroformu da. Tekrar söylendi : «Ağrılar çekerek çocuklar doğuracaksın. Bütün hikaye işte buna dayanıyor». «Fakat bu bir ilerlemeyi durduramaz ki» diye araya girdim. O «Bu ilk kez olmuyor ki orta çağdaki tıbbın tarihini biz gözden geçirin. O acınacak hali böyle ortodoks incil tefsirlerinin sonucu değil mi? Simpson hadiseyi sıcak tarafından ele aldı. Bütün kloroform düşmanlarına alayla cevap verdi ve III. 16 bölüme İncildeki diğer bir deyişle II. 21 ile karşı çıktı : (Allah Adem'i derin bir uykuya daldırdı ve Adem uyudu ve Allah onun bir kaburgasını aldı). Simpson da buyurun işte kloroformun kullanılması için Allah'ın izni... dedi, Simpson'un bu iyimserliğini takdir ediyorum. Fakat savaş yeni başladı. Şimdiden bazı ilahiyatçılar kloroform için «şeytanın meyvası» diyorlar ve diğer bazıları da «Şeytan Yeli»ni kendi veya akrabaları için kullanmayı düşünenleri bile kiliseden ihraç ediyorlar. İşte İskoçya'da durum bu. İngiltere ve İrlanda da durum çok farklı görünmüyor. Simpson'un iyimserliğinin Tanrı yardımcısı olsun.

1848 de Horace Wells'in New York'taki ani ölüm haberi ile irkilmiş olarak New York'a gitmek üzere Edinburg'dan ayrıldığımda kloroform maskesi üzerine yapılan savaş belli bir düzeye erişmişti. Ağır silahlarla saldıranlar sade ruhban sınıf değildi. Kloroform'un doğum anesteziğinde kullanılmasına karşı çıkan bir tıp profesörünü bir diğeri izliyordu.

Edinburgh'dan ayrılacağı gün, Duncan bana Dublin'de doğumun büyük ekolünün kudretli şefi olan Dr. Montgomery'nin ağrısız doğuma karşı, onu yerici bir konuşmasının metnini gösterdi. Montgomery, henüz eterden bahsediyordu. Kloroform sözcüğünü bile ağzına almıyordu. Yerici konuşma şöyleydi : «Bugüne kadar Dublin'de doğumda kimsenin eter kullandığını sanmıyorum. Normal doğumlarda kamuoyu buna karşı, keza yaradanın elbette haklı sebeplerden dolayı normal doğumlar için verdiği ağrıların giderilmesine de karşı. Kamuoyunun bu duygusuna bütün kalbimle katılıyorum.»

Yerici konuşmanın metninin yazılı olduğu kâğıdı geri verirken Duncan göz ucuyla beni süzmekteydi. Bana ikinci bir kâğıt verdi. Bu birinci yazının bir kopyasıydı. Yalnız bazı kelimeler çizilmiş, yerine başka kelimeler yazılmıştı. Duncan : «Okuyun. Bu Simpson'un cevabı. Yazısını tanıyor musunuz?» diy esordu. Elbette Simpson'un yazısını tanıyordum. Montgomery'nin yerme yazısının kalıbı aynen korunmuştu. Fakat anlam tamamen değişmişti. Şöyle olmuştu : «Bugüne kadar Dublin'de bir yere gitmek için kimsenin araba kullandığını zannetmiyorum. Bir yere normal gidişlerde kamuoyu buna karşı, keza elbette yaradan'ın haklı sebeplerden dolayı yayalar için düşünmüş olduğu çeşitli eziyetlerin giderilmesine de karşı. Kamuoyunun bu duygusuna bütün kalbimle katılıyorum.»

Duncan «Kimse Simpson'un inanmış bir Hıristiyan olmadığını söyleyemez. Fakat o ilerlemeye de inanıyor ve tozlu perukalardan (geri kafalardan) nefret ediyor. Memleketinize döndüğünüzde ara sıra bizi hatırlayınız.»

Sonradan eter anestezişinin bulunuşunun gerçek öyküsünü ve Horace Wells'in sonunu aydınlatmağa uğraşırken aklım hep kaşifler arasında tek bir kişiye, Optimist bir ruha sahip olan Simpson'a takılır. New York Hartford ve Boston da yaşadığım zafer geçidinde önceleri kloroform eteri tamamen bastırmıştı. Daha sonra da her iki anestezi maddesinin avantaj ve dezavantajları tartıldıktan sonra da yine kimsen eteri bastırmağa devam ettiği İngiltere ve İskoçya'da kloroform

çevresinde kopan kavga özellikle doğumda kloroform anestezisi kullanılması konusunda kopan kavga bir türlü dinmedi. Bu dalgalanma zaman zaman kin ve üzüntü patlamaları doğurdu. Ta ki 7 Nisan 1853 te alışılmamış, merak uyandıran bir haberin Londra'dan yayılışına kadar. Yüzyılın en büyük kraliçesi, Kraliçe Viktoria, Londra'daki Buckingham sarayında dördüncü oğlu Albany dükü Prens Leopold'u doğurmuştu. Böyle bir doğum haberinde alışılmamış bir şey yoktu. Fakat ilave bir cümle hakikaten alışılmamış dile getiriyordu : Londra'nın ilk anestezisi uzmanı John Snow, doğum esnasında kralice ve prens eşinin arzusunun uyararak kloroform anestezisi uygulamıştı. Bundan dolayı doğum ağrısız ve hiçbir yan etki olmadan sonuçlanmıştı. Dört hafta sonra Duncan'dan kloroform'la doğumun bir anda moda olduğunu yazan bir mektup aldım. «Temiz» doğum sahaya hakim olmuştu ve nasıl daha önce düşüncesiz karşıtlarının kazanma tehlikesi varsa, şimdi de yöntemin vara yoğa kullanılması tehlikesi belirmişti.

Bir yıl sonra bu mucizevi dönüşü çağlayan kraliyet ailesindeki doğumun öyküsünü araştırmak üzere Edinburgh ve Londra'da bulundum. Genç ve kaygısız bir Amerikalı olarak, bir Avrupa kraliçesinin doğumu etrafındaki sırrı, eter anestezisinin bulunuşu etrafındaki sırlar gibi kolayca aralayabileceğimi düşünmüştüm ama yanılmışım.

John Snow hekimlik sırrını sonuna kadar sakladı. Hatta daha sonraları İngiliz hekimleri arasında birçok dostlar edindikten ve benim sansasyon için değil de bilim tarihi için uğraştığım bilindikten sonra bile, bu doğumun ayrıntılarını öğrenemedim. Keza kraliçe Victoria'nın bundan sonraki son doğumu olan ve yine John Snow'un Kloroform altında yaptırdığı doğumun da bütün ayrıntılarını öğrenemedim. Bu Büyük Britanya prensesi Beatrice'nin doğumuydu. Fakat Londra'da o zaman saray dışında bir insan, tarihi bir doğum hakkında neler öğrenebilirse, sanırım onları öğrendim.

John Snow 1853'ün Nisan başlarında aniden kraliçenin eşi tarafından Buchingham sarayına çağrıldığında yedi yıldan beri anestezideki özellikle kloroform üzerindeki çalışmalarını yapmaktaydı. Snow otuzsekiz yaşında, sessiz, içine kapanık bir kişiydi. 1854'te kendisini Londra'da dördüncü caddedeki evinde ziyaret ettiğim zaman tersliği, somurtkanlığı ve insanlardan kaçan hali sonucu hemen hiç hastası olmayan tanınmamış hekim gitmiş, yerine sonraları çok gelişecek olan bir özel dalın temsilcisi, ünlü bir anestezist ve anestezinin ilk başarılı uygulayıcısı gelmişti.



1847 yılında bir eter şişesi ile kapı kapı dolaşıp, hastadan hastaya giderek, bir «eter alışverişi» yapan Londralı bir eczacının rastlantıyla dikkatini çeken şey, Snow'un başarıya giden yolunu açmıştı. Önce eterin, sonra kloroform'un etkisini oldukça sistemli olarak insan bedninde incelemişti. Kendi bedensel rahatsızlıklarına karşın, ağrı duyusunun kalkması veya bilinçsizliğin hakim olması için ne kadar kloroform gerektiğine ilişkin bir fikir edinebilmek amacıyla kendi üzerinde kloroformu, birçok kez denemişti.

Snow doğum narkozu için modern «Rausch» veya «Intermitan anestezi»yi geliştirdi. Doğum yapana sürekli anestezi vermiyor, kontraksiyon başlayınca az bir miktar kloroform solutup ağrılar kaybolunca hemen kloroform mendilini açıyordu. Kraliçe'ye de bu yöntemi kullanmıştı.

Kraliçenin eşi Prens, Snow'u bir saatten fazla bir süre için kabul etmiş ve ona anesteziye, ağrısız doğuma ve bunun olası tehlikelerine ilişkin sayısız soru sormuştu. Albert oldukça bilgili görünüyordu, Snow'un yazılarını okumuştur. Sonradan belirlediğime göre, Albert ve en yakın dostu Alman doktoru Baron Stockmar da anesteziye başlarken destek olarak kraliçenin doğum odasında idiler. Her ikisi de, bu sırada, her yeni bilimsel ilerlemenin alışılmamış hayranlığını taşıyorlardı.

Kraliçenin sayısız doğumlarda çektiği eziyeti kendi içinde hissedilen Albert, bu olayda kraliçeye olan derin sevgisini gösteriyordu. John Snow'un kesin, bilgi dolu hali, prensi o kadar etkilemişti ki, Snow'a kraliçenin beklenen «zor saat»inde hazır olmasını rica etmişti. Albert bu sırada çağdaş düşünceli, şık Charles Locock'tan destek görmüş, halbuki beceriksiz, yalnızca kraliçenin inatçı bağlılığı sayesinde tutunan kraliyet doktoru James Clark'ın ise protestosu ile karşılaşmıştı.

Clark'ın ve her iki doğum uzmanı Locock ve Ferguson'un gözetiminde John Snow, 7 Nisan 1853 günü öğleden önce «yaklaşık otuz» damla kloroform damlatılmış inhalasyon mendilini kraliçenin ağız ve burnuna tutmuştu. Locock'un ifadesine göre, Snow ölü gibi bembeyaz olmuştu ve sağlıksız yüzü küçük bir maskeye dönüşmüştü. Fakat başlangıçtaki sinirliliği ve kraliçenin «en basit bir kadının da gösterdiği» durumu karşısındaki paniği gereksizdi. Rahatlayarak gördü ki, kraliçe hemen ilaca cevap vermişti. Snow doğum süresince onbeş kere daha onbeş ile yirmi damla kloroform kullandı. Gerilimle dolu elli üç dakikanın sonunda, hiçbir zorluk olmadan prens Leopold doğmuştu ve otuzdört yaşındaki Kraliçenin ağzından hiçbir ifadesi çıkmamıştı.

Bir gece içinde John Snow ünlü bir adam olmuştu. Londra sosyetesinden çok sayıda hanım, yalnız onun tarafından anesteziye edilmek istiyorlardı. Tabii o zaman, hiç kimsenin kraliçenin kloroform narkozu altında doğurduğu her iki çocuğunun da, kanama hastalığı yani hemorfilili yüklü olduğundan haberi yoktu.

Bu durum o zaman bilinseydi, dünyanın ameliyathanelerine ve doğumhanelerine kloroformun yolu tıkanmış olacaktı. Çünkü Simpson'un büyük karşıtları özellikle gelip, bu iki çocukta hemofili çıkmasının kloroform narkozu kulanılmasına karşı, tanrının bir cezası olduğu yakıştırmasını ifade etmekten çekinmeyeceklerdi. Ancak bu bilgisizliktir ki, Simpson'u düşmanlarının yeni bir saldırısından korudu. Simpson anesteziyi bulanlar içinde tek mutlu ve başarılı olanı oldu.

Ama herhalde onun bu zaferi, kişiliğini gölgeden alıp öne çıkaran bir etken oldu. Bu büyük buluşunu anlattığı bütün bildirimlerde ona kloroformun yolunu açan Liverpool'lü kimyager David Waldie'nin adından söz etmeyi unuttu. Hatta, İngiliz kamuoyu, onu kloroformun bulucusu olmaktan anestezinin bulucusu olmağa yükselttiklerinde de sesi çıkmadı.

Simpson, Bathgate'nin yalınayaklı fırıncı çıraklığından, İskoçyanın en ünlü vatandaşı, Baron ve Kraliçe'nin İskoçyalı hekimbaşlığına yükseltilirken hep yanında olmuş ağbeyi Alexander'in kollarında 6 Nisan 1870 te bir angina pectoris nöbetinde öldü.

## İHTİRASLILAR

Horace Wells'in intiharına ilişkin ilk haberi, Simpson'un kloroform'un etkisini keşfettiği yerde, Edinburgh'ta, duyuşum bende daima buruk bir anı olmuştur.

1848 yılının 20 Şubat akşamıydı. Simpson'un yemek odasına laflamak için girmiş ve Simpson'u yalnız bulmuştum. Bana baba şefkatiyle bir mektup uzattı. Bu mektup New-York'lu tanımadığımız bir doktordan geliyordu ve Simpson'a gönderilmişti.

Okuduğum mektuba göre, Morton'dan önce gazların solunmasıyla ağrı giderici bir etki yaratacağını bulduğunu iddia eden Horace Wells, 24 Ocak'ta New-York'ta bir otelde, belki de kendi buluşunun ters gitmesi sonucu düştüğü bunalımdan intihar etmişti. Başka bir habere göre Horace Wells bir zamandan beri Hartford'u terketmiş ve «buluşuma bir yankı bulurum» beklentisiyle New-York'ta kalmaktaydı. Orada

kadınlara sataşması sonucu polisçe tutuklanmıştı. Bunun için O da, New-York şehir hapisanesinde, harcanmış yaşamına kendi eliyle son vermişti.

İçimde bir yerde acılı bir gerçeği ilk kez duydum. Tanığı olduğum bu büyük buluş yalnız gururu ve zaferi belirtmiyordu; savaş, trajedi ve acı da taşımaktaydı. Bu buluşun görkemli sonuçlarıyla gözlerim kamaşırken aynı nedenlerden Horace Wells mahvolmuş, kimbilir ne trajedi yaşanmıştı.

Horace Wells'in mahvoluşu, bu güne kadar anestezi tarihinde soru işaretleriyle dolu tartışmalı bir son olarak kalmıştır. Oysa kendi, her türlü gizini ortaya döken bir kimseydi. Belki de ölümünden itibaren dostları gerçeği saklamağa veya hiç olmazsa güzelleştirmeğe çalışmışlardı. Böylece düşmanlarının eline koz verirlerse anestezinin bulunuşundaki hakkının yeneceğinden korkmuşlardı.

Avrupa'dan dönüşümde ve daha sonraları, olaya tanık olanların veya tanık olması mümkün kişilerin hemen hepsini sorguladığımı söyleyebilirim. O zaman ve daha sonraları, olayı karanlıktan çıkarabilecek her yazıyı, her gazete notunu, her kağıdı ve her mektubu okudum da ayrıca söyleyebilirim.

Horace Wells 1848 Ocak ayında New York'a gitti. Böylece kendi yöntemi olan anesteziyi Hartford'dan daha iyi bir biçimde burada öğretebilecekti. 1845 Ocağında «Massachussetts General Hospital» deki talihsiz güldürücü gaz denemesinden sonra, kendi üzerinde en iyi ağrı giderme yolunu bulmak için, yine sayısız denemeler yaptı. Bu denemelerde eter ve klorofom da kullandı. Fakat her keresinde kendi güldürücü gazının eter ve kloroform'dan daha az tehlikeli olduğu sonucuna vardı. Daha o zaman güldürücü gaz, eter ve kloroforma ilişkin çok şeyler biliyordu. Elbette bugün bizim bildiklerimizi bilmiyordu. Bu ilaçların uyuşturucu ve ağrıyı giderici harika etkilerinin ardında saklanan kötülüklerden henüz habersizdi. Wells gibi sıklıkla ağrı giderici gazları kendinde deneyen herkesin bağımlılık kazanacağını ve bağımlılığı elbette bilmiyordu. Bunların tahribedici ve bilinci zayıflatıcı güçlerini bilmiyordu. Bilmeden, istemeden bağımlı oldu ve gittikçe daha çok «rauş» durumunda yaşadı.

Bugün, hatırlama yeteneğinin ne ölçüde tahrib olduğunu biliyoruz. Fakat yine bugün her şeyden önce biliyoruz ki, bir narkotik madde bağımlısı olanlar yönlendirilmeğe, etki altında kalmağa son derece uygundur. Wells «rauş» durumundayken, New York'un gece serserilerinden birinin telkini ile, 21 Ocak akşamı Broadway'da iki bayana

asit atmıştı. Bu olayı sonradan hatırlamıyordu bile. Wells, sandığı gibi akıl hastası değil, bir bağımlı olmuştu. Ağrı giderici etkisini ilk kez kendinin bulduğu uçucu bir gazın suçsuz bir kurbanı olmuştu. Bu gazın bu şeytani yönünü bilip, onu avutup bu alışkanlıktan vazgeçirecek bir hekime gereksinimi vardı. Fakat, o zaman böyle bir hekim henüz yoktu ki. Wells tutuklanıp hakim huzuruna çıkarıldı. Kendini suçladıkları olayı hatırlamaya boş yere çalıştı. Hapise götürülürken, evinden tuvalet takımlarını da yanına aldı ve hücrelerinde 23 Ocak 1848 de usturasını arteri kesecek şekilde sol kasığına sapladı. Yatağının yanında bir şişe de kloroform bulundu.

Wells'in kendini anesteziye edişi, kendinin çok iyi bildiği bilinçsizliğin başlayacağı o anı bekleyişi ve o anda ölümcül ve fakat ağrısız yarayı açışı ve ondan sonra da yine acı çekmeden ölüşü, tarihte belki de kendini anesteziye edip intihar eden tek örnektir. Etkisini kendinin bulduğu ilacı kullanmayıp, eski dünyadan gelen ve kendi buluşunu gölgeleyecek gibi görünen kloroformu kullanmış olması, «kaderin garip bir cilvesi» gibi görünüyor.

Onun trajik sonu, anestezinin bulunmasının bende yarattığı kutsal, sevinçli tabloyu yıktı. Gözümden bir perde kalktı. Bu beni, Wells'in buluşun ilk ve tek sahibi olduğu kendi iddiasını araştırmaya itti. Tabii bu sırada yalnız Wells'in trajedisini değil, bunun çok ötesinde anestezinin bulunmasına her zaman buruk bir tad bırakacak olan alışılmamış bir dram buldum.

Horace Wells'in 1845 Ocağındaki yıkılış sahnesiyle, Morton'un «Massachusset General Hospital» in ameliyathanesinde benim de tanığı olduğum 16 Ekim 1846'daki zafer sahnesi arasında neler geçtiğini biraz aydınlatılabilmek, ömrümün yarısını aldı. Daha sonra Morton - Jackson - Wells üçgeninde neler geçtiğini açıklamak için yine yarı ömrüm geçti. Bu dramın en küçük ayrıntısına ilişkin gerçeği hiçbir zaman, hiç kimse «Tamamen biliyorum» diye ögünemeyecektir. Fakat, bütün araştırmalar ve en yakın tahminlerle elde edilenler bile yeterince acı ve trajiktir.

Sonradan hatırladığıma göre William Green Morton 1845 Ocağında «Massachussets General Hospital»in dinleyici tribünlerinde oturuyor ve bir zamanlar hocası olan Horace Wells'in güldürücü gaz balonunu hastanın ağzına tutuşunu seyrediyordu. Hastanın arkaya doğru yığıldığına ve dış müdahalelere karşı duyarsız olduğu görünümü verdiğine dikkat etmişti. Morton Wells'in balonu geri çekişini, kerpe-

teni yerleştirişini ve hasta dişi çekişini görmüştü. Yine Morton orada bulunanların ve Horace Wells'in bir sahtekâr, bir şarlatan veya en iyimser tahminle bir hayalperestten başka birşey olmadığını gösteren kahkaha ve çığlıklarını da duymuştu. Fakat daha kahkahalarımız bitmeden Morton tribünü terketmişti. İşin sonunu bile beklememişti. Horace Wells'in elinden tutup ona yeniden cesaret vermeyi bile düşünmemiştir. Hayır o, yenilgi sahnesinden acele adımlarla uzaklaşmıştı.

William T. Green Morton teori, hayal ve fikirlerin adamı değildi, hele yararsızlıkları gözle görülüyorsa. O, idealler için savaşan biri değildi. O pratik hayatın bir üyesiydi. Sorular ve araştırmalar onu çok az veya hiç ilgilendirmiyordu. O çalışmak, para kazanmak, yüksek bir yaşam düzeyine ulaşmak ve mümkün olursa zengin olmak istiyordu. Tremont caddesi 19 numaradaki evini boşalttı ve Boston'daki muayenehanesinde çalışmaya başladı. Orada yardımcıları ve öğrencileri çalışıyordu. Orada bir servet yapabiliirdi. Keşke Wells'de tecrübelerinden vazgeçseydi, ağrı giderme düşlerini gömseydi ve Profesör Jackson'un «Ağrı giderilmesi ancak özlenen bir hayal olarak kalacaktır» sözlerini çalışma odasının duvarına büyük ve kolay görülür harflerle yazsaydı daha iyi ederdi.

Wells, herhalde Morton'u bir daha görmeden Hartford'a geri döndü. Bir süre sonra kesin tanı konulamayan bir hastalığa yakalandı. Büyük bir olasılıkla, tüberkülozdan kaynaklanan bir akciğer hastalığının komplike hale getirdiği, sinirsel bir çöküntü söz konusu idi. Bu belki de, geçen yılın 12 Aralık tarihinden beri gittikçe daha sık kendi üzerinde denediği güldürücü gaz ve eter gazı denemelerinin ilk sonuçlarıydı. Her ne hal ise Wells muayenehanesini kapadı ve burasını Riggs'e devretti. 1845 yılının Nisan ayından Temmuz ayına kadar çalışamaz durumda idi. 1845 Temmuzunda beklenmedik biçimde Morton Boston'da ziyaretine geleceğini bildirdi. Bir zamanlar birlikte üzerinde çalıştıkları «yapay diş»le ilgili mesleki bazı konuları aydınlatmak istiyordu.

Daha sonra söz güldürücü gaz uyuşturması üzerine geldi. Görüldü ki Wells' bu konudan kesinlikle vazgeçmemiş, tersine gücünün yettiği ölçüde bu konuda çalışmasını sürdürmüştü. O şimdi nekahat devrinde bulunuyor ve kendi üzerinde yeni denemeler yapıyordu. Morton onu dinliyor, bazı şeyleri açıklattırıyor ve fakat içinden ilgisiz kalıyordu. Çünkü uyuşturucu gazın kamuoyu önündeki başarısızlığının bıraktığı izler, hâlâ ona hakimdi. Morton Boston'a döndü. 1855/46 kışı

geçiyordu. 1846 ilkbaharında Morton Stafford Springs'e gitti. Orada sıkça ahbaplık ettiği genç bir hanım tanıdı. Bu hanım onun dişçi olduğunu öğrenince kısa bir süre önce yaşadığı bir olayı heyecanla anlattı : «Hartford'da çürük bir dişimi çektirecektim. Belki de tanıyorsunuz, diş hekimi Wells çektirdi. Dişimi, bana en ufak bir ağrı duyurmadan çektirdi. Bana bir gaz soluttu, uykuya daldım. Uyandıgımda herşey bitmişti. Lütfen bana inanınız, bu bir mucize, hakiki bir mucize» Bu hanımın ismi Elisabeth Williams. Elisabeth Williams Morton'la olan bu karşılaşmasını bizzat bana anlattı. Morton dikkat kesiliyor. Wells'in bu buluşunun gerçek ve sonuç verici bir buluş olup olmadığını sözün gelişi soruyor. Buna karşın rastlantının ve şansın ona büyük altın madeni damarını buldurması için daha aylar geçecektir.

1846 Eylül sonlarında Morton'a bir hasta gelmiştir. Maddi durumu oldukça iyidir ve bir diş protezi istemektedir. Fakat Morton'un saptamasına göre bu iş için birçok diş kökünün çekilmesi gereklidir. Hasta bu çok ağrılı girişimden korkar ve bu işe kalkışmaktansa vazgeçme eğilimi gösterir. Kazancı tehlikeye girmiş olan Morton, bu andan başlayarak «anestezi» işini düşünmeğe başladı.

Morton ,30 Eylül 1846 da Profesör Jackson'un laboratuvarına gider. (Sözü edilen Jackson, Wells'le birlikte onun «Massachussets General Hospital»deki yenilgisinden önce gittikleri ve ondan sadece bir tebessüm aldıkları Profesör Jackson'dur). Morton ondan bir miktar güldürücü gaz ister. Jackson «Bu Wells'e ne kadar yaradıysa, sana da ancak o kadar fayda getirir. Hem şu anda elimde güldürücü gaz yok» diye cevaplar. «Fakat mutlaka bir gösteri yapacaksanız, kükürt eteri de kullanabilirsiniz. O da aynı işi görür» diye de ekler. Daha sonra : «Kükürt eteri sıvı halde bulunmakta ve hava ile etkileşime girince eter buharına dönüşmektedir. Eter de güldürücü gaz gibi etki etmektedir. Gerçek ağrıları, güldürücü gaz gibi, o da hemen hemen giderememektedir. Fakat sizin kullanacağınız işe sanırım uygundur diye belirtir. Morton «Güvenilir bir madde mi, yoksa tehlikeli midir» diye sorar. Jackson «Ben size önerdiğime göre elbette emin. Burnett'in eczanesine gidin, orada eter alabilirsiniz. Onu kullanmak istiyorsanız bir mendile bir miktar döküp bunu hastanın ağız ve burnuna tutunuz». Morton Burnett'e gider, bir şişe kükürt eteri alıp evine geri döner. Fakat, 30 Eylül 1846 günü henüz bitmemiştir. Akşam Morton'un muayenehanesine gecikmiş bir hasta uğrar. Yüzünün bir tarafı şişmiştir. Bir mendili ağzına tutmaktadır. Bu kişi Boston Prince caddesinde görevli, küçük bir ev hizmetlisi olan H. Frost'tur. Ağrıları nedeniyle sürüklenip

kor ku dolu bir şekilde kapıyı çaldığında, kaderin ona hangi rolü verdiğiinden habersizdir. Kapıyı Morton'un yardımcılarında Hayden açar. Karşısındaki bir dolu ricalar ve yakarışlar dinlerken dikkat kesilir : Frost şişlikten çarpılmış ağzı ile çürük olan dişinin «Dr. Mesmer'in hipnozu» ile ağrısız olarak çekilmesini rica etmektedir, Morton çağrılır ve Frost'un ağrısız işlem için şiddetli isteğini duyunca tedaviye hazırlanır. Frost boyuna yalvarmaktadır. «Lütfen bu işi ağrısız yapın, bedeli ne ise öderim. Lütfen Dr. Mesmer'in yöntemini deneyin». Belki de Morton, birkaç saniyelik bir tereddüt geçirir ve sonra herkesin hayreti karşısında «Ondan daha iyi bir yöntem biliyorum» der ve Hayden'e dönerek «Lambayı getirin» diye söylenir. Frost dışı kol tuğuna oturup, Hayden de lambayı Frost'un hemen yanığının kenarına tutunca Morton eter şişesini açar. Açık alevin yakınında bir mendili eterle ıslatır. Ani bir hareketle mendili Frost'un ağız ve burnuna bastırır, ortalığı tatlımsı bir koku yayılır. Frost öksürür, fakat Morton onun derin nefes almasını söyler. Frost huzursuz olmağa başlar. Morton mendile bir kez daha eter boşaltır. Bir an Frost'un başı geriye düşer, birkaç anlaşılmaz söz daha bağırır. Fakat sonra tıpkı uyuyan bir insan görünümü verir. Morton Frost'un ağızını açar kerpeteni kavrar, her zamanki çabukluğ u ile hareket eder, dışı birkaç dikkatsiz hareketle gevşetip asılır asılır ve çeker. Dışı Hayden ve Tenney'in gözleri önünde havaya kaldırır ve sonra yere bırakır. Frost hiç kııldamamıştır, hiç bağırmamıştır. Morton şaşkınlıkla, susmakta olan yardımcılara birkaç saniye bakar. Bu sırada Frost uyanmağa başlamıştır, gözlerini açar, şaşkınlıkla çevresine bakar, sonra mırıldanır : «Diş nerede? Bitti mi yoksa?» Morton elindeki kerpetenle yeri işaret eder ve sorar : «Bir şey duydunuz mu?» Frost'un konuşacak hali yoktur, sadece «hayır» anlamında başını sallar. Nihayet bağırır : «Bu muhteşem, çok muhteşem». Morton kerpeteni bırakır. Başlangıçta gözlerindeki hayret, zafere dönüşmüştür. Bundan sonra yaptığı iş işe, kendi yapısına ve kişiliğine tam uygun bir iş tir.

Nihayet gerçeğin kıvılcımı ona rastlamıştı. Wells'in buluşu gerçekten paha biçilmez bir buluştu. Gaz veya buhar koklatarak ağrı giderilmesi anlamsız bir hayalcilik değildi. Bu sırrı elinde bulunduran zenginliğin anahtarını elinde tutuyor demektir. Çünkü insanlar ağrıdan korkardı.

Herkes ağrıdan kurtulmak için pek çok şeyi feda ederdi. Bu gizi öğrenebilmek için, her hekim de istenen her bedeli öderdi. Morton uzun süre tereddüt etmedi. Kağıt kalem getirdi, bir açıklama yazdı.

Frost yirmi dakika sonra eter uyuşukluğunun son etkilerini de üzerinden atınca imzalaması için Morton kağıdı ona uzattı. Şöyle yazıyordu : «Bu belge ile açıklarım ki, çok şiddetli diş ağrım nedeniyle bu akşam saat dokuzda doktor Morton'a başvurduğum. Doktor Morton'un bir mendil çıkarıp, bunu kendi hazırladığı bir madde ile ıslatıp bana yarım dakika kadar koklattığını ve beni uykuya soktuğunu onaylarım. Bir an sonra uyandığımda dişimi yerde gördüm. Hiçbir ağrı duymadım. Daha sonra yirmi dakika muayenehanesinde kaldım ve ameliyat sonu hiçbir istenmeyen etki olmadı».

Frost imzaladı : H. Frost, 42, Prince Caddesi, Boston.

Fakat Morton bununla da yetinmedi, Belgeyi tanık olarak Hayden ve Tenney'e de imzalattı. Aynı akşam imzalı belge ile «Boston Daily Journal» in yöneticilerinden birini buldu. Ertesi gün, 1 Ekim 1846 da bu gazetede şöyle bir duyuru çıktı : «Dün akşam, olayın tanığı olan bir beyefendinin bildirdiğine göre çürük bir diş, bir hastanın ağzından ona hiçbir ağrı duyurmadan çekilmiştir. O, etkisi aşağı yukarı çeyrek saat süren bir ilaç solutularak bir tür uykuya geçirilmiştir. Bu süre de bir dişi çekmeğe yetmiştir.»

Morton sonraları, bu bildirinin yayınlanmasını bizzat kendisinin yaptığını hep yalanlamıştır. Bilinçli olarak ne Frost'a imza ettirdiği, ne de günlük gazeteğe verdiği bildirimde eterden söz etmemesi, onun eterin pratik değerini çok iyi anladığını ve ileride kendi kazancı için düşündüğünü göstermektedir.

Kimyager ve doktorların çağlardan beri, özellikle 1450'den beri tanıdıkları ve eritici madde veya astım ve boğmacada sakinleştirici olarak kullandıkları eterden Morton hiç söz etmemiştir. Tam tersine, Frost'un belgesinde Morton'un hazırladığı bir ilaçtan bahsediliyordu. Morton'un ün ve paraya aç olan bilincinde, ilk andan başlayarak sadece ona ait olan gizli maddenin sırrını saklamak, patentini almak, daha sonra da yüksek fiyatla hekimlere ve ızdıraplı dünyaya satmak düşüncesi yatıyordu. 1846 Ekim'inin ilk günlerinde Morton eteri parfümlerle karıştırmayı denedi. Çünkü biliyordu ki deneyimli her kimyager ve doktor kendi ilacında eterin o çok belirgin kokusunu alacaktır. O, işte bu kokuyu perdeleme çalışıyordu. Bundan sonra denemelerini daha uzatmadan, «Massachussets General Hospital»e Profesör John Collins Warren ile görüşmeğe gitti. Önce Warren'in baş yardımcısı, ardından da selefi olacak olan Dr. Bigelow'u ziyaret etti. 1845 Ocağındaki narkoz denemesinin sonuçsuz kalmasından sonra, onları



harekete geçirmek hemen olanaksız görünüyorsa da, Morton'un kararlı ve kolay sarsılmayacak inadı sonucu bunu başardı.

Bigelow'u, o zaman genç ve ilerlemek isteyen bu cerrahı ve onunla birlikte mağrur şüpheci Warren'i harekete getirerek «Massachussets General Hospital»in ameliyathanesinde ağrı giderme denemesini bir kez daha yapmaya razı etti.

14 Ekim 1846 da Morton, «Massachussets General Hospital» den Hayward imzalı bir mektup aldı. Mektupta şöyle yazıyordu . «Muhterem Efendim. Dr. J.C. Warren'in emri uyarınca sizi Cuma sabah saat onda hastaneye davet ediyorum. O saatte ameliyat edilecek bir hastada ağrı duyarlılığını hafifletmek için, sizin bulmuş olduğunuz ilacı denemek üzere çağırılırsınız.» «Sizin bulmuş olduğunuz» sözcükleri Morton'un neden Bigelow ve Warren'i aradığını gayet iyi açıklamaktadır.

Morton, Hayward'ın mektubunu aldığı zaman, gazetede ilanı görüp gelen birçok hastada metodunu denemişti. Sadece iki vakada kötü sonuç aldı. Fakat Wells'ten çok daha sağlam olan Morton'u bu hiç etkilemedi. Olsa olsa biraz daha fazla eter kullanmakla bu işi halledebileceğine inandı.

Morton acele bir cam balon yaptırdı. Bu cam balonun içinde eter emdirilecek büyük bir sünger bulunuyordu. Balonun boynu hastanın dudakları arasına sokulacaktı. Hasta böylece balondan solumuş olacaktı. Hayward'dan mektubu aldığı gün, Morton'a ev sahibi Dr. Gould birşey önerdi. Bu ağza giren kısma bir ventil takılrsa nasıl olurdu? Böylece hastanın dışarı verdiği hava, tekrar balonun içine gitmez ve eter buharının etkisini artırmazdı. Bir kez daha rastlantılar Dr. Morton'a yardım etmiş, bir başka kişinin daha desteği ile sonuç alacak denemeden önceki son saat, onun lehine işlemişti. Morton Boston'lu alet yapımcısı Drake'ye koşmuş, hastanedeki gösteri için daha geliştirilmiş bir «eter balonu» yaptırmak istemişti. 16 Ekim saat 9.30 da yani bu önemli denemeden yarım saat önce bu balon henüz hazır değildi. Ben ameliyat salonunun tribününde oturup Warren'in Gilbert Abbot'un boyun tümörü hakkındaki klinik sunuşunu dinlerken, Morton halâ Drake'nin atölyesinde bulunuyor, ustayı acele ettiriyordu. Saat 10'a doğru alet bitince, hemen onun elinden kaptı, koşarak caddeyi geçerken yolda H. Frost'a rastladı, soluk soluğa ameliyathanenin kapısında görüldüğünde Warren tarihi cümlesini söylemekteydi. «Dr. Morton gelmediğine göre, başka bir yerde işi olduğunu sanıyorum». Bir kez daha şansı ve rastlantılar Morton'a gülmüştü. İçeri girdiği andan baş-

layarak dramatik bir hava başlamıştı. Ondan sonra da, dram bizzat başladı. Gilbert Abbot'un uyuşturulması, Dünya tarihindeki ilk ağrısız, ilk sessiz, ızdırap haykırılarından uzak ilk büyük ameliyat. Sonra korkunç büyüklükteki bir buluşun tanınması ve Warren'in hemen hemen inanmaz tavrıyla söylediği cümle «Beyler bu bir şarlatanlık değil». Aynı ortamda Wells'e «yar olmayan» rastlantı ve şans, ün ve zenginlik hırsı ile tutuşan Morton'a güldü.

Rastlantılar onun önüne tüberkülozlu, zayıf, eter anesteziğine direnç göstermeden anesteziye girmiş Gilbert Abbot'u çıkarmış, oysa Wells'e ise yağlı ve şişman, yarım yüzyıl sonra bile anesteziistlere zorluklar çıkarabilecek bir hasta vermişti.

Morton o tarihsel 16 Ekim 1846 günü, benim de bütün kalbimle katıldığım bir zafer edası ile ve gözlerinde bunun ışıltısı, bizleri başarıyla selamladı.

Ertesi gün 17 Ekim'de «Massachussets General Hospital» ikinci bir deneme yapıldı. Morton, omuzundan bir tümör çıkarılacak olan bir hastayı uyuttu. Bu deneme de olumlu sonuçlandı.

Hekimler Morton'a bütün insanlığı ilgilendiren ve tüm cerrahide devrim yapacak, böyle bir maddenin gizli tutulmasının ve birkaç kişinin özel sırrı olarak sakılanmasının tıp uygulamasında gelenek olmadığını bildirdiler. Fakat Morton sırrını açıklamamakta diretti.

Büyük bir acelelikle «sırrını» ticari olarak değerlendirmeye başlamaya girişti. Anestezinin ilk kez ve başarıyla kullanılıp tıp dünyasına sunulmasının tarihsel onurunun sadece kendine verilmiş olduğunu düşünüyordu. Ama yine biliyordu ki, eter sorununda, Jackson'un rolünü bir tarafa bırakırsak, bu ilkeyi bulan Wells'ten başka biri değildir ve onu bu işten haberdar etmek gereklidir. Morton, Wells'in yumuşak başlılığından ve azla yetindiğinden emindi, ama buna karşın 19 Ekim'de herşeyden habersiz Wells'i kandırıp işe koşmayı denemeye karar verdi. Böylece Wells'in buluş hakkını, onu kendi işlerine yardımcı ederek ortadan kaldırmak istiyordu. 19 Ekim'de Hartford'a Wells'e şu mektubu yazdı : «Saygıdeğer bayım. Bu mektupla bir preparat» bulmayı başardığımı, bunun solunması ile insanın derin bir uykuya daldığını size bildirmek istedim. Bunun için birkaç saniye yeterli ve uykunun sürmesi istendiği şekilde ayarlanabilir. Bu durumda gerek büyük cerrahi girişimler, gerekse dış ameliyatları hastaya ağrı duyurmadan yapılabilir. Bunun patentini almak için baş vurdum ve bir temsilci göndererek bu hakkın ya bir kişiye, ya bir kente ya bir eyalete veya bütün devlete verilmesini önerdim. Acaba siz New-York ve diğer şe-

hirlere seyahat edip, bu törenlerde hazır bulunur musunuz diye sormak istiyorum. Bulduğum karışımı yüzaltmıştan fazla diş çekiminde kullandım, hastalara uygulamak için «Massachussets Hospital»e davet edildim ve hepsinde başarılı oldum. Warren ve Hayward gibi profesörler bana «yazılı onay»larını verdiler. Gösterim sırasında ameliyathane tribütü tıkabasa doluydu. Eğer daha fazla ayrıntı isterseniz, size günlük gazetelerden seve seve kopyalar gönderirim». Bu, Morton'un kişiliğinin karanlık köşelerini aydınlatan bir mektuptu. Morton bulduğu «madde» den hiç söz etmiyordu. Çünkü bu maddeyi Wells çoktandır tanıyor ve kendi inancına göre daha az tehlikeli olan güldürücü gaza dönmek istiyordu. O sadece Wells'in başaramadığı ve kendisine «nasib olan» büyük başarıyı övünerek bildirip Wells'i ruhsal bir şoka sokuyordu. Fakat şokla birlikte onu etkilemeye de çalışıyordu. Alacağı işin Morton kadar onu da ilgilendireceğini yazıyor ve ona bir tür «katılım» öneriyordu. Wells hemen cevap verdi : «Muhterem bayım. Dün yazmış olduğunuz mektubu şimdi aldım. Cevap vermekte acele ediyorum, çünkü haklarınız bir tarafa, işin tümünün eleştirilere uğramasından korkuyorum. Benim ile karşılaşmadan önce herhangi bir karar vermeyiniz. Gelecek hafta Boston'a gelmeyi düşünüyorum. Hatta Pazartesi gecesi bile gelebilirim. Gazın kullanılması zor değilse ve yazdığımız sonuçları da aldıysanız sizi tebrik ederim.»

Wells'in sahiden Boston'a gidip gitmediğini ve Morton'la şahsen görüşüp görüşmediğini saptayamadım. Acaba kötü olan sağlık durumu onu Hartford'a mı bağlamıştı, yoksa olacak olaylar ona Morton'un gerçek düşüncelerini öğretmiş miydi? Morton başlangıçta narkozuna bir patent alıncaya kadar onu oyaladı. Yine acele ve rastlantısal da olsa başarısını borçlu olduğu ikinci adama, Charles Jackson'a yöneldi. İçgüdüğü ona Jackson'un Wells'ten daha tehlikeli olduğunu söylüyordu. Jackson'un patolojik bir egoizmle Morse ve Beaumont gibi «gerçek mucit»lerle ilk buluş hakkı ve kazanç için yaptığı kavgaları Morton biliyordu. Onun için, başlangıçta Jackson'u devre dışı bırakmak istemedi. Jackson'a eğer eteri kendisine önerdiği için buluşundaki haklı payından vazgeçerse, patentin kullanılmasıyla elde edeceğini umduğu bütün gelirin yüzde onunu teklif etti. Jackson başlangıçta bunu kabul etti. Böyle kurnaz bir beynin buna nasıl razı olduğu açıklanamadı. Morton'a Jackson ismi de geçecek bir patent için başvurmaya izin verdi. Fakat patent sahibi yerinde Morton'un imzası vardı. Jackson da, Morton gibi, anesteziyi bulan kişinin «Horace Wells» olduğunu bili-

yordu. Fakat Wells'in hak sahibi olduğuna ilişkin Jackson da bir laf etmedi. İleride de bu konudan hiç söz etmedi. Morton patent başvurusunun bir an önce yanıtlanması için sabırsızlanıyordu. Elbette herkesin bildiği eter için patent alamayacağı için, o da patenti, ilacını soluttuğu yöntem için istiyordu. Yani gaz balonunu patentledi. Kendine özgü ikelliği ile, sonradan sessizce «ilacını» bu patentle birleştirmeyi umuyordu. Daha 1846 Ekim'inde Amerika'nın bütün eyalet temsilcilerine, hekimlere ve hastanelere «ilacı» için lisans vermeği önerdi.

Duyurgalarını İngiltere ve Fransa'ya çevirip, orada lisans olanaklarını aradı. Parfümlü eteri için çarpıcı bir isim bulma düşüncesi de yine kendinin değildi. Bu kez asistanı Tenney'in düş gücü yardımına koştu. İsim «Letheon» du ve aşağı yukarı «unutma iksiri» anlamına geliyordu. Morton'un gazla uyuşturma yöntemine bulunan ve dünyada hemen taraftar bulan «Anestezi» sözcüğünü de Morton, O.W. Holmes'e borçludur.

1846 Kasım'ının başlarında Morton gittikçe artan bir «ün denizi»nde yüzmektedir. Adı bütün Amerikan gazetelerindedir. Onun sırrını çözebilmek için hekimlerin çabaları sonuçsuz kalmaktadır. Fakat tam bu sırada umulmayan bir felaket olur. 4 Kasım'da Harvard, «Massachusetts General Hospital» de yaşlı bir kadının kanserli memesini çıkaracaktır. Hekimlerle Morton arasındaki, gittikçe artan gerginliğe karşın, o zamana kadar en ağrılı, en eziyet verici ameliyat kabul edilen, bu ameliyat için Harvard Morton'un yardımını istemeğe kendini zorunlu hisseder. Fakat Morton bu kez başarılı olamaz, bir buçuk saat boşuna hastayı anesteziye etmeğe uğraşır. Fakat hasta öksürüp, mücadele edip, çırpınıp etrafına, sağa sola çarpar ama bir türlü bilinci kapanmaz. Bu durum günümüzdekiler için de bir bilmece olarak kalmıştır. Belki de, hasta önceden yapılacak enjeksiyonlarla ameliyata hazırlanmayan bazı hastalarda olduğu gibi, zor anesteziye edilecek bir gruba aitti. Morton sapsarı ve terden ıslanmış bir yüzle ameliyathaneyi terketti. Gerçekteki ticaret olanaklarının tehlikeye düşeceğinin farkına vardı. Panik içinde, doktorları kendine bağlayabilmek amacıyla «Massachusetts General Hospital»in hekimler kuruluna bir mektup yazdı. Mektubunda ilacının kokulu maddeler eklenmiş eterden başka birşey olmadığını açıklıyordu. Nihayet açığa çıkan «sırrının» aralarında kalmasını rica ediyor ve büyük bir ameliyatta eterin etkisini kanıtlamak için kendisine bir fırsat verileceğini umduğunu bildiriyordu. Böyle bir fırsatı elde etmesini, o dönemin Boston'daki cerrahları içinde ilerlemelere açık Dr. Bigelow'a borçludur. Bigelow 'Harvard'ı bir kere

daha Morton'un yardımını altında ameliyata razı etti. Ama koşul olarak, ameliyat başlamadan önce tıkabasa dolu seyirci tribünlerinin önünde Morton'un «ilacının» kimyasal yapısına ilişkin itirafı'nın okunacağını Morton'un kabul etmesi gerekiyordu. Morton çaresizlik içinde bu öneriyi kabullendi. Ameliyat 7 Kasım'da yapıldı. Hasta Alice Mohan adında yirmibeş yaşında bir genç kızdı ve Harward bir bacağı diz üstünden ampute edecekti. Harward, Morton'a karşı «antipatiyle dolu» olarak hastaya yüz damla Opium verdi. Böylece Morton'un ilacı, Harward'ın düşündüğü ve kimbilir belki de istediği gibi, yeniden başarısızlığa uğrarsa hiç olmazsa hastanın duyarlılığını ve bilincini biraz körletmiş olacaktı. Ama, bu günkü bilgilerimize göre, böyle yapmakla derin bir narkoz ve kesin ağrısız bir ameliyat için Morton'a bilmeden yardımcı oluyordu. Bu iyi sonuç Morton'un gözünde «sırrının tahribini» önlemedi ama bu sırrı daha kötü sonuçlardan korudu. Nitekim bir kaç gün sonra «Parasal hakları»nın güvence altına alınması için korkunç bir inatla yürüttüğü büyük bir savaşı kazandı. Gerçekten 12 Kasım 1846'da kendi biçiminde bir anestezi maddesi kullanma yöntemine bir patent aldı.

Morton'un aklını başına toplaması için bir fırsat daha çıkmıştı. Horace Wells'in «anesteziyi bulma» hakkını tanıyabilir, ayrıca Jackson'un eteri önerdiği hakkını da tanıyabilirdi. Böyle olunca onun «ilk başarılı eter anestezi» olma şöhreti hiç azalmaz ve ününe gölge düşmemiş bir büyük olarak kalırdı. Morton kesinlikle paylaşmayı düşünmüyordu. Böylece eşi görülmemiş diye nitelenebilecek bir savaşa girdi. Charles Jackson'da bu iş için zaten son uyarıyı vermişti. Morton'un yüzdüğü «şan ve şöhret deryası»nın gerçek ölçülerini Jackson biraz geç farketmişti. Bunu Jackson'un «ben-merkezci» kişiliği asla kabul edemezdi. Kafasındaki geniş bilgiler yanında alışılmamış ölçüde «kurnazlık ve şeytanlık» vardı. Yıllar önce Fransa'da çalışırken dostluğunu kazandığı ve çok sözü dinlenen bir bilim adamı olan Elie de Beaumont'a oldukça soğukkanlı ve ağır başlı bir mektup yazdı. Bu mektubunda Jackson ayrıntılı açıklama yaparak, Beaumont'tan bu açıklamasını «Fransız Bilim Akademisi»nin ve «Paris Cemiyeti»nin bilgisine sunmasını rica etti. Bu mektupta kendini, çok becerikli bir biçimde üstü kapalı eter anestezisinin gerçek bulucusu, hakiki mucidi olarak biliyordu. 1842 Şubat'ında solutulmuş klor buharını, eter inhale ettirerek nötröle ettiği denemiş, bu sırada da eterin ağrı kaldırıcı etkisini bulmuştu. Bu denemenin sonunda Mortonu görevli olarak «Massachusset General Hospital»e yolladığını da ekliyordu.

Önemli Fransız otoritelerinin kendi «mucit» rolüne inandıkları ilk haberleri alır almaz, Jackson Amerika'da Morton'a karşı müdahalede bulundu. Amerikan Sanat ve Bilim Akademisi'ne Paris'e yazdığı bildiri gibi bir açıklama sundu. Morton bunu duyar duymaz bir karşı bildiri kaleme aldı. Jackson'un ona eteri önerdiğini inkar etmiyordu. Ancak 30 Eylül'den çok önce Eter'in anestezi yapıcı etkisini bildiğini; kedilerde, tavuklarda, kuşlarda, balıklarda ve insanlar üzerinde sayısız deneme yaptığını kanıtlamaya gayret ediyor. Elbette bir temele dayanmayan bu iddiaları çürütmek Jackson'un avukatları için zor olmadı. Morton'un sistemli düşünme yeteneğindeki noksanlık, kolay kanıtlanabilir hatalar yapmasına yol açtı.

