

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara



cilt: 47 • sayı: 3

1994

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

YAYIN KOMİSYONU
BAŞKANI

Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Sevgi Gözdaşoğlu

Prof. Dr. Işık Sayıl

Prof. Dr. İ. Haluk Gökçora

Prof. Dr. Nuri Kamel

Prof. Dr. Kürşat Altıntaş

Prof. Dr. Abdülkadir Dökmeci

Prof. Dr. Fikri İçli

Prof. Dr. Çetin Erol

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

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

YAZIŞMA ADRESİ :

A. Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı

Sihhiye - ANKARA

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASINDA YAZI YAYINLAYACAKLARIN DİKKATİNE

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

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

3 — Mecmua'da yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce Kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde bastırma 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 yilöz 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 yöntemi denemişse geniş surette verilmeli. Aksi halde sadece literatüre atıf yapmakla yetinmelidir.

METİN YAZIMI : ANKARA ÜNİVERSİTESİ 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 cümlele rakamla başlamaması tercih edilmelidir, zorunluk olan hallerde rakam nümerik değil, yazı ile yazılmalıdır (Örnek : 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel... yerine Bu araştırmacının materyeli 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşmaktadır veya Kırk sekiz hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel...). Genellikle 1 - 10 arasındaki rakamlar metin içinde de olsa yazı ile yazılmalıdır (Örnek : Bu seri içindeki hastalardan 4 ü... yerine Bu seri içindeki hastalarda dördü...). Ancak bu sayılar diğer bir rakamla karşılaştırılmalı olarak kullanılmışsa rakamla yazılabilir (Örnek : Bu yöntemle tedavi ettiğimiz 26 hastanın 7 si tam düzelmeye göstermiş olup...).

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

Her şekil altında açıklayıcı kısa bir lejand bulunmalıdır. Şekil numaraları Arabik olarak (1, 2, 3...) yazılmalı ve lejand aşağıdaki 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 kurşun kalemle yazılmalı, klişenin üstte gelecek yanı ÜST yazılarak işaretlenmelidir.

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

ANKARA TIP FAKÜLTESİ MECMUASI'nın sayfa eni 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 rakamı ile (I,II,III...) numaralanmalıdır. Tablo kapsamının kısa tarifi, açıklaması başlık olarak konulmalıdır. Başlığın noktalanması aşağıdaki örneğe göre yazılmalıdır :

Tablo IV : Kraciğer absesinde mortalite oranları

Araştırmaya ait bulgu ve sonuçların 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 batı dilinden (İngilizce, Fransızca, Almanca) birinde hazırlanmış bir özet makale sonuna gelecek şekilde yazılmalıdır. Makale başlığının tümü de aynı yabancı dile çevrilerek bu özet üstüne yazılmalıdır. Özet altına en az 3 adet Key Words konmalıdır.

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

Araştırma sonuçlarını sunan makalelerde tezlerdeki gibi gözden geçirilen tüm kaynakların verilmesi yerine en önemli, yeni ve çalışmayı doğrudan 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 noktalaması makale ve kitaplar için aşağıdaki örneğe uygun olmalıdır :

7. Fulton EF : Treatment of Bowen's disease with topical 5 - FU, Arch Derm 97 : 178, 1968.
8. Özer K, Kaya Z, Ayan B : Meigs sendromunda laparoskopinin değeri, A.Ü. Tıp Fak. Mec. 24 : 110, 1971.
9. Oberman A ve ark. : Natural history of coronary artery disease, Bull N Y Acad Med. 48 : 1109, 1972.
10. King EJ, Armstrong AR : A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. Canad Med Ass J 31 : 376, 1934 (Sherlock zikrediyor. Disease of the liver and biliary system. 3. bası, 1963 Blackwell Pub, Oxford, sayfa : 47).
11. Shehadi WH : Clinical radiology of the biliary tract, 2. bası, 1963, Mc Graw - Hill Co. N Y, sayfa : 41

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

DOĞRU, ANLAŞILABİLİR TIBBİ YAYINCILIK İÇİN ÖNERİLER

Yücel Anadolu*

Yücel Kanpolat**

Dünyamızda yaşayan canlılar içerisinde, deneyimlerini, bilgilerini ve düşüncelerini yaşadığı dönemin hemcinslerine ve hatta kendinden sonraki kuşaklara aktarabilen tek canlı türü insandır. İnsan; bilgi, görgü ve duygularını hemcinslerine aktarmada çeşitli sanat dallarından (resim, müzik, heykel) veya kültürel öğelerden (gelenek, adet, örf) yararlanmakta ise de insanın konuşma dışında, yaşadığı dönemin veya kendinden sonra gelecek kuşakların insanlarına en kolay ve en etkin ulaşabildiği iletişim aracı yazıdır. Bu nedenle geçmişte kütüphaneleri ve çevirmenleri iyi olan şehir devletleri genellikle insan yaşam kalitesinin en ileri olduğu kentler olagelmışlerdir (Babil, İskenderiye, Bağdat gibi). Matbaanın bulunmasından sonra Avrupa'nın kültür ve bilim alanındaki egemenliği bir tesadüften çok, yazı ve yayıncılığın ticari, sosyal, bilimsel yaşamda etkinliğinin kanıtıdır. Yanısıra, ülkemizin bir anlamda son 400 yılda geri kalmışlığının önemli sebeplerinden bir tanesi, matbaanın ülkemize batı toplumundan 400 yıl sonra girmesinden kaynaklanmaktadır. Sonuç olarak, günümüzde bilimin gelişmesini bilgi birikimine, bilgi birikimini de yazıya ve dolayısıyla yayıncılığa borçluyuz. Ülkemiz insanların ve aydınlarının, hatta bilim adamlarının yeterince okuduğunu söyleyemeyiz. Ancak, açık sözlülükle ifade etmeliyiz ki, özellikle bilim adamları olarak bizler, başkaları okusun, aydınlansın fikrinden ziyade, biz yazı yazmış olalım anlayışıyla yazı yazmaktayız. O zaman da, tıbbi yazı sayısı göreceli olarak çok olsa bile tıbbi okur sayısı o ölçüde artmamaktadır. Ülkemizde, son yıllarda bilimsel yayıncılıkta önemli atılımların varlığını inkar edemeyiz. Yayıncılıkta Türkiye'de kantite sorunu aşılmıştır. Ancak, görevimiz: kaliteli, anlaşılabilir, dolayısıyla da okunabilir

* A.Ü.T.F. Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı

**A.Ü.T.F. Nöroşirürji Anabilim Dalı

yayın yapmaktır. Yazı yazmak, insanların en önemli iletişim yolu olduğuna göre, bilimsel yazı yazan insanlar bu iletişimi sağlamak için öncelikle anlaşılabilir olmak zorundadırlar. Sorunu genel bilimsel yayıncılıktan tıp yayıncılığına indirgersek şu soruyu sorabiliriz.

Niçin doktorlar bu denli fazla yazıyorlar ve niçin yüzlerce kelimeli kağıt üzerine dökerek yayınlanması için ihtirasla çalışıyorlar?

Bilgi birikimi ve iletişim, uyarılığın en büyük zaferlerinden biridir ve paylaşılmalıdır. Buradaki itici güç ise; bir bibliyografya oluşturmak, ödüller kazanmak, akademik pozisyon elde etmek veya profesyonel tecrübeyi artırmak güdüsüdür. Günümüzde tıp mesleği çeşitli yönleriyle doktorlara bir bibliyografya kazandırmak için çeşitli yaptırımlara sahiptir. Akademik kariyer yapmak isteyen her bilim adamı bir yayın listesi ile bu akademik merdivenleri tırmanabilmektedir. Bilinmesi gereken, tıpta akademik ilerlemeyi şekillendiren faktörün araştırma bursları olduğudur. Burada, ince bir ilişki açığa çıkmaktadır. Çok yayını olanın burs kazanma şansı daha da artmakta ve kazanılan burslarla da daha çok çalışma ve yayın yapabilmek kolaylaşmaktadır. Bu nedenle de burslar kazanmak ve araştırma ve yaparak makaleler yayınlamak dürtüsü, daha iyi yazı yazmak için önemli bir faktör olmaktadır.

Araştırmacı, kendi gibi düşünen ve sadece kendi aralarında konuşan meslektaşları ile kendisini fildişi bir kuleye kapatıp, sadece makalelerinin yayınlanmasından başka arzusu bulunmayan bir kişi filozofisine sahip olmamalıdır.

Başarılı olmak için yazı yazması gerekenler iyi yazmayı öğreneceklerdir. Aksi takdirde başarılı olmazlar. Tıbbi makale yazımı veya bilimsel iletişim için bunun önemi herkes tarafından aynı derecede bilinmemektedir.

Yarışma daima vardır, ancak değişik özellikler gösterir.

İyi ve Kötü Yazım

Bir makalenin, iyi veya kötü yazılmış olduğuna nasıl karar veririz?

Bu konuda karar makalenin içeriğine bağlıdır. Eğer konunun uzmanı «iyi» diyorsa, o yazı iyidir. Fakat, burada bir soru aklımıza gelebilir; Neden biz bu kişiyi hakem olarak kabul etmek zorundayız? Bazen bu konuda seçim yapmak mümkün değildir. Örneğin; bir öğrenciye kompozisyondan düşük not veren bir öğretmen ile, bir makale-

leyi geri çeviren editör arasında kararlar açısından bir fark yoktur. Öğretmen ve editör, pozisyonlarından örtürü o konuda otorite olmuşlardır ve pozisyonlarına dayanarak standartları koyarlar. Tabii ki, bir başka öğretmen ya da editör aynı fikirde olmayabilir. Ya da öğrenci bir başka okulda daha iyi bir not alabilir, yazar sa; bir başka dergiye makalesini kabul ettirerek bir akseptans alabilir. Burada standartlardaki çelişkiyi sizlere sunmak istedik.

İçerik, Yazının Formu ve Yargılama

Genellikle, içerik ve yazım tekniği arasında bir ayırım yaparız. Söylemek istediğimizle, söyleme şeklimiz önemlidir. Bu iki konu birbirinden farklı şeylerdir.

Söylediğiniz şeyi nasıl geliştirebilirsiniz ve nasıl daha iyi bir forma (şekle) sokabilirsiniz? Bu iki soru «form» adını verdiğimiz yazım tekniği ile ilgilidir.

«Daha iyiyi bulma» dürtüsü sadece standartlara değil, bu standartlar için kullandığımız tekniklere de yansımaktadır.

Editör, yayınlanamayacak derecede kötü bir yazım tekniği ile yazılmış bir makaleyi, eğer önemli bir mesaj veriyorsa kabul edebilir. Bu makaleyi yayına uygun şekle nasıl sokarız? Tabii ki bu sorunun cevabı; yazar ile kooperasyon kurarak ve yazarın yazım tekniğini geliştirmesini sağlayarak olmalıdır. Bazı öneriler ve tavsiyelerde bulunmak pek yararlı olmayacaktır, ya da yazım tekniği ile ilgili bazı kitaplar okuması önerilse, bu durum yazarın işini kolaylaştırmayacaktır. Bu kitaplar gerçekten birçok tavsiye ve bilgi ile doludur ancak, pratik olarak yardımcı olmaktan uzaktırlar. Bu kitaplarda yazarın fazlalıkları atması, ağıdalı sözlerden kaçınması, uzun cümleler kullanmaması ve aktif bir dil kullanması önerilir. Ancak, ne yazık ki yazar hangi kelimenin gereksiz, hangi cümlelerin uzun ve hangi fiillerin çok kuvvetli olduğuna kendisi karar veremez.

Bir karşılaştırma yaparsak; bir kişiye otomobilini çok hızlı sürmemesi ya da çok fazla yemek yememesi gerektiğini öğütlerken elimizde referans değerler vardır. Bireye sadece kuralları öğretebiliriz. Ancak bu kuralların uygulaması söz konusu olduğunda kuralların hatırlanması değil, kurallarla ulaşılan yargılar önem kazanır. Yargılama ve sonuçlara varma yetisi öğretilemez, sadece tecrübelerle kazanılır. Yazım stilini geliştirmek isteyen bir yazarın, yazım kurallarını öğrenerek bunlarla bir yargıya varması gereklidir. İyi bir yazıyı ta-

nımayı ve bunun kötü bir teknikle yazılmış yazıdan ayırdetmesini öğrenmelidir. Bu şekilde, kötü yazıya karşı duyarlılık kazanılır.

Kötü yazıda uyarı sinyali, yazarın ne söylemek istediğinin anlaşılmasındır. Yazıyı okudukça yanlışlığa düşmeye başlarsınız. Okuduğunuz her kelimenin anlamını bilerseniz bile, verilmek istenen fikri alamazsınız veya ancak birkaç kez okumakla sonuca ulaşırsınız.

Yazı yazmak bir beceridir, golf oynamaya benzer. Bazı insanlar doğal olarak iyidirler, bazıları ise, değil! Fakat herkes bunu pratikle geliştirebilir. Ancak, bir şartla: bu konuda uzmanlaşmış bir rehber öncülüğünde! Golfte, objektif bir kriterimiz vardır: Skor! Skor aynı zamanda gelişmenin bir belirtisidir. Daha önce de belirtildiği gibi yazımda objektif bir ölçüt yoktur. Yazar bazı minor hatalara karşı duyarlanmıştır. Bu hatalar, yazarda aynen taze bir güneş yanığına kum sürülmüşçesine akut bir rahatsızlık hissi uyandırırılar.

Yazmaya Başlayış

Yazım Şekilleri

Çok çeşitli yazım şekilleri ve bunları kullanan yazarlar vardır. Bazı hikaye yazarları, özellikle dedektif hikayeleri yazanlar, ilk birkaç bölüm için bir taslak hazırlayıp yazmaya başlarlar. Yazarken hiç arkalarına bakmadan hikayenin ve karakterlerin kendi kendine oluşmasını sağlarlar. Ünlü yazarlardan biri olan Rex Stout, yazısını hiçbir zaman tashih etmediğini söyler. Rudolph Virchow'un da tashih etmediği bilinmektedir. Yazılarının ilk nüshaları halen mevcuttur ve incelendiğinde, gerçekten de çok basit ve az sayıda düzeltme olduğu göze çarpar. Tıp tarihçisi Henry Sigarist'in ise kendine özgü bir yazım metodu vardır. Oldukça sistematik bir düşünce yapısına sahiptir. Bir yazıya başlarken, bir sayfa uzunluğunda kısa bir plan çizmektedir. Hergün, sabah 09:00'dan, öğlene dek üç saat çalışmakta, bu süre içinde yaklaşık 5 sayfa ya da yaklaşık 700 kelime yazmaktadır. Özel müsvedde defterleri kullanmaktadır. Bu defterlerin boyutları bir metod defteri boyutunda olup, defterin sağ tarafına yazılarını yazıp, sol tarafa ise, notlar alarak, yaptığı değişiklikleri yazmaktadır. Fakat, yaptığı değişiklikler gerçekten minor değişiklikler olup, yazdığı herşey genellikle en son halindedir. Bu tipteki düz yazı tekniği gerçekte bir aysbergin su yüzündeki kısmını teşkil etmektedir. Oysa, yazım için çok büyük bir ön çalışma zeminde mevcuttur. Kısacası oldukça uzun bir hazırlık zamanı geçirilmiştir. Sigarist'in söylediğine göre, bir ma-

kale ya da kitap yazmadan önce, kendini uzun süre gebe hissettiğini belirtmiştir. Önce bir düşünce aşamasından geçtiğini ve bu düşüncelerini kağıda dökmek istediğinde işin büyük kısmının bitmiş olduğunu vurgulamaktadır.

Bazı yazarlar ise tamamen değişik türde çalışırlar. P.G. Woodhouse gibi bazı yazarlar, her sayfayı 9 - 10 kez yazarak sonuca ulaşmaktadırlar. Tabii, cümleler o denli düzgün ve akıcıdır ki, okuyucu okurken büyük bir haz duyar ancak, yapılan iş ile zemindeki yoğun çalışmanın farkında değildir. Defalarca yapılan denemeler, söylemek istenilenin net, anlaşılabilir ve mümkün olduğunca basit olup, ta ki yazar tatmin oluncaya dek sürer. Bütün bu iş defalarca revizyon anlamına gelir.

Kısaca özetlemek gerekirse; bazı yazarlar doğal olarak güzel yazı yazarlar, diğerleri ise daha az yeteneklidir. Bazıları söylemek istediklerini bir defada söyleyip tekrar düzeltmeye bile gerek duymazlar, diğer grup ise sayısız revizyonlarla hedefe ulaşır. Bazıları en mükemmeli arayarak ilerleme sağlarken, diğer grup yaptıklarından kolayca tatmin olur.

Aydınlatıcı Yazı Şekilleri

Bu tip yazılar, betimlemek, tercüme ve bir konuda bilgi vermek amacıyla yazılmaktadır.

Bir telefon fihristini düşünürsek; belli bir sıra içinde düzenlenmiş masif bir bilgi derlemesidir ve yorum yoktur. Sentez, ileriye yönelik bir referans ve sonuç ta yoktur.

Basit objektif bir betimleme, bir dizi yönergelerden oluşur. Bu aynen bir makinanın kullanım kılavuzu gibidir. Aydınlatıcı yazılar, objektifliklerinin yanı sıra, bir konuyu açıklığa kavuşturmada da bazı varyasyonlar gösterir. Sosyal, biyolojik ya da fizik konularda aydınlatıcı yazılar yazılırken; yazar bir literatür taraması yaparak diğer kişilerin de fikirlerini verir, orijinal bir araştırmadan bahseder veya yeni bir teori ileri sürer.

Bilimsel bir kitap ta, uzun ve dikkatlice düzenlenmiş aydınlatıcı bir yazıdır. Ansiklopedi ise, aydınlatıcı deneme yazılarının bir toplamasıdır. Bu aydınlatıcı yazılar, bilgi sunma ve tartışmanın yanı sıra, konuyu kritize edip değerlendirme özelliğine sahiptir. Yazar, bir konu-

daki düşüncelerini ve bunlarla ilgili sebeplerle kanıtları verir. Aydınlatıcı yazım şekli, bilgilendirmenin yanısıra o konu ile ilgili tartışma ve yorumları da beraberinde getirir.

Ön Çalışma - Hazırlık Çalışması

Aydınlatıcı yazıların tümü bir ön hazırlık çalışması gerektirir.

Ne yazmayı planlıyorsunuz? 350 kelimelik bir deneme mi? Tıbbi bir dergiye vaka sunusu mu? Bir kitabın 5000 kelimelik bir bölümü mü? 10.000 kelimelik bir makale mi? Ya da yüzbin kelimelik bir doktora tezi mi? Hangisi olursa olsun, materyalinizi toplar, çalıştığınız ve elde ettiğimiz sonuçları derler ve yazarınız. Bir kitabı değerlendirmek istiyorsanız, önce o kitabı okumalı ve daha sonra değerlendirmelisiniz.

Ne yazarsanız yazın, önce okuduğunuz şeyin özetini çıkarmalı ya da notlar almalısınız. Kritik yorumlar ve size uygun olan ya da olmayan noktaları saptayarak, daha da açıklanması gerekli olan fikirleri not edersiniz. Sebep-sonuçla ilgili fikir ve mental karmaşık bağlamları mutlaka bir yere yazmalısınız. Aklınızda iken yazmayıp bırakırsanız bir daha aklınıza gelen bu fikirleri hiçbir zaman yakalayamazsınız. İşe yaramayan notları atabilirsiniz ancak, giden fikirler asla geri dönmez.

Okuma ve düşünme, fasit bir daire veya daha da anlamlısı spiral bir olaydır. Okuma düşünceyi doğurur, düşünce de okumayı alevlendirir. Okunan her yeni şey, bizi yeni bağlamlara ulaştırır. Spiralin her bir kıvrımı daha önce edinilen bilgiyi modifiye eder.

Burada mutlaka not almak ve hatta anafikirleri bile not almak önerilmektedir. Kartlar ya da küçük kağıtlara değil, düzgün kağıtlara yazılmalıdır.

Notlarınızı, düşüncelerinizi, sorularınızı ve ajandanızı konulara göre ayırarak zarflara koyun ve isimlendirin. Not defterinizi ya da kağıtlarınızı daima el altında bulundurun ki, en biçimsiz zamanlarda aklınıza gelen fikirlerinizi not alabilesiniz.

Çok kısa birşeyler yazıyorsanız, notlarınızı çabucak toparlayıp yazabilirsiniz. Kısa kompozisyon türü yazılar tek çalışmada bitirilebilir. Bir yazıya başlamadan, 200-500 kelimelik ön hazırlık bölümleri yazmak tavsiye edilmektedir. Bu ön bölümlerin sistematik olması gerekmez, sadece kafanızda oluşan fikirleri bir araya getirin. Bu ön bölümleri bir düzene koymak, yazınıza yapısal bir bütünlük kazandıracak-

tır. Bu kısımlar yazının son őrkinde yer almayabilir. Ancak, onlar kendi yerlerini bulacaklardır.

Ne Söylemek İstiyorsunuz?

Aydınlatıcı yazılardaki en önemli problem gerçekten ne söylemek istediğinizdir. İlk bakışta bunun cevabı kolay gibi geliyor. Bitirdiđimiz iři vurgulamak ve göstermek! Eđer sorunun cevabı bu olsaydı, editörler ve okurların hayatı çok kolay olurdu. Yazarların çoğunun ne söylemek istedikleri ile, ne söyledikleri gerçekten birbirinden farklıdır. Genellikle, söyledikleri şeyler okuyucuya, hatta kendilerine bile net değildir. Bunun birçok sebebi vardır. Yazdığı yazının büyük bir kısmını tamamlamış olan bir yazara ne anlatmak istediğini sorduğumuzda; «daktilom bana söylemeden ne anlatmak istediğimi size nasıl anlatabilirim» diye cevap vermiştir. Bu cevap üzerinde dűřünmeye değer. Yani, yazının erevesi ne olursa olsun, yazar fikirlerini kağıda dökmeden ne anlatmak istediğini bilemez. Daha sonra bile gerçekten emin değildir. Sonucu tahmin eder ve her tekrarda bu netleşir.

Bir ön dűřüncenin dışında, yeni fikirlerin yazıya dökölmesi söz konusu olabilir. Yazdığıa yeni bağlantılar kurarız ki, bunlar yazıyı yazmaya başlayınca dek su yüzüne çıkmamış fikirlerdir. Genellikle, daha önce üzerinde dűřünölmemiř noktalar ve detaylar akla gelir. Ancak bütün bunlar, orijinal fikirler kağıda dököldeğie ortaya çıkar. Psikologlar, bilinç altımızdaki entellektüel aktivitenin biz farkında olmadan bilinç üstüne çıkabileceğini bildirmektedirler. Ön hazırlık döneminde kısa parçalar yazmak önerilebilir. Bu, aynen bilinçaltında, uzun süre fermentasyon sonucu yüzeye çıkan hava kabarcıklarına benzer. Dođal olarak yeni dűřüncelerin yüzeye çıkmadığı bir an gelir ki bu dönem ikinci fazı başlatan revizyon dönemidir. Bir yazar «Ne anlatmak istiyorsun?» sorusuna tam olarak cevap veremiyorsa ancak, kafasındakileri de kağıda geçirmişse bilinç altındaki fermentasyon olayı henüz devam ediyor demektir.

Burada bir konu daha ortaya çıkıyor. Eđer biz, yazdığımız müsveddelerle henüz ifade etmediğimiz (bilinçaltındaki) dűřünceler arasında bir ilişki ümit ediyorsak ne söyleyeceğimiz hakkında önceden bir plan yapamayız. Bu, řu anlama gelir: Belli bir kalıbın kölesi olmayız.

Kitapların çoğu, yazmaya başlamadan önce yoğun bir plan aşamasını gerektirir. Gerekli olan, kaynakların toplanması ve okunması, bir ereve ve plan çizilmesi ve notların mantıksal bir bütünlüğe sokul-

masıdır. Buna göre yazım daha kolay hale gelir ve yazar dikkati dağılmaksızın sonuca ulaşmak için çalışabilir. Ön çalışmalarla düzene koyulmuş içerik, gramer ve ifadenin açık-net olması ile bütünlüğe ulaştırılır. Burada karşı çıkılması gereken nokta, yazarın yolunu kaybetmemesi için bir çerçevenin gerekli olması fikridir. Düşünce ve yazım birbirinden ayrılamaz. Plan-çerçeve ve bu çerçevenin işi sonuçlandırması genellikle tatmin edici değildir.

Bir deneme ya da kitap yazımını aynen bir embryonun gelişmesine benzetebiliriz. Hiçbir canlının önce iskeleti oluşmaz. Doğa önce iskeleti yaratıp sonra üzerini etle kaplamamıştır. Eğer biz iskeleti kaplamaya kalkarsak taksidermistlikten başka birşey yapmamış oluruz. Taksidermistin yaptığı iş sanatsal olmakla birlikte hayatiyet içermez.

Bir yazar, kendi düşüncesini kendi doğurmalı, progresif diferansiyasyon içinde birbiriyle bağlantılı ya da birbirine reaksiyoner bölümleri oluşturarak yeni fikirler çıktıkça eskilerini etkileyebilmeli ve sürükleyebilmelidir. Tabii ki bunu bir gelişme planı çerçevesinde yapmalıdır. Bir insan embryosunun, gelişme sürecinin herhangi bir noktasında maymuna dönüşmesi ya da tavşan üretiyorsak sıçan haline gelmesini de istemeyiz. Öte yandan, elastik bir plan üzerine gelişme ile, rijid bir iskelet üzerine gelişme arasında gelişim açısından önemli fark vardır. Rijid ve değişmez bir çerçeve daima mahsurludur. Bu nedendir ki, burada tavsiye edilecek konu; yazıda çerçeve oluşturmak yerine iyi bir plan yapılmasıdır. Bunu etkileyebilecek bir diğer faktör de yaratıcılıktır. Yani, rijid bir çerçeve doğrultusunda yazmak yaratıcılığı engeller, revizyon yapılamaz hatta birçok minor değişiklik bile yapılamamaktadır. Öte yandan daha sonra gelişebilecek fikirlerden faydalanma olanağını da engeller.

Burada birbiri ile içiçe olan üç konu önem kazanmaktadır. Birincisi, gerçekten ne söylemek (anlatmak) istediği bilinmelidir. Bunu olduğu gibi kağıda geçirmeli ve son olarak da daha iyi söylemek için çalışılmalıdır. Okumak, düşünmek, yazmak ve revizyon yazımda kullanılan 4 değişkendir. Bunların herbiri diğerlerini etkiler ve herbiri diğerine dayanır.

Revizyon ve düzeltme birbirine oldukça yakın iki olaydır. Eğer yazar kendi yazısını düzeltiyorsa revizyonla içiçedir. Eğer bir başkasının yazısını revize ediyorsa editörlük yapıyor demektir.

Revizyon ve Düzeltme

Estetiği Arama

Estetik Kaygısı

Estetik Doyum

Revizyon, daha iyiye ulaşmak için yapılan değişikliktir. Motivasyonu sağlayan güç ise, insanın kendi içinde oluşan bir hoşnutsuzluk hissidir. Bu da yapılan bir işin yeterince iyi olmadığı fikridir. Bu hoşnutsuzluk hissi ortadan kalkıncaya dek denersiniz, ancak içinizdeki yorulmak bilmez istek yerini bir rehavete bırakıncaya dek.

Burada elde edilen hoşnutsuzluk geçici olabilir ve yerini yeniden isteğe bırakabilir. Bu duyguyu, yeni bir eve taşındığınızda mobilyaların yerini sürekli değiştirerek yeni şekiller arama dürtüsü ile örnekleyebiliriz. Tom Wesselman isimli yazar bu doygunluğa ulaşma hissinin «herşeyin yerli yerini bulması» şeklinde tanımlıyor. Bu durum estetik doyum olarak nitelenebilir. Ya da kelime olarak daha popüler olan «uyumluluk duygusu» da denilebilir.

Bazı insanlar dil uyumunu, ustaca kullanılan tümceleri, net - açık sözleri ve hassas bir diskriminasyon ile görkemli bir yazım tekniğinden haz duyarlarken, diğer bir grup ise bu tip farklılıkların üzerinde pek durmaz. Bu aynen müzikteki gibidir. Hassasiyet pratik arttıkça artmaktadır. Tabii yeterli motivasyon gerekli enerjiyi bize sağlarsa!

İlerleme kaydetmek için, ifadeleri değişik şekillerde kullanabilmelisiniz ve bunun ardından en son elde ettiğinizin bir öncekinden iyi olup olmadığına karar verebilirsiniz. Bilincinizin gerisinde daima «Bunu daha başka, nasıl ifade edebilirim?» sorusu olmalıdır. Alternatifiniz arttıkça, seçeneğiniz de artacaktır.

Bu alternatifler iki kurala empoze edilebilir. Birincisi kelimelerle ifade, diğeri ise gramer yapısı. Bir tek sözcük, söylemek istediğinizi tam olarak ifade etmeyebilir. Anlamı tıpatıp eş olmayan ancak istediğimizi daha iyi ifade edebilecek diğer bir sözcük bulunabilmelidir. Bu tip bir sinonim aklımızdakine daha iyi uyacak ve daha tatmin edici olabilecektir. Dil kılavuzunu açın ve en az yarım düzine sinonimden istediğinizi seçin. Hoşnut olmadıysanız bir Thesaurus'a bakın. Thesaurus size en iyi kelimenin hangisi olduğunu söylemeyecektir ancak, seçim yapabileceğiniz alternatifleri sunacaktır. Alternatif bir kelime rezervuarının olması, gelişebilmenin en önemli kaynağıdır.

Bu denli önemli diğer bir konu ise alternatif cümle yapılarıdır. Kelimeleri birden çok şekilde bir araya getirebilirsiniz. Bir düşünceyi ifade edebilmek için aktif veya pasif anlatım şeklini mi seçeceksiniz Cümleler uzun mu, kısa mı olacak. Bu tipte sorular yazarın aklından daima bir şerit gibi geçecektir. Bu, tabii ki ilk yazıda değil, revizyonlarda olacaktır. Yazarın aklına birçok seçenek gelebilir. Hangisini kullanacağına yazar kendisi karar vermelidir ve tabii ki, seçtiğini de savunabilmelidir. Eğer yazar ifade şeklini kendisi beğenmiyorsa ve hazzır bir alternatifi de yoksa, herhangi bir kitaptan da yardım alamaz. Yazar burada tamamiyle kendi kendinedir. Eğer alternatifler rezervi çok küçükse, terlemeli ve uğraşıp birşeyler bulmalıdır. Çeşitli alternatifler arasında da seçim yapmak için kendi kendine çatışmalıdır. Sonunda, en azından geçici de olsa, ya da bir sonraki revizyona dek kendisini tatmin edecek bir olasılık yakalayacaktır. Kazanılan tecrübe ile de, yazar bir alternatif rezervi oluşturacaktır. Bu yolla da teknik açıdan yeterlik kazanacak, gramer ve estetik uyum da gitgide mükemmelleşecektir.

Revizyon ve yazının basıma hazırlanması konusunda ortak nokta çöktür. Her ikisi de daha iyiyi elde etmeyi amaçlar. Fakat birincisi (revizyon) sizin kendi eserini kendinizin düzeltmesidir. İkincisi ise bir başkasının yapıtına yönelmektir.

Kabaca, bir başkasının hatalarını görmek, kendi yapıtınızı kritik etmenizden daha kolaydır. Başkaları için objektif olmak daha kolay bir iştir. Burada öncelikle editörün tashihi ile ilgili bazı sorunlardan söz etmek gerekir. Burada esas, bir başkasının yazısını düzeltmek ve geliştirmektir. Yazıda yapılacak ufak bazı değişikliklerle yazının nasıl daha iyi olabileceğini düşünmektir.

Bir dergi editörü yayınlanacak olan yazılardaki açık noktaları saptar. Fakat bu sırada, bazı baskılar altındadır. Öncelikle içinden seçim yapabileceği yeterli sayıda makale olmalıdır. Seçiminde editörlüğünü yaptığı derginin bilimsel prestiji önem taşımaktadır. Eğer mümkünse, derginin sirkülasyonu ve etkinliğini artırmak esas amaç olmalıdır.

Burada iki örnek alalım : Bazı editörler ne yazık ki yazma konusunda oldukça başarısız olup, kendi değerlendirdikleri ve kabul ettikleri yazılar nedeniyle tıbbi yazım tekniğinin standartlarını yükseltme kapasite ve yeteneğine sahip değildirler ve tıbbi iletişim konusunda

standartın düşmesine neden olurlar. Buna karşılık, ikinci örnek ise, edebi yönü güçlü editördür ki, bu kişinin yazılarının okunması zevkli olup, hoş bir yazım stili vardır.

Bu tip editörler tıbbi yazım tekniği için ne tür katkılarda bulunabilirler?

Bu editörler, yüksek standartlar getirerek, yazının kabul edilebilmesi için net ve açık-seçik yazım tekniği isterler. Ancak, bu yaklaşımın iki önemli ters yönü olabilir. Editör, makaleyi geliştirmek için yazarla birlikte çalışmak isteyebilir fakat, bu yöntem zaman alıcıdır. Ya da editör, incelediği makaleye birkaç kez ve yoğun bir revizyon istediğinde bulunabilir. Bu durum yazarı olaydan soğutabilir ve yazar, makalesini daha kolay ve az çalışma ile yayınlatabileceği bir başka dergiye kayabilir. Çok yüksek standartlar, dergiye makale gönderen katılımcıların daha az yarışma ortamı olan dergilere kaymasına sebep olabilir. Birçok sınır düzeydeki dergi bu denli seçici olmayabilir ve çok iyi bir yazım tekniği olmayan yazıları bile kolayca kabul edebilir.

Başlangıçta editörün kalemi yazıyı paramparça eden ve daha sonra da onu tamamen farklı bir şekle sokan bir canavar gibi gelir. Sonuçta, kulağa daha iyi geldiği de ileri sürülür.

Yazar, editörün düzeltmelerini görünce ne düşünecektir? Kendi yazısını tanıyabilecek midir? Herşeyin sonunda, kendisi o yazının altına imzasını koyacaktır. Yarattığı eseri tanıyabilmelidir.

Burada editörlükle ilgili kişisel görüşümüz : Orijinal kelime ve cümle yapılarına mümkün olduğunca saygı göstererek korunmalıdır ki, yazının sahibi bu eserin kendisine ait olduğundan şüphe duymasın. Editörial düzeltmeler kontrollü yapılmalıdır ki yazar makalesini baskıda gördüğünde «Bu denli iyi yazdığımı hiç farketmemiştim!» düşüncesine kapılmasın.

En iyiye sahip olmak isteyen editörler bile, kendi istedikleri doğrultuda bir dergi yayınlamayabilirler. Çünkü, neşrettikleri derginin sahibi değildirler. Derginin esas sahibi, bir yayın kuruluşu, bir birey veya bir kurumdur, editör ise burada çalışır. Derginin gerçek sahibi; ki bu bizim branşımızda genellikle birçok üyesi olan bir dernek ya da kuruluştur, son sözü söyler. Bu topluluk, editörün uyması gerekli politikayı saptar. Ancak gerçekten güçlü bir editör, aynı zamanda iyi bir editördür ve bu topluluğu olaylara kendi açısından bakması için yönlendirebilir.

Minor Değişiklikler

Bir makaleyi yayınlanmadan önce, cerrahi müdahale yapılması gereken bir hasta gibi görmeliyiz. Yapılacak düzeltmeler major ya da minor olabilir.

Cerrah-Editör, mutlaka gerekli değişiklikleri yaparak yazının kabul edilebilir hale gelmesini sağlamalıdır. Bu değişiklikleri yaparken düzeltmeleri minimumda tutmalıdır. Genellikle minor bir operasyon yeterlidir. Minor cerrahi ile kastedilen işlem 3 komponentten oluşmaktadır. Gereksizleri çıkartma, eksikleri tamamlama, bir kelime ya da cümleyi transpoze etme. Gereksiz tekrarlardan kaçınırken, anlama kuvvet veren tekrarları da yerinde tutmalıyız.

Bir editör olarak; «eğer bu yazıyı ben yazıyor olsaydım, düşüncelerimi daha farklı ifade ederdim» şeklinde düşünmek yerine, yazar biz olmadığımızı göre, editör olarak görevimiz, yazara söylemek istediği şeyde yardımcı olmak ve kendisinin ifade ettiğinden daha iyi ifade edebilmesini sağlamaktır. Burada amaç, mükemmeli bulmak değil, geliştirmek olmalıdır.

Yazıda iki gereksiz şeyi ayırd edebiliriz. Birincisi, fazla kelimelerle ifade edilmek istenenin birkaç kez tekrarlanması : Gizli bir tekrar. Diğeri ise kullanıldıkları halde ifadeye katkıda bulunmayan, yokluklarında da eksikliği hissedilmeyen kelimeler. Bunlar boşuna yer işgal ederler. Örneğin, tek bir objeyi destekleyen iki zarf içeren cümleler, gramere aykırı olmalarına karşın, kulağa garip gelir. Bu sebeple bu tip cümle yapılarını kullanması pek önerilmez. Burada anlatılmak istenen gereksiz, ağdalı ve bir kelimeyi niteleyen birden fazla sıfat kullanımından ve bu tür ifadelerden kaçınmaktır. Minor cerrahiden kastedilen; basit çıkarma ve eklemelerdir. Bazı cümlelerde kullanılan kelimelerin çoğu tamamıyla gereksizdir. Bunları akıllıca düşünerek atabiliriz. Kısaca ifade edebiliyorsak neden uzun cümleler kullanalım! Fikirlerimizi ifade etmek için basit yollar seçmeliyiz.