Bu düzeysiz yazışmalarla şöhret düşkünü Jackson ile para ve şöhret düşkünü Morton arasında benzersiz bir savaş başladı. Bu savaş yalnız eter anestezisine ait şeref ve ün değil, genelde anesteziyi bulmanın şan ve şerefi üzerine idi. Öyle bir şan ve şeref ki, gerçekte ne ona ne de ötekine değil Horace Wells'e ait olması gereken bir şan ve şeref. Fakat hiçbirisi ağzından Horace Wells'in adına ilişkin bir söz çıkarmıyorlardı. Her ikisi için de ölüm sessizliği en iyi silah olarak görülüyordu. Fakat Horace Wells henüz ölmemişti, ama halâ hastaydı. Olanı biteni anlayabilmesi için haftalar geçti. Ancak 7 Aralık 1846'da «Hartford Courant»ta anestezinin bulucusunun kendisi olduğuna ilişkin mütevazı bir açıklama yayınladı. Ve 12 Mayıs 1847 de Morton ile Jackson arasında şan ve şöhret seferi için acayip ve açık bir savaş başladığı zaman Wells yeniden bu konuda konuşmak için başvurdu. Bu işi «Boston Medical and Surgical Journal» de yaptı ve yazısını şöyle bitirdi «Gerçek sahibi olduğum bu buluşun hakkının tarafıma verilmesi gibi bir arzum da bulunmamaktadır.»

Morton ve Jackson'un ölüm sessizliği taktiğini kırmak için bu yazı da pek nazik gelmişti. Fakat Wells başka bir girişim yapacak durumda değildi. İş ve sağlık nedeniyle Avrupa'ya gitti. Fakat yirmidört günlük bir geziden sonra Paris'e vardığında onu çok şaşırtan bir kabul gördü.

Anestezinin gerçek bulucusunun kim olduğuna dair Jackson'un bildirisi Fransa'nın bilim dostu başkentinde öyle bir ilgi uyandırmıştı ki Wells'in «Boston Medical and Surgical Journal» de ki mütevazı açıklaması, buluşun memleketindeki kamuoyundan çok burada büyük bir dikkatle etüd edildi. Paris'te tanınmış Amerikalı diş tabibi Brewster kendi isteğiyle Wells'in ajanı oldu. Wells'i kulüp ve bilimsel kurumlara götürdü. Wells konuşmağa zorlanınca buluşunun öyküsüne

ilişkin kanıtları kendine özgü utangaçlığı ile sundu. Wells Fransız coşkunu ile kutlandı. Amerika'ya dönüşünde buluşun ona ait olan önemli kısmı için ayrıntılı bilimsel bildiri hazırlaması ve Paris tıp cemiyetine iletilmek üzere Paris'e göndermesi kendinden istendi. O da isteği yerine getirdi. Yazının başlığı şöyle idi : «Güldürücü gaz, eter ve diğer gazların cerrahi operasyonlarda kullanılışının keşfine ilişkin», Bu bildiri bile çok alçakgönüllü idi. Fakat gerçekler o kadar çok ondan yana idi ki, yalnız Paris'te değil, Amerika Birleşik Devletleri'nin ilgili çevrelerinde de dikkati çekti.

Birbirleriyle yaptıkları savaşın ortasında xakson ve Morton, Wells'e karşı ortak bir cephe alma gereğini duydular. Her ikisi de güldürücü gazın kesinlikle ağrı uyuşturucu bir madde olmadığını iddia edip, Wells'i saf dışı etmeği denediler.

«Kendi» güldürücü gazına karşı yapılan bu dayanaksız saldırıyı kırmak için Weells kendi üzerinde güldürücü gaz, eter ve kloroform ile o mahvedici denemelere girişti. İşte bu denemeler onun kaderini belirledi. onu New-York'a götürdüler. 21 Ocak 1848 te onu hayatının felakete sonlandığı yukarıda yazdığım New-York hapisanesinin bir hücrelerine kapadılar. Ölümünden birkaç gün sonra Paristen New-York'a bir mektup geldi. Brewester yazmıştı. Şöyleydi : «Sevgili Wells, Paris Tıp Cemiyetinin toplantısından yeni döndüm. Orada bir oturumda gazları ağrısız ameliyatlar yapmak için ilk bulma ve başarı ile kullanma şerefine tek başına A.B.D.de Hartford Connecticut'tan Horace Wells'e ait olduğu saptandı.» Fakat bu mektup geç kalmıştı.

Morton ve Jackson, Wells'in ölümünden sonra daha da büyük bir şiddetle birbirlerine saldırmaya devam ettiler.

Jackson avukat üstüne avukat, yazar, gazeteci ve politikacıları seferber etti. Anestezinin bulunmasının tek sahibi olma onuru için çilinginca gayret sarfetti. Morton da daha çok avukat, parayla tutulmuş gazeteci ve politikacılar yardımıyla aynı şeref ve daha çok da para için savaştı. Morton ve temsilcilerinin eter anestezisini lisans almadan kullananları aldıkları patentle tehdit etmelerine karşılık yine de lisans satışları durdu. New-York göz hastanesinin eter anestetisi kullanmasını kendine ait bir patente aykırı olduğu ve haksız bir kullanım olduğuna ilişkin dava açılsa da, Morton bu davayı kaybetti. Eter anestetisi tüm toplumun malı idi. Morton'un patentini aldığı ilk yöntem ise pratik hayatta çoktan değerini kaybetmişti. Bundan dolayı patent iptal edildi. Bunun üzerine Morton taktiğini değiştirdi. Parasal hak-

ları yenmiş, kandırılmış bir durum almayı yeğledi. Şimdi yalnız işin onurunu değil, bu onurun deçletçe de onayını istiyor, ayrıca eter anestesinin keşfi için «kurban ettiği» yüzbin doları istiyordu.

Savaşla dolu on yıl başlamış bulunuyordu. Belki de bu, işin en çirkin yanı idi. Morton öyle tanıklar arıyordu ki Wells'in gaz anestesisini keşfine ilişkin bütün belgelerin yalan olduğunu söylesinler. Morton'un adamları yalnız bir tek kişiyi satın alabildiler. Bu güldürücü gaz soluyup bacağına bankoya çarpıp kanatan Hartford'lu Samuel Cooley idi. Birden bire Cooley nasılsa bacağına ağrı duyarsızlığını tespi tedenin Wells değil, Morton olduğunu iddia ediyordu. Fakat bu, ölmüş olan Wells'in hakim olan gölgesini savaş alanından silmeğe yetmiyordu.

Wells'in buluşunu gerçekleştirdiği eyaletin senatörü Smith, Wells'in yazısını görmüş ve Morton'un kongreye müracaatını reddettirerek normal mahkemeye havale edilmesini sağlamıştı. Fakat Savaş daha bitmemişti. Morton'un hırsı «bir mani'nin tehlikeli sınırları»na ulaşmıştı. 1863 te kongre bir kez daha Morton'un isteğiyle karşılaştı. Bu defa Morton gaz anestezi buluşu için ikiyüzbin dolar istiyordu. Fakat Truman Smit hâlâ işbaşındaydı. Adıgeçen başvuruyu kongreye getiren Kongre üyesi Hooper'in «Doğu Demiryolları Kurumu»nun yöneticilerinden olduğunu saptadı. Bu kurumun üyeleri, «kurumun kasasından Morton'a ellibin dolar borç verdikleri zannı» altındaydılar. Bu borç verilmiş fakat geri ödenmemişti. Truman şu soruyu yöneltti : Acaba Hooper bu başvurusu ile Morton'u borcunu ödeyecek duruma getirmek ve demiryolu kasasındaki eksigi yerine koymak mı istiyordu? Kongre Morton'a tazminat ödenmesi için yapılan en yüklü ve son başvuruyu da reddetti.

Bu, Morton'un kaderini belirleyen olay oldu. Yanlış sahiplenilen bir hak için yapılan bu savaş, tahmin edilemeyecek bir miktarda paraya mal oldu. Morton artık bu işe yatırım yapacak ve para verecek kimseyi bulamadı. Taraftarları ona yüz çevirdiler. Kapılar ona kapanıyordu. Fakat o beş yıl daha çırpındı durdu. Kongre koridorlarında «ricacı» olarak beklemeğe başladı. 1868 Temmuzunun ortasında Washington'dan tamamen bitmiş bir durumda New-York'a geldi. Takip paranoyasına kapılmış bir durum göstermekte idi. St. Luke Hospital'e kaldırdılar. Kısa bir süre sonra da orada henüz kırksekiz yaşında iken öldü.



En korkunç düşmanı Jackson, Morton'un akibetinden haberdar oldu. Fakat yine Jackson da karanlık bir hedefe yönelmişti. Kişiliğinin derinliklerinde on yıllar boyu yaşayan büyüklük kompleksi, sonuçta onu tutsak etti. 1873 te «Massachussets General Hospital»in akıl hastalıkları bölümüne bir daha çıkmamak üzere girdi. Orada kişiliğinin bir yıkıntısı olarak yedi yıl daha yaşadı. 28 Ağustos 1880'de «dünyaya en büyük mutluluğu bağışlayan üç talihsizin sonuncusu»da bu dünyayı terketti.

Gerçekten anestezinin bulunması ile başlayan cerrahların büyük dönemi yıldan yıla yeni alanları fethetmeğe girişti.

## SUMMARY

### **The Cesitory of the Surgeons**

This avticle is a section of the book «The Cestury of the Surgeons» which has published by jurgen thorwald in 1957. That book contains the invention of anestfesia and the magnificant revolution in which the surgery field.

In this part the first anesthetic elements; namely nitrogen onyde, ether and chloroform; the first operations with using these gases and the interesting struggle which has been occurred between «the inventors of anesthesia» has been told with a literary narration.

## MİGREN TİPİ BAŞAĞRILARININ TEDAVİSİNDE SFENOPALATİN GANGLİON BLOKAJI\*

Rasim Gökhan Olgay\*\*

Mustafa Çalgüner\*\*\*

Akut ve kronik ağruların tedavisinde sfenopalatin ganglion blokajı uzun süreden beri kullanılmakla beraber konuyla ilgili yeterince kontrollü çalışma yapılmamıştır. Sfenopalatin nevraljide ve bununla birçok benzer yönü olan küme başağrılarında etkinliği kesinleşmiştir (3,4,8). Ancak lumbago, siatalji, dismenore, astma, angina ve maligniteye bağlı ağrılarda etki mekanizmasının ne olduğu bilinmemektedir. Bu konularda yapılmış yeterince kontrollü çalışma yoktur ve yapılmış olan az sayıdaki çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bildirilmektedir (1). Sfenopalatin ganglion blokajının bu çok geniş spektrumlu etkilerini açıklayabilmek için öne sürülmüş olan başlıca hipotezler ganglionun karotid pleksus yoluyla servikal sempatik merkez ile bağlantısı olduğu görüşüne dayanmaktadır. Ağrı iletiminin kapı teorisine göre servikal sempatik merkez bütün vücuttan gelen ağrı uyarılarının geçişini ayarlamaktadır ve bu merkezin bloke edilmesiyle tüm vücudun ağrı eşiği yükselecektir (8).

Sfenopalatin ganglionun transnazal blokajında kullanılan topikal anestezi genellikle % 10 kokain olmuştur. Kokainin lokal anestezi etkisinin yanısıra, vazokonstrüktör etkisinin de olması, özellikle küme başağrılarında semptomları bu etkisiyle kontrol altına aldığını düşündürmüştür. Ancak vazokonstrüktör etkisi olmayan % 4 lidokain ile yapılan kontrollü çalışmalar, bunun da kokain kadar etkili olduğunu göstermiş, böylece etki mekanizmasının vazokonstrüksiyon değil lokal anestezi olduğu kesinleşmiştir (3,4).

\* XXI. Türk Otorinolarenoloji Kongresinde sunulmuştur.

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi K.B.B. Anabilmi Dalı Uzmanı Doktoru

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi K.B.B. Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Geliş Tarihi : 20 Mart 1992      Kabul Tarihi : 30 Aralık 1992

Çalışmamızın konusu olan migren tipi başağrılarında, sfenopalatin ganglion blokajı sıklıkla kullanılmış olmakla beraber, literatürde kontrollü bir çalışma yoktur.

### MATERYAL VE METOD

Çalışmaya son dört yıl içinde tedavi ettiğimiz 57 migrenli hastadan 2 yıllık takip süreleri dolmuş olan 21 hasta ile kontrol grubu olarak plasebo uyguladığımız 9 migrenli hasta alındı. Migren tanısı ayrıntılı anamnez ile koyuldu. Organik patolojileri ekarte etmek için nörolojik muayene, K.B.B. ve göz muayenesi ve sistemik muayeneler yapıldı, rutin kan tetkikleri, sinüs grafileri, kranial ve servikal grafiler alındı. Gerekli görülen hastalara BBT ve EEG yapıldı. Veriler «Uluslararası Başağrısı Derneği Başağrıları Sınıflama Komitesi»nin 1989 yılında yayınlamış olduğu kriterlere göre (7) yeniden gözden geçirilerek sınıflama yapıldı.

Tedavi grubundaki 21 hastaya % 2 pantokain ile blokaj yapıldı. Plasebo grubundaki hastalarda ise serum fizyolojik kullanıldı. Uygulama uçlarına az miktarda pamuk sarılan dört aplikatörle yapıldı. Aplikatörlerin biri orta konkanın altından nazofarinks arka duvarına temas edene kadar arkaya, diğeri orta konkanın üstünden sfenoid kemik cismine temas edene kadar arkaya ve yukarıya doğru iletildi.

Aynı işlem karşı taraf için de tekrarlandıktan sonra bu pozisyonunda 30 dakika bırakıldı. Uygulama günde bir defa olmak üzere 10 gün boyunca tekrarlandı.

### BULGULAR

Hastaların 19'u aurasız migren (menstruel migren de bu gruba dahil edilmiştir), 6'sı kombine başağrısı (migren ile birlikte gerilim başağrısının bulunması), 5'i migren benzeri başağrısı (migren kriterlerinin yalnız birine uymayan, fakat gerilim başağrısı kriterlerine de uymayan başağrıları, veya migren kriterlerine uyan, fakat geçirilmiş atak sayısı 5'ten az olan olgular) olarak değerlendirildi (Tablo I).

Alt gruplardaki olgu sayıları istatistiki anlam taşımak bakımından yetersiz olduğundan değerlendirmeler toplam rakamlar üzerinden yapıldı. Halen çalışma olgu sayısı arttırılarak ve tedavi grubunda % 2 pantokainin yanısıra % 10 kokain kullanılarak sürdürülmektedir.

Tedavi grubundaki 21 hastadan 19'unda tedavinin bitimini takiben iki ay içinde migren atağı görülmedi. Bu hastalara herhangi bir

Tablo I : 30 hastanın cinsiyet, yaş ve başağrısı gruplarına göre dağılımı.

Tedavi grubu	Kadın	Ort. yaş	Erkek	Ort. yaş	Toplam	Ort. yaş
Aurasız m.	12	37	2	31	14	36
Kombine b.a.	3	39	1	44	4	40
Migren benzeri	2	29	1	35	3	32
<b>Toplam</b>	<b>17</b>	<b>36</b>	<b>4</b>	<b>37</b>	<b>21</b>	<b>36</b>
<b>Plasebo grubu</b>						
Aurasız m.	4	34	1	30	5	33
Kombine b.a.	1	29	1	42	2	35
Migren benzeri	2	32	0	—	2	32
<b>Toplam</b>	<b>7</b>	<b>32</b>	<b>2</b>	<b>36</b>	<b>9</b>	<b>33</b>

medikal tedavi verilmedi. Ağrıları devam eden 2 hasta kombine başağrısı tanısı olan hastalardı. Tedaviden yararlanan 19 hastanın iki yıllık takiplerinde 11 hastada hiç migren atağı olmadığı öğrenildi. 8 hastada ise 2 ay ile 18 ay arasında değişen ağrısız dönemlerin sonunda migren atakları yeniden başladı. Tedavi grubundaki başarı oranı kısa dönemde (2 - 18 ay) 19/21 (% 90.4), uzun dönemde (2 yıldan uzun) 11/21 (% 52.3) olarak belirlendi (Tablo II).

Tablo II : Tedavi ve plasebo gruplarından alınan sonuçlar

Tedavi grubu	Kısa dönemde başarı (2—18 ay)			Uzun dönemde başarı (2 yıldan uzun)	
Aurasız m.	(14)	14/14	(% 100.0)	9/14	(% 64.2)
Kombine b.a.	(4)	2/4	(% 50.0)	0/4	(% 0.0)
Migren benzeri	(3)	3/3	(% 100.0)	2/3	(% 66.6)
<b>Toplam</b>	<b>(21)</b>	<b>19/21</b>	<b>(% 90.4)</b>	<b>11/21</b>	<b>(% 52.3)</b>
<b>Plasebo grubu</b>					
Aurasız m.	(5)	1/5	(% 20.0)	0/5	(% 0.0)
Kombine b.a.	(2)	0/2	(% 0.0)	0/2	(% 0.0)
Migren benzeri	(2)	1/2	(% 50.0)	1/2	(% 50.0)
<b>Toplam</b>	<b>(9)</b>	<b>2/9</b>	<b>(% 22.2)</b>	<b>1/9</b>	<b>(% 11.1)</b>

Tedavi grubu ile plasebo grubu 't' testi kullanılarak karşılaştırılmış ve fark gerek kısa ve gerekse uzun dönemde  $p < 0.01$  düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

Plasebo grubundaki 9 hastadan 7'sinde iyileşme görülmedi. Ağrısız migren tanısı olan bir hastada başağrıları uygulamanın bitiminden dört ay sonra yeniden başladı. Migren benzeri başağrısı tanısı olan bir hastada ise plasebo uygulamasını takiben iki yıllık takipte atak görülmedi. Plasebo grubunda başarı oranı kısa dönemde 2/9 (% 22.2), uzun dönemde 1/9 (% 11.1) bulundu. Tedavi grubu ile plasebo grubu arasında yapılan istatistiki karşılaştırmalar gerek kısa ve gerekse uzun dönemde  $p < 0.01$  düzeyinde anlamlı görüldü (Tablo II).

### TARTIŞMA

Migrende başağrısının kranial ekstraserebral arterlerdeki dilatasyonla paralel olduğu gösterilmiştir. Ancak bu arterlerin artifisiyel dilatasyonu başağrısına neden olmakla beraber, bu ağrı migrene benze-memektedir. Migrenli hastalarda ağrı sırasında ağrı eşiğinde düşme olduğu gösterilmiştir (9). Bu bulgular migrende santral mekanizmaların incelenmesini gündeme getirmiştir. Çeşitli migren tiplerinde endojen peptidlerin serum ve BOS düzeyleri incelenmiş ve henüz yeterli olmamakla beraber bazı anlamlı sonuçlar alınmıştır (2,6). Migrenden sorumlu olarak hem vazodilatasyona yol açan, hem de ağrı eşiğini düşüren bir etken olduğu düşünülmüş ve (migren proçesi) adı verilmiştir. Bu muhtemelen santral bir mekanizmadır (9).

Migren etyolojisinde serotonin metabolizması bozukluğu olduğu bilinmektedir. Serotonin büyük oranda trombositlerde bulunur. Ancak yapılan araştırmalar serotoninin santral sinir sisteminde de bulunduğunu ve ağrı kontrolünde önemli rolü olduğunu göstermiştir. Medulla spinalisinde servikal 2, segmentte bulunan ağrı merkezinde ağrının iletimini inhibe eden venöromediatör olarak GABA ve enkefalinleri kullanan internöronlar serotonerjik ve adrenerjik kontrol altındadır (5). Serotonin ve adrenalın salgılayan beyin merkezleri bir yandan ağrı merkezini denetlerken, bir yandan da kortekse kan akımını regüle edici uyarılar yollamaktadır. Bu merkezlerde monoamin seviyesindeki bir değişikliğin hem kortaksin kan akımını değiştireceği, hem de ağrı merkezindeki kontrol kapılarını açarak ağrı eşiğini düşüreceği öngörülmüştür. Bu, migren proçesi denilen ve santral bir mekanizma olduğu düşünülen proçesle uyumludur (5).

Ekstrakranial damarlardaki kan akımının değişmesi ise refleks yolla olmaktadır. Refleks arkının efferenti n. petrosus süperfisialis major'dur. Sinir bloke edildiği zaman bahsedilen değişikliklerden birçoğunun kaybolduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir. Aynı zamanda trigeminal sinirin uyarılmasının da refleks arkını aktive ettiği gösterilmiştir. Yine migren sürecinin başlamasıyla uyarılan adrenal glanddan salgılanan noradrenalinin, trombosit agregasyonuna ve serotonin deşarjına yol açarak damarları sensitize ettiği iddia edilmiştir. Böylece tipik migren ağrısı oluşmakta ve ağrı impulsu trigeminal sinirle beyin sapına geri dönerek bir kısır döngü oluşturmaktadır (5).

Bahsedilen kısır döngünün kırılması hem periferik hem de santral mekanizmalarla mümkündür. Bu amaçla pek çok medikal tedavi denenmiştir. Bizim çalışmamızda kullanılan yöntem ise refleks arkının hem afferent, hem de efferent yoluyla bağlantıları olan sfenopalatin ganglion'un blokajıdır. Ağrıların kısa dönemde kontrolü bu mekanizmayla açıklanabilmektedir. Ancak uzun dönemde kontrolün nasıl sağlandığını açıklamak şu an için mümkün değildir. Uygulanan blokajla santral sinir sistemindeki mediatör seviyelerinde uzun süreli veya kalıcı bir değişiklik olduğu öngörülebilirse de bu konuda araştırmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber sfenopalatin ganglion blokajının migren tedavisinde etkili bir yöntem olduğu düşünülmüştür. Uzun süre veya kalıcı kontrol sağlanan olguların yanısıra kısa süre kontrol sağlanan olgularda da tekrarlanan blokajlarla ilaç kullanmadan (veya minimal dozlarda kullanarak) migren kontrolü mümkün olabilecektir.

## ÖZET

Migren tedavisinde sfenopalatin ganglion blokajının etkisi plasebo kontrollü bir çalışma ile araştırıldı. % 2 pantokain kullanılarak alınan preliminere sonuçlar migren tedavisinde sfenopalatin ganglion blokajının etkili olduğunu gösterdi.

Anahtar Kelimeler : Başağrısı, Sfenopalatin ganglion.

## SUMMARY

### Sphenopalatine Ganglion Blokage In Treatment of Migraine

Effect of sphenopalatine ganglion blokage in treatment of migraine is evaluated with a plasebo controlled study. Preliminary results, using % 2 pantocaine, showed that sphenopalatine ganglion blokage is effective in treatment of migraine.

Key Words : Headache, Sphenopalatine ganglion.

## KAYNAKLAR

1. Berger JJ Pyles ST : Does topical anaesthesia of the sphenopalatine ganglion with cocaine or lidocaine relieve low back pain? *Anaesth Analg* 65 : 700, 1986.
2. Ferrari MD Odink J : Methionin-enkefalin in migraine and tension neadache. *Headache* 30 : 160, 1990.
3. Hardebo JE Elner A : Nerves and vessels in the pterygopalatin fossa and syptoms of cluster headache. *Headache* 27 : 528, 1987.
4. Kitrelle JP Grouse DS : Cluster headache. *Arch Neurol* 42 : 496, 1985.
5. Lance JW : A concept of migraine and the search for the ideal headache drug. *Headache* 30 : 17, 1990.
6. Mosnaim AD Diamond S : Endogenous opioid-like peptides in headache. An overview. *Headache* 29 : 368, 1989.
7. Olesen J : Başağrıları, kranial nevraljiler ve yüz ağrılarının sınıflaması ve tanı kriterleri. İngilizceden çeviren : Çelebi A, Özcan H, İstanbul, Sandoz, 1989.
8. Reder MA : Sphenopalatine ganglion block in treatment of acute and chronic pain. *Diagnosis and treatment of chronic pain* (eds. Hendler NH, Long DM, Wise TN), Boston : John Wright : 104, 1982.
9. Spierings ELH : Recent advences in the understanding of migraine. *Headache* 28 : 655, 1988.

## GEBELİĞİN HİPERTANSİF HASTALIĞINDA UTERUS İÇİ GELİŞME GERİLİĞİ RİSKİ ve SERUM HUMAN PLASENTER LAKTOJEN (HPL) ve TOTAL ÖSTRİOL (E3) DEĞERLERİ

Semra Kahraman\*    Ali Çetin\*    Gülay Kurtay\*\*    Feride Söylemez\*\*

Gebeliğin hipertansif hastalığının etiyopatogenezi obstetrik bilimin henüz çözemediği önemli konulardan biridir.

Hipertansif hastalıkta, normal gebeliklerde görülen fizyolojik değişimlerin olmaması yanısıra, uteroplasenter perfüzyonda azalma ve plasenter yatakta patolojik değişiklikler de gözlenmektedir (1).

Plasenter hasarın yaygınlaşması sonucu plasenter infarkt artar ve fonksiyon bozukluğu sonucu malnütrisyon gelişir. Maternal ve fetal mortalite hipertansiyonun şiddeti ile direk olarak ilgilidir (2). Bu olumsuz değişimler nedeni ile hipertansif hastalıkta anne ve fetüs ilginin odak noktasıdır. Dismatürite ve fetal kayıp gelişebilir.

Günümüzde hipertansiyon nedeni ile böylesine risk altında bulunan fetüsün durumunu yakın takip etmek, intrauterin ve postnatal dönemde ciddi komplikasyonları davet eden intrauterin gelişme geriliğini (IUGG) tanımak ve biokimyasal analizleri kullanmak oldukça önemlidir.

Bu çalışmanın amacı gebeliğin hipertansif hastalığının seyrinde fetoplasenter durumun tayini için IUGG'nin tanınması ve serum HPL ve total E3 değerlerinin takipteki öneminin araştırılmasıdır.

### MATERYAL VE METOD

1986 - 1988 yılları arasında A.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetrik Ünitesi'ne başvuran 57 gebe bu çalışmaya dahil edilmiştir.

\* SSK Ankara Doğumevi, Uzman Dr.

\* SSK Ankara Doğumevi, Uzman Dr.

\*\* A.Ü.T.F. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Prof. Dr.

\*\* A.Ü.T.F. Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı, Doç. Dr.

Geliş Tarihi : 27 Haziran 1991, Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993



Hipertansif 45 hasta araştırma grubunu, obstetrik herhangi bir patolojisi bulunmayan normotensif 12 gebe ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

Her iki grupta da gebeler son trimesterden seçilmiştir. Gebelerde hipertansiyon yönünden tanı konulmadan ve kan örnekleri alınmadan önce tuz kısıtlaması yada ilaç alımı mevcut değildi.

Gebelerin kan basınçları en az yarım saat istirahati takiben her on dakikada bir, iki kez ölçülüp ortalamaları alınarak değerlendirilmiştir. Kan basıncı yüksekliği kesinleşen gebelerden, yarım saat sırt üstü pozisyonda dinlendirildikten sonra kan alınmıştır.

Hipertansif gebeler değişik klinik durumlarda olduklarından diastolik kan basıncı 100 mm Hg ve altındakiler ile 100 mm Hg üstündekiler olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır.

Olguların gebelik yaşı tayinleri son adet tarihleri esas alınarak değerlendirilmiş ve özellikle IUGG yönünden tümüne ultrasonografik inceleme yapılmıştır. Postpartum dönemde plasenta ve bebek doğum ağırlığı izlenerek, gebelik haftasına uygun değerlerin % 10 yada daha altında bulunması ile IUGG tanısı kesinleştirilmiştir.

Toshiba Sonolayer 35 A real-time ultrasonografi cihazı ile bipar-yetal çap (BPD) femur uzunluğu (FL), fetal abdomen çevresi ölçülerek IUGG taranmıştır. Standart sapmanın % 5 oranı altındaki değerler IUGG olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular postpartum ağırlığın beklenen değerlerin % 10 altında bulunması ile teyid edilmiştir (2).

HPL için Diagnostic Products Corporation firmasının kitleri ile çalışılmış, total E3 ise Amersham'ın RIA kiti kullanılarak ölçülmüştür.

İstatistiksel analizde student's t testi ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi yapılmıştır.

## BULGULAR

Araştırma grubunu oluşturan 45 hipertansif gebenin yaşları 18-39 arasında değişmekte olup ortalama yaş 27.2 idi. Kontrol grubunu oluşturan 12 gebede ise yaş dağılımı 27,2 olarak bulundu.

Araştırma grubundaki hastaların 21'i nullipar olup, 2 hastada daha önceden birer düşük öyküsü mevcuttu. Kontrol grubunda ise 6 hasta multipar, 6 hasta ise nullipar idi.

Hipertansif grupta 16 hastada seri ultrasonografik inceleme sonucu IUGG tanısı kondu. Kontrol grubunda postpartum doğum ağırlığı ve plasenter ağırlık ile kıyaslanan doğum ağırlığı ve ultrasonografi bulgularına göre gelişme geriliği saptanmadı.

Normotansif grupta ortalama doğum ağırlığı 3350 gr iken hipertansif grupta bu değer 2246 gr. olarak bulundu. Doğum ağırlığı yönünden iki grup arası fark anlamlı idi ( $p < 0.05$ ) (Tablo I).

Tablo I : Normotansif Gebeler ile Hipertansif Gebeler Arasında Doğum Ağırlığı ( $\mu$ ) İstatistiksel Sonuçları

Doğum Ağırlığı	
Normotansif n = 12	& 3350 ± 339
Hipertansif n = 45	& 2246 ± 176

$\mu$  Değerler gram olarak verilmiştir.  
& İstatistiki farklılık  $p < 0.05$

Diastolik kan basıncı değeri 100 mm Hg ve altındakiler hipertansif gebelerde ortalama doğum ağırlığı 2689 gr, 100 mm Hg üstündekilerde ise 1962 gr olarak bulundu. Aradaki fark anlamlı idi. ( $p < 0,05$ ) (Tablo II).

Tablo II : Normotansif Gebeler ile Diastolik Kan Basıncı 100 mm Hg ve Altındaki Hipertansif Gebelerde Doğum Ağırlıklarının ( $\mu$ ) İstatistiksel Sonuçları

Doğum Ağırlığı x ± Sx	
Normotansif n = 12	& 3350.0 ± 339.00
Diastolik kan basıncı 100 mm Hg üstü	& 2689.0 ± 228.00

$\mu$  Değerler gram olarak verilmiştir.  
& İstatistiki farklılık  $p < 0.05$

Normotansif grup ile diastolik kan basıncı değeri 100 mm Hg üzerinde olan hipertansif grupta doğum ağırlığı yönünden fark istatistik açıdan önemli bulundu ( $p < 0.05$ ) (Tablo III).

Tablo III : Normotansif Gebeler ile Diastolik Kan Basıncı 100 mm Hg Üzerindeki Hipertansif Gebelerde Doğum Ağırlığının ( $\mu$ ) İstatistiksel Sonuçları

<b>Doğum Ağırlığı</b>	
<b><math>\bar{x} \pm S_x</math></b>	
Normotansif n=12	3350.0 ± 339.00
Diastolik kan basıncı 100 mm Hg üstü	1962.8 ± 227.39

$\mu$  Değerler gram olarak verilmiştir.  
& İstatistiksel farklılık  $p < 0.05$

Diastolik kan basıncı 100 mm Hg altında ve üzerinde bulunan hipertansif grupta doğum ağırlığı yönünden istatistiksel değerlendirme farklı anlamlıdır ( $p < 0.05$ ) (Tablo IV).

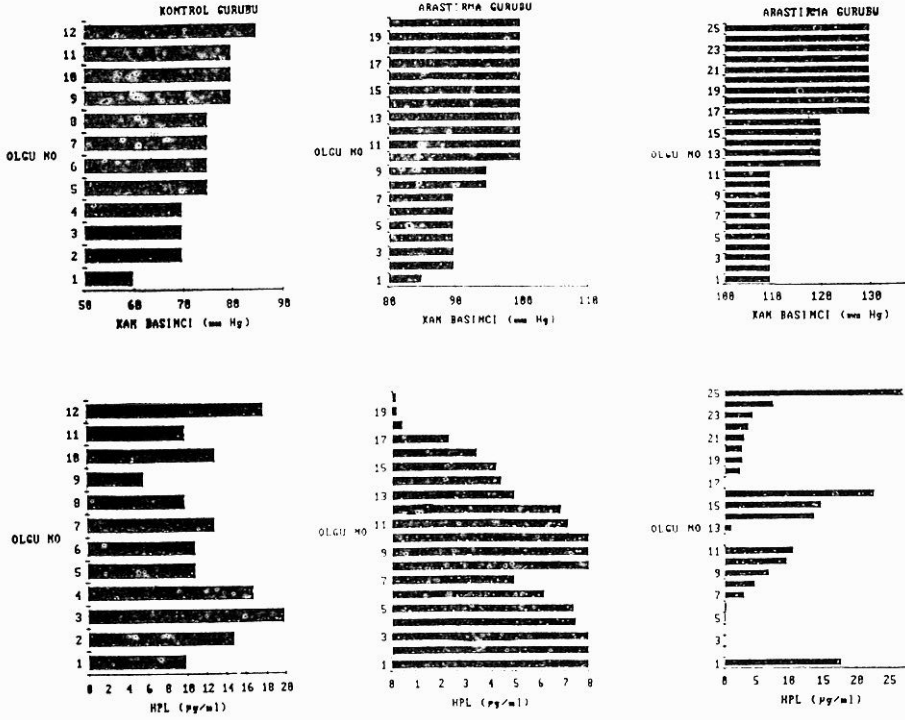
Tablo IV : Diastolik Kan basıncı 100 mm Hg ve Altındaki Gebeler ile 100 mm Hg Üzerindeki Gebelerde Doğum Ağırlığının ( $\mu$ ) İstatistiksel Sonuçları

<b>Doğum Ağırlığı</b>	
<b><math>\bar{x} \pm S_x</math></b>	
Diastolik kan basıncı 100 mm Hg ve altı	2689.0 ± 228.00
Diastolik kan basıncı 100 mm Hg üstü	1962.8 ± 227.39

$\mu$  Değerler gram olarak verilmiştir.  
& İstatistiksel farklılık  $p < 0.05$

Aşağıdaki şekillerde diastolik kan basıncı değerleri ve her grup için HPL ve Total E3 değerleri grafiksel olarak gösterilmiştir. Ayrıca her iki gruptaki diastolik kan basıncı değerleri ve bu olgulardaki doğum ağırlıkları grafiksel olarak izlenmektedir (Şekil 1-2-3).

Hipertansif grupta serum HPL ve Total E3 değerleri normotansif gruba göre diastolik kan basıncı ayırımı yapılmaksızın önemsiz bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo V).



Şekil 1 : Diastolik kan basıncı ve HPL değerleri

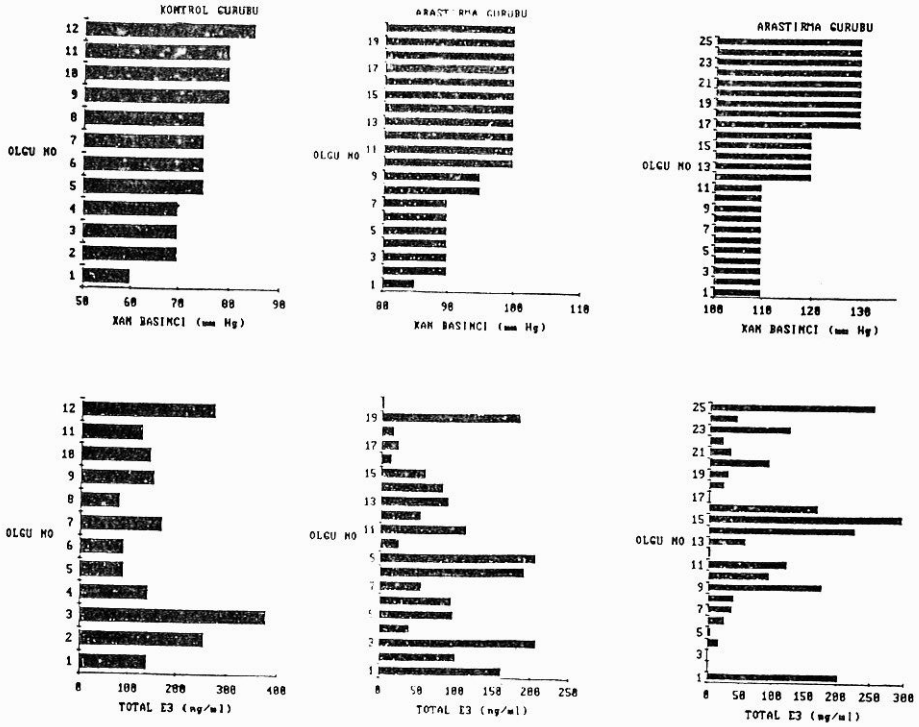
Tablo V : Normotansif Gebeler ile Diastolik Kan Basıncı 100 mm Hg ve Altındaki Hipertansif Gebelerde HPL ( $\mu$ ), Total E3 (\*), Değerleri

	HPL $\bar{x} \pm Sx$	E3 $\bar{x} \pm Sx$
Normotansif n = 12	$13.10 \pm 1.87$	$172.33 \pm 25.5$
Diastolik kan basıncı 100 mm Hg ve altı	$6.740 \pm 1.57$	$85.36 \pm 17.67$

 $\mu$  Değerler  $\mu$ gr/ml

\* Değerler ng/ml

& İstatistiki farklılık  $p < 0.05$



Şekil 2 : Diastolik kan basıncı ve Total E3 değerleri

Normotansif grup ve diastolik kan basıncı 100 mm Hg altı ve üstü hipertansif gebelerde HPL ve Total E3 değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (Tablo VI) (Tablo VII).

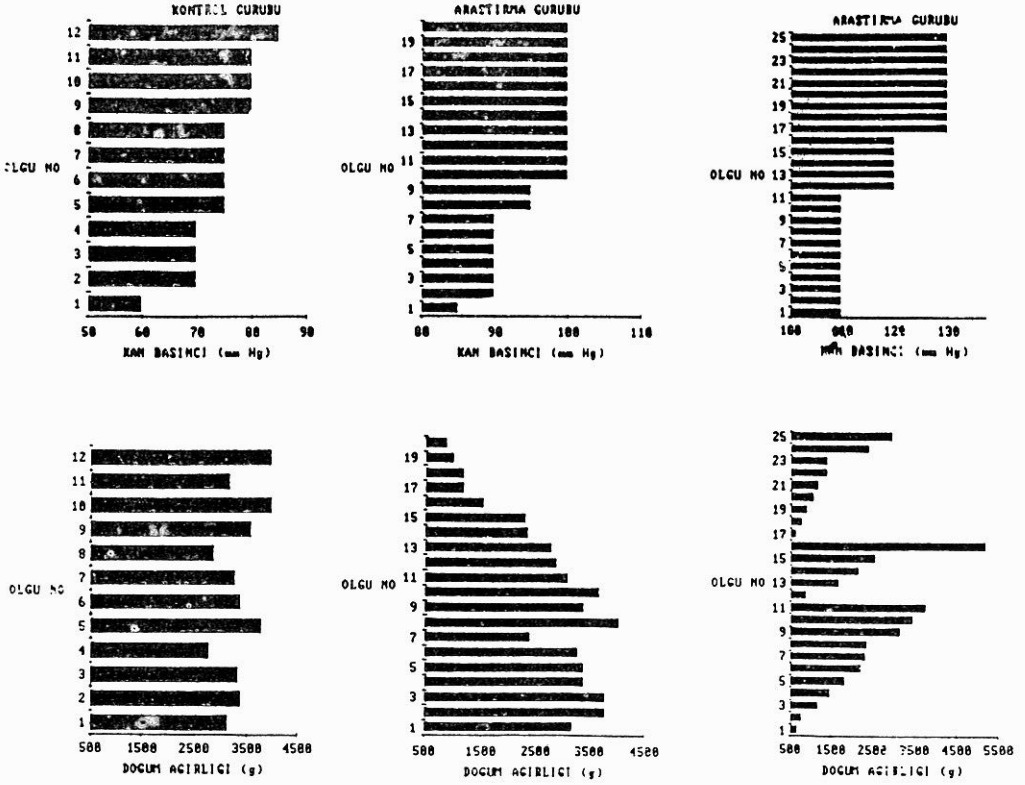
Tablo VI : Normal Gebeler ile Diastolik Kan Basıncı 100 mm Hg Üzerindeki Hipertansif Gebelerde HPL ( $\mu$ ), E3 (\*), Değerlerinin İstatistiksel Sonuçları

	$\bar{x} \pm Sx$ HPL	$\bar{x} \pm Sx$ E3
Normotansif n = 12	$13.10 \pm 1.87$	$172.33 \pm 25.5$
Diastolik kan basıncı 100 mm Hg ve üstü	$7.340 \pm 1.39$	$92.29 \pm 14.90$

$\mu$  Değerler  $\mu\text{gr/ml}$

\* Değerler ng/ml

& İstatistiki farklılık  $p < 0.05$



Şekil 3 : Diastolik kan basıncı ve doğum ağırlığı değerleri

Tablo VII : Normotansif ve Hipertansif Grupta HPL ( $\mu$ ), Total E3 (\*), Değerlerinin İstatistiksel Sonuçları

	HPL $x \pm Sx$	E3 $x \pm Sx$
Normotansif n = 12	13.10 $\pm$ 1.87	172.33 $\pm$ 25.5
Hipertansif n = 45	7.013 $\pm$ 1.06	88.51 $\pm$ 11.53

 $\mu$  Değerler  $\mu$ gr/ml

\* Değerler ng/ml

& İstatistiki farklılık  $p < 0.05$ 

Diastolik kan basıncına göre, hipertansif gebelerde HPL ve Total E3 değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. ( $p < 0,05$ ) (Tablo VIII).

Tablo VIII : Diastolik Kan Basıncı 100 mm Hg ve Altındaki Gebeler ile 100 mm Hg Üzerindeki Gebelerde HPL ( $\mu$ ), E3 (\*), Değerlerinin İstatistiksel Sonuçları

	HPL $x \pm Sx$	E3 $x \pm Sx$
Diastolik kan basıncı 100 mm Hg üstü	& $6.74 \pm 1.57$	& $85.36 \pm 17.67$
Diastolik kan basıncı 100 mm Hg ve altı	& $7.340 \pm 1.39$	& $92.29 \pm 14.90$

$\mu$  Değerler  $\mu\text{gr/ml}$

\* Değerler  $\text{ng/ml}$

& İstatistiki farklılık  $p < 0.05$

### TARTIŞMA

Gestasyonel hipertansiyon tüm gebeliklerin % 6 - 8'inde mevcuttur (1,2). Hipertansiyon nedeni ile desidua ve myometriumdaki spiral arterlerin duvarında olumsuz değişimler meydana gelirken, bir yandan da uteroplaster kan akımının azalıp IUGG'ne neden olduğu ve böylece ciddi fetal komplikasyonları davet ettiği bilinmektedir (17, 18).

Hipertansif gebe grubundaki total perinatal mortalite oranı araştırma grubuna oranla 2 - 3 kat artış göstermektedir (9,11).

Moore ve Redman'ın çalışmalarına göre 34. gebelik haftasından önce preeklampsi tanısı alan annelerin bebeklerinde % 82 oranında IUGG saptanmıştır (11).

Bizim çalışmamızda bu oran % 38,8 olarak bulunmuştur. Hipertansif grupta doğum ağırlığı, normotansif gruba göre anlamlı bir şekilde düşük çıkmıştır. Normotansif grupta IUGG gözlenmemiştir (Tablo 1-1).

Westergaard ve ark. gestasyonel hipertansiyon ve IUGG arasında ciddi korelasyon saptamışlardır. Aynı bulgular Spellacy ve arkadaşlarının çalışmaları ile desteklenmiştir (16,13,14,15).

Hardy ve ark. ise hipertansiyonda IUGG oluşması için geçecek sürenin uzun olması gerektiğini belirtmişlerdir (3).

HPL plasentanın luteotropik, mammotropik, laktojenik ve somatotropik özelliklere sahip, polipeptid yapıda, sinsityotropoblastlar tarafından sentezlenen, immünolojik olarak insan büyüme hormonuna benzeyen bir hormondur (4,6,8). Seviyesi plasental dokunun ağırlık artışına paralel olarak yükselme gösterir, çoğul gebeliklerde yüksek miktarda bulunur. Uteroplasental perfüzyon bozulduğunda, ya da plasenta hacmi azaldığında HPL seviyesi düşük bulunur (6,8,19).

Spellacy ve arkadaşları hipertansiyonun ciddiyeti ile düşük serum HPL değerleri arasında yakın korelasyon saptamışlardır (13, 14,15).

Lindberg ve Nillson HPL değerlerini preeklampitik hastalarda oldukça düşük bulmuşlardır (8).

Estriol sentezi hem fetüs ve hemde plasenta tarafından gerçekleştirildiği için fetoplasental ünite hakkında en iyi bilgi veren hormonlar arasında kabul edilir. Fetal adrenalde sentezlenen DHEA-S fetal karaciğerde hidrosilasyona uğrar, plasentaya geçip plasental enzimi ile serbest steroide hidrolize olur. Plasenta 16 alfa OH-DHEA-S'ı E3 e aromatize eder ve serbest E3 halinde anne serumuna verir. Elde edilen E3'ün % 90'ı fetoplasental ünite tarafından sentezlenir (5,7,12).

Reynolds ve arkadaşları hipertansif ve IUGG olan vakalarda gebeliğin geç dönemlerinde serum E3 değerlerini düşük bulmuşlardır (17)

Orta derecede preeklampsi durumlarında serum Total E3 seviyesi genellikle normal iken, ağır preeklampside idrar E3 seviyesine paralel olarak serum E3 seviyesinde azalma izlenmektedir (9,10,16).

Hardy ve Manson uzun süreli hipertansiyondaki E3 değerini kısa süreli olanlara göre daha düşük bulmuşlardır (7).

Çalışmamızda elde edilen bulgular yukarıdaki sonuçlarla genel olarak uyumlu bulunmuştur.

Diastolik kan basıncı şiddetine göre aradaki fark hipertansif grupta önemsiz iken, HPL ve Total E3 değerleri hipertansif ve normotansif gruptan anlamlı olarak farklı bulunmuştur (Tabl o1,5,6,7,8).

Sonuç olarak hipertansiyon IUGG oluşturan en önemli nedenlerden birisidir. Bu grupta dismatürite ve fetal ölüm oranı artmıştır.



Hormonal monitörizasyon, elektronik fetal monitörizasyon ve ultrasonografi yardımı ile IUGG tanısının erken konulması ve gebeliğin geleceğine karar vermek açısından hipertansif gebelerin yakın takibi önemlidir.

## ÖZET

Son trimesterde 45 hipertansif ve 12 normotensif gebede intrauterin gelişme geriliği (IUGG) riski araştırıldı ve serum Human Placental Laktojen (HPL) ve Total Östriol (E3) değerlerine bakıldı.

Hipertansif grup, diastolik kan basıncı 100 mmHg ve altında ve 100 mmHg üstünde olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi. Gruplar arası yaş ve parite farklı değildi. Hipertansif hastaların % 38,8 inde IUGG saptandı. Normotansif grup ile diastolik kan basıncı değeri 100 mmHg üzerinde olan hipertansif grup arasında doğum ağırlığı yönünden fark önemli bulundu ( $p < 0,05$ ).

Hipertansif grupta HPL ve Total E3 değerleri normotensif gruba oranla belirgin şekilde düşük bulundu ( $p < 0,05$ ), ancak hipertansiyonun şiddeti ile düşük hormon değerleri arasında bir ilişki saptanmadı.

Anahtar Kelimeler : Gebeliğin hipertansif hastalığı, İntrauterin gelişme geriliği, Human plasental laktojen, Total estriol.

## SUMMARY

### **The Risk of Intrauterine Growth Retardation and Evaluation of Human Placental Lactogen (HPL) and Total Estriol in Hypertensive Gestational Disease**

45 pregnant woman who have gestational hypertensive disease and 12 normotensive pregnant women in their last trimester, have been investigated for intrauterine growth retardation (IUGR) risks, and their serum Human Placental Lactogen (HPL) and Total Estriol (E3) values have been compared. There were no differences between the age and parity in two groups.

We have seperated the hypertensive patients into two groups according to their diastolic blood pressure being above and below 100 mm Hg.

Amongst the hypertensive pregnancies the IUGR was 38.8 %. Between the normotensive and hypertensive group a diastolic blood pressure above 100 mm Hg, the statistical difference was found important with regard to the birth weight ( $p < 0,05$ ), but there were no statistically significant differences between hormones and diastolic pressure levels.

Key Word : Intrauterine growth retardation, Human placental lactogen, Total estriol, Gestational hypertensive disease.

#### KAYNAKLAR

1. Catt KS Moflat B Niall HD : Human Growth Hormone and Placental Lactogen structural similarity, Science, 157; 321; 1967.
2. Chesley LC : Hypertensive disorders in pregnancy. Gleicher N. (eds). Principles of medical therapy in pregnancy, Ch. 119, Plenum Publishing, New York, 1986.
3. Davison JM Lindheimer MD : Hypertension in Pregnancy. Depp R., Eschenbach D.A. Sciarra J.J. (eds), Gynecology and Obstetrics Ch. 5, Harper and Row, Philadelphia, 1984.
4. Goebelsmann U : Hormonal assesment of pregnancy. Depp R., Eschenbach D.A., Sciarra J.J. (eds), Gynecology and Obstetrics, Ch. 5, Harper and Row, Philadelphia, 1984.
5. Goebelsmann U Jaffe RB : Oestriol metabolism in pregnant women. Acta Endocrinol., 66 : 679, 1971.
6. Josimovich JB : HPL and placental prolactin. Fuchs F., Klopfer A. (eds), Endocrinology of pregnancy. Ch. 8, 144, 1983.
7. Hardy MD Humedia AK Bhajri SM Basalmach AH : Late third trimester unconjugated serum Oestriol levels in normal and hypertensive pregnancy. Relation to birth weight, Br. J Obstet. Gynecol., 88 : 976, 1981.
8. Lindberg BS Nillson BA : HPL levels in abnormal pregnancies, J. Obstet, Gynecol., 80 : 110, 1973.
9. Klopfer A : The Assesment of fetoplacental function by Oestriol assay, Obstet. Gynecol. Surv., 107 : 807, 1970.
10. Masson GM : Plazma Oestriol in preeclampsia. J Obstet. Gynecol., 80 : 206, 1973.