Major Değişiklikler

Bazan makalenin tamamı ya da bir kısmı öyle çok değişiklik gerektirir ki, buna minor değişiklik denemez. Editör, ufak çıkartma, ekleme veya yer değiştirmelerle konuyu toparlayamayacağı için pasajın yeniden yazılarak değiştirilmesi gerekir. Sonuçta makale, yazarın kendi yazısı olmaktan çıkacaktır. Bu istemeden yapılan bir işlemdir. Ancak, hastanın yaşamını kurtaracaksa bir bacağıın feda edilmesi önem-

sizdir. Birkaç kez okuma sonrası bu duygu gelişecektir. Anlaşılabilirliği artacak ve okuyucunun işi hafifleyecektir. Cümlelerin hiçbir mesaj vermeyen kısımları elimine edilebilir. Yazar, bunun kendi stili olmadığını farkedecek, ve ardından da kendi stilinin biraz geliştirilmeye ihtiyacı olduğunu düşünecektir. Bazı cümlelerde ise yanlış bulamayız. Cümleler gramere tamamiyle uygun ve kelimeler tek başlarına yerinde kullanılmıştır. Teknik düzgün, yazım ise ağır ve anlaşılabilir. Ancak bu tip cümleler de bazan çaya batırılmış bir bisküi gibi ağır olmaktadır. Pasajı incelediğimizde bazı kelime ve hecelerin aşırı derece sık kullanıldığını görürüz. Okuyucu bir paragraftan sonra yorgun düşer. Eğer burada yazım stilini daha basit ve belirgin şekle sokmak istiyorsak ne yapmalıyız? Paragrafın sağından- solundan birer kelime kesip atamayız. Burada pasajı iyice inceleyerek uzun ifadelerin yerine daha kısa ifadeler bulunarak gereksiz kelimeler kaldırılmalıdır. Yani bir anlamda; su çekmiş bisküiyi fırında kurutmak gibi. Tabii burada da sonuçta yazar kendi yazısını tanıyamayacaktır. Bu derece yoğun bir tashih, kısa yazılar için söz konusu olabilirse de, bütün bir makale için kullanımı uygun olmaz ve istenmez de. Pratik açıdan da, bir editöre düşen görev; bu tipteki bir yazının birkaç paragrafını yazara örnek teşkil etmek amacıyla düzeltip yazarın kendisinin kısaltması için geri göndermek en akıllıca olanıdır.

Editörlüğün İncelikleri

Editörlük hassas bir dikkat gerektirir. Yazının akışını bozabilecek uygunsuz, acemice ve kaba noktalara karşı hassas olmalıdır. Editör, önündeki yazının ne vermek istediğini anlamalıdır. Tabii ki yazının anlatım şekli önemlidir. Örneğin, tecrübeli editör gereksiz tekrarları fark eder ve bunları ortadan kaldırır.

Mecazi anlatım ise bir diğer problemdir. Mecaz bir karşılaştırmayı temsil eder. Mecaz, bir ifadeyi ya da imajı, gerçek kelimelerle ifade etmek yerine aynı işlevi görece başka kelimelerle ifade etmektir. Örneğin : «The violins tossed the clarinets» cümlesinde yazar, melodiyi topa, keman ve klarinet çalanları da futbol takımının oyuncularına benzetmekte. Kısacası, konseri bir futbol maçına benzeterek olayı mecazlarla ifade etmeye çalışmaktadır. Mecazlar, genellikle bir ya da birden fazla kelime ile oluşup, yazıda anlamı güçlendirmek, yazının akışını hızlandırmak ve birbirini tamamlayıcı bir tablo oluşturmak için kullanılır. Ancak, mecazlar çok dikkatli kullanılmalıdır. Bazı yazarlar, mecazi anlatım amacıyla çok uzun ve ağdalı sözcükler kullandıklarında, sonuç iyi olacağı yerde kötü olmaktadır.

Yazım stiline ait bir diğer süsleme de kafiyelerdir. Örneğin: «The reader will readily recognize the results». Aynı sesli veya sessiz hecelerin ardarda gelen kelimelerle 2-3 kez tekrarı kulak tırmalayıcıdır. Bu sebeple bu tip kafiyelerden makale yazılarında kaçınılmalıdır.

Yazdığımız makalede değişikliğe ihtiyaç olmadığı kanısına varabiliriz. İlk okuyuşta hatalar gözünüze çarpmayabilir ve makalenin daha da geliştirilmesine gerek olmadığı fikri üstün gelebilir. Ancak, daha iyi ve güzeli arama dürtüsü, size daha iyiyi bulduracaktır. Bir yazının revizyondan nasıl geçirileceğini bilmeyenler için öneri; tekrar yazmaya başlayarak sözlediklerini daha farklı ifade etmeye çalışmalarıdır.

Sinonimleri kullanmak, alternatif ifade yapılarını denemek, yazının çeşitli yerlerinde yer alan bir sıfatı ya da tümleci elimine etmek, pasif anlatımı aktif hale getirmek, gereksiz cümleyi tamamen çıkarmak ve bu değişikliklerle beraber makalede bir farklılık olmuş mudur? Tekrar değerlendirmek. Eski ile yeni karşılaştırarak sonuç değerlendirilmelidir. Düşündükçe değişik bir ifade zihninizde parlayacak ve bir öncekine göre daha güzel olduğu görülecektir. Yazar kendisine «Bu fikri daha değişik şekilde nasıl ifade edebilirim?» sorusunu sordukça makale yazımında hassasiyet ve becerisi artacaktır.

Makale revizyonu acele etmeden yapılmalıdır. Makale kısa ya da uzun olsun bir bütünlüğe sahip olmalıdır. Revizyonla ilgili konular tartışılırken burada sadece yazı stiline ait konulardan söz edilmiştir. Yazının şekil olarak organizasyonundan daha sonra bahsedilecektir.

Makaleyi Sonuçlandırma

Eğer bilimsel makale yazımında tecrübeliyse, yazıya başlarken herhangi bir sorununuz olmamasına karşın, yazıyı sonuçlandırmanın sorun olduğunu iyi bilirsiniz. Şüphesiz ki büyük bir hevesle başlar, yazım sırasında bazı güçlüklerle karşılaşsınız ve gitgide yazı daha büyük efor gerektirir. Sonuçta, daha sonra tamamlanıp bitirilmek üzere bir kenara bırakılır ve genellikle de bu «daha sonra» bir türlü gelmez.

Ne yazarsanız yazın, bir ön hazırlık gereklidir. Ön çalışmanız tamam, notlarınız hazır ve kaba bir çerçeve çizilmiş olsun. Esas problem yazının finalidir. Final ya da sonuç, 3 alt bölümden oluşur: başlangıç, gelişme ve sonlandırma. Yani gerçek sonuç. Ortadaki gelişme bölümü tekrarlama kısmıdır, terleme ve sıkıntı veren bölümdür. Eğer

bu bölümü yeterince uzun tutabilirseniz öyle bir noktaya gelirsiniz ki artık yazınız sonlanmıştı diyebilirsiniz. Ancak 2 tip final önerilmektedir. Yazının bir editöre gönderilebileceğine kanaat getirdiğiniz anda yazı sizin için bitmiştir. Editör yazınızı kabul etse de bazı değişiklikler önerebilir ve bu değişikliklerden sonra yazınız baskıya kabul edilebilir ve redaksiyon için son kez size gönderilir ve daha sonra basılır. İşte bu noktada yazınız ikinci ve gerçek anlamda bitmiştir.

Makale Ne Zaman Biter?

Revizyon, yapılan işin tamamlanmasını sağlar. Yazarın artistik duyguları da bilimsel makale yazımının başarısında önemli rol oynar. Yazılan şeyin yeterince iyi olmadığı ve daha da iyi olabileceği bu güdü ile ortaya konabilir.

Yazıda önem taşıyan ilk öge, mesajın verilmesi, ikincisi ise yazım stilidir. Her ikisi arasındaki ilişki çok sıkı ve uyumlu olmalıdır. Kullanılan cümlelerin içeriği de doyurucu olmalıdır. Revizyon sırasında yazar makaleyi basitleştirmeli, dilini daha arı ve özgün kullanmalı, sunuşta yer alan açık noktaları saptayarak makalenin genel şekline uymayan bölümleri ayırdetmelidir. Yazar aynı anda, organizasyon ve stil ile uğraşır. Teorik olarak şunu söyleyebiliriz ki; bu ikisi daha fazla geliştirilemiyorsa yazının revizyonu sonuçlanmış ve makale bitmiştir. Ancak, bu teori çok idealist olabilir. Amacı, mükemmeli bulmaktır ve bir limiti yoktur.

Mükemmeli Aramak

Mükemmele ulaşmak için önemli faktörlerden biri obsesyonudur. Hiçbir zaman yapılan işten yeterince memnun olmamak ve sürekli kelime ve cümlelerle oynamak. Ancak, obsessif olmanın aşırısı da estetik ve stilistik bir meziyet olmaktan çıkıp, kişilik bozukluğuna girer. Bir diğer kişilik bozukluğu ise yazarın bir sonuca ulaşmasını ve yazıyı tamamlamasını engelleyen tipte olanıdır.

Yazı Yazarken Bloke Olmak : Blokaj

Birçok yazarın en büyük sorunu belli bir noktaya dek yazdıktan sonra ilerleyememek, yani bloke olmaktır. Yazıda blok, genellikle başlangıçta değil, belli bir noktaya ulaştıktan sonra oluşur. Yazar aniden yazacak ve söylenecek birşeyinin kalmadığını farkeder. Herşey bir anda kurumuştur. Kelime ve düşüncelerin akışı durur. Aslında belirtmek

istediği bir çok düşünce aklındadır ama bir türlü su yüzüne çıkamıyordur. Düşünceler arasındaki bağlantılar kesilmiştir ve ne yapacağını bilemez.

İki tip blok söz konusudur. Duvar gibi olan blok ve diğeri ise çamura saplanmak. Birincisinde fikirler durmuştur ve yazar hiç kıpırdamaz. İkincisinde ise blok relatiftir. İleri gidemez ancak, yan yolları deneyebilir, aynı şeyi farklı kelimelerle ifade edebilir. Bu iki farklı tipteki bloku aşabilmek farklı iki şekilde söz konusu olabilir. Bazan duvar psikolojik sebeplere bağlıdır. Altta yatan sebeplerin üzerinde durmak gereksizdir ancak, bloğu aşabilmek için bazı önerilerde bulunulabilir Duvarı kaba kuvvetle yıkmak mümkün değildir. Ancak, farklı yönleri kullanarak çevresinden dolaşılabilir. Ya da duvarın ortasında bir delik açılabilir. Duvarı aşabilmek için o anda uğraşılan konu bırakılıp tamamen başka bir konu ile ilgili bir başlangıç yapılabilir. Örneğin bir kitap yazarken bloke olduğunda o kısım bırakılıp bir başka bölüme başlanabilir. Tabii sonra tekrar bloka dönmek koşuluyla. Sonuçta, duvarın ortadan kalktığı ve geride pek az sorun kaldığı görülecektir.

Bazan yazım öylesine sorunlu olabilir ki, yazar kendisini yazının farklı bölümlerini yazarken bulabilir. Bu gayet doğal bir durumdur. En ufak sıkıntı hissedildiğinde bütünüyle bir durgunluğa girmeden diğer bölüme geçerek blokajdan kurtulunabilir. Bazan da üzerinde çalışılabilecek, dikkatin yönünü değiştirebilecek başka bir bölüm vs. olmayabilir. Bu durumda duvar nasıl aşılmalıdır. Bifazik bir teknik vardır. Geriye dönüp düşünme, notları gözden geçirme, ufak bir nokta bulunduğu yazmaya devam edilmesi önerilmektedir. Ancak, notlara geri dönmeye rağmen arandığı ufak nokta bulunamıyorsa yazım işleminin bırakılması önerilir. Ertesi gün tekrar denenmelidir. Fikirler geldiği anda da derhal yazılıp kayıt edilmelidir. Anlatım stili ve gramere dikkat etmeksizin yazmaya devam edin. Kalemizi hiç durdurmayın.

Bazan da yazılanlar arasında uyum sorunu ile karşılaşılabilir. Bu noktada ikinci tip blokaj gündeme gelecektir. Yani çamura saplanma. Bu olay, yazarın zihninde oluşan bir kargaşadan ibarettir. Düşünceler henüz net değildir ve hiçbir okura da net gelmeyecektir. Bazı yazarların yazıları berrak, net değil, tamamen bulanıktır. Bu şekilde yazılır ve yayınlanır, anlaşılabilir olup olmadığını hiç düşünmezler. «Bir baş-

ka deyişle...» terimini kullanması yazarın bir çıkmaza girdiğini ve bunu farkederek, çıkmaya çalıştığı anlamına gelir. Çok kolay ve akılcı yazım, sonradan uyumsuzluğu beraberinde getirebilir.

Makalenin Kısaltılması

Nerede bitireceğini bilmek kolay görünmekle birlikte pratikte zordur. Editrlere gönderilen makaleler genellikle çok uzundur. Makalenin yazarına sıklıkla, makale kısaltıldığı takdirde kabul edileceği bildirilir. Yazarlar bazan revize edilmiş makaleyi daha az sayfaya sığdırılmış ve yeniden yazılmış olarak geri gönderirler. Açıkçası makalenin içeriği değişmemiş, ancak makalenin boyutları ktllmştr. Kısaltmanın bir diğer yolu da masif bir çıkartma, atma politikasıdır. Bu yapılırken, makalenin anafikrini bozmadan, bazı paragrafları ya da bölümlerini bir bütün olarak çıkartmak söz konusudur. Eğer doktor hastasına, örneğin 10 kg. vererek zayıflamasını ğtlyorsa, bu kiloyu kaybetmenin bir yolu, hastanın bir bacağına kesmesidir. Bu yolla kilo kaybedilirken, esas hastalık iyileşmemektedir. Burada tercih, diyet uygulamasıdır. Bir makalenin de kısaltılması aynen diyet uygulamak gibi pek hoş olmayan bir iştir. Detaylı ve satır satır, hatta kelime kelime uğraştırır. Bazı editörler, bir yazardan makalesini kısaltmasını isterken, birkaç sayfayı fotokopi ile çoğaltıp, yapılmasını istedikleri şekilde değişiklikleri satır satır makale üzerinde gösterirler ve yazara geri kalanın da ne denli işe yarayacağını anlatırlar. Ardından da bu yazarı aynı işleme kendisinin devam etmesi ve makaleyi aynı şekilde kısaltarak sonuçlandırması için zora koşarlar. Bazan yazar, isteneni editörün beklediğinden de iyi yaparak gönderir. Bazan da bu yazardan bir daha hiç cevap alınmaz.

Yazar yazısını mümkün olduğunca basit yazıp, uzun cümle ve deyimler kullanmamalı, ağdalı süslemelerden kaçınmalıdır.

Tıbbi Periyodiklere Gönderilecek Makalelerin Teknik Yapısı Nasıl Olmalıdır?

Araştırmalar sonucu elde edilen bulgular, başka bilim adamlarının eleştiri ve değerlendirmelerine sunulduğunda değer kazanır. Ancak, bu bilgiler düzenli ve belirli kurallar çerçevesinde sunulduğunda bilimsel değer kazanırlar.

Bugün, dünyada yayınlanan birçok bilimsel derginin kendine ait yazım kuralları mevcuttur. Bu kurallar, her derginin başlangıç sayfalarında ya da son kısmında birkaç sayfa halinde belirtilmiştir. Bu

kurallar, derginin yayınında teknik açıdan kolaylık sağlamak ve dergiyi belli bir standart kalıba sokmak amacıyla derginin yönetim kadrosu ve editör tarafından belirlenir. Her derginin kendine özel bazı kuralları ve yayın stili vardır. Bilimsel bir dergiye makale göndererek yayınlanmasını isteyen yazarlar bu kurallara uymak ve makalelerini bu kurallar doğrultusunda şekillendirmekle yükümlüdürler. Bu kurallar, zaman içinde çeşitli değişimlere uğrayarak bazı evrimler geçirilirler. «Uluslararası Tıbbi Dergi Editörleri Kurulu» isimli bir kurul da bu değişiklikleri değerlendirerek uluslararası ve ortak bir yazım kuralı olarak benmser ve tüm dünyaya duyurur.

Her derginin kendine özgü yayınladığı ve özellikle branşlaştığı konular vardır. Bazı dergiler sadece özgün araştırmaları yayınlarken, bazı periyodikler vaka yayınlarını da kabul ederler.

Yazarların öncelikle bu konuya dikkat etmeleri ve «Yazarlara Ön Bilgiler» kısmının başında yer alan ve derginin hangi tip yazıları kabul ettiğini bildiren bölümü incelemeleri gerekir.

Dil : Derginin yayın dili yazarca mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Metnin Hazırlanması :

Yazı kenarlarda en az 25 mm. boşluk bırakılarak, ISO A4 (212x297 mm) boyutlu beyaz kağıda daktilo veya bilgisayarla yazılmalıdır.

Kağıdın sadece bir yüzü kullanılmalı, diğer yüz boş bırakılmalıdır.

Yazılar daima çift satır aralığıyla yazılmalıdır.

Her derginin kabul edeceği sayfa sayısı belirtilmiştir. Tablo, şekil ve fotoğraflar, referanslar dahil toplam sayfa sayısı aşılmamalıdır.

Bölümler :

Genellikle, makaleler; başlık, yazar adları ve akademik ünvanları ile çalıştıkları kurum adı, anahtar kelimeler, özet, giriş, materyal-metod, bulgular (sonuçlar), tartışma, olgu sunusu, teşekkür, sonuç ve kaynaklar bölümlerinden oluşur.

Her derginin kendine özgü bir yazım düzeni ve sayfa düzeni mevcuttur. Ancak, genellikle dergilerde sayfa düzeni şöyledir :

Başlık Sayfası :

A) Makale Başlığı :

Makalenin ne ile ilgili olduğu ve ne sunulmak istediğini açıklayıcı, uzun olmayan ve 10 kelimeyi geçmeyen bir başlık seçilmelidir. Başlıkta her kelimenin baş harfi büyük harfle yazılmalı «ve», «ile» gibi bağlaçlar küçük harfle yazılmalıdır. Başlık sayfanın her iki kenarına ortalanmalıdır.

B) Yazar Adları :

Başlığın hemen altına, yazarların ilk isimleri, varsa ikinci isimlerinin baş harfi ve soyadları (büyük harfle) yazılmalı. Yazarların varsa mesleki ünvanları, isimlerin yanına birer «asteriks = * »işareti ya da «1 - 2» gibi rakamlar koyularak sayfa'nın en alt kısmına ya da yazar isimlerinin altına belirtilmelidir. Makalede, yazışmadan sorumlu yazarın adı - adresi ve ayrı baskı isteklerinin gönderileceği yazar adı ile adresi sayfanın altına belirtilmelidir. Eğer ayrı baskı göndermek mümkün olmuyorsa bu da belirtilmelidir. Yapılan çalışma ile ilgili mali destek, kullanılan cihazlar ve maddelerin temin edildikleri yer, eğer özellik arz ediyorsa başlık sayfasının altına ayrıca belirtilmelidir.

Makale herhangi bir kongre veya toplantıda tebliğ edilmişse, kongre adı, yer ve zaman mutlaka belirtilmelidir.

Sayfaları Numaralandırma : Rakamlar ile (1, 2, 3 gibi) sayfalar başlık sayfasından itibaren kaynaklar dahil numaralandırılmalıdır.

Kısaltmalar : Bir terimle ilgili bir kısaltma kullanılmak isteniyorsa mutlaka o terimin yazıda ilk kez kullanıldığı yerde, terimin hemen arkasına, parantez içinde kısaltması verilmeli ve yazının daha sonraki bölümlerinde kısaltma kullanılmalıdır.

C) Özet ve Anahtar Kelimeler :

Her derginin özetle ilgili belli sınırlamaları vardır. Ancak, aksi belirtilmiyorsa ilk sayfada verilecek özetler için 150, ikinci sayfada verilecek özetler için 250 kelimeyi geçmeyen bir özet hazırlanmalıdır.

Özetin içeriği : Araştırma veya çalışmanın amacı, çalışma tekniği, yapılan işler, bulgular ve ulaşılan önemli sonuçlar belirtilir. Çalışma için önem taşıyan konular ve çalışmada varılan sonuç kısaca bu bölümde belirtilmelidir.

Özetin hemen altında yer alan, esas konuyu belirleyen 3 - 10 adet anahtar kelime verilmelidir. Anahtar kelimeler seçilirken, İndeks Medikusta kullanılan «Medical Subject Headings»te yer alan terimler kullanılmalıdır.

D) Giriş :

Makale özeti eğer 2. sayfada istenmiyorsa, 2. sayfadan itibaren giriş bölümü yer alır. Girişte makalenin amacı belirtilmeli ve çalışmada hangi noktaya varılmak istendiği belirtilmelidir. Konu ile ilgili genel bilgi (referanslarla birlikte) verilebilir. Giriş çok uzun olmamalıdır. Çalışmanın sonuçları girişte verilmez.

E) Materyal ve Metod (Gerek ve Yöntem) :

Çalışmaya konu olan hastalar veya araştırmada kullanılan deney hayvanlarının veya materyalin nasıl seçildiği, özellikleri, yaş, cins, ağırlık, boy gibi genel özellikler ile çalışma ile ilgili olan özellikler bir sıra dahilinde verilir. Kullanılan aletlerin özellikleri (parantez içinde marka) ve çalışma prensipleri, kullanılan kimyasal maddeler ve ait oldukları firmalar ile bu maddelerin hangi yolla temin edildikleri belirtilmelidir.

Araştırmada kullanılan yöntem ilk kez uygulanıyorsa detayları ile verilir. Bilinen bir yöntem ise detaylı olarak verilmesine gerek yoktur. Literatür adı verilerek belirtilebilir.

Araştırmalarda bir kontrol grubu kullanılması, araştırmanın özgünlüğünü artırır ve sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırılması yoluyla sağlıklı olmasını sağlar. Bu sebeple, mutlaka, araştırma grubunun özelliklerini içeren homojen bir kontrol grubu kullanılmalıdır.

Araştırmada eğer insanlar kullanılıyorsa, genel etik kurallara uyulmalıdır. Hasta isim ve resimleri, hastaların tanınmasına izin vermeyecek şekilde kullanılmalıdır (Helsinki Bildirisi, 1975 (1983)). Hayvan deneylerinde ise hayvanların bakımı ve kullanılmasına ilişkin detaylar verilmeli ve bu konuda ulusal ve uluslararası kurallara uyulduğu bildirilmelidir.

F) Bulgular :

Çalışmada elde edilen sonuçlar, belli bir sıraya göre, tablo, grafik ve şekillerle verilmeli ve okuyucunun en kolay anlayabileceği şekilde düzenlenmelidir. Tekrardan kaçınmalıdır. Sonuçlar, rakam olarak verilirken mutlaka yüzde (%) olarak da bildirilmelidir.

G) İstatistik :

Bir çalışmanın değerli olabilmesi için, mutlaka sonuçların istatistiksel değerlendirmeye tabii tutulması gereklidir. İstatistiksel açıdan, anlamlı olup olmadığının saptanması ve bunun belirtilmesi, çalışmanın ciddiyeti ve güvenilirliğini ortaya koyacaktır. Bulguların son bölümünde, çok uzun olmayan bir paragraf ile istatistiksel değerlendirmede hangi analiz yöntemi kullanılmış olduğu ve çalışmada elde edilen sonucun bu yöntemle göre anlamlı olup olmadığının belirtilmesi gereklidir.

H) Tartışma :

Tartışma bölümü, makalenin en önemli ve sonuç bölümüdür. Tartışmada çalışma sonucunda elde edilen sonuçlar gözden geçirilerek değerlendirilmeye tabii tutulur. Literatür bilgileri ile karşılaştırma yapılarak, elde edilen sonucun genel literatürde bildirilene uyum gösterip göstermediği tartışılır. Çalışmada elde edilen ile, ulaşılmak istenen sonuç arasında ilişkiler değerlendirilir. Girişte belirtilen amaca ulaşıp ulaşılmadığı ve bu sonucun pratikte bize ne kazandıracacağı belirtilir.

Tartışmada, o konuda tüm dünyaca kabul edilmiş otoritelerin fikirleri ve bizim çalışmamıza olan yakınlığı değerlendirilir. Referanslar, her fikirden sonra mutlaka belirtilmelidir. Tartışma çok uzun olmamalı, gereksiz bilgi ve fikirlere yer verilmemelidir. Tartışmada, çalışma bulguları rakam olarak sıralanmamalı, elde edilen sonuçlar sadece yüzde (%) olarak diğer literatürle karşılaştırılmalıdır. Varsa yeni varsayımlar ileri sürülmelidir.

D) Sonuç :

Sonuç kısmı bazı makalelerde tartışmada verildiği için, ayrıca bu başlık altında bir bölüme gerek olmayabilir.

Ancak, bazan yapılan araştırma sonucu elde edilen ve istenilen amaca ulaşıp ulaşılmadığı ve yapılan çalışma ile ne elde edildiği bildirilebilir.

J) Teşekkür ve Ek Bilgiler Bölümü :

Bu bölümde, çalışmanın gerçekleştirilmesi ve makalenin oluşturulmasında maddi ya da manevi yönden desteği ve yardımı olan, ancak yazar olarak da hak kazanmamış kişilerin katkıları belirtilerek

bu kişilere olan minnettarlığın dile getirilmesi söz konusudur. Bu kişilerin, isim ve görev ünvanları ile makaleye hangi aşamalarda katkıda buldukları belirtilmelidir.

K) Kaynaklar :

Kaynaklar sıralaması, makale içinde kaynakların kullanım sırasına ya da alfabetik sıraya göre yapılır. Her derginin kendi kuralları gereğince bu numaralama farklılıklar gösterebilir. Bazı dergilerde ise, kaynak numarası yerine ilk yazar adı ve «ark.» şeklinde her cümle sonunda belirtilebilir. Ancak, günümüzde kullanılan ve yaygın olan yöntem ise, yazı içinde kullanım sırasına göre numaralandırmaktır.

Kaynakça bölümünde ise; sıra numarası ve karşısına İndeks Medikus'ta kullanılan yöntemle göre; yazar soyadı, adının başharfi ve makalenin yayınlandığı dergi adı, cilt sayısı, sayfa numarası ve yıl olarak tarih belirtilmelidir. Kısaltmalar İndeks Medikus'ta geçtiği gibi yapılmalıdır. Eğer kısaltmalar bilinmiyorsa İndekse bakılmalıdır.

Makalede üçten fazla yazar varsa ilk 3 yazarın soyadı ve adları belirtildikten sonra geri kalan isimler yazılmamalı «et al.» - «ve ark.» şeklinde yazılmalıdır.

Özetler, yayınlanmamış makaleler, kişisel görüşmeler kaynak olarak kullanılmamalıdır. Eğer kişisel görüşme yazılı ise kullanılabilir. Ancak, belirtilmelidir. Baskıya kabul edilmiş, ancak henüz basılmamış ya da baskıda olan makalelerde dergi adı, eğer biliniyorsa sayı ve sayfa numarası belirtilerek yazılmalı ve parantez içinde belirtilmelidir.

L) Şekiller :

Şekiller ana metinde kullanıldıkları sıraya göre numaralandırılmalıdır. Şekiller, çizim ya da fotoğraf olabilir. Şeklin numarası rakamlar ile, şeklin alt kısmına yazılmalı ve açıklayıcı bilgi kısa ve anlaşılır olmalıdır. Şeklinde özellik arzeden bir teknik kullanılmışsa bu teknik ten de parantez içinde, şeklin altında bahsedilmelidir. Mikroskopik fotoğraflarda kullanılan mikroskop tipi ve büyütme oranı mutlaka yazılmalıdır. Şekil fotoğraf ise derginin belirttiği ebatlara mutlaka uyulmalıdır. Fotoğrafın teknik kalitesi yüksek olmalıdır. Dergiler, genellikle siyah-beyaz fotoğrafları baskı tekniğinin kolaylığı ve ucuzluğu nedeniyle ücretsiz basarlar ancak, renkli fotoğrafların baskı maliyeti basımevi tarafından yazardan istenebilir. Yazarlar, dergilere fotoğraf gönderirlerken bu konuya dikkat etmelidirler. Fotoğrafların üze-

rine yapılacak olan yazı-ok gibi işaretlemeler dikkatlice profesyonelce yapılmalı ve bu işaretlerin neyi vurguladığı şeklin altında belirtilmelidir. Fotoğraflar, derginin isteğine göre 2-3 adet ya da daha fazla sayıda olabilir. Genellikle, gönderilecek fotoğraflar, kâğıda yapıştırılmadan bir zarf içinde ve arkasına şekil numarası, st-alt tarafları işaretilenerek ve makaleyle yazar adı belirtilerek gönderilmelidir.

Bu fotoğrafların açıklayıcı bilgileri de bir beyaz A4 kâğıda «Fig. 1» şeklinde yazılarak gönderilmelidir. şekiller bklmeme- li, bir zemine yapıştırılmamalı, ataş, iğne vb. aletlerle zedelenmemelidir.

Birey fotoğrafları kullanılıyorsa, bireyin yazılı izni mutlaka alınmalı ya da kişinin tanınmasına sebep olacak bölümleri yapatılmalıdır. (Bu konunun medikolegal yönü çok önemlidir. zerinde hassasiyetle durulması gerekir.)

izimler ise, özgün olmalıdır. Profesyonelce hazırlanmış çizimler kullanılmalı, numaralandırma ve açıklayıcı bilgiler yukarıda belirtil-diği gibi yapılmalıdır. Başka bir yerde yayınlanmış şekiller kullanıl-mamalı, eğer kullanılmak isteniyorsa, yazarın-telif hakkı sahibinin yazılı izni mutlaka alınmalıdır. zgn şekiller üzerinde değiştirme yapılarak kullanılması etik kurallara aykırıdır.

M) Tablolar :

Tablolar çok büyük olmayacak şekilde yapılmalıdır. Tablolar, tablonun st kısmına yazılan Romien rakamları le numaralandırılmalıdır. Açıklayıcı bilgiler açık, seçik verilmelidir. Tabloda kullanılan kısaltmaların açık hali tablonun alt kısmında belirtilmelidir. Makalelerde fazla miktarda tablo bulunması basım açısından zorluklar yaratabilir.

l Birimleri

Uluslararası standartlara uygun, okuyanın anlayabileceği ölçü bi- rimleri kullanılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar da standart olmalıdır.

Makale, bu kurallar doğrultusunda oluşturulup yazıldıktan sonra, istenilen sayıda nüsha hazırlanarak (şekil ve tablolar dahil) kalın bir zarfta, kalın iki karton arasında (bükülmeyi önleyecek şekilde) posta- lanmalıdır.

Makale tüm yazarların imzalayacağı bir üst yazıyla derginin editörüne ya da yayın bürosuna gönderilmeli bu mektuba eğer daha önce yayınlanmış ya da tebliğ edilmişse, nerede ve ne zaman kullanıldığı belirtilmelidir. Mektubun sonuna da, dergi editörünün yazarlarla temas kurabileceği kişi adı, adres, telefon ve faks numaraları belirtilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Seyidoğlu H : Bilimsel Araştırma ve Yazma El Kitabı 5. Baskı. Güzem Yayınları, İstanbul 1993.
2. Huth EJ : How to Write and Publish Papers in the Medical Sciences. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990.
3. Türkiye Klinikleri Bilimsel Makale Yazım Kılavuzu, Ankara, 1993.
4. Lester SK : Why Not Say It Clearly - A Guide to Scientific Writing. Little, Brown and Company, Boston, 1978.
5. Adivar AA : Tarih Boyunca İlim ve Din. Remzi Kitabevi, İstanbul, 1987.
6. Russell B: Bilimden Beklediğimiz. Varlık Yayınları. İstanbul, 1962.

TÜRKİYE'DE MATBAA

Prof. Dr. Şinasi YAVUZER

Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Uzmanı

- Türkiye'de ilk basımevi 1493 de İspanya'dan kaçarak gelen musevi Samuel ve David Nahmias tarafından kurulmuştur. İlk basılan kitap İbranice Arba ah Turim isimli kitaptır.
- İkinci basımevi 1567 de Sivas'lı Tıbrır isimli ermeni tarafından Karagümrük'te kilisenin içinde kurulmuştur. Bastığı ilk kitap ermenice Pokır Keraganutyum gam appenaran-dilbilgisi kitabıdır.
- Üçüncü basımevi 1627 de rum Nikodemos Metaksas tarafından kurulmuştur.
- İlk Türkçe basımevi 1727 de İbrahim Muteferrika ve Sait Mehmet Çelebi tarafından İstanbul'da kurulmuştur. İlk basılan Türkçe kitap «Kitab-ı Lügat-ı Vankulu»dur (1729). 1743 e kadar çoğu tarih kitabı olmak üzere 17 kitap basılmıştır. Bu basımevi 1797 de kapanmıştır. Bu tarihe kadar 64 yılda 24 kitap basılmıştır.

- İkinci Türk basımevi 1796 da Devlet tarafından Hasköy'de Mühendisshanede açılmıştır.
- Modern anlamda ilk basımevi 1881 de Ebuzziya Tefvik tarafından kurulmuştur. 1882-1900 arasında 450, 1900-1913 arasındada 185 kitap basılmıştır. Bu gecikmelerde en önemli faktör matbaanın gavyur icadı olarak kabul edilmesi ve domuz yağı ile çalıştığının ileri sürülmesindedir.
- 1948 de Türkiye'de 509, 1950 de 553, 1958 de 1147, 1990'da da 5000 basımevi mevcuttur.

DÜNYADA BASİMEVİ

- İlk basımevini 2. yy da Çinliler geliştirmiştir. Metinler önce mermer üzerine yazılıyor sonra üzerine ıslak kağıt basılıyor, ortaya çıkan kabartma yazıda mürekkeplendiriliyordu. 6. yy da mermerin yerini ağaç blok kalıplar aldı. 932 de Çin'de 130 cilt kitap basılmıştır.
- 1401 de metni oluşturan harfler bir demir levhanın üzerine yan yana dizilerek üzerlerine reçine, mum ve kağıt külü sıvanıyor. Levha hafif ateşte ısıtılarak harflerin katılmaşması sağlanıyor. Sonra levha mürekkeplenerek üzerine kağıt basılıyor. Basım işlemi bittikten sonra kalıp yeniden ısıtılarak harfler tek tek sökülüyor ve başka bir basım için kullanılıyor. Bu tipo baskı tekniğinin ilk örneğini oluşturmaktadır.
- 1403 de Kore kralı demirin dayanıksız olması nedeniyle tunç'dan 100.000 karakter harf döktürerek bir devrim yaratıyor.
- Marco Polo uzakdoğu gezisi sırasında Çinde ağaç blok baskıları öğreniyor, örnekleriyle birlikte Avrupaya getiriyor. 1475 de Peter Schöffer yumuşak metal kalıplar yerine elik kalıpları geliştiriyor. 1450 dede Gutenberg bütün bu birikimleri biraraya getirerek seri halinde kitap basılabile basımevini oluşturunuyor. Basımevleri 16. yy dan itibaren Slav ülkeleri Moskova, Amerika, Hindistan gibi pek çok ülkede yaygın bir şekilde kullanılır hale geliyor.

CERRAHLARIN YÜZYILI —III— KURTULUŞ

Jürgen Thorwald'dan*

Kâzım Ergin**

Kirli Eller

Narkoz sayesinde ameliyat ağrısını alt eden cerrahinin, tarihindeki ara zaman artık otuz yıl bile sürmemeliydi. Cerahat ateşinin korkunç hakimiyeti narkozun bulunmasından birkaç yıl sonra nedenleri açıklanarak ortadan kaldırılabilirdi. Bu nedenleri gören, bu kötü kaderi kavrayan, ateş cehenneminden ve cerahat ölümünden çıkış yolunu önceleri hissetmiş ve daha sonra belirgin olarak tanımış ve dünyaya ümitsizce duyurmağa çalışan bir adam yaşıyordu. Fakat uyarıları ve buluşları gülümseme ve alayla karşılandı. Tıpkı Horace Wells'in düşünceleri gibi. Bu adamın adı Semmelweis idi.

Bu gün İgnas Philipp Semmelweis'in hayat öyküsü bazı hekim ve bilim adamlarının yüz karası olarak, yeni buluş ve gelişmelere karşı gösterdikleri aşağılamanın ve takındıkları alaycılığın bir göstergesidir.

Genç yaşına rağmen, belki Birleşik Devletler'de Semmelweis'in adını bilen birkaç kişiden biri de bendim. Hayatımı bir çok kez etkilemiş olan rastlantılar gibi, bunda da «kaderin cilvesi» ile belki de ilk insandım. 9 Ağustos 1848'de, yani İskoçyadan Amerikaya dönüşümden birkaç ay sonra, bir mektup aldım. İçinde şunlar yazıyordu : «Vienna'da bir doğumevinde çalışan Semmelweis adlı bir doktor, günümüzün bütün tıbbi kurallarının aksine lohusa ateşinin ölülerde diseksiyon yapan ve ellerini temizlemeden hastaları muayene eden hekimlerin ve tıp öğrencilerinin ellerinden geçen bulaşıcı maddelerden meydana geldiğini iddia etmektedir. Semmelweis zamanımızın bütün tıp anlayışını reddediyor ve hastanelerden lohusa ateşini kovmak için

* Amerika'da Cerrah bir ailenin cerrah torunu

** A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Profesörü

ellerin sıkı sıkıya klorlu suyla temizlenmesini şart olarak görüyor.» Mektubu bir kenara attım. Kaderin bana uzattığı eli yakalayamamıştım. Ben, narkozun bulunmasına tanık olan, böylece ilerlemeye açık olan genç doktor, Semmelweis'ce bulunan «kontakt infeksiyon» haberinin değerini kavrayamamıştım. Oysa o zaman ağrıdan sonra, cerrahi servislerinin ikinci büyük belası olan infeksiyöz yara hastalıklarının bütün öldürücü kökleri kazanabilir ve bütün dünyada bu mücadeleye girilebilirdi.

Bu işi benim gibi büyük ve ünlü kürsü sahipleri de kavrayamamış, genç Ignas Semmelweis'i Avrupa'da afaroz etmiş, alaya almış ve buluşuna ait bildirimlerini bir kenara koymuşlardı. Tıpkı benim Kiel'den gelen mektubu bir tarafa atıp unutmam gibi.

Elbette bugün bu, insana akıl almaz gibi görünüyor. Ama bu olay bazı istisnalar dışında hepimizin nasıl belli inanışların esiri olduğumuzu ve yeni bir şeyi kabul etmemizin ne kadar zor olduğunu, hele hele çok karmaşık sorunların çözümünde bu yeniliğin ne kadar basit olduğunu anlayınca bunu nasıl olup ta benimsemeyişimizi oldukça iyi gösteriyor.

Fakat bu buluşun hikayesi, fevkalade trajik bir destandır. Ofen şehri doğumlu Alman-Macar Ignas Philipp Semmelweis, 1846 yılında 28 yaşında iken Viyana'daki birinci doğum kliniğine asistan olarak girmeden önce bu alanda hiç çalışmamıştı. Hayatının bu en büyük görevine, aynı zamanda en büyük trajedisi olacak görevine doğru gitmişinin farkında bile değildi. O sadece bir iş arıyordu ve talihin o anda önüne çıkarmış olduğu bu asistanlık görevine talip oldu.

Semmelweis, öğrenim yıllarına da damgasını vurmuş neşe ve alırdmazlığıyla işine başladı. Fakat bir kaç ay sonra büyük bir değişim geçirdi, ciddi ve öğrenmek ateşine tutulmuş bir adam oldu.

Semmelweis bu işe başladığı zaman lohusa ateşi onun için doğumun kötü, fakat genellikle kaçınılmayan sonucu olarak görünen tıbbi bir kavramdı. O zamanın doğum bilgisi, lohusa ateşinin nedenleri hakkında çok az şey biliyordu. Tıpkı cerrahi yara hastalıklarının oluşu hakkında az şey bilindiği gibi. Lohusa ateşini kaçınılmaz bir kader olarak algılama bilgisizliğini Semmelweis de hocalarından çok normal bir şey olarak devraldı. Ta ki öldürücü hastalıkla karşı karşıya kalıncaya kadar. 1840'larda Viyana memleket hastanelerinin doğum servisleri, lohusa ateşinin yuvalarıydı. Semmelweis'in asistan olarak

girdiği ilk ayda onun servisinde 208 anneden 36 tanesi ölmüştü. Viyana memleket hastanelerine çoğunlukla fakirler ve kilise kutsamadan ane olanlar getirilirdi. «Kendini bilen hanımlar» doğumlarını evlerinde yaparlardı. Kliniğin yöneticisi Profesör Klein, lohusa ateşine karşı kayıtsız ve künt idi. Bu görevi yirmi yıl evvel Avrupa'da kendi zamanının en üstün kişisi olan Profesör Johanın Boer'den devralmıştı. Boer, Klein için «beceriksizlerin en beceriksizi» deyimini kullanırdı. Buna karşın sarayın etkili kimseleri, fantaziden yoksun bu adamın böyle önemli bir göreve gelişine yardımcı oldukları için, Boer bu işe engel olamamıştı.

Viyana genel hastanesinin doğum servisi iki bölüme ayrılıyordu. Semmelweis'in çalıştığı ilk bölüm tıp öğrencilerinin doğumda yetişmesine ayrılmıştı. İkinci bölüme ise öğrenciler devam etmiyor, orada ebeler öğrenim görüyordu. Semmelweis birinci bölümden lohusaların onda birinden fazlasının lohusa ateşinden öldüğünü buna karşılık ikinci bölümde sadece yüzde birinin kaybedildiğini gözlemledi. Her iki bölüm de yan yana bulunmakta idi. Semmelweis lohusa ateşinde «Epidemi» diye adlandırılan şeyin doğru olması durumunda her iki bölümde de sonuçların aynı çıkarak kurban sayısının eşit olması gerektiğini düşünüyordu. Fakat aradaki bu büyük farkı Semmelweis bir türlü çözemiyor; Klein ise böyle sorulara karşı sadece omuzlarını silkemekle yetiniyordu.

Şimdiye kadar dertsiz yaşayan, ciddi hiçbir problemle karşılaşmamış Semmelweis, o yumuşak kalbinin dürtüsü ile bu açıklaması olmayan durumun peşine düştü. Sık sık öğrencilerle birlikte hastanenin morguna gidip, onlarla ölmüş olan kadınların otopsisini yapıyordu. Her seferinde de karşısına aynı tablo çıkıyordu : Yalnız rahimde değil, hemen hemen vücudun her kısmında; karaciğerde, dalakta, lenf bezlerinde, peritonda, böbreklerde ve beyin zarlarında iltihaplar ve cerahatlenmeler.

Tablo, cerahatli ve cerahatli-cerrahi yara hastalıklarına dikkati çekecek derecede yakın görünüyordu. Bu otopsilerden çıkınca öğrencileriyle birlikte doğru, doğum servisine gidiyorlardı. Semmelweis doğuracak olan, doğurmakta olan ve doğurmuş bulunan hastaları dikkatlice muayene eder ve ellerinde henüz morgun tatlımtırak kokusu olan öğrencilere bu muayene yöntemlerini öğretirdi. Gittikçe artan öğrenmek dürtüsü ile muayeneleri her zamankinden daha sık yapmaktaydı.

Fakat Semmelweis'in çabaları, hastalığın belirlenmesinde hiç de iyi sonuçlar vermedi. Tam tersine hastalıkların ve ölümlerin sayısı birden bire arttı. Hem de sadece ölümü çok olan kendi birinci bölümünde. O bölümdeki ölümlerin sayısı, evleri barkları olmayan ,doğurup ta bir iki hafta kalacak yerleri bulunmayan kadınlar için bir kabus olmağa başlamıştı. Bu ölüm bölümüne yatmak istemiyorlardı.

Semmelweis bu olayların etkisi altında gittikçe daha çok değişmeye başladı. Neşeli öğrencilik yıllarını birlikte geçirdiği arkadaşlarıyla görüşmek istemiyordu. Yoğun bir çalışma içine gömülmüştü. Kendi kendini yiyordu. Geceler boyu oda arkadaşı Doktor Markusowsky ile hayal kırıklığı içinde tartışıyordu. Keza morgda onun bitişiğinde çalışan Adli Tıp Profesörü Kolletschka ile de sık sık tartışmaktaydı.

1846 sonunda onun servisindeki ölüm oranı % 11.4 rakamına vardı. İkinci bölümde ise bu oran ancak 0.9 du Semmelweis iki grubun herşeylerini karşılaştırıyordu. O servise de buraya da kadınlar eşit ortamlardan geliyorlardı. Servis durumları orada da burada da farksızdı. Hatta ikinci servis her zaman daha da kalabalık oluyor ve daha kötü durumda bulunuyordu. Doğum müdahaleleri ve yöntemleri aynıydı. Bu işin sırrını çözmek için beynini zorluyor ve zorluyordu. Boşuna...

15 yıl sonra şöyle yazıyordu «Her şey karanlıklar içinde, her şey şüpheli idi. Yalnız ölümlerin sayısının çokluğu kuşkuya yer vermeyen bir gerçektir».

1847 baharında Semmelweis öyle şüphe ve şaşkınlık içinde ve aynı zamanda kendini öyle yalnızlığa vurmuştu ki, Kolletschka bir buhran geçirmesinden korktu ve onu bir kaç hafta dinlenmeye zorladı. Böylece kafasını devamlı oyan düşünce değirmeninden de, ölenleri ve ölmekte olanları hatırlatıcı çevresinden de uzaklaşmış olacaktı.

Ancak pek çok uğraştıktan sonra Kolletschka, Semmelweis'i bir seyahate ikna etti. Semmelweis 2 mart 1847 de üç haftalığına Venedik'e gitti. Ne o ne de arkadaşı Kolletschka, bu seyahatin Semmelweis'in hayat yolunun belirlenmesinden önceki son teneffüs olduğunu bilmiyorlardı. Üç hafta sonra Semmelweis Viyana'ya döndüğünde gerçek bir «sükünet» bulamamıştı. 20 Mart akşamı Viyana'ya geldi. Ertesi sabah şafak vakti yeniden morgdaydı. Kolletschka'yı yakınında çalışır görmeye alışık olduğundan hayretle Kolletschka'nın boş kalan

yerine bakıyordu. Onun gelmesini boş yere bekledi. Nihayet Anatomi hademesi gelince Semmelweis ona Kolletschka'yı sordu. Yaşlı adam ona anlamayan gözlerle bakıyordu sonunda : «Doktor bey bilmiyor musunuz? Profesör Kolletschka öldü».

Bir otopsi sırasında beceriksiz bir öğrenci Kolletschka'nın kolunu bisturi ile yaralamıştı. Çok ufak bir kesik olmuştu. Kolletschka ona önem vermemişti. Fakat ertesi günün akşamı onu titreme nöbetleri ve ateş sarmıştı. Birkaç gün sonra da ateş sayıklamaları içinde hayatı son bulmuştu. Semmelweis Kolletschka'nın cesedinde yapılmış olan otopsinin raporunu getirtti. Raporu okurken ayaklarının altında yer kaymakta idi. Raporda şunlar yazıyordu : «Lenf bezlerinde, venlerde, göğüs zarında, karın zarında, kalp zarında ve beyin zarlarında iltihap ve cerahatlanma».

Semmelweis sonradan şöyle yazıyordu : «Hâlâ Venediğin sanat eserleri ile büyülenmiş, Kolletschka'nın ölüm haberi ile daha çok etkilenmiş olan ruhumu, Kolletschka'nın ölümü ve benim birkaç yüz lohusanın görmüş olduğum ölümleri arasındaki inkar edilemez benzerlik dayanılmaz bir açıklıkla zorluyordu.» «Şimdi yine otopsi bulguları aynı ise Kolletschka'nın ölüm nedeniyle, lohusa ateşinden ölen hastalarımın ölüm sebebi de aynı değil miydi?» diye kendi kendine soruyordu. Kolletschka, çürümekte olan ölü materyalinin izlerini bisturi vasıtasıyla içeri sokan bir yaralanma sonucu ölmemiş miydi?. Acaba kendi öğrencileri de morgdaki çalışmalarından sonra lohusaları muayene etmek için servise geldiklerinde aynı materyali elleriyle, lohusaların doğum sonucu zedelenmiş rahimlerine aktarmıyorlar mıydı?.

Bu soru Semmelweis'i gece-gündüz rahat bırakmıyordu. Huzursuz olarak oraya buraya sürüklenirken kafasında korkunç tahminler üst üste birikmekteydi. Eğer bu tez doğru ise, birinci ve ikinci doğum bölümleri arasındaki ölüm oranı farkı birdenbire açıklanmış oluyordu. İkinci doğum bölümünde doktor ve öğrenciler çalışmıyor, sadece ebeler görev yapıyordu. Bu ebeler doğurmakta olanları muayene etmeden önce ölümler üzerinde otopsi yapmıyorlardı.

Semmelweis'in geçirdiği sarsıntı o kadar etkiliydi ki, delirmekte olduğunu sandı. İntihar etmeyi düşündü. Sayısız kadının bizzat katili olduğu savı onu uykularından etti. Bu düşünce onu yaşamının sonuna kadar terketmeyecekti. Çok yıllar sonra şöyle yazmıştı : «Benden dolayı vaktinden önce mezara gidenlerin sayısını sadece Tanrı bilir».

1847 Mayıs'ında ölüme savaş açtı. 15 Mayıs'ta Klein'e sormadan, kendi sorumluluğu altında kliniğin kapısına şu talimatı astı : «Bugün 15 Mayıs 1847'den itibaren otopside gelen her hekim ve öğrenci, doğum koşullarına girmeden önce girişteki kapta bulunan klorlu su ile ellerini iyice temizlemeğe mecburdurlar. Bu talimat herkes için geçerlidir, istisna yoktur».

I.P. Semmelweis»

Semmelweis, lohusa ateşinin, ayrıca bütün cerahatli ve cerrahi-cerahatli yara hastalıklarının da nedeninin bakteriel olduğunu henüz bilmemektedir. Buluşunun bilincine varılabilmesi için daha otuz yılın geçmesi gerekecektir. Fakat o, hekimlerin ve cerrahların elleri ve aletleri ile olan bulaşmanın sırrını çözmüştür. Bu buluş otuz yıl sonra asepsinin ana temeli olacaktır. 15 Mayıs'ta Semmelweis hayatının kader savaşına başlamıştır.

Semmelweis'in servisine sabun, tırnak fırçası ve klorlu kireç girmeğe başlamıştır. Profesör Klein bu işe gönülsüzce izin veriyordu. Birkaç ekstern öğrenci onu isteyerek izliyorlardı. Fakat çoğunluk bu «mantıksız temizlenme»yi o kadar gereksiz bir yük olarak kabul ediyorlardı ki, Semmelweis herkesin elini yıkaması için girişte nöbet tutar olmuştu. Koyduğu kurala uymadan kaçanları sık sık yakalıyordu.

Buluşu ile ortaya çıkan bu çatışmalar onu öyle huysuz hale getirmişti ki, sık sık kırgınlık nöbetlerine tutuluyordu. Bir zamanların yumuşak başlı neşeli insanı, kin dolu bir diktatör olup çıkmıştı.

1847 Mayıs'ında hâlâ 300 hastanın onda birinden fazlası, yüzde 12,34 ü öldü. Fakat ondan sonraki ay 1841 doğumda sadece 56 ölüm vakası oldu. Yani ölen oranı 3,04 e düşmüştü.

Tabii hâlâ bu oran ikinci bölümdeki ölüm oranından yüzde 1 daha yüksekti. Fakat bundan önce, böylesi düşük ölüm rakamlarına hiç varılabilmiş miydi? Asla!.

Artık Semmelweis kendini tartışmasız başarıya yaklaşmış olarak görüyordu. Derken 2 Ekim 1847 günü geldi. Başına gelebilecek şeylerin en kötüsü o gün gerçekleşti. Sabah oniki lohusanın yattığı koğuşa girince onikisinin de lohusa ateşine tutulduğunu gördü. Bütün yıkanmalara, bütün kontrollere ve otopsi salonundan çıkıp hiç kimse-nin yıkanmamış ellerle lohusa koğuşuna giremeyeceğine ilişkin kesin önlemlere karşın işte olay meydana gelmişti. Fakat Semmelweis kendini kaybetmedi, pes etmedi. Beynini zorluyor ve bir açıklama arıyor-

du. Şimdiye kadar olduğundan çok daha disiplinli, zorlu bir diktatör oldu ve çözümü de buldu. Hiç bir hastaya istisna tanımadan hep si lohusa ateşine tutulmuş o koğuşun ilk yatağında rahim kanseri olan bir hasta yatmaktaydı. Semmelweis ve öğrencileri koğuşa girmeden ellerini temizlemişlerdi. Fakat ondan sonra hastaları arka arkaya, evvela rahim kanserli hastayı, sonra da ötekileri muayene etmişler, her muayene arasında ise ellerini hiç yıkamamışlardı. Semmelweis hayatının ikinci buluşunu yapıyordu. Bulaşma maddeleri sadece ölüden canlıya taşınmıyor, cerahatli ve çürümüş halleri olan hastalardan, sağlıklılara geçiriliyordu. Semmelweis savaşında yeni bir dönem açtı. Her muayeneden önce ellerin kesinlikle temizlenmesini çok titizlikle şart koştu. O güne kadar, dünyanın her tarafında olduğu gibi kendi servisinde de, önlüğün eteğine silinerek kullanılan aletlerin her birinin temizliğine, ondan sonra, bizzat nezaret etti. İltabi hastalığı olan lohusalara tecrit odasında yatırarak öteki hastalardan uzak tuttu.

Bu yeni, sertleştirilmiş önlemler nedeniyle kendi aleyhine açık veya kapalı bir direniş meydana gelmesine kendi yol açtı.

Öğrenciler ve özellikle pisliğin yuvası olan hastabakıcı kadınlar, Profesör Klein nezdinde şikayette bulundular. Fanatik ve huzur bozuculardan zaten hoşlanmayan Klein, artık kendine yük olan bu acemiye, ilk fırsatta, asistanlıktan çıkarmağa karar verdi. Fakat Semmelweis bu fırtına işaretini göremedi. O sadece 1848 yılına damgasını vuracak başarısını görüyordu. Toplam doğum yapanlardan sadece 45'i ölmüştü. Hatta ilk defadır ki Semmelweis ikinci servisin ölüm oranının da bir parça altına inmişti. İsa adına.. Kendi düşüncelerinin ve uygulamasının doğruluğuna ilişkin bundan daha iyi bir kanıt nerede bulunabilirdi?

1847 yılı sonunda Semmelweis aldığı sonuçları, eski hocaları olan Skoda ve Viyanada deri hastalıkları kürsüsü'nün kurucusu olan Hepra'ya bildirdi. Her ikisi de yaptıklarını yazılı bir bildiriye dökmesi için onu yüreklendirdiler. Fakat o yazmamakta direndi. Konuşmağa ve yazmağa karşı olan menfi tutumu giderilir gibi değildi. Bu durumda Hepra Semmelweis'in deneylerini kendisi yazmağa karar verdi. «Zeitschrift der k.u.k. Gesellschaft der Ärzte in Wien» mecmuasının 1847 Kasım sayısında ve tekrar 1848 Nisanında yayınladı. Fakat bu makaleler hiç bir yankı uyandırmadı. Semmelweis'in iddia ettikleri Avrupanın doğumcu ve hekimlerinin kalıplaşmış düşünce dünyaları için, o kadar yeni birşeydi ki özellikle en ünlü ve kendini bilenleri bile buna karşı durdular ve olayı bir ölüm sessizliği ve küçümseme ile kar-

şiladılar. 1849 başlarında Viyana Tabip Odası Başkanı, Semmelweis'in tarafını tuttu. İlk defa o, Semmelweis'in buluşunun sadece lohusa ateşinin önlenmesi için olmadığına dikkat çekti. «Bu buluşun anlamı özellikle hastaneler ve cerrahi koğuşları için o kadar önemli ve vazgeçilmezdir ki, bütün bilim adamlarının ciddi şekilde uygulamaları uygun görülür» diyordu. Fakat hastane ve servislerinde yara ateşi ve yara cerrahatlenmesi sonucu binlerce kişinin öldüğü bu cerrahların hiçbiri bu uyarıya aldırmadı.

Skoda, Viyana Üniversitesi hocalarına Semmelweis'in buluşunu incelemeleri için bir komisyon kurulmasını önerdi. Hocalar da zaten konuyu incelemeyi düşünüyorlardı. Fakat belli ve düşük düzeyde bir kapasitesi olan Profesör Klein, olaydan haberdar olunca ve bir zamanlar olay edilen asistanının belki de «tasavvur edilemez» bir başarının eşliğinde olduğunu hissedince fevkalade sinsi ve alçakça bir tepki gösterdi.

Macar olan Semmelweis 1848 de Viyana'da iş başındaki yönetime karşı bulunan devrimcilere sempati duyuyordu. Şimdi Klein onu bu tutumundan dolayı karalıyordu. Bunun üzerine lohusa ateşinin oluşumuna ilişkin Semmelweis öğretisini incelemeyi planlayan komisyonun çalışmaları ilgili Bakanlıkça durduruldu. Aynı zamanda Klein, Semmelweis'in iki yıllık kontratının uzatılmamasını sağladı. Böylece doğum servisinde uzaklaştırılması düşünülen Semmelweis, bütün vücuttaki genel infeksiyonların giriş kapısının doğum yolu olabileceğini kanıtlamak için kobaylarla deneylere başlayınca Klein ona kliniğinin hasta dosyalarını kullanmasını da yasakladı. Oysa istatistiksel araştırmaları için Semmelweis'in bunlara şiddetle ihtiyacı vardı.

Skoda ve Hebra tarafından yeniden zorlanan Semmelweis nihayet kendi iç tereddütlerinden kurtulmağa ve bizzat tabip odası nezdinde çalışmasının tetkik edilmesi hakkını istemeğe karar verdi ve 15 Mayıs'ta da başvurdu. Bu hakkı isterken çok beceriksizce, çok gariban, heyecanlı ve şaşırılmış durumda idi ve her tarafta görmüş olduğu bu körlük dolayısıyla ümitsizlikle doluydu. Fakat pratik olarak öyle etkileyici ve inandırıcı şeyler ortaya sürmüştü ki ona ilk defa 18 Haziran'da olumlu öğeler taşıyan ikinci bir bildiri geldi ve bunu 15 Temmuz'da bir tartışma izledi. Fakat daha sonra yazmağa karşı olan panik şeklindeki korkusu onu yeniden sardı. Sunduğu bildiri yazmaya cesaret edemedi. Ancak yabancı ellerce yazılmış eksik referanslar yayımlandı.

Tartışma ve makale yazma yoluyla kabul görme denemesinin ilki olumsuz sonuçlandı ve Semmelweis'i yeni denemeler için harekete geçirmek mümkün değildi. O sadece çalışmalarıyla etki edebileceğine inanıyordu. Skoda'dan destek görerek bir doçentlik için çalışma yeri aramağa koyuldu. Sekiz aylık zaman kaybettiren bir beklemeden sonra ona böyle bir görev verildi. Bu işi sevinçle kabulünden hemen sonra ona vurulmuş olan prangaları keşfetti. Ona canlı kadınlar üzerinde öğretim yapması yasaklanmıştı. Sadece birbirinden ayrılabilen bir kadının maketi üzerinde ders vermeğe izin vardı. Hayal kırıklığı ve acı ile dolu olarak bir kere daha sabırlı olmayı denemeyi bile düşünmeden o gece Viyana'yı terketti. O kadar ki, ona her zaman arka çıkmış dostlarına bile veda etmemişti.

Yurdu olan Budapeşte'ye gitti ve yıllar boyu sürececek sessizliği, sanki onun kaybolmuş olduğu izlenimini uyandırdı. Talihsizlik onu izliyordu. Kendini ve ailesini pratisyen hekim ve doğumcu olarak geçindirmeği denedi. Fakat bir attan düşme ve yüzme havuzundaki bir kaza, haftalarca onun çalışma gücünü yok etti. Derin bir bezginliğe gömüldü.

Aylar ayları kovaladı. Artık Viyana'da kimse Semmelweis'ten söz etmez olmuştu. Onun yerine gelen kişi Semmelweis'in gayretlerinin güçlüğüne ima ediyordu. 1851 baharı yaklaşıyordu. Bir rastlantı Semmelweis'i Budapeşte'de St. Rochus Hospital'in doğum servisine getirdi. Buraya girdiğinde bu Ortaçağ'dan kalma hastanede o sırada doğum yapmış olan altı anneden birini ölü, birini can çekişmekte, dördünü de ağır lohusa septisemisinde bulmuştu. Bunlara doğum yaptıran kişi cerrahi şefiydi ve kendi servisinde cerahatli yaralı hastaları ile doğurmakta olan hastalar arasında ne ellerini, ne aletlerini, ne giyimini temizlemeden gidip gidip gelmişti. Neredeyse tam bir çöküntüye düşmekte olan zat için bu ziyaret saatinin anlamı eski uğraşlarının yeniden canlanması olmuştu. Ölmekte olan anneler karşısındaki duyguları, ölüme karşı mücadele edilmesi gerektiği bilinci ve bu sırrı kendisinin bildiğine inancı eski dertlerini yeniden depreştirdi. Doğum servisinin şefi de olmadığı için Semmelweis bu işi üzerine almayı rica etti. Elbette bu umutsuz bir rica idi. Fakat 20 Mayıs 1851 de beklentilerin aksine servis şefi ilan edildi.

Semmelweis Viyana'dan uzak, o zamanki bilim dünyasından uzak ünlülerin kliniklerinden uzak, bir kez daha baştan başladı. Öğrencilerin vurdumduymazlığı ile yeni baştan savaştı. Tekrar otopsi salonları

ile lohusa servislerinin arasındaki yolu engelledi. Tekrar bütün el yıkamalarını gözetimi altına aldı ve tekrar nefret, kin ve alay topladı. Fakat nihayet emek ve eziyet dolu altı yılın sonunda, en son yıl doğum yapan 933 lohusedan sadece sekizi ölmüştü. Bu, yüzde birin bile altında bir oranı gösteriyordu.

Zaman zaman bu rakamlardaki yükselmeler onu yeni buluşların sahibi yapıyordu. Hastaların beklenmedik bir şekilde artışı ona bulaşıcı maddelerin temiz olmayan yatak çarşaflarından da geçebileceğini düşündürmüştü. Doğum yapmak için yeni yatan hastalara hazırlanmış yataklarda, ölen bir hastanın cerahatli ifrazatını bulmuştu. Çılgın bir kavgayla hastane yönetimiyle çamaşırların temizliği için savaşa girdi. Öfke dolu olarak kaygısız idare müdürünün odasına girip kokmuş çarşafları onun masasının üstüne fırlattığında savaşı kazanmıştı.

18 Temmuz 1855'te Semmelweis «doğum profesörü» ünvanını aldı. Fakat bu atama kenarda kalmış, büyük bilim dünyasının gözünden uzak bir Üniversite'de oluyordu. Fakat belki de bu atamadır ki, Onda diğer meslektaşlarını şaşırtmak ve dünyada her yıl ölen onbinlerce kişiyi kurtarmak arzularını yeniden canlandırıyor. Kendisi için hiçbir şey istemiyordu. Bundan dolayı bir zamanlar Semmelweis'in buluşlarını kendi cerrahi kliniğinde deneyen ve gelecek yılların aseptisine yönelen tek cerrah olan Profesör Rose'nin bulunduğu Zürih Üniversitesi'nden gelen doğum kürüsüsü şefliği teklifini red etti.

Ancak 1860 yılında buluşlarını bir kez daha bildirmek arzusu o kadar kuvvetliydi ki, hayatında ilk kez kendi dürtüsü ile kâğıt kaleme sarıldı. Viyana'daki buluşları keşifleri zamanında birlikte oldukları oda arkadaşı Markusowsky'nin desteğiyle yazısını çıkardı; «Lohusa ateşinin etiyojisi, tanımlanması ve profilaksisi».

Bu, kötü yazılmış, çok sayıda tekrarlar yapılmış küçük bir eser idi. Fakat aslında çok büyük bir eserd. Bütün dünyaya hakim olan hatalı bir görüşe karşı çıplak gerçeği ortaya koyuyordu. Öyle peygamberce bir kitaptı ki, Semmelweis'in kendi buluşu ile sade lohusa ateşine karşı değil, bunun yakın akrabası olduğunu zannettiği kokmuş ameliyathane ve cerrahi servislerinin cerahat ateşine karşı da savaş yapılabileceğinin bilincinde bulunduğu günlerde çıkan bir kitaptı. Semmelweis Budapeşte'deki cerrahi ordinaryüsünü ameliyatlı-

larda cerahat ateşini bastırmak için ameliyat yaralarına çok iyi temizlenmiş eller ve aletlerden başka hiçbir şeyin dokundurulmaması gerektiğine inandırmıştı.

Semmelweis'in kitabını bilgelikle okumağa ve öğretisini kabul etmeğe hazır kim vardı ki? Semmelweis bir kez daha sınırsız bir hayal kırıklığına uğradı.

Alman doğa bilimleri ve hekimlerinin 1861 de Speyer'de yapılan 36'ncı toplantısına Semmelweis taraftarı sadece Heidelberg'li Profesör Lange katıldı. O da Semmelweis'in yöntemine göre çalıştığını ve üçyüz doğumdan ancak bir tanesinde lohusa ateşi gördüğünü ifade etti. Fakat onun sesi çöldeki bir ses gibiydi. «Tıp tanrıları»nın tıbbın ilerlemesine karşı bu derece tek yönlü ve bu derece peşin fikirli oldukları bir dönem daha olmadı. Hücrenin anlamını çözümlenmiş olan ve hücre kavramından başka birşey düşünmeyen Virchow, Semmelweis'i afaroz ediyordu. Çünkü onun öğretisi, kendi öğretisine uymuyordu. Kendisi her hastalığın ayrı olarak insan vücudundaki hücrelerin içinde geliştiğine inanıyordu. Onun sözleri müridleri tarafından «Tanrının sözleri» gibi kabul ediliyordu. Hayır, Semmelweis'i dinlemeğe kimse hazır değildi. Kitabının aşağılanması karşısında ondan kopan bilimsel feryat her ne kadar öğretisine hiçbir yarar sağlamadıysa da, gereksiz ölümlere, inancının bütün kuvvetiyle karşı çıktığının tanığı olarak tarihe geçti. Bu feryatlar o zamanın Avrupa doğum bilimi meşhurları olan Profesör Scanzoni, Prof. Siebold ve Prof. Spath'e yazılmış açık mektuplar şeklinde oldu. Scanzoni'ye şöyle yazıyordu : «Eğer benim öğretim yanlılığını kanıtlamadan öğrencilerinizi epidemik lohusa ateşi hakkında bildiğiniz gibi yetiştirmeye devam ederseniz sizi Tanrı ve dünya önünde bir katil ilan ederim». Ve Siebold'a : «Benim düşüncemde olmamak katil olmakla eş anlamlıdır» diye yazıyordu. Fakat Budapeşte'den gelen bu çığlıklar da yankı yapmıyordu. Bunlar sadece onun «ölçsüzlüğü» dolayısıyla kimse ile bağdaşmayan bir insan olduğu savına hatta Semmelweis'in ruh hastası bir insan kabul edilmesi gerektiği düşüncesine yarıyordu.

Semmelweis'i çılgın olarak gösterenler, ondan sonraki yıllarda olacak gelişmeyi ne kadar yakınlaştırdıklarını da bilmiyorlardı. İlk belirgin işaret 1864'de başladı. Semmelweis ümitsizce yazdığı mektuplarının çok kere konu edildiği derslerinde ağlama nöbetlerine tutuluyor ve dersi yarıda kesmek zorunda kalıyordu.

Odasında tıpkı kafese kapatılmış bir hayvan gibi saatlerce bir aşağı-bir yukarı geziniyordu. Caddede sevgilileri durduruyor ve ileride doğum yapınca doktor ve ebelerin ellerini klorlu suyla yıkamaları gerektiğini onlara hatırlatmalarını söylüyordu. Sözlerine karşı en küçük bir direnç Semmelweis'i korkunç bir öfke nöbetine sokuyordu. 1865 Temmuz'unda Budapeşte profesörler kurulunda cebinden bir kağıt çıkarıyor ve ebelerin ellerinin ve aletlerinin temizliğine mecbur olduklarını bildiren bir ebe yemini okuyordu. O gece küçük kızını beşikten kapıp kucağına bastırıyordu. Çünkü onu kendinden çalıp öldüreceklerine inanıyordu.

Ertesi sabah çaresiz karısı, Viyanalı dostlar ve hocası Profesör Hebra'ya mektup yazıp yardım istedi. 20 Temmuz'da Semmelweis'i Hebra'nın bu kadar uzun zamandan sonra onu tekrar görmek istediği bahanesiyle Viyana'ya götürdü.

Hebra, bir zamanlar öğrencisi olan, şimdi onu bile zor tanıyan Semmelweis'i tımarhaneye götürdü. Bahçede uzun uzun gezindiler. Semmelweis ancak hücreye konduktan sonradır ki, biraz akli başında abir anında, neler olduğunu kavrayabildi. Hastabakıcılar zor kullanmağa ve ona deli gömleği giydirmeye mecbur oldular. Neyse ki ona bu kadar kötü muamele eden kader, hiç olmazsa müsamahalı bir ölüm ihsan etti. O, arkadaşı Kolletschka'nın da öldüğü ve kendi öldüğü saatte sayısız lohusanın ve septik cerrahi ameliyatlarının sayısız kurbanlarının da öldüğü-ve daha uzun süre de öleceği-hastalıktan öldü. Semmelweis'in Budapeşte'deki son girişimlerinden veya otopsilerinden birinde parmağında küçük bir yaralanma olmuştu. Bu yaradan dolayı hayatının büyük bir kısmını onu altetmek için harcadığı hastalık vücuduna sinmişti : Genel sepsis. 14 Ağustos 1865 te daha kırkyedi yaşında ateş sayıklamaları içinde öldü. Ölümünün otopsişi paralizinin anatomik belirtileri yanında hayatında sayısız kere gördüğü tablonun ayniydi : Her yerde iltihaplanma ve cerahatlenmeler.

Cerrahinin geleceğinin üzerine bina edilebileceği sepsis ve aseptinin sırlarını kavrayan ilk insan sepsisten ölmüştü.

Karanlıktaki Katil

Semmelweis'in öldüğü sırada, yara enfeksiyonlarının ve yara hastalıklarının çözümüne büyük katkı sağlayacak birinin sınırsız şöhret ve saygı kazanacağı bu konu üzerinde zaten Londra'da çalışmakta olması Semmelweis'in en büyük trajedisi sayılabilir. O zaman Edinburg ve Glasgow'un dışında adı hiç duyulmamış olan kişi, Glasgow Üni-

versitesi'nde Profesör olan Joseph Lister'di. 1866 Haziran'ının başlarında onun adını duyduğum zaman, Amerika iç savaşında cerrah olarak çalıştığım tarifi imkansız dört yıl geride kalmıştı. 1866 Haziranında hiçbir sözleşmem olmadan Washington'da yaşıyordum. Bir-iki askeri hastaneye uğruyordum ama nihayet ayrılmak ve birçok yıllardan sonra yeniden Avrupa'ya gitmek istiyordum. Bu günlerde Edinburgh'tan-bu arada altmış yaşlarına yaklaşmış-James Syme'den bir mektup aldım.

Bu mektup benim Edinburgh'u ilk ziyaretimden tanıdığım baba dostum ve danışmanımın ona daha önce yazdığım ve bir sahra hastanesindeki cerahat ateşi epidemisini anlattığım mektubuma gecikmiş bir yanıt oluşturuyordu. Benim mektubum, ölmekte olan yüzlerce insan arasında yazdığım, «şaşkın ve isyankar çaresizliğimi» yansıtıyordu ve bizzat Washington hastanelerinin bir bölümünde bile keskin cerahat kokularının hüküm sürdüğü bir döneme rastlıyordu. Syme her zaman olduğu gibi kısa yazmıştı. Fakat, o bir-iki cümle içinde Glasgow'da cerrahi profesörü olan damadı Joseph Lister'in yara hastalıkları, cerahat ateşi ve gangrenle başa çıkacak bir yolda olduğunu bildiriyordu.

Bu deneylerin bildiğimiz birçoğu gibi rastgele deneyler olmadığını, aksine yara hastalıklarının meydana geliş nedenleri hakkındaki yeni bilgilere dayanan deneyler olduğunu da ekliyordu. Lister şaşırıcı başarılar elde etmişti.

Son on yılda yara hastalıklarıyla başetmek için bir çok öneri getirilmiş, hepsi de başarısızlıkla sonuçlanmıştı. Fakat yargılarında beni hiç hayal kırıklığına uğratmamış Syme, böyle coşkulu ve güvenli yazıyorsa, onun bu yargısını dikkate almak gerekirdi. İçinde bulunduğum ruhsal durumda, daha önemsiz haberleri bile izlemeye hazırdım.

Narkozun bulunmasıyla bayram etmenin ne kadar erken olduğunu ve aslında ne kadar korkunç bir düşmanın karşısında bulunduğumu bana daha önce yaşananlardan çok, iç savaşta yaşadıklarım öğretmişti.

Böylece zaten düşünmekte olduğum Avrupa yolculuğumu Glasgow'dan başlatmağa çok çabuk karar verdim. 6 Haziran 1866'da Glasgow'a vardım. Lister'e âdet üzere bir-iki satır yazdım. O da bana aynı akşam cevap vererek, ertesi gün öğleden sonra Woodside meydanındaki sakin evine davet etti. Lister'in evi Glasgow'un bina okyanusunu andıran ev yığınlarının kenarındaki tek vaha olan parktan birkaç dakika uzaklıktaydı.

Syme'nin kızı Agnes Lister beni karşıladı. Uysal gözleri ile dar yüzü bende derin bir etki uyandırdı. Heyecanlı olduğunu hissettim, fakat o zaman bunun sebebini anlayamadım. Joseph ve Agnes Lister, Lister'in yeni doğmuş düşünceleri için yapılacak ve on yıldan fazla sürecek savaşın daha başında idiler ve dahası Listere inanan ve umudunu ona bağlayanların sayısı o kadar az olacaktı ki, onlardan birisinin, tabii bu arada benim de sevinçle karşılanmam gerekecekti. Agnes Lister, kocasının geç kalması dolayısıyla özür diledi. Biraz beklemem için içtenlikle ricada bulundu. «Kocam çok çok memnun olacak» deyip, bunu birçok kez tekrarladı. «Meslekdaşları tamamen ilgisiz. Hepsi, hastanelerde ortaya çıkan tablonun, doğanın ve tanrının verdiği ve değiştirilmeyecek bir durum olduğuna inanıyorlar. Geriye kalanlar da, sanki bütün ölümlere o nedenmiş gibi hastaneyi yakmaktan başka yol görmüyorlar. Kocamın bu işi değiştireceğine inanıyorsunuz değil mi?» diye sordu. Ben «Eğer babanız bu işe inanıyorsa, bu çok şey ifade eder. Ben onsekiz yaşlarındayken Narkozun ilk defa kullanılmasına tanık oldum. O zamana kadar bütün cerrahlar ağrının cerrahinin bir parçası olduğu kuralından memnun görünüyorlardı. Onlar da ağrıyı tanrının veya doğanın verdiğine inanıyor ve onun giderilebileceğini düşünmüyorlardı.

Ben de inanmıyordum. Fakat narkozun bulunmasına tanık olduğumdan beri herhangi bir şeyin doğanın eseri olabileceğine ve hiçbir şeyin değiştirilmeyeceğine inanmıyorum.»

Lister aşağı - yukarı yarım saat gecikmeyle geldi. Heyecanlı beklentilerle geldiğim Lister'in bendeki ilk izlenimi düş kırıklığı oldu. Lister o zaman otuz sekiz yaşında idi. Ufak tefek görünüyordu. Yüzü bir mücadelecinin yüzü değil, daha çok ruhunda düşmanlık ve münakaşanın izi bulunmayan yumuşak bir insanın yüzü idi. Alnındaki terleri sildi. Kolayca ve her zaman terlemeğe olan eğilimi kadar, özellikle heyecanlandığında kekeleymesi ve kötü bir konuşmacı oluşu da herhalde onu çekingen yapmıştı. Elleri alışılmadık derecede yumuşaktı. Daha sonraları bir kez kendisini, «dahi olarak doğmayan, fakat çalışkan, kararlı, düşüncelerinde ve davranışlarında şaşmaz bir kararlılık bulunan bir insan» olarak tarif edecekti.

Tek başına bu açıklaması onun hayat verimini anlatamazdı, ama belki de bu sözlerinde haklıydı.

Daha çaya oturur oturmaz, bizim askeri hastanelerdeki yara tedavisinin sonuçları hakkında sorular sormağa başladı. O zamanlar

askeri kayıplara ait kesin rakamlar yoktu. Bugün biliyoruz ki 67000 kişi şehit olmuş, yine bir o kadar hasta ve yaralı da hastanelerde sonradan ölmüştür. Güney eyaletlerinin kayıpları hakkında ise hiç bir bilgi sahibi olunamamıştır. Fakat askeri tahminler ve benim kişisel yaşamımdaki olaylar hastanelerdeki tabloyu çizmeğe yetiyor.