11. Radman CW Moore LA : Foetal outcome in trial of anti pypertensive treatment in pregnancy., Lancet 11 753 : 1976.
12. Reynolds JW Brenda JB Christina UC : Fetoplacental steroid metabolism in growth retarded human fetuses. *Pediatr. Res.*, 20 : 166, 1986.
13. Spellacy WN Bohl WG Birk RN : Human Placental Lactogen and intrauterine growth retardation, *Obstet. Gynecol.*, 446, 1976.
14. Spellacy WN Buhi WC Teoh ES : Value of Human Chorionic Somatomamotropin in managing high risk pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109; 588; 1971.
15. Spellacy WN Buhi WC Schram JD : An evaluation of Human Chorionic Somatomamotrophin levels during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 37; 567, 1971.
16. Westergaard JG Teisner B Hau J Grudzinkas JG : Placental protein measure-
16. Westergaard JG Teisner B Hau J Grudzinkas JG : Placental protein measurements in complicated pregnancies II. Pregnancy related hypertension. *British J. Obstet. Gynecol.* 91; 1224, 1984.
17. Worley RJ : Pregnancy induced hypertension. Danforth DN Scott JR Sciarra JJ Hammond CB Spellacy WN : (eds). *Obstet. Gynecol.* ch 26, Philadelphia, Lippincott .1986.
18. Zeek PM Assali NS : Vascular changes in the decidua associated with eclamptic toxemia. *Am. J. of Clinic. Pathol.* 20, 1099, 1950.
19. Zuspan FP : Toxemia of Pregnancy. Gerbie A.B., Sciarra J.J. (Eds.), *Gynecology and Obstetrics*, Ch. 44, Harper and Row, Philadelphia, 1984.

## OTİSTİK BOZUKLUKTA TANI KOYMA VE BELİRTİ DAĞILIMI

Melda Akçakın\*

Efser Kerimoğlu\*\*

Erken bebeklik otizminin 1943 yılında Kanner tarafından tanımlanmasından bu yana, bu konuda pek çok çalışma yapılmıştır. Kanner ilk yayınından 28 yıl sonra 1971 yılında yayınlanan bir çalışmasında, bu süre içinde en iyi gelişmenin tanı ölçütlerinde olduğunu bildirmiştir (9). 1971 yılından bu yana geçen 20 yılı aşkın süre içinde de, otizm biraz daha anlaşılacakla beraber, gene en iyi gelişmenin tanı ölçütlerinde olduğu söylenebilir. Bu süre içinde klinisyenler tarafından tanı koymada yaygın olarak kullanılmaya başlanan DSM III (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (3) ve DSM III-R (4) yayınlanmıştır. Araştırmalarda ortak tanı ölçütlerine göre çocuklar değerlendirilip araştırmaların karşılaştırılmasında kolaylık sağlanmıştır. Ancak tanı konurken, birbirinden çok farklı özelliklere sahip çocuklarla da karşılaşmaktadır. Bu nedenle sınıflandırma sistemlerinin gözden geçirilmesi sırasında, otizmin alt gruplara ayrılmasıyla ilgili çalışmalar yapılmaktadır (17,22). Bu düzenlemeler otistik çocuklar hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilmesini sağlayacaktır.

Kliniğimizin kurucusu Prof. Dr. Mualla Öztürk'ün özel ilgi alanlarından biri de otistik çocuklar olduğu için (13,14,15), bizim için otistik çocukların hep ayrı bir yeri ve ayrıcalığı olmuştur.

Kliniğimizde, 1980'li yıllara kadar otistik çocuklarda tanı koyarken Kanner'in vakalarında tanımladığı özellikleri dikkate alır ve klinik değerlendirmeye önem veririz. DSM III (3) ve DSM III-R (4) yayın-

---

\* A.Ü. Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı, Otistik Çocuklar Tedavi ve Araştırma Merkezi  
Yrd. Doç .Dr. Kl. Psikolog

\*\* A.Ü. Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı, Otistik Çocuklar Tedavi ve Araştırma Merkezi  
Prof. Dr. Çocuk Psikiyatristi

Hacettepe Üniversitesi ve GATA Çocuk Psikiyatrisi Bölümlerine işbirliklerinden dolayı teşekkür ederiz.

Geliş Tarihi : 12 Mart 1993

Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

landıktan sonra, bu sınıflandırma sisteminin, otizmle ilgili tanı ölçütleri, tanı koymamızda klinik değerlendirmeye ilaveten temel bir dayanak noktası oldu. Bu tür çocukları değerlendirirken zamanı daha ekonomik kullanma amacıyla yarı yapılandırılmış bir görüşme çizelgesi de hazırladık. Bu çizelgede demografik özellikler, farkedilme yaşı, tanının ne zaman konduğu, önceki tedavi, eğitim, gebelik ve doğum öyküsü, erken gelişimi, kullandığı ilaç gibi genel bilgilerin yanısıra, DSM III-R otistik bozukluk tanı ölçütlerine de yer verildi. Ayrıca klinik gözlemlerimizden ve bu konuda geliştirilmiş ölçeklerden yararlanarak (16,28) geliştirdiğimiz 27 maddelik bir Ek Belirti Listesi de bu görüşme çizelgesinde yer aldı (2).

Çalışmanın amaçlarından biri, otistik bozukluk gösteren grubumuzun DSM III-R (4) ve yukarıda anılan görüşme çizelgesinde yer alan Ek Belirti Listesine göre, belirti dağılımını incelemektir. Bunun yanısıra, değişik zekâ düzeyinde olduğu düşünülen otistik çocukların belirtileri karşılaştırılarak, zekâ düzeyi farklı olanların belirtilerinde de fark olup olmadığı araştırılacaktır. Ayrıca, değişik eğitim düzeyindeki ailelerin, çocuklarının belirtilerini farketme ve bir çocuk psikiyatrisi kliniğine götürme yaşları incelenecektir.

1991 yılı başında, kliniğimize bağlı Otistik Çocuklar Tedavi ve Araştırma Merkezi kuruldu. Merkezin kitle iletişim araçlarında tanıtım ve Ankara'daki çocuk psikiyatrisi klinikleriyle yoğun işbirliği sonucunda, son 2 yılda çok sayıda otistik çocuk kliniğimizde değerlendirildi. Araştırmanın bir diğer amacı da, kliniğimizin kuruluşundan, bu merkezin açılışına kadar geçen 14 yıllık sürede tanı konan 44 çocukla, merkezin kuruluşundan sonraki 2 yılda değerlendirilen 75 çocuk, cinsiyet oranı, anababa eğitimi, yürüme ve ilk kelimelerini söyleme yaşları yönünden karşılaştırılarak, otistik grubumuzda, bu değişkenler yönünden bir değişiklik olup olmadığını incelemektir.

## YÖNTEM

### Denekler :

Deneklerimiz, yüksek fonksiyonlu 25, zeka kusuru olmayan 18 ve zeka özürlü olduğu düşünülen 21 denekten oluştu.

1 — Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatrisi Bilim Dalı'na Ocak 1976 tarihinden Ocak 1993 sonuna kadar getirilen çocuklardan 119'una DSM III-R (4) tanı ölçütlerine göre, otistik bozukluk

tanısı konmuştur. 119 denekten 31'ine zekâ testi uygulanabilmiştir. 25 çocuğun zeka bölümünün (ZB) 50-119 arasında değiştiği, 17'sinin ise, ZB'ü 60'ın üstünde bulunmuştur. Test uygulanabilen diğer 6 çocuğun ZB'ünün ise 31-47 arasında değiştiği saptanmıştır. Zekâ testi olarak çoğunlukla Stanford-Binet (L-M) (23), 3 çocuğa ise Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği (WISC ya da WISC-R) uygulanmıştır (20,27). Bazı yazarlar tarafından ZB'ü 70'in üstünde olan çocuklar yüksek fonksiyonlu otistikler olarak değerlendirilmektedir (5,6). Bu sınırı 60'a kadar indiren yazarlar da vardır (26). Bizim grubumuzda, ZB 50-59 arasında olan ve özel alt sınıfa giden çocuklar içinde de kendiliğinden okuma yazma öğrenen, güzel resim yapan, öğretmenleri tarafında da sınıf arkadaşlarından daha çabuk öğrendikleri belirtilen çocuklar vardır. Bu nedenlerden dolayı, gerçek zekâ potansiyellerinin, zekâ testinde gösterdikleri performanstan daha iyi olduğu düşünülmektedir. Bu yüzden bu çalışmada ZB 50-119 arasında değişen 25 çocuk yüksek fonksiyonlu olarak değerlendirilmiştir.

2 — Otistik çocukların isim listesinden, klinik olarak zekâ özür-lü olmadığı düşünülen çocuklar seçildi. Bu seçim yapılırken, otistik biçimde konuşma (ekolali, zamir karıştırma v.s), sözcük dağarcığı zenginliği, kolay öğrenme, resim, müzik ya da boz-yap konusunda becerisi olma özelliklerine dikkat edildi.

3 — Aynı yolla, zekâ özür-lü olduğu düşünülen çocuklar belirlendi. Bu çocuklar, sözcük dağarcıklarının kısıtlı olması, bir çok defa yinelenen kavramları öğrenememe, herhangi bir beceri gözlenmeme ölçütlerine göre seçildi.

Bu 2 grup çocuğun seçimi için, diğer bir klinisyenin de zekâ düzeyleri konusunda düşüncesi alındı. Bu çocuklar Otistik Çocuklar Tedavi ve Araştırma Merkezinin bireysel-grup tedavi programlarında olduklarından, özellikleri iyi bilinen çocuklardı. 2 klinisyenin aynı kanaati paylaştığı 18 çocuk zekâ özür-lü olmayan grubu, 21 çocuk da zekâ özür-lü olan grubu oluşturdu. Bu 2 gruptaki çocukların hiç biri koo-pere olmadığından zekâ testi uygulanamadı.

Araştırmamızın amaçlarından biri de farklı eğitim düzeyindeki anababaların çocuklarındaki bozukluğu farketme ve kliniğe getirme yaşlarını karşılaştırmaktır. Bu amaçla, ana babaların eğitim düzeyi gözden geçirildi. Anne ya da babadan birinin, 75 ailede yüksek okul, 32 ailede ortaokul ya da lise, 12 ailede de ilkokul mezunu olduğu belirlendi. Bu aileler de farklı eğitim düzeylerini temsil ettiler.

### İşlem :

Tüm denekler, Akçakın ve ark. (2) tarafından geliştirilen, DSM III-R (4) otistik bozukluk tanı ölçütlerini de içeren yarı yapılandırılmış görüşme çizelgesiyle, aile görüşmesi yapılarak değerlendirildiler. DSM III-R'da, otistik bozukluk tanısı koymak için, yaş ölçütünün dışında 16, Ek Belirti Listesinde de 27 madde vardır. Bu araştırmada, var olan belirtiler «1», olmayanlar da «0» olarak puanlandı. Tanı koymayla ilgili daha ayrıntılı bilgiye bir diğer çalışmada yer verilmiştir (1).

### BULGULAR

Tablo I'de otistik grubumuzun (N : 119) DSM III-R (4) tanı ölçütlerinin yüzdeleri verilmiştir. Oyun kuramama (% 96) ve arkadaş ilişkilerine kayıtsızlık (% 95), hemen hemen grubun tamamında gözlenmiştir. Buna karşın rituel (% 23), aynılık tutkusu (% 34), nesnelere bazı bölümleriyle uğraş (% 53), ses tonunu ayarlamada güçlük (% 55) daha seyrek görülmüştür. Diğer belirtileri ise, grubun % 65'inden daha fazlası göstermiştir.

Ek belirtilere bakıldığında (Tablo II), zaman zaman içine kapanma ve ulaşılama (% 81), bazı sesleri işitmez gibi tepki vermeme (% 78), aşırı hareketlilik (% 76), sevimli bulunma (% 55), evet-hayır kelimelerini kullanmama (% 56), durdurulamayan ağlamalar (% 51), müzik dinlemede ısrar (% 51) en sık görülen belirtilerdir.

Tablo III'de bu çalışmada yüksek fonksiyonlu olarak kabul edilen 25 çocuğun zekâ testi bulguları verilmiştir. 8 çocuğun ZB 50-59, 4 çocuğun 60-69, 3 çocuğun 70-79 ve 10 çocuğun 80-119 arasında bulunmuştur. Bu çocukların eğitim durumlarına bakıldığında ZB'ü 50-59 arasında olanların, 3'ü normal eğitime (ilkokul), 5'i özel alt sınıf eğitimine (ilkokullarda bulunan eğitilebilir-hafif derecede zekâ özürülü çocukların devam ettiği sınıflar) devam etmektedir. ZB'ü 60-69 arasında olanlar arasında 3'ü normal eğitime, 1'i anaokuluna, ZB'ü 70-79 arası olanların 2'si normal okula, 1'i anaokuluna devam etmektedir. ZB'ü 80-119 arasında olanların ise, 6'sı normal okula, 4'ü henüz anaokuluna gitmektedir. Zekâ özürülü olmadığı düşünülen grubun ise (Tablo IV) 6'sının normal okulda, 2 sinin özel eğitimde (öğretilbilir-orta derecede zekâ özürülü çocuklara eğitim veren özel eğitim okulları), 5'inin anaokulunda olduğu, 4'ünün herhangi bir eğitim programına devam etmediği, 1'inin ise şu anda eğitim durumunun bilinmediği görülmüştür.

Tablo I : DSM III-R (1987) Tanı Ölçütlerinin Görülme Yüzdeleri

<b>A — Karşılıklı Sosyal Etkileşimde Bozukluk</b>		
1 — Diğer kimselerin varlığının ya da duygularının farkında olamama		% 84
2 — Sıkıntılı olduğunda rahatlamayı aramama yada anormal arayış içinde olma		% 66
3 — Taklit yapabilmeme zorluk ya da bozuk biçimde taklit etme		% 91
4 — Oyun kuramama		% 96
5 — Arkadaş ilişkilerinde bozukluk		% 95
<b>B — Sözel ve Sözel Olmayan İletişimde Bozukluk</b>		
1 — İletişimin olmaması		% 87
2 — Sözel olmayan iletişimde bozukluk		% 85
3 — Hayal gücünün olmaması		% 86
4 — Ses tonunu ayarlamada bozukluk		% 55
5 — Yineleyici konuşma ya da zamirleri karıştırma		% 76
6 — Konuşmayı başlatma ya da sürdürmede güçlük		% 71
<b>C — Davranış Repertuarı ve İlgilerinde Dikkati Çekici Kısıtlılık</b>		
1 — Stereotipik vücut hareketleri		% 81
2 — Nesnelerin bazı bölümleriyle ısrarlı uğraşma		% 53
3 — Çevredeki değişikliğe tepki		% 34
4 — Bir takım ayrıntılarda, bir dizi rutini yapmada sebepsiz yere ısrar etme		% 23
5 — Daralmış bir ilgi alanıyla uğraşma		% 66

Zekâ özürlü olduğu düşünülen grupta 14 çocuğun özel eğitimde olduğu, 7 çocuğun ise, herhangi bir eğitim faaliyetine katılmadığı belirlenmiştir.

Çocuklarda kliniğimize getirilme ve şu andaki yaşlarına göre değerlendirildiklerinde (Tablo V) 3 grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $X^2 : 2.462, p > 0.05$ ;  $X^2 : 2.358, p > 0.05$ ).

Yüksek fonksiyonlu, zekâ özürlü olmadığı ve zekâ özürlü olduğu düşünülen 3 grup otistik çocuk, DSM III-R (4) otistik bozukluk tanı ölçütlerine göre, tek yönlü varyans analiziyle incelenmiştir. Üç grubun, DSM III-R dan aldıkları puan ortalamaları arasındaki fark,  $F(2, 61) : 4.8995, p < 0.05$  ile anlamlı bulunmuştur. Üç grubun puan ortalamaları incelendiğinde yüksek fonksiyonlu olanların 12.04; zekâ kusurlu olmayanların 12.37; zekâ kusurlu olanların ise 10.52 olarak saptanmıştır. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını anlayabilmek için, ortalamalar arası farklar Duncan testiyle incelenmiştir. Zekâ kusurlu otistik



Tablo II : Ek Belirtilerin Yüzdeleri

1 — Aşırı hareketlilik	% 76
2 — Hipotonik hal	% 34
3 — Uğuldama	% 34
4 — Somutlaştırma	% 14
5 — Dönen objeler	% 59
6 — Kendinin dönmesi	% 39
7 — Balerin gibi yürüme	% 16
8 — Belleğin şaşırtıcı olması	% 39
9 — Bazı seslere tepki vermeme	% 78
10 — Zaman zaman içine kapanma	% 81
11 — Müzik konusunda ısrar	% 51
12 — Mekanik aletlere ilgi	% 49
13 — Düzgün olmayan şeylere öfke	% 36
14 — Başkaları tarafından sevimli ve güzel bulunma	% 55
15 — Başka insanları rahatsız etme	% 29
16 — «Evet - Hayır» sözcüklerini kullanmama	% 56
17 — Bir sözcüğü başka bir sözcük yerine kullanma	% 13
18 — Cansız şeyleri tercih	% 44
19 — Durdurulamayan ağlamalar	% 51
20 — Herhangi bir konuya saplantı	
21 — Cisimlerin yüzeylerini yoklama	% 21
22 — Dokunulmaya ve tutulmaya tepki	% 39
23 — Bilgi konusunda çevresini şaşırtma	% 35
24 — Acıya, ağrıya tepkisizlik	% 39
25 — İşine yaramayacak kelimeler öğrenme	% 12
26 — Telaffuz kusuru	
27 — Çevredeki herhangi bir şeyin bütününe değil de küçük bir bölümüne dikat etme	% 19

Tablo III : Zeka Testi Uygulanan Çocukların ZB Sonuçları ve Eğitim Durumları

ZB	50-59	60-69	70-79	80-119
N	8	4	3	10
Normal Eğitim	3	3	2	6
Özel alt sınıf	5	—	—	—
Anaokulu	—	1	1	4

Tablo V : Çocukların Klinikte Değerlendirme Yaşı\* ve Şimdiki Yaşları\*\*  
Çocukların Eğitim Durumları

	Geride Olan	Geride Olan
Normal Okul	6	—
Özel Eğitim	2	14
Anaokulu	5	—
Hiçbirşey Yapılmayan	4	7
Bilinmeyen	1	—

Tablo V : Çocukların Klinikte Değerlendirme Yaşı\* ve Şimdiki Yaşları\*\*

	Değerlendirme Yaşı		N	Şimdiki Yaşı		N
	5 y. öncesi	6 yaş +		7 yaş ön.	8 yaş +	
ZB > 50	13	12	25	7	18	25
Zekâ Özürü olmayan	5	13	18	5	13	18
Zekâ Özürü olan	9	12	21	10	11	21

\*X<sup>2</sup> : 1.462, p > 0.05; \*\*X<sup>2</sup> : 2.358 p > 0.05

çocukların DSM III-R tanı ölçütlerinde diğer 2 gruba göre daha düşük ortalama puan aldıkları (p < 0.05) bulunmuştur.

Üç grup otistik çocuk, Ek Belirti Listesi puanlarına göre karşılaştırıldıklarında puan ortalamaları arasındaki farkın, F (2 ve 61); 11.8648, p < 0.01 ile anlamlı olduğu saptanmıştır. Puan ortalamaları incelendiğinde, yüksek fonksiyonlu olanların 13.24; zekâ kusuru olmayanların 13.89; ve zekâ kusurlu olanların 8.90 olarak bulunmuştur. Farkın hangi gruptan kaynaklandığını belirleyebilmek için ortalamalar arası farklar Duncan testi ile incelenmiştir. Zekâ kusurlu otistik çocukların, Ek Belirti Listesinden de daha düşük ortalama puan aldıkları (p < 0.05) saptanmıştır.

Ayrıca değişik eğitim düzeylerindeki ailelerin (ilk. orta-lise, yüksek okul) çocuklarının farklı olduğunun farkına varma ve çocuklarını çocuk psikiyatrisine götürme yaşları incelendiğinde, değişik eğitim düzeyindeki aileler arasında hem çocuklarındaki belirtilerin farkına varma, hem de kliniğe götürme yaşlarının benzer olduğu görüldü. F (2 ve 116), 0.2040, p > 0.05; F (2 ve 116), 0.8538, p > 0.05). Ortalamalar incelendiğinde yükseköğretim mezunu aileler  $\bar{X}$  : 2.7, orta-lise mezunu olan

ailelerin  $\bar{X}$  : 2.6 ve ilkokul mezunu ailelerin  $\bar{X}$  : 2.6 yaşında çocuklarının farklı olduğunu anladıkları bulundu. Çocuklarını kliniğe götürme yaşı ortalamasına bakıldığında sırayla  $\bar{X}$  : 3.9,  $\bar{X}$  : 4.2,  $\bar{X}$  : 4.2 olduğu görüldü.

Araştırmanın bir diğer amacı, Otistik Çocuklar Tedavi ve Araştırma Merkezi'nin kuruluşundan sonra son iki yıldır getirilen otistik çocuklarla N : 75, kliniğimizin kuruluşundan, bu merkezin açılışına kadar geçen 14 yıllık sürede getirilen otistik çocukları (N : 44) karşılaştırarak otistik grubumuzun özelliklerinde değişme olup olmadığını incelemektir. Bu amaçla, 1976-1990 arası otistik bozukluk tanısı konan çocuklarla, 1991 - 1992 yılları arasında tanı konan çocuklar cinsiyet oranları yönünden karşılaştırılmıştır. Tablo VI'da izlendiği gibi, kız çocuk sayısında azalma yönelimi görülmekle beraber, iki grup arasında cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı fark bulunmamıştır.  $\chi^2$  : 1.2398,  $p > 0.05$ ).

Tablo VI : Otistik Çocukların Cinsiyete Göre Dağılımı:

	E	K	N	Oran
1976 - 1990	34 % 77.27	10 % 22.73	44	3.4 : 1
1991 - 1992	64 % 85.33	11 % 14.67	75	5.3 : 1
Genel	98 % 82.35	21 % 17.66	119	4.7 : 1

$\chi^2$  : 1.2398,  $p > 0.05$

1976 - 1990 ve 1991 - 1992 yılları arasında gelen çocukların anne ve babalarının eğitim düzeyleri karşılaştırıldığında (Tablo VII) ilkokul mezunu anne sayısında artış gözlenmekle beraber, iki grup çocuğun annelerinin eğitim düzeyi yönünden fark saptanmamıştır ( $\chi^2$  : 2.3608,  $p > 0.05$ ). Babaların eğitim düzeyi incelendiğinde, 1991 - 1992 yılları arasında getirilen çocukların babalarının arasında ilkokul mezunu olan baba sayısında, 1976 - 1990 arasında gelenlere göre anlamlı bir artış olduğu görülmüştür ( $\chi^2$  : 6.2187,  $p < 0.05$ ).

Tablo VIII de, 1976 - 1990 arasında getirilen çocuklarla, 1991 - 1992 yılları arasında getirilen çocukların yürüme ve ilk kelimelerini söyleme yaşları karşılaştırılmıştır. Hem yürüme hem de dil gelişimi yönünden iki grup arasında benzerlik olduğu görülmüştür ( $\chi^2$  : 0.134,  $p > 0.05$ ;  $\chi^2$  : 0.014,  $p > 0.05$ ).

Tablo VII : Otistik Çocukların Anne\* ve Babalarının\*\* Eğitim Düzeyi

	Eğitimi yok ya da İlkokul		Orta - Lise		Üniversite	
	Ana	Baba	Ana	Baba	Ana	Baba
1975 - 1990	8	1	20	13	16	30
1991 - 1992	23	13	27	21	25	41

\*X<sup>2</sup> : 2.3608, p> 0.05; \*\*X<sup>2</sup> : 6.2187, p< 0.05

Tablo VIII : Çocukların Yürüme\* ve İlk Kelimelerini\*\* Söyleme Yaşları

	Yürüme			Konuşma		
	Zam. (24 ay)	Geç (25 ay +)	N	Zam. (36 ay)	Geç (36 ay)	N
1976 - 1990	40	3	43 <sup>a</sup>	28	15	43 <sup>a</sup>
1991 - 1992	71	4	75	48	27	27

\* X<sup>2</sup> : 0.134, p>0.05; \*\* X<sup>2</sup> : 0.014, p>0.05

a Bir çocuk bilinmiyor

## TARTIŞMA

Otistik çocukların DSM III-R (4) tanı ölçütlerine göre (Tablo I) otistik belirtileri gösterme yüzdeleri incelendiğinde, daha önce grubun ilk 44 deneğiyle yapılmış olan çalışmadaki DSM III-R belirti dağılımıyla çok benzerlik gösterdiği görülmektedir (2). Grubumuzun, çok sayıda belirtisi olan bir otistik çocuk grubu olduğu görülmektedir.

Ek Belirti Listesine bakıldığında da, iki belirti (hipotonik hal ve somutlaştırma) dışında, önceki çalışma sonuçlarıyla benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir (2). Bu iki belirtide ise azalma görülmüştür. Tüm maddelerde olduğu gibi, bu belirtiler de örneklerle anlatıldığı halde iyi anlaşılammış olabilir, ya da gerçekten bu grupta daha seyrek olabilir.

DSM III-R tanı ölçütleri incelendiğinde, konuşmayı değerlendirmeye yönelik soruların (ses tonunu ayarlama, ekolalik konuşma ve spontan konuşma), konuşması çok az olan ya da hiç konuşmayan çocukları değerlendirebilmesinin çok güç olduğu görülmüştür. Diğer

bir deyişle, konuşmayan ya da az konuşan çocuklarda bu maddeler işlemlenemekte, konuşmayan çocuklar 16 yerine 13 maddede değerlendirilebilmektedir. Ek Belirti Listesi'nde de benzer bir sorun vardır. Bu listede de iki madde (16. ve 17. maddeler) doğrudan konuşmayla ilgilidir. Bu sonuçlar, konuşmayan otistiklerin değerlendirilmesinde daha da özenli olunmasını ve belki de bu grup için ilave maddeler geliştirilmesi gereğini düşündürmektedir.

Tablo III incelendiğinde, yüksek fonksiyonlu olarak kabul edilen çocukların hafif derecede zekâ geriliğinden, parlak normallere kadar geniş bir ranj içinde oldukları görülmüştür. Klinik değerlendirmede, hafif derecede zekâ özürülü grup içinde yer alan çocukların bir kısmının, diğer otistik olmayan zekâ özürülülerden öğrenme konusunda farklı özelliklere sahip olduğu izlenimi edinilmiştir.

Rutter ve Schopler (19), otistik çocuklarda gecikmeden çok, bir sapmanın söz konusu olduğunu bildirirler. Yazarlar da bu kanıyı paylaştıklarından, elimizde var olan zekâ testleriyle, otistik çocukların gerçek zekâlarını ölçmenin zor olduğunu düşünmektedirler. Ancak okul öncesi otistik çocukların zekâ testi sonuçlarıyla, okul yaşlarında uygulanan test sonuçları arasında tutarlılık bulunduğu, yüksek bir korelasyon olduğunu bildiren yayınlar da vardır (7,11,12).

Araştırmada hem DSM III-R'in otistik tanı ölçütlerinden ve hem de Ek Belirti Listesi'nden alınan puan ortalamalarının, yüksek fonksiyonlu otistiklerle, zekâ kusuru olmayanları, zekâ kusurlu otistiklerden ayırdedebildiği görülmüştür. Zekâ özürülü olmayan çocuklarla zekâ özürülü olan çocuklar arasında belirti sayısı açısından fark çıkmasına yaş değişkeninin neden olabileceği düşünüldüğünden, çocukların kliniğimizde ilk değerlendirme yaşları da incelenmiş, üç grup arasında bir fark olmadığı görülmüştür.

Ayrıca, yüksek fonksiyonlu olarak değerlendirilen grupla, klinik olarak zekâ özürülü olmadığı düşünülen grubun hem DSM III-R, hem de Ek Belirti Listesi'nin puan ortalamalarının hemen hemen aynı olması dikkati çekmektedir. Bu da, zekâ özürülü olmadığı düşünülen grubun, klinik olarak iyi değerlendirildiğinin bir göstergesidir.

ICD 9 ve DSM III-R sistemlerinde yüksek fonksiyonlu otistiklerin tanımlanmadığı ya da tanı ölçütlerinin olmadığı bilinmektedir. DSM III-R'a göre, klinisyenin hafif-orta-ağır olarak hastalığın ağırlığını gösterebileceği belirtilmekteyse de, bu, klinisyenin öznel yargısına bağlı ol-

duğundan yanlı bulunmaktadır. Bu nedenle de araştırmacıların, yüksek fonksiyonlu otistik çocuklarla ilgili çalışmalarda bu değerlendirmeyi kullanmadıkları bildirilmiştir. Yüksek fonksiyonlu otistik çocuklar için, tanı ölçütleri ile ilgili öneriler üzerinde çalışılmaktadır (24).

Bu araştırmada, yüksek fonksiyonlu ve zekâ özürülü olmadığı düşünülen grupların, DSM III-R ve Ek Belirti Listesi'nde, zekâ özürülü olduğu düşünülen gruba göre ortalama puanlarının daha yüksek bulunması, klinik değerlendirmede, zekâ özürü olmayanlarla zekâ özürülü olan otistik çocukları ayırdetmede kolaylık sağlayacağını düşündürmektedir.

Bazı çalışmalarda, normal zekâlı ve zekâ özürülü otistik çocukların davranışlarında farklılıklar olduğu, zekâ özürülülerin değişmeye daha dirençli oldukları, tuhaf nesnelere bağlılık gösterdikleri, yeni durumlarda uyum güçlükleri olduğu, kendilerine zarar verici davranışlar gösterdikleri, el stereotipileri olduğu, buna karşın, normal zekâlı otistiklerin ise ritüellerinin daha fazla olduğu bildirilmiştir (6). Bizim çalışmada, tek tek maddeler karşılaştırılarak analiz yapılmamıştır. Ancak DSM III-R tanı ölçütlerinde, zekâ özürülülerin, sıkıntılı olduklarında rahatlamayı aramayıp, stereotipi yapma yönelimlerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Yüksek fonksiyonlu otistik çocuklar ise, Ek Belirtiler de, belleğinin olağanüstü yanları olma, sevimli bulunma, herhangi bir konuya saplantısı olma, bilgi ve yeteneği konusunda çevresindekileri şaşırtma, günlük dilde işine yaramayacak sözcükler öğrenme özelliklerini zekâ özürülü çocuklardan daha fazla göstermişlerdir. Zekâ özürülü çocuklar arasında ise uğuldamaya (anlamsız, acaip ses çıkarma) daha sık rastlanmıştır.

Klinik olarak daha çok belirtisi olan otistiklerin renkli vakalar olduğunu, pırıltılı özellikler taşıdıklarını gözlüyoruz. Tuhaf ritüeller, aynılık tutkuları gibi belirtilerin, şaşırtıcı bellek gücü gibi özelliklerin ortaya çıkması için, belirgin bir zekâ potansiyelinin olması gerektiği düşünülmektedir.

Otizm'de erken tanı çok önemlidir. Bu nedenle, ailelerin çocuklarında bir farklılık olduğunu anlama yaşları ve kliniğe getirme yaşları incelenmiştir. İlk, orta-lise ve yüksek okul mezunu aileler, çocuklarındaki farklılığı çok benzer bir biçimde 2,5 yaşında anladıklarını bildirmişlerdir. Ancak çocuk psikiyatrisine bir yıldan biraz daha geç başvurdukları görülmüştür. Üç eğitim düzeyi arasında anlamlı fark bulunamamak-

la beraber yüksek okul mezunu ailelerin biraz daha erken başvurdukları dikkati çekmektedir. Bu açıdan eğitim düzeyinin önemli olduğu ve bunun yanı sıra ailelerin bu konuda bilgilendirilmesi gereği düşünülmüştür. Short ve Schopler (21) de ailelerin % 76'sının çocukları 24 aylıkken, % 18'inin ise, 36 aylıkken farkına vardıklarını bildirmişlerdir. Bizim grubumuz da farkına varma yönünden ABD'de yapılan bu çalışma grubuyla paralellik göstermektedir.

Kliniğimize 1976 - 1990 arası gelen 44 otistik çocuğun demografik özellikleri daha önce yayınlanmış, otistik çocukların eğitim düzeyi yönünden daha üst sosyo kültürel düzeyden geldikleri, motor gelişmelerinin sınır-normal zekâlı çocuklarla, dil gelişmelerinin de hafif-orta derecede zekâ özürü çocuklarla benzerlik gösterdiği bulunmuştur (2).

Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada nöroloji kliniğine ya da nöroloji uzmanlarına başvuran bir otistik grubun ise, bizim otistik gruptan farklı olarak yarısının 3,5 yaşından sonra yürüdüğü, 3 yaşını geçtikleri halde çoğunun konuşmadığı bildirilmiştir (25). Bu bulgular, bizim grubumuzun çoğunun yüksek fonksiyonlu otistik çocuklardan oluştuğu kuşkusunu uyandırmıştır.

Kliniğimize bağlı Otistik Çocuklar Tedavi ve Araştırma Merkezi açıldıktan sonra, merkezin ve otizmin kitle iletişim araçlarında tanıtımını yapıldığından ve o sıralarda «Yağmur Adam» filminin de gündemde olması, otizmin daha çok tanınmasına yol açtı. Türkiye'nin her yerinden, küçük yerleşim birimlerinden başvuran çok sayıda çocuk değerlendirdik. Otistik çocuk sayımızda artış olduğundan, önceki çalışmadan elde edilen sonuçlarda değişiklik olup olmadığı incelendiğinde, 1976 - 1990 ile 1991 - 1992 yılları arasında gelen çocukların cinsiyet oranlarının, yürüme, dil gelişmelerinin birbirine benzediği bulunmuştur. Bu sonuçlar, çocuk psikiyatrisi ve çocuk nörolojisine götürülen otistik çocukların birbirlerinden farklı alt gruplar olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, çocuk nörolojisinde yapılan bu çalışmanın denek sayısının (N : 16) azlığı da bu sonuca yol açmış olabilir.

Son iki yılda başvuran çocukların anne baba eğitiminde farklılık olup olmadığına bakıldığında, hem annelerde hem de babalarda ilköğretim mezunu olanlarda artış olduğu görülmüştür. Ancak sadece babaların eğitim düzeyinde anlamlı fark bulunmuştur. Otistik bozukluğun her sosyo-kültürel düzeyde görüldüğü (29) ancak kliniklere daha çok

üst sosyo-kültürel düzeydeki ailelerin başvurduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (2,10,18). Otizmin tanıtımı ve anababaların bu konuda bilinçlendirilmesiyle, giderek üst sosyo-kültürel düzey lehindeki bu durumun değişeceği tahmin edilmektedir.

Otistik bozukluk gösteren çocukların geniş bir yelpazede yer aldığı, özellikle son yıllarda giderek daha fazla vurgulanmaya başlanmıştır (8). Bundan sonraki çalışmalarda, otistik çocukların genel özelliklerinin yanısıra, alt gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmasında yarar olduğu, böylece otizm hakkında daha ayrıntılı bilgilere sahip olacağımız düşünülmektedir.

### ÖZET

Bu araştırmada, 119 otistik bozukluk tanısı konmuş çocuğun DSM III-R ve daha önce geliştirilmiş olan otistik çocuklar için Ek Belirti Listesine göre, belirti dağılımları incelenmiştir. Bu grup içinde yüksek fonksiyonlu olan 25, klinik olarak zekâ kusuru olmayan 18 ve zekâ kusuru olan 21 denek belirtileri yönünden karşılaştırılmıştır. Ayrıca farklı eğitim düzeyindeki ailelerin çocuklarındaki farklılığı anlama ve kliniğe götürme yaşları incelenmiştir.

Bunun yanısıra, kliniğimizin kuruluşundan itibaren 14 yılda gelen otistik çocuklarla son iki yılda gelen otistik çocuklar cinsiyet oranı, anne-baba eğitimi, motor ve dil gelişimi yönünden karşılaştırılmışlardır.

Yüksek fonksiyonlu otistik çocuklarla zekâ özürlü olmayan otistik çocukların, zekâ özürlü olan otistik çocuklardan daha fazla belirti gösterdikleri saptanmıştır. Çocuklarındaki farklılığı anlama ve çocuk psikiyatrisi kliniğine başvurma yönünden farklı eğitim düzeylerindeki aileler arasında benzerlik görülmüştür. Kliniğimize ilk 14 yılda getirilen otistik çocuklarla son iki yılda getirilenlerin, cinsiyet oranı, motor ve dil gelişimi yönünden benzer oldukları bulunmuştur. Sadece son iki yılda getirilen çocukların babaları arasında ilkökul mezunu olanlarda artış olduğu belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler : Otizm, yüksek fonksiyon, belirti dağılımı.



## SUMMARY

### Diagnosis of Autism and the Distribution of Symptoms

In this research, the distribution of symptoms of 119 children who were diagnosed as autism according to DSM III-R (4) and Additional Symptom List were investigated. In this group, 25 high functioning 18 clinically normal IQ and 21 clinically mentally handicapped children were compared according to their symptoms. Also, the age at which the symptoms were identified and age of admission were compared according to different SES. In addition, the children who were admitted to our clinic for 14 years, beginning with the foundation of our clinic and children who were admitted for the last two years were compared according to sex ratio, parent education, child motor and language development.

The results show that, clinically mentally handicapped group had fewer number symptoms than the other two groups. There were no significant differences in different SES groups, in relation to the age of which the symptom were identified and age of admission. Also, there were no difference in the group who were admitted to our clinic for 14 years and for the last two years in relation to language and motor development. The only difference between these two groups is that the education level of fathers in the group who were admitted for the last two years is lower.

Key Words : Autism, high - functioning, distribution of symptoms

## KAYNAKLAR

1. Akçakın M : Normal eğitim gören otistik çocuklarla özel eğitim gören otistik çocukların karşılaştırıldığı bir izleme çalışması. Türk Psikoloji Dergisi, 8 (29) : 3-9, 1993.
2. Akçakın M Polat S Kerimoğlu E : Otistik ve Zekâ özürü çocukların demografik ve doğumla ilgili özellikler yönünden karşılaştırılması. Türk Psikiyatri Dergisi, 4 (1) : 39-46, 1993.
3. American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC, APA, 1980.
4. American Psychiatric Association : Diagnostic and statistical manual of mental disorders 3. baskı gözden geçirilmiş, Washington DC, APA, 1987.

5. Asarnow RF Tanguay PE Bott L ve ark : Pattern of intellectual functioning in non-retarded autistic and schizophrenic children. *J. Child Psychol Psyhiat.*, 28 (2) : 273-280, 1987.
6. Bartak I Rutter M : Differences between mentally retarded and mentally intelligent autistic children. *J. Aut and Childhood Schizohrenia*, 6 : 109-120, 1976.
7. De Meyer MK Barton S Alpern GD ve ark : The measured intelligence of autistic children *J. Aut and Childhood Schizohrenia*, 4 : 42-60, 1974.
8. Gillberg CL : The Emanuel Miller memorial lecture : Autism and autistic-like conditions : Subclasses among disorders of empathy. *J. Child Psychol psychiat*, 33 (5) : 813-842, 1992.
9. Kanner L : Foldown-up study of eleven autistic children originally reported in 1943 *J. Aut and Childhood Schizohrenia*, 1 : 119-145, 1971.
10. Kolvin I Quinsted C Richardson M ve ark : The Family and social background in childhood psychosis. *Br J Psychiatry*, 118 : 396-402, 1971.
11. Lockyer L Rutter M : A five to fifteen-year follow up study of infantile psychosis : III. Psychological aspects *Br. J Psychiatry*, 115 : 865-882, 1969.
12. Lord C Schopler E : Stability of assesment results of autistic and non autistic language-impaired children from preschool years to early school age. *J Child psychol psychiat*, 30 (4) : 575-590, 1989.
13. Öztürk M : Bir erken bebeklik otizminin anne yoluyla tedavisi, *Nöro Psikiyatri Arşivi*, XIII : 81-100, 1976.
14. Öztürk M : Çocukluk çağı ruhsal sorunları ve bozuklukları, çocukluk psikozları. *Ruhsağı ve Bozuklukları*, M O Öztürk, Ankara Nurolo matbaacılık, 1988, s. 376-379.
15. Öztürk M Akçakın M Aslan B : Psikotik bir çocuğun oyun terapi sürecinden örnekler. *Ankara Tıp Bülteni*, 10 (sayı 3'e ek) 51-60, 1988.
16. Rimland B : The Differentiation of childhood psychoses : An analsis of checklist for 2218 psychotic Children. *J. Aut and Childhood Schizohrenia*, 1 : 161-174, 1971.
17. Rutter M : Annotation : Child psychiatric disorders in ICD-10. *J Child psychol psychiat*, 1989, 30 (4) : 499-513.
18. Rutter M Lockyer LA : Five to fifteen year fallow up study of infantile Psycho-sis : Description of sample. *Br J Psyhiatry*, 113 : 1169-1182, 1967.
19. Rutter M Schopler E : Autism and pervasive developmental disorders : Concepts and diagnostic issues. *J Autism Dev Disord*, 17 : 159-186, 1987.
20. Savaşır I Şahin N Wechsler çocuklar için zekâ ölçęi (WISC-R). Ankara, Milli Eğitim Basımevi, 1988.

21. Short B Schopler E : Factors relating to age to onset in autism J Autism Dev Disord, 18 (2) : 207-216, 1988.
22. Siegel B : Toward DSM IV : A Developmental approach to autistic disorder. Psychiatric Clinics North America, 14 (1) : 53-68, 1991.
23. Terman LM Merrill MA : Stanford-Binet intelligence scale. Boston, Houghton Mifflin Company, 1973.
24. Tsai LY :Diagnostic Issues in high-functioning autism. High-functioning individuals with autism, E Schopler, GB Mesibov (Ed), New York, Plenum Press, s. 31-36, 1992.
25. Vanlı L Yalaz K Renda Y : Infantil otizmde davranışsal ve nörolojik boyutlar : Bir grup otistik çocuk üzerinde değerlendirme. Çocuk Hastalıkları Dergisi, 3 (4) : 152-156, 1989.
26. Venter A Lord C Schopler E : A follow-up study of high functioning autistic children J Child psychol psychiat, 33 (3) : 489-507, 1992.
27. Wechsler D : Manual for the Wechsler intelligence scale for children. New York, Psychological coparation, 1949.
28. Wing L : The handicaps of autistic children-A Comparative study. J Child Psychol Psychiat, 10 : 245-258, 1969.
29. Wing L : Childhood autism and social class : A question of selection. Br J Psychiatry, 137 : 410-417, 1980.

## KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA REKOMBİNANT İNSAN ERİTROPOİETİN TEDAVİSİNİN KAN BASINCI ve PLAZMA RENİN-ALDOSTERON DÜZEYLERİ ÜZERİNE ETKİSİ

Murat Duranay\* Kenan Ateş\* Deniz Aylı\* Neval Duman\*\* Bülent Erbay\*\*  
Oktay Karatan\*\* Ergün Ertuğ\*\*

Kronik hemodiyaliz uygulanan hastalarda sık karşılaşılan problemlerden birisi ve belki de en önemlisi kardiyovasküler komplikasyonlardır. Hastaların yaklaşık % 45'inde bu tür sorunlar ortaya çıkar ve % 18-30'u kardiyovasküler nedenlerden kaybedilir. Bu oranın % 57'ye kadar yükseldiğini bildirenler de vardır (10).

Kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, perikardit ve aritmi gibi pekçok kardiyak bozuklukta, bu hastalarda görülen aneminin önemli bir rolü bulunmaktadır. Bu nedenle, aneminin rekombinant human eritropoietin (r-HuEPO) tedavisi ile düzeltilebilir olması, kronik böbrek yetmezlikli hastaların rehabilitasyonunda önemli bir aşama olarak değerlendirilmektedir. r-HuEPO ile aneminin düzeltilmesi sonrasında kardiyak fonksiyonlarda da belirgin iyileşmeler görülür. r-HuEPO'nun direkt pressör aktivitesi olduğu bilinmemekle beraber, bu tedavi sonucu arteriyel kan basıncının yükselebildiği gösterilmiştir (1,3,8). Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarında r-HuEPO tedavisinin kan basıncı üzerine etkisi ve bu olayda renin-aldosteron sisteminin rolü değerlendirilmektedir.

### HASTALAR VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesinde düzenli hemodiyaliz tedavisi uygulanan 5'i kadın ve 11'i erkek olmak üzere toplam 16 hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaş

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Öğretim Üyesi

Geliş Tarihi : 29 Eylül 1992

Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

ortalaması  $29.9 \pm 12.7$  (14-59) yıl, hemodiyaliz tedavi süresi ise  $32.6 \pm 18.6$  (10-72) ay idi. Hastalara haftada üç kez ve dörder saat hemodiyaliz tedavisi uygulanmaktaydı. Hastaların klinik özellikleri Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I : Hastaların klinik özellikleri

No.	Yaş	Cins	Hemodiyaliz		Primer Tanı	Antihipertansif Tedavi	
			Süresi (Ay)			TÖ	TS
1	24	E	30		ALPORT S.	—	—
2	40	E	60		PB	—	—
3	27	K	18		KGN	—	YAH
4	24	E	24		RPGN	1	2+DA
5	54	K	42		KGN	2	DA
6	59	E	22		PB	2	DA
7	31	E	19		KGN	2	DA
8	14	K	30		KGN	2	3
9	31	E	72		KGN	—	YAH
10	36	K	22		PB	3	DA
11	25	E	42		KGN	—	—
12	29	E	24		PB	3	3
13	23	E	10		RPGN	3	3
14	31	E	64		KGN	2	2
15	16	E	12		VUR-KPN	1	1
16	14	K	30		VUR-KPN	1	2+DA

Hastalara verilen antihipertansifler sayı olarak belirtilmiştir. TÖ - r-HuEPO tedavisi öncesi, TS - r-HuEPO tedavisi sonrası, YAH - Yeni antihipertansif, DA - Doz artırılması, PB - Primeri bilinmeyen, KGN - Kronik glomerülonefrit. RPGN - Rapidly progressif glomerülonefrit, VUR - Vezikoureteral reflü, KPN - Kronik piyelonefrit.

Hemotokrit değeri % 22 veya daha düşük olan hastalara subkutan yolla haftada üç kez 50 Ü/kg dozunda r-HuEPO başlandı. Daha sonra klinik ve laboratuvar yanıtlara göre idame dozları belirlendi. Hemodiyaliz seansları boyunca r-HuEPO uygulamasından önce ve sonraki kan basınçları kaydedildi ve ortalama değerleri alındı. Diğer laboratuvar parametreleri ile birlikte plazma renin aktivitesi (PRA) ve serum aldosteron düzeyi tedavi öncesi ve altı aylık tedavi sonrasında tayin edildi. Örneklerin tamamı hastalar hemodiyaliz sonrası kuru ağırlığa ulaşıktan sonra ve ayakta pozisyonda alındı. PRA ve aldosteron dü-

zeylerini etkileyebilecek tüm ilaçlar çalışma yapılmadan en az 5 gün önce kesildi. PRA ve serum aldosteron düzeyleri A.Ü.T.F. Endokrinoloji Laboratuvarında radioimmunoassay ile ölçüldü.

Sonuçlar, ortalama  $\pm$  standart sapma olarak bildirilmiş olup; istatistiksel analizler, «Wilcoxon testi» kullanılarak yapıldı.

## SONUÇLAR

Tedavi öncesi ve ortalama 6 aylık tedavi sonrası ölçülen parametrelerin ortalama değerleri Tablo II'de verilmiştir. Tedavi öncesi % 20.6  $\pm$  1.8 olan hematokrit değeri, % 31.4  $\pm$  7.3'e yükseldi ve bu artış istatistiksel olarak oldukça anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Çalışmaya alınan 16 hastanın dördünde hematokrit değerinde artış olmadı.

Tablo II : r-HuEPO tedavisi öncesi ve sonrası ölçülen çalışma parametrelerinin ortalama değerleri

	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p Değeri
Hematokrit (%)	20.6 $\pm$ 1.8	31.4 $\pm$ 7.3	<0.001
Sistolik KB (mmHg)	157.4 $\pm$ 22.7	148.8 $\pm$ 23.2	>0.05
Diastolik KB (mmHg)	98.3 $\pm$ 10.5	95.9 $\pm$ 16.9	>0.05
PRA (ng/ml/saat)	3.8 $\pm$ 3.4	5.4 $\pm$ 4.8	>0.05
Aldosteron (pg/ml)	288.1 $\pm$ 265.8	356.5 $\pm$ 343.1	>0.05

Tedavi süresince ortalama sistolik ve diastolik kan basınçlarında anlamlı değişiklikler saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Ancak, daha önce normotansif olan iki hastaya antihipertansif tedavi başlandı, 8 hastada ise doz artırımına veya ilave antihipertansif kombinasyonlara gidildi (Tablo I).

Hastaların tedavi öncesi kuru ağırlıkları ortalama 55.8  $\pm$  13.8 kg iken, tedavi sonrası 56.6  $\pm$  13.9 kg bulundu ( $p > 0.05$ ). PRA ve serum aldosteron düzeylerinde tedaviyle artış olmakla beraber, bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Yine, kan basıncında artış olan veya antihipertansif tedavi değişikliği yapılan hastalarda bu analiz tekrarlandığında, PRA ve aldosteron düzeylerindeki değişiklikler anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

## TARTIŞMA

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan r-HuEPO tedavisinin, olguların % 28-47'sinde hipertansiyona neden olduğu veya ilave antihipertansif ilaçların kullanımını gerektirdiği bildirilmiştir (1,7). Bizim çalışmamızda altı aylık tedavi sonrasında ortalama kan basınçlarında anlamlı bir artış olmamakla beraber, olguların % 62.5'inde antihipertansif ilaç başlanması, eklenmesi veya doz artırılması gerekli olmuştur. Antihipertansif tedavide değişiklik yapılmayan altı hastadan üçünün r-HuEPO tedavisine yanıt vermeyen gruptan olması dikkat çekicidir. Bu nokta gözönüne alındığında, sonuçlarımız literatürle uyumlu görünmektedir. Hipertansiyonun genellikle ilk üç ayda, hedef hematokrit değerine ulaşıldıktan sonra ortaya çıktığı, ancak hemoglobinin pik yaptığı zamanla tedavinin diğer zamanları arasında hipertansiyonun derecesi bakımından bir fark olmadığı ileri sürülmüştür (4,11).

r-HuEPO tedavisinin yol açtığı hipertansiyonun patogenezi hakkında değişik varsayımlar bulunmaktadır. Bunlardan en popüler olanı, r-HuEPO tedavisinin periferik vasküler direnci artırarak hipertansiyona neden olduğudur (13). Kronik böbrek yetmezliğinde mevcut olan hiperviskozitenin, hematokritin yükselmesiyle daha da belirginleşmesi periferik vasküler direnci artıran önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Yine, doku hipoksisine bağlı olarak gelişmiş olan vazodilatasyonun düzelmesinin de, bu direnci artırdığı gösterilmiştir (13). Kan transfüzyonu ile normale yakın hemoglobin değerleri elde eden Neff ve arkadaşları, periferik vasküler direncin benzer şekilde arttığını bildirmişlerdir (5).