Ağır yara cerahatlenmesinin nedeni olarak kötü havanın gösterildiği eski inanış, iç savaş sırasında da yeterli taraftar bulmuştu. Fransa'daki Chasignac ve Guerin yöntemi yaraları kauçuk ve altın varaklarla atmosfer havasından korumayı deniyorlardı. Amputasyon stumpflarında yine Fransa'da bulunmuş ve mevcut havayı dışarı atacak bir pompası olan 'stumpf takkeleri' kullanılıyordu. Bu yöntemde gerçek başarı çok azdı. Napolyon'un Mısır'daki ordusunda, yaraların çok iyi sonuçlanmasını sıcak iklime bağlayan ve cerahat ateşinden kaçınmada sıcaklığın bir rolü olduğuna inanan Fransız cerrahlarından yaradımilar isteniyordu. Fakat Lozan'dan Guyot'un sıcak kutusu ve Mayor'un sıcak banyoları da çok az sonuç veriyordu. Bunların tam karşısında ise Kiel'den Esmarch'ın soğuk buzlu banyoları vardı. Sonuçlar yine çok başarısızdı ve herhalde rastlantılara bağlıydı. En etkili yöntem Viyanalı Kern'in, Guerin'in aksine, yaraları kapamayıp tamamen sargısız bıraktığı ve adına «açık yara bakımı» dediği yöntem görünüyordu. Washington'da da savaş sırasında yapılan yeni hastaneler «pavyon sistemi»ne göre inşa edilmişti. Çünkü dışarıda, kırdı aceleyle yapılmış baraka ve çadır hastaneleri yaralıların tek tek barakalara dağıtılmasının cerahat ateşinin, gangrenin ve tetanozun meydana gelişini ve yayılışını önleyici bir rol oynadığını öğretmişti. Binalar rüzgarın zehirli havayı bir binadan ötekine taşımaması için rüzgar yönünde arka arkaya gelmeyecek biçimde yapılmıştı.

Lister özellikle bu en son sözedilen düzenlemenin sonuçlarıyla ilgili görünüyordu. Sorularında o kadar tedbirli ve dikkatliydi ki, ondan yeni ve başarılı bir yara tedavisi öğrenmeğe gelen ben, başlangıçta çok tedirgin oldum. Ona «Bizim hastanelerin birçoğunu gördüm, Washington'da bizim Julidary Square pavyon hastanesinde altı ay çalıştım. Daha sonra Armary Square Hospital'de çalıştım. Her tarafta çeşitli ağırlıkta da olsa yara hastalıkları meydana geliyor. Keza yaralıların çeşitli yerlere dağıtılması da kanımca hastalığı önlemekte güvenilir bir yöntem değil» diye açıkladım ve «işte ben de bunun için size geldim» diye ekledim. Fakat Lister bir türlü beni ilgilendiren konuya gelmiyordu. «Bu görüşünüz şu anda Avrupa'da birçok kimseyi düş kırıklığına uğratacak» diye hemen hemen sabırsız bir ifadeyle söy-

leyip devam etti : «Hastaları için gittikçe daha çok oranda ateş cehennemi olan hastanelerin bulunduğu gerçeği, bir süredir birçok bilim adamını bu konuda ancak bir tek çözüm olabileceği düşüncesine ulaştırdı : «Mevcut olan eski hastaneleri imha etmek.» Özel hastanelerde, özellikle şehir dışındakilerde yapılan ameliyatlardan sonra meydana gelen yara hastalıklarının, bizim büyük hastanelerdekinden çok daha az oluşu tartışmasız gerçektir. Kloroformun bulunuşu sonucu büyük kazancı olan Edinburgh'lu Profesör Simpson, çevresine bir süredir bazı kimseleri topladı. Bunlar var olan hastaneleri yakma ve bunların yerine sayısız ve küçük -en çok iki hasta alabilecek- çelik kulübe-ler kurmak istiyorlar. Fakat ben bu yolun doğru olacağına inanmıyorum».

Lister, çok fazla konuşmuş gibi sözünü yarıda kesti. Fakat ben de ona kısa ve tek anlamlı sorumu yönelttim : «Peki doğru yol nerede?» Sorumun bu kadar doğrudan olması belki ona biraz Amerikanvari geldi. Fakat belki de rahatlamış olarak beni hastane salonlarını gözden geçirmeğe davet etti.

Glasgow Üniversitesi o zaman şehrin en eski bölümündeydi. Arabamız kırmızı hastane binasının parke döşeli avlusunda durunca Lister arabadan indi ve onu selamlayan öğrenciler arasından hızlı adımlarla giriş kapısına yöneldi. Binanın bir bölümü yeni yapılmıştı. Geniş bir merdivenden yukarı çıktık. Her katta kapılar geniş iki hasta koğuşuna ve birkaç tane de küçük odaya açılıyordu. Nihayet Lister bir koğuşun kapısında durdu ve kapıyı açtı. Birbirinden iyice ayrılmış ve uzaklaştırılmış yataklar ve o zamana göre çok büyük ve çok sayıda pencereler gördüm. Daha içeri adımımı atar atmaz, algıladığım birşey beni durdurdu. Ne olduğunu hemen anlayamadım. Ancak Lister'in gittiği hasta yatağına kadar olan yolun yarısına vardığımda bu koğuşta alışılmamış şeyin ne olduğunu anladım. Geçmiş yıllardan tanıdığım bütün cerrahi koğuşlardan farklı birşey : Koku.

İsteristemez durdum ve burnumu koku almak için her tarafa çevirdim. Fakat algıladığım şey değişmedi. O zamana kadar cerahatin o iğrenç, o her yere sinen o çok pis, cerrahların üstünde onları evlerine kadar izleyen cerahat kokusu olmayan hiçbir hastane, hiçbir ameliyathane ve hiçbir cerrahi koğuşu görmemiştim. Buranın havasında o koku yoktu. Ya da hiç olmazsa farkına varılacak kadar yoktu, veya başka tanınmamış bir ilaç kokusuyla örtülmüştü.

Lister ilk hasta yatağına vardı ve yüzünü bana döndü. «Lütfen yaklaşın» Sesinde sakin olmağa çalışan, fakat bastırılmayan bir gerilim seziliyordu.

Yatakta genç ve oldukça kuvvetli görünen bir hasta yatıyordu. Muhtemelen bir işçiydi. Lister'e müteşekkir bir ifadeyle bakıyordu. Nabzını ölçmesi için kolunu Lister'e uzattı, sağlıklı dilini kontrol için gösterdi.

Lister «Bu John» diye hastayı tanıttı. «19 Mayıs'ta bir demir eritme fırınındaki ağır bir kazadan üç saat sonra bize getirildi. Yarım ton ağırlığındaki kumla dolu bir demir taşıma kabı kopup bacağına düşmüş. Böylece alt bacakta kaval kemiği ve yanındaki kemik birlikte kırılmış ayrıca kaval kemiğinin ucu yaradan dışarı çıkmıştı. Sizde sormak istiyorum. Bu hastayı tedavi edecek cerrah siz olsanız ne yapardınız?»

O zamanki durum göre bu soruya cevap vermek için fazla düşünmeğe gerek yoktu. Kural açık kırıkların ancak çok hafiflerinde yaralanmış ekstremiteyi kurtarma şansının olabileceğiydi. Bütün açık kırıkların çok büyük bir bölümünde, en geç üç gün içinde cerahat ateşi veya gangren meydana gelirdi. Bundan dolayı hiç olmazsa yaralı ekstremitenin bir güdüğünü kurtarmak için amputasyon, yani bacağı kesip atmak, gerekirdi.

Bunun için şöyle cevap verdim «Ben olsam hemen ampute ederdim».

Lister hiç sesini çıkarmadan hastanın belden aşağısını örten nevrresimi açtı. Böyle yüzlerce vakada görmüş olduğum tablonun bulunmayışını hayretle gördüm. Gözümün önünde ampute edilmiş bir bacak güdüğü yoktu. İki bacak da mevcuttu. Ancak biri ötekinden biraz daha ince görünüyordu. Onun alt kısmı bir tür metal bir yaprak ile sarılmıştı. Yorganın açılmasına rağmen, hiçbir yaranın onsuz olmayacağı cerahat kokusu da gelmemişti. Sadece öteki kimyasal ilaç kokusu öncekinden daha kuvvetli duyuluyordu.

Lister hasta bacağına doğru eğildi ve nazik elleriyle folyoyu çözdü. Onun altında pamuklu bir sargı maddesi vardı. Bu sargı kanla ve yara serumu ile bir yara kabuğu gibi sertleşmişti.

Yarayı açar açmaz Lister biraz doğrulup başını kaldırdı. Bana baktığında gözlerindeki ifadede gerilim gitmiş, yerini sevinç ve hatta mutluluğa bırakmıştı.

Problem sadece hastalıklı cerahatlenmenin olmayışı değildi. Binlerce yıllık tıp öğretisinde iyileşmenin habercisi olarak kabul edilmiş «iyi cerahat» ten de 'eser yoktu. Bunun yerine kaval kemiğinin şimdiden kaynamış ve gül renkli bölümlerine doğru genişleyen sağlıklı görünen bir granülasyon dikkatimi çekti. «Bu mutlu bir rastlantı veya bir mucize» diye söylendim. Lister cevap vermedi. O zamana kadar dikkat etmediğim genç bir doktora işaret ederek çağırdı. Bana «Bu benim asistanım Dr. Mc Fee» diye tanıttıktan sonra ona dönerek : «Şimdiye kadar olduğu şekilde tekrar saralım» dedikten sonra «Yürüyüşümüze devam edelim mi?» diye sordu.

Herhangi bir soru sormaktan ya da bir kelime konuşmaktan aciz sadece başımı salladım.

İçimde bir düşünce biçiminin yıkılacağı ve bir yenisinin bina edilmesinin gerekeceğini tartışırken, «tesadüf» platformundan kendimi kurtarmam gerektiğini hissederken Mc Fee yanımıza geldi. Elinde bir kap vardı ve içinde hafif nemli bir sıvı bulunan bu kaptan buram buram koğuştaki duyduğum o değişik yeni ilaçlı koku gelmekteydi.

Bu esnada Lister bir sonraki hasta yatağına yaklaşmıştı. Onu izledim. Yatakta zayıf, solgun bir çocuk yüzü ile karşılaştım. Çok kan kaybetmiş, aç kalmış ve bitkin görünüyordu. Gözleri olağanüstü büyük, korkulu bir şekilde genişlemiş ve hareketsizdi. Lister alnını okşarken «Bu Charlie» diye alçak sesle tanıttı. Bana öyle geldi ki Lister'in sesi her hasta yatağının yanında, yeniden ona hakim olan gerilimin etkisiyle biraz titriyordu. «Size bir kere daha bir soru sormak istiyorum. Bu küçük yaramaz size getirilmiş olsaydı onu en iyi şekilde nasıl tedavi ederdingiz? Yolcularla dolu olan bir otobüsün iki tekerleği 23 Haziran'da onu bacağından yakalamış ve üstünden geçmişti. Kaval kemiği ve baldır kemiği birlikte kırılmıştı. Kırık uçları, geniş ve kenarları yırtılmış bir yaranın içindeydi. Çocuk, kan kaybı ve şoktan baygın bir haldeydi. Nabız 168 di ve çok zor alınabiliyordu.»

Lister benden boş yere cevap bekliyordu. Çünkü o zamanki genel bilgilere göre bu soruya cevap vermek çok zordu. Benim bilgime ve tecrübelerime göre burada bir amputasyon bile yapılamazdı. Zira çocuk bu ameliyatı kaldıramaz ve ölürdü.

Belki de Lister benden bir cevap da beklemiyordu. Çünkü cevabın ne olacağını o da biliyordu. Hastanın battaniyesini açıp yavaşça ve neredeyse tereddütle sargıyı kaldırdı. Sanki bu yatakta da (özellikle

diğerlerinden daha çok bu yatakta) umutlarını ve inançlarını tehdit edecek bir kötü süprizden korkuyordu. Yara açılınca rahatladı ve dudaklarından çok hafif, duyulur duyulmaz rahat bir nefes verdi.

Yara çok büyüktü. Kırık kaval kemiğinin iki ucu da yaranın içinde serbest duruyordu. Üst ucu kısmen granülasyon dokusuyla kaplanmıştı bile. Alt ucu ise bizim savaş hastanelerimizde gördüğüm ve kuvvetlice cerahatlenme ile sağlam kısımlardan ayrılan binlerce kemik gibi beyaz ve kırmızı idi. Fakat burada da cerahat göremedim.

«Eğer bir yaraya çürüme giremezse vücut cansız olan bir kemiği bile rezorbe eder». Lister bu sözleri söyleyip aynı sözleri bir defa daha, teker teker, ona şimdi aşikar olmuş yeni bir olgu gibi tekrarladı. Biraz doğrularak «Bu çocuk için hiçbir umudum yoktu, fakat zannederim yaşayacak» diye devam etti. Bir kere daha insana dokunan çocuksu bir sevinçle : «O gerçekten yaşayacak» dedi.

Ben şaşırılmış bir halde «sizinle beraber umut ediyorum, sizinle birlikte inanıyorum. Fakat bilmeceler içinde kaldım. Acaba bunlar rastlantı mı, mucize mi? Bilemiyorum». Lister cevapla : «Ben de henüz bilmiyorum. Mucize olmasını umuyorum. Bunu her gün yeniden umuyorum. Fakat henüz bilmiyorum.» Mc Fee küçücük çocuk bacağına sararken o da dikkatle izliyordu. Bir süre sustu. Nihayet doğruldu ve bana «geliniz» diyerek «Sizi odama rica edebilir miyim? Orada şimdi gördüğünüz bu şeyler üzerine size daha çok şeyler söylerim.» diye devam etti.

Lister'in çalışma odası, Glasgow Üniversite binasının batı kulesinde cerrahi dershanesinin yanındaydı. Biraz sonra orada yukarıda sırtımı pencereye yaslamıştım, Lister de o hızlı adımlarıyla odada bir duvardan ötekine gidip geliyordu. Bu sırada, başlangıçta dura dura ve birçok kere ara vererek bana yara tedavisinde kendi yöntemini anlatıyor ve kendi tecrübelerine nasıl vardığını, neden böyle deney yapmayı düşündüğünü anlatıyordu. «Yara cerahatlenmesi, iltihaplanma ve öldürücü yara hastalıkları hakkındaki sorular beni hep ilgilendirirdi. Londra'da Erichsen'in yanında öğrenimimi yaparken o, gazların ve yerden çıkan hastalık yapıcı buharların hastaneler üzerinde biriktiğini, oradan yaralara inerek mayalanma ve çürümeye neden olduklarını kabul ederdi. Havada tehlikeli sınırlara varmadan böyle gaz ve hastalık yapıcı buhardan ne kadar bulunabileceğini kesinlikle hesaplardı. Fakat 1849'da Londra'da ameliyat edilenlerde meydana gelen hastane gangreni epidemisinde bu gaz teorisinden şüphe etmeğe

başladım. Elimizde hiç olmazsa bazan bize yardımcı olabilen tek bir ilaç vardı. Yaraları cehennem taşı ile yakıyorduk. Tabii cehennem taşı gazları ve buharları yok edemezdi. Olsa olsa yaranın içine inmiş olan az miktardaki gazı yok edebilirdi. En azından ben böyle düşünüyordum. Tabii bana karşı şu tez ileri sürülebilirdi : Cehennem taşı maddesi sadece daha önce gazlar dolayısıyla oluşmuş çürüme sürecini duraklatıyordu. Bir buçuk yıldan fazla bir zaman sonra, Anderson bana gelinceye kadar geçen zaman içinde, yara tedavisi konusunda pek aydınlığa çıkamadım. Anderson Glasgow'da kimya profesörü idi. Onunla birçok kez yara hastalıkları ve bunların birçoğunda çürük doku veya diğer maddelerin çürüme ve mayalanması arasında bir yakınlık olduğu gerçeği üzerinde tartışmıştık. Şimdi bana süpriz olarak «Comptes Rendus Hebdomadaires» isimli Fransız dergisinin 1863 Temmuz sayısında okuduğu bir yazı getirmişti. Makalenin başlığı şöyleydi : «Recherches sur la putrefaction». Yazarın adı Louis Pasteur'du. «Onu tanımıyor musunuz?» diye sordu. Doğrusu o zaman o ismi henüz duymadığımı itiraf etmek zorunda kaldım.

Lister devamla : «Mutlaka ileride onunla işiniz olacak. Büyük bir kimyager ve düşünceleri geniş bir kişi olmalı. Bizim için çok geniş ve karanlık bir dünyada o yolunu bulabilmektedir. Pasteur'ün ne bulduğunu size kısaca bildirmeliyim. 1863'te Pasteur uzun zamandanberi mayalanma mekanizmalarının deneyi ile uğraşıyordu ve mayalanma maddesinin içinde dikkatli mikroskopik tetkikler sonucu daima çok küçük canlılar saptadı. Bu küçük canlıların sayısı bazen bir gecede çığ gibi büyüyordu. Bu artış, mayalanma mekanizmasının kuvvetlendirilmesi ile beraber oluyordu. Pasteur, mayalanma ve çürümenin nedeninin bu canlılar olduğu sonucuna vardı. Nerede mayalanma ve çürüme varsa, orada bu canlıların çeşitli biçimleri de vardı. Pasteur mayalanmakta olan maddeyi kaynatıp veya sadece kuvvetle ısıttığında bu canlıların gelişmesi aniden sona eriyordu. Örneğin, şarapta ve sütte normalde meydana gelecek mayalanma, bu içeceklerin kızdırılması ile önlenbiliyordu. Mayalanma ve çürümenin nedeni olarak tanımadığımız küçük canlıların gösterildiği Pasteur'ün tezi, bütün uzmanlardan şiddetli tepki gördü. Onlara göre bu küçük canlılar —eğer varsa— mayalanmanın nedeni değil, olsa olsa sonucu olabilirlerdi : Yani herhangi bir yeni moleküler kombinasyonun sonucu. Fakat teorisinin reddedilmesi Pasteur'ü çalışmasına devama zorladı ve nihayet, hiç olmazsa bana göre, rakiplerini yere serdiği bir deney yaptı».

Lister sustu, masaya giderek bir çantadan bir kâğıt çıkardı. Üzerinde bir şekil çizilmiş olan bu kâğıdı bana uzattı. Bu şekil geniş karnınlı bir cam şişeydi. Şişe boynu çok uzun ve inceydi. Üst ucunda bu boyun hafif bir eğimle yana dönüyordu. Daha sonra aşağıya dönüp neredeyse şişenin durduğu masanın hizasına kadar iniyordu. Ondan sonra tekrar hafifçe yukarı dönüyor ve açık bir uçla sonlanıyordu.

Lister : «Böyle şişelerle Pasteur, küçük canlıların çürüme ve mayalanma meydana getirdiklerini gösterdi. Bir sıvının mayalanmağa başlayabilmesi için dışardan mikroplarla temas etmesi gerektiğini göstermek istiyordu. Eğer bunu kanıtlayabilirse karşıt teori olan mikropların bizzat mayalanmadan oluştuğu tezini çürütecekti.

Bunun için Pasteur bu şişeleri et suyu veya sütle doldurup kaynatı. Hiçbir şey olmadı. Herhangi bir bozulma veya mayalanma meydana gelmedi. Eğer mikroplar dışarıdan, yani havadan ve ondaki toz partiküllerinden et suyu ve süte ulaşmak isterlerse, bu uzun şişe boynunu geçmek zorundaydılar ve Pasteur mikropların en alt kıvrımın dibine çarptıklarını ve şişe karnına kadar ulaşamadıklarını düşünüyordu. Eğer bu doğru ise, şişe eğilerek şişedeki sıvı ince boynundan Pasteur'ün düşüncesine göre mikropların yapışıp kaldığını en alt kıvrıma kadar akıtılırsa, sıvının buraya değdiği andan itibaren mayalanmanın başlaması gerekirdi. Şişeyi eğdi ve beklemeğe başladı. Fakat çok beklemesi gerekmeyecekti. Önceden mikropsuz olan sıvı kısa bir süre sonra mikroplar saptandı. Bu mikroplar korkunç bir hızla çoğalmaktaydılar ve mayalanma başlamıştı.»

Lister bir kez daha sustu. Daha sonra «Pastör'ün buluşundan haberdar olduğum zaman içimden neler geçtiğini tahmin edebiliyor musunuz? Çürüme yapan mikroplar, şişenin boyundan geçerek çürüme üretmek için sıvıya varmışlardı. Burada hastanede de açık kırıkla yatmakta olan hastalarda şaşmaz bir şekilde gangren meydan geldiği halde kapalı kırıklar cerahat ateşi ve gangren olmadan iyileşiyorlardı. Burada şöyle bir paralellik ortaya çıkıyordu : Aynı veya benzeri çürüme yapan mikroplar da açık yaralardan giriyorlar ve önce yara içini sonra da vücudu zehirliyorlardı. Bu andan itibaren mikropların yara girmesiyle yara cerahatlenmesi, gangren ve piyemi meydana getirdiklerini kanıtlamayı düşündüm. Fakat bunu göstermek çok zordu. Yara ağzını şişenin eğri boynu gibi yapamazdım. Düşünülen mikropların yaraya giden yolunu kesecek başka bir filtre meydana getireliydim.»

Yeniden masaya yaklaşarak orada nbir parça, koyu kıvamlı, zifte benzer ve keskin kokulu bir madde aldı. Sonra tekrar bana : «Pasteur'un bildirisini okuduktan çok kısa bir zaman sonra öğrendim ki, Dr. Crooks adlı biri Carlisle'deki pirinç tarlalarında çöken sularda meydana gelen çürüme kokusunu kimyasal bir madde ile bertaraf etmiş. Bu madde Phenol veya Karbol asidi imiş ve kömür katranından elde edilen bir preparatmış. İşte buradaki onun henüz çözülmemiş sert hali. Pasteur'e göre çürümeğe neden olan mikropların yok edilmesi, çürüme kokusunun ortadan kalkmasına yol açmıştır. Eğer bu mikroplar gerçekten yok edilebilmişse bu sadece karbol asidi sayesinde olmuştur. Öyleyse eğer ben yaraları karbol asidi eriyiğine batırılmış bir madde ile örtersem, belki de bu sargı Pasteur'ün şişe boynu gibi etki ederek mikropları yaradan uzak tutan bir filtre yerine geçer. İşte benim düşünce tarzım bu idi ve size söyleyebileceğim her şey de bu. Çünkü ben bu plana göre hareket ettim ve sadece size gösterdiğim vakalarda değil, birçok vakada uyguladım. Bu şekilde tedavi edilen hastalardan bugüne kadar ancak bir tek tanesini kaybettim. Onda da ikinci küçük bir yarayı görmemiş ve karbol asidi sargısı ile sarmamıştım. Öteki bütün tedavi edilenler şifaya kavuştu. Onlar sadece gangren ve cerahat ateşi görmemekle kalmadılar, çoğunun yaralarında hiç cerahat olmadı. Bundan dolayı şöyle bir soru akla geliyor : Acaba iyi, şifa verici cerahat inancı yanlış temellere mi dayanıyor? Şimdiye kadar tanık olduğum mucize o kadar büyük ki, ben de şüpheye düşmek için kendimi zorluyorum. Her sargı açışım bu şüphe ile başlıyor fakat şüpheler gittikçe azalıyor. Bu şüpheyi besleyecek bir zemin yok artık.»

Kendi işine yıkılmaz bir inanç ile bağlanan kimselere olan hayranlığımın en büyüğü, hayatımın sonuna kadar Lister'e ait olacaktır. Birçok kereler düşmanlıklar kazanmış, İngiliz cerrahlarının çoğu tarafından dışlanmış olduğu halde bu büyük insan kendi koğuşlarında kurmuş olduğu imparatorlukta yoluna devam etti. Kendini derinden sarsan kötü sonuçlar zaman zaman yine başına geliyordu. Bugün bu kötü sonuçların bir bilmece olmadığı bilinmektedir, ama o zaman bütün ilerlemelere rağmen Lister'in bildiği de benim bildiğimden fazla değildi. Önceleri tercihan tedavi ettiği açık kırık yaralarının bir çoğu vaka daha ona gelmeden enfekte idiler. Lister'in özellikle böyle uygun olmayan vakalarda aldığı birçok iyi sonuç gerçekten mucize sayılırdı.

Elbette bu gibi vakalarda düş kırıklıkları da eksik olmazdı. Fakat Lister daima bunların da üstesinden gelirdi.

Bu, karanlıktaki katile karşı, kelimenin tam manasıyla el yordamı ile bazan da şaşkınlık içinde yapılan bir savaştı. Bu katilin varlığına inanıyor, fakat bir türlü göremiyor ve onun hayat tarzını inceleyemiyordu.

Karbol sargısından daha ileriye gitti. Ellerini ve enstrümanlarını karbol asidi ile yıkamağa başladı. Çünkü bu mini canlıların havadan el ve enstrümanlara yapışabileceğini, sonra da buradan temasla yaraya geçebileceğini düşünüyordu. Fakat bunlarla da yetinmedi. Havada yüzmekte olan canlıların daha yaraya yaklaşımadan, ameliyat alanından yok edilebilmesi için bir çare arıyordu. Ameliyat alanının üzerinde koyu bir karbol dumanı oluşturacak püskürtme aletleri yaptı. Bu aletler başlangıçta bir asistan tarafından elle çalıştırılıyordu. Daha sonra bu püskürtme için bir buhar sistemi kullandı. Karbol dumanı, öksürük ve baş ağrısına sebep oluyor, operatör ve asistanları ıslatıyordu. Fakat Lister yanılmıyordu. Şimdi artık hastaların ameliyat bölgesinin dersini de karbol asidi eriyiği ile yıkamağa, bu bölgeyi karbol emdirilmiş bezlerle kapatmağa başlamıştı. Sadece deri kesisi yapacağı yeri açık bırakıyordu.

Eşi görülmemiş bir sabırla, ameliyatta kullandığı iplikler için, mini canlı bulundurmıyan bir materyal arıyordu. 1868 Noel'ini Upton'daki baba evinde, karısı Agnes ile geçirdi. Fakat burada bile düşünceleri ona bir türlü huzur vermiyordu. Babasının eski çalışma odasında yeğeni Rickman John'a asiste ettirerek, narkotize edilmiş bir danyı ameliyat ediyor ve bir kısım damarlarını, daha önce dört saat karbol asidi eriyiğinde tutulmuş çeşitli katgütlere bağlıyordu. Bunların mini canlı taşımıyacağını umut ediyor, hatta hayvan barsağından yapıldığı için sadece şifaya götürmekle kalmayıp, hatta eriyip emileceğini de düşünüyordu. Hayvanı dört hafta sonra kestiklerinde Lister hayvanın vücudunun derinliklerinde bu ligatürlerin hiçbir rahatlenme meydana getirmemiş olduğunu ve ayrıca çevre dokular tarafından da tamamen emildiğini saptadı. Geleceğin cerrahisinde damarları bağlamanın temel ilkelerini böylece koydu.

Fakat İngiltere'de daima kendi başarıları ile yalnız kaldı. Onun kişiliğinde peygamberlerin çok eski mucizeleri gerçekleşiyor, ne yazık ki kendi anavatanında geçerli olmuyordu. Fakat 1869/70'de Lister Almanya'dan aldığı haberlerden o sessiz tavrı ile çok mutlu oldu.

Daha 1867 yılında «Lancet» ile Listerin buluşu yayınlanır yayınlanmaz, Leipzig'li cerrahi profesörü ve deri transplantasyonunda bir

yöntemin bulucusu Karl Thiersch hemen Lister'in sistemini uyguladı. Çünkü kliniğindeki yara hastalarındaki çılginca artış onu şaşkına çevirmişti. Şimdi, daha üç yıl geçmeden kliniğinin tamamının değiştiğini, ve hemen hemen hiçbir gangren ve piyemi görmediğini bildiriyordu. Thierschi'i, Berlin Charite hastanesinin cerrahi kliniği direktörü Adolf Von Bardeleben izledi. Asistanı A.W. Schultze ilk Alman cerrah olarak Lister'in yanına, onun yara tedavisini etüd etmek için gitti. Dönüşünde Lister'in buluşunu Berlin Charite hastanesinde temel yöntem olarak uyguladı.

Onu, 1872 yılında Halle'de tanınmış Alman cerrahi Richard Von Volkmann, sonra Münih'te Profesör Nussbaum izledi. Nussbaum'un kliniğinde yara hastalıkları o kadar çoğalmıştı ki, bütün hastaların yüzde sekizi bundan etkileniyordu. Nussbaum, Lister'in yöntemine kesinlikle uydu ve tahmin edilemez bir mucizeye tanık oldu. Gangren ve yara ateşi, savaş alanını terketti. Bu başarı bildirimleri, yara hastalıklarında yüzyıllardır yerleşmiş eski inanç dünyasını öyle şiddetle sarstı ki, «İngiltere'nin cerrahi tanrılarının körlüklerinden ne zaman kurtulacakları» sorusu ön plana çıktı.

Bu arada Lister, Glasgow'dan ayrılmıştı. İngiltere'nin kalbi Londra'da, öğretisini daha iyi yayabileceği umuduyla başkentte bir Profesörlük için başvuruda bulundu. James Syme bir felç sonucu konuşmasını da kaybedip Edinburgh'taki kliniğini daha fazla yürütemeyince onun yerini Lister aldı. Glasgow'dan Edinburgh'a giderken kucağında Pasteur'ün canlı mikroplarla ilk deneylerini yaptığı şişe duruyordu. Edinburgh'ta kısa süre içinde Syme'nin eski hastanesinden yangı ve cerahat ateşini kovdu.

Onun öğrencileri, cerrahi tarihinde cerahat kokusunu bir cerrahi servisinin yazgısı hatta gerekli bir parçası olarak görmeyen ilk öğrencilerdi. Buna karşın Edinburgh'ta da yalnız başına, sadece öğrencileri veya öğrenmek için yanına gelen bir-iki çoğu yabancı hekim tarafından takdir edilmekle kaldı. Belki de bu yalnızlık ve artık bastırılmayan kabul edilme ve cesaretlendirilme arzusudur ki, Lister'i 1875'te Almanya'ya gitmeğe zorladı. Bu yolculuk ülkesinde kabul görmeyen birinin, Alman Üniversitelerindeki zafer geçidi oldu.

Bunu Birleşik Devletler'e yapılan bir gezi izledi. Onu Philadelphia'daki uluslararası kongrede gördüm. Daha sonraları Boston ve New York'ta kendi yöntemine göre abseleri açtığına ve büyük beğeni topladığına tanık oldum. Fakat o gittikten sonra, yeniden uzun bir süre devam edecek eski alışkanlıklarına dönüyorlardı.

Lister, İngiltere'ye döndüğünde değişmişti. İlk kez kamuoyu önündeki başarısını hissediyordu. Yeni bir güvenle dopdoluydu.

Böylece bir kez daha Londra'da bir kürsü için başvurma kuvvet ve kudretini kendinde buldu. Orada Almanya'da olduğu gibi kendi vatanına da yöntemini kazandırmayı deneyecekti. 1877'de Londra'daki Kraliyet Üniversitesi'nin ünlü cerrahı Sir William Ferguson ölünce, karşıt fikirli eleştirilere rağmen, yerine Lister atandı.

Lister 1 Ekim 1877'de Londra'da açılış dersini verdi. Bu onun için yine bir düş kırıklığı oldu. Doğal olarak, on yıldan fazladır üzerinde durduğu şeylerden bahsediyordu : Çürüme üzerine kendi düşüncesine göre yara hastalıklarının oluşturan canlı mikroplar hakkında konuşuyordu. Kürsüde süt şişesinde havadaki canlıların mayalanma meydana getiren etkisine ait deneyler yapıyordu. Bir kez daha Lister, aşağılanma ve alayın çukuruna düşüyordu. Dershane boş kalmıştı. Koğuşlarındaki hasta bakıcıları onun «Deli gibi temizliğine» karşı çıkıyorlardı. O, Edinburgh'tan Londra'ya gelirken beraberinde gelen ve Londra hastanesinde ilk kez çürüme, cerahat ve gangren kokusunu duyan dört asistanı Stewart, Cheyne, Altham ve Dobie ile yalnız kalıyordu.

Eğer Lister on yıl önce umudunu kaybetmediyse, herhalde şimdi de artık kaybetmezdi. Buna bir neden de yoktu. O Londra'da bütün sabrı ve sessiz inadı ile öğrencilerin kalbini kazanmağa çalışırken, zaferini sergilediği Almanya'da onun on yıldan fazladır savaştığı ve bütün karşıtlarını körlük ve haksızlıktan kurtaracak bir gelişme tamamlanmıştı bile.

Küçük bir Alman kasabası olan Wollstein'da o zaman hiç tanınmayan bir köy hekimi, Pasteur'ün tahmin ettiği ve Lister'in bütün yöntemini onun üzerine oturttuğu şeyi kanıtlamıştı : Cerahat, yangı ve ateş yapan, yaşayan küçük canlılar veya «mikroplar».

Bu tanınmamış köy hekimi Robert Koch'tu.

UZUN ETKİLİ KONTRASEPTİF AMAÇLI DEPO-MEDROKSİPROGESTERON ASETATIN (DMPA) SIÇAN OVARYUMUNA ETKİLERİ

Esra Tan*

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO), hükümetler ve uluslararası aile planlaması yardım kurumları, insanların istedikleri sayıda çocuğa sahip olmaları, istenmeyen gebeliklerin önlenmesi, nüfus artış hızının yavaşlatılması, ekonomik gelişimin hızlandırılması ve ana-çocuk sağlığının düzeltilmesi için sürekli çalışmalar yapmaktadır. Ne varki kadınların üreme kontrolunda yararlandıkları kontraseptif yöntemlerin güvenilirliği, etki ve yan etkileri ile ilgili endişeler sürmektedir.

Oral kontraseptiflere alternatif bir yöntem olarak 1965'de önerilen, ekonomik yönden ucuz, etki gücü son derece yüksek ve kullanımı 150 mg./3 ay (im) şekliyle kolay olan depomedroksiprogesteron asetat da tartışmalara neden olmuş bir ilaçtır. Dünyanın 1/3 ülkesinde kullanılan ilaç 1978'de Amerika'da FDA (Food Drug Administration) tarafından kanser riski, uzun süre kullanımda infertilitenin sürekli kalması ve fetal abnormalite oluşturması gibi nedenlerle yasaklanmıştır. Bugün Amerika'da kontrasepsiyon dışında endometriyosiz, endometriyal ve renal kanser tedavisinde kullanılan ilaç, özellikle nüfus patlamasının yaşandığı geri kalmış ülkelerde uygulanabilirliği açısından önemlidir. Bu nedenle Dünya Sağlık Teşkilatı ilaç üzerine yapılan çalışmaları desteklemektedir (4,5,6,7,9,10,11,13). İlaç üzerinde yapılan çalışmalar daha çok klinik düzeyde yan etkileri üzerine olmuş ve dokuda yaptığı değişiklikler çalışılmamıştır. Bu çalışma ilacın özellikle ovaryumlara olan etkisini ve iddia edilen kanser riski ve infertilitenin sürekli kalması gibi yan etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışmada düşük doz ve kısa süreli kullanımla, yüksek doz ve uzun süreli kullanım kıyaslanmıştır. Işık mikroskobu kesitlerinde ovulasyonun olup olmadığı, folliküller gelişme, malign değişiklikler ve infertilitenin sürekliliğine neden olacak değişiklikler incelenmiştir.

* A.Ü.T.F. Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı (Uzmanlık tezi özeti) Yrd. Doç. Dr.

Geliş Tarihi : Mayıs 20, 1993

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

GEREÇ VE YÖNTEMLER

150 - 200 gr. ağırlığındaki Wistar tipi erişkin albino dişi sıçanlar, 20'si deney, 10'u kontrol grubu olarak çalışmada kullanıldı. Kontrol gurubu sıçanlara, her deney gurubu ile beraber östrus döneminin aynı evresinde cilt altı serum fizyolojik verildi ve dokular birlikte takibe alındı. Deney gurubu hayvanlar ikiye ayrıldı :

1. gurup = > Kısa süreli, düşük doz ilaç uygulanan 10 sıçana östrus siklusu boyunca birbirini takibeden 4 günlük sürede ovulasyonu engelleyici en düşük doz olarak tesbit edilen 0.3 mg. DMPA/gün uygulandı ve 24 saat sonra ovaryumlar çıkarıldı.
2. gurup = > 8 hafta boyunca 3.5 mg. DMPA/haf. şeklinde uzun süreli yüksek doz ilaç verilen hayvanların 7 gün sonunda ovaryumları çıkarıldı ve takibe alındı.

Uygun dozlar ve süre, Bhowmik'in belirttiği şekilde hayvanların östrus döneminin süresi ve sıklığı göz önüne alınarak hesaplandı (2).

Parçaların bir bölümü 24 saat Bouin çözeltisinde tespit edildikten sonra dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildi ve amyl asetat kullanılarak şeffaflaştırıldı. Parafine gömülen bloklardan 6 μm .lik kesitler alındı. Kesitler, hematoksilienozin, Masson trikrom ve Mallory azan boyalarıyla boyandı. Diğer parçalar ise daha sonra yapılacak ultrastrüktürel incelemeye hazırlık amacıyla 0.2 m fosfat tampon içindeki % 3 gluteraldehitle tesbit edildi. 0.1 M fosfat tamponla yıkandı ve 90 dk. % 1'lik OsO₄ ile ikinci tesbit uygulandıktan sonra araldit CY 212 gömme materyaline gömüldü. Bu bloklardan ultramikrotomda 1 μm . kalınlığında kesitler alındı ve toluidin mavisi-azür II kalın kesit boyaması yapıldı. Carl Zeiss fotomikroskobunda resimleri çekildi.

BULGULAR

1. Kontrol gurubuna ait ovaryumlardan alınan parafin kesitlerinde, kortekste küçük büyütmelemlerde değişik düzeylere kadar gelişme göstermiş folliküller görüldü (Şekil 1). Gerilemekte olan korpus luteumlarla beraber ovulasyonu gösteren yeni korpus luteumlar da tespit edildi. Yeni korpus luteumlar iri, poligonol, soluk boyanmış, lüteinize olmuş granüloza hücreleri ile dikkat çekerken gerilemekte olan korpus luteumda bağ dokusunda artma, hücrelerde dejenerasyon, küçülme ve çekirdeklerinde piknoz tespit edildi (Şekil 2).

2. Kısa süreli düşük doz DMPA uygulanan sıçanların ovaryumlarından alınan parafin kesitlerinde kontrol gurubu ile kıyaslandığında folliküllerin gelişmenin değişik düzeylerinde atreziye gittiği tespit edildi (Şekil 3). Primordiyal ve preantral folliküllerde dejenerasyonun ilk bulgusu ovosit üzerinde gözlemlendi. Ovositteki şişme, vakuolizasyon ve karyolysise, granüloza hücrelerinin düzeninde bozulma, birbirinden uzaklaşma, bazı çekirdeklerde piknoz eşlik ediyordu (Şekil 4). Antral folliküllerde ise atrezi ilk olarak follikül duvarında izlendi. Granüloza hücrelerinin sayıca azaldığı, hücrelerin birbirinden uzaklaşıp düzenli görünümünü kaybettikleri tespit edildi. Sitoplazmalarında yağ dejenerasyonu, çekirdeklerinde piknoz gösteren hücreler antrum içine dökülmeye başlamıştı (Şekil 5). Ovositte, zona pel-lusida gerginliğini kaybetmiş ve dalgalıydı. Ovosit sitoplazmasındaki granüller ve çekirdeklerdeki piknoz ile dejenerasyon belirtileri gösteriyordu (Şekil 6). Nadir follikülde muhtemelen ovositin tamamıyla dejenere olmadan önce parthenogenetik tipte bölünmesine bağlı birden fazla ovosit izlendi. Granüloza hücrelerindeki dejenerasyon ve bu katın dökülerek incelmeye ilaveten bazal membran hipertrofiye uğramış ve «camsı membran» olarak adlandırılan hyalin kata dönüşmüşü (Şekil 7). Bazılarında follikül duvarı iyice incelmış bunun yanında antrumda korona radyatasyonunu da yitirmiş çıplak bir ovosit yalnız olarak izleniyordu. Bu şekilde dökülmüş granüloza hücreleriyle ince duvarlı folliküller, atretik kistik follikül şeklindeydi (Şekil 8).

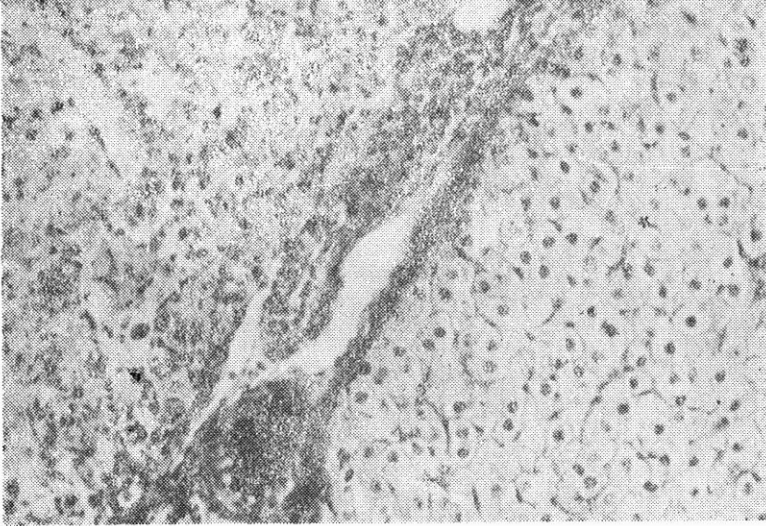
Ovulasyonu gösteren, yeni gelişmiş korpus luteum tespit edilmedi. Bir önceki sıklusa ait gerilemekte olan korpus luteumlar bulunuyordu (Şekil 3). Eski korpus luteumlarda bağ dokusunda ve fibroblastlarda artış, lüteinize-granüloza hücrelerinde küçülme, steroid salgılayan hücrelerde dışarıdan steroid verildiğinde görüldüğü gibi sitoplazmadaki lipid damlacıklarında artış ve bazı çekirdeklerde piknoz tespit edildi (Şekil 9).

3. Uzun süreli, yüksek doz DMPA uygulandıktan sonra ovaryumlar küçüldüler ve genellikle inaktif olarak saptandılar (Şekil 10). Bazılarında çok az sayıda, gelişmiş ancak atrezi bulguları gösteren folliküller vardı (Şekil 11). Asıl olarak ovaryuma hakim olan atretik folliküllerin fibrozisiyle oluşmuş korpus fibrozum (korpus atretikum)

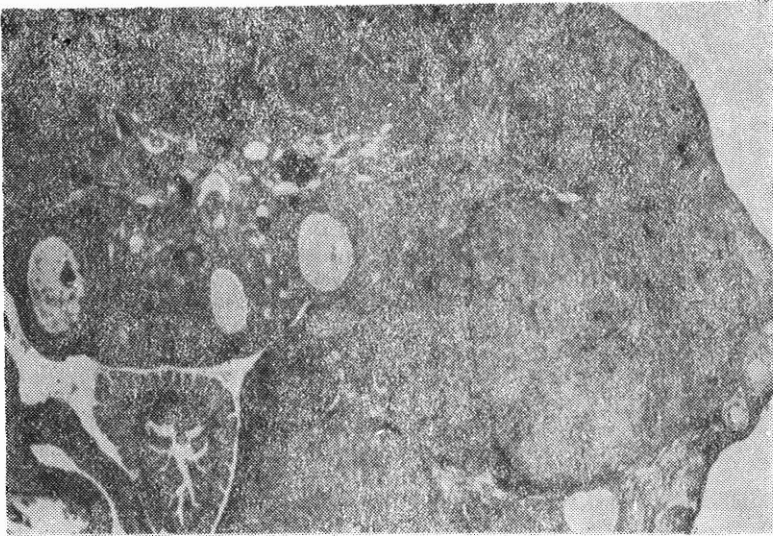
yapılarıydı. Bunlar çevreleri bağ dokusuyla sınırlanmış, büzülmüş; içleri bağ dokusu ve kılcal damarlarla dolu olarak incelendi (Şekil 11). Bazı ovaryumlarda çok az sayıda follikül, antral düzeye kadar geliştikten sonra atreziye uğramıştı. Bunlarda follikül duvarında granüloza hücreleri azalmış ve antruma dökülmüşlerdi. Granüloza hücrelerinde piknoz ve birbirinden ayrılma vardı. Atreziye uğramış folliküllerde kan damarları ile birlikte bağ dokusu birçok yerden bazal membranı delerek dejenere follikül epitel içine girmişti (Resim 12). Duvardaki atrezinin yanında ovosit dejenere olmuş ve yüzer şekilde boşlukta gözlemlendi (Şekil 13). Ovositte dejenerasyona bağlı sitoplazmada vakualizasyon, nükleolemmada dalgalanma, düzensizlik ve invaginasyonlar, kromatin materyalde depolimerizasyon izlendi. Ovosit membranı düzensiz, korona radyata hücreleri ayrılmış ve düzenini yitirmişti (Şekil 14). Çok az sayıda dahi antral düzeye kadar gelişmiş atretik follikül olmasına rağmen hiç korpus luteum ve korpus albicans'a rastlanmadı (Şekil 10-11). Bu da folliküllerde gelişme olabilmesine rağmen ovulasyonun kesinlikle olmadığını gösteriyordu. Sürekli infertiliteye neden olabilecek bir fibrosiz tesbit edilmedi.



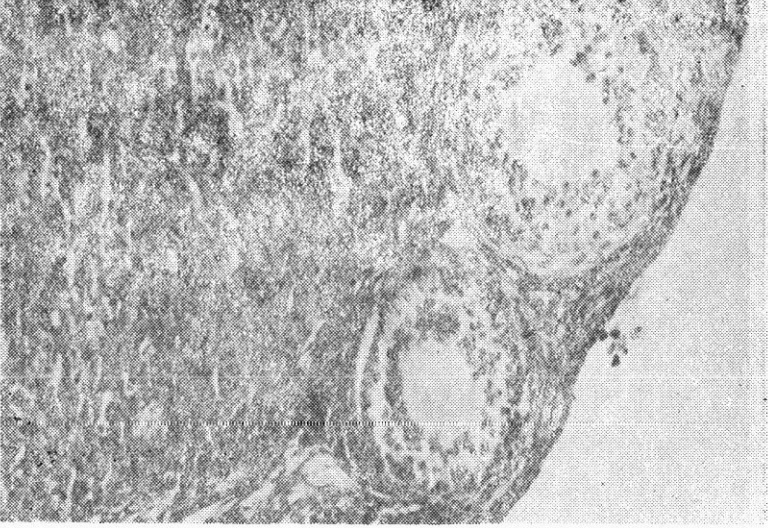
Şekil 1 : Kontrol gurubunda, değişik seviyelere kadar gelişme gösteren folliküller, x 10. Boya : HE



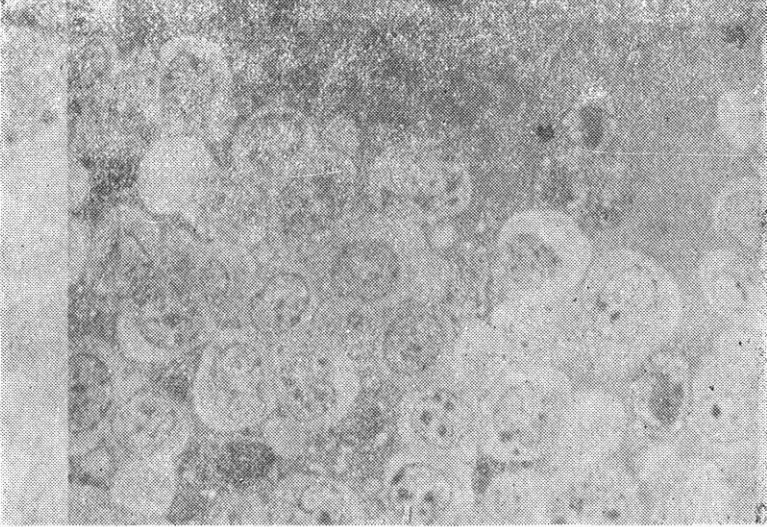
Şekil 2 : Kontrol gurubunda, yeni gelişmiş bir korpus luteum (*) ve yanında dejenerasyon gösteren eski bir korpus luteum izleniyor. x 80. Boya : Masson trikrom



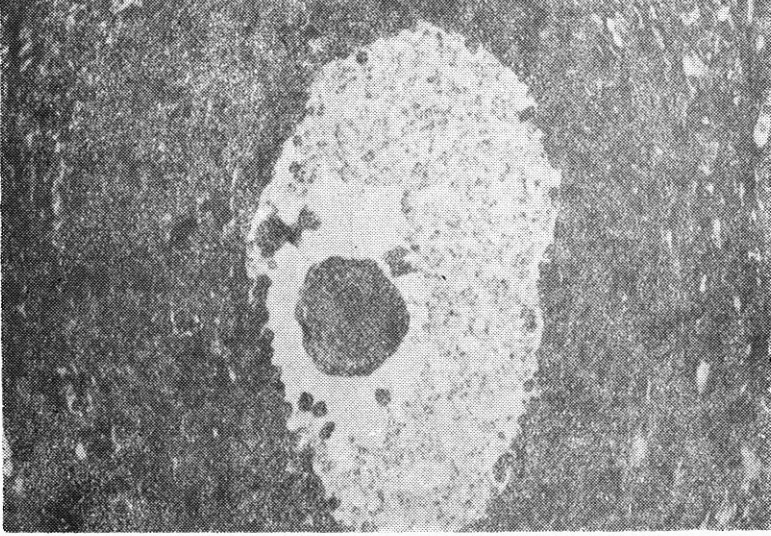
Şekil 3 : Kısa etkili düşük doz ilaç uygulanan gurubda, değişik düzeylerde atreziye gitmiş follüküller görülüyor. x 10. Boya : Mallory Azan



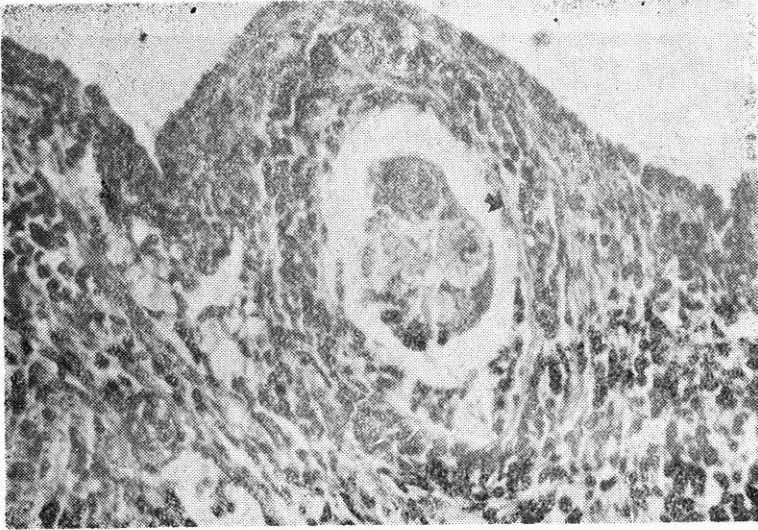
Şekil 4 : Ovositte dejenerasyon, erime ve follikül duvarında atrezi gösteren iki follikül görülüyor. Folliküllerin yanında eski bir korpus luteum (*). x 63. Boya : Mallory Azan



Şekil 5 : Yarı ince kesitte, follikül duvarındaki hücrelerde düzensizlik, sitoplazmalarında yağ dejenerasyonu, çekirdeklerinde piknoz görülüyor (ok). x 400. Boya : Toluidin mavisi-Azür II



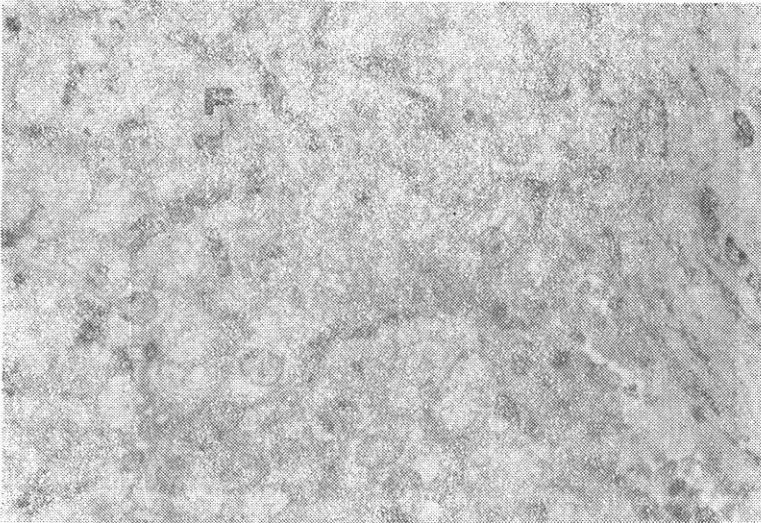
Şekil 6 : Ovosit çekirdeğinde piknoz, zona pellusida da dalgalanma görülüyor. Korona radyata kaybolmuş, piknotik çekirdekli granüloza hücreleri antrumda yüzer şekildedir. x 100. Boya : Mallory Azan



Şekil 7 : Parthenogenetik bölünme gösteren dejenere bir follükül ve çevresindeki bazal membranın kalınlaşması 'camsı membran' (ok) izleniyor. x 40. Boya : Masson trikrom.



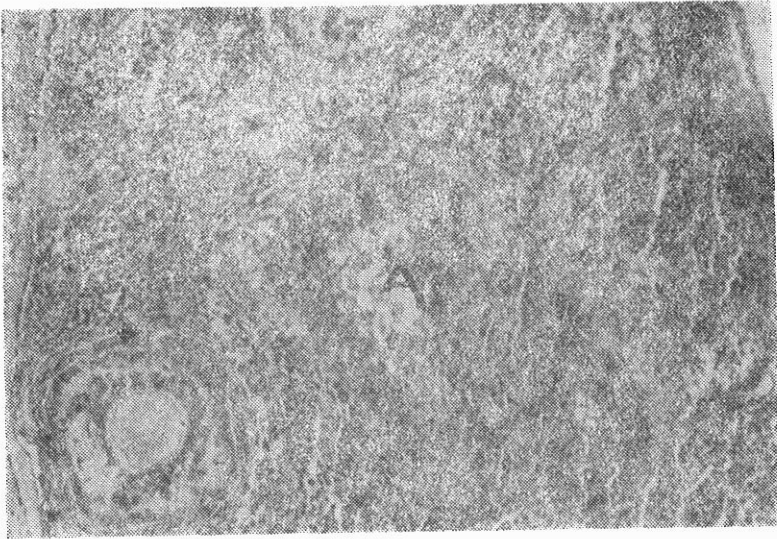
Şekil 8 : Follikül duvarı incelmış, atretik ovosit antrumda yalnız bulunmakta. x 63.
Boya : Masson trikrom.



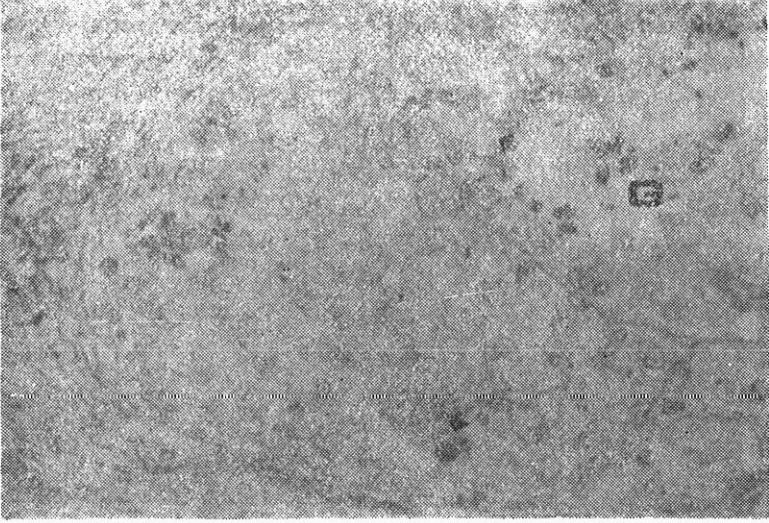
Şekil 9 : Gerileyen korpus luteumda fibroblast (F) ve bağ dokusu artışı gözleniyor.
x 400. Boya : Toluidin mavisi-Azür II.



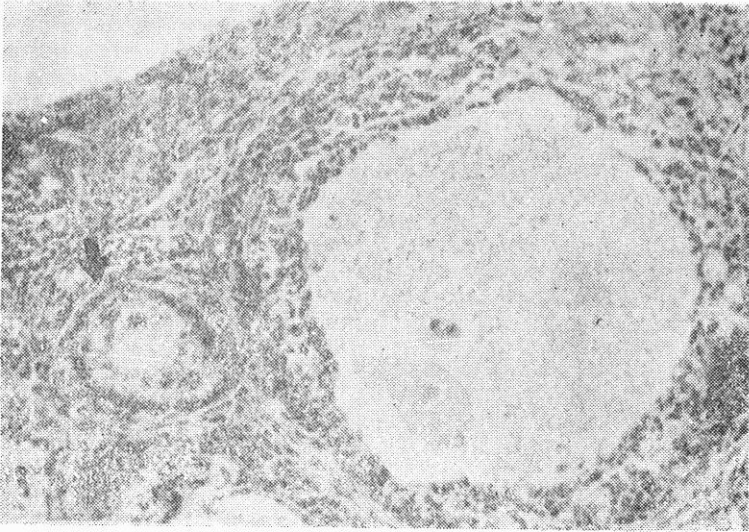
Şekil 10 : Uzun etkili yüksek doz ilaç uygulandıktan sonra ovaryum küçülmüş ve inaktif olarak izleniyor. x 10. Boya : H.E.



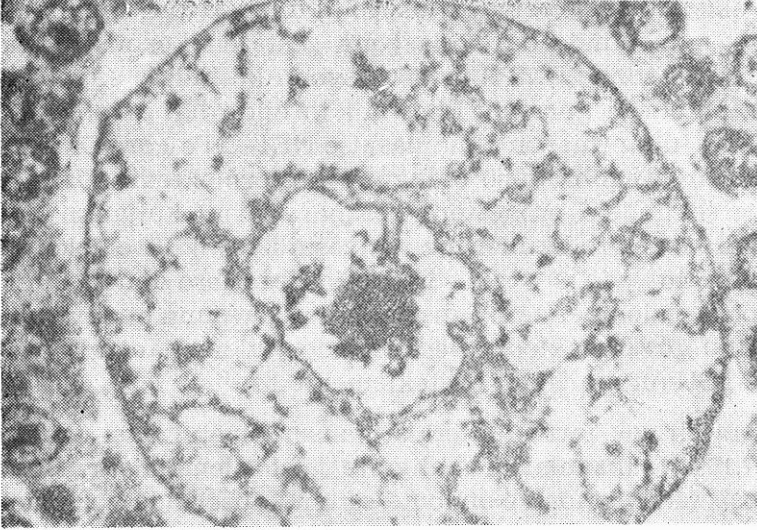
Şekil 11 : Atreziye giden (ok) ve atretik folliküller (A) beraber görülüyor. x 63. Boya : H.E.



Şekil 12 : Uzun etkili yüksek doz DMPA uygulanan guruba ait atretik follükül duvarında lümene dökülmüş dejenere granüloza hücreleri (G) ve bazal membranı delerek follükül epiteii içine giren kılcal damarlar (ok) izleniyor. x 200. Boya : Toluidin mavisi-Azür II.



Şekil 13 : Atretik kistik follükül ve yanında atretik bir primer follükül (ok) görölüyor. x 80. Boya : H.E.



Şekil 14 : Atretik ovositte sitoplazmada vakuoller çekirdekte düzensizlik ve kromatin materyalde depolimerisasyon izleniyor. x 400. Boya : Toluidin mavisi-Azür II.

TARTIŞMA

DMPA'nın etkisi ve yan etkileri üzerine klinikte birçok araştırma yapılmıştır ancak ovaryumlara olan etkisini histolojik yönden inceleyen çok az çalışma vardır. Bhowmik DMPA ve başka bir enjektabl kontraseptif olan NET-EN'ı (norethisterone enanthate) değişik doz ve sürelerde karşılaştırmıştır. Düşük dozlarda kısa sürede ovaryumlarda atrezi ve folliküllerde değişik gelişme seviyelerinde dejenerasyon, yüksek dozlarda uzun sürede ise atrofi bildirmiştir. NET-EN'e göre DMPA'nın etkisinin daha kuvvetli olduğu sonucuna varmıştır (2). İkinci bir çalışma ise NET-EN'le 130 kadında klinik düzeyde ve 6 kadında laparotomi sırasında alınan biopsi örneklerinde yapılmıştır. Burada antral follikül seviyesine kadar ulaşan gelişme izlenmiş ancak taze ve gerilemiş korpus luteum görülmemiştir. Bazı atretik folliküllerde tekada lüteinizasyon görülmesi folliküller gelişmeye yardım eden FSH yanında LH'nın da varlığına bağlanmıştır (14).

Bu çalışmada yukarıdaki kaynaklarla uyumlu olarak her iki deney gurubunda folliküller atrezinin klasik bulguları gösterilmiştir. Yüksek doz uzun süre ilaç uygulanan gurubda bile antral follikül dü-

zeyine ulaşmış ve atreziye gitmiş folliküller vardır. Buna rağmen her iki deney gurubunda da ovulasyonu gösteren korpus luteum bulunmamıştır. Bu sonuç DMPA'nın ovulasyonu kesinlikle engellediğini gösterir. Uzun süreli gurubda Bhowmik'in bildirdiği atrofi bulunmamıştır. Tekada lüteinizasyon olmaması ise NET-EN'e göre DMPA'nın daha kuvvetli bir LH inhibitörü olduğunu göstermektedir. Uzun etkili enjeksiyon şeklindeki progesteron preparatlarını kullanan kadınlarda LH ve FSH erken folliküller faz seviyesindedir. FSH enjeksiyondan hemen sonra düşsede, 3-4 gün sonra eski değerlere döner. Bunun yanında LH piki gözlenmez (8). Çalışmada ovulasyonun olmayışı LH pikinin yokluğunu göstermektedir. Beraberinde gözlenen antral düzeye kadar gelişme FSH'nın varlığını desteklemektedir.

İlacın en çok tartışılan etkisi kanser oluşturması üzerine olmuştur (5,7,10,11). İnsanlarda malignite gösterilememiştir. Bugün endometriyosiz tedavisinde ve endometriyum kanserinde yardımcı ilaç olarak kullanılmaktadır. Tolunay'da 1989'da yaptığı bir çalışmada benign değişiklikler bildirmiştir (12). Bu çalışmada da malignite bulgusuna rastlanmamıştır.

DMPA, ara kanama ve fertilitenin geç dönmesi gibi etkileri kişiye belirtilmek şartıyla bugün birçok ülkede önerilmektedir. Fertilitenin gecikmesi doza bağlanmış ve düşük dozlarda daha kısa sürede geri döndüğü gösterilmiştir. İnfertilite oluşması söz konusu değildir. Uzun etkili yüksek doz ilaç verilen gurupta bile kortikal stroma yoğunluğunda artma tesbit edilse dahi belirgin bir fibrosiz tesbit edilmemiştir. Sağlıksız düşükler ve doğum koşulları düşünülürse özellikle geri kalmış toplumlarda tercih edilebilir (1,3).

ÖZET

Kişiye en az zararlı ve en etkin doğum kontrolü yöntemini bulmak için bir çok araştırmacı ve Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) gibi kuruluşlar sürekli çalışmaktadır. Depo medroksiprogesteron asetat (DMPA) da bu amaçla kullanılabilen uzun etkili enjektabl bir ilaçtır. Bu çalışmada sıçanlara değişik dozlarda ve değişik sürelerde DMPA uygulanarak ovaryumlarda yaptığı histolojik değişiklikler incelenmiştir. Deney gruplarında yeni oluşmuş korpus luteum olmaması ovulasyonun engellendiğini göstermiştir. Ovulasyonun engellenmesi LH pikinin

yokluğuna bağlanmıştır. Uzun etkili yüksek doz DMPA verilen grupta dahi kortekste folliküller gelişmenin gözlenmesi FSH'un varlığını göstermektedir. Fibrosiz ve malign değişiklikler tesbit edilmemiştir. Uzun etkili grupta daha az olmak üzere folliküllerde gelişmenin değişik seviyelerinde atrezi en belirgin bulgudur.

Anahtar Kelimeler : Ovaryum, DMPA, Kontrasepsiyon.

SUMMARY

The Effects of Long-Term Contraceptive Aimed DMPA on Rat Ovarium

In order to find a reliable and most harmless contraceptive method, there are so many ongoing researchs done by several health organizations specially by World Health Organization (WHO). The DMPA is a well known medication in injectable and long-acting group. In this study, the histological changes in rat ovarian after giving DMPA in different dosages and in different administration periods were studied. There was no new formation of corpus luteum seen after DMPA and this provided an evidence that DMPA inhibited the ovulation. In this inhibition, the absence of luteinated hormone (LH) peak was the main reason. In another group which was given high dose long acting DMPA, the observation of follicular development in cortex revealed the presence of FSH. Fibrosis and malign changes were not observed. The common significant result is atresia in different stages of follicular development especially in high dose long term DMPA treated group.

Key Words : Ovarium, DMPA, Contraception.

KAYNAKLAR

1. Basnayake S Abeywickrama D : Acceptability of depo-provera. The Lancet 8373, 18, 390, 1984.
2. Bhowmik T Mukherjea M : Histological changes in the ovary and uterus of rat after injectable contraceptive therapy. Contraception, vol. 37 No. 5 : 529-538, 1988.
3. Bonhomme MG Potts DM Fortney JA et al : Safety of depot medroxyprogesterone acetate. Lancet 338 : 942, 1991.

4. Britton TF : Recognizing DMPA as a contraceptive. *Am. J. Nurs.* 84 (3) : 306, 1984.
5. Depo-provera update : Not FDA-approved, but experts recommend Depo-Provera. *Cont. Tech. Update.* 13 (1) : 1-20, 1992.
6. Ginsburg K Moghissi K : Alternate delivery systems for contraceptive progestogens. *Fertil Steril.* 49 (Suppl) (5) : 16-30, 1988.
7. Gold RB : Special Report : Depo-provera : The jury stil out. *Fam. Plan. Persp.* 15 (2) : 78-81, 1983.
8. Mishell DR : Effect of 6 α -methyl-17 α -hydroxyprogesterone on urinary excretion of luteinizing hormone, *Am., J., Obst. and Gynec.* 99 (1) 86-90, 1967.
9. Odlind V : New delivery systems for hormonal contraception, *Acta. Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 134 : 15-20, 1986.
10. Potts M Paxman JM : Depo-Provera-Ethical Issues in its testing and distrubition. *J. Med. Ethics.* 10 (1) : 9-20, 1984.
11. Richard B Lasagna L : Drug regulation in the United States and the United Kingdom : The depo provera story. *Annals of Internal Medicine (Ann. Ijnt. Med.)* 106 : 868-891, 1987.
12. Tolunay Ş : Enjekte edilebilen hormonal gebelik önleyicilerin dişi sıçanların genital sistemleri üzerine etkileri. *Uludağ Üniv. Tıp Fak. Der.,* 2, 16, 263-272, 1989.
- 13 Wilson E : Injektale contraception, *The Practitioner.* 232 : 32-36, 1988.
14. Zanartu J Navarro C : Fertility inhibition by an injektale progesteron acting for 3 months. *Obs. and Gynec.* 31 (5), 1968.

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA BÖBREK HASARININ ERKEN GÖSTERGELERİ OLARAK MİKROPROTEİNÜRİ VE SERUM ÜRİK ASİT DÜZEYİ

Kenan Ateş* Ergün Ertuğ** Ali Arıcan*** Asuman Timur*****
Erdem Diker***** Nermal Duman** Bülent Erbay** Oktay Karatan**

Erişkin popülasyonun yaklaşık % 20'sini etkileyen esansiyel hipertansiyon sistemik birçok komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Hipertansiyon, hedef organlardan birisi olan böbreklerde fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açmakta ve oluşmuş böbrek fonksiyon bozukluğunun daha da ilerlemesine neden olmaktadır (2,4,21). Etkili antihipertansif tedavinin serebrovasküler ve kardiyak morbidite ve mortalite oranlarını azalttığı kabul edilmekle beraber (1,10), günümüzde hipertansif nefroskleroza bağlı son dönem böbrek yetmezliği sıklığında azalma olduğuna dair kanıtlar yoktur (7,19).

Yapılan çalışmalarda, özellikle aşikar proteinüri olmak üzere tedavi öncesi hedef organ hasar belirtileri bulunan hastalarda genel morbidite ve mortalite oranları, antihipertansif tedaviye rağmen, hedef organ tutulumu bulunmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (6,12,14,20). Yani, klinik olarak belirgin böbrek tutulumu, hipertansif olgularda kötü prognostik gösterge olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle, hipertansiyona bağlı böbrek hasarını erken dönemde saptamak için kolay uygulanabilir klinik testlere gereksinim vardır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi

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

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Araştırma Görevlisi

**** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesi, Biyoloğu

***** Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Araştırma Görevlisi

Bu çalışmada, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda böbrek hasarının erken göstergeleri olarak, basit ve kolay uygulanabilir testler olan serum ürik düzeyi ve mikroproteinürinin önemi irdelenmeye çalışılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışma, esansiyel hipertansiyon tanısı alan 45'i kadın ve 38'i erkek olmak üzere 83 ayaktan izlenen hastada yapıldı. Sorgulamayla kaydedilen ortalama hipertansiyon süresi 45.20 ± 32.35 (4—144) ay olarak belirlendi. Ayrıca, 23'ü kadın ve 20'si erkek toplam 43 normotansif sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alındı. Yaş ortalaması hasta grubunda 42.81 ± 5.46 (32—50) yıl, kontrol grubunda ise 42.02 ± 7.44 (28—50) yıl idi. Sekonder hipertansiyon tanısı alanlar; böbrek hastalığı anamnezi bulunanlar; rutin idrar analizinde idrar dansitesi 1010 veya daha düşük olanlar ve dipstick yöntemle proteinüri saptananlar; serum kreatinin düzeyi 1.3 mg/dl'nin üstünde, kreatinin klirensi 70 ml/dk'nın altında olanlar; beraberinde diabetes mellitus, kronik karaciğer parankim hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, konjestif kalp yetmezliği, kollajen doku hastalığı, gut, malignite gibi bir hastalığı bulunanlar; alkol bağımlıları; ürik asit metabolizmasını ve böbrek fonksiyonlarını etkilediği bilinen ilaç kullananlar ve 50 yaşından büyükler çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların boy ve ağırlıkları ölçülerek, $[\text{Ağırlık (kg)}/\text{Boy (m)}^2]$ formülü ile vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Arteriyel kan basıncı, standart sfigmomanometre ile 10 dakikalık dinlenmeden sonra oturur pozisyonda ve sağ koldan ölçüldü. Hipertansiyon tanısı JNC (Joint National Committee) sınıflanması esas alınarak konuldu (11).

Hastalardan sabah aç karnına alınan kan örneklerinde BUN, kreatinin ve ürik asit düzeyleri otoanalizer ile ölçüldü. Yirmidört saatlik idrarda rutin idrar analizi yapıldı ve kreatinin klirens değeri hesaplandı. Mikroproteinüri, 24 saatlik kidrarda Bradford tarafından tanımlanan spektrofotometrik yöntem kullanılarak tayin edildi (3). Antihipertansif ilaçların bu ölçümler üzerine etkilerini en aza indirmek için, incelemeler iki haftalık ilaçsız bir dönemden sonra gerçekleştirildi ve bu süre boyunca hastalara 2 gr/gün sodyum klorür içeren standart diyet verildi. Aynı yöntemler kullanılarak, kontrol grubunda da VKİ, mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyi tayin edildi.

Ayrıca, hasta grubuna fundoskopik ve elektrokardiyografik (EKG) tetkikler yapıldı. Göz dipleri, AÜTF Göz Hastalıkları polikliniğinde muayene edildi ve hipertansif retinopati (HR) saptananlar, Keith-Wagener'e göre sınıflandırıldı. Standart 12 derivasyonlu EKG'de sol ventrikül hipertrofisi (SVH) tanısı için modifiye Romhilt-Estes kriterleri kullanıldı. Bu kriterlerin SVH'ni saptamada spesifikliğı % 97, sensitifliğı % 60'dır (9).

Sonuçlar, ortalama±standart sapma olarak bildirildi. İstatistiksel analizler; ortalamalar için Student t, oranlar için Chi-square testleri; çeşitli değişkenler arasındaki etkileşimler için stepwise multipl regresyon testi ve kovaryans analizi kullanılarak yapıldı. Çalışmada kullanılan değişkenler yaş, hipertansiyon süresi, sistolik ve diastolik kan basınçları, VKİ, serum ürik asit düzeyi mikroproteinüri, kreatinin klirens, SVH (0=yok, 1=var), HR (0=yok, 1=Grade I, 2=Grade II) ve cinstir (0=kadın, 1=erkek).

BULGULAR

Arteriyel Kan Basıncı Düzeyi

İki haftalık tedavisiz dönemden sonra ölçülen ortalama arteriyel kan basıncı düzeyleri Tablo I'de görülmektedir. Ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları kadın ve erkek hastalarda benzerdir ($p>0.05$).

Tablo I : İki haftalık tedavisiz dönemden sonra hipertansif grupta ölçülen ortalama arteriyel kan basıncı düzeyleri.

	Sistolik KB (mmHg)	Diastolik KB (mmHg)
Kadın Hastalar	177.11±20.82 (150 — 230)	108.56±11.41 (90 — 145)
Erkek Hastalar	179.61±20.41 (150 — 240)	110.92±15.59 (90 — 160)
Tüm Hastalar	178.25±20.55	109.64±13.45

Vücut Kitle İndeksi

Ortalama VKİ hipertansif grupta 25.23 ± 2.69 ($20.49 — 32.00$) kg/m^2 , normotansif grupta 24.89 ± 2.70 ($20.56 — 31.25$) kg/m^2 'dir ve aralarında fark yoktur ($p>0.05$). Ortalama değer hipertansif kadınlarda 25.50 ± 2.82 kg/m^2 , erkeklerde ise 24.91 ± 2.54 kg/m^2 bulundu ($p>0.05$). VKİ ile diğer değişkenler arasında anlamlı ilişkiler tespit edilmedi ($p>0.05$).

Hipertansif Retinopati

Hastaların 16'sı kadın ve 14'ü erkek olmak üzere 30'unda (% 36.14) HR bulguları saptandı. Ondört olguda Grade I, 16 olguda ise Grade II değişiklikler gözlemlendi; Grade III ve IV değişikliklere ise hiçbir hastada rastlanmadı. HR, 25 hastada SVH'si ile birlikte, 5 hastada ise tek başına ortaya çıktı.

Stepwise multipl regresyon analizinde, HR'yi etkileyen en önemli bağımsız değişkenlerin hipertansiyon süresi ($p < 0.01$), SVH'si ($p = 0.01$) ve mikroproteinüri ($p < 0.05$) olduğu tespit edildi. Kovaryans analizinde, mikroproteinürünün diğer değişkenlerden bağımsız olarak HR ile ilişkili olduğu gözlemlendi.

Sol Ventrikül Hipertrofisi

Onyedisi kadın ve 18'i erkek olmak üzere toplam 35 hastada (% 42.17) EKG'de SVH kriterleri saptandı. SVH'si 10 hastada tek başına, 25 hastada ise HR ile beraber ortaya çıktı.

Stepwise multipl regresyon analizinde, SVH'nin sadece HR ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gözlemlendi ($p = 0.01$). HR elimine edildiğinde ise, SVH'ni etkileyen ikinci önemli bağımsız değişkenin mikroproteinüri olduğu görüldü.

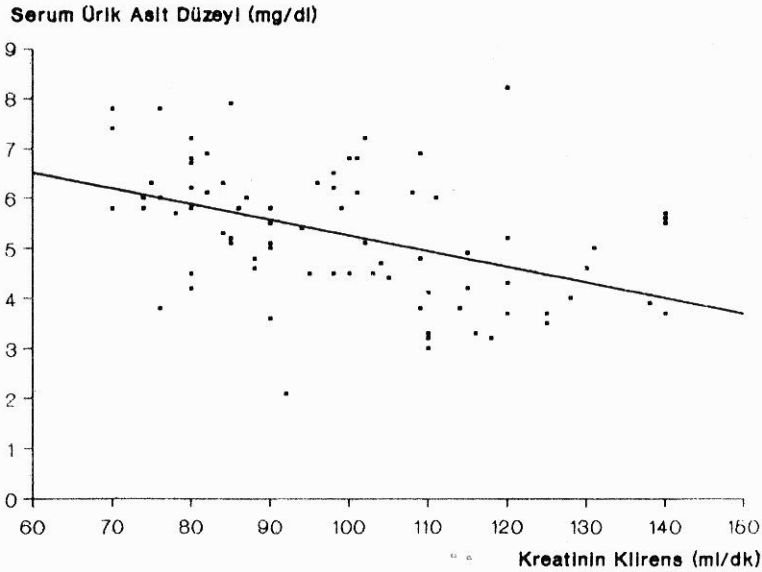
Kreatinin Klirens

Ortalama kreatinin klirens değeri kadın hastalarda 97.29 ± 17.70 (70 — 138) ml/dk, erkek hastalarda ise 100.58 ± 21.26 (70 — 145) ml/dk bulundu ($p > 0.05$). Olguların tümü alındığında, bu değer 98.80 ± 19.36 ml/dk'dır. Multipl regresyon analizinde, sadece ürik asitin anlamlı olarak kreatinin klirensle ilişkili olduğu saptandı ($p = 0.01$) (Şekil 1).