Ortaya çıkan hipertansiyona renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin katkısının incelendiği birçok çalışma bulunmaktadır. Genelde, PRA ve aldosteron düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir. Ancak, azaldığını bildiren çalışmalar da vardır (6,9,13). PRA ve serum aldosteron düzeyleri bizim çalışmamızda da anlamlı değişiklikler göstermemiştir. Dolaşımdaki renin, anjiotensin II, katekolaminler ve atrial natriüretik faktörün hipertansiyonun ortaya çıkmasında önemli bir rolü olmadığı kabul edilmekle beraber, damar duvarında lokal olarak oluşan renin ve anjiotensin II'nin r-HuEPO tedavisinden ne derecede etkilendiği kesin olarak bilinmemektedir. Yine; EDRF (endothelium derived relaxing factor), endotelin gibi lokal endotelial faktörlerin rolü de tam olarak aydınlatılamamıştır (8).

Sonuç olarak, r-HuEPO tedavisinin hipertansiyonu ortaya çıkardığı veya ağırlaştırdığı kesin bir biçimde gösterilmiştir. Özellikle başlangıçta belirgin hipertansiyonu olan hastaların, hipertansif ensefalopati ve epileptik atak riski gözönünde bulundurularak yakından izlenmeleri önerilmektedir (2,12). Diğer yandan, önceden hipotansif olan diyaliz hastalarında r-HuEPO ile kan basıncının normale döndüğü, diyaliz sırasındaki hipotansif atakların kaybolduğu ve yaşam kalitesinin arttığı gösterilmiştir (7). Özellikle, oluşan hipertansiyonun patogenezi konusunda olmak üzere daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

### ÖZET

Rekombinant insan eritropoietin (r-HuEPO) uygulanan kronik hemodiyaliz hastalarında sık görülen komplikasyonlardan birisi hipertansiyondur. Gelişen hipertansiyonun patogenezi kesin olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada, 6 aylık r-HuEPO tedavisi süresince 16 hastanın kan basınçları, hematokrit, plazma renin aktivitesi (PRA) ve serum aldosteron düzeyleri izlendi. Tedaviyle hematokrit değerleri anlamlı olarak yükselirken ( $p < 0.001$ ), PRA ve aldosteron düzeylerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ( $p > 0.05$ ).

Anahtar Kelimeler : Hemodiyaliz, r-HuEPO tedavisi, Hipertansiyon, Plazma renin aktivitesi, Aldosteron.

### SUMMARY

#### **The Effects of Recombinant Human Erythropoietin Therapy on Blood Pressure and Plasma Renin-Aldosterone Levels in Chronic Hemodialysis Patients**

Hypertension is one of the most commonly seen complications in chronic hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. The pathogenesis of hypertension is unknown. Sixteen patients are included to this study. Blood pressures, hematocrit, plasma renin activity (PRA) and aldosterone levels was monitored during a 6 months period of treatment. Hematocrit levels were significantly increased following treatment ( $p < 0.001$ ), but PRA and aldosterone levels remained unchanged ( $p > 0.05$ ).

Key Words : Hemodialysis, r-HuEPO therapy, Hypertension, Plasma renin activity, Aldosterone.



### KAYNAKLAR

1. Abraham PA Opsahl JA Keshaviah PR et al : Body fluid spaces and blood pressure in hemodialysis patients during amelioration of anemia with erythropoietin. *Am J Kidney Dis* 16 : 438-446, 1990.
2. Canadian Erythropoietin Study Group : Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *Br Med J* 300 : 573-578, 1990.
3. Eschbach JW : The anemia of chronic renal failure : Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 35 : 134-148, 1989.
4. Lai KN Lui SF Leng JCK et al : Effects of subcutaneous and intraperitoneal administration of recombinant human erythropoietin on blood pressure and vasoactive hormones in patients continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 58 : 135-137, 1991.
5. Neff MS Kim KE Persoff M et al : Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 43 : 876-883, 1971.
6. Nissenson RA Nimer SD Wolcott DL : Recombinant human erythropoietin and renal anemia : Molecular biopsy, clinical efficacy and nervous system effects. *Ann Intern Med* 114 : 402-416, 1991.
7. Onoyama K Hori K Osato S Fujishima M : Haemodynamic effect of recombinant human erythropoietin on hypotensive haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 6 : 562-565, 1991.
8. Raine AEG Roger SD : Effects of erythropoietin on blood pressure. *Am J Kidney Dis* 18 (Suppl 1) : 76-83, 1991.
9. Schaefer RM Hörl WH Massry SG : Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. *Am J Nephrol* 353-362, 1989.
10. Silberberg J Racine N Barre P Sniderman AD : Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 6 : 1-4, 1990.
11. Teruel JL Pascual J et al : Hemodynamic changes in hemodialyzed patients during treatment with recombinant human erythropoietin. *Nephron* 58 : 135-137, 1991.
12. Winearls C : Erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 4 : 323-326. 1989.
13. Yaqoob M Morris K Bell GM Ahmad R : Suppression of the renin-angiotensin-aldosterone axis with erythropoietin therapy by a negative feedback loop. *Nephrol Dial Transplant* 6 : 125-128, 1991.

## İNTRAPLEVRAL KATETERLE LİDOKAİN UYGULANMASIYLA POST TORAKOTOMİ AĞRISININ KONTROLÜ

Gündüz İzmitli\*

Filiz Tüzüner\*\*

Sacide Demiralp\*\*\*

Ağrı insanlığın varoluşundan beri çözmeye çalıştığı rahatsız edici bir duydur. Özellikle ameliyat sonrası dönemdeki ağrı, iyileştirmeyi geciktirmesi ve çeşitli komplikasyonlara yol açması açısından giderilmesi gereken bir sorundur. Torakotomi sonrası oluşan ağrı, postoperatif dönemde algılanan en şiddetli ağrılar arasında sayılabilir (2,3,10,12, 25,33,34).

Ameliyat sonrası dönemde ağrıyı gidermek amacıyla günümüze kadar birçok farmdakolojik ajan ve yöntem kullanılmıştır. Son zamanlarda güncellik kazanan interplevral kateterle lokal anestetik kullanımı, ilk kez 1984 yılında tanıtılmış ve 1986 yılında yayınlanmıştır. Bu yöntemin etkili olduğu belirtilmiş ve oluşabilecek riskleri de çok düşük olarak bildirilmiştir (18,26).

Biz yaptığımız bu çalışmada, torakotomi geçiren hastalarda ağrı tedavisi amacıyla interplevral kateter tatbik ederek lokal anestezi olarak lidokain uyguladık ve bu işlemin, diğer postoperatif ağrı tedavisi yöntemlerine avantaj sağlayıp sağlamadığını araştırdık.

### MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu proje önerisi hazırlama, değerlendirme ve izleme esaslarına ilişkin yönerge ilkeleri doğrultusunda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Grubu ve

---

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Uzman Doktor

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Profesör Doktor

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Doçent Doktor

Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu Yönetim Kurulu tarafından onaylanmış proje desteği verilmiştir.

Çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı'nda yatarak elektif torakotomi uygulanan 55 hastayı kapsamaktadır. Hastalar, fizik kondüsyonu açısından Amerika Anestezistler Cemiyetinin klasifikasyonuna göre (ASA) I - II gruba giren ve ağrı skorlamasına koopere olabilecekler arasından seçilmiştir.

Hastalar interplevral kateter konulan ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrılarak, interplevral grupta 32 ve kontrol grubunda 23 hasta izlenmiştir. İnterplevral gruptan 5 hasta çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların cins, yaş, vücut ağırlığı ve torakotomi uygulama yönü Tablo I'de görülmektedir.

GRUP	TORAKOTOMİ YÖNÜ	N	CİNSİYET	N	YAŞ	AĞIRLIK
İNTERPLEVRAL	SAĞ	14	KADIN	7	33,9	63,4 ± 10,1
	SOL	13	ERKEK	20	46,8 ± 13,3	70,2 ± 10
KONTROL	SAĞ	11	KADIN	8	42,8 ± 12,2	61,3 ± 9
	SOL	12	ERKEK	15	46,7 ± 11,6	73,7 ± 7,2

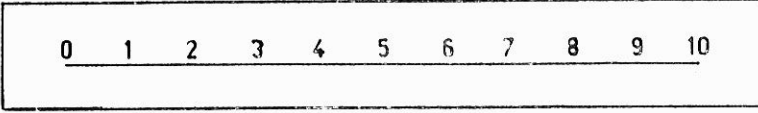
Tablo I : Grupların yaş ve vücut ağırlığı ortalamaları. Cinsiyet ve torakotomi yönüne göre dağılımları.

Hastalara cerrahi girişimden 45 dakika önce premedikasyon olarak 0.5 mg Atropin ve 10 mg Diazepam intramüsküler olarak uygulandı. İndüksiyon 5-7 mg/kg dozda Sodyum tiyopental ile sağlandıktan sonra 1-1.5 mg/kg Suksinilkolin uygulanarak endotrakeal entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi % 50 O<sub>2</sub> + % 50 N<sub>2</sub>O ve % 1 - 1.5 Halotanla idame ettirildi. İlk doz suksinilkolin uygulamasını takiben solunum başlayınca hastalara kas gevşetici olarak non-depolarizan ajanlar pankronium bromide ve vekuronyum bromide başlangıçta 0.01 mg/kg ve gerektiğinde ve idame dozlar şeklinde uygulandı.

İnterplevral kateter toraks duvarı kapatılmadan önce konuldu. Bu amaçla 17 numaralı Tuohy iğnesi, epidural kateter ve bakteri filtresi bulunan steril setler kullanıldı. Tuohy iğnesi torakotomi kesisinin bir üst aralığından (5. interkostal) ve orta aksiller çizginin 4-5 cm. posterior yönünde girildi ve pariyetal plevra geçildikten sonra mandren çekilerek, kateter içeriye itildi. Kateter interplevral aralıkta 10 cm. uzunlukla bırakıldıktan sonra cilde sütürle tesbit edildi. Kateterin dışarda

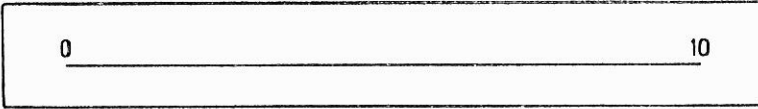
kalan bölümü sterillliği bozulmadan anestezi sahasına alınarak bakteri filtresi takıldı. % 0.9 izotonik sodyum klörür verilerek kateterin ucundan sıvı akışı kontrol edildi ve dışarıda kalan ucu göğüs duvarının üst bölümüne tesbit edildi.

Ağrı ölçümünde subjektif yöntem olarak Visuel Analog Scala (VAS), objektif yöntem olarak ta kan basıncı, nabız, solunum sayısı ve kan gazları ölçümleri yapıldı. Hastaların izlenmesi ve ağrı tedavisi postoperatif 2. gün sabahına kadar yaklaşık 42 saatlik ortalama süre boyunca gerçekleştirildi. VAS uygulaması için kullanılan iki yüzlü 10 cm uzunluğunda ve 1.7 cm genişliğindeki beyaz kartlar (şekil 1,2) de görülmektedir. Hastalara (şekil 1) de görülen rakamlı bölüm gösterildiğinde



Şekil 1 : VAS kartının ön yüzü.

rildiğinde «O hiç ağrı yok, 10 ise dayanılmayacak şiddette ağrı anlamında, sizin ağrınız bu rakamlardan hangisini ifade ediyor?» sorusu soruldu ve yanıt kaydedildi. Kartın arkası çevrilerek (şekil 2) şu soru soruldu : «O hiç ağrı yok, 10 ise dayanılmayacak şiddette ağrı anlamında, bu kartta ağrınızı ifade edecek bir noktayı işaretler misiniz?» gösterdiği nokta kart üzerinde işaretlendi.



Şekil 2 : VAS kartının arka yüzü.

VAS beş ayrı zamanda ölçüldü. Hasta anestezinin etkisinden çıkıp, bilinci sorulan sorulara tam koopere şekilde döndüğü zaman 1., bundan 1 saat sonra 2., 2. zamandan yaklaşık 6 saat sonra 3., postoperatif 1. gün sabahı 4., 24 saat sonra 2. gün sabahında 5. zaman ölçümleri yapıldı. 2. zaman VAS ölçümünden sonra epidural kateterden % 1'lik lidokain 1 mg/kg dozda 1 dakikalık zaman periyodunda enjekte edildi. Enjeksiyonu takiben 1 mg/1 ml lidokain içeren % 0.9'luk NaCl, dakikada 1 ml gidecek şekilde infüzyon pompası kullanılarak verilmeye başlandı. İnfüzyona postoperatif 2. gün sabahına kadar devam edildi. Daha sonra steril koşullarda kateter çekildi.

Hastaların sistolik, diyastolik kan basınçları, dakika, nabız ve solunum sayıları bir saatlik periyotlarla ölçülerek kateter çekilene kadar kaydedildi.

Her iki grupta bulunan 13'er hastada kan gazları ağrı skorlamasının yapıldığı periyotlarda 5 zamanda alındı ve değerlendirildi.

Kontrol grubunu oluşturan hastalarda ağrı tedavisi, göğüs cerrahisi yoğun bakım hastalarına uygulanan protokole göre gerçekleştirildi. İnterplevral gruptaki hastalara da ek analjezik gerektiğinde aynı ilaçlar uygulandı. Ameliyat günü narkotik analjezik (Petidin) 2. gün sabahına kadar fasilalarla, ayrıca metamizol grubundan bir analjezik intramüsküler yolla uygulandı.

Bulguların değerlendirilmesinde student t, paired t ve ki-kare testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

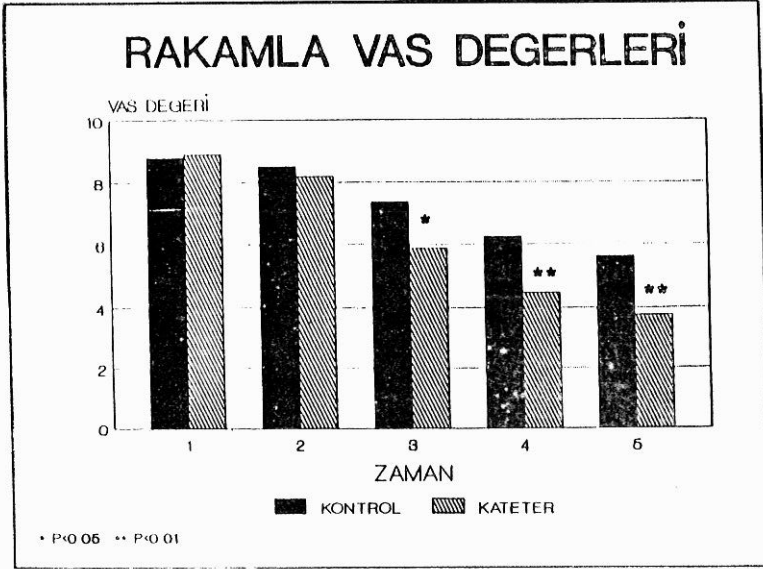
## BULGULAR

Grupların rakamla ifade ettikleri ağrı şiddeti değerleri arasında postoperatif ilk ölçümde (1. zaman-R1) ve 1 saat sonraki ikinci ölçümde (2. zaman-R2) istatistiksel bir fark yoktu. Lokal anesteziye başlandıktan sonraki dönemde 3., 4. ve 5. zaman ölçümlerinde (R3, R4, R5) VAS değerleri interplevral kateter grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü. (Şekil 3).

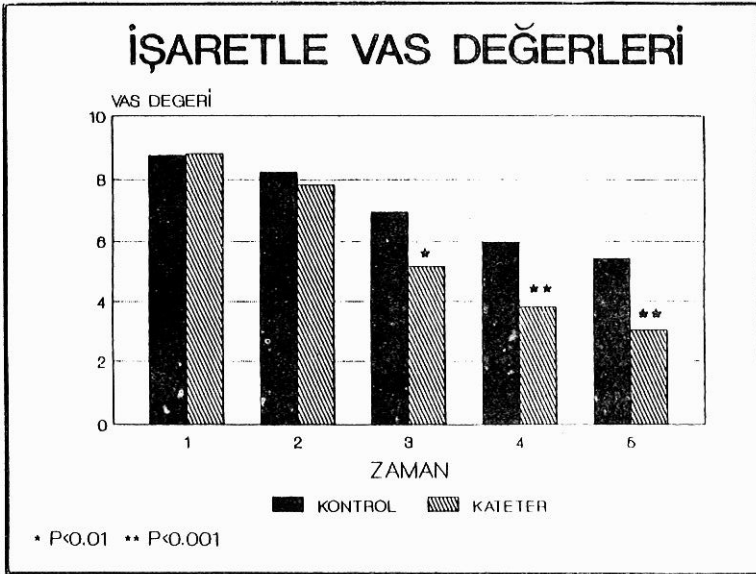
Grupların işaretlerle ifade ettikleri ağrı şiddeti (işaretle VAS) değerleri arasında 1. zaman ve 2. zamanda (I1, I2) istatistiksel bir fark yoktu. 3., 4., ve 5. zaman VAS değerleri (I3, I4, I5) ise interplevral kateter grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü. (Şekil 4).

Hastaların birer saat aralıkla kaydedilen sistolik ve diyastolik kan basınçları, dakika nabız ve solunum sayılarının, VAS skorlamasıyla eş zamanlı değerlendirmesi yapılmıştır. Sadece diyastolik kan basıncı interplevral grupta 4. zamanda, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Diğer veriler iki grup arasında benzer bulunmuştur ve istatistiksel olarak ta anlamsızdı.

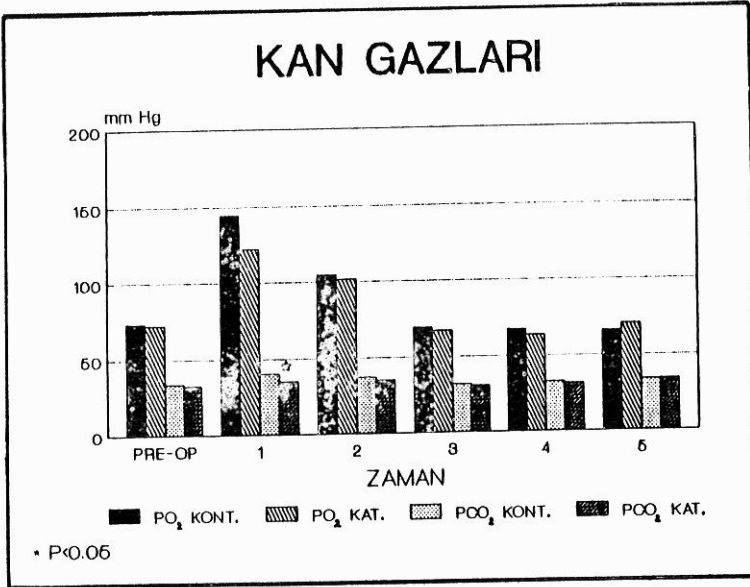
Her iki gruptan kan gazı bakılan 13'er hasta da, 1. zamanda interplevral grupta  $pCO_2$  düşüklüğünün dışında istatistiksel fark bulunmamıştır. (Şekil 5).



Şekil 3 : Rakamla VAS değerleri.



Şekil 4 : Bütün zamanlarda işaretle VAS değerleri.



Şekil 5 : 1. zaman PCO<sub>2</sub> hariç diğer ölçümlerde farklılık yoktur.

Analjezik alınma gelince; interplevral kateter grubundaki 27 hastanın 7'si (% 29.9) ilave analjeziğe gereksinim duymamıştır. Değişik hastalar değişik zamanlarda ek analjezik talebinde bulunmuşlardır. Interplevral kateter grubundaki hastaların kullandığı analjezik dozu kontrol grubuna göre daha az olmuştur.

Analjezik kullanım doz ve yüzdelerini belirlerken interplevral kateterden lokal anesteziye uygulamaya başladığımız zamandan sonrasını gözönünde bulundurduk.

2. ve 3. skorlamalar arası dönemde İ.V. petidin kullanımı; kateter grubunda 17 hastanın (% 63) analjezik almadığını, pelidin alan 10 hastanın (% 37) 20 mg dozu aşmadığını, kontrol grubunda ise 8 hastanın (% 34) hiç petidin almadığını, 4 hastanın (% 17) 20 mg dozda ve 11 hastanın (% 47.9) 20 mg'ın üzerinde dozlara gereksinim duyduğunu saptadık. Bu bulgular iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıdır. (p < 0.001).

Metamizol grubunda analjeziğin enjektabl preparatları postoperatif 1. gün kullanılmaya başlanmıştır. 4. ve 5. skorlama döneminde; interplevral grupta 19 hastada (% 60) hiç analjezik gereksinimi olmamış, 6 hasta (% 22) 2500 mg metamizol, 2 hasta da (% 7) 2500 mg'ın

üzerinde dozlar gerektirmiştir. Kontrol grubunda ise hiç ilaç gerektirmeyen 6 hasta (% 26), 2500 mg ilaç alan 7 hasta (% 30) ve 2500 mg üzeri ilaç alan 10 hasta (% 43) tesbit edilmiştir. İki grup karşılaştırıldığında bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. ( $p < 0.001$ ).

## TARTIŞMA

Torakotomilerde postoperatif ağrının giderilmesi için interplevral kateterden lokal anestezi kullanımı son zamanlarda önem kazanmıştır. Ancak bu konuda yapılan çalışmaların miktarı, diğer ameliyatlardan sonra bu teknikle yapılan uygulamalara göre daha az sayıdadır. (14,16,29,32).

Rosenberg ve ark. (24) 19, Symreng ve ark. (32) 7, Kambam ve ark. (16) 14 erişkin hastada, McIlvaine ve ark. 14 çocuk hastada, postoperatif torakotomi ağrısını gidermek amacıyla interplevral kateterden lokal anestezi uygulamışlardır. Lee ve Abram (19) torakotomi uygulanan erişkin bir hasta bir toraks direniyle plevral aralığa lokal anestezi vererek interplevral tekniği çalışmışlardır. Biz de çalışmamızda 32 erişkin hastaya interplevral kateter yerleştirerek lokal anestezi uyguladık.

Rosenber ve ark. (29) epidural kateterin plevral boşlukta 5 cm uzunlukta bırakıldığını belirtmişler, diğer araştırmacılar plevral boşlukta kalan kateter uzunluğu hakkında bilgi vermemişlerdir (14,16,32). Başlangıçta biz de ilk 5 vakamızda, toraks içindeki kateter boyunu 5 cm olarak bıraktık. Fakat 4 hastamızda kateterin torakstan çıkması ve verilen infüzyonun cilt altına birikmesi üzerine kateterleri çektik ve hastaları çalışmadan çıkarttık. Bu komplikasyondan sonra protokolü değiştirerek kateteri yaklaşık 10 cm içeride bırakmaya başladık. Ayrıca çalışmanın başlangıcında total pnömonektomi uygulanan bir hastada lidokain enjeksiyonu ve infüzyonunda hiç yarar sağlanamadığı için kateter çekildi ve hasta çalışma dışı bırakıldı.

Rosenberg ve ark.'nın (29) çalışmasında akciğer kanserli bir hasta kateter çekilirken 12 cm'lik bir parçası içeride kalarak kopmuştur. Biz böyle bir komplikasyonla karşılaşmadık. Kateterler rahatlıkla çekildi.

Torakotomilerde postoperatif ağrı giderilmesi için interplevral kateter tekniğini kullanan bazı araştırmacılar, lokal anesteziyi sadece bolus şeklinde uygulamışlar (16,32), bazıları da sürekli infüzyonu kullan-



mışlardır (14,29). Rosenberg ve ark. (29) % 0.5 bupivakainle 15-20 ml. bolus enjeksiyonla başlamışlar ve işleme 5-10 ml/saat infüzyon hızıyla devam etmişlerdir. Bu araştırmacılar tekniği ağrı gidermede yetersiz olarak bulmuşlardır. Düşük volüm kullanmaları bu sonuca götürmüş olabilir. Mc Ilvaine ve ark. (14) % 0.5 bupivakain kullanarak infüzyon volümünü 0.5 ml/kg/saat ve 1 ml/kg/saat arasında tutmuşlar ve tekniğin ağrı tedavisinde başarılı olduğunu söylemişlerdir.

Biz de başlangıçta 1 mg/kg bolus uygulayarak, daha sonra 60 ml/saat hızla infüzyona devam ettik. İnfüzyon uygulamasından sonraki dönemlerde, VAS değerlerinde iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptadık. Bu sonuçlar bize uygun bir volüm kullandığımızı düşündürmüştür.

Ağrı giderilmesinde göstergelerden biri hastaların ek analjezik talep etmeleridir. Çalışmamızdaki interplevral grupta yaklaşık 42 saatlik sürede % 29.9 oranında hiçbir ek analjezik talebi olmaması, Rooney ve ark.'nın (28) torakotomi sonrası 24 saat içinde hastaların % 22.7 oranında narkotik analjezik istememesiyle kıyaslanınca yüz güldürücüdür. Fakat diğer taraftan interplevral teknikle ilk çalışmayı yapan Reiestad ve Strömkag'ın (26) kolesistektomi, renal cerrahi ve meme cerrahisi sonrası elde ettikleri, 81 hastanın 78'inde interplevral tekniğin tek başına ağrı giderme başarısı yanında bu oranlar düşük kalmaktadır.

İnterplevral teknikte en çok kullanılan lokal anestezi bupivakaindir. Bu ilacın, bizim kullandığımız lidokaine göre en belirgin üstünlüğü etki süresinin uzun olmasıdır (9,21,22). Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda bupivakain uygun lokal anestezi olarak önerilmişse (15), lidokain kardiak eksitebilite ve iletimde en az depresif etkiyi yaparken, bupivakain myokardı ciddi olarak deprese etmektedir (21). Bupivakainin konvulsif kan düzeyi 4 microgr./ml. ve bunun üzeri olarak bildirilmesine rağmen, bu seviyelerde toksik etki görülmemektedir (23). Ancak interkostal bloklarda lokal anesteziklerin yüksek plazma seviyelerine ulaşması mümkündür (4). Dolayısıyla interplevral teknikte bupivakain kullanılacağı zaman kan seviyelerinin dikkatlice izlenmesi gerekmektedir (5,13,14,16,19,32).

İlacın plazma seviyesini izlemedeki zorluklarımız ve lidokainin daha az toksik olması, bizim bu ajanı seçmemizde etkin oldu. Başlangıç enjeksiyonlarında küçük dozlarda vererek interplevral teknikte absorpsiyon mekanizması ve hızını bilmediğimiz lidokainin hasta

üzerindeki etkilerini ağrıyla beraber dikkatlice izledik. Lidokainin ağrı ile ilgili lifleri sistemik olarak ne kadar etkilediğini, bazı hayvan çalışmalarına dayanarak (38) tahmin etmek güçtür. İnterplevral teknikle lidokainin etkisinin hem topikal hem de sistemik olması mümkündür.

Torakotomi sonrası ağrıyı gidermek amacıyla en çok tercih edilen yöntemlerden biri epidural narkotik uygulaması olmuştur. Torakotomi sonrası sık kullanılan bu yöntemin solunum dışı yan etkileriyle ilgili çeşitli yayınlar mevcuttur (6,8,20). Keza parenteral yolla uygulanan narkotiklerin de benzer etkileri söz konusudur. Çeşitli amaçlarla epidural narkotik uygulamasında solunum depresyonunun sık görüldüğünü belirten yayınlar varsa da (8), torakotomi sonrası narkotik uygulamasına bağlı apne oluştuğunu bildiren araştırmacılar da vardır (30). Epidural narkotik uygulanması sonucunda bulantı ve kusma % 10-50, idrar retansiyonu % 22 civarında, kaşıntı % 100'e varan sıklıkla görülmektedir (1). Kontrol grubumuzu oluşturan hastalarda az sayıda görülen bu yan etkiler, interplevral kateterle ağrı tedavisi uygulanan hastalarda görülmemiştir. Bunda hiç analjezik gerektirmeyen % 25.9 luk hasta oranının yanında, analjezik gerektirenlerin de daha düşük doza gereksinim göstermeleri etken olmuş olabilir.

Epidural ve parenteral narkotik uygulamaları birbirine yakın hipoksi değerleri vermektedir (37). Küçük dozlarda dahi narkotik kullanımını pCO<sub>2</sub>'ni artırabilmektedir (24). Ancak biz çalışmamızda iki grup arasında kan gazı değerleri açısından farklılık gözlemedik. Bu Symreng ve ark.'nın (32) sonuçlarına benzemektedir. Kan gazları değerlerinin ilk 2 ölçümünde pO<sub>2</sub>'nin yüksek olarak çıkması, yoğun bakımda postoperatif erken dönemde maskeyle oksijen verilmesine bağlıdır.

Çalışmamızda kan basıncı, dakika nabız ve solunum sayıları bakımından iki grup benzerdi. Çalışmamızda VAS'yla subjektif ağrı ölçümünde hatayı en aza indirmek için bütün ölçümler devamlı tek bir kişi tarafından yapılmıştır. Sağlık personelinin postoperatif ağrı ve bunun giderilmesinde yaklaşımları, bilgileri hem ağrının ölçülmesindeki zorluk hem de ağrının kişiden kişiye oldukça farklılık göstermesi açısından karmaşık bir konudur. Postoperatif ağrıyla ilgili ölçüm tekniklerinin geliştirilmeye çalışılması bu konuda zorluğu çözmüş değildir. Sağlık personelinin de eğitilmesi gerekmektedir (7,17,27,35,36).

## SONUÇ

Çalışmamızda, torakotomi uygulanan hastalarda postoperatif ağrı giderilmesinde interplevral kateter aracılığıyla lidokain infüzyonunun yararlı olduğu sonucuna vardır. Postoperatif ağrı giderilmesi için torakotomilerde enjeksiyonla lidokain verilmesi de ağrıyı hafifletmektedir. Ancak enjeksiyonlarda volümün daha yüksek tutulmasının daha etkili sonuç alınabilmesi için gerekli olduğu kanaatindeyiz.

İşlem sırasında enfeksiyon riskinin hiç bir hastamızda oluşmaması sevindirici olmuştur. Bu yöntemde, bizim gibi mutlaka bakteri filtresi kullanılmasına gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, interplevral kateterden lidokain uygulaması postoperatif ağrı giderilmesinde torakotomilerde % 25.9 oranında tek başına yeterli olmakta ve aynı zamanda narkotik analjeziklerin kullanımını azaltmaktadır.

## ÖZET

Çalışmamız, elektif torakotomi uygulanan 32 erişkin hastaya interplevral kateterden lidokain enjeksiyonu ve infüzyonunun postoperatif ağrıya etkisinin araştırılması amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Postoperatif ağrı VAS (Visüel Analog Skala)'yla subjektif olarak ölçülmüş; ayrıca kan gazları, kan basıncı, dakika nabız sayısı, dakika solunum sayısı ölçülerek sonuçlar değerlendirilmiştir.

Sonuçlar bize, özellikle plevral boşlukta lokal anestezi volümü visseral ve paryetal plevra arasında yeterince yayılmaya müsait olduğunda ağrı giderilmesinde bu yöntemin torakotomilerde başarıyla ve güvenlik içinde uygulanabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Torakotomi, İnterplevral kateter, Lidokain.

## SUMMARY

**Control of Post-Thoracotomy, Pain By Lidocaine VIA Interpleural Catheter Application**

Our study was performed on 32 adult patients in order to evaluate the effectiveness of lidocaine injection and infusion through an intrapleural catheter on postoperative pain.

Postoperative pain was measured by VAS (Visual Analogue Scale), whereas blood gas, blood pressure, heart beat per minute, number of breaths per minute were also measured and the results were evaluated.

The results have demonstrated that this method can be performed successfully and safely on thoracotomies for the treatment of pain when the volume of local anesthetics wed in the pleural space was enough the spread between the visceral and parietal pleura.

Key Words : Thoracotomy, Interpleural catheter, Lidocaine.

### KAYNAKLAR

1. Ahlburg P Noreng M Molgaard J Egebo K : Treatment of pancreatic pain with interpleural bupivacaine an open trial. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 34 : 156, 1990.
2. Alexander JI Hill RG : Postoperative Pain Blackwell Scientific Publications, Oxford, pp : 1-248, 1987.
3. Asantila R Rosenberg PH Scheinin B : Comparison of different methods of postoperative analgesia after thoracotomy. *Acta. Anaesth. Scand.* 30 : 421, 1986.
4. Braid DP Scott DB : The systemic absorption of local analgesic drugs. *Brit. J. Anaesth.* 37 : 394, 1965.
5. Brismar B Petterson N Tokics L Standberg A Hedenstierna G : Postoperative analgesia with intrapleural administration of bupivacaine. *Acta. Anaesthesiol. Scand.* 31 : 515, 1987.
6. Bromage PR Comporesi EM Durant PAC Nielsen CH : Nonrespiratory side effects of epidural morphine. *Anesth. Analg.* 68 (Suppl) : 44, 1989.
7. Carr ECJ : Postoperative pain : Patient' expectations and experiences. *Journal of Advanced Nursing.* 15 : 89, 1989.
8. Cousins MS Mather LE : Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology.* 61 : 276, 1984.
9. Covino BG : Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology.* 35 : 158, 1971.
10. Dairymple DG Parbrook GD Steel DF : Factors predisposing to postoperative pain and pulmonary complications a study of female patients undergoing elective cholecystectomy. *Brit. J. Anaesth.* 45 : 589, 1973.
11. Durrani Z Winnie AP Ikuta P : Interpleural catheter analgesia for pancreatic pain. *Anesth. Analg.* 67 : 479, 1979.
12. Erdine S : Ağrı Sendromları ve Tedavileri. Nobel. İstanbul s. XVIII, 1987.
13. Gomez MN Symreng T Johnson B Rossi NP Chiang CK : Intrapleural bupivacaine for intraoperative analgesia a dangerous technique? *Anesth. Analg.* 67 (Suppl) : 78, 1988.
14. Ilvaine WB Knox RF Fennessey PV Goldstein M : Continuous infusion of bupivacaine via intrapleural catheter for analgesia after thoracotomy in children. *Anesthesiology* 69 : 261, 1988.

15. Jorfeldt L Löffström B Pernow B Persson B : The effect of local anaesthetics on central circulation and respiration in man and dog. *Acta. Anaest. Scandivan.* 12 : 153, 1968.
16. Kambam JR Handte RE Flanagan J Fisher K Lupinetti M Hamman J : Intrapleural anesthesia for post thoracotomy pain relief. *Anesth. Analg.* 66 (Suppl) : 90, 1987.
17. Kast EC : Clinical measurement of pain. *Medical Clinics of North America* 52 : 23, 1968.
18. Kvalheim L Reiestad F : Intrapleural catheter in the management of postoperative pain. *Anesthesiology*, 61 (Suppl) : 231, 1984.
19. Lee VC Abram SE : Intrapleural administration of bupivacaine for post-thoracotomy analgesia. *Anesthesiology*. 66 : 586, 1987.
20. Mc Coughy W Graham JL : The respiratory depression of epidural morphine time course and effect of posture. *Anaesthesia*. 37 : 990, 1982.
21. Moller R Covino BG : Cardiac electrophysiologic properties of bupivacaine and lidocaine compared with those of ropivacaine, a new amide local anesthetic. *Anesthesiology*. 72 : 322, 1990.
22. Moore DC Mather LE Bridenbaough LD Bridenbaough PO Tucker GT : Bupivacaine for peripheral nerve block : A comparison with mepivacaine, lidocaine and tetracaine. *Anesthesiology*. 3 : 460, 1970.
23. Moore DC Mather LE Bridenbaough PO Bridenbaough LD : Arterial and venous plasma levels of bupivacaine following epidural and intercostal nerve blocks. *Anesthesiology*. 45 : 3939, 1976.
24. Pandit SK Galway JE Dundee JW : Acidosis following thoracic surgery : *Brit. J. Anaesth.* 45 : 79, 1973.
25. Parbrook GD Steel DF Dalrymple DG : Factors predisposing to postoperative pain and pulmonary complications a study of male patients undergoing elective gastric surgery. *Brit. J. Anaesth.* 45 : 21, 1973.
26. Reiestad F Strömshag KE : Interpleural catheter in the management of postoperative pain a preliminary report. *Regional Anesthesia*. 11 : 89, 1986.
27. Revill SI Robinson JO Rosen M Hogg MIJ : The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*. 31 : 1191, 1976.
28. Rooney SM Jain S Goldiner PL : Effect of transcutaneous nerve stimulation on postoperative pain after thoracotomy. *Anesth. Analg.* 62 : 1010, 1983.
29. Rosenberg PH Scheinin BMA Lepantolo MJA Lindfors O : Continuous intrapleural infusion of bupivacaine for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology*. 67 : 811, 1987.
30. Sandler AN Chovaz P Whiting W : Respiratory depression following epidural morphine : A clinical study. *Can Anaesth. Soc. J.* 33 : 542, 1986.
31. Shulman M Sandler AN Bradley SW Young PS Brebner J : Postthoracotomy pain and pulmonary function following epidural and systemic morphine. *Anesthesiology*. 61 : 569, 1984.
32. Symreng T Gomez MN Johnson B Rossi NP : Intrapleural bupivacaine vs saline after thoracotomy-effects on pain and lung function-a double blind study. *Anesth. Analg.* 67 (Suppl) : 227, 1988.
33. Uysalel A: Postoperatif Torakotomi ağrularının transkütan elektrik stimülasyonu ile giderilmesi. *Uzmanlık tezi.* Ankara, 1983.

34. Wallace PGM Norris W : The management of postoperative pain. *Br. J. Anaesth.* 47 : 113, 1975.
35. Weis OF Sriwatanakul K Alloza JL Weintraub M Lasagna L : Attitudest of patients, housestaff, and nurses foward postoperative analgesic care. *Anesth. Analg.* 62 : 70, 1983.
36. Welchew EA : A postoperative pain recorder a patient controlled recording device for assessing postoperative pain. *Anaesthesia.* 37 : 838, 1982.
37. Wheatley RG Somerville ID Sapsford DJ Jones DJ : Postoperative hypoxemia : Comparison of extradural, i.m. and patient-controlled opioid analgesia. *Br. J. Anaesth.* 64 : 267, 1990.
38. Woolf CJ Wiesenfeld Z : The systemic administration of local anaesthetics produce a selective depression of C-afferent fibre evoked activity in the spinal cord. *Pain.* 23 : 361, 1985.



## PARAGANGLİOMA OLGULARINDA PREOPERATİF EMBOLİZASYON

Cemil Yağcı\*

Sadık Bilgiç\*

Umman Sanlıdilek\*\*

Paragangliomalar «Glomus Body» diye bilinen paraganglionik dokü artıklarından gelişen, ileri derecede vasküler, yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle benignedirler. Ancak lokal invazyon gösterirler ve potansiyel olarak Fetal seyredebilirler. Geliştikleri yere göre glomus timpanikum, glomus jugulare, karotid cisim tümörü, glomus vagele gibi özel isimler alırlar. % 10 oranında multifokal olurlar. Yerleşim yerlerine göre yavaş büyüyen ağrısız kitle, pulsatil tinnitus, işitme kaybı ya da kranial sinir paralizileri gibi semptom ve bulguları olabilir. Paragangliomalar genel olarak assendan faringeal arterden kan alırlar. Tümör genişledikçe eksternal karotis arterin diğer dallarından da kan alabilirler. Nadiren subklavia, vertebral ve internal karotis arter dalları da besleyici olabilir (1,2,3,4,5,6,7,8).

Bu tümörlerde en çok uygulanan tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. Ancak cerrahi rezeksiyon tümör hacmine ve ameliyat sırasındaki aşırı kanamaya bağlı olarak sınırlı ve zor olabilir. Preoperatif embolizasyon, az miktarda kan kaybı ile birlikte tam eksizyonu mümkün kılmaktadır (1,2).

Paragangliomaların tanısında Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografi, Dinamik Bilgisayarlı Tomografi öncelikli yer almaktadır. Tanıda Magnetik Rezonans Görüntüleme de önerilmektedir. Anjiyografik incelemeler ise tümörü besleyen damar ya da damarları ortaya koyması, tümörün boyanma özelliğini göstermesi, komşu yapılar ile ilişkisi gibi önemli bilgiler vermektedir. Bu yönüyle ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır (8).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radiyagnostik Anabilim Dalı, Uzman Dr.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radiyagnostik Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi,  
Doç. Dr.



## GEREÇ VE YÖNTEM

Paragangliomaların preoperatif embolizasyonunu amaçlayan bu çalışma sekiz hastada gerçekleştirilmiştir. Kulak Burun Boğaz ya da Nöroşirürji polikliniklerine başvurmuş ve paraganglioma tanısı almış olgulara embolizasyon uygulanmıştır. Anjiyografik incelemelerde noniyonik kontrast maddeler (Omnipaque 350 mg I/ml, Ultravist 370 mg I/ml) kullanılmıştır. Embolizasyonu düşünülen kitlenin durumuna göre çapları 150-1000 mikron arasında değişen PVA partikülerinden 1/2-2 vial kullanılmıştır (1 vial; 1 cc kuru PVA partikülü içermektedir).

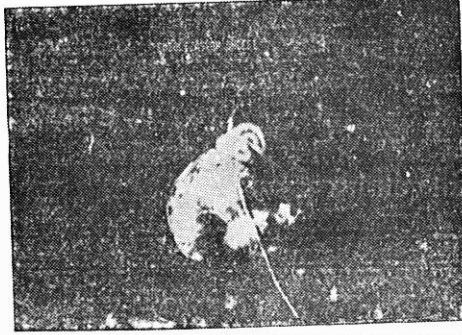
Femoral artere Seldinger tekniği ile 7F çapında «introducer sheath» yerleştirildi. Karotis ve vertebral arterlerin kateterizasyonu için 5F polietilen «head hunter» ya da «45 derece» kateterler kullanıldı. Önce patolojinin karşı tarafındaki karotis ve vertebral arterlerin anjiyografik incelemeleri yapılarak tümörün bu arterlerden de kan alıp almadığına bakıldıktan sonra patolojinin olduğu eksternal karotis artere selektif olarak girildi. Elde edilen görüntülerden; tümörün büyüklüğü, besleyici damar ya da damarlarının durumu, bu damarların diğer damarlarla anastomozlarının olup olmadığı değerlendirildi. Bu değerlendirmeler sonucu hangi büyüklükteki PVA partiküllerinin kullanılacağına karar verildi. Daha sonra embolizasyona geçildi. Embolizasyon tamamlandıktan sonra çekilen kontrol grafilerde tümörün kanlanmadığı görüldükten sonra işleme son verildi. Tümörü kanlandıran birden çok damar olan olgularda her damara aynı kateter ile süperselektif olarak girilerek ayrı ayrı embolizasyon yapıldı.

## BULGULAR

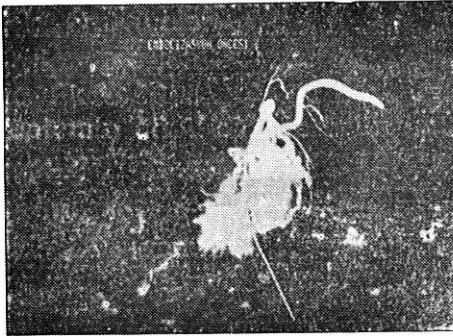
Embolizasyon bütün olgularda teknik olarak başarılı bir şekilde uygulandı. Tanı için bütün olgularda Bilgisayarlı Tomografiye, bir bölümünde ise Manyetik Rezonans Görüntülemeye başvurulmuştur.

Olgularımızın altısı kadın, ikisi erkekti. Yaş ortalaması 39.1 (25 - 48) bulunmuştur. Olguların üçü sadece assendan faringeal arterden, biri sadece maksiller arterden kanlanıyordu. İki olgu assendan faringeal arter ve maksiller arterden, iki olgu assendan faringeal arter ile birlikte oksipital arterden kanlanıyordu. Bir olgu ise assendan faringeal arter, maksiller arter ve oksipital arterden kanlanıyordu. Eksternal karotis arterin üç dalından kan alan bu olgu internal karotis arterden de minimal kan alıyordu. Kitleye kan sağlayan internal karotis

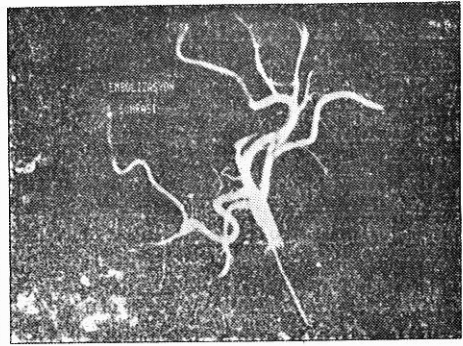
arter dalına embolizasyon yapılmadı. Olguların tümünde kanlanma tek taraflıydı. Olgulardan yedisine bir kez, birine ise üç kez embolizasyon yapılmıştır. Embolizasyondan sonra çekilen kontrol grafilerinde bütün olgularda tümör boyanmasının tümü ile kaybolduğu görüldü (Şekil 1,2,3). Çalışmamızda sekiz paraganglioma olgusuna 10 seansta



Şekil 1 : Solda yoğun boyanan paraganglioma.

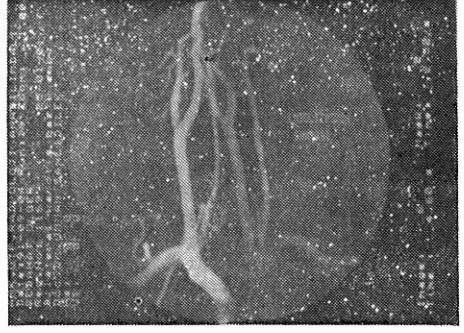
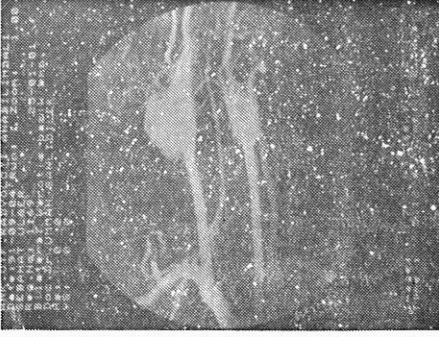


a) Assendan faringeal arterden kanlanan bölüm.

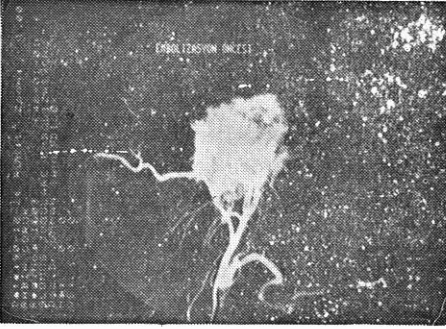


b) Oksipital arterden kanlanan bölüm.  
c) Embolizasyondan sonra, boyanma yok.

11 defa embolizasyon uygulanmıştır. Bilateral karotid cisim tümörü olan bir olguya aynı seansta sağa ve sola embolizasyon yapılmıştır. Biri dışında bütün olgulara embolizasyon sonrası ilgili kliniklerce cerrahi işlem yapılmıştır. Üç kez embolizasyon uygulanan olgu inoperabl kabul edilerek opere edilmemiştir. Bu olguda birinci embolizasyondan iki ay sonra yapılan ajiografik incelemede nüks görülerek ikinci kez embolizasyon yapılmıştır. İki ay sonra olguda yeniden nüks gelişmiş, üçüncü kez embolizasyon yapılmıştır. Embolizasyon uygulanan olgulardan hiç birinde erken ya da geç komplikasyon olmamıştır.

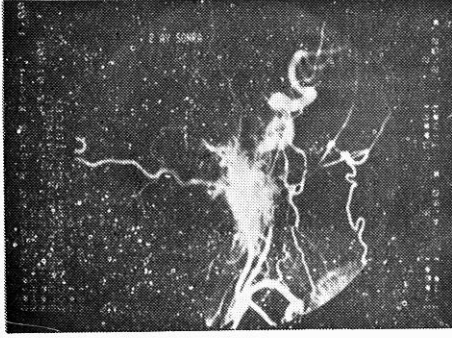


Şekil 2 : a) Bilateral karotid cisim tümörü, b) Embolizasyondan sonra her iki karotid bifurkasyon yerleşimli kitlelerde boyanma yok.

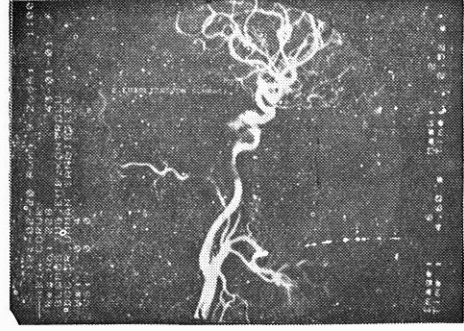


Şekil 3 : a) Sağda yoğun boyanan kitle izleniyor.

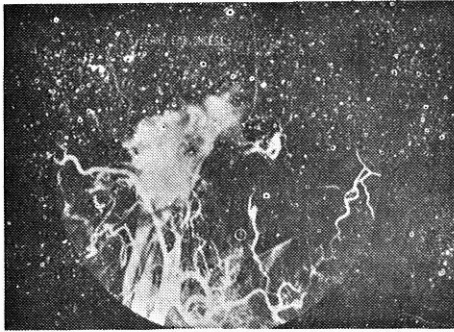
b) Embolizasyondan sonra, kitle boyanması yok.