Mikroproteinüri

Hasta ve kontrol gruplarındaki mikroproteinüri düzeyleri Tablo II'de verilmiştir. Hasta grubundaki ortalama düzey kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.001$). Gerek hasta, gerekse kontrol grubunda kadın ve erkekler arasındaki farklar ise anlamlı değildir ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda, [Ortalama ± 2 x Standart hata] formülü ile hesaplanan mikroproteinürünün % 95 güven sınırlarının üst değeri kadınlarda 123.11 mg/gün, erkeklerde ise 128.69 mg/gün'dür. Bu de-



Şekil 1 : Esansiyel hipertansiyonlu 83 hastada serum ürik asit düzeyi ile kreatinin klirens arasındaki negatif doğrusal ilişki.

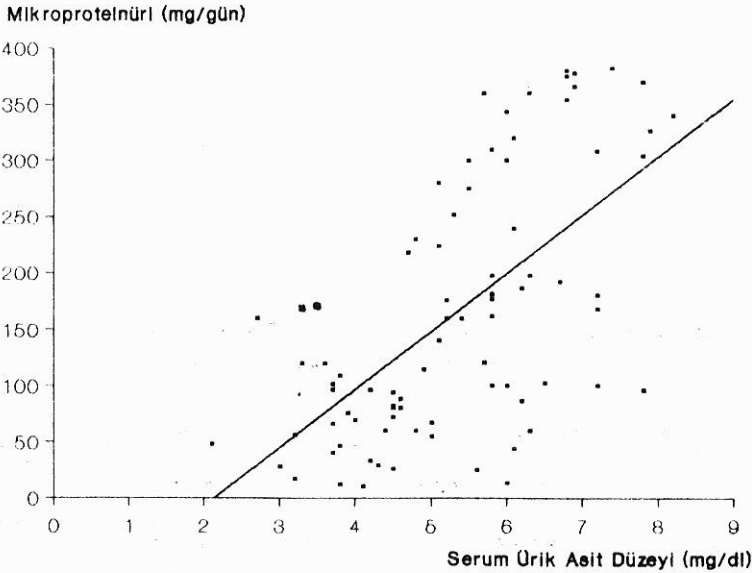
Tablo II : Hasta ve kontrol gruplarında mikroproteinüri düzeyleri (mg/gün).

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p Değeri
Kadınlar	99.09±58.77 (10 — 192)	152.24±111.61 (10 — 378)	<0.05
Erkekler	102.95±58.73 (26 — 225)	176.92±118.39 (12 — 382)	<0.05
Toplam	100.88±58.08	163.54±114.72	<0.001

ğerler esas alındığında, 20'si kadın ve 20'si erkek olmak üzere 40 hastada (% 48.2) idrarla protein atılımı artmıştır. Protein itrahi artmış olan 40 hastanın 24'ünde, artış olmayan 43 hastanın ise sadece altısında HR gözlemlendi ve aradaki fark oldukça anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yine, protein atılımı artmış 40 hastanın 27'sinde, diğerlerinin ise sevizinde EKG'de SVH'si saptandı ($p<0.001$).

Multipl regresyon analizinde, mikroproteinüri ile hasta yaşı ($p<0.01$), diastolik kan basıncı ($p<0.01$), serum ürik asit düzeyi ($p<0.05$) ve HR ($p<0.05$) arasında anlamlı ilişkiler tespit edildi. Stepwise analize devam edildiğinde, mikroproteinüriyi etkileyen en önem-

li bağımsız değişkenin HR; HR elimine edildiğinde ise serum ürik asit düzeyi olduğu görüldü. Kullanılan değişkenlerin mikroproteinüri üzerine olan etkilerinin birbirinden bağımsız olup olmadığını incelemek için yapılan kovaryans analizinde, sadece serum ürik asit düzeyinin diğer parametrelerden bağımsız olarak mikroproteinüriyi etkilediği saptandı (Şekil 2).



Şekil 2 : Esansiyel hipertansiyonlu 83 hastada serum ürik asit düzeyi ile mikroproteinüri arasındaki pozitif lineer korelasyon.

Serum Ürik Asit Düzeyi

Tablo III'de hasta ve kontrol gruplarındaki ortalama serum ürik asit düzeyleri görülmektedir. Hipertansif hastalardaki düzey anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.001$). Erkek hastalardaki ortalama düzey de kadınlardan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Kontrol grubu kadın ve erkeklerde serum ürik asit düzeyinin % 95 güven sınırlarının üst değeri sırasıyla 4.66 mg/dl ve 5.10 mg/dl'dir. Buna göre, 83 esansiyel hipertansiyonlu hastanın 24'ü kadın ve 24'ü erkek olmak üzere 48'inde (% 57.8) serum ürik asit düzeyi bu değerlerin üstündedir. Serum ürik asit düzeyinde artış olan 48 hastanın 28'inde, artış olmayan 35 hastanın ise sadece ikisinde HR saptandı ve aradaki fark

Tablo III : Hasta ve kontrol gruplarında ortalama serum ürik asit düzeyleri (mg/dl).

	Kontrol Grubu	Hasta Grubu	p Değeri
Kadınlar	4.20±1.13 (2.9 — 7.0)	4.99±1.37 (2.1 — 7.8)	<0.05
Erkekler	4.56±1.25 (2.8 — 7.1)	5.67±1.31* (3.2 — 8.2)	<0.01
Toplam	4.37±1.19	5.30±1.38	<0.001

* Kadın hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek ($p<0.05$).

oldukça anlamlı bulundu ($p<0.0001$). SVH'si ürik asit düzeyi yüksek olan 48 hastanın 30'unda, diğer 35 hastanın ise beşinde gözlendi ve iki grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p<0.0001$).

Stepwise multipl regresyon analizinde, ürik asit düzeyi ile erkek seks ($p=0.01$) ve mikroproteinüri ($p<0.05$) arasında pozitif, kreatinin klirens ($p=0.01$) arasında ise negatif anlamlı kor'elasyonlar izlendi (Şekil 1 ve 2). İşleme devam edildiğinde, ürik asiti etkileyen en önemli bağımsız değişkenin mikroproteinüri, mikroproteinüri elimine edildiğinde ise kreatinin klirens olduğu saptandı. Kovaryans analizinde, mikroproteinüri ve kreatinin klirensin diğer parametrelerden bağımsız, erkek seksin ise mikroproteinüri ve kreatinin klirens ile ilişkili olarak serum ürik asitini etkilediği gözlendi.

TARTIŞMA

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda tedavi öncesi belirgin proteinüri, SVH'si ve HR tedaviden bağımsız olarak kötü prognoz göstergeleridir (6,12,13,14,20,24). Bu nedenle, yüksek riskli olguları klinik olarak bariz hedef organ hasarları gelişmeden saptayabilmek için, duyarlı ve kolay uygulanabilir göstergelere gereksinim vardır. Klinik uygulamada hipertansiyona bağlı hedef organ tutulum belirtileri olarak değerlendirilen HR'nin ve EKG kriterlerine göre tanımlanan SVH'nin, prognozu düzeltici terapödik bir girişim için nisbeten geç bulgular olduğu gösterilmiştir (13,14,24). Hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunu erken dönemde saptamak güçtür. Glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ve aşık proteinüri böbreklerde irreverzibl hasar geliştikten sonra ortaya çıkan geç bulgulardır (2,21). Erken dönem böbrek fonksiyon bozukluğunun göstergeleri olarak, para-aminohippura-

tın maksimal tübüler geri emiliminde azalma (21) ve N-asetil- β -glukozaminidazın idrarla atılımında artış olduğu bildirilmişse de (23); bu testler klinik uygulamada yararlı bulunmamıştır.

Esansiyel hipertansif böbrek tutulumunun erken dönemi afferent arterioler vazokonstriksiyonla karakterizedir. Böylece, renal kan akımı ve efektif renal plazma akımı (ERPA) azalır, GFH nisbeten normal sınırlarda korunur ve filtrasyon fraksiyonu (GFH/ERPA) artar (2,21). Filtrasyon fraksiyonundaki artışa bağlı olarak mikroproteinüri (2,8), renal kan akımındaki azalmanın tübüler ürat sekresyonunu azaltmasına ve proksimal tübülüslerden fazlaca sodyum ve su geri emiliminin postsekretuar ürat reabsorpsiyonunu artırmasına bağlı olarak serum ürik asit düzeyinde artış ortaya çıkabilir (16,25). Bu hemodinamik olaylar potansiyel olarak geri dönüşlü olduğundan, böbrek tutulumunu erken evrede saptamak oldukça önemlidir. Aşkar proteinüri ve toksik madde retansiyonunun ortaya çıktığı dönemde, böbreklerdeki değişiklikler artık irreverzibl hale gelmiştir ve mevcut patoloji belli bir hızda progresyona devam eder.

Esansiyel hipertansiyonlu olguların yaklaşık 1/3'ünde hiperürisemi ortaya çıktığı ve bunun hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunun erken göstergelerinden birisi olduğu bildirilmiştir (5,16,25). Messerli ve arkadaşları, serum ürik asit düzeyiyle renal vasküler direnç arasında pozitif, renal kan akımı arasında negatif bir ilişkinin bulunduğunu göstermişlerdir (16). Bizim çalışmamızda alkol bağımlılığı, glukoz intoleransı, ileri yaş, diüretik tedavi gibi serum ürik asitinde artışa neden olabilecek faktörler hasta seçimi esnasında ekarte edildiği halde, esansiyel hipertansiflerdeki düzey kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ve hastaların % 57.8'inde kontrol grubu değerlerine göre ürik asit düzeyinde artış saptandı. Erkeklerdeki düzey kadınlardan daha yüksek bulundu. Bu bulgu diğer çalışmalarda da gözlenmiştir (5,22). Kadınlardaki düşüklüğün östrojenlerin ürat deprese edici etkisine bağlı olduğu düşünülmekle beraber; çalışmamızda erkek seksin bağımsız olarak değil, mikroproteinüri ve kreatinin klirens ile ilişkili olarak ürik asiti etkilediği saptandı.

Çalışmamızda, esansiyel hipertansiflerde serum ürik asit düzeyinin başlıca belirleyicilerinin mikroproteinüri ve kreatinin klirens olduğu gösterildi. Ürik asit düzeyi ile mikroproteinüri arasındaki yakın ilişki, bu iki parametredeki değişikliklerin ortak bir fizyopatolojik te-

mele dayandığını düşündürmektedir. Kreatinin klirens ve serum ürik asiti arasında gözlediğimiz negatif korelasyon, Staessen tarafından da bildirilmiştir (22) ve hipertansiyon tanısıyla izlenen hastalarda serum ürik asitinde saptanan artışların, kreatinin klirens değeri normal sınırlarda olsa bile böbreklerin etkilenmeye başladığını düşündürmesi bakımından önemlidir.

Multipl regresyon analizinde serum ürik asit düzeyi ile diğer hedef organ tutulum belirtileri arasında ilişki gösterilememekle beraber, ürik asit düzeyi artmış hastalarda HR ve SVH'ne anlamlı olarak daha sık rastlandı. Yaşlanma ile ürik asit düzeyinde artış olduğu ileri sürülmüşse de, muhtemelen hastalarımızın genç ve orta yaşlı kişilerden seçilmesi nedeniyle, böyle bir ilişki gözlenmedi. Serum ürik asit düzeyine hipertansiyon süresi, arteriyel kan basıncı düzeyi ve VKİ'nin katkısı tespit edilmedi.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda idrarla protein atılımında artış, hipertansif nefrosklerozun bir belirtisi olarak kabul edilmektedir (8,12,15,17,18). Standart dipstick yöntemin hipertansif böbrek hastalığının erken döneminde gelişen proteinüriyi saptamada yetersiz olduğu ve daha duyarlı radyoimmünolojik ve spektrofotometrik yöntemlerin kullanılması gerektiği önerilmektedir (15,18). Nitekim, çalışmamızda dipstick test tüm olgularda negatif olduğu halde, daha duyarlı spektrofotometrik yöntemle 17 hastada 300 mg/gün üzerinde proteinüri saptandı. Mazzuca ve arkadaşları, bu yöntemle ölçülen proteinüri düzeyinin, radioimmünoassay ile tayin edilen mikroalbuminüri ile oldukça yakın korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (15).

Çalışmamızda, esansiyel hipertansiflerde ortalama mikroproteinüri değeri sağlıklı normotansif gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve hastaların % 48.2'sinde protein atılımında artış saptandı. Hasta yaşı diastolik kan basıncı, serum ürik asiti ve HR mikroproteinüriyi etkileyen başlıca bağımsız değişkenlerdir. Bunlardan sadece mikroproteinüri ile ürik asit düzeyi arasındaki ilişki diğer parametrelerden bağımsızdır. Bu bağımsız ilişki, mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyinin birlikte ölçümünün esansiyel hipertansiyona bağlı böbrek tutulumunu erken dönemde göstermede duyarlı olduğunu düşündürmektedir.

Genelde kabul edilen, proteinüri derecesine hipertansiyonun şiddeti ve süresinin katkıda bulunduğuudur (18,20). Çalışmamızda, mikroproteinüri ile diastolik kan basıncı düzeyi arasında anlamlı pozitif

korelasyon saptandı, ancak hipertansiyon süresi ile ilişki gözlemlendi. Komplikasyonsuz hafif-orta dereceli hipertansiflerin çoğunun uzun süre kan basıncı yüksekliğinden habersiz olmaları yüzünden, sorgulama ile belirlenen hipertansiyon süresi güvenilir bir parametre değildir. Yaşlanma ile böbrekte hipertansif nefroskleroza benzer yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin ortaya çıktığı ve hipertansiyonun bu süreci hızlandırdığı bilinmektedir (2). Mikroproteinüri ile yaş arasında gözlemlenen pozitif ilişki, bu durumu desteklemektedir.

Esansiyel hipertansiyona bağlı böbrek tutulumuna sıklıkla HR ve SVH'si eşlik eder. Özellikle retinopati ile korelasyon daha belirgindir. Burada, protein atılımı artmış olan hastalarda hem HR'ye, hem de SVH'ne anlamlı olarak daha sık rastlandı. Ancak multipl regresyon analizinde mikroproteinüri ile sadece HR arasında pozitif ilişki gözlemlendi. Bu durum, SVH'si tanısında EKG kriterlerinin duyarlılığının az olmasına bağlı olabilir. Sistolik kan basıncı, kreatinin klirens ve VKİ ile herhangi bir ilişki saptanmadı.

Sonuçta, serum ürik asiti ve mikroproteinüri esansiyel hipertansiyonlu hastalarda böbrek tutulumunu erken evrede saptamada duyarlı parametreler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, hastalarda serum ürik asiti ve mikroproteinüri rutin olarak izlenmeli ve daha önceki ölçümlere göre saptanacak artışlar, böbrek tutulumunun gelişmeye başladığı konusunda uyarıcı olmalıdır.

ÖZET

Esansiyel hipertansiyon, böbreklerde birtakım fonksiyonel ve yapısal değişikliklere yol açmaktadır. Yapılan kontrollü çalışmalarda, tedavi öncesi özellikle belirgin proteinüri olmak üzere hedef organ hasarı bulunanlarda prognozun antihipertansif tedaviye rağmen, bu tür belirtiler bulunmayanlardan daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, hipertansiyonlu hastalarda böbrek tutulumunun erken göstergelerine ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada, esansiyel hipertansiyonlu hastalarda böbrek tutulumunun erken göstergeleri olarak mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyinin önemi irdelenmektedir. Çalışmaya 83 esansiyel hipertansiyonlu hasta ile 43 sağlıklı kişi alınmıştır. Hipertansiyonlu hastalarda mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyleri normotansif bireylerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Kontrol grubu düzey-

leri esas alındığında, hipertansiyonlu hastaların % 48.2'sinde mikroproteinüri, % 57.8'inde ise serum ürik asit düzeyi artmıştır. Mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyleri artmış olan hastalarda hipertansif retinopati ve sol ventrikül hipertrofisi gibi hedef organ tutulum belirtilerine anlamlı olarak daha sık rastlanmıştır (sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.0001$). Stepwise multipl regresyon analizinde, mikroproteinüriyi anlamlı olarak etkileyen bağımsız değişkenler yaş, diastolik kan basıncı, serum ürik asit düzeyi ve hipertansif retinopatidir. Erkek seks, kreatinin klirens ve mikroproteinüri ise serum ürik asit düzeyinin anlamlı belirleyicileridir. Kovaryans analizinde, mikroproteinüri ile serum ürik asit düzeyi arasında bağımsız bir ilişki vardı. Sonuçta, mikroproteinüri ve serum ürik asit düzeyinin esansiyel hipertansiyonda erken böbrek tutulumunun duyarlı göstergeleri olabileceğine inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler : Esansiyel hipertansiyon, böbrek tutulumu, mikroproteinüri, serum ürik asit düzeyi.

SUMMARY

Microproteinuria and Serum Uric Acid Levels as Early Markers of Renal Involvement in Essential Hypertension

Essential hypertension leads to certain functional and structural changes in kidney. Controlled studies have revealed that, despite antihypertensive therapy, especially evident proteinuria, positive signs of end-organ damage are associated with a poor prognosis, compared with an absence of such signs at start of therapy. Therefore, early markers of renal involvement in hypertension are needed.

In this study, we analyzed the importance of microproteinuria and serum uric acid levels as early markers of renal involvement in essential hypertensive patients. Eighty-three essential hypertensive patients and 43 healthy subjects were included in the study. Microproteinuria and serum uric acid levels were significantly higher in hypertensive patients than normotensives ($p < 0.001$). As based on the levels of control group, microproteinuria and serum uric acid levels were elevated in respectively 48.2 % and 57.8 % of hypertensive patients. In patients with high microproteinuria and serum uric acid levels, hyper-

tensive retinopathy and left ventricular hypertrophy were significantly more frequent than others (respectively $p < 0.001$ and $p < 0.0001$). In a stepwise regression analysis, the independent variables significantly affecting microproteinuria were age, diastolic blood pressure, serum uric acid level and hypertensive retinopathy. Male sex, creatinine clearance and microproteinuria were significant determinants of serum uric acid level. In covariant analysis, there was an independent relationship between the serum uric acid level and microproteinuria. We believe that microproteinuria and serum uric acid levels may be sensitive parameters of early renal involvement in essential hypertension.

Key Words : Essential hypertension, renal involvement, microproteinuria, serum uric acid.

KAYNAKLAR

1. Amery A Birkenhager W Brixko P et al : Mortality and morbidity results from the Euroean Worging Party on high pressure in the elderly trial. Lancet 1 : 1349-1354, 1985.
2. Bauer JH Reams GP Wu Z : The aging hypertensive kidney : Pathophysiology and therapeutic optins. Am J Med 90 (suppl 4B) : 21-27, 1991.
3. Bradford MM : A rapid and sensitive method for quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding Anal Biochem 72 : 248-251, 1976.
4. Brazy PC Stead WW Fitzwilliam JF : Progression of renal insufficiency : Role of blood pressure. Kidney Int 35 : 670-674, 1989.
5. Bulpitt CJ : Serum uric acid in hypertensive patients. Br Heart J 37 : 1210-1215, 1975.
6. De Leeuw PW : Renal function in the elderly : Results from the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. Am J Med 90 (suppl 3A) : 45-49, 1991.
7. Excerpts from United States Renal Data System 1990 Annual Report : III. Causes of end stage renal disease. Am J Kidney Dis 16 (suppl 2) : 22-27, 1990.
8. Giaconi S Levanti C Fommei E et al : Microalbuminuria and casual and ambulatory blood pressure monitoring in normotensives and in patients with borderline and mild essential hypertension. Am J Hypertens 1 : 1190-1192, 1989.

9. Hutchins SW Murphy ML Dinh H : Recent progress in the electrocardiographic diagnosis of ventricular hypertrophy. *Cardiology Clinics* 5 : 455-468, 1987.
10. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group : Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the hypertension detection and follow-up program. *JAMA* 259 : 2113-2122, 1988.
11. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : The 1984 report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 144 : 1045-1057, 1984.
12. Kannel WB Stampfer MJ Castelli WP : The prognostic significance of proteinuria : The Framingham Study. *Am Heart J* 108 : 1347-1352, 1984.
13. Levy D : Left ventricular hypertrophy : Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs* 35 (suppl 5) : 1-5, 1988.
14. Mac Mahon SW Cutler JA Furberg CD Payne GH : The effect of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease : A review of randomized controlled trials. *Prog Cardiovasc Dis* 29 (suppl 1) : 99-118, 1986.
15. Mazzuca N Bigazzi R Papparatto P et al : Effects of enalapril on urinary protein excretion of essential and renal parenchymal hypertensive patients. Comparison between colorimetric and radioimmunological methods. *J Nucl Med Allied Sci* 32 : 75-81, 1988.
16. Messerli FH Frohlich ED Dreslinski GR et al : Serum uric acid in essential hypertension : An indicator of renal vascular involvement. *Ann Intern Med* 93 : 817-821, 1980.
17. Mogensen CE Hansen KW Sommer S et al : Microalbuminuria : Studies in diabetes, essential hypertension, and renal disease as compared with the background population. *Adv Nephrol* 20 : 199-228, 1991.
18. Parving HH Jensen HA Mogensen CE Evrin PE : Increased urinary albumin excretion rate in benign essential hypertension. *Lancet* 1 : 1190-1192, 1974.
19. Qualheim RE Rostand SG Kirk KA et al : Changing patterns of end-stage renal disease due to hypertension. *Am J Kidney Dis* 18 : 336-343, 1991.
20. Samuelsson O Wilhelmsen L Elmfeldt D et al : Predictors of cardiovascular morbidity in treated hypertension results from the primary preventive trial in Göteborg, Sweden. *J Hypertens* 3 : 167-176, 1985.
21. Schwartz GL Cameron GS : Renal parenchymal involvement in essential hypertension. *Medical Clinics of North America* 71 : 843-858, 1987.

22. Staessen J : The determinants and prognostic significance of serum uric acid in elderly patients of the European Working Party on high blood pressure in the elderly trial. Am J Med 90 (suppl 3A) : 50-54, 1991.
23. Süleymanlar G Sonel A Ertuğ E : Esansiyel hipertansiyonda böbrek zedelenmesinin göstergesi olarak idrar N-asetil- β -D-glukozaminidazın değeri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 5 : 55-61, 1988.
24. Svardsudd K Wedel H Aurell E Tibblin G : Hypertensive eye ground changes. Acta Med Scand 204 : 159, 1978.
25. Tykarski A : Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension : Hyperuricemia related to decreased urate secretion. Nephron 59 : 364-368, 1991.

LUMBAL VERTEBRALARIN MORFOMETRİK İNCELEMESİ*

Ali Kemal Us**

İbrahim Tekdemir***

Alaittin Elhan****

Tarık Yazar*****

Son yıllarda vertebra kırıklarının stabilizasyonu, vertebra deformatelerinin düzeltilmesi ve vertebrada rijit immobilizasyonun sağlanması amacıyla kullanılan spinal enstrumantasyonlar giderek daha karışık bir hal almıştır (3). Günümüzde transpediküler vida fiksasyonu, sublaminer telleme ve çoklu çengeller (hook) lar kullanılması rutin uygulama alanına girmiştir. Tabii ki bu uygulamaların yapılması sırasında, uygun implantların kullanılması zorunluluğu bulunmaktadır. Bu fikirden yola çıkılarak, uygun implantların dizaynı ve güvenilir bir uygulama için, vertebraların detaylı bir morfometrik incelemesine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (1).

Bu amaçla geliştirilmekte olan «İbn-i Sina Spinal Enstrumantasyonu Projesi» içerisinde uygun implantların oluşturulması amacıyla, A.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı ile Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı arasında ortak bir çalışma programlanarak, Anadolu insanının lumbal vertebralarına ait morfometrik değerlendirmeler yapılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada A.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalında bulunan 225 hasarsız lumbal vertebra üzerinde tespit edilen parametrelerin ışığı altında morfometrik ölçümler yapılmıştır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji ve Anatomi Anabilim Dalları.

** Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanı.

*** Anatomi Anabilim Dalı Doçenti.

**** Anatomi Anabilim Dalı Profesörü.

***** Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Doçenti.

Değerlendirmeye alınan lumbal vertebraların yaş, cins ve kesin anatomik seviyeleri tespit edilemediği için bu bilgiler değerlendirme dışı tutulmuştur.

Lumbal vertebralara uygun implantların dizaynında ve uygulamasında önem arz eden parametreler incelemeye alınmıştır.

Bu parametreler :

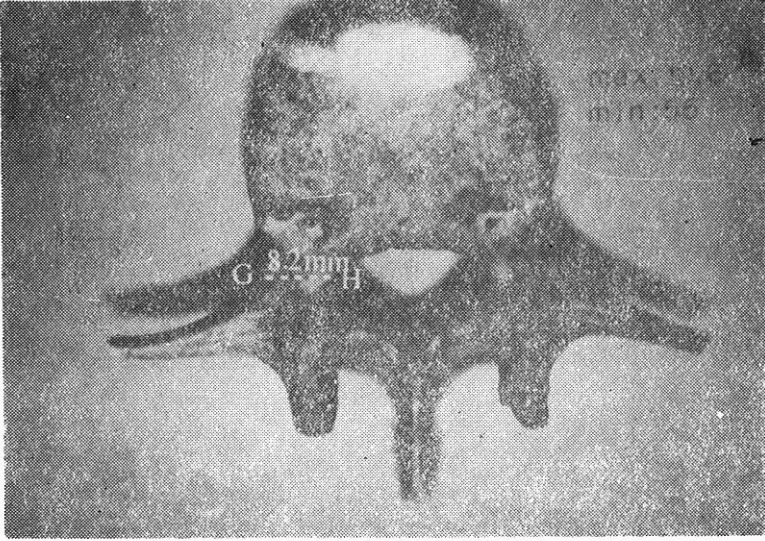
- 1 — Pediculus arcus vertebrae genişliği;
- 2 — Pediculus arcus vertebrae yüksekliği;
- 3 — İnterpediküler mesafe;
- 4 — Pediculus arcus vertebrae'nin ekseni ile, frontal planda corpus vertebrae'nin transvers ekseni arasındaki açı;
- 5 — Arcus vertebrae genişliği;
- 6 — Arcus vertebrae yüksekliği;
- 7 — Frontal planda corpus vertebrae'nin transvers ekseni ile, bir taraf arcus vertebrae ekseni arasındaki açı;
- 8 — Sagittal planda corpus vertebrae'nin horizontal ekseni (Pediculus arcus vertebrae'nin en yüksek noktasından geçen) ile, processus spinosus ve pediculus arcus vertebrae'den geçen eksen arasındaki açı.

Değerlendirmeler sırasında uzunluk ölçümleri verniyeli kumpas ile milimetrik olarak, açı ölçümleri ise açı ölçer vasıtasıyla yapılmıştır. Elde edilen verilerin maksimum ve minimum değerleri, aritmetik ortalamaları ve standart sapmaları istatistiki olarak değerlendirilmiştir.

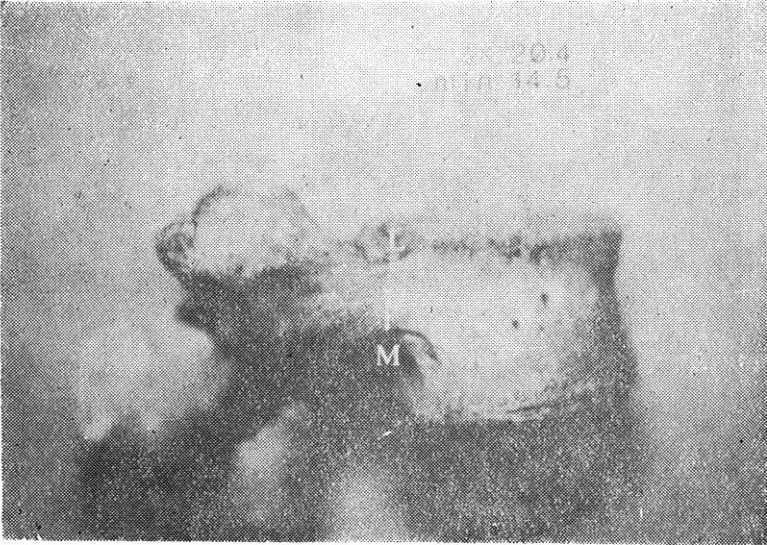
SONUÇLAR

Pediculus arcus vertebrae genişliği (Şekil 1) ortalama 8,2 mm (10,6 mm ile 5,5 mm arasında) yüksekliği (Şekil 2) ortalama 17,6 mm (20,4 mm ile 14,5 mm arasında) bulunmuştur. İnterpediküler mesafe (Şekil 3) ortalama 27,6 mm (31,6 mm ile 26,0 mm arasında), arcus vertebrae genişliği (Şekil 3) ortalama 6,7 mm (8,4 mm ile 5,9 mm arasında) ve yüksekliği (Şekil 4) ortalama 20,4 mm (24,6 mm ile 17,5 mm arasında) olarak bulunmuştur. Ortalama açısal değerler ise, pediculus arcus vertebrae ekseni ile frontal planda corpus vertebra transvers ekseni arasındaki açı 138° (Şekil 3) (145° ile 130° arasında), frontal planda corpus vertebra transvers ekseni ile bir taraf arcus vertebrae ekseni arasındaki açı $46,7^\circ$ (Şekil 5) (58° ile 40° arasında), sagittal planda

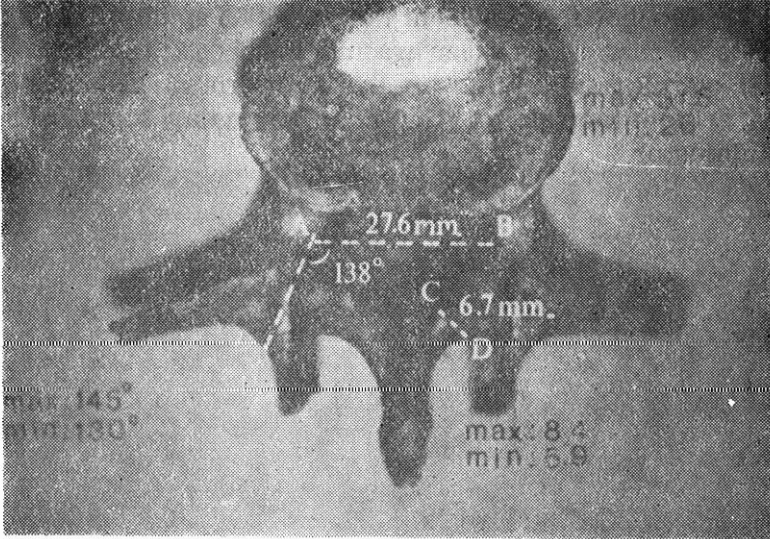
corpus vertebra horizontal eksen i ile processus spinosus ve pediculus arcus vertebrae'den geçen eksen arasındaki açı $66,2^{\circ}$ (Şekil 6 (79° ile 50° arasında) olarak tespit edilmiştir. Bu değerlerin maksimum ve minimumları, aritmetik ortalama ve standart sapmaları toplu halde Tablo 1'de sunulmuştur.



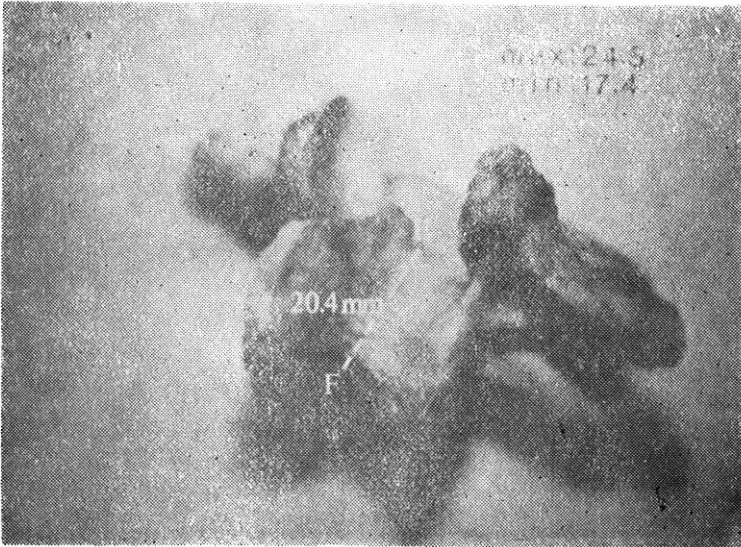
Şekil : 1



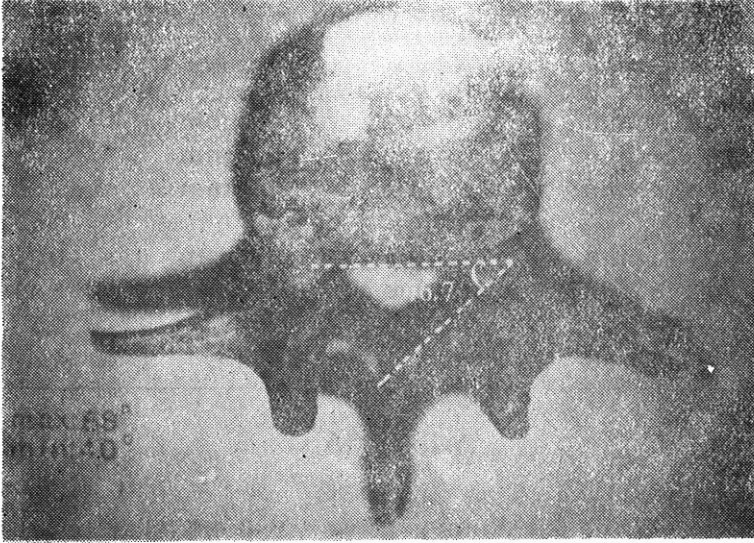
Şekil : 2



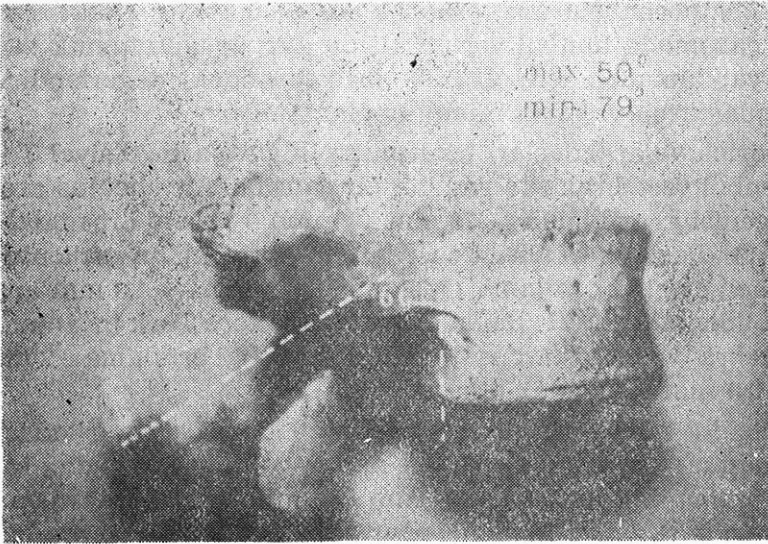
Şekil : 3



Şekil : 4



Şekil : 5



Şekil : 6

Tablo : 1

Parametre	Maksimum	Minimum	Ortalama	Standart Sapma
1	10,6 mm	5,5 mm	8,2 mm	1,14
2	20,4 mm	14,5 mm	17,6 mm	1,43
3	31,6 mm	26,0 mm	27,6 mm	1,21
4	145°	130°	138°	0,42
5	8,4 mm	5,9 mm	6,7 mm	0,04
6	24,6 mm	17,5 mm	20,4 mm	1,43
7	58°	40°	46,7°	4,5
8	79°	50°	66,2°	4,7

TARTIŞMA

Pediculus arcus vertebrae'nin detaylı morfometrik değerlendirilmesi sırasında elde edilen milimetrik ve açısal ölçümler arasında geniş bir değişkenlik söz konusudur (2,4). Yapılan çalışmalarda da bu değişkenliğin mevcudiyeti vurgulanmaktadır. Bizim değerlendirme sonuçlarımıza benzer olarak Scoles ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada T/1-3-6-9-12. ve L/1-3-5. vertebrae değerlendirilmeye alınarak bazı sonuçlar elde edilmiştir (3). Bu çalışma ile bizim sonuçlarımız karşılaştırıldığında pediculus arcus vertebrae genişliği ve yüksekliği ve interpediküler mesafe ölçüm sonuçları daha ziyade L/1 seviyesinde yapılan ölçüm sonuçlarına benzerlik göstermektedir. Fakat bizim yaptığımız çalışmada lumbal vertebrae'nin ayrı ayrı anatomik seviye tayinleri yapılamadığı için, L/1-3-5 seviyelerindeki değerlendirmelerle bir karşılaştırma yapmak mümkün olamamıştır.

Zindrick ve arkadaşları tarafından Bilgisayarlı Aksiyel Tomografi ile lumbal vertebrae'de yapılan bir çalışmada pediculus arcus vertebrae genişliği ortalama 11,76 mm (29 mm — 4 mm arasında) bulunmuştur (4). Başka bir çalışmada, Marchesi tarafından pediculus arcus vertebrae genişliği ortalama 11,36 mm (24,9 mm — 4,8 mm arasında) olarak bildirilmiştir (2). Bizim ölçülerimize göre Türk insanında, lumbal vertebra pediculus arcus vertebrae genişliği ortalama 8,2 mm (10,6 mm — 5,5 mm arasında) bulunmuştur.

Pediculus arcus vertebrae yüksekliği Zindrick ve arkadaşları (4) tarafından ortalama 14,82 mm (21 mm — 6,3 mm arasında), Marchesi (2) tarafından ise ortalama 14,94 mm (19 mm — 11,4 mm arasında) olarak bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız ise ortalama 17,6 mm dir (20,4 mm — 14,5 mm arasında).

Lumbal vertebraların morfometrik ölçüm sonuçlarının karşılaştırılmasıyla, ırklara göre sonuçların birbirinden farklı çıktığı görülmektedir. Özellikle Türk insanının lumbal vertebralarının morfometrik incelemesi yapılan bu çalışmada, pedikül genişliği diğer ırklarla yapılan çalışma sonuçlarından daha düşük değerde bulunmuştur. Güvenli bir enstrumantasyon uygulaması için pediküler vidaların çaplarının 5 - 6 mm arasında olması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Daha ziyade bir proje çerçevesi içerisinde uygun implant oluşturulması amacıyla yapılan 8 parametre üzerindeki değerlendirmelerin de, enstrumantasyonun dizaynında vida, çengel ve transvers bağlayıcı vb. gibi implantların uygun ölçülerde tasarlanmasında yol göstereceği inancındayız.