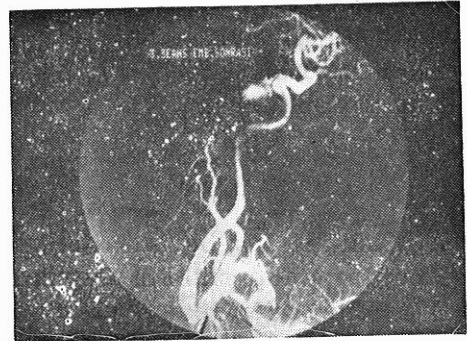
c) Embolizasyondan iki ay sonra, yeniden boyanma mevcut.



d) İkinci embolizasyondan sonra. İnteral karotis arterden kanlanan küçük bir bölüm dışında boyanma yok.



e) İkinci embolizasyondan iki ay sonra, re-kanalizasyon mevcut.



f) Üçüncü embolizasyondan sonra. İnternal karotis arterden kanlanan bölüm dışında boyanma yok.

Anjiyografik incelemeler ve embolizasyon işlemleri 30-45 dakikada gerçekleştirilmiştir. Bu zamanın büyük bölümü normal anjiyografik incelemeler için harcanmış, embolizasyon işlemleri 10-15 dakikada gerçekleştirilmiştir. Biri dışında bütün olgularda patoloji sonuçları ön tanımlar ile uyumluydu. Paraganglioma ön tanısı ile embolize edilen bir olguda patoloji sonucu parotis kaynaklı asinik hücreli kanser gelmiştir. Operasyon sırasında alışılmadık dışında az kanama olduğu, ortalama kan kaybının 1000 ml olduğu ifade edilmiştir.

Olguların değerlendirilmesi Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo I : Paraganglioma (PG) Olguları

No.	Yaş	Embolizasyon Sayısı	Besleyici Arter Sayısı	Kullanılan PVA Mikatı	Patoloji Sonucu
1	42	3	3 &	1 vial * 1/2 vial ## 1 vial !	PG
2	35	1	2	1 vial	PG
3	42	1	2	1 vial	PG
4	45	1	1	1/2 vial	PG
5	40	1	1	2 vial	PG
6	26	SAĞ 1	2	1/2 vial	PG
		SOL 1	1	1/2 vial	PG
7	25	1	2	1 vial	PG
8	58	1	1	1 vial	CA

& İnternal karotis arterden de kanlanan olgu

\* Birinci embolizasyon

## İkinci embolizasyon

! Üçüncü embolizasyon

## TARTIŞMA

Vasküler baş-boyun kitleleri olan paragangliomalar preoperatif embolizasyonun sıklıkla uygulandığı tümörlerdir. Bu tümörlerde en çok tercih edilen tedavi yöntemi cerrahi tedavidir. Ancak aşırı vasküler tümörler olduklarından cerrahi yaklaşım zordur. Embolizasyondan sonra kan akımının kesilmesi ile tümörde nekroz olur, küçülür. Azalmış tümör hacmi ve vaskülaritesi operasyon bölgesinin iyi görülmesini ve disseksiyonun kolay olmasını sağlar. Az miktardaki kan kaybı ve kansız bir cerrahi ortam sayesinde tümörün tam eksizyonu mümkün olabilir. Embolizasyon bu tümörlerde operasyon süresini ve operasyondaki kan kaybını önemli derecede azaltmakta, nüks sıklığını düşürmektedir (2,3,8,9).

Serimizdeki olgulardan dördüne tanısal DSA ile embolizasyon aynı seansta yapılmıştır. Dördüne ise ilk seansta tanısal DSA, ikinci seansta embolizasyon yapılmıştır. Eskridge ve Spector bu olgularda kanlanmanın bilateral olabileceğini bildirmişlerdir (10). Ancak olgularımızın tümünde de kanlanma tek taraflıydı.

DSA incelemelerinde opak maddeler sulandırılarak kullanılabilir. Ancak kullandığımız opak madde miktarı az olduğundan ve de özellikle işlem sonrası kontrollarda muhtemel bir rezidünün daha iyi gösterilebilmesi amacıyla çalışmamızda opak maddeler sulandırılmadan kullanılmıştır.

Ward ve arkadaşları embolizasyon uygulamadan opere edilen 10 paraganglioma olgusunda intraoperatif kan kaybını ortalama 1375 ml, buna karşın embolize edilen altı olguda ise ortalama kan kaybının 400 ml olduğunu belirtmişlerdir. Bizim serimizde ise embolize edilen paraganglioma olgularında ortalama 1000 ml kan transfüzyonu gerekli olmuştur.

Paragangliomaların preoperatif embolizasyonunda en çok PVA partikülleri kullanılmaktadır. İyi bir distal peenetrasyon ve tümör nekrozu sağladığından tümör embolizasyonu küçük (200-300 mikron) partiküllerle yapılmalıdır. Embolizasyonda kullanılan partiküllerin besleyici damarları tıkanmadan geçecek kadar küçük olması tümör mikrosirkülasyonunun distal embolizasyonunu sağlar. Bu durum proksimal embolizasyon ya da besleyici damarların cerrahi ligasyonuna karşı süperselektif embolizasyonun önemli bir avantajıdır (8,10). PVA partiküllerinin çevresinde rekanalizasyon gelişebileceğinden PVA kalıcı olmasına rağmen bunların kullanılması ile elde edilen vasküler tıkanma sıklıkla kalıcı değildir. Bu nedenle PVA sadece kalıcı vasküler tıkanmanın gerekli olmadığı preoperatif devaskularizasyon durumları için kullanılır. Embolizasyondan sonra maksimum trombozisin gelişmesi için cerrahiden önce en az 24 saat beklenmesi önerilir. Ancak PVA partikülleri etrafında rekanalizasyon olabileceğinden cerrahi işlem 7-10 gün içinde yapılmalıdır (1,10).

Bizim olgularımızda embolizasyondan sonra 7-10 gün içinde operasyon yapılmıştır. Biri dışında bütün olgularda patoloji sonuçları ön tanıları ile uyumlu gelmiştir. Paraganglioma ön tanısı ile embolize edilen bir olguda patoloji sonucu parotis asinik hücreli kanser gelmiştir. Retrospektif değerlendirmede bu olguda kanlanmanın sadece maksiller arterden olması, assendan faringeal arterden kan almaması dikkati çekmiştir. Çünkü bu olgu Eskridge'in de belirttiği (10) «bütün paraganliomalar assendan faringeal arterden kanlanır» bilgisine uymamaktadır.

Embolizasyondan sonra opere edilen olgulardan hiçbirinde operasyon sonrası nüks gelişmemiştir. İnoperabl kabul edilerek opere edilmeyen bir olgumuzda ise iki kez kitlenin boyandığı görülmüştür. Bu bulgu PVA etrafında zamanla rekanalizasyonun gelişebileceğinin göstergesi olarak kabul edilebilir. Olgularımızın hiçbirinde embolizasyona bağlı ciddi komplikasyon görülmemiştir. Olguların hepsinde de embolizasyon işlemi sırasında embolizasyon bölgesinde lokalize ağrı şikayetleri olmuş ve bu ağrı embolizasyon işlemi bittikten kısa bir süre sonra kaybolmuştur.

Kan kaybı, operasyon süresi gibi değişkenler kişisel yorumlara açıktır. Bu değişkenler ameliyat ekibinin deneyim ve becerilerinden doğrudan etkilenmektedir. Ayrıca bu tümörlerin lokalizasyon, boyut ve yayılımları değişkendir. Bu nedenlerle süperselektif embolizasyon yöntemi ile elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi güçlük arz etmektedir. Bununla birlikte preoperatif süperselektif embolizasyon yönteminin paraganglioma olgularında, yeterli teknolojiye sahip DSA ünitelerinde, deneyimli kişilerce uygulandığında; operasyon sırasında kanamayı azaltan ve tam eksizyonu sağlamaya katkısı olan bir yöntem olduğu kanısındayız.

## SONUÇ

Preoperatif embolizasyon paraganglioma olgularında tümörün nekroze olup küçülmesini sağlar. Bu durum operasyon sırasında kanamayı azaltmakta, tümöre cerrahi yaklaşımı kolaylaştırmakta ve tam eksizyona katkıda bulunmaktadır. Bu tümörlerin preoperatif embolizasyonunda en çok PVA partikülleri kullanılmaktadır. PVA partikülleri kalıcı olmasına karşın rekanalizasyon gelişebileceğinden PVA ile sağlanan embolizasyon kalıcı değildir. Bu nedenle PVA ile sağlanan embolizasyon tek başına küratif tedavi sağlamaz.

## ÖZET

Paragangliomalar paraganglionik doku artıklarından gelişen benign tümörlerdir. Aşırı vasküler olduklarından cerrahi rezeksiyonları zor ve sınırlıdır. Son yıllarda cerrahi işlemi kolaylaştırmak için bu

tümörlere preoperatif embolizasyon uygulanmaktadır. Anabilim dalımızda sekiz paraganglioma olgusuna polivinil alkol (PVA) kullanarak preoperatif embolizasyon uyguladık. Bu yazıda olgular takdim edilerek teknik tanımlanmıştır. Paraganglioma olgularında preoperatif embolizasyon yönteminin, operasyon sırasında kanamayı önemli derecede azaltan, operasyon süresini kısaltan ve tam eksizyonu sağlamaya katkısı olan bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Paraganglioma, embolizasyon.

## SUMMARY

### Preoperative Embolization of Paragangliomas

Paragangliomas arise from paraganglionic cells. They are benign but highly vascular tumours. Therefore surgical removal may be limited. In recent years these tumours are preoperatively embolized in order to make surgical removal easier. After embolization total excision may be possible in a short time with insignificant blood loss. Preoperative embolization of eight paragangliomas with Polyvinyl Alcohol was successfully performed in our institute. The cases are presented and the technique is described here in.

Key Words : Paraganglioma, embolization.

## KAYNAKLAR

1. Kingsley D O'Connor AF : Embolization in otolaryngology. The Journal of Laryngology and Otology 96 : 439-450, 1982.
2. Ward PH Liu C Vinuela F et al : Embolization : An adjunctive measure for removal of carotid body tumors. Laryngoscope 98 : 1287-1291, 1988.
3. Borges LF Heros RC DeBrun G : Carotid body tumors managed with preoperative embolization : Report of two cases. J Neurosurg. 59 : 867-870, 1983.
4. Schick PM Hieshima GB White RA et al : Arterial catheter embolization followed by surgery for large chemodectoma. Surgery April : 459-464, 1980.
5. Van Vroonhoven TJ Peutz WH Tjan TG : Presurgical devascularization of a laryngeal paraganglioma. Arch otolaryngol 108 : 600-602, 1982.
6. Valavanis A : Preoperative embolization of the head and neck : Indications, patient selection, goals and precautions. AJNR 7 : 943-952, 1986.



7. Murphy TP Brackmann DE : Effects of preoperative embolization on glomus jugulare tumors. *Laryngoscope* 99 : 1244-1247, 1989.
8. Wiet RJ Young MM Russell EJ et al : Superselective embolization techniques for glomus surgery of the skull base. *Neurological surgery of the ear and the skull base*. Kugler & Ghedini publ. Amsterdam, pp : 67-69, 1989.
9. Picard L Brocard S Giacobbe HL et al : Embolization techniques in the face and neck. In «*Interventional Radiology*». Eds. Dondelinger RF, Rossi P, Kurdziel JC, Wallace S. George Thieme Verlag Stuttgart. New York. p : 420-432, 1990.
10. Eskridge JM : Interventional Neuroradiology. *Radiology* 172 : 991-1006, 1989.

## METASTİK AKCİĞER TÜMÖRLERİNDE REZEKSİYON ENDİKASYONLARI VE SONUÇLARI

Nezih Özdemir\*

Murat Akal\*

Şinasi Yavuzer\*

Bülent Tunçözgür\*\*

Herhangi bir organın kanseri genellikle akciğere metastaz yapma eğilimindedir. Turner Jaffe ve Willis otopsi çalışmaları ile kanser yüzünden ölen hastaların % 30'unda akciğer metastazı olduğunu göstermişlerdir (15,17). Fallon ve Rapher, akciğer metastazı ile ölen hastaların % 12'sinde metastazın rezektabl olduğunu, Minor ise, klinik ve otopsi bilgileri ile kanserli hastaların % 1.2'sinin hastalıklarının seyri sırasında soliter pulmoner metastazları olduğunu bildirmiştir (3,8).

Diğer taraftan, akciğer metastazı nedeniyle ölen hastaların yaklaşık % 20'sinde başka bir odakta metastaz saptanamamıştır (16). Bu olgulara da günümüzün konvansiyonel tedavileri olan radyoterapi ve kemoterapi palyatif kalmakta, sadece cerrahi rezeksiyon çoğu olguda uzun süreli yaşamı olanaklı kılmaktadır.

### GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 1981 - 1990 arasındaki on yıllık dönemde 32 hastaya metastatik akciğer tümörü tanısıyla torakotomi yapılmıştır. Bu hastaların 21'ini erkek, 11'ini kadın olgular oluşturmaktadır.

Olgular primer tümöre göre sınıflandırıldıklarında, malign mezensefial tümörler 9 (% 28) hasta ile başta yer almakta, bunu 6 (% 19) hasta ile gastrointestinal sistem kökenli adenokarsinomlar, 4 (% 12) hasta ile baş-boyun tümörleri ve 3 (% 10) hasta ile de primer tümörü saptanamamış yassı hücreli CA'lar izlemektedir (Tablo I).

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

\*\* A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

Geliş Tarihi : 15 Ekim 1992

Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

Tablo 1 : Hastaların primer tümör ve cinse göre dağılımı

Primer Tümör	Erkek	Kadın	Toplam
Malign mezenşimal tümör	7	2	9
GİS	4	2	6
Baş-boyun	4	—	4
Yassı hücreli CA (Pr. Tm.?)	—	3	3
Malign melanom	2	—	2
Böbrek	2	—	2
Over	—	2	2
Meme	—	2	2
Prostat	1	—	1
Testis	1	—	1

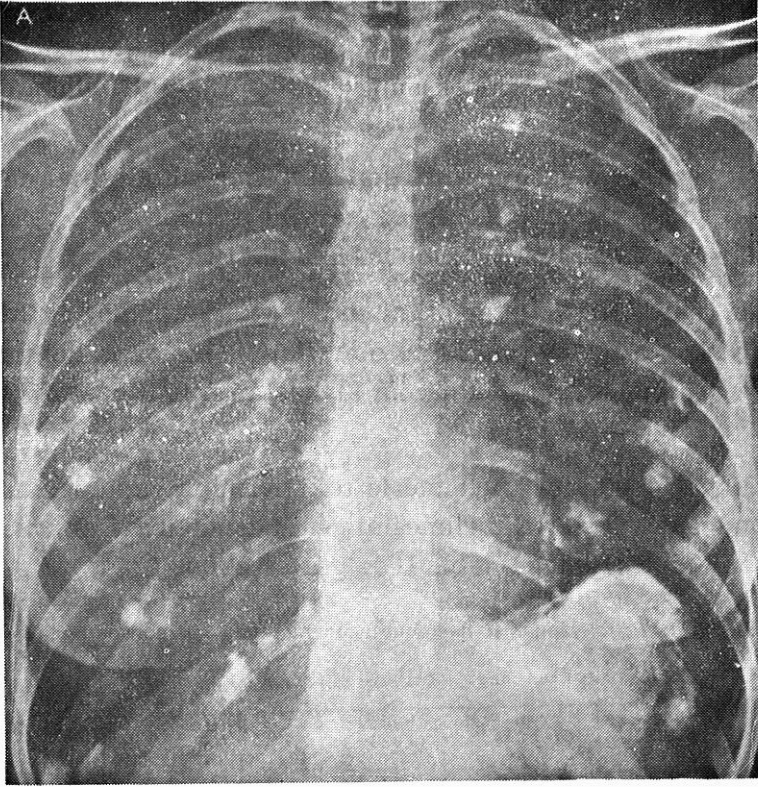
(Pr. Tm. : Primer tümör).

Olguların 13'ünde (% 41) multipl, 19'unda (% 59) ise tek metastatik tümör saptanmıştır. Multipl metastazlı 13 olgunun 7'sinin sağ, 4'ünün sol, 2'sinin bilateral; 19 tek metastazlı olgunun ise 10'unun sağ, 9'unun sol akciğerde lokalize olduğu, metastaz sayısı ve lokalizasyonun hücre cinsi ve primer odak ile bir korelasyon göstermediği izlenmiştir.

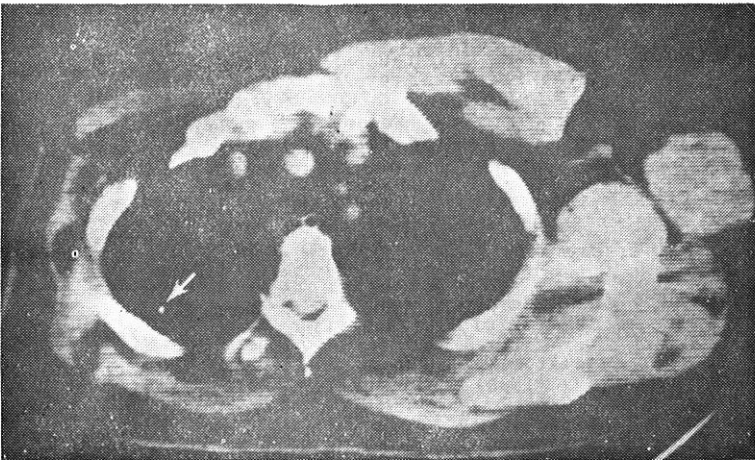
Hastalar torakotomi öncesi PA ve lateral toraks grafileri (Şekil 1), ayrıca 12 (% 38) olgu bilgisayarlı toraks tomografisi (Toraks BT) ile değerlendirilmiştir (Şekil 2).

Daha önce primer tümörü belli olan ve tedavi görmüş 14 (% 44) hastanın tümünde abdomen ultrasonografisi ve kemik sintigrafisi ile başka metastaz cdağı aranmıştır. Torakotomi yapılan hiçbir hastada akciğer dışında metastaz saptanmamıştır. Bu 14 olgunun 3'ünde primer tümöre cerrahi tedavi ve kemoterapi, 10'una sadece cerrahi ve bir olguya da yalnızca kemoterapi uygulanmıştır.

Hastalar, torakotomi öncesi postoperatif pulmoner rezervlerini değerlendirmek için tetkik edilmiş (Solunum fonksiyon testleri, kan gazları, akciğer perfüzyon sintigrafisi), wedge rezeksiyona uygun olmayan olgularda lobektomi veya pnömonektomi şansı aranmıştır. Rezeksiyona uygun olmayan inoperabl hastalara biopsi yapılmıştır.



Şekil : 1



Şekil : 2

## SONUÇLAR

Opere edilen 32 hastanın 14'üne (% 44) wedge rezeksiyon, 11'ine (% 34) biopsi, 5'ine (% 16) lobektomi ve 2'sine de (% 6) pnömonektomi uygulanmıştır.

Intraoperatif ve postoperatif dönemde mortalite gözlenmemiştir. Lobektomi ve pnömonektomi uygulanan iki hastada postoperatif ampiyem gelişmesi dışında morbitide gözlenmemiştir (% 6).

Torakotomi sonrası kemoterapi endikasyonu konulan 26 hastanın 5'i tedaviyi kabul etmeyip taburcu olmuşlar ve bir daha kontrole gelmemişlerdir. Kemoterapi uygulanan 21 hastanın 10'u halen izlenmektedir.

Hastaların birtakım nedenlerle takiplerinin yapılmaması uzun süreli sonuçların değerlendirilmesini engellemiştir. Kontrole gelen hastalar ve son durumları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo 2 : Takibi yapılan 10 hastanın uygulanan tedavi ve son durumları

Primer tm.	Yapılan ted.	Torakotomi	Adjuvan ted.	Son kont.
Baş-boyun (Bazal c.CA)	Eksizyon+Rth (1980)	Wedge (1983/3)	Kemo	65 ay (S)
Meme (Adeno CA)	Mastektomi (1983)	Wedge (1988/11)	Kemo	23 ay (S)
Snovyal sar.	Eksizyon (1979,1984)	Biopsi (1989/6)	Kemo	17ay (Ex)
Snovyal sar.	Eksizyon (1988/10)	Lobektomi (1989/1)	Kemo	5 ay (S)
GIS (Adeno CA)	-	Wedge (1987/4)	Kemo	29 ay (S)
GIS (Adeno CA)	-	Biopsi (1990/3)	Kemo	8 ay (S)
GIS (Adeno CA)	-	Lobektomi (1988/4)	Kemo	24 ay (S)
Fibroksantosar.	Eksizyon (1988/10)	Wedge (1988/11)	Kemo	9 ay (Beyin met)
Testis (Embriyojenik)	Orşiektomi+kemo (1988)	Wedge (1990/1)	Kemo	11 ay (Akc. met)
Larinks (Yassı hüç.CA)	Larenjektomi (1984)	Wedge (1986/7)	-	17 ay (S)

(S : Semptomsuz, Kemo : Kemoterapi, Rth : Radyoterapi)

Olanaklar çerçevesinde elde edilen sonuçlara göre yaşam süresi, hastaların son kontrollerinden hemen sonra kaybedildikleri düşünülse bile ortalama 21 aydır. Hasta kontrol ve takibi oldukça yetersiz olmakla birlikte torakotomi ve metastasektomi sonrası 5.5 yıl yaşayan bir başboyun tümörlü (Basal cell CA), iki yıldır yaşayan ve şu an hastalık bulgusu taşımayan bir meme tümörlü (Adeno CA) olgu dikkati çekmektedir.

### TARTIŞMA

Akciğere en çok metastaz yapan primer tümör değişik yayınlarda farklılıklar göstermektedir. Metastatik karsinomlarda bazı serilerde ilk sırayı kolo-rektal tümörler alırken (10,18), diğerlerinde genitoüriner tümörler birinci sırada yer almaktadır (8,11,14). Sarkomlarda ise, hemen tüm serilerde birinci sırayı osteojenik, ikinciye ise fibrosarkomlar oluşturmaktadır (9,10,14). Bizim kliniğimizde ise tüm olgularda birinci sırayı malign mezenşimal tümörler, ikinci sırayı ise gastrointestinal sistem kökenli adeno CA'lar oluşturmaktadır. Sarkomlarda ise eşit bir dağılım izlenmiştir.

Metastatik tümörün lokalizasyonunun prognozu etkilememesine karşın, sayısının etkisi hakkında birtakım yorumlar yapılmıştır. Lanza ve ark. (5), 19 Ewing sarkom metastazlı olguyu içeren serisinde, dörtten az metastazlı hastaların ortalama yaşam süresi 29 ay, dört veya daha fazla metastazlı olgularda bu süre 5 ay olarak bildirilmiştir. Morrow ve ark.'nın (9) 167 olguluk metastatik akciğer tümörünü kapsayan çalışmasında, soliter metastazlı hastalarda 5 yıllık yaşam % 22, multipl metastazlılarda ise % 27 olarak bulunmuştur. Yazar, multipl metastazlı olgularda da cerrahi rezeksiyonun pozitif sonuçlarını yansıtmaktadır. Pogrebniak ve ark.'ı (12), 49 malign melanom kökenli akciğer metastazlı olguyu incelemişler, bir nodüllü hastalarda 2 yıllık yaşamın % 30, multipl metastazlılarda ise % 10 olduğunu saptamışlardır. Diğer bir seride ise osteosarkom metastazlı hastalarda dört veya daha fazla nodüllü olanların ortalama yaşam süresi 37 ay, dörtten fazla olanların ise 10 ay olduğu bildirilmiştir (13). Takita ve ark.'nın serisinde (14), soliter metastazlı hastaların ortalama yaşam süresi 27.3 ay, multipl metastazlılarda ise 17 aydır. Bilateral multipl metastazlı olgularda son yıllarda median sternotomi önerilmektedir. Unilateral multipl metastazlı olgularda bile toraks BT'nin saptayamadığı nodüllerin explorasyonu için aynı girişim yolu tercih edilmektedir (13). Bizim olgularımızda ise tümör sayısının yaşam süresine belirgin bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Son günlerdeki kemoterapi ve radyoterapideki gelişmelere karşın metastatik tümörlerin, özellikle akciğerde sınırlı olanların cerrahi tedavisi en etkin yöntem olarak görünmektedir.

Yayınların hemen tümünde, wedge rezeksiyon tercih edilen operasyon tekniğidir. Uygun olmayan olgularda ise, segmentektomi, lobektomi veya pnömonektomi yapılmalıdır.

Di Lorenzo'nun (2) serisinde, akciğer metastazı nedeniyle rezeksiyon uygulanan çocuklarda, wedge rezeksiyon yapılanlarda ortalama yaşam süresinin 20 ay, segmentektomi ve lobektomi yapılanlarda ise 31.3 ay olduğu dikkati çekmektedir. Bir başka yazar da, çocuklarda wedge rezeksiyon sonrası nüks oranı yüksek olduğu için lobektomi önermektedir (1). Diğer taraftan primer tümör karsinom ise lobektomi, sarkom ise wedge rezeksiyon önerilmektedir (6). Bizim olgularımızda uygulanan cerrahi tekniğin yaşam süresini etkilemediği görülmüştür.

Primer tümörün cerrahi rezeksiyonunu takiben yapılan adjuvan tedavinin etkisi de tartışmalıdır. Lanza'nın Ewing sarkomlu hastalardan oluşan serisinde, postoperatif kemoterapi uygulanan olgularda ortalama yaşam süresi 60 ay, uygulanmayanlarda ise 27 aydır (5). Huth ve ark. kemoterapi ile TDT'ı (Tumor doubling time) uzattıkları olgularda daha iyi bir yaşam süresi elde etmişlerdir (14). Meyer ise adjuvan tedavi uygulananlarda yaşam süresinde az bir artış olduğunu belirtmiştir (7). Kliniğimizde metastatektomi uygulanan ve daha önce baş-boyun tümörü (Basal cell CA) nedeniyle eksizyon ve radyoterapi uygulanan olgunun 65 ay semptomsuz kaldığı, testis tümürlü (Embriyojenik CA), orşiektomi ve kemoterapi uygulanan diğer olguda ise torakotomiden 11 ay sonra diğer akciğerde metastaz olduğu saptanmıştır.

Metastatik akciğer tümörlerinde cerrahi endikasyon, hücre tipine bakılmaksızın aşağıda sunulan koşullar sağlandığında konulmalıdır.

1. Primer tümörün lokal kontrolü torakotomi öncesi veya sonrası sağlanmalıdır.
2. Ekstrapulmoner metastaz olmamalıdır (Eğer karaciğer metastazı da mevcut ise ikisinin birden rezeksiyon olanağı bulunmalıdır).
3. Radyolojik bulgular metastaz ile uyumlu olmalıdır.

4. Rezeksiyon sonrası pulmoner fonksiyonu sağlayacak yeterli akciğer dokusu kalmalıdır.

Yalnız koryokarsinomda kemoterapiye yanıt oranı yüksek olduğundan (% 85) metastasektomi ikinci plana düşmüştür. Diğer hücre tiplerinde ise ortak bir görüş olmamakla birlikte 5 yıllık yaşam % 15-44 arasında değişmektedir. Bu oran soliter metastazlarda ortalama % 25, multipl metastazlarda ise % 15'dir. Bazı serilerde bu oranların daha da yükseldiği dikkati çekmektedir. Beş yıllık yaşam Patterson ve ark.'nın (11) 62 olguluk serisinde % 42, Mountain ve ark.'nın (10) 556 hastayı içeren çalışmasında % 35, Morrow ve ark.'nın (9) 207 torakotomiye kapsayan serisinde % 29'dur. Bu oran hücre tipine ve primer tümörün yerine göre değişiklik göstermektedir. Kliniğimizde torakotomi uygulanan metastatik akciğer tümörlü hastaların ortalama yaşam süresi 21 ay olarak belirlenmiştir.

Kliniğimizde opere edilen olgular ve yayınlar incelendiğinde, metastatik akciğer tümörlü olgularda cerrahinin öncelikle düşünülmesi gereken tedavi metodu olduğu gösterilmiştir.

## ÖZET

Kliniğimizde 1981 - 1990 arasındaki on yıllık dönemde metastatik akciğer tümörü tanısı ile torakotomi yapılan 32 hasta sunuldu. Primer odağın, 9 hastada malign mezenşimal tümör, 6 hastada gastrointestinal sistem ve 4 hastada ise baş-boyun tümörü olduğu görüldü. Diğerleri ise ikişer hasta ile malign melanom, böbrek, over, meme ve birer hasta ile prostat ve testis kökenli idi. Olguların 14'üne wedge rezeksiyon, 5'ine lobektomi, 2'sine pnömonektomi ve 11'ine de biopsi uygulandı. Mortalite görülmezken, % 6 oranında morbidite gözlemlendi. Hastaların 21'ine postoperatif kemoterapi yapıldı. Ortalama yaşam süresi 21 ay olarak belirlendi. Bu çalışmada, metastasektomi uygulanan olguların takipleri çok iyi yapılmamasına karşın elde edilen sonuçlar, bu sağaltımın yaşam süresi üzerine olumlu etkisini gösterdi.

Anahtar Kelime : Metastatik Akciğer CA, Metastasektomi.

## SUMMARY

### **The Resection Indications and Results of Metastatic Lung Tumors**

Thirty-two underwent thoracotomy with the diagnosis of metastatic lung tumor during ten year period between 1981 - 1990 have been presented. It was observed that primary site was malign mesenchymal



tumor in nine patients, gastrointestinal system in six patients and head and neck tumor in four patients. The others, each with two patients, were from malign melanoma, kidney, ovary and breast and, each with one patient, prostate and testis. Fourteen wedge resection, five lobectomy, two pneumonectomy and eleven thoracotomy and biopsy were performed. No mortality was observed. Morbidity rate was 6 %. Postoperative chemotherapy was given to 21 patients. The mean survival of the patients was 21 months.

Despite inadequate follow up of the patients who underwent metastasectomy, this study showed the benefit of this treatment method on the survive.

Key Words : Metastatic lung tumors metastasectomi.

### KAYNAKLAR

1. Ballantine TVN Wiseman NE Filler RM : Assessment of pulmonary wedge resection for the treatment of lung metastases. J Pediate Surg 10 : 671, 1975.
2. Di Lorenzo M Collin PP : Pulmonary metastases in children : Results of surgical treatment. J Ped Surg 23 : 762, 1988.
3. Fallon RH Roper CL : Operative treatment of metastatic pulmonary cancer. Ann Surg 166 : 263, 1967.
4. Huth JF Holmes EC Vernon SE et al : Pulmonary resection for metastatic sarcoma. Am J Surg 140 : 9, 1980.
5. Lanza LA Miser JS Pass HI et al : The role of the resection in the treatment of pulmonary metastases from Ewing's sarcoma. J Thorac Cardiovasc Surg 94 : 181, 1987.
6. McCormack PM Martini N : Secondary tumors in the lung. Chapter 78, in Shields TW (ed) : Genaral thoracic surgery. 3. bası. 1989 Lea & Febiger, Philadelphia, sayfa ; 951.
7. Meyer WH Schell MJ Kumar PM : Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma : An analysis of prognostic indicators of survival. Cancer 59 : 374, 1987.
8. Minor GR : A clinical and radiological study of metastatic pulmonary neoplasms. J Thorac Surg 20 : 34, 1950.
9. Morrow CE Vassilopoulos PP Grage TB : Surgical resection for metastatic neoplasms of the lung : Experience at the University of Minnesota Hospitals. Cancer 45 : 2981, 1980.
10. Mountain CF McMurtrey MJ Hermes KE : Eurgery for pulmonary metastasis : A 20-year experience. Ann Thorac Surg 38 : 323, 1984.
11. Patterson GA Todd TRJ Ilves R et al : Surgical management of pulmonary metastases. Can J Surg 25 : 102, 1982.
12. Pogrebniak HW Stovroff M Roth JA et al : Resection of pulmonary metastases from malignant melanoma : Results of a 16-year experience. Ann Thorac Surg 46 : 20, 1988.

13. Roth JA : Resection of pulmonary metastases. Chapter 42, in Roth JA, Ruckdeschel JC Weisenburger TH (eds) :Thoracic Oncology. 1. bası, 1989, W.B. Saunders, Philadelphia, sayfa 619.
14. Takita H Edgerton F Karakousis C et al : Surgical management of metastases to the lung. Surg Gynecol Obstet 152 : 191, 1981.
15. Turner JW Jaffe HL : Metastatic neoplasm : Clinical and roentgenographical study of involvement of skeleton and lungs. Am J Roentgenol 43 : 479, 1940.
16. Viadana E Bross IDJ Pickren JW : Cascade spread of blood borne metastases in solid and nonsolid cancers of human. In Weiss L, Gilbert HA (eds) : Pulmonary metastases. 1. bası, 1978, Boston GK Hall & Co, sayfa : 142.
17. Willis RA : The spread tumours in the human body. 1. bası, 1952, London Butterworth and Co.
18. Wrigh JO Brandt B Ehrenhaft JL : Results of pulmonary resection for metastatic lesions. J Thorac Cardiovasc Surg 83 : 94, 1982.



## FOSFAT BAĞLAYICI AJAN ve AKTİF D VİTAMİNİ ALAN ve ALMAYAN CAPD HASTALARINDA PARATHORMON, KALSİYUM ve İNORGANİK FOSFOR DÜZEYLERİ

Kenan Ateş\* Deniz Aylı\* Murat Duranay\* Şehsuvar Ertürk\*\* Oktay Karatan\*\*\*  
Bülent Erbay\*\*\* Neval Duman\*\*\* Ergün Ertuğ\*\*\*

Renal osteodistrofi, son dönem böbrek yetmezliğinin (SDBY) ciddi bir komplikasyonudur ve başlıca bu hastalarda sık görülen sekonder hiperparatiroidizme, 1,25-dihidroksivitamin D yapımının azalmasına ve kemik dokuda alüminyum birikmesine bağlı olarak gelişir. Renal osteodistrofinin önlenmesi veya tedavisindeki amaçlar serum fosfat düzeyinin kontrol altına alınması, kalsiyum düzeyinin yükseltilmesi, plazma parathormon (PTH) düzeyinin düşürülmesi ve alüminyum birikiminin önüne geçilmesidir. Klinik uygulamada diyetle fosfat alımının kısıtlanması ve oral yoldan fosfat bağlayıcı ajanların, kalsiyum preparatlarının ve vitamin D analoglarının verilmesi sıklıkla yeterli olmaktadır. Ayrıca, seçilmiş bazı olgularda alüminyum bağlayıcı ajanların kullanımı veya subtotal paratiroidektomi gerekli olabilir (10).

Renal osteodistrofinin progresyonu üzerine diyaliz tedavisinin etkisi tartışmalıdır. Genelde CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis - Sürekli Ayakta Periton Diyalizi) tedavisinin progressif kemik hastalığını önlemede hemodiyalize göre daha üstün olduğu ileri sürülmektedir (4,7,9,15).

Bu çalışmada, oral fosfat bağlayıcı ajan ve calcitriol (1,25-dihidroksivitamin D) alan ve almayan SDBY'li hastalarda CAPD tedavisinin serum inorganik fosfor, total kalsiyum ve plazma PTH düzeylerine etkisi incelenerek; CAPD'nin bu parametreler üzerine spesifik etkisi ile bu hastalardaki optimal tedavi yaklaşımı belirlenmeye çalışılmıştır.

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görev.

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

## HASTALAR ve YÖNTEM

Ocak 1990 - Aralık 1991 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Nefroloji Bilim Dalında yatan ve CAPD tedavisine başlanan dokuzu erkek ve beşi kadın olmak üzere toplam 14 SDBY'li hasta çalışmaya alındı. Hastaların yaşları 38 ile 64 arasında değişiyordu ( $47.57 \pm 7.88$ ). Primer böbrek patolojisi dört olguda kronik glomerülo nefrit, üç olguda kronik piyelonefrit, iki olguda diabetik nefropati ve bir olguda polikistik böbrek hastalığı olup, geri kalan dört hastada etyolojik neden belirlenemedi.

CAPD tedavisi için 10 hastada kalıcı Tenckhoff ve dört hastada Curled kateteri daha önce bildirdiğimiz perkütan yöntemle periton içine yerleştirildi (8). Uygulamalar, 2.5 gr/dl dextroz ve 3.5 mEq/L kalsiyum içeren iki litrelik plastik kollabe olabilen torbalarla (B.Braun) ve günde dört kez değişim yapılarak gerçekleştirildi.

Hastalarda CAPD tedavisi öncesinde plazma PTH, serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri tayin edildi. Daha sonra hastalar randomize olarak iki gruba ayrılarak; dört erkek ve üç kadın hastadan oluşan 1. Gruba fosfat bağlayıcı ajan olarak 2.4 gr/gün dozunda alüminyum hidroksit ve aktif D vitamini olarak 0.5  $\mu$ gr/gün dozunda calcitriol verildi. Bu ilaçları almayan 2. Grup hastalar ise beşi erkek ve ikisi kadın olmak üzere yedi kişiden oluşmaktaydı. Çalışma süresi boyunca her iki gruba da 1 gr/kg/gün protein içeren diyet uygulandı ve oral kalsiyum preparatları verilmedi. Birinci grup hastaların yaş ortalaması  $46.71 \pm 8.12$  (40 - 64), 2. grup hastaların ise  $48.43 \pm 8.18$  (38 - 60) olup, aralarında istatistiksel olarak fark yoktur ( $p > 0.05$ ).

Ortalama 3.7 aylık (1. grupta 3.9 ay, 2. grupta 3.6 ay;  $p > 0.05$ ) tedaviden sonra, peritonit atağının olmadığı bir dönemde aynı ölçümler tekrarlandı. Plazma PTH düzeyleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Laboratuvarında radioimmünoassay ile tayin edildi. Laboratuvarın belirlediği normal sınırlar 0 - 92 ng/dl'dir. Serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri ise otoanalizer ile ölçüldü.

Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma olarak bildirilmiş olup, istatistiksel analizler Student t testi kullanılarak yapıldı.

## BULGULAR

Tablo I'de alüminyum hidroksit ve calcitriol alan, Tablo II'de ise almayan hastalarda CAPD tedavisi öncesi ve sonrasındaki ortalama plazma PTH, serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri ve

Tablo I : Alüminyum hidroksit ve calcitriol verilen hastalarda CAPD öncesi ve sonrası ortalama plazma PTH, serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri.

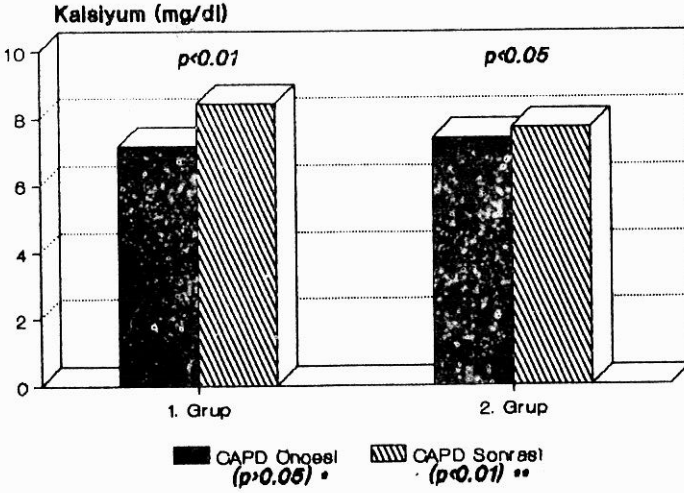
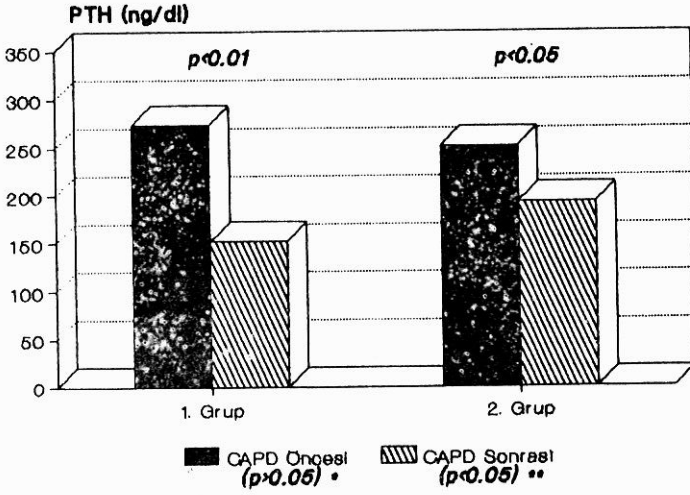
	CAPD Öncesi	CAPD Sonrası	p Değeri
PTH (ng/dl)	273.81 ± 75.33	152.27 ± 26.96	<0.01
Total Kalsiyum (mg/dl)	7.16 ± 0.68	8.43 ± 0.38	<0.01
İnorganik Fosfor (mg/dl)	6.77 ± 0.84	5.09 ± 0.38	<0.001

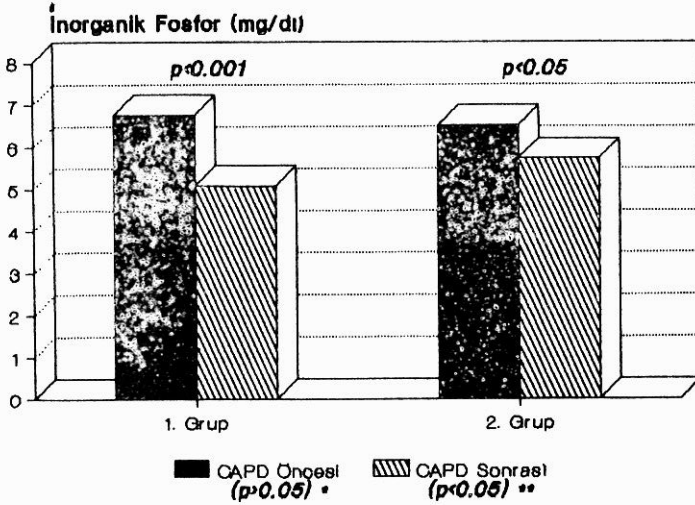
Tablo II : Fosfat bağlayıcı ajan ve aktif D vitamini verilmeyen hastalarda CAPD öncesi ve sonrası ortalama plazma PTH, serum total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri.

	CAPD Öncesi	CAPD Sonrası	p Değeri
PTH (ng/dl)	251.74 ± 77.20	193.20 ± 33.70	<0.05
Total Kalsiyum (mg/dl)	7.39 ± 0.45	7.69 ± 0.37	<0.05
İnorganik Fosfor (mg/dl)	6.51 ± 1.11	5.73 ± 0.57	<0.05

rılmıştır. Görüldüğü gibi, alüminyum hidroksit ve calcitriol verilen hastalarda daha belirgin olmak üzere, her iki grupta da CAPD tedavisi ile plazma PTH (sırasıyla  $p=0.0029$  ve  $p=0.0229$ ) ve serum inorganik fosfor düzeyleri (sırasıyla  $p=0.0006$  ve  $p=0.018$ ) anlamlı olarak azalmış; serum total kalsiyum düzeyi ise anlamlı olarak artmıştır (sırasıyla  $p=0.0095$  ve  $p=0.0333$ ).

Tedavi öncesi değerler her iki grup arasında benzer olduğu halde, CAPD tedavisi sonrasında 1. Grup hastalarda plazma PTH ( $p<0.05$ ) ve serum inorganik fosfor ( $p<0.05$ ) düzeyleri 2. Grup hastalardan anlamlı olarak daha düşük; serum total kalsiyum düzeyi ise anlamlı olarak daha yüksek ( $p<0.01$ ) bulunmuştur (Şekil 1).





Şekil 1 : Alüminyum hidroksit ve calcitriol alan (1. Grup) ve almayan (2. Grup) hastalarda CAPD tedavisi ile serum PTH, total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerinin değişimi (\* CAPD öncesi, \*\* CAPD sonrası iki grubun karşılaştırılması)

## TARTIŞMA

CAPD tedavisinin hemodiyalize göre renal osteodistrofi üzerine daha olumlu etkisi olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (4,7,9,15). Bu durum, başta renal osteodistrofinin en önemli nedenlerinden biri olan PTH olmak üzere, kemik üzerine olumsuz etkide bulunan üremik toksinlerin CAPD ile daha iyi temizlenmesine bağlı olabilir (2,6,11,14, 15). Ancak, çalışmaların çoğunda hastalar oral kalsiyum ve aktif D vitamini aldıklarından, plazma PTH düzeyi üzerine CAPD tedavisinin spesifik etkisini değerlendirmek güçtür. Çalışmamızda, calcitriol verilmeyen hastalarda da plazma PTH düzeyinde anlamlı düşme gözlenmesi, CAPD tedavisinin peritoneal klirens sonucu spesifik olarak PTH'ü azaltıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Aktif D vitamini hem serum kalsiyum düzeyini artırarak, hem de paratiroid bezindeki spesifik reseptörlere bağlanıp PTH sentezini transkripsiyon düzeyinde inhibe ederek (16), plazma PTH düzeyini azalttığından; calcitriol alan hastalarda PTH'daki düşme daha belirgin olmuştur.

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda PTH sekresyonunu inhibe etmek için serum kalsiyum düzeyi yükseltilmelidir. Standart olarak 3.5 mEq/L kalsiyum içeren diyaliz solüsyonları kullanılarak uygula-



nan CAPD tedavisi esnasında diyalizattan hastaya kalsiyum geçişi olduğu gösterilmiştir (1,6,13). Çalışmamızda, serum kalsiyum düzeyini etkileyebilecek herhangi bir tedavi almayan hasta grubunda CAPD tedavisi ile serum kalsiyumunda anlamlı artış gözlenmesi, bu görüşü desteklemektedir. Ancak, kronik böbrek yetmezliğinde PTH sekresyonunu inhibe eden serum kalsiyum düzeyi yükselmiş olduğundan (3), bu yolla sağlanan artış yeterli değildir ve sıklıkla kalsiyum preparatlarının ve aktif D vitamini metabolitlerinin kullanılması gerekli olmaktadır. Nitekim, alüminyum hidroksit ve calcitriol alan hastalarımızda almayanlardan anlamlı olarak daha yüksek serum kalsiyum düzeyleri elde edilmiş ve PTH düzeyindeki azalma daha belirgin olmuştur. Bununla beraber, özellikle aktif D vitamini ile beraber fosfat bağlayıcı ajan olarak kalsiyum karbonatın kullanıldığı hastalarda semptomatik hiperkalsemi ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu olgularda 2.5 mEq/L kalsiyum içeren diyalizat kullanılmasının semptomatik hiperkalsemi gelişimini önlediği bildirilmektedir (5,13). Çalışmamızda, hastalara kalsiyum karbonat verilmediğinden, hiç bir olguda hiperkalsemi ortaya çıkmamıştır.

Sekonder hiperparatiroidizmi başlatan olay fosfat retansiyonudur. Bu nedenle, renal osteodistrofinin önlenmesinde ilk basamak serum fosfatının kontrolüdür. Bazı çalışmalarda, CAPD hastalarında serum fosfat kontrolünün hemodiyaliz hastalarından daha kolay olduğu gösterilmiştir (12,17). Standart diyaliz solüsyonları fosfat içermediğinden, CAPD tedavisi sırasında hastadan diyalizata fosfat transferi olmaktadır. Çalışmamızda, fosfat bağlayıcı ajan almayan hastalarda serum inorganik fosfor düzeyinde anlamlı düşüş olması, CAPD'nin önemli ölçüde fosfat klirensi sağladığını doğrulamaktadır. Ancak, muhtemelen peritoneal protein kayıplarını karşılamak amacıyla diyetle protein alımının artırılması peritoneal fosfat kaybının yararını azalttığından (1), fosfat bağlayıcı ajan verilmeden izlenen hastalarda serum inorganik fosfor düzeyi normal sınırlarda kontrol edilememiş ve alüminyum hidroksit verilen hastalardan anlamlı olarak daha yüksek kalmıştır. Bu nedenle, hemodiyaliz hastalarında olduğu gibi diyetle fosfat alımı kısıtlanmalı ve oral yoldan fosfat bağlayıcı ajanlar uygulanmalıdır.

Sonuç olarak, CAPD tedavisinin plazma PTH, serum kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerinin kontrolünde olumlu spesifik etkileri ol-

makla beraber, bu sıklıkla yeterli değildir ve hastalara ilave ilaçların verilmesi gerekli olmaktadır.

## ÖZET

Bu çalışmada, alüminyum hidroksit ve calcitriol alan (yedi hasta) ve almayan (yedi hasta) 14 CAPD hastasında serum parathormon (PTH), total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerini ölçtük. Kan örnekleri CAPD tedavisinden hemen önce ve ortalama 3.7 ay sonra alındı. Her iki grupta da, CAPD tedavisi ortalama serum PTH ve inorganik fosfor düzeylerinde anlamlı azalmaya ve serum total kalsiyum düzeyinde anlamlı artışa neden oldu. CAPD tedavisi öncesindeki ortalama serum PTH, total kalsiyum ve inorganik fosfor düzeyleri her iki grupta benzerdi. Fakat, CAPD tedavisinden sonra alüminyum hidroksit ve calcitriol alan hastalardaki ortalama serum PTH ve inorganik fosfor düzeyleri bu ilaçları almayan hastalardan anlamlı olarak daha düşük (sırasıyla  $p < 0.05$  ve  $p < 0.05$ ), serum total kalsiyum düzeyi ise anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0.01$ ). Bu veriler, CAPD tedavisinin serum PTH, kalsiyum ve inorganik fosfor düzeylerinin kontrolünde yararlı olduğunu düşündürmektedir, fakat bu etkiler yeterli değildir ve genellikle hastalara ilave ilaçların verilmesi gereklidir.

Anahtar Kelimeler : CAPD, Parathormon, Serum kalsiyum, İnorganik fosfor, alüminyum hidroksit, Calcitriol.

## SUMMARY

### **The Levels of Parathormone, Calcium and Inorganic Phosphore in CAPD Patients Treated with or without Phosphate Binder Agent and Calcitriol**

In the present study, we have measured serum parathormone (PTH), total calcium and inorganic phosphore levels in 14 CAPD patients treated with (seven patients) or without (seven patients) aluminum hydroxide and calcitriol. Blood samples were obtained immediately prior to and after a mean 3.7 months of CAPD therapy. In both groups, CAPD therapy caused significant decrease in the levels of mean serum PTH and inorganic phosphore, whole significantly increasing the levels of serum total calcium. Prior to CAPD therapy, the mean serum PTH, total calcium and inorganic phosphore levels were similar

in the two groups. On the other hand CAPD therapy, in patients treated with aluminum hydroxide and calcitriol, the levels of mean serum PTH and inorganic phosphore were significantly lower ( $p < 0.05$  and  $p < 0.05$  respectively) and the level of mean serum total calcium was significantly higher ( $p < 0.01$ ) that in patients who had not received these drugs. These data suggest that CAPD therapy is beneficial in controling of serum PTH, calcium and inorganic phosphore levels, but these are not sufficient and requiring additional medications are generally required.

Key Words : CAPD, Parathormone, Serum calcium, Inorganic phosphore, Aluminum hydroxide, Calcitriol.

## KAYNAKLAR

1. Blumenkrantz MJ Kopple JD Moran JK et al : Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21 : 849-861, 1982.
2. Blumenkrantz MJ Moran JK Coburn JW : Peritoneal clearance during prolonged maintenance peritoneal dialysis in diabetic and nondiabetic patients (Abstract). *Kidney Int* 14 : 671, 1987.
3. Brown EM Wilson RE Eastman RC et al : Abnormal regulation of parathyroid hormone release by calcium in secondary hyperparathyroidism due to chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 54 : 172-179, 1982.
4. Cassidy MJD Owen JF Ellis HA et al : Renal osteodystrophy and metastatic calcification in long-term continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Q J Med* 54 : 29-48, 1985.
5. Cunningham J Beer J Coldwell RD et al : Dialysate calcium reduction in CAPD patients treated with calcium carbonate and alfacalcidol. *Nephrol Dial Transplant* 7 : 63-68, 1992.
6. Delmez JA Slatopolsky E Martin KJ et al : Minerals, vitamin D, and parathyroid hormone in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 21 : 862-867, 1983.
7. Delmez JA Fallon MD Bergfeld MA et al : Continuous ambulatory peritoneal dialysis and bone. *Kidney Int* 30 : 379-384, 1986.
8. Erbay B : Perkütan Tenckhoff kateter yerleştirilmesi ve komplikasyonları. *Ankara Tıp Bülteni* 10 : 347-354, 1988.

9. Gokal R Ramos JM Ellis HA et al : Histological renal osteodystrophy, and 25-hydroxycholecalciferol and aluminum levels in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 23 : 15-21, 1983.
10. Hodsman AB Cordy PE Fraher LJ : Parathyroid hormone, vitamin D, and metabolic bone disease in dialysis patients. In *Clinical Dialysis* : Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE (eds). Second edition, Prentice-Hall International Inc. pp 494-534, 1990.
11. Martinez M Ausejo M Miguel JL et al : Comparative study between intact PTH and fragments of PTH in patients hemodialysis and CAPD. *Perit Dial Int* 11 : 137-140, 1991.
12. Nolph KD Sorkin I Rubin J et al : Continuous ambulatory peritoneal dialysis : Three - year experience at one center. *Ann Intern Med* 92 : 609-613, 1980.
13. Piraino B Bernardini J Holley J et al : Calcium mass transfer in peritoneal dialysis patients using 2.5 mEq/L calcium dialysate. *Clin Nephrol* 37 : 48-51, 1992.
14. Rodriguez - Carmona A Selgas R Martinez M et al : Characteristics of the peritoneal mass transfer of parathormone patients under continuous ambulatory peritonea ldialysis therapy. *Nephron* 37 : 21-24, 1984.
15. Shusterman NH Wasserstein AG Morrison G et al : Controlled study of renal osteodystrophy in patients undergoing dialysis. *Am J Med* 82 : 1148-1156, 1987.
16. Silver J Naveh-Many T Mayer H et al : Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat. *J Clin Invest* 78 : 1296-1301, 1986.
17. Zucchelli P Santoro A : Inorganic phosphate removal during different dialytic procedures. *Int J Artif Organs* 10 : 173-178, 1987.



## CERRAHİ YENİDOĞANLARDA ANTİBİYOTİK REJİMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Hüseyin Dindar\* Meral Barlas\* Turan Kanmaz\*\* İ. Faruk Özgüner\*\*  
Murat Çakmak\*\* İ. Haluk Gökçora\*\*\* Selçuk Yücesan\*\*\*

Yenidoğanın bağışıklık sistemindeki yetersizliği, prematürite ve intrauterin gelişme geriliği gibi olumsuzluklara cerrahi gerektiren hastalığın bebekleri bakteriyemiye daha açık hale getirmesi, ayrıca cerrahi ve anestezi travmanın eklenmesi bu bebekleri sepsise ileri derecede eğilimli kılmaktadır. Bu ana özellik yenidoğan cerrahisinde antibiyotik kemoterapisinin önemini artırmaktadır (6). Çağdaş yenidoğan cerrahisinin gelişmesinde en önemli unsurlar yenidoğan fizyolojisinin daha iyi anlaşılması, parenteral besleme, sterilitate ve antibiyotik kemoterapisidir. Bununla beraber antibiyotiklerin yaygın ve uygunsuz olarak kullanılmaları, sonuç alamama, direnç gelişimi, yan etkiler, gereksiz ekonomik yük gibi önemli sorunlara yol açmaktadır. Cerrahi yenidoğanlarda hekim sorununun acil olması nedeniyle genellikle kültür çalışmalarından önce antibiyotik tedavisine başlamak zorunda kalmaktadır (6). Bu özellikler gözönüne alındığında antibiyotik tedavisinin gerekliliği, kombine tedavinin gerekliliği, başlama ve sonlandırma zamanları gibi konularında belirli kıstaslara uyulması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada, 1991 yılında cerrahi sorunları nedeniyle Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalında tedavi gören yenidoğanlarda, oluşturulan antibiyotik rejimleri karşılaştırmış ve elde edilen sonuçlar değerlendirilmiştir.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi Yard. Doç. Dr.  
\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi  
\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi Prof. Dr.  
(VII. Türk Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur.)  
Geliş Tarihi : 11 Kasım 1992      Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

## GEREÇ VE YÖNTEM

Hastanede görülen enfeksiyonları belirlemek amacıyla yenidoğanı kontamine etmesi olası olan odaklar belirlenmiş ve retrospektif olarak üretilen mikroorganizmalar ve hangi antibiotiklere duyarlı oldukları ortaya konulmuştur. Bu amaçla idrar, boğaz, vagen ,periton, kan, yara, gaita kültürleri esas alınmıştır. Bu ön incelemenin sonucuna göre yenidoğan antibiotik rejimleri belirlenmiştir. Uygulanan antibiotik rejimleri Ceftazidim + Amikacin, Ceftriaxone + Amikacin, Cefotaxime + Amikacin'den oluşmaktadır. Bu çalışmanın amacı sefalosporinlerin karşılaştırılması olduğundan gram negatifler için sabit bir antibiotik olarak amikacin uygulanan bebekler değerlendirmeye alınmıştır. Bütün rejimlerde antibiotikler yedi gün kullanılmış, daha uzun antibiotik tedavisi gerektirenler değerlendirme dışında tutulmuştur. Cef-tazidim 50 mg/kg/gün, ceftriaxone 50 mg/kg/gün, cefotaxime 100 mg/kg/gün dozunda günde iki kez; amikacin 15 mg/kg/gün tek dozda damar içi yapılmıştır.

Değerlendirilen 42 olgunun 12'si prematür diğerleri term bebeklerden oluşmaktadır. Olguların 30 tanesinde doğumsal anomaliler, 12 tanesinde ise diğer hastalıklar belirlenmiştir (Tablo I). Her

Tablo I : Cerrahi yenidoğanların tanılarına göre dağılımları.

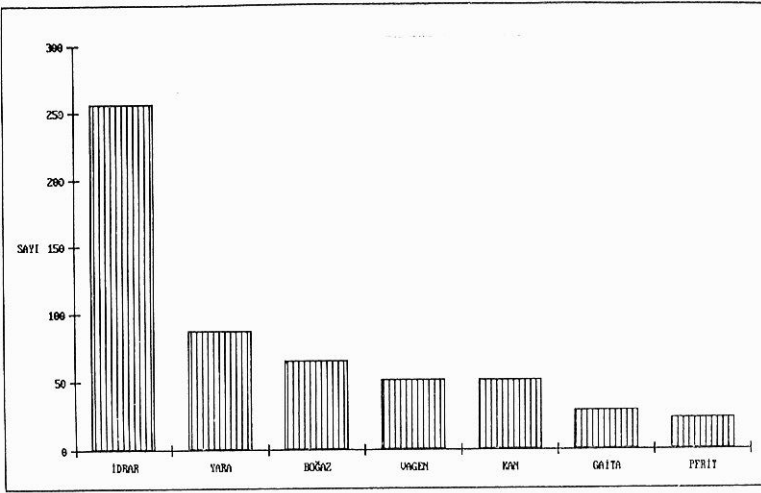
<b>Doğumsal Anomaliler :</b>	
Sindirim Dizgesi Atrezileri	12
Hirschsprung Hastalığı	6
Karın Duvarı Defekti	3
Bilier Atrezi	3
Mekonyum İleusu	3
Doğumsal Diafragmatik Herni	3
<b>Diğer Hastalıklar :</b>	
Nekrotizan Enterokolit	9
Neonatal Pnömotoraks	3

antibiotik rejim grubunda dört sindirim dizgesi atrezisi ve üç neonatal nekrotizan enterokolit, iki Hirschsprung hastalığı bulunmaktadır. Bu gruplarda ayrıca birer karın duvarı defekti, billier atrezi, mekon-

yum ileusu, doğumsal diafragmatik herni, neonatal pnömotoraks dahil edilmiştir. Bu anlamda gruplar arasında homojen bir dağılım sağlanmıştır.

## SONUÇLAR

Hastanede görülen enfeksiyonları belirlemek amacıyla; 257'si idrar, 66'sı boğaz, 52'si vagen, 24'ü periton, 52'si kan, 88'i yara, 30'u gaita kültürleri olmak üzere toplam 569 kültür incelenerek üreyen mikroorganizmalar ortaya konulmuştur (Şekil 1).

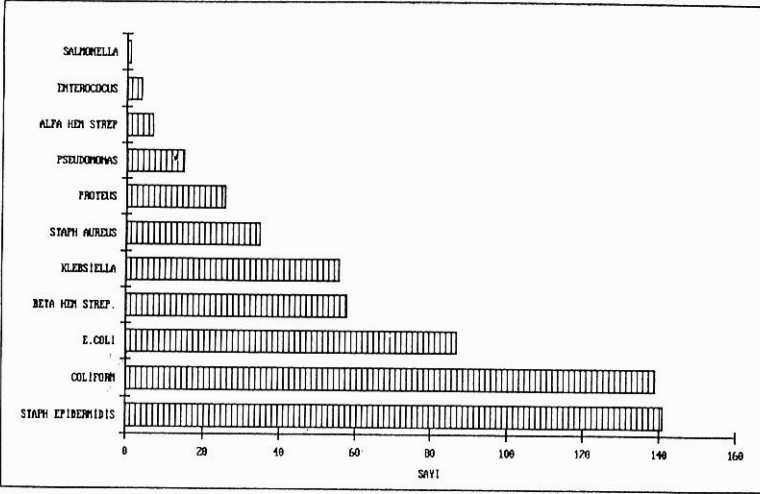


Şekil 1 : Hastanede görülen enfeksiyonları belirlemek amacıyla değerlendirilen kültürler

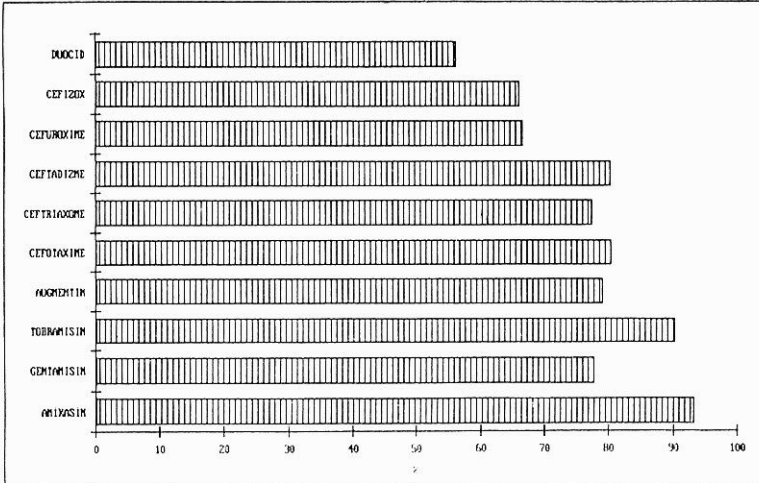
Alınan toplam 569 kültürden 226'sında E. Coli, 141'inde Staf. Epidermitis, 58'inde Beta Hemolitik Streptokok, 56'sında Klebsiella, 35'inde Staf. Aureus, 26'sında Proteus, 15'inde Psödomonas, 7'sinde Alfa Hemolitik Streptokok, 4'ünde Enterokok ve 1'inde Salmonella üremiştir (Şekil 2).

Kültüre göre oluşturulan antibiyogram sonuçlarıyla, genel duyarlılık oranları % 70 üzerinde olan ve yenidoğanda güvenle kullanılabilen antibiyotikler Cefotaxime, Ceftriaxone, Augmentin, Tobramicine, Gentamicine ve Amikacin olarak bulunmuştur (Şekil 3). Uygulanan antibiyotik rejimleri Cefazidime + Amikacin, Ceftriaxone + Amikacin, Cefotaxime + Amikacin şeklindedir. Uygulanan antibiyotik rejimlerinin sonuçları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo





Şekil 2 : Hastanede görülen enfeksiyonları belirlemek amacıyla değerlendirilen kültürlerde üreyen mikroorganizmalar



Şekil 3 : Hastanede görülen enfeksiyonlarda üretilen mikroorganizmaların duyarlı oldukları antibiyotikler (Yenidoğanlarda güvenle kullanılabilenler ve ön çalışmada % 70'in üzerinde duyarlılık gösterenler esas alınmıştır).

II). Koruyuculuk oranları, yaşayan ve primer hastalığa bağlı olarak ölen hastaların, aynı antibiyotik rejimi uygulanan toplam hastalara bölümüne göre bulunmuştur (5).

Tablo II : Antibiyotik rejimlerinin koruyuculuk oranları. Yaşayan ve primer hastalığa bağlı olarak ölen hastaların toplam hastalara yüzde oranları (5).

	CFTZM + A	CFTRIAX + A	CFTXM + A	TOPLAM
Yaşayan	10	8	9	27
Hastalığa Bağlı Ölen	3	3	3	9
Sepsise Bağlı Ölen	1	3	2	6
TOPLAM	14	14	14	42
3600/42				
Koruyuculuk (%) :	92.86	78.57	85.71	85.71

### TARTIŞMA

Yenidoğan immünitesi yetersizdir ve intestinal immünite henüz oluşmamıştır. Yaşamın ilk haftalarında deri yolu ile sepsise girebilmektedirler. Prematüritesi ve intrauterin gelişme geriliği olanlar çok daha fazla risk altındadırlar. Bunlara ek olarak cerrahi ve anestezi travma immüniteyi ayrıca baskılamaktadır. İntestinal distansiyonla seyreden patolojilerde yenidoğan immünitesi ayrıca zarar görmektedir. Yenidoğanlarda intestinal tıkanıklık olduğunda barsakta distansiyon, doku basıncında artma ve sonuç olarak kan akımının azalmasıyla doku iskemisi ortaya çıkmaktadır. Yenidoğanda doku iskemisi erişkinlerden daha şiddetli seyrederek, koruyucu müküs sekresyonunu azaltmakta ve bakteriyemi arttırarak sepsise ya da ağır enfeksiyonlara yol açmaktadır. Yenidoğanda doku iskemisi sonrasında ATP gerektiren transportta yavaşlama erişkinlere göre daha fazladır. Buna bağlı olarak besinler lümende daha fazla kalmakta ve aşırı bakteriyel çoğalmayla bakteriyemi ve sepsis oranı yükselmektedir. Bu nedenle yenidoğanda cerrahi sınırlarda intestinal distansiyon antibiyotik koruması gerektirmektedir (2,6,9). Hospitalize edilen risk altındaki yenidoğanlarda mutlaka boğaz, gaita, kesi yeri, stoma, idrar, nazogastrik aspirat ve kan kültürleri alınmalıdır. 24 saat kültür için laboratuvar olanakları ve L formları ile anaeroblara uygun vasatlar bulunmalıdır.

Çalışmada uygulanan antibiyotik rejimlerinin genel duyarlılık oranlarının yüksek olması, yenidoğanda koruyucu ve tedavi edici olarak bu antibiyotiklerin kullanılabilirliğini göstermektedir. Yapılan kültürlerde en fazla üreyen patojen olan E. Coli'ye karşı, özellikle Gram (—) spektrumu geniş ilk yarısentetik aminoglikozit olan Amikasin'ın etkinliği bilindiğinden bu antibiyotik her üç rejimde birden başarısını göstermiştir. Ayrıca Amikasin çok hızlı bakterisid etkiye sahip olan bir antibiyotiktir (8). Klinikte ilk kullanılan 3. kuşak sefalosporin olan Cefotaxime, Gr (—) aerobik basillerde, enterik basillerde ve Stafilokoküs Aureus'ta yararlı bulunmuştur. Gr (—) spektrumu Cefotaxime gibi olan Ceftriaxone, yarı ömrünün uzunluğu açısından kullanım kolaylığı getirirken, plazma proteinlerine % 95 oranında bağlanabildiğinden, indirekt hiperbilirübinemili yenidoğanlarda kullanım yeri sınırlı olmasına karşın diğer klinik olgularda olumlu sonuçlar ortaya koymuştur (4,7). Gram (—) ve (+) mikroorganizmaların salgıladıkları enzimlere dayanıklılığı ve antipsodomonal etkinliği yüksek olan Ceftazidim'in koruyuculuğunun ve tedavi edici işlevinin diğer sefalosporinlerden daha fazla olduğu bildirilmektedir (1,2,3,7).

Genel olarak enfeksiyon ajanı bilinmediğinden, yenidoğanlardaki enfeksiyonlarda tercih edilen Ceftazidime'in cerrahi işlem geçiren yenidoğanlarda da koruyuculuğunun uygulanan rejimlerdeki diğer ajanlara göre daha uygun olduğu ortaya çıkmaktadır.

Sonuç olarak Ceftazidim + Amikasin, Ceftriaxone + Amikasin, Cefotaxime + Amikasin, antibiyotik rejimleri cerrahi yenidoğanlarda koruyucu olarak kullanılmışlar. İstatistiksel kesin değerler alınmamasına rağmen izlenen gruplarda değişik sonuçlar alınmıştır. Kesin bir farklılık belirlemek mümkün olamamaktadır.

## ÖZET

Cerrahi yenidoğanlarda koruyucu amaçla kullanılabilen antibiyotiklerin uygun seçimini yapmak amacıyla, hastanelerde alınan kültürlerde üreyen mikroorganizmalar ve duyarlı oldukları antibiyotikler belirlenmişler, bu antibiyotiklerden yenidoğanlarda kullanımları uygun olan, Gr (—) ler için Amikasin, Gr (+) için Ceftazidime, Ceftriaxone ve Cefotaxime seçilerek : Ceftazidime + Amikasin, Ceftriaxone + Amikasin ve Cefotaxime + Amikasin şeklinde antibiyotik grupları oluşturulmuştur. Bu rejimler mümkün olduğunca homojen olarak gruplandırılan 42 yenidoğanda uygulanmış ve Ceftazidime +

Amikasin grubunda % 92.8, Ceftriaxone + Amikasin grubunda % 78.6 ve Cefotaxime + Amikasin grubunda % 85.7 oranlarında koruyuculuk sağlandığı görülmüştür. Değişik özellik ve mikroorganizmalarda yapılan bu karşılaştırmada sayıların azlığı nedeniyle istatistik inceleme yapılamamıştır.

Anahtar Kelimeler : Cerrahi yenidoğan, Enfeksiyon, Antibiyotik koruması.

## SUMMARY

### (Antibiotic Coverage in Surgical Neonates, a Comparison of Ceftazidime, Ceftriaxone and Cefotaxime)

In order to define the appropriate antibiotics for surgical neonates, causative microbial agents of domestic infection and sensitive antibiotics to these agents has been evaluated retrospectively for 6 months period in Ankara University Cebeci Hospitals. Amikacin for gram negatives and Ceftadizime, Ceftriaxone, and Ceftadizime for gram positives has been preferred due to their safeness in usage in surgical neonates and results of preliminary study of antibiograms. Three regimens of antibiotics has been used in almost homogen 42 surgical, neonates. As far as concerned the sepsis and wound infection, the coverage rate of Ceftadizime + Amikacin was 92.8 %, while Ceftriaxone + Amikacin and Cefotaxime + Amikacin have a rate of 78.57 % and 85.71 % respectively.

Key Words : Surgical neonate, Infection, Antibiotic coverage.

## KAYNAKLAR

1. De Louvois J Mulhall A : Ceftazidime in the treatment of neonates. Neonatal Therapy : Un update Excerpta Medica, Amsterdam sayfa 249-263, 1986.
2. Engel RR Virning NL Hunt CE et al : Origin of mural gas in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 7 : 292-299 1973.
3. Fanos V Fostini R Chiaffoni GP Perdoni G Lorenzetto P Padovani E M: Ceftazidime : Clinical efficacy, antibacterial activity and tolerance in the treatment of neonatal infections. *Current Therapeutic Research* 38 : 640-645, 1985.
4. Gulian JM Gonard V Dalmaso C Palix C : Bilirubin displacement by ceftriaxone in neonates : Evaluation by determination of «free» bilirubin and erythrocyte-bound bilirubin. *J Antimicrob Chemother* 19 : 823-829, 1987.

5. Hazebroek FWJ Tibboel D Leendertse-Verloop K Bos AP Madern GC Molenaar JC : Evaluation of Mortality in Surgical Neonates Over a 10-Year Period : Nonpreventable, Permissible, and Preventable Death. *J Pediatr Surg* 26 : 1058 - 1063, 1991.
6. Kesler RW Guhlow LJ Saulsbury FT : Prophylactic Antibiotics in Pediatric Surgery, *Pediatrics* 69 : 1-3, 1982.
7. Low DC Bissenden JG Wise R : Ceftazidime in neonatal infections. *Arch Dis Child* 60 : 360-364, 1985.
8. Stanford TS Ram Y : Treatment of Pediatric Infections with Amikacin as First - Line Aminoglycosyde. *Am J Med* 79 : 43-50, 1985.
9. Touloukian RJ : Etiologic role of the circulation. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Monographs in Neonatology*. Brown EG, Sweet AY (eds). New York, Grune & Stratton, 41-55, 1980.

## KARACİĞER VE PANKREAS TRANSPLANTASYONU İÇİN ORGAN SAĞLAMANIN CERRAHİ YÖNTEMİ

İ. Haluk Gökçora\*

Beyin ölümü gerçekleşmiş ancak solunumu ve dolaşımı destekli halde, yoğun-bakım ünitesindeki hastanın bir daha yaşama dönmesi olanaksız bulunduğundan; çeşitli organların gereksinim içinde olan başkalarının yararına sunulması da bir hekimlik ve insanlık görevidir. Bedenin vazgeçilmez birer organları olarak değerlendirilen karaciğer ve pankreasın çeşitli nedenlerle görev yapmaz hale gelmeleri yaşamın sürüp gitmesi için tıbbi alanda bu organların bir başka insandan alınıp hastaya aktarımını gerekli kılmıştır. Artık klasikleşmiş bir teknik olarak ele alınan solid organ temini ile ilgili bu bölümün daha iyi anlaşılabilmesi için konunun irdelenmesinde yarar vardır.

Transplantasyon için çoğul organ temininde anesteziistin hastayı stabil tutması ve cerrahların gereksinim duydukları koşulları sağlaması yönünden büyük önemi vardır. Doğal olarak, artık klasikleşmiş organ temini yönteminde, çeşitli organlar için değişik ekipler cerrahi işlemleri yapıyorlarken aralarındaki işbirliği ve karşılıklı anlayış 1-4 saat süren bu sürecin rahat ve bir düzen içinde geçmesini ve aktarılabilecek organlara en az zarar verilmesini sağlayacaktır.

Buna karşın gelişmekte ve halen yaygınlaşmamış olan total abdominal evisserasyon tekniğinde; tek bir transplantasyon cerrahı ve yardımcısı ile ameliyat süresi 1-1.5 saate inmektedir. Bu teknikte organların ve damar yapıların birbirlerine zarar verilmeden ayırımları evisserasyon sağlanıp organlara soğuk ve prezervasyon çözeltisi perfüzyonu sağlandıktan sonra yapılmaktadır (2).

Konu daha çok klasik yöntemin açıklanması üzerinde olduğundan, ağırlık bu yönetime verilmiştir (2,3). İdrar ve nazogastrik sonda takılmış bulunan anestezi altındaki hastanın sternum üst kenarındaki ju-

\* A.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Geliş Tarihi : 12 Mart 1993

Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

guler çentikten simfisis pubise uzanan vertikal bir kesiyle toraks ve karını açılır. Koter kullanmak minimal kan kaybı ile işlemlerin tamamlanmasını sağlar. Median sternotomide periost kanamaları koterle, kemik iliği kontrolü de kemik mumu ile yapılır. Sternotomide ve laparotomide ayarlandıklarında kendilerinden duran ekartörler (Finchietto ve Balfour gibi) kullanılır.

Genelde ilk girişim karaciğer ekibi tarafından yapılır. Tüm perfüzyon kateterleri yerleştirildikten sonra kalb-akciğer ekibine olanak sağlanır. Böbrek transplantasyon ekibi ise ancak kalb ve karaciğer-pankreas çıktıktan sonra işlemine devam edebilecektir.

Karın ekartörü uygulandıktan sonra ligamentum teres ve falci-forme hepatis karın ön duvarı ve diyafragmadan ayrılır, bağlanır. Hepatik hilusta arteriyel dizge belirlenir ve çöliak aksa kadar takip edilir. Gastrodudenal ve sağ mide arteri disseksiyon ilerledikçe bağlanır, kesilir. % 10 - 20 olguda arteriyel anomaliler ile karşılaşılabilir : En sık karşılaşılanları a. mesenterica superior'dan çıkıp portal venin arkasından geçerek sağ hepatic arteri oluşturunu veya a. gastrica sinistra'dan çıkıp gastrohepatik bağ içinden geçerek karaciğer sol lateral segmentini besleyen bir dalıdır. Disseksiyon sırasında bunlar farkına varılamazsa çıkartılacak karaciğerin kullanılamamasına neden olabilir. Ancak karaciğeri besleyen arterler belirlendikten sonra ve eğer pankreas alınmayacak ise; çöliak aksın diğer dalları (A. gastrica sinistra ve A. lienalis) bağlanıp kesilebilir. Koledok mümkün olduğunca duodenuma yakın yerden ayrılır, safra kesesi fundusunda yapılan 0.5 cm'lik bir kesi ile de içi boşaltılır ve ılık serum fizyolojikle boşluğu yıkanır, koledoktan boşalması gözlenir. Böylelikle prezervasyon sırasında safranin epiteli otolize uğratması engellenmiş olacaktır. Bundan sonra portal ven iskeletize edilir ve v. mesenterica superior'un birleşme noktasına kadar ilerlenir.

Karaciğer ile birlikte pankreas da alınacak ise disseksiyon gastrokolik bağın açılması ve dalak hilusu ve üst kutubuna giren damarların bağlanıp kesilmeyle işleme devam edilir. Pankreas ve dalak karın sağ lateralinde çevre dokulardan ayrılır. Özellikle veni ve arteri korunarak böbrekten ayrılmasında dalağın bir tutamak görevi görmesi tekniğin önemli bir bölümüdür. Pankreas, duodenum I., II. ve III. kıtalarını içeren 10 cm'lik bir segmentiyle birlikte prepare edilir. Bu aşamada anesteziist duodenum II. kıtasına cerrahın da yardımıyla iletildiği nazogastrik sonradan antisepsi sağlayarak ve mukozayı tahriş etmeyen bir

antiseptik çözeltiyi en az 15 dakika süreyle ilgili barsak kesimine iletir. Sondanın stabilizasyonu mide küçük kurvaturu üzerinden yerleştirilen iki adet Babcock pensi ile sağlanabilir.

Nihayet sağ dış parakolik oluktan girilip çıkan kolon ve çekum mediale devrilerek aorta ve vena cava inferior meydana konur, promontorium'a yakın olarak distalde prepare edilir. Özellikle Aorta'nın lumber dallarının bağlanmasına dikkat edilir. A. mesenterica inferior çıkış yerine yakın bağlanır. Pankreas çıkartılmayacaksa, a. mesenterica superior da aberan hepatik dal yoksa; daha sonra perfüzyon su asını da bağlanmak üzere bu damar askıya alınır. İşte bu evrede kalb-akciğer ve böbrek ekipleri de gereken gözlem ve işlemlerinin bir kısmını tamamlayabilirler. Vena porta distalden ikiye ayrılarak veya distal portal dallardan biri; tercihan v. mesenterica inferior'dan kateterize edilerek (1.5-2 L infüzyon sıvısı, aortadan verilecek retrograd perfüzyon sıvısı ile aynı zamanda olmak üzere) prezervasyon sıvısı infüzyonuna hazır hale getirilir.

Tüm disseksiyonlar bittikten sonra aorta ve vena cava inferior'a büyük çaplı kanüllerin yerleştirilimi hemen heparinizasyon sonrası (3 mg/Kg) yapılır. Heparinizasyon işleminin tesir etmesi için 5 dakikalık bir zaman geçmesi gerekir. Bu süreçte kanüller ve bağlamalar kontrol edilmelidir. Distal aorta'daki kanülden (Fr 24-28), 4°C'daki perfüzyon sıvısı retrograd yönde vermeye başlanır (2-3 L). Aorta supraçöliak yörede penslenir. Bu işlem toraks ekibi tarafından torakta veya karın ekibi tarafından diyafragma kurusları arasından aorta bulunarak yapılabilir. V. cava inferior drenajı toraks ekibi tarafından sağ atrium-v. cava inferior ayrılarak toraks boşluğuna veya konulmuş distal vena cava inferior kanülü aracılığıyla steril plastik bir torbaya yapılabilir. Diğer yandan v. porta veya v. mesenterica inferiora yerleştirilmiş kateterden de perfüzyon çözeltisi verilir. Karaciğer, pankreas ve böbreklere perfüzyon uygulanırken çıkan aortaya yerleştirilmiş bir kanül aracılığıyla kardiyopleji ve soğuk perfüzyon sağlanmış olan kalb ve akciğerlerin çıkartılması işlemi 5-15 dakikalık bir süreç içinde gerçekleştirilebilir. Bu sırada karın boşluğuna ve soğutulacak organların üzerine «slush» (ince buz - sıvı karışımı) halindeki serum fizyolojik; bir veya iki litre miktarıyla konabilir. Diğer taraftan, bu işlemler sürerken karın ve göğüs boşluğuna fazla gelen serum fizyolojik veya perfüzyon sıvısı-kan kapsamı kuvvetli iki aspiratör ile emilmeye çalışılır.

A. mesenterica superior'un hemen altından böbrek arterlerinin çıkış yeri üzerinden Aorta yeniden klampe edilerek diyafragmadan



başlanmak üzere karaciğer ve pankreas anblok halde çevre dokular-  
dan ayrılarak; hepatic bağlar, aşağıda renal venlerin hemen üzerinden  
toraksta perikardın içinde v. cava inferior, Aorta da, çöliak aks ve a.  
mesenterica superior'u içerecek kadar olan kesimiyle kesilerek çıkar-  
tır. Bu süreçte böbreklerin insitu perfüzyonu devam etmiş olur.

Karaciğer ve pankreas'ı, duodenumun bir segmentini içeren  
materyal steril masaya geçilerek soğutulmuş prezervasyon çözeltisi  
içine alınır. Burada dikkatle damar yapıları değerlendirilir. Bu sıra-  
da böbrek ve üreterlerin çıkarılması sağlanır ve nihayet daha sonra  
potansiyel damar grefti olarak kullanmak amacıyla, distal v. cava in-  
ferior ile birlikte pelvis çıkımına kadar v. iliaca communis, interna ve  
externalar üzerine çok çekme gücü kullanmadan çıkartılır. Aynı işlem  
Aorta distali ve a. iliaca communis, interna ve externa'yı da içermek  
üzere pelvis çıkımına kadar disseke edilerek sağlanır. Intima yırtıl-  
maması için damarlar üzerinde çok dikkatli çalışmak gerekir. Mezen-  
terden alınan 20 adet kadar lenf düğümleri ve dalaktan 3 ml'lik blok  
parçalar yine prezervasyon çözeltisi içinde retrospektif «kros-meç» ya-  
pılmak üzere ayrı steril kaplara yerleştirilir (1,3).

Alıcı hastaya konulmak üzere solid organın anatomisine daha iyi  
sahip çıkmak ve hazırlamak için, alıcı ameliyatı öncesi «steril ma-  
sa»da (back-table) ve soğuk prezervasyon çözeltisi içinde duran kara-  
ciğer-pankreas preparatında v. porta karaciğer tarafında katerize edil-  
miş hazır halde bulunabilir veya steril masada pankreas tarafında 1  
cm'lik bir kesimi bırakılmak üzere ayrılır. 6/0 atravmatik prolen ile  
işaretlenir. Pankreas tarafında kalmış olan v. porta kesimi pankreas ve  
duodenum'un drenajını yapacak durumdadır. Daha sonra a. lienalis ve  
a. mesenterica superior belirlenip işaretlenir. A. lienalis kesilip pank-  
reas dokusu tarafında bırakılırken, a. mesenterica superior aorta tara-  
fında bir «Carrel» manşinla birlikte hazırlanır. Daha sonraki ameliyat  
öncesi «steril masa» hazırlığında a. mesenterica superior ve a. lienalis  
bir damar greftle birleştirilerek aynı kaynaktan arteriyelleşmesi sağ-  
lanabilir.

Tüm bu bilgi iletimine karşın, başta tıp alanında hizmet veren ki-  
şiler olmak üzere tüm toplumun transplantasyonun değerini ve kriter-  
lerini iyi bilmeleri, bu alandaki yapılara inanmaları ve güvenme-  
leri, donör teminindeki güçlükleri yenebilmek için hep bir elden ça-  
lışmaları gerekmektedir.

## ÖZET

Solid organ nakillerinde en önde gelen kavramlardan biri de beyin ölümü gerçekleşmiş ancak solunum ve dolaşımı desteklenen donörlerden ilgili organların teminindeki ayrıntılı tekniğin bilinmesidir. Diğer bir deyişle, «kadavra»dan karaciğer ve pankreas nakilleri için gereken organların artık klasikleşmiş alınma yöntemi bu yazı ile açıklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Karaciğer, Pankreas, Transplantasyon, Organ temini

## SUMMARY

### **Surgical Technique for Organ Procurement in Liver and Pancreas Transplantation**

Solid organ transplantation requires detailed knowledge the procurement techniques of the involved organs as of one of the more important facts in brain-dead but pulmonary and circulatory supported donors. In other words, this paper deals with, by-now the classical procurement method of obtaining cadaver liver and pancreas for transplantation.

Key Words : Liver, Pancreas, Transplantation, Organ procurement.

## KAYNAKLAR

1. Blankensteijn JD Terpstra OT : Liver preservation : The past and the future. *Hepatology* 13 : 1235-1250, 1991.
2. Nakazato PZ Concepcion W Bry W et al : Total abdominal evisceration : An en bloc technique for abdominal organ harvesting. *Surgery* 111 : 37-46, 1992.
3. Starzl TE : Liver Transplantation, in *Hepatic Transplantation : Anesthetic and perioperative management*. eds Winter PM, Kang YG. Prager Pub. New York, sayfa : 3-18, 1986.



## KAN-BEYİN BARIYERİ PERMEABİLİTE ARTIŞI MEKANİZMALARI

Erhan Nalçacı\*

### KAN-BEYİN BARIYERİ (KBB) KAVRAMI

KBB'ni kavramının ortaya çıkış tarihi yüzyıl kadar önce Ehrlich ile birlikte başlamaktadır. Ehrlich 1885'te sistemik olarak enjekte ettiği vital boyanın tüm organları boyarken beyni boyamadığını bildirmiştir (5,40).

KBB'ni oluşturan serebral kapiller endotel hücreleri, sürekli tipte olmasına karşılık ince yapıda önemli farklılıklar taşımakta ve organizmanın diğer yerlerindeki endotel hücrelerine benzememektedirler. Kapiller damarların (ve postkapiller venüllerin) permeabilitesi morfolojik açıdan üç ögeye bağlıdır. İki endotel hücresi arasındaki bağlantı yerinde bulunan porlar, endotel üzerindeki fenestralar ve pinositotik transportum sıklığı permeabiliteyi belirler. Porlar, molekül ağırlığı 10.000 altında olan moleküllerin geçişine izin verirken, fenestra ve pinositotik aktivite protein gibi makromoleküllerin transportundan sorumludur (25). Beyin kapiller endotel hücrelerinin birleşim yerlerinde bulunan ve porları kapsamayan sıkı bağlantıların (=tight junction) varlığı, KBB'ni oluşturan en önemli yapısal farklılıktır (5, 25, 33, 40). Zonula okludens diye de adlandırılan sıkı bağlantı, iki komşu hücrenin apikal kısmında hücre membranlarının füzyonuyla oluşur ve hücreler arasından madde geçişine izin vermez (25). Fenestraların da olmayışı beyin kapillerleri boyunca diffüz, bölünmeyen, endotelin luminal ve abluminal membranlarından oluşmuş bir lipit bariyer meydana getirir. Bu bariyeri, pinositotik aktivitenin çok düşük oluşu tamamlar (5,25,33,40,41). Sıçan beyin endotelinde diğer doku endotellerine göre ancak % 5 kadar pinositik vezikül bulunur (40).

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Yardımcı Doçenti  
Geliş Tarihi : 11 Ocak 1993, Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

KBB'nin ince yapısının diğer iki önemli özelliği mitokondri yönünden zenginliği ve endotel üzerinde sonlanan astrosit uzantılarının son ayaklarıdır. Beyin kapiler endotel hücresinin mitokondri içeriği diğer doku endotellerinden dört misli fazladır. Diğer dokularda sitoplazma içeriğinin mitokondrilerden oluşan kısmı % 2.5-3 kadarken, beyin kapiller endotelinde % 10-11 dir (40).

Yoğun bir şekilde endotel üzerinde sonlanan astrosit uzantılarının son ayaklarının ilk önceleri mekanik bariyere katkıda bulunduğu sanılmıştır. Ancak horsradış peroksidaz ile yapılan çalışmalar, ayakların arasında sıkı bağlantıların bulunmadığını ve mekanik bir bariyer oluşturmadığını göstermiştir (3,11).

### **KAN-BEYİN BARIYERİNİN YIKILDIĞI DURUMLAR**

KBB'nin çeşitli patolojik durumlarda ve deneysel olarak yıkılabildiği bilinmektedir. Beyin damarlarına hiperosmolar solüsyonların uygulanması (7,45,48), soğuk yaralanması (27,55), iskemi ve reperfüzyon (15,43), radyasyona maruz kalma (23,24,38), akut arteriyel kan basıncı artışı (15,28,35), ensefalomiyelitler (8,20), beyin tümörleri (9), hipoksi (1,38) ve konvülsiyonlar (9,21,31,36,42,43) KBB permeabilite artışına neden olurlar.

### **KBB PERMEABİLİTE ARTIŞININ MEKANİZMALARI**

Bugüne kadar KBB'nin yıkılışının iki biçimi tanımlanmıştır. Bir tanesi, hiperosmolar sıvılarla beyin perfüze edildiğinde meydana gelir. Bu esnada, endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılarda 200 Å büyüklüğünde yarıklar oluştuğu gösterilmiştir (45,48).

Akut hipertansiyon, iskemi-reperfüzyon, hipoksi, soğuk yaralanması, ensefalomiyelit gibi KBB'nin yıkıldığı durumlarda ise mekanizmanın pinositotik aktivite artışına dayandığı anlaşılmıştır (8,24,27,28,38,43,55).

Önceleri epileptik atakların da sıkı bağlantıları açarak KBB yıkımına neden olduğu düşünülmüştür (9,31). Ancak horsradış peroksidazın kullanıldığı eletron mikroskopisi çalışmaları, sıkı bağlantılarda bir açılma olmadığını, buna karşılık pinositotik aktivitenin beyin arterioller, kapiller ve venüllerinde önemli ölçüde arttığını göstermiştir (9,21,36,42,43). Petito ve Levy, elektrokonvülsif şoklarla ratlarda yaptıkları çalışmada, anormal KBB permeabilitesinin ilk önce arterioller düzeyde başladığını bildirdiler (43). Endotel içindeki vezikül sayısı ilk önce arteriollerde, sonra kapillerlerde ve sonra venüllerde artıyordu.

Endotel hücrelerinde membranın bir yanından diğer yanına sıvı fazındaki maddelerin transportunda rol oynayan mikropinositozisin, enerji gerektiren bir olay olduğu ve aktin, miyozin mikrofilamentlerinin mekanizmada yer aldığı çeşitli deneylere dayanılarak bildirilmiştir (46).

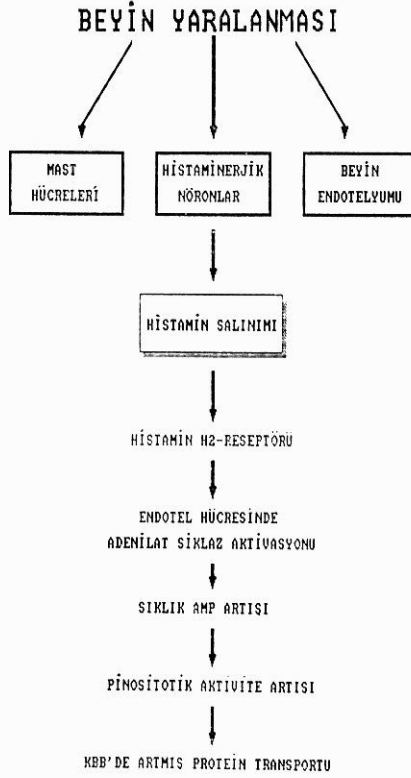
Joo ve arkadaşları siklik nükleotidlerle beyni perfüze ettiklerinde beyin endotelyumunda pinositotik vezikül sayısını artmış olarak buldular (24,38). Yine farklı çalışmalarda, pinositozisin arttığı durumlarda siklik AMP düzeyi artışı arasında bir korelasyon saptandı (9). Petito ve arkadaşları ise, konvülsiyonlar sırasında talamusta gözlenen yüksek KBB permeabilitesini, talamusun diğer bölgelere göre daha yüksek adenilat siklaz aktivitesi içermesine bağladılar (42). Bu sonuçlar, KBB permeabilite artışında, çeşitli patolojilere aracılık eden maddelerin rolü olduğunu telkin etti.

### **KBB Permeabilitesi ve Histamin**

Beyinde histamin; mast hücreleri, histaminerjik nöronlar ve kapiller endotel hücrelerinde bulunur (14,50). Çeşitli memelilerin beyinlerinde yapılan çalışmada mast hücrelerinin en yoğun olarak diensefalonda bulunduğu görülmüştür (13). Hipotalamusun histaminden en zengin bölge olduğu, ancak talamusun da korteks, hipokampus, striatum, serebellum ve pons ile karşılaştırıldığında histaminden zengin olduğu bildirilmiştir (53). Endotel hücrelerinde, histaminin sentezlenmediği, mast hücreleri ve histaminerjik nöronlardan serbest bırakılan histaminin depo edildiği sanılmaktadır (14).

Mast hücrelerinde histamin, sülfat polisakarit, heparin ve asidik protein ile kompleks halinde granüller içinde depolanmıştır (4). Mast hücresi içinde  $Ca^{++}$  girişi veya hücre hücre içi kaynaklardan  $Ca^{++}$  salınımı histamin serbestleşmesine yol açmaktadır (55). Histaminerjik nöronlarda ise sinaptik veziküller içinde bulunur ve sinaptik membranın depolarizasyonu ile salınır (50).

Beyin endotel hücresi üzerinde  $H_1$  ve  $H_2$  histamin reseptörleri bulunmaktadır.  $H_2$ -reseptörü membranda G proteini aracılığıyla adenilat siklazı aktive etmekte ve sAMP konsantrasyonunda yükselmeye neden olmaktadır.  $H_1$ -reseptörü ise inositolfosfat yolu üzerinden etkisini göstermektedir (4).



Şekil 1 : Histaminin KBB'nin yıkılmasındaki rolü.

Beynin histamin ile perfüzyonu KBB permeabilitesinde ve veziküller transportta artış ile sonuçlanmıştır. Bu artış  $H_1$ -reseptör blokörleri ile önlenemezken,  $H_2$ -reseptör blokörleri ile anlamlı şekilde azaltılmıştır (14,19). Yine histamin  $H_2$ -reseptör blokörü kullanılarak, kainik asitle oluşturulan konvülsiyonlar esnasında meydana gelen KBB yıkımı kısmen önlenebilmiştir (53). Bütün bu sonuçlar, KBB yıkımında histamin  $H_2$ -reseptörleri üzerinden etkili olduğunu telkin etmektedir.

Ayrıca histaminin beyin mikrodamarlarında prostaglandin sentezini arttırdığı da iddia edilmiştir (24).

#### **Araşidonik Asit Metabolizması ve KBB permeabilitesi**

20 karbonlu, çift bağ taşıyan araşidonik asit (AA) ürünleri olan prostaglandinler ve lökotrienlerin dokularda çok çeşitli modülatör etkileri vardır ve lokal hormonlar olarak kabul edilir (59).

Beyinde bazal koşullarda normal olarak çok az miktarda serbest AA ve prostaglandin bulunur. Ancak travma, hipoksi, iskemi, ağır hipoglisemi, elektrokonvülsif şok, ateş, konvülsiyon yapıcı ilaçlar çok çabuk beyin serbest AA düzeyini yükseltir ve prostaglandin sentezini stimüle eder (2,59). Yine subaraknoid kanama, iskemi-reperfüzyon ve travmanın beyinde lökotrien düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (26,34). Bikukulin ile indüklenen konvülsiyon da beyin lökotrien düzeyini artırmıştır (2).

Beyne AA enjeksiyonu Evans mavisinin KBB'den transportunu arttırmakta ve beyin ödemeine neden olmaktadır. Bu etki Papadopoulos ve arkadaşlarınınca 1989'da yapılan bir araştırmada 5-lipooksijenaz inhibitörü kullanılarak hafifletilmiştir (39). Öte yandan, akut hipertansiyonda gözlenen serebral arteriollerdeki anormallikler ve KBB permeabilite artışı siklooksijenaz inhibitörlerince azaltılmıştır (28).

Prostosiklin ve PGE'nin adenilat sıklaz üzerinden sAMP düzeyini serebral damar hücrelerinde yükselttiği bildirilmiştir (38). Şu şekilde serebral damar endotel hücrelerinde pinositotik aktiviteyi hızlandırmaktadır.

Araşidonik asit metabolizması ile oksidan stres arasında da ilişki kurulmuştur. Prostaglandin ve lökotrien üretimi esnasında serbest oksijen radikalleri oluşturulmaktadır (28,59).

### **Serbest Oksijen Radikalleri ve KBB Permeabilite Artışı**

En dış orbitalinde çiftlenmemiş elektronu bulunan, bu nedenle son derece reaktif olan moleküller serbest radikaller olarak tanımlanmaktadır (44,51). Anyon, katyon veya nötral durumda bulunabilen serbest radikaller, diğer moleküllerle hızla kimyasal reaksiyona girmeye ve onların yapısını değiştirmeye eğilimlidirler (44).

O<sub>2</sub>'ne bir elektron eklenerek indirgenmesiyle süperoksit anyonu (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) oluşur. Süperoksit, oksijenin indirgenme sürecinde oluşan ilk radikaldir. Sonra bir elektron daha alarak indirgenir ve hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) meydana gelir. Bütün elektronları çiftlenmiş olarak bulunan hidrojen peroksit aslında radikal değildir, ancak bir elektron daha alarak hidroksil radikali (OH<sup>·</sup>) ve hidroksil anyonuna (OH<sup>-</sup>) dönüşebilmesi nedeniyle fizyopatolojide önemli bir yeri vardır. Hidroksil radikali güçlü bir kimyasal aktiviteye sahiptir (10,44,56,58).

Çeşitli süreçlerde, endojen ve eksojen etkenlere bağlı olarak serbest oksijen radikalleri oluşabilir. Bu süreçlerden en önemlisi biyolojik redoks sistemleridir (17,51).



Redoks sistemlerinin başında mitokondride gerçekleşen elektron transportu gelir. Solunum zincirinin son molekülü olan  $O_2$  dört elektron alarak suya indirgenir (32). Ancak her zaman  $O_2$ , tam olarak indirgenemez ve normal olarak mitokondri oksijen tüketiminin % 1-2'si  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  olarak gerçekleşir. İskemi gibi, elektron taşıyıcıların ileri derecede indirgendığı durumlarda radikal üretimi artmaktadır (16,17).

İlginç bir nokta hipoksik koşullarda ksantin dehidrogenaz adlı enzimin sülfür gruplarının oksidasyonu ile ksantin oksidaz formuna dönüşmesidir (16,17,18,22,58). Bu nedenle iskemiye takip eden reperfüzyonlarda oksijen konsantrasyonunun tekrar artması ile yoğun bir radikal üretimi olmaktadır (28,39,58). Bunların dışında bir çok küçük molekül serbest oksijen radikalleri için kaynak olabilir (17). Özellikle demir, bakır gibi iki değerlikli geçiş metalleri önemli bir role sahip görmektedir.

Endojen olarak serbest oksijen radikali oluşumuna neden olan metabolik süreçlerden başka dış etkenlerin organizmayla etkileşimi sonucu da radikal üretimi olabilmektedir. Bunların içinde en önemlisi canlı yapıların radyoaktif ışınımına maruz kalmasıdır. Gerek elektromanyetik radyasyon (gama ve X ışınları gibi), gerek parçacık radyasyonu (alfa ve beta ışınları gibi) suyun hidrolizi ile direkt hidroksil radikali oluşumuna neden olur ve radyasyonun zararlı etkisi asıl olarak radikaller üzerindedir (10,17,51). Ayrıca hiperoksijenasyona maruz bırakılmanın oksidan strese yol açtığı gösterilmiştir (10).