Sonuç olarak, Anadolu insanına ait lumbal vertebraların morfometrik değerlendirme sonuçlarının, geliştirilecek «İbn-i Sina Spinal Enstrumantasyonuna» ait parçaların dizaynında kullanılmasıyla, vertebra cerrahisinde olumlu ve güvenilir bir uygulama sağlanacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışma sonucunda, lumbal vertebraların morfometrik incelemesi sonucu; ülkemiz insanları için daha güvenli bir uygulama sağlanacağı ve İbn-i Sina Spinal Enstrumantasyonunun da güvenli boyutlarda tasarlanmasının mümkün olacağına inanıyoruz. Üni-versal sistemlerin ülkemiz insanlarına uygulanmasında vertebraların morfometrik boyut farklılıklarından doğabilecek kötü sonuçlar, İbn-i Sina Spinal Enstrumantasyonunun, Anadolu insanının morfometrik ölçümlerine göre tasarlanmasıyla ortadan kalkacaktır.

ÖZET

Bu çalışmada 225 lumbal vertebra üzerinde uygun spinal enstrumantasyon dizaynı açısından önemli görülen morfolojik parametreler incelendi. Ortalama değerler olarak pedikül genişliği 8.2 mm, yüksekliği 17.6 mm, interpediküler mesafe 27.6 mm, arcus vertebrae genişliği 6.7 mm ve yüksekliği 20.4 mm olarak bulundu. Ortalama açıl değerler ise pedikül eksenini ile corpus vertebrae transvers eksenini arasındaki açı 138°, corpus vertebrae transvers eksenini ile arcus vertebrae eksenini arasındaki açı 46.7° ve corpus vertebrae horizontal eksenini ile proc. spinosus ve pedikülden geçen eksen arasındaki açı 66.2° olarak tespit edildi.

Anahtar Kelimeler : Vertebral morfoloji, Pediküler vida, Pedikül boyutu.

SUMMARY

The Morphometric Examination of Lumbar Vertebrae

In this study, the morphological parameters which were seen as important for the proper spinal instrumentation the 225 lumbar vertebrae were examined. The average pedicle width and the average pedicle height have been found as 8.2 mm and 17.6 mm. The average interpedicular distance and the average width of arcus vertebrae and its average height have been found as 27.6 mm, 6.7 mm and 20.4 mm. For the average angular values, the angle between pedicle axis and the transverse axis of vertebral body is 138° , the angle between the transverse axis of vertebral body and one side arcus vertebrae axis is 46.7° , the angle between the horizontal axis of vertebral body and the axis crossing the spinal process and the pedicle is found out to be 66.2° .

Key Words : Vertebral morphology, Pedicle screws, Pedicle size.

KAYNAKLAR

1. Krag MH Weaver DL Beynon BD and Haugh LD : Morphometry of the Thoracic and Lumbar Spine Related to Transpedicular Screw Placement for Surgical Spinal Fixation. Spine, 13 : 72-32, 1988.
2. Marchesi D Schneider E Glauser P and Aebi M : Morphometric Analysis of the Thoracolumbar and Lumbar Pedicles. Surg. Radiol. Anat., 10 : 317-22 1988.
3. Scoles PV Linton AE Latimer B Matthew EL and Digiovanni BF : Vertebral Body and Posterior Element Morphology : The Normal Spine in Middle Life. Spine, 13 : 1081-1086, 1988.
4. Zindrick RM et al : Analysis of the Morphometric Characteristics of the Thoracic and Lumbar Pedicles. Spine, 12 : 160-166, 1987.

ENDOSERVİKAL VE ENDOÜRETRAL ÖRNEKLERDE CHLAMYDIA TRACHOMATİS ANTİJENİNİN ARAŞTIRILMASI

Serpil Ünlü*

Oktay Meço**

Semih Kandilci**

Ürogenital *C. trachomatis* infeksiyonları erkeklerde, kadınlarda ve anneden geçiş ile yeni doğanda çeşitli klinik tablolar ve bazen de se-kellere yol açması nedeni ile ciddi bir halk sağlığı sorunu olabilmektedir. İnfeksiyonların çoğunlukla asemptomatik bir seyir göstermesi, etken izolasyonundaki güçlükler ve hala optimal bir tanı yönteminin geliştirilememiş olması infeksiyonun yaygınlaşmasına, özellikle kadınlarda ciddi komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (8,20).

N.gonorrhoeae dışında kalan mikroorganizmalarla oluşan nongonokoksik üretrit olguların % 40 - 60'ından *C.trachomatis*in sorumlu olduğu bildirilmektedir (13). Bulaşma yollarının aynı olması nedeni ile gonokoksik üretrit ile birlikte olma olasılığı da yüksektir. Özellikle bu hastalarda sadece gonoreye yönelik tedavi uygulanması *C.trachomatis* eradike etmemekte ve vakaların büyük çoğunluğunda tablo postgonokoksik üretrit şeklinde devam edebilmektedir (5,8).

Kadınlarda *C.trachomatis* infeksiyonları farklı klinik tablolar şeklinde seyretmekte ve infeksiyonun oranı incelenen toplumların sosyo-ekonomik seviyeleri, yaşları, klinik bulgu gösterip göstermemeleri, kontrasepsiyon yöntemleri ile yakından ilişkilidir (8). *C.trachomatis*in major klinik görünümü müköpürülan endoservisitdir. Hastalar sıklıkla asemptomatik olup servikal incelemelerinde müköpürülan özellikle akıntı dikkati çeker (6). Endoservikal klamidyal infeksiyonda en önemli risk; serviksde oluşan hasar sonucu infeksiyonun bilinmeyen mekanizmalar ile yukarı bölgelere taşınması sonucu erken veya geç dönemde ortaya çıkan komplikasyonlardır. Servikal infeksiyonu olan

* SSYB Ankara Göğüs Hastalıkları Hastanesi Uzman Dr.

** A.Ü. Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları A.B.D. Öğretim Üyesi Prof. Dr.

Geliş Tarihi : Nisan 22, 1994

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

kadınlarda klinik olarak sessiz geçirilen salpenjit atakları tubal infertilite ve ektopik gebeliğin en önemli hazırlayıcısıdır (16,17,19). Gebe kadınlarda da sıklıkla asemptomatik bir seyir görülmekte olup vajinal doğum sırasında infekte anneden doğan bebeklerde % 50 oranında klamidyal konjuktivit ve % 10 oranında yenidoğan pnömonisi gelişme riski bulunmaktadır (3,21). Bunun yanısıra gebe kadının infeksiyonunun prematürite, ölü doğum, neonatal ölüm riskini de artırabileceği bildirilmektedir (13).

C.trachomatis infeksiyonlarının kesin tanısı için kabul edilen esas yöntem hücre kültürüdür. Teorik olarak duyarlılığı % 100 olmakla birlikte örnek alma, saklama, nakil güçlükleri ve kullanılan yöntem gibi bazı faktörlerin etkisi ile bu oran oldukça düşmektedir. Enzyme Immunoassay (EIA) hızlı ve basit bir yöntem olması, çok sayıda örneğin bir anda çalışılmasına olanak sağlaması, duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek oluşu ile günümüzde en çok tercih edilen tanı yöntemi olarak benimsenmektedir (1,14).

Çalışmamız, fertil çağdaki çeşitli grup kadın ve erkekde ürogenital *C.trachomatis* infeksiyonunun varlığı ve oranları hakkında bilgi edinebilmek amacı ile yürütülmüştür. Alınan sonuçlar doğrultusunda, olgularımız yaş, sosyal durum, klinik verileri ile birlikte değerlendirilmiş ve bazı yaklaşımların ortaya konabileceği düşünülmüştür. İnfeksiyonun yaygınlığı, geçiş oranı, risk faktörleri ve komplikasyonlarına yönelik çalışmaların hastalıktan korunma ve tedavi konusuna katkıda bulunacağı vurgulanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Endoüretal örnekler Ankara Numune Hastanesi Üroloji polikliniğine başvuran 50 erkekden alındı. Endoservikal örnekler Deri ve Zührevi Hastalıklar Hastanesine aylık kontrolleri için başvuran 30 hayat kadını ile Ankara Hastanesi, Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Hastanesi Jinekoloji - Obstetrik polikliniklerine başvuran 109 kadından alındı. Hastalara yaş, klinik öykü ve yakınmalarını içeren bir anket uygulandı. Olguların ürolojik ve jinekolojik muayeneleri bir ürolog ve jinekolog tarafından yapıldı. Çalışma grupları şu şekilde oluşturuldu : (Tablo I).

Tablo I : Çalışma grupları ve infeksiyon oranları

Çalışmaya alınan vakalar	Sayı	Yaş	Antijen Pozitifliği	İnfeksiyon Oranı %
Asemptomatik erkekler	15	18 - 40	0	0
Semptomatik erkekler	35	20 - 48	4	11.42
Asemptomatik kadınlar	32	20 - 39	2	6.25
Semptomatik kadınlar	41	19 - 39	5	12.19
Gebe kadınlar	21	22 - 42	1	4.76
İnfertil kadınlar	15	22 - 35	1	6.66
Hayat kadınları	30	23 - 45	2	6.66
TOPLAM	189	18 - 48	15	7.93

Çalışma Mayıs 1991 - Ocak 1992 tarihleri arasında yürütülmüştür. Endoöretal ve endoservikal örneklerdeki incelemeler, İbni Sina Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği ELISA laboratuvarında yapıldı. C.trachomatis antijeni araştırılmasında Chlamydiazyme (Abbott) test kitleri kullanıldı.

SONUÇLAR

Asemptomatik erkeklerden alınan örneklerde antijen saptanmadı (% 0), buna karşı semptomatik grubu oluşturan vakaların 4'ünde antijen pozitif bulundu (% 11.42). Olguların anamnez ve muayene bulguları tablo II de gösterilmiştir.

Tablo II : C.trachomatis antijeni tespit edilen erkeklerde anamnez bulguları

Vaka	Yaş	Subjektif	Objektif	Geçirilmiş	Partnerde	Partnerde
		Yakınma	Bulgu	NGU, GU, PGU	Subjektif Yakınma	Veneral Hastalık
1	34	+	+	—	+	—
2	32	+	+	—	+	—
3	28	+	+	—	+	—
4	24	+	+	—	—	—

Kadınlarda asemptomatik grupta 2 (% 6.25), semptomatik grupta ise 5 (% 12.19) olguda antijen pozitifliği saptanmıştır. Bu grupta sadece subjektif yakınması olup normal genital bulgular saptanan 15 kadının 1'inde (% 6.66), buna karşılık müköpürülen servisit, servikal

ektopi ve friabilite saptanan 26 kadının 4'ünün (% 15.38) endoservikal örneklerinde *C.trachomatis* antijen reaktivitesi saptanmıştır (Tablo III).

Tablo III : Semptomatik gruptaki kadınların değerlendirilmesi

	Yaş	Hasta Sayısı	Reaktivite	%
Grup 1	19—24	7	0	0
	25—29	2	0	0
	30—34	4	1	25
	35—39	2	0	0
Grup Toplamı	19—39	15	1	6.66
Grup 2	19—24	9	1	11.11
	25—29	8	3	37.50
	30—34	6	0	0
	35—39	3	0	0
Grup Toplamı	19—39	26	4	15.38
TOPLAM	19—39	41	5	12.19

Grup 1 Sadece subjektif yakınması olan kadınlar

Grup 2 Subjektif yakınmalarının yanında objektif bulguları da olan kadınlar

Gebelerde 1 olguda (% 4.76), infertil kadınlarda da 1 olguda (% 6.66) antijen saptanırken bu hastanın yapılan HSG'sinde tubal oklüzyon tespit edilmiştir. Hayat kadınlarının oluşturduğu yüksek riskli grupta da 2 olguda (% 6.66) infeksiyon saptanmıştır. Çalışmaya alınan toplam 139 kadından 11'inde *C.trachomatis* antijen pozitifliği bulunmuştur (% 7.91).

TARTIŞMA

Zorunlu hücre içi paraziti olan *C.trachomatis*'in izolasyonu için standart metod hücre kültüründe etkenin üretilmesidir. Ancak başlangıçta da belirtildiği gibi teknik zorluklar teorik olarak % 100 olan duyarlılık oranını % 70 - 80'e kadar indirebilmektedir (2,22). 1985 yılından itibaren hücre kültür yöntemlerine alternatif olarak geliştirilen EIA yöntemi yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeni ile oldukça yaygın kullanılan bir tarama testidir (23). Çalışmamızda alınan endoüret-

ral ve endoservikal örneklerde *C.trachomatis* antijeni bu yöntem ile araştırıldı. Ancak tek bir yöntem kullanmamız diğer yöntemler ile karşılaştırmamıza engel oldu.

Ürogenital *C.trachomatis* infeksiyonları, özellikle 21 yaşın altında ve adolesan olarak nitelendirilen genç erişkinlerde yaygın olarak görülen bir venereal hastalıktır (2,24). Ancak bu durum bizim toplumumuz için pek geçerli değildir. Özellikle Türk kadınlarında cinsel hayat evlilik ile başlamakta ve kentleşme nedeni ile evlilik yaşının yükseldiği görülmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda Yıldız ve arkadaşları ortalama yaşı 26.02 (25), Dereli ve arkadaşları ise 33 olarak bildirmişlerdir (10). Bizim çalışmamızda da infeksiyon saptanan erkeklerde ortalama yaş 29.5, kadınlarda ise 29 olarak bulunmuştur.

Ürogenital *C.trachomatis* infeksiyonlarının insidansı, toplumların cinsel davranış modellerindeki değişikliğe bağlı olarak tüm dünyada giderek artmaktadır. Özellikle multiple partneri olan, sık eş değiştiren, kontrasepsiyona uymayan, sık küretal olan toplumlarda prevalansın yüksek olduğu bildirilmektedir (18). Chernesky ve arkadaşları, venereal hastalıklar polikliniğine başvuran erkeklerde prevalansı % 26.5, kadınlarda % 27.7 olarak bildirirken bu oranın aile planlaması kliniğine başvuran kadınlarda % 16.3'e düştüğünü belirtmişlerdir (7). Epidemiyolojik olarak bu kadar önemli bir antitenin ülkemizdeki durumu hakkında yapılan bazı çalışmalarda Ertem ve arkadaşları infeksiyon oranını kadınlarda % 34.4 (12), Dereli ve arkadaşları % 31.8 (10), Yıldız ve arkadaşları ise % 7.4 olarak belirtmişlerdir (25). Bizim çalışmamızda infeksiyon oranı erkeklerde % 8 ve kadınlarda % 7.9 olarak bulunmuştur. Klamidyal infeksiyon sıklığının daha düşük, yaş ortalamasının daha yüksek olması, çalışma grubundaki vakalarda (hayat kadınları hariç) tek eşli cinsel aktivite bulunmasına ve cinsel davranış alışkanlıklarındaki farklılıklara bağlı olabilir.

C.trachomatis erkeklerde nongonokoksik üretrit, kadınlarda da müköpürülen servisitinin en önemli etyolojik ajanıdır. Yapılan çalışmalarda asemptomatik erkeklerin ve kadınların infeksiyonun önemli rezervuarını oluşturdukları düşünülmektedir (7). Çalışmamızda asemptomatik erkeklerin ve kadınları infeksiyonun önemli rezervuarını oluşturdukları düşünülmektedir (7). Çalışmamızda asemptomatik erkeklerde antijen pozitifliği saptanmazken, 32 asemptomatik kadından 2 tanesinde infeksiyon test edilmiştir (% 6.25). Aynı şekilde sadece subjektif yakınmaları bulunan 15 kadından da 1'inde infeksiyon tespit edilmiştir (% 6.66). Bu durum asemptomatik taşıyıcılığın önemli gös-

tergeleri olarak kabul edilebilir. Üretrit bulguları saptanan erkek vakaların 4'ünde (% 11.42) ve anormal vajinal akıntı, kanama, servikal ektopi gibi muayene bulguları saptanan 26 kadından da 4 tanesinde (% 15.8) antijen reaktivitesi saptanmıştır. Bu iki grupta antijen pozitifliğinin yüksek oluşu C.trachomatisin müköpürülen servisit ve üretrit olgularındaki etyolojik rolünü göstermesi açısından değerli bulgulardır.

Gebelerde genital C. trachomatis infeksiyonunun önemi, yenidoğanda görülen infeksiyonlar ve doğum sonrası annede gelişebilecek olan postoperatif üst genital sistem infeksiyonu riskidir (4). Yapılan çalışmalarda gebelerde infeksiyonun prevalansının % 4-10 arasında olduğu ve vakaların önemli bir kısmının da asemptomatik olduğu gösterilmiştir (4,21). Bizim vakalarımızda da, infeksiyon oranı % 4.76 olarak bulunmuş ve tüm vakaların asemptomatik olduğu dikkati çekmiştir.

İnfertilite ve ektopik gebelik, sessiz geçirilen salpenjit ataklarının sonucu olarak ortaya çıkan oldukça ciddi komplikasyonlardır. Özellikle C. trachomatis sessiz geçirilen salpenjit ataklarının en önemli etyolojik ajanı olarak görülür (16). Ülkemizde yapılan araştırmalarda Dereli ve arkadaşları infertil kadınlarda infeksiyon oranını % 9.7 (9), Ertem ve arkadaşları ise % 8.5 olarak saptamışlar ve bu vakaların % 57.1'inde de HSG ile tubal oklüzyon tespit etmişlerdir (11). Çalışmamızda 15 infertil kadının 1'inde C. trachomatis antijeni saptanmıştır (% 6.66). Bu oranın düşük oluşu vaka sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir, ancak bu hastada HSG ile tubal oklüzyonun gösterilmesi geçirilmiş salpenjit atakları ve C. trachomatisin etyolojideki rolünü göstermesi açısından önemli bir bulgudur.

Vaka serilerinde son grup olarak aldığımız hayat kadınları, tüm olgular arasında en riskli grubu oluşturmaktadır. Bu kadınlarda yüksek oranda antibiyotik kullanımı ve antiseptik solusyonlar ile yapılan irigasyon, başta kültür yöntemi olmak üzere tüm tanı yöntemlerinde yanlış negatif sonuçlara neden olmakta ve bu kadınlarda infeksiyonun gerçek prevalansı hakkında fikir sahibi olmak güçleşmektedir (24). Bizim çalışmamızda da infeksiyon oranının düşük oluşu bu düşünceleri destekler niteliktedir.

Sonuç olarak, diğer çalışmalar ile kendi çalışmamız karşılaştırıldığında, infeksiyon oranlarının daha düşük olduğu görülmektedir. Toplumumuzun sosyal ve ahlaki değerleri bu durumun nedeni olabi-

lir. Gerek yaş grubu gerekse veneral hastalık yönünden farklı bir toplum grubu ile çalışmamız da bu oranları etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamız ve benzeri araştırmaların genişletilerek yapılması ile konu hakkında daha kesin sonuçlara ulaşmak mümkün olacaktır.

ÖZET

Dünyanın pekçok ülkesinde artış gösteren cinsel temas ile bulaşan hastalıkların başında ürogenital C.trachomatis infeksiyonları gelmektedir. Çalışmamızda üretal ve servikal örneklerde C.trachomatis antijeni araştırıldı. Hastalar yaşları, sosyal durumları, subjektif yakınmaları, üretal ve servikal lezyonlarına göre gruplandırıldı. Alınan örnekler ticari ELISA test kitleri ile çalışıldı. Endoüretal örnekler 15 asemptomatik ve 35 semptomatik hastadan alındı. İnfeksiyon oranı asemptomatik erkeklerde % 0, semptomatik erkeklerde % 8 olarak bulundu. Endoservikal örnekler 32 asemptomatik, 41 semptomatik, 21 gebe, 15 infertil kadın ve 30 hayat kadını olmak üzere değişik yaşlardaki 139 kadından alındı. İnfeksiyon oranları sırasıyla % 6.25, % 12,19, % 4,76, % 6.66 ve % 6.66 olarak bulundu. Sonuçlarımız diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırıldı.

Komplikasyonların ve sosyal problemlerin önlenmesi için C.trachomatis konusunda daha kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler : Chlamydia trachomatis, Enzyme immunoassay, Endoüretal örnek, Endoservikal örnek

SUMMARY

Detection Of Chlamydia Trachomatis Antigen In Endocervical And Endouretral Specimens

Urogenital C.trachomatis infections are the most common sexually transmitted diseases which have shown a significant increase in the last few years. In our study, C.trachomatis antigen was detected in urethral and cervical specimens. The patients were grouped according to their ages, social status, subjective symptoms, urethral and cervical lesions. Swab materials were tested by commercially available ELISA test kits. Endourethral specimens obtained from 15 asymptomatic and 35 symptomatic patients. Infection rate was 0 % for asymptomatic and 8 % for symptomatic men. A total of 139 endocervical

swab material collected from 32 asymptomatic, 41 symptomatic, 21 pregnant, 15 infertile women and 30 prostitutes at various age groups. Infection rates were found as 6.25 %, 12.19 %, 4.7 %, 6.66 %, and 6.66 % respectively. Our results were compared with the other studies.

We concluded that, more attempts should be made, in order to prevent complications and social problems related with *C.trachomatis*.

Key words : *Chlamydia trachomatis*, Enzyme immunoassay, Endourethral specimen, Endocervical specimen

KAYNAKLAR

1. Amartequi AJ Meyer MP Hyg MS : A nonculture test for identification of *Chlamydia trachomatis*. Jour. Reprod. Med. March 30 (3) : 279-83, 1985
2. Backman M Ruden AK Ringertz O : Evaluation of a commercial enzyme immunoassay versus culture for the detection of *Chlamydia trachomatis*. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. Sep. 8 (9) : 778-82, 1989.
3. Baselski VS Mc Neeley SG Ryan G : A comparison of nonculture-dependent methods for detection of *Chlamydia trachomatis* infections in pregnant women. Obstetric Gynecol. Jul. 70 (1) : 47-52, 1987.
4. Binns B Williams T Mc Dowell J : Screening for *Chlamydia trachomatis* infection in a pregnancy counseling clinic. Am. J. Obstet. Gynecol. Noy. 159 (5) : 1144-9, 1988.
5. Bowie RW Holmes KK : Chlamydial disease. Principles and practice of infectious diseases. 3rd Edition. (Ed : Mandell GL., Douglas RG., Bennett EJ.) Churchill Livingstone Inc. 1424-40, 1990.
6. Cengiz AT ve ark : *Chlamydia trachomatis* infeksiyonlarında laboratuvar tanı yöntemleri. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 21 (3-4) : 359-70, 1991.
7. Chernesky M Mahony JB Castriciano S : Detection of *Chlamydia trachomatis* antigens by enzyme immunoassay and immunofluorescence in genital specimens from symptomatic and asymptomatic men and women. J. Infect. Dis. July vol 154 No 1. 141-8, 1986.
8. Dereli D Ertem E Sertter D : Ürogenital *Chlamydia trachomatis* infeksiyonları. Mikrobiyoloji Bülteni. Temmuz 25 (3) : 277-84, 1991.
9. Dereli D ve ark : İnfertil kadınlarda direkt floresans antikor ve enzim immunoassay yöntemleri ile *Chlamydia trachomatis* insidansı : Yöntemlerin karşılaştırılması. 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Antalya, 22 - 26 Nisan 1991.
10. Dereli D ve ark : Doku kültürü ve direkt floresans antikor yöntemleri ile endoservikal örneklerde *Chlamydia trachomatis* insidansı. 3. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Antalya, 22 - 26 Nisan 1991.
11. Ertem E ve ark : İnfertil kadınlarda *Chlamydia trachomatis* insidansı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi 21 (1) : 47-50, 1991.
12. Ertem E ve ark : Screening for *Chlamydia trachomatis* in a Turkish Population. Genitourin Med. 67 : 354-55, 1991.

13. Holmus KK : The Chlamydia epidemic. JAMA May 1; 245 (17) : 1718-23, 1991.
14. Jones MR ve ark : Detection of Chlamydia trachomatis in genital specimens by the chlamydiazyme test. J. Clin. Microbiol Sep 20 (2) : 465-7, 1984.
15. Magder LS Klontz KC Bush LH : Effect of patients characteristics on performance of an enzyme immunoassay for detecting cervical Chlamydia trachomatis infection. J. Clin. Microbiol Apr. 28 (4) : 781-4, 1990.
16. Miettinen A ve ark : Serologic evidence for the role of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Mycoplasma hominis in the etiology of tubal factor infertility and ectopic pregnancies. Sex. Transm. Dis. Jan-Mar. 17 (1) : 10-4, 1990.
17. Muylder X ve ark : The role of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis in pelvic inflammatory disease and its sequelae in Zimbabwe. Jour. Infect. Dis. 162 : 501-5, 1990.
18. Ramstedt K ve ark : Epidemiologic characteristics of two different populations of women with Chlamydia trachomatis infection and their male partners. Sex. Transm. Dis. Oct-Dec. 18 (4) : 205-10, 1991.
19. Rice PN Schacter J : Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. What are the questions?. JAMA Nov. 13, 266 (18) : 2587-93, 1991.
20. Robinson EN McGee Z : Chlamydia and a common sexually transmitted disease. Mechanism of microbial disease. (Ed : Schaechter M., Medoff G., Schlessinger D.) Williams and Wilkins International Edition Baltimore, Hong Kong, London, Sydney. 330-337, 1989.
21. Schacter J : Chlamydial infections. New Eng. J. Med. March 9 : 540-49, 1978.
22. Schubiner HH Lebar W Jemal C : Comparison of three new nonculture tests in the diagnosis of chlamydia genital infections. J. Adolesc. Health Care Nov. 11 (6) : 505-9, 1990.
23. Sellors J ve ark : Rapid, on-site diagnosis of chlamydial urethritis in men by detection of antigens in urethral swabs and urine. J. Clin. Microbiol. Feb. 29 (2) : 407-9, 1991.
24. Von Dyck E ve ark : Accuracy of two enzyme immunoassay and cell culture in the detection of Chlamydia trachomatis in low and high risk population of Senegal. Eur. J. Clin. Microb. Infect. Dis. June 11 (6) : 527-34, 1992.
25. Yıldız A ve ark : Prevalance of Chlamydia trachomatis infection in the Turkish female population. Gynecol. Obstet. Invest. 29 (4) : 282-4, 1990.

EVİRİM VE YAŞLANMA SÜRECİNDE ANTIOKSIDAN SAVUNMA*

Erhan Nalçaçı**

1. Biyolojik Evrim ve Antioksidan Savunma

Üç buçuk milyar yıl kadar önce yaşam serbest oksijenin bulunmadığı bir ortamda başlamıştır. 2 milyar yıl önce ilk kez mavi-yeşil alg bünyesinde fotosentezin gerçekleşmesi ile serbest oksijen açığa çıktı. Klorofilin evrimi ile güneş ışınlarının enerjisinden yararlanan bitkiler suyun yapısında bulunan O_2 'i serbestleştirirlerken, yaşamın kaynağı olacak yüksek enerjili karbon bağlarını sentezlediler (7). Serbest oksijenin atmosferdeki oranı 1.3 milyar yıl önce % 1'e, 500 milyon yıl önce ise % 10'a çıktı (12).

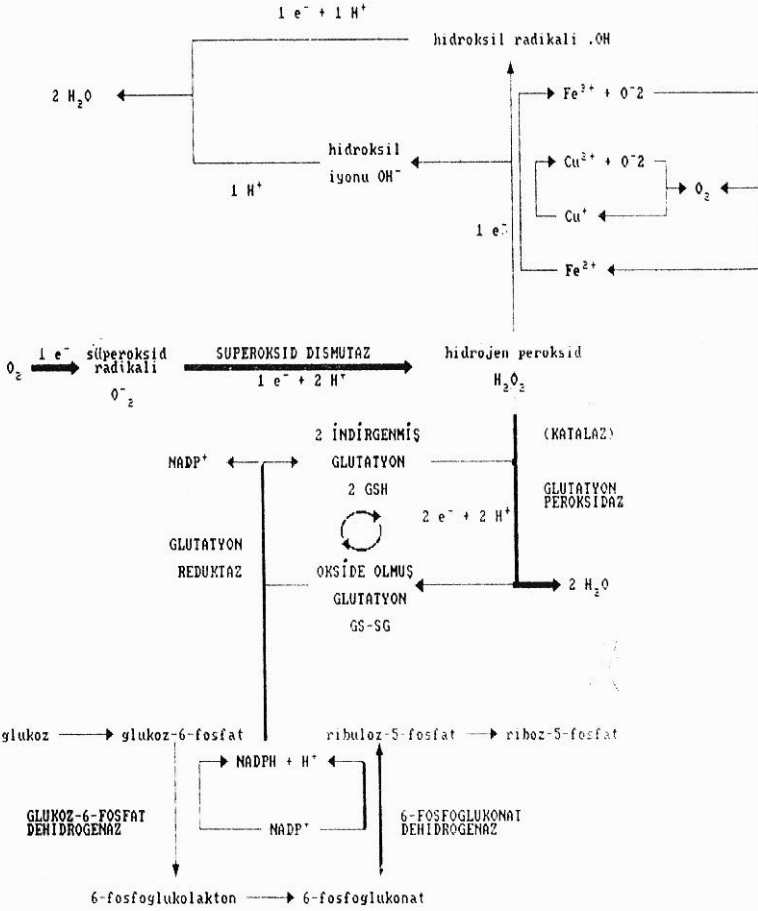
Tüm canlılar, oksijenli atmosfere ve anaerobik ortama uyum göstermek zorunda kaldılar. Bu uyum O_2 'in tüm biyomoleküllerin yapısını dejenere edici özelliğine karşı savunma sistemi geliştirebilen türlerin hayatta kalabilmesine dayanıyordu. Böylece bugün bütün canlıların değişik seviyelerde de olsa ortak özelliği olan antioksidan savunma sistemleri evrimleşti.

Oksijenli atmosfere adaptasyonda en önemli aşama bir paradoks oluşturan ve oksijenin moleküler özelliğinden yararlanılarak, O_2 'nin karbon bağlarının parçalanmasında kullanılması idi. Oksijenli fosforilasyonun türlere kazandırdığı avantaj, solunumla toksik bir madde olan oksijenin hücrenin içine kadar sokulmasına ve bir dizi indirgeyici reaksiyonda kullanılmasına yol açtı. Oksijenin 4 elektron alarak H_2O 'ya kadar indirildiği bu sürecin her aşamasında serbest oksijen radikalleri üretiliyordu. Bu durum antioksidan savunmanın da gelişerek kompleks bir sistem oluşturacak şekilde evrimleşmesini zorunlu kılıyordu (Şekil 1) (7,16).

* Sunulan çalışma, Oksidan Stres ve Hücre Hasarı konulu T.T.B. Tıpta, Temel Bilimler Kolu tarafından düzenlenen Sonbahar Okulu'nda 4-7 Kasım 1993 tarihleri arasında ders olarak anlatılmış ve kurs notlarında bir özeti yer almıştır.

** A.Ü.T.F.-Fizyoloji Anabilim Dalı, Doçenti.

Geliş Tarihi : Aralık 14, 1993 Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994



Şekil 1 : Antioksidan enzim sistemi (Benzi'den modifiye edilerek alınmıştır.)

Bu evrimsel sürecin sonucu olarak 3 tip süperoksit dismutaz (SOD) enzimi bilinmektedir. Demir içeren FeSOD ve manganez içeren MnSOD esas olarak prokaryot hücrelerin özelliğidir. Yakın akraba olan bu iki enzim birbirlerine homolog olan amino asit ardılığ $\acute{ı}$ taşırlar. Bakır ve çinko içeren CuZnSOD ise ökaryot hücrelerin özelliğidir ve ayrı bir yoldan evrimleşmiş gibi gözükmemektedir. FeSOD ve MnSOD ile hiç bir homolog amino asit ardılığ $\acute{ı}$ yoktur (7). CuZnSOD'u 32.000 dalton ve dimerik iken, MnSOD'u 21.000 dalton olan 4 alt ünitelerden oluşmuştur (6). Memeli hücrelerinin stoplazması hem MnSOD hem de CuZnSOD içerirken, mitokondrionlar sadece MnSOD'unu içermektedir. Memeli mitokondrionundaki MnSOD'u, bakterilerde bulunan MnSOD'u ile

aynı homolog ardılığa sahiptir. Bu ilginç özellik mitokondrionun prokaryot ve protoökaryot hücrelerin endosellüler simbiyozu ile evrimleştiğine bir kanıt olarak gösterilmektedir (7,22).

H_2O_2 'i temizleyen katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimleri arasında da evrimsel ve fonksiyonel açıdan farklılık vardır. Katalaz, tek hücrelilerden, gelişmiş bitkilere ve hayvanlara kadar geniş bir spektrumda ortak organel olan peroksizomların yapısında bulunur. Peroksizomlarda, ürat oksidaz, D-ammino oksidaz gibi enzimlerin ürettiği H_2O_2 'i temizleyen katalaz organizmayı otokatalitik bir süreçten korumaktadır ve ancak yüksek H_2O_2 konsantrasyonlarında etkindir (6,22). Oysa Selenyum içeren glutatyon peroksidaz, stoplazma ve mitokondrionda üretilen organik hidroperoksitleri ve H_2O_2 'i temizleyebilme yeteneğine sahiptir (22). Bu haliyle glutatyon peroksidazın evrimsel açıdan katalazdan daha yeni ve oksidatif fosforilasyonla ilişkili olduğu söylenebilir.

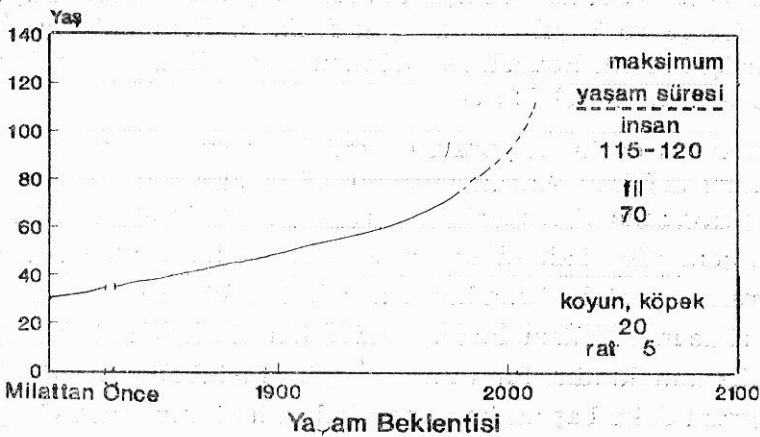
2. Evrim ve Yaşam Süresi

Enerji metabolizmasının ve antioksidan savunma sisteminin türlerde farklı şekillerde evrimleşmesi, türlerin ortalama «Maksimum Yaşam Sürelerinin» de farklı olmasına yol açmış gibi gözükmektedir (Tablo 1). Türlerin maksimum yaşam süresi geniş bir popülasyonda en uzun yaşayan bireylerin ulaştıkları yaş tarafından belirlenir. Bu yaş insanlarda 110-115 yıl, farelerde 38-40 ay ve fillerde aşağı yukarı 70 yıldır (9,15). «Ortalama Yaşam Süresi» veya «Ortalama Yaşam Beklentisi» ise çevre koşullarından çok fazla etkilenmektedir. Örneğin, insanlar için Antik Roma'da 22 yıl iken bugün Batı Toplumlarında 71 ila 74 yıl arasında (Şekil 2) (9).

Yaşlanma evrimsel yararı nedeniyle programlanmış özel genlerin sonucu değildir. Ancak biyolojik işlemlerin yan etkilerine karşı gelişmiş savunma sistemlerinin varlığından ve bunları belirleyen türe özgü genlerden bahsedilebilir (3). Memeli hayvanlar arasında yaşam süresi ile metabolizma hızı arasında ters bir orantı vardır. Türleri birbirleri ile metabolizmaları açısından karşılaştırmak için iki tip kavram kullanılmaktadır. Bir tanesi «Özgün Metabolik Hız (SMR)», bir günde gram doku başına harcanan kalori ile tanımlanır. «Yaşam Süresi Enerji Potansiyeli (LEP)» ise SMR X maksimum yaşam süresi tarafından belirlenir. İnsanda SMR düşükken (40 c/g/gün), LEP açısından memeliler içinde en yüksek olan gruba girmektedir (3).

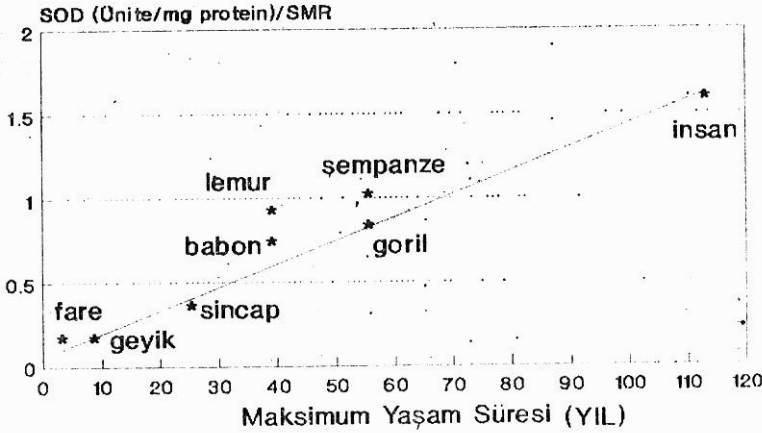
Tablo 1 : Bazı memeli, kuş ve sürüngenlerde kaydedilmiş maksimum yaşam süreleri
(Kirkwood'dan modifiye edilerek alınmıştır.)

	Tür İsmi	Maksimum Yaşam Süresi (Yıl)
Primatlar	Resus Maymunu	29
	Şempanze	44
	İnsan	115
Etoburlar	Kedi	28
	Köpek	20
	Boz Ayı	36
Otoburlar	Koyun	20
	Hint Fili	70
	At	46
Kemirgenler	Fare	3
	Sıçan	5
Kuşlar	Güvercin	30
	Martı	41
	Baykuş	68
Sürüngenler	Anakonda	29
	Çin Timsahı	52
	Gallapodos Kaplumbağası	100+



Şekil 2 : İnsanın yaşam beklentisindeki değişikliği yıllara göre gösteren bu grafik aynı zamanda bazı türlerin maksimum yaşam sürelerine işaret etmektedir
(Robins'den modifiye edilerek alınmıştır.)

Öte yandan bir çok antioksidan savunma elamanının türe özgü konsantrasyonu ile yaşam süresi arasında doğru orantı kurulabilmektedir. Örneğin, diğer memelilere göre belirgin şekilde uzun yaşam süresi olan insanda özgün metabolizma hızına oranlı SOD aktivitesi memelilerin içinde en yüksektir (Şekil 3). Karotenoidler, E vitamini,



Şekil 3 : Bazı memeli hayvanların karaciğerinde özgün metabolik hız (SMR) oranlı SOD aktivitesi maksimum yaşam süresinin bir fonksiyonu olarak gösterilmiştir (Cutler'den modifiye edilerek alınmıştır.)