Süperoksit ve hidrojen peroksit hücre içinde üretildiği yerden göreceli olarak büyük mesafelere difüze olabilir ve etkilerini hücre içinde ve dışında geniş bir alanda gösterebilirler. Buna karşılık hidroksil radikali yüksek reaktivitesi nedeniyle kaynağından fazla uzaklaşamaz (44,58). Serbest radikaller başta membran fosfolipitleri, proteinler ve nükleik asitler olmak üzere tüm biyomolekülleri etkiliyerek çeşitli düzeylerde doku yaralanmasına yol açarlar.

Poliinsatüre yağ asitleri (PUFA) özellikle oksidan strese duyarlıdır. Serbest oksijen radikallerinin etkisi ile zincir reaksiyonu başlatılabilir (56). Radikal, PUFA ile etkileşime girerek bir hidrojen atomunu ayırır, böylece çiftlenmemiş elektronu ile bir karbon atomu taşıyan PUFA bir akil radikali haline gelir. Karbon radikali oksijenle reaksiyona girerek bir lipit peroksit oluşturur (17,51,58).



Lipit peroksit güçlü bir radikaldır ve komşu PUFA'nın alkil hidrojenini etkiler ve bir hidroksiperoksit ve yeni bir alkil radikal oluşumuna yol açar (17,51,58).



Bu şekilde zincirleme olarak devam eden ve lipit membranın yapısının bozulmasına neden olan otokatalitik bir süreç başlar (10,51,56, 58).

Serbest oksijen radikallerinin lipit peroksidasyona yol açarak hücre membranlarının elektriksel rezistansını azalttığı bilinmektedir (56). 1987 yılında Olesen (37), kurbağa beynine serbest oksijen radikali üreten kasantin oksidaz - hipoksantin sistemini uyguladı ve damar endotelinde elektriksel rezistansı sürekli kaydetti. Rezistansın giderek azaldığını ve bu azalışın süperoksit dismutaz (SOD, süperoksit temizleyici) + katalaz (Hidrojen peroksit temizleyici) uygulaması ile önlendiğini saptadı. Serbest oksijen radikallerinin hücre membranlarında iyon permeabilitesini artırdığına dair önemli bir kanıt getiren bu araştırma sonunda Olesen, hücre dışı ve içi kaynaklardan  $\text{Ca}^{++}$ 'un stoplazmaya akışına dikkat çekti. Sztrika ve Joo 1986 yılında yayınladıkları çalışmada (53), ratlarda kainik asitle indükledikleri konvülsiyon sonucunda, beyin damar endotelinde ve endotel içi mitokondrielerde  $\text{Ca}^{++}$  birikimini saptadılar. Öte yandan  $\text{Ca}^{++}$ -ATPaz'ın serbest oksijen radikallerine duyarlı olduğu bilinmektedir (58). 1988 yılında Nag tarafından yapılan çalışmada (35), akut hipertansiyonun beyin damar endoteli ve düz kas  $\text{Ca}^{++}$ -ATPaz konsantrasyonunu belirgin şekilde azalttığı gösterildi. Birbirinden bağımsız bu araştırma sonuçları birleştirildiğinde çeşitli patolojik süreçler, oksidan stres ve hücre içi  $\text{Ca}^{++}$  konsantrasyonu yükselmesi arasında bir ilişki kurulabilmektedir.

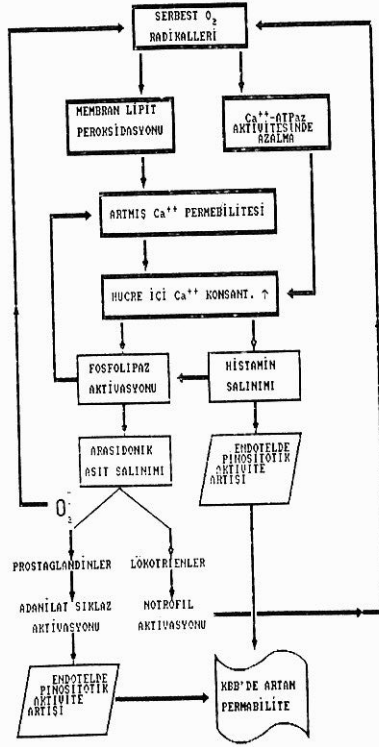
### **Oksidan Stres, Histamin Salınımı ve Araşidonik Asit Metabolizması Arasında Oluşan Kısır Döngü**

Joo ve arkadaşları,  $^{90}\text{Yttrium}$  adlı radyoaktif maddeyi köpek ve kedilerin beynine implante ettiler ve oluşan ödemi Evans mavisi ekstravazasyonunu dikkate alarak gözlediler. Histamin  $\text{H}_2$ - reseptör blokörü olan metiamid ile ödemin hafifletildiğini saptadılar (23). Eğer radyoaktif ışınımın asıl etkisinin serbest radikaller üzerinden olduğu dü-

şünülürse, serbest radikallerin beyinde histamin salınımına yol açabileceği ileri sürülebilir. Serbest oksijen radikallerinin etkisi ile hücre ve organel membranlarının  $Ca^{++}$ 'a geçirgen hale gelmesi ve  $Ca^{++}$ -ATPaz'ın zedelenmesi sonucu, beyinde histamin depolayan histamin-nerjik nöronlar, mast ve endotel hücrelerinden,  $Ca^{++}$  konsantrasyonunun artışı ile histaminin salınımının indüklenmesi olasılık dahilindedir. Histaminin adenilat siklaz ile çiftlenmiş  $H_2^-$  reseptörü ile etkileşimi sonucu sAMP'nin endotelde artışı pinositoz frekansını artıracak ve beyin parenkimine protein sızıntısı ile beyin ödemeine yol açabilecektir.

Diğer yandan araşidonik asit metabolizmasıyla oksidan stres arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. Araşidonik asit metabolizmasının hızlanması başlı başına bir oksidan stres oluşturmaktadır (28,30, 41,60). Özellikle  $PGC_2$ 'ye dönüşümü sırasında süperoksit üretilmektedir (10,29,59). Wei ve arkadaşları 1986 yılında (57) kedilerin beynine kranial bir pencereden araşidonik asit enjekte ettiler ve KBB permeabilitesini izlemek için radyoaktif işaretli albumin ve horseradish peroksidaz kullandılar. Beyne direkt olarak uygulanan araşidonik asitin KBB permeabilitesini artırdığını ve bu artışın topikal SOD ve katalaz enjeksiyonuyla önlenebildiğini buldular. Başka bir çalışmada ise kedi beynine uygulanan araşidonik asit, nitroblu tetrozolyumun indirgenmesi tekniği ile izlendi ve süperoksitin bu süreçte üretildiği gösterildi (30). Yine aynı çalışmada süperoksitin anyon kanallarından ekstraselüler sıvıya geçtiği (30) ve beyin ekstraselüler sıvısında hidroksil radikali oluşumunu katalizleyen  $Fe^{++}$ 'in yeterli miktarda bulunduğu bildirildi (29). Akut hipertansiyonun (28) ve yine akut hipertansiyona yol açan epileptik atakların (2) beyinde membran fosfolipitlerinden yoğun bir şekilde araşidonik asit salınımına yol açtığı göz önünde bulundurulursa, serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı anlaşılmış olacaktır.

Öte yandan serbest oksijen radikalleri de araşidonik asit salınımına yol açmaktadır. Rat beynine uygulanan ksantin oksidaz-ksantin sisteminin lipit peroksidasyonun yanısıra araşidonik asit salınımına da neden olduğunu gösterildi (6). Benzer bir çalışmada Rosenblum, serbest radikallerin prostaglandin üretimini stimüle edebileceğini telkin etti (49). Chan ve arkadaşları (6), serbest oksijen radikallerinin fosfolipaz  $A_2$  ve fosfolipaz C'yi aktive edebileceğini ileri sürdüler. Fosfolipaz  $A_2$ ,  $Ca^{++}$ 'un hücre içine akışı ile aktive olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri, hücre membranlarında oluşturdukları lipit peroksi-



Şekil 2 : KBB permeabilite artışında, histamin salınımı, araşidonik asit metabolizması ve oksidan stres arasında bir kısır döngüye yol açan ilişkiler şematize edilmiştir.

dasyon ile membranın  $Ca^{++}$ 'a permeabilitesini artırarak fosfolipaz  $A_2$ 'yi aktive edebilirler (2,37). Rabinovitch ve arkadaşları 1989'da (47), hiperoksinin damar endoteli ve düz kaslarında, prostaglandin sentezini artırdığını ve bunun  $Ca^{++}$  ile ilişkili olduğunu bildirdiler. Ayrıca histamin de reseptörleri üzerinden beyin dokusunda prostaglandin sentezini artırdığı bilinmektedir (24,38). Eğer serbest oksijen radikalleri, çeşitli patolojiler esnasında histamin salınımına neden oluyorsa, salınan histamin reseptörleri aracılığıyla fosfolipazları aktive edebilir.

Böylece, araşidonik asit metabolizmasıyla serbest oksijen radikallerinin üretimi arasında karşılıklı olarak birbirini çoğaltan bir kısır döngü oluşacaktır. Serbest radikaller membran fosfolipitlerinden araşidonik asitlerin salınımına neden olurken, artan prostaglandin ve

lökotrien sentezi tekrar serbest oksijen radikallerini üretecektir. Serbest radikallerin, zincir reaksiyonu ile lipit peroksidasyona yol açmasının yanısıra, fosfolipazların aktivasyonu ile endotel membranının daha fazla dejenerasyonuna neden olacak, bu durumda küçük moleküllere olan permeabilite artacaktır. Gerçekten Ellison ve arkadaşlarının düşük molekül ağırlıklı  $\alpha$ -aminoizobütirik asiti KBB'yi traseri olarak kullandıkları akut hipertansiyon çalışmasında,  $\alpha$ -aminoizobütirik asitin permeabilitesini, proteinlere göre anatomik bölge olarak ve yoğunluk açısından farklı buldular ve bunun lipit peroksidasyona bağlı olabileceğini ileri sürdüler (15).

Diğer yandan, kısır döngü sonucunda giderek artan prostaglandin sentezi, prostaglandinlerin, özellikle E serisinin ve prostasiklinin reseptörleri aracılığıyla adenilat siklazı aktive etmesi ve endotelde pinositotik aktiviteyi arttırması ile sonuçlanır (1,38). Bu şekilde, makromoleküllere KBB'nin permeabilitesi artacaktır.

## ÖZET

Kan beyin bariyeri (KBB)nin proteinlere karşı permeabilitesinin çok düşük olduğu bilinmektedir. Bu düşük permeabilite; beyin kapiller endotel hücreleri arasında bulunan sıkı bağlantılara, fenestraların yokluğuna ve pinositotik aktivitenin düşüklüğüne bağlanmıştır. Ancak iskele, soğuk yaralanması, akut hipertansiyon ve konvülsiyonlar gibi patolojik olaylar esnasında KBB'yi yıkılmaktadır. KBB'de proteinlere karşı artmış permeabiliteden, pinositotik aktivite artışı sorumlu tutulmuş ve histaminden araşidonik asit metabolizması ürünlerine kadar çeşitli faktörlerin rolü incelenmiştir. Sunulan derlemede, KBB permeabilite artışına yol açan, histamin salınımı, araşidonik asit metabolizması ve oksidan stres arasındaki ilişki tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Kan-beyin bariyeri, Pinositotik aktivite, histamin, oksidan stres, prostaglandinler, hipertansiyon, epileptik atak.

## SUMMARY

### The Permeability Increase Mechanisms of Blood-Brain Barrier

It is known that the permeability of blood-brain barrier (BBB) against the proteins is very low. Main reason for this low permeability is the existence of tight junctions between brain endothelial cells, a few pinocytotic activity and absence of fenestrae. However, during

pathologic cases like ischemia, cold injury, acute hypertension and seizure activity, BBB breaks down. The reason for the permeability increase against the proteins on the BBB, is found to be the pinocytotic activity increase, and the role of various factors from histamine to the products of arachidonic acid metabolism has been studied. In the presented review, the relationship between histamine releasing, arachidonic acid metabolism and oxidant stress, which lead to increase of BBB permeability is discussed.

Key Words : Blood-brain barrier, histamine, oxidant stress, prostaglandins, hypertension, seizure.

### KAYNAKLAR

1. Adam G Joo F Temesvari, P Dux E Szerdehelvi P : Effects of acute hypoxia on the adenylate cyclase and Evans blue transport of brain microvessels. *Neurochem. Int.* 10 (4) : 529-532, 1987.
2. Bazan NG : Arachidonic acid in the modulation of excitable membrane function and at the onset of brain damage. In : Ed : Barkai, A.I., Bazan N.G. *Arachidonic acid metabolism in the nervous system physiological and pathological significance.* New York Academy of Science. 559 : 1-16, 1989.
3. Betz AL Goldstein GW : Specialized properties and solute transport in brain capillaries. *Ann. Rev. Physiol.* 48 : 241-250 1986.
4. Burkhalter A Frick OL : Histamin, serotonin, & the ergot alkaloids. In : Ed : Katzung, B.G. *Basic and Clinical Pharmacology.* Printed in USA. 3. Edition. S. 183-200, 1987.
5. Burns EM Kruckeberg TW : The ultrastructural basis of capillary permeability. In : Ed : Battaini, F., Govani, S., Magnoni M.S., Trabucchi, M. *Regulatory Mechanisms of Neuron to Vessel Communication in the Brain.* NATO Series, Series H : Cell Biology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Vol. 33, S. 1-16, 1989.
6. Chan PH Yurko M Fishman RA : Phospholipid degradation and cellular edema induced by free radicals in brain cortical slices. *J. Neurochem.* 38 : 525-531, 1982.
7. Chuieh CC Sun CL Kopin IJ Fredericks, WR Rapoport SI : Entry of [<sup>3</sup>H] norepinephrine, [<sup>125</sup>I] albumin and Evans blue from blood into brain following unilateral osmotic opening of the blood-brain barrier. *Brain Research.* 145 : 291-301, 1978
8. Claudio L Kress Y Norton WT Brosan CF : Increased vesicular transport and decreased mitochondrial content in blood-brain barrier endothelial cells during experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am. Jour. of Pathology.* 135 (6) : 1157-1168, 1989.
9. Cornford EM Oldendorf WH : Epilepsy and the blood-brain barrier. In : Ed : Delgado-Escavata, A.V., Ward, A.A., Woodbury, D.M., Porter, J. *Advances in Neurology.* Raven Press, New York, S. 787-812, 1986.
10. Cotran RS Kumar V Robbins SL : Cellular injury and adaptation. In : Robbins, *Pathologic basis of Disease.* 4. Edition. Saunders Company. Printed in Canada, S. 1-35, 1989.

11. Cserr HF Bundgaard, M : Blood-brain interfaces in vertebrates a comparative approach. *Am. J. Physiol.* 246 : R277-R288, 1984.
12. Dobbin J Crockard HA Ross-Russel R : Transient blood-brain barrier permeability following profound temporary global ischaemia : An experimental study using  $^{14}\text{C}$ -AIB. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 9 : 71-78, 1989.
13. Dropp JJ : Mast cells in the central nervous system of several rodents. *Anat. Rec.* 174 : 227-238, 1972.
14. Dux E Joo F : Effects of histamine on brain capillaries. *Experimental Brain Research.* 47 : 252-258, 1982.
15. Ellison MD Povlishock JT Hages RL : Examination of the blood-to-brain transfer of  $\alpha$ -aminoisobutyric acid and horseradish peroxidase : regional alterations in blood-brain barrier function following acute hypertention. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism.* 6 (4) : 471-480, 1986.
16. Frank L : Protection from  $\text{O}_2$  toxicity by preexposure to hypoxia : Lung antioxidant enzyme role. *J. Appl. Physiol.* 53 (2) : 475-482, 1982.
17. Freeman BA Crapo JD : Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Laboratory Investigation.* 47 (5) : 412-426, 1982.
18. Granger DN : Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Physiol.* 255 : H1269-H1275, 1988.
19. Gross PM Teasdale GM Angerson WJ Harper AM :  $\text{H}_2$ -receptors mediate increases in permeability of the blood-brain barrier during arterial histamine infusion. *Brain Research.* 210 : 396-400, 1981.
20. Guy J Ellis EA Hope GM Rao NA : Antioxidant enzymes reduce loss of blood-brain barrier integrity in experimental optic neuritis. *Arch. Ophthalmol.* 107 (sept) : 1359-1363, 1989.
21. Hedley-Whyte ET Lorenzo AV Hsu DV : Protein transport across cerebral vessels during metrazole-induced convulsions. *Am. J. Physiol.* 233 (2) : i74-c85, 1977.
22. Jarasch Ed Bruder G Heid HW : Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta. Physiol. Scand. (Suppl.)*, 548 : 39-46, 1986.
23. Joo F Szucs A Csanda E : Metiamide-treatment of brain oedema in animals exposed to  $^{90}\text{Y}$ trium irradiation. *J. Pharm. Pharmacol.* 28 : 162-163, 1976.
24. Joo F : Physiological and pathological events mediated by capillary neurotransmitter receptors. In : Ed : Battaini, F., Govani, S., Magnoni M.S., Trabucchi, M. *Regulatory Mechanisms of Neuron to Vessel Communication in the Brain.* NATO ASI Series, Series H : Cell Biology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Vol. 33, S. 145-164, 1989.
25. Jungueira LC Carneiro J Long JA : *Basic Histology.* 5. Edition. Lange, printed in Lebanon. S. 199-201, 1986.
26. Kiwak KJ Moskowitz MA Levine L : Leukotriene production in gerbil brain after ischemic insult, subarachnoid hemorrhage, and concussive injury. *J. Neurosurg.* 62 : 865-869, 1985.
27. Koenig H Goldstone AD Lu CY : Blood-brain barrier breakdown in cold-injured brain is linked to a biphasic stimulation of ornithine decarboxylase activity and polyamine synthesis : Both are coordinately inhibited by verapamil, dexamethasone, and aspirin. *J. Neurochemistry.* 52 : 101-109, 1989.

28. Kontos HA Wei EP Dietrich WD Navari RM Povlishock JT Ghatak NR Ellis EF Patterson JL : Mechanism of cerebral arteriolar abnormalities after acute hypertention. *Am. J. Physiol.* 240 : H511-H527, 1981.
29. Kontos HA : Oxygen radicals in cerebral vascular injury. *Circ. Res.* 57 : 508-516, 1985.
30. Kontos HA Wei EP Ellis EF Jenkins, IW Povlishock JT Rowe GT Hess ML : Appearance of superoxide anion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circ. Res.* 57 : 142-151, 1981.
31. Lorenzo AV Hadley-Weit ET Eisenberg HM Hsu DW : Increased penetration of horseradish peroxidase across the blood-brain barrier induced by metrazol seizures. *Brain Research.* 88 : 136-140, 1975.
32. Methews CK Van Holde KE ; Biological oxidations, electron transport, and oxidative phosphorylation. In : *Biochemistry*. Benjamin/Cummings Publishing Company, In California, S. 504-537, 1990.
33. Meisenberg G Simmons WH : Peptides and the blood brain barrier. *Life Sciences.* 32 : 2611-2623, 1983.
34. Moskowitz MA Kiwak KJ Mekimian K Levine L : Synthesis of compounds with properties of leukotrienes C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> in gerbil brains after ischemia and reperfusion. *Science*, 224 : 886-889, 1984.
35. Nag S : Localisation of calcium-activated adenosinetriphosphatase (Ca<sup>++</sup>-ATPase) in intracerebral arterioles in acute hypertension. *Acta. Neuropatol. (Berl)*, 75 : 547-553, 1988.
36. Nitsch C Klatzo I : Regional patterns of blood-brain barrier breakdown during epileptiform seizures induced by various convulsive agents. *J Neurological Sciences.* 59 : 305-322, 1983.
37. Olesen SP : Free oxygen radicals decrease electrical resistance of microvascular endothelium. *Acta. Physiol. Scand.* 129 : 181-187, 1987.
38. Palmer GC McCreedy SA Freedman LR Neurotransmitter coupled responses in the microvasculature of the brain under normal and pathological conditions. In : Ed : Battaini, F., Govani, S., Magnoni M.S., Trabucchi M. *Regulatory Mechanisms of Neuron to Vessel Communication in the Brain*. NATO ASI Series, Series H : Cell Biology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Vol. 33, s. 113-141, 1989.
39. Papadopoulos SM Black KL Hoff JT : Cerebral edema induced by arachidonic acid : Role of leukocytes and 5-lipoxygenase products. *Neurosurgery.* 25 (3) : 319-372, 1989.
40. Pardrige WM Oldendorf W Cancilla P Frank L : Blood-brain barrier : Interface between internal medicine and the brain. *Annals of Internal Medicine.* 105 : 82-95, 1986.
41. Pardrige WM : Recent advances in blood-brain barrier transport. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 28 : 25-39, 1988.
22. Petit CK Schaefer JA Plum F : Ultrastructural characteristics of the blood-brain barrier in experimental seizures. *Brain Research.* 127 : 251-267, 1977.
43. Petit CK Levy DE : The importance of cerebral arterioles in alterations of the blood-brain barrier. *Laboratory Investigation.* 43 (3) : 262-268, 1980.
44. Pryor WA : Oxy-radicals and related species. *Ann. Rev. Physiol.* 48 : 657-667, 1986.



45. Rapoport SI Fredericks WR Ohno K Pettigrew KD : Quantitative aspects of reversible osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.* 238 : R421-R431, 1980.
46. Roberts E : Failure of GABAergic inhibition : A key to local and global seizures. In : Ed : Delgado-Escavata, A.V., Ward, A.A., Woodbury, D.M., Porter. *J. Advances in Neurology.* Raven Press, New York, 44 : 319-341, 1986.
47. Robinovitch M Boudreau N Vella G Coceani F Olley PM : Oxygen-related prostaglandin synthesis in ductus arteriosus and other vascular cells. *Pediatric Research.* 26 (4) : 330-335, 1989.
48. Robinson PJ : Facilitation of drug entry into brain by osmotic opening of the blood-brain barrier. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology.* 14 : 887-901, 1987.
49. Rosenblum WI : Effects of free radicals generation on mouse pial arterioles : Probable role of hydroxyl radicals. *Am. J. Physiol.* 245 : H139-H142, 1983.
50. Russell WL Henry DP Phebus LA Clemens JA : Release of histamine in rat hypothalamus and corpus striatum in vivo. *Brain Research.* 512 : 95-101, 1990.
51. Slater TF : Free radical mechanisms in tissue injury. *Biochem. J.* 222 : 1-15, 1984.
52. Sztrika L Joo F : Intraendothelial accumulation of calcium in the hippocampus and thalamus of rats after systemic kainic acid administration. *Acta. Neuropathol. (Berl.).* 72 : 111-116, 1986.
53. Sztrika L Joo F Szerdahelyi P : Histamine H<sub>2</sub>-receptors participate in the formation of brain edema induced by kainic acid in rat thalamus. *Neuroscience Letters,* 75 : 334-338, 1987.
54. Takei M Urashima H Endo K Muramoto M : Role of calcium in histamine release from rat mast cells activated by various secretagogues; Intracellular calcium mobilization correlates with histamine release. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* 370 : 1-10, 1989.
55. Trout JJ Koenig H Goldstone AD Lu CY : Blood-brain barrier breakdown by cold injury. *Laboratory Investigation.* 55 (6) : 622-631, 1986.
56. Vladimirov Y : Why they fall III and die. *Science in the USSR.* 2 : 76-81, 1989.
57. Wei EP Ellison MD Kontos HA Povlishock JT : Oxygen radicals in arachidonate-induced increased blood-brain barrier permeability to proteins. *Am. J. Physiol.* 251 : H693-H699, 1986.
58. Weiss SJ : Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta. Physiol. Scand. (Suppl.)* 548 : 9-37, 1986.
59. Wolfe LS : Eicosanoids : Prostaglandins, thromboxanes, leukotrienes, and other derivatives of carbon-20 unsaturated fatty acids. *J. Neurochemistry.* 38 (1) : 1-14, 1982.
60. Yoshida S Busto R Watson BD Santiso M Grinsberg MD : Postischemic cerebral lipid peroxidation in vitro : Modification by dietary vitamin E. *J. Neurochemistry.* 44 (5) : 1593-1601, 1985.

## MİYOKARD İNFARKTÜSÜ SONRASI DÖNEMDE EGZERSİZ TESTİNDE NEGATİF T DALGASININ POZİTİFLEŞMESİNİN KLİNİK ÖNEMİ\*

Gülğün Pamir\*

Metin Özenci\*\*

Erkan İbiş\*\*\*

Melahat Sayın\*\*\*\*

Nail Çağlar\*\*

Türkan Gürel\*\*

Koroner arter hastalarında, elektrokardiyogramda bulunan negatif T dalgalarının egzersiz testinde pozitifleşmesi (psödonormalizasyon) çok nadir bir bulgu değildir. Buna karşılık, klinikte miyokard iskemisini göstermesi açısından, egzersiz testinde T dalgalarının negatifleşmesi, ST segmentinin çökmesi veya yükselmesi değerlendirilirken, psödonormalizasyon yeterince incelenmemiştir (5,6,10).

Biz bu çalışma ile miyokard infarktüsü (MI) geçirenlerde, taburcu olduktan sonra yapılan egzersiz testinde, T dalgası psödonormalizasyonu görülen olgulardaki koroner arter lezyonlarını ve eforlu thallium-201 (Tl-201) miyokard perfüzyon sintigrafisindeki gerek reversibl ve gerekse irreversibl defektleri karşılaştırarak, psödonormalizasyon ile miyokard iskemisi ve canlı doku ilişkisini araştırdık.

### MATERYAL ve METOD

Çalışmaya, miyokard infarktüsü geçirmiş olan ve egzersiz testinde T dalgası psödonormalizasyonu görülen 14 hasta alındı. Yaşları 36-59 arasında olan hastaların hepsi erkekti.

Hastaların 6 sı önceden anterior/septal. 8'i inferior MI geçirmişti.

\* Bu araştırma A.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonu (Proje No. : 4338830) tarafından desteklenmiştir.

\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Yardımcı Doçenti

\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Profesörü

\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Doçenti

\*\*\*\* A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Fizyoterapi Uzmanı

İstirahat EKG sinde, sekonder T değişiklikleri, ST çökmesi veya yükselmesi gösteren olgular çalışmaya alınmadı.

Bütün hastalara treadmill egzersiz testi, eforlu TL-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner anjiyografi yapıldı.

Treadmill egzersiz testinde Bruce protokolü ve CM<sub>s</sub> derivasyonu kullanıldı. Test, hastalarda semptom ortaya çıkınca sonlandırıldı.

Eforlu Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi Siemens Scintiview Camera ile yapıldı. Egzersizden hemen sonra ve 4 saat sonra, anterior, 45° ve 70° sol ön oblik planar görüntüler alındı.

Koroner anjiyografi Judkins' tekniği ile yapıldı. Koroner arter çapında % 50 ve üzerindeki daralmalar önemli kabul edildi.

## BULGULAR

Önceden MI geçirmiş olan hastalarımıza uygulanan efor testinde T dalgası psödonormalizasyonu, kalp hızı 84-153/dk (ort. 114) iken gelişti. Hastaların 12 sinde ST değişikliği olmadı. İki hastada T dalgası psödonormalizasyonu ile birlikte ST yükseklği oldu.

Eforlu Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinde, anterior/septal MI'lü 6 hastanın 4 ünde sabit defekt, birinde hem sabit hem reversibl defekt, birinde sadece reversibl defekt : inferior ve inferoposterior MI'lü 8 hastanın 3 ünde sadece sabit defekt, 3 ünde hem sabit hem reversibl defekt, 2 sinde sadece reversibl defekt saptandı. Bir hasta dışında diğerlerinin hepsinde reversibl defekt, infarkt bölgesi ile ilgili idi. Bir hastada reversibl defekt ,infarkt bölgesi dışında gözlemlendi (Tablo D).

Anterior/septal MI'lü 6 hastanın 3 ünde sol ventrikülografilerde, apikal anterolateral anevrizma tespit edildi. Bu hastalarda eforlu Tl - 201 miyokard perfüzyon sintigrafisinde sabit defekt mevcuttu. İkisinde efor testinde T psödonormalizasyonu ile beraber ST yükseklği de meydana gelmişti. Bir hasta dışında, diğerlerinde infarkt bölgelerinde hipokinezi veya akinezi gözlemlendi. Perfüzyon sintigrafisinde reversibl defekti olan bir hastada duvar hareketleri tamamen normal idi.

Koroner anjiyografilerde anterior/septal MI geçiren 6 hastanın 2 sinde bir damar, 3 ünde 2 damar, birinde 3 damar hastalığı gözlemlendi. İnferior MI geçiren 8 hastanın 3 ünde bir damar, 4 ünde 2 damar, birinde 3 damar hastalığı vardı (Tablo D).

Anterior/septal MI geçiren ve sabit perfüzyon defekti gösteren 4 hastanın 3 ünde (apikal anterolateral anevrizmalı), kollateral damarlar gözlemlendi. Diğer hastada kollateral akım olmamakla beraber, infarktla ilgili damar açıktı. İnferior MI geçiren ve infarktla ilgili bölgede sabit perfüzyon defekti gösteren 4 hastanın ikisinde kollateral akım mevcuttu. Bir hastada infarktla ilgili damar açıktı. Diğer hastada kollateral damar gözlenmedi ve infarktla ilgili damar tam tıkalı idi.

Tablo 1 : Egzersiz testinde T dalgası psödonormalizasyonu olan hastaların sonuçları

Hasta No.	Koronar anjiyografi (% darlık)			Kollateral Damarlar	Geçirilmiş MI Lokaizasyonu	TI-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi	
	LAD	Cx	RCA			Sabit defekt	Reversibl defekt
1	98	—	50	RCA den LAD e	Anteroseptal	S, İAp, AL	—
2	95	—	—	RCA den LAD e	Yaygın anterior	S, İAp	—
3	100	—	—	RCA, Cx den LAD e	Anteroseptal	İAp	S
4	70	70	—	—	Yaygın anterior	S, İPp, İ, AL	—
5	95	—	60	—	Anteroseptal	—	S, İAp
6	100	80	70	RCA den LAD e	Anteroseptal	S, İAp, AL	—
7	—	60	98	—	İnferior	—	İAp, İ
8	—	—	98	LAD den RCA e	İnferior	İAp, İ, PB	—
9	90*	70	98	—	İnferior	İAp	L
10	—	100	50	LAD den Cx e	İnferior	İAp	İ
11	—	—	100	LAD den RCA e	İnfieroposterior	İAp, PB	İ
12	—	98	100	LAD den RCA e	İnfieroposterior	İAp, İ, PB	—
13	—	80	98	—	İnfieroposterior	—	İ
14	—	100	—	—	İnfieroposterior	İL	—

\* : Darlık, 1. diagonal arterde

AL : anterolateral, Cx : sirkumfleks arter, İ : inferior, İAp : inferoapikal, İL : inferolateral, L : lateral, LAD : sol ön inen arter, PB : posterobazal, RCA : sağ koroner arter, S : inter-ventriküler septum.

## TARTIŞMA

Treadmill egzersiz testinde T dalgası psödonormalizasyonu olan ve MI geçirmiş 14 hastanın 7 sinde eforlu TI-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinde reversibl defetler (4 hastada sabit defektle birlikte ol-

mak üzere) saptanmıştır. Bunlardan 6 sında reversibl defekt, infarkt bölgesi ile ilgili bulunmuş, birinde ise infarkt bölgesi dışında gözlenmiştir (% 43).

Bir grup araştırmacı, koroner arter hastalığı anjiyografik olarak ispatlanmış olan hastalarda egzersiz testinde T dalgası psödonormalizasyonunun iskemiye gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (11). Cohn ve ark. (4) ve Linhart ve ark. (8) ise, bu durumun her zaman koroner arter hastalığına işaret etmediğini göstermişlerdir. Bu araştırmalarda egzersiz Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılmamıştır.

Marin ve ark. (10) egzersiz testinde ST depresyonu olmaksızın T dalgası psödonormalizasyonu ve eforlu Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinde bozukluk gösteren kardiyak segmentlerin % 45 inde iskemiye işaret eden reversibl defekt olduğunu gözlediler. Ancak bu çalışmada önceden MI geçiren hastaların oranı % 73 idi ve infarkt lokalizasyonu ile reversibl defekt lokalizasyonu arasında ilişki kurulmamıştı. Ayrıca 43 hastanın sadece 12 sine koroner anjiyografi yapılmıştı. Neticede bu araştırmada egzersizle ortaya çıkan T dalgası psödonormalizasyonunun, önceden geçirilmiş MI ile veya egzersize bağlı iskemi ile ilgisi tam ortaya konamamıştır.

Morgonato ve ark. (9) önceden MI geçirmiş, egzersiz testinde ST yüksekliği veya sadece T dalgası psödonormalizasyonu olan hastalara eforlu Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi ve koroner anjiyografi yapmışlardır. Egzersiz testinde ST yüksekliği olan hastaların % 94 ünde, yalnız T dalgası psödonormalizasyonu olan hastaların % 50 sinde infarktla ilgili bölgelerde reversibl defekt tespit etmişler ve bu bulguların infarkt bölgelerindeki residüel canlı miyokard dokusuna işaret ettiğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada egzersiz testinde T dalgası psödonormalizasyonu olan 8 hastadaki reversibl defekt oranı bizim çalışmamızdaki oran (% 43) ile uyumludur. Böylece, T dalgası psödonormalizasyonunun, infarkt bölgesindeki miyokard iskemisi ile ilgili olabileceği ve bu bölgedeki canlı dokuyu gösterebileceği söylenebilir.

Buna karşılık, egzersiz testinde T dalgası psödonormalizasyonu görülen 7 vakada sadece sabit defektler bulunmuştur. Bu durumda T dalgası psödonormalizasyonunun her zaman canlı doku için kesin bir bulgu olmadığı kanısına varılmamalıdır. Tl-201 miyokard sintigrafisinde 4 saatlik redistribisyon görüntülerinin yeterli olmadığı, eğer 18 - 72 saatlik geç görüntüler alınacak olursa, 4 saatlik görüntülerde

sabit olan defektlerin, reversibl olduğu anlaşılmıştır (2.7). Bundan başka bazı araştırmacılar, Tl-201 ile yapılan çalışmalarda, redistribisyonu takiben yapılan reinjeksiyondan sonra alınan görüntülerde, sabit defekt görülen bölgelerde Tl-201 tutulumunun arttığını ve infarkt zannedilen bölgelerde canlı doku olabileceğini göstermişlerdir (1). Positron emission tomografi (PET) ile yapılan araştırmalarda, Tl-201 ile sabit defekt bulunan bölgelerde metabolik aktivitenin bulunduğu ve bunun infarkt alanı içindeki canlı dokuya ait olduğu belirtilmektedir (1,3).

İnfarkt bölgesinde sabit perfüzyon defekti gösteren 8 hastamızın 5 inde infarkt bölgesi ile ilgili koroner arterlere kollateral dolaşım saptanmıştır. İki hastada infarkt bölgesi ile ilgili damarın açık olduğu, bir hastada kollerateral akımın olmadığı ve infarkt bölgesi ile ilgili koroner arterin tam tıkalı olduğu gözlenmiştir. Bu durumda, infarkt bölgelerinde canlı doku olabileceği, efor testindeki T dalgası psödonormalizasyonunun, bu bölgelerdeki canlı doku ile ilgili olduğu düşünülebilir. Ancak efor testinde T dalgası psödonormalizasyonunun, infarkt bölgesindeki canlı dokuyu gösterdiğinin kesin delili, ya geç veya reinjeksiyondan sonraki Tl-201 görüntüleri veya PET ile karşılaştırmalı çalışmalarla elde edilebilir.

## ÖZET

Miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş olan hastalarda, tedaviyi yönlendirmek, özellikle revaskülarizasyona uygun olup olmadığını göstermek için, infarkt alanındaki residüel canlı miyokard dokusunun tespiti oldukça önemlidir. Ancak positron emission tomografi gibi pahalı teknikleri gerektirir. Çalışmamızda basit bir yöntemle aynı hedefe ulaşmayı amaçladık.

Önceden MI geçirmiş ve treadmill egzersiz testinde T dalgası psödonormalizasyonu olan 14 hasta (hepsi erkek, yaşları 36-59) araştırıldı. Hastaların 6 sında anterior/septal, 8 hastada inferior MI vardı.

Bütün hastalara treadmill egzersiz testi, eforlu thallium-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi ve selektif koroner anjiyografi yapıldı. Perfüzyon sintigrafisinde anterior/septal MI'li 6 hastanın 2 sinde, inferior MI'li 8 hastanın 5 inde, infarkt bölgesi ile ilgili reversibl defekt saptandı.

Sonuçlarımız, MI geçiren hastalarda egzersiz testinde T dalgası psödonormalizasyonunun, infarkt bölgesindeki residüel canlı miyokard dokusunu gösterebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Miyokard infarktüsü, Egzersiz testi, T dalgası polaritesi, Tl-201 miyokard perfüzyon sintigrafisi.

## SUMMARY

### Significance of T Wave Pseudonormalization on The Exercise Electrocardiogram in Patients with Previous Myocardial Infarction

The assessment of residual myocardial viability in infarcted areas is relevant for subsequent patient management, particularly for establishing the need for a revascularization procedure but requires expensive technics. We aimed to obtain the same result with a simple test.

Fourteen patients (all male, aged 36-59) with T wave pseudonormalization on the exercise electrocardiogram (ECG) were studied. All patients had previous myocardial infarction (MI). Six patients had anterior/septal MI and 8 had inferior MI.

Treadmill exercise test, thallium-201 exercise myocardial scintigraphy and coronary angiography were performed. In the infarct-related areas, a reversible perfusion defect was observed in 2 of the 6 patients with anterior/septal MI, and in 5 of the 8 patients with inferior MI.

Our results suggest that, in patients with previous MI, T wave pseudonormalization on the exercise ECG may indicate the presence of residual myocardial viability in the infarcted areas.

Key Words : Myocardial infarction, Exercise test, T-wave polarity, Thallium-201 exercise myocardial scintigraphy.

## KAYNAKLAR

1. Bonow RO ve ark. : Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 83 : 26, 1991.
2. Brown KA : Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Circulation* 83 : 363, 1991.

3. Brunken R ve ark : Regional perfusion glucose metabolism and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions : Evidence for viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 73 : 951, 1986.
4. Cohn PF ve ark : Postexercise electrocardiogram in patients with abnormal control electrocardiograms. *Circulation* 43 : 648, 1971.
5. Glasser SP : Predischarge post-myocardial infarction testing : Exercise electrocardiography. *Cardiol Clin* 2 : 379, 1984.
6. Griffith LS ve ark : Correlation of coronary arteriography after acute myocardial infarction with predischarge limited exercise test response. *Am J Cardiol* 61 : 201, 1988.
7. Kiat H ve ark : Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects : An accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 12 : 1456, 1988.
8. Linhart JW Turnoff HB : Maksimum treadmill exercise test in patients with abnormal control electrocardiograms. *Circulation* 49 : 667, 1974.
9. Margonato A ve ark : Assessment of residual tissue viability by exercise testing in recent myocardial infarction : Comparison of the electrocardiogram and myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 19 : 948, 1992.
10. Martin JJ ve ark : Significance of T wave normalization in the electrocardiogram during exercise stress test. *Am Heart J* 114 : 1342, 1987.
11. Noble RJ ve ark : Normalization of abnormal T waves in ischemia. *Arch Intern Med* 136 : 391, 1976.





## HİPERBARİK BRADİKARDİ OLUŞUMUNDA SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİNİN ROLÜ\*

Metin Baştuğ\*\*

Yüksek basınç altında gözlenen kalp frekansında azalma «hiperbarik bradikardi» olarak isimlendirilmiştir. Çok sayıda araştırmacı beslenmelerini denize dalarak avlanma ile sağlayan hayvanlarda, deneysel koşullarda çeşitli deney hayvanları ve insanda hiperbarik bradikardinin oluştuğunu bildirmiştir (5,6,23). Doğal dalgıç hayvanların zorlayarak daldırılmaları ve insanda dalma sırasında fiziksel aktivite ile bradikardinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Fiziksel aktivitenin bradikardiyi derinleştirici etkisinin dalış sırasındaki ani ölümlerin nedeni olabileceği de ileri sürülmüştür (17).

Hiperbarik bradikardinin nedeni yoğun olarak araştırılmaktadır. Etken mekanizmalar olarak ileri sürülenlerden en çok tartışılan görüş, yüksek ortam basıncının etkisiyle mekanoreseptörlerden, dalma sırasındaki progresif hipoksi ve hiperkapni nedeniyle periferik ve santral kemoreseptörlerden kalkan impulslarla oluşan spesifik bir refleks mekanizma sonucu olduğudur (5,17). Buna karşın periferik kemoreseptörlerin ve baroreseptörlerin denervasyonunun (1), atropin uygulaması ve vagotominin (23) hiperbarik bradikardik cevabı değiştirmedeği bildirilmiştir. Ayrıca izole kalp preparatlarında da hiperbarik bradikardi oluştuğunun gözlenmesi, böyle bir refleksin bradikardik cevapta major bir rol oynamadığını ve etkisinin minimal olduğunu göstermektedir (1,3). Dalma aktivitesi sırasında ortam koşulları nedeniyle azalan vücut sıcaklığının etkisi araştırılmış, soğüğün cevabı artırdığı ancak esas neden olmadığı gösterilmiştir (3,20). Çeşitli gaz karışımlarıyla yapılan hiperbarik çalışmalarda oksijen konsantrasyonu

\* Dr. Metin Baştuğ'un Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirdiği Uzmanlık Tezi çalışmasıdır.

\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Uzman Doktor Öğretim Elemanı.

nunun artırılmasıyla kalpte atriyal iletim zamanının belirgin olarak uzadığı gösterilmiş ve hiperbarik bradikardinin oksijene bağlı olabileceği düşünülmüştür (22).

PO<sub>2</sub>, sıcaklık ve otonomik mediatörlerin elimine edildiği izole çalışmalar, hiperbarik bradikardinin kalp hücrelerinin yapısında oluşan değişiklikler ile spontan diyastolik depolarizasyonun bozulmasına bağlı olabileceğini göstermiştir (3). Ek olarak hiperbarik ortamda serum potasyum düzeyinde artma (23), eritrosit süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesinde azalma ile lipid peroksidasyon ürünlerinde artma (14), hücre içi serbest oksijen radikali üretiminde artma (12) ve kurbağa kalbi hücre membranındaki çeşitli fosfolipit miktarları ile bradikardik cevap arasında bir korelasyonun varlığı (6), hiperbarik bradikardi patogeneğinde serbest oksijen radikallerinin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu literatür verileri ışığında planlanan çalışmada :

a) Serbest radikalleri detoksifiye eden antioksidan savunma sisteminin kuvvetlendirilmesinin,

b) Önemli miktarda serbest radikal (süperoksit ve hidrojen peroksit) oluşumuna yol açan ksantin oksidaz enzimi aktivitesi inhibisyonunun hiperbarik bradikardi oluşumu üzerine etkileri araştırılmıştır.

### MATERYAL ve METOD

Dört grup halinde yapılan çalışmada 37 adet 4 aylık Yeni Zelanda tipi erkek tavşan ( $2172,03 \pm 39,50$  g) kullanıldı.

Birinci grupta (kontrol grubu, n = 12), deney hayvanlarından intarakardiyak yolla 5 ml kan alındıktan sonra 5 ml serum fizyolojik verildi (i.p.). Daha sonra hafif pentotal anestezisi altında EKG için ekstremitelere iğne elektrotlar yerleştirildi ve yüksek basınç kamarasında iki saat süre ile 5 absolüt atmosfer (ATA) hava basıncı uygulandı. Deney süresince yüksek basınç kamarasında 5 l/dk.'lık ventilasyon sağlandı. Basınçtan önce, 5 ATA hava basıncına ulaşıldıktan hemen sonra ve 2 saatlik basınç uygulaması sırasında her 15 dakikada bir EKG (DI ve DII derivasyonları) kayıtları yapıldı. 120. dakikada ve ılımlı dekompresyon sonrasında da kayıtlar alındı. Basınç uygulama sonrası kalpten tekrar 5 ml kan alındı. Basınçtan önce ve sonra alınan kan örneklerinden serum elektrolit ve bakır, çinko tayinleri yapıldı.

İkinci grupta (deney grubu 1, n = 9), kontrol grubunda uygulanan işlemlerden farklı olarak basınç öncesi 5 ml serum fizyolojik içinde katalaz (150.000) Ünite/kg) verildi (i.p.).

Üçüncü grupta (deney grubu 2, n = 8), kontrol grubundan farklı olarak, basınç öncesi 5 ml serum fizyolojik içinde katalaz (150.000 Ünite/kg) ve SOD (1 mg/kg) verildi (i.p.).

Dördüncü grupta (deney grubu 3, n = 8), kontrol grubundaki işlemler aynen tekrarlandı. Ancak basınç uygulama öncesi 5 ml serum fizyolojik içinde Allopürinol (50 mg/kg) verildi (i.p.).

Alınan EKG kayıtlarından kalp frekansları hesaplandı. Basınç uygulama öncesi kalp frekansları ile basınç altında ve sonraki değerleri Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Basınç öncesi ve sonrası serum Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cu<sup>++</sup> ve Zn<sup>++</sup> değerleri Mann-Whitney-U testi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmada basınç kamarası olarak «The Bethlehem Corporation Hyperbaric Chamber», elektrokardiyografik kayıtlar için «Grass Model 6 Electroencephalograph» kullanıldı.

SOD ve katalaz enzimleri «Sigma Chemical Company»den temin edildi Allopürinol uygulaması için tabletinde 300 mg aktif madde içeren Ürikoliz tabletler (İltaş) kullanıldı.

Deney hayvanı olarak kullanılan Yeni Zelanda türü tavşanlar, Tarım, Orman ve Köyişleri Bakanlığı Tavukçuluk Araştırma ve Geliştirme Enstitüsü'nden temin edildi.

## BULGULAR

Tablo 1'de kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrasında ortalama kalp frekansları görülmektedir.

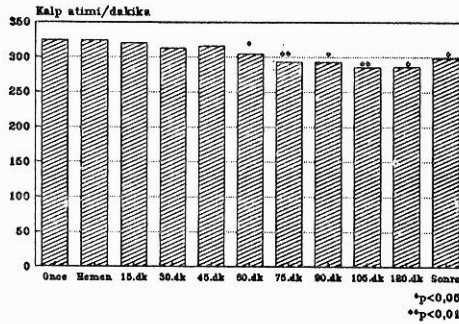
Kontrol grubunda kalp frekansı, basınç altında, 60. dakikada anlamlı düzeyde azalmaya başlamıştır (% 6,04, p < 0,05). Basınç altında 75., 90., 105. ve 120. dakikalarda kalp frekansındaki azalma sırasıyla, % 9,64 (< 0,01), % 9,64 (p < 0,05), % 11,95 (p < 0,01) ve % 11,83 (p < 0,05) olmuş en derin bradikardik cevap 105. ve 120. dakikalarda gözlenmiştir. Dekompresyon sonrasında, kalp frekansında başlangıca göre % 7,71 (p < 0,05) oranında bir azalma tespit edilmiştir (Tablo I, Şekil 1).

GRUP	BASINÇ ÖNCESİ	5 ATA BASINÇ ALTINDA										BASINÇ SONRASI
		Hemen	15.dk	30.dk	45.dk	60.dk	75.dk	90.dk	105.dk	120.dk		
KONTROL (n=12)	324,17 ± 7,33	324,17 ± 8,11	320,42 ± 7,45	312,92 ± 8,71	310,25 ± 9,28	304,58 ± 8,38	292,92 ± 7,35	292,92 ± 7,47	285,42 ± 8,86	285,83 ± 9,08	289,17 ± 5,83	
KATALAZ (n=9)	331,11 ± 9,28	334,44 ± 10,89	328,11 ± 13,94	321,11 ± 9,49	323,33 ± 11,55	317,78 ± 12,89	312,22 ± 10,41	307,22 ± 12,50	300,00 ± 9,57	295,56 ± 8,88	295,56 ± 8,50	
SOD + KATALAZ (n=8)	310,00 ± 11,34	310,00 ± 14,14	310,00 ± 10	308,25 ± 8,65	307,50 ± 5,28	292,50 ± 8,48	292,50 ± 5,28	290,00 ± 5,35	285,00 ± 6,81	278,25 ± 5,32	277,50 ± 7,01	
ALLOPURINOL (n=8)	327,50 ± 9,21	323,75 ± 10,35	337,50 ± 13,33	330,00 ± 8,45	330,00 ± 11,34	330,00 ± 8,45	322,50 ± 9,21	322,50 ± 10,31	307,50 ± 12,5	302,50 ± 14,38	303,76 ± 6,53	

\* p&lt;0,05

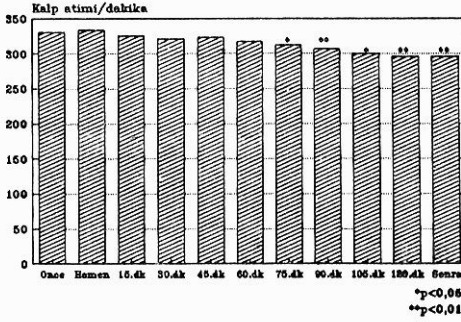
\*\* p&lt;0,01

Tablo I : Kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları (ortalama ± S.H.)

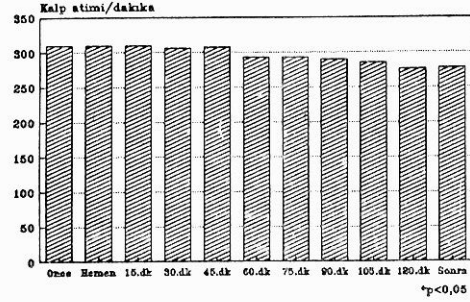


Şekil 1 : Kontrol grubunda basınç öncesi, ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

Katalaz uygulanan grupta kalp frekansında anlamlı azalma 75. dakikada başlamıştır (% 5,71  $q < 0,05$ ). Basınç altında 90., 105. ve 120 dakikalarda kalp frekansındaki azalma sırasıyla, % 7,22 ( $p < 0,01$ ), % 9,84 ( $p < 0,05$ ) ve % 10,74 ( $p < 0,01$ ) olmuş ve en derin bradikardik cevap 120. dakikada gözlenmiştir. Dekompresyon sonrasında, kalp frekansında başlangıca göre % 10,74 ( $p < 0,01$ ) oranında azalma tespit edilmiştir (Tablo I, Şekil 2,5).

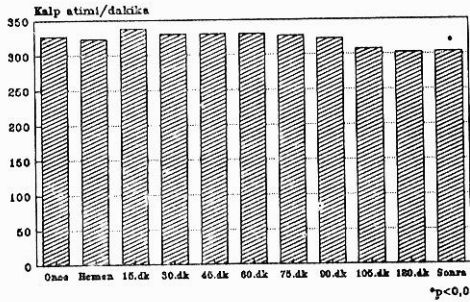


Şekil 2 : Katalaz uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

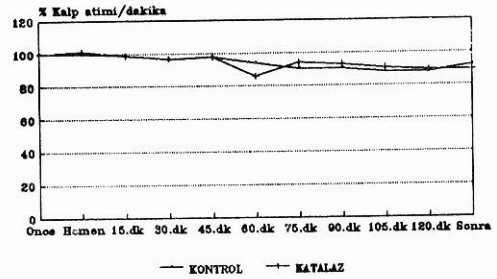


Şekil 3 : SOD + katalaz uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

SOD + katalaz ve allopürinol uygulanan gruplarda 5 ATA hava basıncı altında kalp frekansında anlamlı bir azalma olmamıştır. Dekompresyon sonrası kalp frekansında SOD + katalaz uygulanan grupta % 10,84 ( $p < 0,05$ ) ve allopürinol uygulanan grupta % 7,25 ( $p < 0,05$ ) oranında azalma tespit edilmiştir (Tablo I, Şekil 3,4,6,7).

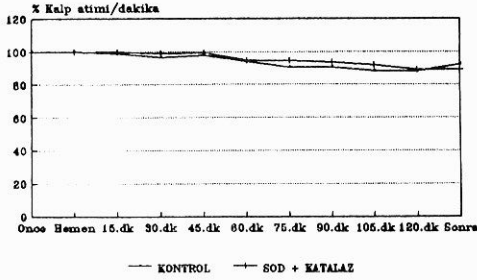


Şekil 4 : Allopürinol uygulanan grupta basınç öncesi, 5 ATA basınç altında ve sonrası kalp atım frekansları

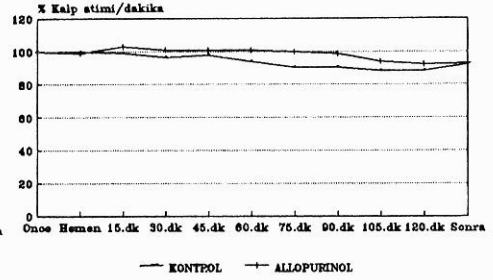


Şekil 5 : Kontrol ve katalaz uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası % kalp atım frekansları

Serum  $K^+$  ve  $Zn^{++}$  değerleri kontrol grubunda basınç uygulama sonrası anlamlı oranda artmıştır ( $p < 0,05$ ). Diğer gruplardaki değişiklikler istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Serum  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$  ve  $Cu^{++}$  değerlerinde hiçbir grupta anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Tablo II).



Şekil 6 : Kontrol ve SOD + katalaz uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası % kalp atım frekansları



Şekil 7 : Kontrol ve allopurinol uygulanan gruplarda basınç öncesi, altında ve sonrası % kalp atım frekansları

	BASINÇ ÖNCESİ (n=20)	BASINÇ SONRASI			
		KONTROL (n=8)	KATALAZ (n=5)	SOD + KATALAZ (n=4)	ALLOPURINOL (n=4)
Na <sup>+</sup> mmol/l	143,50 ± 1,001	141,38 ± 1,90	139,40 ± 1,50	141,50 ± 1,04	140,25 ± 2,10
K <sup>+</sup> mmol/l	3,89 ± 0,08	4,25 * ± 0,08	3,98 ± 0,17	3,85 ± 0,056	4,43 ± 0,202
Ca <sup>++</sup> mg/dl	12,57 ± 0,35	11,75 ± 0,42	12,12 ± 0,53	12,18 ± 0,72	12,73 ± 0,40
Cu <sup>++</sup> µg/dl	122,46 ± 17,60	135,98 ± 26,83	98,00 ± 18,08	75,00 ± 18,49	71,60 ± 11,18
Zn <sup>++</sup> µg/dl	188,21 ± 14,02	254,26* ± 33,90	152,63 ± 35,19	175,05 ± 35,58	170,70 ± 21,87

\*p<0,05

Tablo II : Kontrol ve deney gruplarında basınç öncesi ve sonrası serum Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup>, Cu<sup>++</sup> ve Zn<sup>++</sup> düzeyleri (ortalama ± S.H.)

## TARTIŞMA

Sunulan çalışma hiperbarik bradikardi oluşumunda serbest oksijen radikallerinin role sahip olduklarını göstermektedir.

Çalışmada kontrol ve deney gruplarındaki hayvanlar 5 absolüt atmosfer hava basıncına maruz bırakılmışlardır. Bu durumda inspire edilen havadaki PO<sub>2</sub>, Ankara'nın deniz seviyesinden 850 m yüksekte olduğu da dikkate alınarak yaklaşık 939 mm Hg (1.24 ATA)'dır.

Artmış oksijen basınçlarına maruz kalma ile birinci derecede akciğerler etkilenmektedir. Akciğerler üzerindeki bu etkinin, hiperoksik şartlarda oluşumu artan serbest oksijen radikalleri aracılığı ile ortaya çıktığı genellikle kabul edilmektedir (12,25). Bu şartlarda olduğu bilinen akciğer ödeminin gazların diffüzyon kapasitelerini azaltarak doku hipoksisi doğuracağı açıktır (19). Böyle durumlarda dokularda artan serbest oksijen radikallerinin özellikle kalpteki kaynakları olarak katekolaminler, lökositlerdeki NADPH enzimi aktivitesi artışı, mitokondri iç membranında yerleşmiş enzimler, ksantin oksidaz enzimi aktivitesindeki artış ve araşidonik asitin siklooksijenaz enzimi katalizörlüğünde prostaglandinlere yıkıldığı reaksiyonlar sorumlu tutulmuştur (8,9,10). Deneysel olarak oluşturulmuş myokard infarktüsünde SOD ve katalaz ön uygulaması ile infarkt alanının küçüldüğü ve aritmi insidansının azaldığı gösterilmiştir. Bu bulgu, hipoksik koşullarda kalp üzerinde serbest oksijen radikallerinin toksik etkisi olduğunu ortaya koymuştur (9,13).

Yapılan araştırmalar, özellikle ksantin oksidaz enzimi aktivitesinin serbest radikal oluşumunda önemli rolü olduğunu göstermektedir. Hipoksik şartlar, ATP yıkımının artışı ve resentezinin bozulması ile hipoksantin dokuda birikmesine neden olur (8). Hiperoksik ortamlarda azalan proteaz inhibitör aktivitesi ve/veya artan proteaz salınımı (24) ile ksantin dehidrogenaz enziminin ksantin oksidaz formuna dönüşümü kolaylaşır (8,9,10). Ksantin oksidaz enzimi aracılığı ile hipoksantin ürik asite oksitlenirken,  $O_2$ 'nin redüklenmesiyle süperoksit ( $O_2^-$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) meydana gelir (8,9). Ancak Downey ve çalışma arkadaşları tarafından (4) insan, tavşan ve domuz kalbinde ksantin oksidaz enziminin saptanamadığı bildirilmiş ve serbest oksijen radikali oluşumu için ksantin oksidaz enzimi aracılı mekanizmanın önemli olmadığı ileri sürülmüştür. Ayrıca bu araştırmacılar allopürinolun iskemik kalp üzerinde koruyucu etkiye sahip olmadığını bildirmişlerdir. Buna karşın pek çok araştırmacı iskemi ve iskemi-reperfüzyon durumlarında allopürinolun kardiyak fonksiyonlar üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu göstermişlerdir (7,9,13). Bu bulgular üzerine çalışmalar allopürinolun ksantin oksidaz inhibisyonundan farklı bir etkisinin olup olmadığını araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır. Çalışmalarda allopürinolun bir süperoksit temizleyicisi olduğu, ferröz demirden ferrik sitokrom c'ye elektron transportunu kolaylaştırarak  $O_2^-$  oluşumunu engellediği gösterilmiştir (15). Ancak



Terada ve ark. (18) izole tavşan kalbi preparatlarında allopürinolonun  $O_2^-$  ve  $H_2O_2$  konsantrasyonlarını önemli oranda değiştirmedeğini saptamışlardır.

Diğer taraftan Jarasch ve çalışma arkadaşları (10) immunohisto-kimyasal teknikler ile insanda ksantin oksidazın esas olarak kapiller endotel hücrelerinde lokalize olduğunu göstermişlerdir. Krenitsky ve ark. (11) elektron akseptörü olarak ferrisiyanid kullanarak insan kalbinde ksantin oksidaz enzimi aktivitesini tespit etmişlerdir. 1990'lı yıllarda tavşan kalbinde ksantin dehidrogenaz ve ksantin oksidaz enzimlerinin aktivitelerinin varlığı uygun tayin yöntemleri ile gösterilmiştir (2,18,21). İzole tavşan kalbi ile yapılan çalışmalarda iskemi, iske-mi-reperfüzyon koşullarında süperoksitin intrasellüler kaynaklar aracılığı ile oluştuğu ve allopürinolonun kalbi koruyucu etkisinin ksantin oksidaz enzimi aktivitesi inhibisyonu yolu ile olduğu ileri sürülmüş-tür (13,18).

Serbest radikallerin kalp üzerindeki toksik etkilerinin lipid peroksidasyon ve protein hasarı ile gerçekleştiği bildirilmiştir (9,16). Membran fosfolipitleri ile  $Na^+-K^+$ ATPaz ve  $Ca^{++}$ ATP'az gibi proteinlerin oksidasyonu hücrenin iyonlara karşı permeabilitesini değiştirmekte ve kanalların aktivitelerini bozabilmektedir (16).

Deneylerimizde kontrol grubu hayvanlarda hiperbarik ortamda 60. dakikadan itibaren bradikardi gözlenirken (Tablo I, Şekil 1), SOD + katalaz ve allopürinol uygulanan gruplarda (Tablo I, Şekil 3,4,6,7) kalp frekansında anlamlı değişiklik olmamıştır. Bu bulgular literatür verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, hiperbarik bradikardinin serbest oksijen radikalleri aracılığıyla geliştiğini gösterir niteliktedir. SOD ve katalaz enzimleri süperoksit ve hidrojen peroksiti detoksifiye ederek kalp hücrelerini oksidan stresden korumuşlardır. Allopürinol uygulanan grupta bradikardi oluşmaması, tavşan kalbinde ksantin dehidrogenaz ve ksantin oksidaz enzim aktivitelerinin mevcut oluşu bilgileriyle birlikte değerlendirildiğinde, hiperbarik bradikardi patogenezinde role sahip olan serbest oksijen radikallerinin primer kaynağının ksantin-ksantin oksidaz sistemi olabileceğinin bir göstergesi sayılabilir.

Çalışmada kontrol grubunda  $K^+$  ve  $Zn^{++}$  serum düzeylerinde artış olurken deney gruplarında anlamlı değişiklikler gözlenmemiştir. (Tablo II). Bu sonuçlar hiperbarik ortamda serbest oksijen radikallerinin kalp hücrelerinde membran permeabilitesi artışına neden ola-

bileceğini ayrıca  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPaz}$  ve  $\text{Ca}^{++}\text{ATPaz}$  gibi taşıyıcı proteinleri etkileyerek hücre içi ve dışı iyon dengesini bozabileceklerini göstermektedir. Özellikle pacemaker hücrelerdeki membran permeabilitesi artışı ise  $\text{K}^+$ 'a karşı membran geçirgenliğini artırarak uyarılabilirliğini azaltıp bradikardi oluşumuna yol açabilecektir.

Bununla beraber, araştırmada kalp kası intrasellüler antioksidan enzim aktiviteleri, lipid peroksidasyon ürünleri ve çeşitli proteaz inhibitörleri düzeylerinin belirlenmemiş olması daha detaylı bir yorum yapılmasını engellemektedir. Değişik türlerde, değişen gaz bileşimleri ve basınç ortamlarında yapılacak, organizmadaki serbest oksijen radikali kaynaklarını tek tek irdeleyebilecek, tüm ekstrasellüler ve intrasellüler antioksidan savunma sistemlerini sınavabilecek çok kapsamlı, aşamalı bir çalışma hiperbarik bradikardi patogenezinde serbest radikallerin etki yerlerini ve tam mekanizmayı açıkça ortaya çıkarabilecektir.

## ÖZET

Yüksek basınca maruz kalan insan ve hayvanlarda gözlenen değişikliklerden birisi kalp frekansında azalmadır ve «hiperbarik bradikardi» olarak isimlendirilmiştir. Hiperbarik bradikardinin patogenezinde etkin faktörler olarak spesifik refleks mekanizmalar, progresif hipoksi ve hiperkapni ileri sürülmüş ancak vagal aktivite artışının önemli olmadığı, refleks mekanizmanın majör bir rol oynamadığı gösterilmiştir. Hiperbarik ortamda eritrosit SOD aktivitesinde azalma, lipid peroksidasyon ürünlerinde artma ve çeşitli membran fosfolipid miktarları ile bradikardik cevap arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada SOD + katalaz ve allopürinol ön uygulaması hiperbarik bradikardi oluşumunu önlemiştir. Bu bulgular hiperbarik bradikardinin patogenezinde serbest oksijen radikallerinin rolü olduğunu ve serbest oksijen radikallerinin primer kaynağının ksantin oksidaz aktivitesindeki artışa bağlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler : Allopürinol, Antioksidanlar, Atmosferik basınç, Bradikardi, Dalma, Hiperbarik oksijenasyon, Katalaz, Süperoksit dismutaz, Ksantin oksidaz.

**SUMARY****Role of the Free Oxygen Radicals  
on the Occurance of Hyperbaric Bradycardia.**

One of the changes that observed in human and animals who are exposed to high pressure is the decrease of the heart rate and is called as «hyperbaric bradycardia». Specific reflex mechanisms, progressive hypoxia and hypercapnia have been claimed to be efficient factors on the pathogenesis of hyperbaric bradycardia but it has been proved that the increase of vagal activity is of no importance and reflex mechanisms haven't played a major role. In hyperbaric environment, a decrease in erythrocyte SOD activity, an increase in lipid peroxidation products, and an existence of correlation between various-membran phospholipid amounts and bradycardic response have been established. In this study the preadministration of SOD + Catalase and allopurinol prevented occurrence of hyperbaric bradycardia. These findings have shown that free oxygen radicals have a role in the pathogenesis of hyperbaric bradycardia and the primer source of free oxygen radicals might be due to the increase in xanthine oxidase activity.

Key words : allopurinol, antioxidants, atmospheric pressure, bradycardia, catalase, diving, hyperbaric oxygenation, superoxide dismutase, xanthine oxidase.

**KAYNAKLAR**

1. Butler PJ Stephenson R : Chemoreceptor control of heart rate and behaviour during diving in the tufted ducks. *J Physiol* 397 : 63-80, 1988.
2. De Jong JW Van Der Meer P Huizer T Serruys PW Bos E Roelendt JR : Does xanthine oxidase cause damage during myocardial ischemia? *Bratisl Lek Listy* 92 (1) : 41-47, 1991.
3. Doubt TJ Hogan PM : Effects of hydrostatic pressure on conduction and excitability in rabbit atria. *J Appl Physiol :Respirat Environ Exercise Physiol* 45 (1) : 24-32, 1978.
4. Downey JM Miura T Eddy LJ Chambers DE Mellert T Hearse DY Yellon DM : Xanthine oxidase is not a source of free radicals in the ischemic rabbit heart *J Mol Cell Cardiol* 19 : 1053-1060, 1987.

5. Feigl E Folkow B : Cardiovascular responses in «diving» and during brain stimulation in ducks. *Acta Physiol Scand* 57 : 99-110, 1963.
6. Gennser M Karpe F Örnhagen H CH : Effects of hyperbaric pressure and temperature on atria from ectotherm animals. *Comp Biochem Physiol* 95A (2) : 219-228, 1990.
7. Godin DV Bhimji S : Effects of allopurinol on myocardial ischemic injury by coronary artery ligation and reperfusion. *Biochem Pharmacol* 36 (13) : 2101-2107, 1987.
8. Granger DN Höllwarth ME Parks DA : Ischemia-reperfusion injury : Role of oxygen-derived free radicals. *Acta Physiol Scand Suppl* 548 : 47-63, 1986.
9. Hearse DJ Manning AS Downey JM Yellon DM : Xanthine oxidase : A critical mediator of myocardial injury during ischemia and reperfusion? *Acta Physiol Scand Suppl* 548 : 65-78, 1986.
10. Jarasch ED Bruder G Heid HW : Significance of xanthine oxidase in capillary endothelial cells. *Acta Physiol Scand Suppl* 548 : 39-46, 1986.
11. Krenitsky TA Tuttle JV Cattau EL Wang P : A comparison of the distribution and electron acceptor specificities of xanthine oxidase and aldehyde oxidase. *Comp Biochem Physiol* 49B : 687-703, 1974.
12. Maestro RF : An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl* 492 : 153-168, 1980.
13. Myers CL Weiss SJ Kirsh MM Shepard BM Shlafer M : Effects of supplementing hypothermic crystalloid cardioplegic solution with catalase, superoxide dismutase, allopurinol or deferoxamine on functional recovery of globally ischemic and reperfused isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 91 : 281-289, 1986.
14. Paciorek JA : Human erythrocyte superoxide dismutase activity during deep diving. *Eur J Appl Physiol* 54 : 163-171, 1985.
15. Peterson DA Kelly B Gerrard JM : Allopurinol can act as electron transfer agent. Is this relevant during reperfusion injury? *Biochem Biophys Res Commun* 137 (1) : 76-79, 1986.
16. Schimke I Schimke E Papies B Moritz V : Importance of the antioxidative potential for free radical induced heart damage. *Biomed Biochem Acta* 46 (8/9) : 576-579, 1987.
17. Strome SB Kerem D Elsner R : Diving bradycardia during rest and exercise and its relation to physical fitness. *J Appl Physiol* 28 (5) : 614-621, 1970.
18. Terada LS Rubinstein JD Lesnefsky EJ Horwitz DL Leff JA Repine EJ : Existence and participation of xanthine oxidase in reperfusion injury of ischemic rabbit myocardium. *Am J Physiol* 260 (Heart Circ. Physiol. 29) : H805-H810, 1991.

19. Thorsen E Segadal K Myrseth E Pasche A Gulsvik A : Pulmonary mechanical function and diffusion capacity after deep saturation dives. *Br J Ind Med* 47 : 242-247, 1990.
20. Tipton M : The effect of clothing on «diving bradycardia» in man during submersion in cold water. *Eur J Appl Physiol* 59 : 360-364, 1989.
21. Wajner M Harkness RA : Distribution of xanthine dehydrogenase and xanthine oxidase activities in human and rabbit tissues. *Biochim Biophys Acta* 991 : 79-84, 1989.
22. Wilson JM Kligfield PD Adams GM Harvey C Schaefer KE : Human ECG changes during prolonged hyperbaric exposures breathing N<sub>2</sub>-O<sub>2</sub> mixtures. *J Appl Physiol : Respirat Environ Exercise Physiol* 42 (4) : 614-623, 1977.
23. Yavuzer S : Yüksek hava basıncının EKG üzerine etkisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 25 (3) : 339-348, 1972.
24. Yavuzer S : Hiperoksijenasyon ve serum proteaz inhibitörleri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından Sayı* : 369, A.Ü. Tıp Fakültesi Matbaası, Ankara, 1978.
25. Yavuzer S Nalçacı E Akbay C Yardımcı S Ocakçioğlu B Baştuğ M Yavuzer Ş : «Oksidan stres ve akciğerler». *Solunum* 14 : 181-189, 1991.

## TÜRKİYE GENELİNDE ABO KAN GRUPLARI VE Rh FAKTÖRÜNÜN DAĞILIMI

Ahmet Ergün\*

Serdar Yardımcı\*

Günümüzde; bireylerin tek tek kan gruplarının bilinmesinin ve toplumdaki kan grubu dağılım oranlarının tesbit edilmesinin pek çok yönden faydalı olduğu anlaşılmıştır (3,9,11,13,14,15,16). Herşeyden önce ciddi kan kaybına sebep olan kazalarda, zaman kaybetmeden yapılan kan nakli hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu nedenle de, ABO ve Rh kan gruplarının önceden tesbiti büyük bir önem taşımaktadır (9). Ayrıca kan gruplarının bölgesel ve toplum genelindeki dağılım oranlarının bilinmesi, kan bankalarının ihtiyaçlarını belirleyip eksiklerini tamamlamalarında yol gösterici olmaktadır. Adli tıpta ve babalık tayinlerinde yine kan gruplarının bilinmesine ihtiyaç duyulmaktadır (3,11,15). Geniş kapsamlı genetik ve antropometrik çalışmalarda da, kan grubu tayinleri yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (3,13,14,16).

Günümüzde, eritrositler dışındaki çeşitli doku hücrelerinde kan grubu antijenlerinin tesbitine gereksinim duyulmaktadır. Örneğin : Kalın barsak kanseri gibi bazı malign tümörlerde, hücrelerin genetik yapısında değişiklikler olduğu ve bu tümör hücreleri üzerinde kan grubu antijenlerinin ortaya çıktığı anlaşılmıştır (6,7,8). Tümör dokularının, ABO kan grubu antijenlerini taşıyıp taşımadığının tesbiti; bazı epitelial kökenli tümörlerin sınıflandırılmasında yararlı bir yöntem olarak kullanılmaktadır (6,7).

Toplum sağlığını tehdit eden bazı hastalıklar belirli kan gruplarında daha sık görülmektedir (2,5,9). Örneğin : Peptik ülser, O kan grubundaki bireylerde (9); mide, tükrük bezi, pankreas, mesane kanseri (5,9) ile pernisiyöz anemi ve diyabet (9) ise A kan grubundaki kişilerde daha fazla tesbit edilmektedir.

---

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziyojji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Geliş Tarihi : 29 Ocak 1993

Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

Yukarıda kısaca değinilen nedenlerden dolayı bütün dünya ülkelerinde, kan ve dokularda kan grubu antijenlerinin tayini yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Türkiye genelinde de kan grubu dağılım oranlarının hassas bir şekilde ortaya konmasına büyük bir ihtiyaç vardır.

Ülkemizde kan grupları dağılımı ile ilgili çalışmaların birçoğu, Türkiye genelinden ziyade belirli bölgelerde yoğunlaşan lokal taramaları kapsamaktadır (3,4,13,15). Bu çalışmada; Türkiye genelinde ABO kan grupları ve Rh faktörünün dağılım oranlarının tesbiti ile bu sonuçların, daha önce yurdumuzda ve diğer ülkelerde yapılmış olan çalışmalara ait verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmada, Türkiye genelini temsil edecek şekilde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, Yüksek İhtisas ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri ile Kızılay Kan Bankalarının Ocak 1989 - Temmuz 1991 tarihleri arasında kapsayan donör kayıtları ele alınıp incelenmiştir. Bu kayıtlardan elde edilen veriler ile ABO kan grupları ve Rh faktörünün dağılımları ayrı ayrı hesaplanmıştır.

## BULGULAR

Bu çalışmada toplam 288.469 bireyin donör kayıtları incelendi. Kayıtların alındığı merkezlere göre ayrı ayrı ve genel toplamdan kan gruplarının yüzde dağılım oranları tesbit edildi. Tablo I'de ABO kan grupları ve Rh faktörünün yüzde dağılım oranları, toplam birey sayısı (n) ve kayıtların alındığı merkezler sırayla gözden geçirildi. Bu tabloda görüldüğü gibi Türkiye genelinde kan gruplarının yüzde dağılım oranları aşağıdaki şekilde belirlendi. A grubu; % 44.62, B grubu; % 15.45, AB grubu; % 7.69, 0 grubu ise; % 32.24 oranlarında saptandı. Rh (+) kişilerin oranı : % 88.13, Rh (—) kişilerin oranı ise % 11.87 olarak hesaplandı. Tablo II'de, Türkiye'de değişik yıllara ve yazarlara ait ABO kan grupları ve Rh faktörünün yüzdeleri karşılaştırmalı olarak verildi. Tablo III'de ise Türkiye ve diğer ülkelere ait kan grupları dağılım oranları birarada değerlendirildi.

Tablo I : Merkezlere Göre ABO Kan Grupları ve Rh Faktörünün Dağılımı, Toplam Birey Sayısı (n) ve Ölçüm Yapılan Merkezler.

Rh	A		B		AB		O		Rh	
	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Ibn-i Sina H n=91564	33061	2885	16697	1332	5338	2127	25805	4319	80901	10663
%	39.14		19.69		8.15		32.89		11.65	
Kızılay n=135603	57718	5737	17703	1110	8938	955	38809	4633	123168	12435
%	43.89		14.62		7.69		33.77		9.17	
Hacettepe n=39356	15645	3901	3217	1209	2048	817	9788	2733	30696	8660
%	49.66		11.24		7.27		31.80		22.01	
Yüksek İhtisas H n=21946	8681	1095	2926	377	1739	221	6122	785	19468	2478
%	44.55		15.05		8.93		31.47		11.30	
GENEL TOPLAM:	115105	13618	40543	4028	18063	4120	80522	12470	254233	34236
	128723		44571		22183		92992		288469	
%	44.62		15.45		7.69		32.24		88.13 11.87	

Tablo II : Türkiyede Değişik Yıllara ve Yazarlara Ait ABO Kan Grupları ve Rh Faktörünün Yüzde Dağılım Oranları (4,11).

	n	Payzın 1965	Büyükyükse 1969	Ergün, Yardımcı 1992
		31186	201317	288469
A	%	44.34	43.31	44.62
B	%	15.21	16.12	15.45
AB	%	7.18	7.54	7.69
O	%	32.79	33.01	32.24
Rh (—)	%	—	10.38	11.87



Tablo III : Türkiye, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti ve Kıtalar Göre Çeşitli Ülkelerde ABO Kan Gruplarının Yüzde Dağılım Oranları (3,13).

ÜLKELER	KAN GRUPLARI			
	O	A	B	AB
Türkiye	32.24	44.62	15.45	7.69
K Kıbrıs Türk C	31.9	46.7	9.1	5.9
<b>AVRUPA</b>				
Belçika	46.7	41.9	8.3	3.1
İtalya	45.6	40.5	10.6	3.3
Almanya	36.5	42.5	14.5	6.5
Rusya	30.5	36.4	23.6	9.5
Macaristan	31.0	38.0	18.8	12.2
İngiltere	44.7	41.7	8.6	3.0
<b>ASYA</b>				
İran	41.4	28.4	23.6	6.6
Hindistan	33.7	24.6	32.5	9.2
Çin	34.2	30.8	27.7	7.3
Japonya	30.1	38.4	21.9	9.7
Filipinler	48.5	33.4	14.1	4.0
<b>AFRIKA</b>				
Mısır	27.3	38.4	25.5	8.8
Güney Afrika	45.8	39.6	11.9	2.7
<b>AMERİKA</b>				
Ame. Yerlileri	69.1	30.6	0.2	0.0
Beyazlar	53.8	28.2	16.5	1.5
Zenciler	44.2	30.3	21.8	3.7
Arjantin	45.6	39.4	10.4	4.6
<b>AVUSTURALYA</b>				
Yerliler	50.3	31.7	6.4	1.6
Beyazlar	44.6	43.6	9.1	2.7

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Bireyler arasında, kan grubu farklılıklarının olduğunu ilk kez 1900 yılında Karl Landsteiner ortaya atmıştır. Landsteiner; A, B ve 0 olmak üzere 3 farklı kan grubunun bulunduğunu bildirmiştir. 1902 yılında onun öğrencisi olan von Decastello ve Sturli tarafından AB grubu da keşfedilmiştir. 1941 yılında ise Wiener, Landsteiner ve Levine tarafından Rh (D) antijeni ve antikoru da bulunmuştur (16). Daha sonra eritrositler üzerinde (Mm, Ss, Lu<sup>a</sup>, Lu<sup>b</sup>, Kk, Le<sup>a</sup>, Le<sup>b</sup>, Ii, Do<sup>a</sup> gibi) bir çok farklı antijenin varlığı keşfedilmiştir. Ancak, antijenik özellikleri en kuvvetli olanlar ABO ve Rh kan grubu sistemleridir. Bu nedenle de günümüzde, tüm dünyada bu kan grubu sistemleri yaygın olarak kullanılmakta ve rutin olarak herkeste ölçümleri yapılmaktadır (1,8,9,10, 12).

İç ve dış göçlerin görülmediği kapalı toplumlarda kan gruplarının dağılımı da o bölgeye ait özelliklerini muhafaza etmektedir. Buna karşın göçlerden etkilenmiş kesimlerde ABO kan grupları ve Rh faktöründeki bölgesel farklılıklar büyük oranda ortadan kalkmaktadır (3, 13). Ankara, yurdun her yerinden büyük iç göçlere maruz kalmış bir ilimizdir. Bu nedenle de kan gruplarının dağılımı açısından Türkiye genelini yansıtaacağı kabul edilebilir. Bu çalışmada Türkiye'yi temsilen Ankara'daki üç büyük hastane (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi, Yüksek İhtisas Hastanesi) ve Kızılay Kan Bankasına ait donör verileri incelenerek kan grupları dağılım oranları tesbit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre Türkiye genelinde A kan grubu : % 44.62, O kan grubu : % 32.24, B kan grubu : % 15.45, AB kan grubu ise % 7.69 olarak bulunmuştur. Buna göre A kan grubunun en yüksek oranda, AB kan grubunun ise en düşük oranda olduğu anlaşılmaktadır. Rh (—) birey oranı da % 11.87 olarak bulunmuştur. Türkiye'de, önceki yıllarda yapılan ABO kan grupları ve Rh faktörü dağılım oranlarını gösteren Tablo II incelendiğinde bu çalışmadaki bulgularla Payzın ve Büyükyüksel'in bulgularının benzer olduğu görülmektedir (1,2,3). Değişik merkezlerin ABO kan grupları ve Rh faktörü oranlarını toplu olarak gösteren Tablo I incelendiğinde birbirinden farklı yüzde değerleri ile karşılaşılmaktadır. Örneğin : Hacettepe Hastanesi Kan Bankası kayıtlarına göre A kan grubu (% 49.66) ve Rh (—) kan grubu (% 22.01) değerleri ile Türkiye ortalamasından büyük farklılıklar gösterirken İbn-i Sina Hastanesi'nde B kan grubu (% 19.69) değeri ile yine Türkiye ortalamasından yüksek bulunmuştur. Kızılay ve Yüksek İhtisas Hastanesine ait kan grupları yüzde oranlarının ise Türkiye ortalamasına yakın oldukları saptanmıştır.

Türkiye'deki kan grubu dağılım oranları, Avrupa ve Kafkasya'daki kan grubu dağılım oranlarına benzemektedir. Türkiye ve Avrupa'nın aksine dünya genelinde en sık görülen kan grubu O'dur. Örneğin : Amerikalı beyazlarda O grubunun oranı % 53.80'dir. Bir Kuzey Afrika ülkesi olan Mısır da ise O grubunun oranı % 27.30'dur. Amerikalı yerlilerde AB grubu % 0'a yakın bir değerde, B grubu ise % 0.2 gibi çok düşük bir oranda tesbit edilmiştir (3,13) (Tablo III). Bu sonuçlardan anlaşıldığı gibi kan grubu dağılımları ırklara, toplumların göçlere maruz kalma durumlarına göre değişiklikler gösterebilmektedir. Yapılan bu çalışmada, 288.469 bireyin kan grubu sonuçları incelenerek Türki-

ye genelindeki kan grubu yüzde dağılım oranları hesaplanmış, Türk toplumu ile diğer ülke toplumları arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir.

### ÖZET

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Yüksek İhtisas Hastanesi ve Kızılay Kan Bankalarının kayıtları incelenerek yapıldı. Ocak 1989 - Temmuz 1991 tarihleri arasına ait toplam 288.469 adet donör kaydından ABO kan grupları ve Rh faktörünün oranları hesaplandı.

Oranlar :

Kan Grupları	n	%
A	128.723	44.62
B	44.571	15.45
AB	22.183	7.69
O	92.992	32.24
Rh (—)	34.236	11.87

şeklinde bulundu. Sonuçlar Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmaların bulgularıyla ve diğer ülkelerin kan grubu dağılım oranlarıyla karşılaştırıldı.

Anahtar Kelimeler : Kan grupları, ABO grupları, Rh faktörü.

### SUMMARY

#### «Distribution of ABO Blood Groups and Rh Factor in Türkiye»

In this study, the blood groups' records of A.U. Medical Faculty Ibn-i Sina Hospital, Hacettepe Hospital, Yüksek İhtisas Hospital and Kızılay Blood Centers were examined. Per cent values of ABO blood groups and Rh factor were calculated from total 288.469 donor records between January - 1989 and July - 1991. Per cent values :

Blood Groups	n	%
A	128.723	44.62
B	44.571	15.45
AB	22.183	7.69
O	92.992	32.24
Rh (—)	34.236	11.87

Results were compared with findings of various Turkish researchers and other countries per cent values.

Key Words : Blood groups, ABO groups, Rh factors.

### KAYNAKLAR

1. Bilgehan H : Genel Mikrobiyoloji ve Bağışıklık Bilmi. Bilgehan Basımevi, İzmir 273, 1984.
2. Brooks AMV Gillies WE : Blood groups as genetic markers in glaucoma. Br. J. Ophthalmol. 72 : 270, 1988.
3. Budak T Yavuzer S : Diyarbakır ve çevresinde ABO kan grupları ve Rh faktörü dağılımı A.Ü. Tıp Mec. 25 : 198, 1972.
4. Büyükyüksel C : Türkiye'de kan grupları dağılımı Türkiye Kızılay Derneği Genel Merkezi Sağlık Yayınları, 1969.
5. Danielli L Beyar H Marcus ZH : Relationship of blood groups and bladder cancer. Urology 30 : 458, 1987.
6. Denk H Tappeiner G Holzner JH : Blood group substances (BG) as carcino-fetal antigens in carcinomas of the distal colon. Eur. J. Cancer 10 : 487, 1974.
7. Itzkowitz SH Yuan M Ferrell LD Palekar A Kim YS : Cancer-associated alterations of blood antigen expression in human colorectal polyps. Cancer Res. 46 : 5976, 1986.
8. Lloyd KO : Blood group antigens as markers for normal differentiation and malignant change in human tissues. Am. J. Clin. Pathol. 87 : 129, 1987.
9. Marcus DM : The ABO and Lewis blood-group system. N. Eng. J. Med. 280 : 994, 1969.
10. Thomson MMB (Çeviren : Yenen OS) : Kan Transfüzyonu. Nobel Tıp Kitabevi 42, 1986.
11. Payzın S Özsan K Ekmen H Fişek N : Sağlık Hizmetlerinde Mikrobiyoloji. A.Ü. Yayınları : 407, 1965.
12. Race RR : Blood groups in man. Blackwall Scientific Publications : 13, 1975.
13. Saatçioğlu A : ABO genler yönünden Türkiye'nin yeri ve bu ülkedeki genetik çeşitlilik üzerine biyometrik inceleme. A.Ü. DTCF Yayınları. 282, 1978.
14. Şentuna C : Rh gen frekansları yönünden Türkiye'nin yeri. A.Ü. DTCF Dergisi 30 : 153, 1982.
15. Tanalp R : Distribution of ABO system and Rh factor in Turkish population. Ankara Üniversitesi Yıllığı, Cilt 9, 1970.
16. Watkins WM : Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis, and P blood group systems. Adv. Human. Genet. 10 : 1, 1980.



## İNFLAMATUAR ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI

Ergun Salman\*

İlhan Mavioğlu\*\*

Orhan Veli Doğan\*\*

Mete Hidirođlu\*\*

Ertan Yücel\*\*\*

Rüptüre olmamış abdominal aorta anevrizmalarının cerrahi tedavisi düşük morbidite ve mortaliteye sahiptir. Bu olgularda ender olarak beklenmeyen teknik zorluklar yaratan ve cerrahi riski artıran problemlerle karşılaşılabilir. Bu problemlere sebep olan bir patolojik antite de inflamatuvar abdominal aorta anevrizmasıdır (İAAA). İAAA'ları abdominal aorta anevrizmalarının % 5-10 unu kapsarlar, sıklıkla erkeklerde görülürler (2,3,4,5,7,8,9,10). Klinik olarak anevrizma, rüptür bulguları olmadan, şiddetli karın ağrısı ile karşımıza çıkar. Patolojik olarak aorta duvarının belirgin kalınlaşması, beyaz görünümü ve yoğun perianevrizmal fibrozis ile karakterizedir, bu fibröz reaksiyon çeşitli anatomik yapıları sararak tüm yönlerde yayılır. Özellikle duodenum, vena kava inferior ve sol renal ven anevrizmaya sıkıca yapışmıştır (2,4,7,8,9). İAAA'ları bilateral üreter obstrüksiyonuna da yol açabilmektedir (1,2,9,11).

Birçok vakada tanı, akut abdomen veya rüptüre abdominal aorta anevrizması düşünülerek hasta ameliyata alındığında ameliyat sırasında konmaktadır (7,9,10). İAAA'larının gros görünümü kolayca farkedilir. Anevrizma yoğun, parlak beyaz fibröz bir doku ile kaplanmıştır ve sıklıkla çevredeki retroperitoneal dokular, duodenumun dördüncü bölümü, üreterler, sigmoid kolon ve çevredeki venler fibrozisten etkilenmiştir (1,2,4,5,7,8,9,10,11).

Son yıllarda abdominal komputerte tomografi ile preoperatif dönemde tanı konulabileceği belirtilmektedir (1,6,8,11).

Bu Çalışma S.S.K. Ankara Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi Kliniğinde yapılmıştır.

\* S.S.K. Ankara Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi Kliniđi Uzmanı

\*\* S.S.K. Ankara Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi Kliniđi Asistanı

\*\*\* S.S.K. Ankara Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi Klinik Şefi, Doç. Dr.

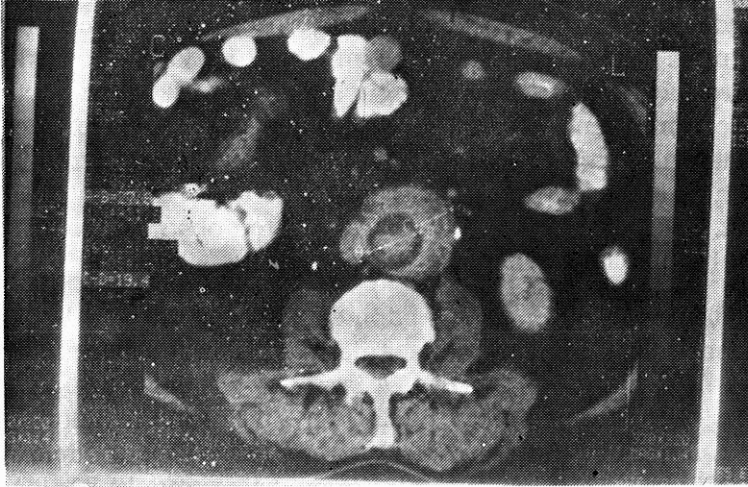
Geliş Tarihi : 24 Kasım 1992

Kabul Tarihi : 28 Mayıs 1993

Ameliyat sırasında İAAA'sı saptandığında duodenumu ve venöz yapıları zedelemekten kaçınmak için cerrahi yaklaşımda belli modifikasyonların yapılması gerekmektedir (2,3,4,7,8,9). Birçok hasta greft interpozisyonu ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. İAAA'larında rüptür atherosklerotik abdominal aorta anevrizmalarına göre daha nadirdir (2,8,9).

### VAKA TAKDİMİ

KS 63 yaşında erkek hasta şiddetli karın ağrısı yakınması ile kliniğimize başvurdu. Fizik incelemede vital bulguları normal sınırlarda bulunan hastanın karın muayenesinde sert, pulzatil olmayan bir kitle saptandı. Hastanın diğer sistemlerinin fizik incelemesinde anormal bir bulgu yoktu. Laboratuvar bulguları da normal sınırlarda idi. Acil olarak çekirtilen torakal ve abdominal komputere tomografi sonucu infrarenal yerleşimli dissekan aorta anevrizması şeklinde geldi (Şekil 1).



Şekil : 1 : İnflamatuvar anevrizmanın CT görünümü. Geniş perianevrizmal fibrozis beyaz olarak, mural trombus siyah olarak görülmekte.

Şiddetli karın ağrısı nedeniyle hasta acil olarak ameliyata alındı. Median laparotomi ile karına girildi. Retroperitoneal bölge yaygın fibrozis nedeniyle güçlükle ve kısmen disseke edilebildi. İnfrarenal yerleşimli 7 x 8 cm. boyutlarındaki anevrizma parlak beyaz renkli sert fibrozis dokusu ile kaplıydı, duodenumun distal bölümü ve çevre dokular sıkı şekilde anevrizmaya yapışıktdı. Anevrizma her iki iliak arteri de

içine alıyordu. Anevrizmanın yoğun invaziv fibrozis nedeniyle serbestleştirilemeyeceği anlaşıldı. Aorta infrarenal seviyeden klemlendi. Her iki eksternal iliak arter bağlandı. Anevrizma sol lateral duvarından açılarak 18 x 9 mm.'lik dakron bifurkasyon grefti aorto-bifemoral pozisyonda implante edildi. Proksimal anastomoz renal arterler distalinde aortaya uç-uca distal anastomozlar her iki femoral artere uçyan yapıldı. Ameliyat sırasında dokuz ünite kan kullanıldı. Postoperatif izleminde sorunu olmayan hasta sekizinci gün taburcu edildi. Bir ay sonra yapılan kontrolünde herhangi bir yakınması yoktu.

### TARTIŞMA

Ciddi karın ağrısı olan, rüptür bulguları olmayan anevrizmalı hastalarda ilk olarak İAAA akla gelmelidir. Bu hastaların büyük bir kısmının ağrı dışında başka bir yakınması yoktur (3,9). İAAA larının % 50 sinde sedimantasyonun yüksek olduğu bildirilmektedir (2,9). Bizim olgumuzda sedimantasyon normal sınırlarda bulunmuştur.

Ultrasonografi ve komputere tomografi (CT) İAAA tanısını koymada en güvenilir yöntemlerdir (2,3,8,10,11). CT ile abdominal aorta anevrizmalarında aortanın çapı, anevrizma içerisindeki trombus miktarı ve lümen çapı ölçülebilmektedir (6,11). Çeşitli otörler basit anevrizmaların düzgün duvarlı, periferik kalsifikasyonlu olduğunu buna karşılık inflamatuvar anevrizmaların kalsifik aorta çevresinde değişen miktarlarda yumuşak doku ile çevrelendiğini belirtmektedirler (1,2,3,6,8,11). Anevrizma rüptürü de benzer periaortik dansite oluşturmaktadır. Ancak İAAA sındaki perianevrizmal fibrozis ile rüptüre anevrizmalardaki retroperitoneal hematoma veya taze kanın CT de farklı kontrastlar verdiği bu nedenle İAAA olgularının tanısının preoperatif CT ile konulabileceği bildirilmektedir (6,8,11). Fiorani ve arkadaşları İAAA larında yaptıkları bir çalışmada intravenöz kontrast madde verilerek çekilen CT lerde aortanın dört katmandan oluşan tipik görünümü I-Aortanın çevresinde kalın inflamatuvar doku 2 - Yer yer kalsifiye normal kalınlıkta aorta duvarı 3 - Normal miktarda intralümenal trombus 4 - Genişliği artmış lümen olarak yayınlamışlardır (4). Otörler aynı zamanda fibröz doku miktarının anevrizmanın ön kısmında daha fazla, sol arka-yan kısmında ise az olduğunu bildirmektedirler (4).

İAAA larının histopatolojik inceleme sonuçları adventisya tabakasının ve periadventisyal katmanların belirgin bir desmoplastik reaksiyon ve fibrozis ile kaplandığını, bu kronik inflamatuvar reaksiyo-



nun lenfositler ile plasma hücrelerinden oluştuğunu göstermiştir. Ayrıca abdominal aorta anevrizmalarının tersine media tabakasının belirgin olarak incelendiği ve adventisya tabakasının kalınlaştığı saptanmıştır (3,7,9).

Braxton ve arkadaşları İAAA olan bir hastada vena kava inferior tıkanıklığı ve buna bağlı olarak bilateral alt ekstremitte ödem rapor etmişlerdir (1). Birçok yazar İAAA larının büyük bir kısmında fibröz reaksiyonun duodenumu ve vena kava inferioru etkilediğini, duodenum ve vena kava inferiorun anevrizmaya yapıştığını, daha az sıklıkla daince bağırsak, sigmoid kolon, sol renal ven ve üreterlerin etkilendiğini bildirmektedir (2,3,4,5,7,8,9,10).

Ameliyat sırasında inflamatuvar anevrizmanın görünümü kolayca ayırtdılır. Anevrizma parlak beyaz, kalın bir dokuyla kaplanmış tır (7,9). Bu olgularda anevrizmanın çevre dokulardan disseke edilmesi gerekir, anevrizmanın disseksiyonu çevredeki dokulara özellikle de duodenuma zarar verebilir, çok ciddi komplikasyonlara, fazla miktarda kanamaya neden olabilir. Çevre dokuların intraoperatif zedelenme insidansının % 4,7 ile % 15 arasında değiştiği rapor edilmiştir (2,8,9). Pennell ve arkadaşları İAAA larında operatif mortaliteyi % 7,9 olarak bildirmektedirler. Bu ölümlerin % 30 u direkt olarak anevrizmaya yapışık abdominal organ zedelenmeleri nedeniyle olmuştur (7).

Çeşitli komplikasyonlar görülmesine rağmen transperitoneal yaklaşım İAAA larının onarımı için standart cerrahi girişim olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda Fiorani ve arkadaşları sol retroperitoneal yaklaşımın özellikle İAAA larının onarımı için avantajlı olduğunu rapor etmişlerdir, bu şekil anevrizmaya fibrozis ve inflamasyonun en az olduğu bölgeden yaklaşılarak anevrizmaya yapışmış organların zedelenmesinin önlendiği, ayrıca ekstraperitoneal yaklaşımla infrarenal seviyeden aortanın kolayca klempe edilebildiği bildirilmektedir (4). Bu yaklaşımın en belirgin dezavantajı sağ iliak arter ile sağ renal arterin yeterince kontrol altına alınmamasıdır. Fiorani ve arkadaşları ekstraperitoneal yaklaşımın yukarıda belirtilen dezavantajının genellikle fazla sorun yaratmadığını bildirmekle birlikte bu yaklaşıma tam alışık olmayan cerrahların transperitoneal yaklaşımı tercih etmelerini önermektedirler (4).

Etiolojisi bilinmemesine rağmen opere edilen İAAA vakalarının takibinde bizim olgumuzda olduğu gibi hastaların yakınmalarının kaybolduğu, yara iyileşmesinin normal olduğu ve suni greft ile ilgili bir sorunla karşılaşmadığı bildirilmektedir (2,4,9,11).

## ÖZET

İnflamatuvar abdominal aorta anevrizmaları nadir görülen patolojiler olup tüm abdominal aorta anevrizmalarının % 5-10 unu teşkil ederler. Başlangıç bulguları sıklıkla değişkendir. Şiddetli ağrı ile birlikte çevre anatomik yapılarda (bağırsak, üreter, vena kava inferior) obstrüksiyon görülebilir. Makalede 63 yaşında inflamatuvar abdominal aorta anevrizmalı bir olgu takdim edilerek literatür gözden geçirilmektedir.

Anahtar Kelimeler : İnflamatuvar anevrizma, İnflamatuvar abdominal aorta anevrizması.

## SUMMARY

### **Inflammatory Abdominal Aortic Aneurysm : A Case Report**

Inflammatory abdominal aortic aneurysms are uncommon disorders that represent 5-10 % of abdominal aortic aneurysms. Their presentation is often variable and may include pain and obstruction of adjacent anatomic structures (intestin, ureters, inferior vena cava). A 63 year-old man with inflammatory abdominal aortic aneurysm is presented and the literature about this subject is reviewed.

Key Words : Inflammatory aneurysm, Inflammatory abdominal aortic aneurysm.

## KAYNAKLAR

1. Braxton JH ve ark : Inflammatory abdominal aortic aneurysm masquerading as occlusion of the inferior vena cava, Vasc Surg 12 : 527, 1990.
2. Brigham RA Youkey J Salander JM : Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta, Vasc Surg 20 : 225, 1986.

3. Cullenward MJ ve ark : Inflammatory aortic aneurysm (periaortic fibrosis) : Radiologic imaging, *Radiology* 159 : 75, 1986.
4. Fiorani P ve ark : Extraperitoneal approach for repair of inflammatory abdominal aortic aneurysm, *Vasc Surg* 5 : 692, 1991.
5. Goldstone J Malone JM Moore WS Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta, *Surg* 83 : 425, 1978.
6. Pahira J Wein A Baker J : Bilateral complete ureteral obstruction secondary to an abdominal aortic aneurysm with perianeurysmal fibrosis : Diagnosis by computerized tomography, *Urol* 121 : 103, 1979.
7. Pennell RC Hollier LH Lie JT : Inflammatory abdominal aortic aneurysms : A thirty year review, *Vasc Surg* 2 : 859, 1985.
8. Ramirez AA ve ark : CAT scans of inflammatory aneurysms : A new technique for preoperative diagnosis, *Surg* 91 : 390, 1982.
9. Savarese RP Rosenfeld JC DeLaurentis DA : Inflammatory abdominal aortic aneurysm, *Surg Gynecol Obstet* 162 : 405, 1986.
10. Sterpetti AV Schultz RD Hunter WJ : Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta : Incidence, pathologic and etiologic considerations, *Vasc Surg* 9 : 643, 1989.
11. Walker DI ve ark : Inflammatory aneurysms of the abdominal aorta, *Br J Surg* 59 : 609, 1972.