ürük asit ve askorbat için de aynı oran kurulabilmektedir (3). Buna karşılık katalaz, glutatyon ve glutatyon peroksidazın SMR'ye oranlı karaciğer doku konsantrasyonları yaşam süresi ile anlamlı bir negatif korelasyon göstermektedir. Bu ters ve beklenmedik ilişki henüz açıklanabilmiş değildir. Öte yandan serbest oksijen radikallerinin önemli bir kaynağı olan total karaciğer sitokrom p-450 memeli türlerinin yaşam süresi ile ters orantıya sahiptir. Memeli yaşam süresi arttıkça oksidatif hasara karşı dokular dirençli hale gelmekte ve DNA'nın oksidatif hasar hızı azalmaktadır (3).

Günümüz insanı memeliler içinde en uzun maksimum yaşam süresi ile seçkin bir yere sahiptir. İnsanın yaşam süresinin uzunluğunun evrimi, beyin büyüklüğü ile oranlı, uzamış olgunlaşma ve öğrenme sürecine, dolayısı ile yeni yetişenlerin yetişkinlere uzun süren bağımlılık dönemine bağlanmıştır. İnsanı diğer memeli türlerinden ayrı kılan bu yaşam süresi evrimine en azından 250 gende değişikliğin katıldığı hesaplanmıştır (4).

Ayrıca bir türün yaşam süreci içinde antioksidan savunmanın düzeyindeki değişiklikler de incelenmiştir. Benzi ve arkadaşlarının erkek Wistar sıçanlarda bütün yaşam süresini kapsayan (35 ay) beyin antioksidan enzim sistemi çalışması bu konuda değerli bir çalışmadır (2). Bu çalışmaya göre beyin total SOD aktivitesi 5 aydan 25. aya kadar artmış, daha sonra azalmıştır. Glutatyon peroksidaz aktivitesi ise yine 5 aydan 25. aya kadar artmakta ve daha sonra sabit kalmaktadır. Glukoz —6— fosfat dehidrogenaz da 5. ve 25. aylar arasında artmakta ve daha sonra sabit kalmakta veya hafifçe azalmaktadır. Beynin farklı bölgelerine göre de sonuçların değiştiği görülmüştür. Membran akışkanlığını arttıran fosfotidilkolin ile tedavi ise özellikle yaşlanma ile beraber azalan SOD aktivitesinde anlamlı bir düzelmeye yol açmıştır (2). Öte yandan yaşlı sıçanların karaciğerinde SOD aktivitesi azalmış olarak bulunmuştur (20). Diğer bir çalışmada sıçan kalbi mitokondriyonlarında SOD aktivitesinin değişmeksizin korunduğu gösterilmiştir (18). Bütün bu çalışmalar yaşam süresi ve yaşlanma sürecinde SOD aktivitesinin anahtar bir rol oynadığını düşündürmektedir.

3. Yaşlanma ve Serbest Radikal Teorisi

Harman yaşlanmayı «artan yaşa eşlik eden ardıl değişikliklerden ve ilerleyici şekilde ölüm ve hastalık riskindeki artıştan sorumlu olan olayların birikimi» olarak tanımlamıştır (12). Yaşlanma sürecini açıklamaya çalışan bir çok teori ileri sürülmüştür. Örneğin, moleküllerin çapraz bağlar teorisi, genlerin yaşlanması teorisi, serbest radikal teorisi gibi (4,12,21,23).

Gerçekten de, yaşlanma teorileri içinde serbest oksijen radikallerinin kronik, birikici etkisi ile yaşlanmayı açıklayan görüş, günümüzün önde gelen teorilerinden biridir. Bu teoriye göre küçük ama bütün yaşam boyunca süren antioksidan sistemdeki defekt yaşlanmaya neden olmaktadır (11,12,19).

Bu teorinin başlıca kanıtlarından birisi, serbest oksijen radikallerinin yoğun bir şekilde oluşmasına yol açan iyonize edici radyasyonun, normal yaşlanmaya benzer sonuçlar üretmesi ve yaşam süresini kısaltmasıdır (11,12). Yine kanıt olarak kalori kısıtlaması ile veya diyetle antioksidanların eklenmesi ile bazı türlerde ömür uzatılabilmektedir (11,12,19). Örneğin, Yu ve arkadaşları zorunlu besinler korunurken kalori alımında % 40'lık bir kısıtlamanın, sıçanların ortalama ömürlerinde % 40, maksimum yaşam sürelerinde % 47'lik bir artışa neden olduğunu bildirmişlerdir (25). Kolay okside olan amino asitle-

rin diyetten çekilmesi de ortalama yaşam süresinin % 6 oranında uzamasına yol açmıştır (10). Harman ve arkadaşları bir antioksidan olan 2—merkaptotetilamin'i erkek farelerin diyetine ekliyerek ortalama yaşam sürelerini % 30 kadar artırmayı başardılar (11,12). Gıda tüketiminin ve vücut ağırlıklarının kontrol ve deney grubunda aynı olduğu diğer bir çalışmada, diyetlerine 2—merkaptotetanol eklenen farelerin ortalama ömürlerinin % 13, maksimum yaşam süresinin ise % 12 arttığı bildirildi (13).

Diğer antioksidanların maksimum yaşam süresini artırmada çok başarılı olamamasını ise Harman, mitokondri yaşlanma hızının maksimum yaşam süresini belirleyebileceği tezine bağlamıştır. Mitokondria iç membranının yüksek seçiciliği, mitokondrial fonksiyonlarda antioksidanların ters etkisi ve mitokondriada serbest radikal reaksiyonlarının yüksek hızı bir çok antioksidanın maksimum yaşam süresi üzerine etkili olamamasına yol açmaktadır (12,14).

Ayrıca ateroskleroz, Alzheimer tipi demans, amiloidozis ve yaşlanmayla beraber ortaya çıkan bir çok dejeneratif hastalığın fizyopatolojisinde serbest oksijen radikallerinin rol oynaması da bu teoriye kanıt olarak gösterilmektedir (5,12,21,24).

Down sendromunda erken gelen yaşlanma ile beraber Alzheimer tipi demans görülür. Bilindiği gibi Kr21 trizomisi bu sendroma neden olmaktadır. CuZnSOD'u da 21. kromozomda kodlanmıştır ve bu hastalarda SOD seviyesi normalden yüksek bulunmaktadır (8,24). İsraili bir grup araştırmacı transgenik farelerde SOD düzeyini yükselttiler ve bu farelerin dillerindeki sinir-kas kavşağında Down sendromlu hastalarınkine benzer sinaps sayısının azalması ile giden patolojik sonuçlarla karşılaştılar (1). Gerçekten de Down sendromu, Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığında dengelenmemiş bir aşırı SOD aktivitesi telkin edilmektedir (17,24).

Sonuç olarak tek belirleyici faktör olmasa bile organizmadaki serbest radikal reaksiyonları ve antioksidan savunma, organizmanın yaşlanması ve türe özgü maksimum yaşam süresinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır.

ÖZET

Milyonlarca yıllık evrim süreci içinde, metabolik olayların sonucu olarak üretilen serbest radikallere karşı antioksidan savunma sistemleri gelişmiştir. Antioksidan savunma bütün canlıların ortak özelliği

olmakla beraber türden türe farklılık göstermektedir. Bu durum türlerin sahip oldukları farklı yaşam sürelerine bir açıklama getirmektedir. Örneğin, memeliler içinde en uzun maksimum yaşam süresine sahip olan insanın, metabolizma hızı göreceli olarak düşükken, özgün metabolizma hızına oranlı SOD aktivitesi en yüksektir.

Ayrıca yaşlanma mekanizmalarını açıklayan teorilerden biri olan «Serbest Radikal Teorisi»ni destekleyen deney sonuçları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Yaşlanma, Evrim, Antioksidan savunma, Serbest radikaller.

SUMMARY

Antioxidant Defense in the Process of Evolution and Aging

The systems of antioxidant defense have been established against free oxygen radicals produced by metabolic events in the evolutionary process. Although the antioxidant defense is the common feature of species, it varies from one specie to another. This explains the difference in the life span of species. For example, in humans who have the highest maximum life span among mammals the metabolic rate is relatively low, but SOD activity per specific metabolic rate has the highest value.

In addition, the results of research that have supported to the free radicals theory of aging mechanisms was discussed.

Key Words : Aging, Evolution, Antioxidant Defense, Free Radicals.

KAYNAKLAR

1. Avraham KB Schickler M Sapoznikov D : Down's syndrome : Abnormal neuromuscular junction in tongue of transgenic mice with elevated levels of human Cu/Zn-superoxide dismutase. *Cell* 54 : 823-829, 1988.
2. Benzi G Pastoris F Marzatico F : Cerebral enzyme antioxidant system. Influence of aging and phosphatidylcholine. *J Cereb Blood Flow Met*, 9 : 373-380, 1989.
3. Cutler RG : Antioxidants and Aging. *Am J Clin Nutr*, 53 : 373s-9s, 1991.
4. Davies G Nickol D : Aging in mammals. *The Biology of Aging*. Harper/Row, Publishers, New York, 1990, pp 40-61.
5. Evans PH : Free radicals in brain metabolism and pathology. *British Med Bull* 49 (3) : 577-587, 1993.
6. Freeman BA Crapo JD : Biology of disease. Free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 47 (5) : 412-426, 1982.
7. Fridovich I : *The Biology of Oxygen Radicals*, Science, 201 : 875-880, 1978.

8. Friedland RP Koss E Haxby JV : Alzheimer disease : Clinical and biological heterogeneity. *Ann Intern Med.* 109 : 298-311, 1988.
9. Geokas MC Lakatta EG Makinodan T : The aging process. *Ann Intern Med.* 113 : 455-466, 1990.
10. Harman D : Free radical theory of aging : Nutritional implication. *Age* 1 : 145-152, 1978.
11. Harman D : Free Radicals in Aging, *Mole Cell Biochem*, 84 : 155-161, 1988.
12. Harman D : Free radical involvement in aging. Pathophysiology and therapeutic implication. *Drugs & Aging*, 3 (1) : 60-80, 1993.
13. Heidrick ML Hendricks LC Cook DE : Effect of dietary 2-mercaptoethanol on the life span, immun system, tumor incidence and lipid peroxidation damage in spleen lymphocytes of aging BC3F1 mice. *Mech Ageing Dev*, 27 : 341-358, 1984.
14. Horrum MA Harman D Tobin RB : Free radical theory of aging : Effects of antioxidants on mitochondrial function. *Age*, 10 : 58-61, 1987.
15. Kirkwood TB : Comparative life spans of species : Why do species have the life spans they do? *Am J Clin Nutr* 55 : 1191S-5S, 1992.
16. Maestro RF : An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology, *Acta Physiol Scand*, Suppl 492 : 153-168, 1980.
17. Martilla RJ Viljanen M Toivonen E Lorentz H Rinne UK : Superoxide dismutase-like activity in the Parkinson's disease brain. *Advances in Neurology*. Vol : 54, *Parkinson's Diseases*. Ed : Streifler MB, Korezyn AD. Raven Press, New York, 1990, pp 141-144.
13. Nohl H Hegner D Summer KH : Responses of mitochondrial superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities to ageing. *Mech Ageing Dev*, 11 : 145-151, 1979.
19. Nohl H : Involvement of free radicals in ageing : A Consequence or cause of senescence. *British Med Bull* 49 (3) : 653-667, 1993.
20. Reiss U Gershon D : Rat-liver superoxide dismutase : purification and age-related modifications. *Eur J Biochem* 63 : 617-623, 1976.
21. Robbins SL Cotran RS Kumar V : *Diseases of Aging. Pathologic Basis of Diseases*. WB Saunders Company, 4th Ed. 1989, pp 543-552.
22. Robertis EDP Robertis EMF : *Cell and Molecular Biology*. Lea & Febiger, Philadelphia, 8th Ed. 1987, pp 285-293.
23. Shorr RI Carnes M : Theories of aging. *Winconsin Med J*. December, 1988, pp 11-19.
24. Volicer L Crino PB : Involvement of Free Radicals in Dementia of the Alzheimer Type : A Hypothesis, *Neurobiol Aging*, 11 : 567-571, 1990.
25. Yu BP Masoro EJ Murata I : Life span study of SPF Fisher 344 male rats fed ad libitum or restricted diets : Longevity, growth, lean body mass and diseases. *J Gerontol*. 37 : 130-141, 1982.

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA PULMONER HEMODİNAMİ VE AKCİĞER MEKANİKLERİ

Gülseren Karabıyıkogü*

Sevgi Bartu**

Sefa Özşahin***

Kronik bronşit ve amfizemin en çok görülen komplikasyonu pulmoner hipertansiyondur (HP). İleri evreli kronik obstrüktif akciğer hastalıklı (KOAİ) olgularda istirahatteki ortalama pulmoner arter basıncı (Ort. PAB) sağlıklı kişilerdeki Ort. PAB'ın iki katı olabilir, 30 - 40 mmHg'ya yükselebilir. Bu olgularda pulmoner arter sistolik basıncı (PAsis) ise sistemik arter basıncının diastolik düzeyine kadar yükselebilir. PH'nın derecesi kor pulmonale oluşunda ve mortalitede major rol oynar (7,8,11,12,13,17,18,20).

KOAİ'nin etyolojisine göre PH değişkenlik gösterir. Kronik bronşitte arter kan gazları (AKG) değişimleri belirgindir. PH ve kor pulmonale sık oluşur. Amfizemde çoğu kez PAB normaldir ve oluşan PH'un derecesi kronik bronşitten daha azdır. AKG fazla etkilenmemiştir ve kor pulmonale daha seyrek oluşur. Solunum yolu enfeksiyonlarının sık sık tekrarı PH'a ve kronik kor pulmonale oluşumuna yol açabilir. Eğer kronik bronşit ve amfizem birlikte bulunuyorsa PH'dan sorumlu olan çoğu kez kronik bronşittir (7,13,14,15,18,21).

KOAİ'li olgularda bronkospazm süresince oluşan yetersiz ventilasyon sonucu ventilasyon/perfüzyon oranının bozulması ve diğer fizyopatolojik nedenlerle (yaygın alveol hipoventilasyonu, difüzyon bozulması gibi) hipoksi, hipoksemi oluşur. Hipoksi PH'nun ortaya çıkışında başlıca sorumlu mekanizmadır. Ancak hipoksinin pulmoner damar direncini arttırarak PH ve kor pulmonaleye yol açma mekanizması tam bilinmemektedir (4,7,11,21).

Orta ve ileri derecede obstrüksiyonu bulunan KOAİ'li olgularda havayollarında artan rezistans özellikle ekspirasyonda alveol basıncını arttırarak pulmoner arter eğrilerinde solunumla oluşan varyas-

* A.Ü.T.F. Göğüs Hast. ve Tbc Anabilim Dalı, Profesörü

** A.Ü.T.F. Göğüs Hast. ve Tbc Anabilim Dalı, Doçenti

*** A.Ü.T.F. Göğüs Hast. ve Tbc Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

yonlara sebep olur. Daha önce yapılan yayınlarda pulmoner hipertansiyonlu olgularda zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volümün düşük olduğu bildirilmiştir (8,9,19).

Biz de bu çalışmamızda PH bulunan KOAH'lı olgularda zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan volümü.

— KOAH'lılarda tüm parametreler PH'lu ve PH'suz grupta karşılaştırıldığında aradaki farkı.

— Tüm KOAH grubunda ort. PAB ve solunum varyasyon amplitüdü esas alındığında bunların diğer parametrelerle olan ilişkilerinin varlığını araştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma AÜTF Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı'na 1992 Aralık - 1993 Temmuz ayları arasında yatarak tetkik edilen 67 olguda yapıldı. Bu olguların 9'u kronik bronşit, 11'i amfizem, 17'si kronik bronşit ve amfizem, 30'u kronik kor pulmonale (kronik bronşit ve amfizeme bağlı) idi. Mesleklerine göre olgularımızın 17'si çiftçi, 27'si memur, 16'sı işçi, 5'i serbest meslek sahibi, 2'si ev hanımıydı.

Olgularımızın tümünde Grandjean yöntemine dayanan sağ kalp kateteriyle basınç değerlerini saptadık. Sağ kalp kavite basınçlarını (sağ atrium, sağ ventrikül), pulmoner arter basınç değerlerini (sistol, diastol, ortalama), bazı olgularda pulmoner kapiller basıncı, pulmoner arter eğrilerinde solunumla oluşan varyasyon amplitüdünü (sol vary. amp. : İnspirasyon ve ekspirasyonda pulmoner arter sistolik basınç farkı ve yassılamayı (pulmoner arter sitolo-diastolik farkın özellikle ekspirasyonda belirgin azalması) araştırdık. Bizim kullandığımız flotan (yüzen) kateter pulmoner kapiller düzeye kadar kan akımının pasif etkisiyle ilerleyebiliyordu, eğilip bükülebilme esnekliği vardı, polietilenden yapılmıştı ve kompliansı sıfır denecek kadar düşüktü. Bu nedenle bulunduğu bölgedeki basınç değerlerini aynen yansıtabilme özelliğindedi. Kateterin tüm uzunluğu 135 cm olup 123 cm'lik proksimal kısmı sert bölümünü (dış çapı 3 French-1 mm, iç çapı 0,56 mm) ve 12 cm'lik distal kısmı yumuşak bölümünü (dış çapı 2,7 French - 1 mm'den küçük, iç çapı 0,53 mm) oluşturuyordu. Bu uygulamanın sırasında basınç transduseri olarak Unitrans disposable Pressure Transducer (Mallincrodt Med Lt) ve monitör olarak da pulmoner arter sistol, diastol ve ortalama basınçlarıyla EKG'yi gösteren PROPAQ 106 kullanıldı.

Kateter uyguladığımız olgular sırtüstü yatırıldı ve önkol venalarından birine (v. basilica interna, externa veya antekübital venadan) girilerek basınç değerleri alındı.

Olgularımız pulmoner hipertansiyonsuz (ort. PAB 19 mmHg'nin altında olanlar-Grup A) ve PH'lular diye ayrıldı. PH'ular da 3 gruba bölündü. Grup B : Ort. PAB 20 - 29 mmHg, Grup C : Ort. PAB 30 - 39 mmHg, Grup D : Ort. PAB 40 mmHg'nin üstünde olanlardı.

Olgularımızın pulmoner fonksiyon testleri System 2400 - 2450 Kompüterize pulmoner fonksiyon cihazında yapıldı. Zorlu vital kapasite (FVC : Forced vital capacity), zorlu ekspirasyonun birinci saniyesinde atılan hava volümü (FEV₁ : Forced expiratory volume in one second), maksimum solunum kapasitesi MBC : Maximum breathing capacity) değerlendirildi. Aynı zamanda akım - hacim eğrisi parametrelerinden pik ekspiratuvar akım hızı (PEFR : Peak expiratory flow rate) ölçüldü.

Arter kan gazları ABL 330 kan gazları analizöründe değerlendirildi. Brakial veya radial arterden heparinli enjektöre 0,25 - 0,5 cc kan alınarak değerlendirildi.

Tüm olgularımızın hemogramları yapıldı, hematokritlerine bakıldı. Elektrokardiografileri, postero-anterior akciğer radyografileri çekildi. Radyografileri üç okuyucu tarafından ayrı ayrı zamanlarda değerlendirildi.

Olgularımızın istatistiki değerlendirilimi AÜTF Bioistatistik Bilim Dalı'nın yardımlarıyla gerçekleştirildi.

BULGULAR

Araştırmaya aldığımız 67 olgunun ikisi bayan olup diğerleri erkekti. Yaş sınırları 39 ile 79 arasında değişmekteydi. Grup A'nın yaş ortalaması $58,96 \pm 1,94$ yıl, Grup B'nin yaş ortalaması $58,07 \pm 1,85$ yıl, Grup C'nin yaş ortalaması $60,56 \pm 3,06$ yıl, Grup D'ninki ise 57 yıldır. Olgularımızın 7'si sigara içmemiştir, 8' sigarayı 10-40 yıl günde 1/2-1 paket içip bırakmıştır. 28'i 3-50 yıl günde 1/2-3 paket kullanmıştır.

Hastalarımızda genel olarak öksürük, nefes darlığı ve balgam çıkarma yakınmaları vardı. Fizik muayenede ronküsler, ekspirasyon uzunluğu ve 30'unda sağ kalp yetmezliği bulguları vardı.

Olgularımızın yaş ortalamaları, hematokrit değerleri, pulmoner fonksiyon testleri, akım - hacim eğrisi değerleri, pulmoner hemodinami ve arter kan gazları sonuçları Tablo I'de verilmiştir.

Ort. PAB değerlerine göre olgularımız gruplandırıldığında : A grubunda 26,B grubunda 30,C grubunda 9,D grubunda da 2 olgu vardı.

Tablo I'de görüldüğü gibi tüm grupların ortalamaları alındığında

Tablo I : KOAH'lı Olgularımızdaki Ortalama Değerler

PARAMETRE	GRUP A X±SE	GRUP B X±SE	GRUP C X±SE	GRUP D X±SE
YAS	58,96±1,94	58,07±1,85	60,56±3,06	57,00±8,00
HCT	51,83±1,73	55,44±1,76	55,11±1,18	52,00
FVC(ml)	2717,21±200,08	2237,63±140,84	2203,33±136,88	2105,00±35,0
FVC(%)	64,30±4,19	53,74±3,04	55,36±3,47	52,50±4,50
FEV1(ml)	1526,63±139,59	941,46±80,70	804,44±52,07	820,00±10,0
FEV1(%)	50,86±4,38	31,90±2,57	28,23±2,00	28,50±4,50
FEV1/FVC%	57,58±2,62	43,46±2,75	37,33±2,96	39,00±1,00
MMF(lt/sn)	0,95±0,14	0,42±0,07	0,27±0,02	0,26±0,03
MBC(lt/dk)	49,00±4,77	35,38±3,16	27,44±2,42	30,50±0,50
MBC(%)	44,25±4,49	29,28±2,62	21,94±2,02	23,50±2,50
PEFR(lt/sn)	3,09±0,43	2,19±0,16	1,77±0,18	1,95±0,33
PEFR(%)	41,69±5,26	27,74±1,76	23,14±2,12	25,00±2,00
PAsis	20,96±0,56	29,53±0,76	45,00±1,73	62,50±1,50
PAdias	9,73±0,65	14,60±0,54	24,00±1,28	45,50±0,50
Ort. PAB	15,88±0,46	23,23±0,49	36,22±0,94	54,00
pH	7,40±0,01	7,39±0,01	7,36±0,01	7,37±0,05
PCO2	41,83±1,69	47,19±1,60	51,13±2,77	52,40±4,60
PO2	63,07±1,88	52,52±2,44	48,78±3,17	43,30±4,10
SaO2	90,67±0,83	83,86±1,68	77,04±2,99	75,50±8,50
Sol. Var. A.	9,04±0,90	10,30±0,76	9,67±1,26	10,00±5,00
Yassılma	3,47±0,26	3,86±0,18	3,11±0,31	3,00

Ort. PAB Grup A'da normalken diğer gruplarda yükselmisti ve bu gruplarda solunum varyasyon amplitüdü PH ile uyumlu olarak artmişti.

Pulmoner fonksiyon testlerinde (PFT) aranılan tüm parametrelerde genel olarak azalma vardı. FEV1 Grup A'da 1526,63±139,59 ml, iken diğer PH'lu 3 grupta 1 Lt'nın altındaydı (941,46±80,70 ml, 804,44±52,07 ml, 820,00±10,00 ml idi). FEV1 % ise ileri derecede azalmıştı.

AKG'da Grup A'da normokapni (41,83±1,69 mmHg) yanında hafif derecede hipoksemi (63,07±1,88 mmHg) varken diğer üç grupta (B,C, D) hiperkapni (47,19±1,60 mmHg, 51,13±2,77 mmHg, 52,40±4,60 mmHg) ve orta ve ileri dereceli hipoksemi (52,52±2,44 mmHg, 48,78±3,17 mmHg, 43,40±4,10 mmHg) vardı.

Tablo II'de görüldüğü gibi PH olmayan olgulardaki parametreler PH'lu (Grup B,C,D) grup parametreleriyle karşılaştırıldı. Grup A ile Grup B ;Grup A ile Grup C arasında : FEV1 (ml), FEV1 (%) FEV1/FVC

%'si, MMF (lt/sn) (maximum midexpiratory flow rate : ekspirasyon ortası hava akım sürati), MBC (lt/dak), MBC (%) ve PO₂, SaO₂ arasında istatistiksel fark vardı.

Tablo II : Pulmoner Hipertansiyonsuz Grubun Pulmoner Hipertansiyonlu Gruplarla Karşılaştırılması

PARAMETRE	GRUP A x±SE	GRUP B x±SE	GRUP C x±SE	GRUP D x±SE	İSTATİSTİKSEL FARK		
					A-B	A-C	B-C
FEV ₁ (ml)	1526,6±139,6	941,6±80,7	804,4±52,1	820,0±10,0	p<0,001	p<0,01	p>0,05
FEV ₁ (%)	50,9±4,4	31,9±2,6	28,2±2,0	28,5±4,5	p<0,001	p<0,01	p>0,05
FVC(ml)	2717,2±209,1	2237,6±140,8	2203,3±136,9	2105,0±35,0	p>0,05	p>0,05	p>0,05
FVC(%)	64,3±4,2	53,7±3,0	55,4±3,5	52,5±4,5	p>0,05	p>0,05	p>0,05
FEV ₁ /FVC	57,6±2,6	43,5±2,8	37,3±2,9	39,0±1,0	p<0,001	p<0,001	p>0,05
MMF(lt/sn)	0,9±0,1	0,4±0,1	0,3±0,02	0,3±0,03	p<0,01	p<0,01	p>0,05
MBC(lt/dk)	49,0±4,8	35,4±3,2	27,5±2,4	30,5±0,5	p<0,05	p<0,01	p>0,05
MBC(%)	44,3±4,5	29,3±2,6	21,9±2,02	23,5±2,5	p<0,01	p<0,01	p>0,05
PEFR(lt/sn)	3,1±0,4	2,2±0,2	1,8±0,2	1,9±0,3	p<0,05	p<0,05	p>0,05
PEFR(%)	41,7±5,3	27,7±1,8	23,1±2,1	25,0±2,0	p<0,01	p<0,05	p>0,05
PCO ₂ (mmHg)	41,8±1,7	47,2±1,6	51,1±2,8	52,4±4,6	p<0,05	p<0,01	p>0,05
PO ₂ (mmHg)	63,1±1,9	52,5±2,4	48,8±3,2	43,4±4,1	p<0,01	p<0,001	p>0,05
SaO ₂ (%)	90,7±0,8	83,9±1,7	77,0±2,99	75,5±8,5	p<0,001	p<0,001	p>0,05

Tüm olgularımızda ort.PAB ile çeşitli parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo III'de verilmiştir. Ort. PAB artımıyla PFT parametreleri (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC %, MMF, MBC), akım-hacim parametresi (PEFR) ve (PO₂, SaO₂ %) arter kan gazları arasında negatif korelasyon, PCO₂ ile pozitif korelasyon saptandı.

Tablo III : KOAH'lı Olgularımızda Ort. PAB ile Çeşitli Parametreler Arasındaki Korelasyon

PARAMETRE	r	p
HEMATOKRİT (%)	0,122	p>0,05
FEV ₁ (ml)	-0,451	p<0,001
FEV ₁ (%)	-0,440	p<0,001
FVC (ml)	-0,284	p<0,05
FVC (%)	-0,262	p<0,05
FEV ₁ /FVC (%)	-0,405	p<0,001
MMF (lt/sn)	-0,462	p<0,001
MBC (lt/dak)	-0,424	p<0,001
MBC (%)	-0,454	p<0,001
PEFR (Lt/sn)	-0,346	p<0,05
PEFR (%)	-0,377	p<0,01
PCO ₂ (mmHg)	0,254	p<0,05
PO ₂ (mmHg)	-0,460	p<0,001
SaO ₂ (%)	-0,546	p<0,001
SOL. VARY. AMP. (mmHg)	0,157	p>0,05

Tablo IV'de tüm olgularımızdaki solunum varyasyon amplitüdüy-le çeşitli parametreler arasındaki korelasyon verilmiştir. Solunum varyasyon amplitüdüyle FEV1 (ml), FEV1 (%), FVC (%) ve PEFR (%) arasında negatif korelasyon vardı.

Tablo IV : KOAH'lı Olgularımızda Solunum Varyasyon Amplitüdüy-le Parametreler Arasındaki Korelasyon

PARAMETRE	r	p
FEV1 (ml)	-0,292	p<0,05
FEV1 (%)	-0,351	p<0,01
FVC (ml)	0,232	p>0,05
FVC (%)	-0,305	p<0,05
FEV1/FVC (%)	-0,222	p>0,05
MMF (lt/sn)	-0,156	p>0,05
PEFR (lt/sn)	-0,182	p>0,05
PEFR (%)	-0,325	p<0,05
PCO2 (mmHg)	0,201	p>0,05
PO2 (mmHg)	-0,072	p>0,05
SaO2 (%)	-0,217	p>0,05

KOAH'lı olgularımızda radyolojik olarak hilus dolgunluğu, kardi-omegali, dallanmada artma ve saydamlıkta artma egemendi. Pulmoner hipertansiyon bulunmayan hastalarımızın 13'ünde EKG normaldi. PH'lularda sağ aks deviasyonu, p pulmonale, sağ ventrikül hipertrofisi bulguları vardı.

TARTIŞMA

KOAH'lı olgularda bronkospazm, aşırı mukus sekresyonu, havayolları inflamasyonu ve elastik destek kaybı havayollarında hava akımına karşı direnci arttıran en önemli etmenlerdir. Hava yolları direnci artışı gösteren obstrüktif parametrelerden en çok en yaygın kullanılan FEV1 ve FEV1/FVC yüzdesidir. Bu olgularda diğer obstrüktif parametreler yanında bu parametrelerde belirgin azalma olur (1,2,3, 10).

Ayrıca bu hastalarda ventilasyon/perfüzyon oranının bozulması, yaygın alveol hipoventilasyonunun bulunuşu, diffüzyon bozukluğu, veno-arteriyel şantlaşma gibi nedenlerle arter kan gazlarında değişimler olur. Asidoz, hipoksemi ve hiperkapni gözlenir (4,7,15,21).

KOAH'lılarda alveoler hipoksinin pulmoner hipertansiyon oluşumunda en önemli faktörlerden biri olduğu bugün kesin olarak bilinmektedir. Hipoksiyle oluşan pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmo-

ner damar direnci artmasında anatomik ve vazomotor mekanizmalar rol oynamaktadır (8,9,10,19,20). Alveolër hipoksi alveol damarlarında, küçük pulmoner arteriollerde damar düz kasını direkt etkileyerek vazokonstriksiyona sebep olur. Mitokondrilerin fonksiyonunu etkileyerek adenozin trifosfatın kullanım hızını artırır. Kalsiyumun hücre içine girişini hızlandırır ve endotele bağımlı konstriktör faktörü artırarak pulmoner vazokonstriksiyonu belirginleştirir. Ayrıca alveoler hipoksinin bulunduğu alanda perivasküler yerleşimli mast hücrelerinden, hipoksik stimulusla indirekt etkiyle de bazı vazokonstriktörler (serotonin, leukotrien, tromboxan gibi) salınır ve o alandaki aktif vazodilatörlerin salınımı baskılanarak pulmoner vazokonstriksiyon belirginleşir. Vasküler yataktaki bu değişimler pulmoner hipertansiyona, kor pulmonale ve sağ ventrikül yetmezliğine neden olur (3,4,5,6, 7,11).

Orta ve şiddetli dereceli KOAH'lı olgularda artan havayolları direncinin özellikle ekspirasyonda daha belirginleşen alveol içi basınç artmasına sebep olduğu daha önceki araştırmalarda da bildirilmiştir. Bu artışın arteriyel düzeyde pulmoner damar direncini arttırdığı, solunum evreleriyle değişimler gösteren, yükselip alçalan pulmoner arter basınç değişimleri oluşturduğu gösterilmiştir. Havayollarının ileri derecede daraldığı, intratorasik basıncın pozitifleştiği ekspirasyon evresinde PAB eğrisi en yüksektir. Bu özellik maksimum ekspirasyonda daha da belirginleşir. Solunum varyasyonları amplitüdü diye ifade edilen bu özellik havayollarında direncin arttığını gösterir, göğüs içi mekaniği hakkında bilgi verir, bronkospazmın derecesini gösterir (6, 8,9,10).

Weitzenblum ve ark. istirahatte PAB normal olan KOAH'lı olgularda efordan sonra PAB'ın, pulmoner damar direncinin, solunum varyasyon amplitüdünün arttığını, FEV1'in 1000-1500 ml'nin altında olduğunu, hipokseminin belirginleştiğini saptamışlar. Ort. PAB ile FEV1 ve PO2 arasında negatif korelasyon gözlemişler (19).

Keller ve ark. 89 KOAH'lı olguda hafif ve orta derecede PH saptamışlar. Ort. PAB değişmelerinin en iyi korelasyonu FEV1 azalması, hipoksemi ve hiperkapniyle gösterdiğini bildirmişlerdir (11).

Bizim olgularımızda genel olarak obstrüktif parametrelerde azalma vardı. Pulmoner hipertansiyonsuz grubumuzda FEV1 1526,63 ± 139,59 ml, PCO2 normal, PO2'de hafif azalma vardı ve solunum varyasyon amplitüdüleri hafif artmıştı. Pulmoner hipertansiyon bulunan

diğer üç grupta PH'un derecesiyle değişen 1000 ml'nin altında FEV1 azalması, hiperkapni ($47,19 \pm 1,60$ mmHg, $251,13 \pm 2,77$ mmHg $52,40 \pm 4,60$ mmHg), orta ve ileri derecede hipoksemi ve belirgin solunum varyasyon amplitüdlerinde artma vardı, bronkospazmın belirgin olduğunu ve havayollarında direncin arttığını gösteriyordu.

PH'suz grupla PH'lu grupların parametreleri karşılaştırıldığında; FVC dışındaki tüm parametrelerde Grup A ile Grup B ve Grup C arasında istatistikî fark saptadık. Grup D'deki vaka sayısı çok az olduğu için karşılaştırma yapılamadı.

Olgularımızda araştırdığımız korelasyon sonuçları literatürde bildirilenlere paraleldi. Orta PAB ile tüm obstrüktif parametreler arasında korelasyon saptadık. Ayrıca solunum varyasyon amplitüdüyle FEV1 (ml ve %), FVC (%) ve PEFr (%) arasında korelasyon saptadık.

Sonuç olarak biz bu çalışmamızda FEV1 1000 ml altında olan KOAH'lı olgularda değişik derecelerde pulmoner hipertansiyon saptadık. Pulmoner hipertansiyonlu olgularda FEV1'in azalmış olabileceği akla gelmelidir. Ort. PAB artımıyla FEV1 ve PO2 ile negatif korelasyon. PCO2 ile pozitif korelasyon bulunmaktadır. Pulmoner hipertansiyon oluşunda havayolları obstrüksiyonu, hipoksi yanında pulmoner arter eğrilerindeki solunum varyasyon amplitüdünün artışının da etkili olduğu kanısındayız.

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalarında pulmoner hipertansiyon en çok görülen komplikasyondur. Bu çalışma pulmoner hipertansiyonlu olgularda, PH derecesiyle zorlu ekspirasyonunu birinci saniyesinde atılan hava volümü arasındaki ilişkiyi ve bu olgulardaki FEV1 değerini saptamak amacıyla planlandı.

Araştırmaya aldığımız 67 olgunun 9'u kronik bronşit, 11'i amfizem, 17'sinde kronik bronşit amfizemle birlikteydi, 30'u kronik kor pulmonaleydi.

Tüm olgularımıza Grandjean yöntemine dayanan sağ kalp kateteri uyguladık. Çoğu ileri yaşta olan hastalarımızın 41'inde ort. PAB 20 mmHg'nın üzerindeydi. Pulmoner hipertansiyonlu gruplarımızda FEV1 değeri 1000 ml'nin altındaydı, belirgin hipoksemi ve hiperkapni vardı, pulmoner arter eğrilerindeki solunum varyasyon amplitüdü artmıştı.

Sonuç olarak FEV1 1000 ml altında olan olgularda pulmoner hipertansiyon olasıdır.

Anahtar Kelimeler : KOAH, Pulmoner hipertansiyon, FEV1.

SUMMARY

Is There a Relationship Between FEV1 and Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease?

Pulmonary hypertension is the most frequent complication of COPD. The aim of this study was to investigate the relationship between FEV1 and pulmonary hypertension.

67 patients participated in the study (9 with chronic bronchitis, 11 with emphysema, 17 with chronic bronchitis and emphysema, 30 with chronic cor pulmonale). All patients underwent right heart catheterisation based on Grandjean method. Most cases were elderly and 41 patients had mean PAP greater than 20 mmHg. In the group with pulmonary hypertension FEV1 was below 1000 ml, hypoxemia and hypercapnia was apparent and respiratory variation amplitude was elevated.

In conclusion, pulmonary hypertension may be present in COPD patients with FEV1 below 1000 ml.

Key Words : COPD, Pulmonary hypertension, FEV1.

KAYNAKLAR

1. Biernachi W et al : Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD, Chest 94 : 1169, 1988.
2. Burke CM et al : Pulmonary function in advanced pulmonary hypertension, Thorax 42 : 131 1987.
3. Cherniack RM : Pulmonary Function Testing, 2nd ed. W.B. Saunders Company, Tokyo, pp : 76, 1992.
4. Denolin H : Clinical diagnosis of right heart failure in chronic obstructive lung disease. Jezeck V. Morpurgo M, Tramarin R. Right ventricular hypertrophy and function in chronic lung disease, Bi-Gi Publishers, Verona, pp : 97, 1992.
5. Fishman AP : Regulation of the pulmonary circulation. Assessment of the pulmonary function. McGraw Hill Company, USA, pp : 191, 1980.

6. Harris P Heath D : Pulmonary hemodynamics in chronic bronchitis and emphysema. *The Human Circulation*. 3rd ed. Churchill Livingstone, pp : 222, 1986.
7. Harris P : Are pulmonary haemodynamics of importance to survival in chronic obstructive lung disease, *Eur Respir J* 7 : 674, 1989.
8. Enacar N ve ark : Kronik bronkopulmoner hastalıklardaki pulmoner hipertansiyon oluşunda mekanik etkenlerin rolü. *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 29 : 787, 1976.
9. Enacar N Ekim N : Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında hemodinamik araştırmalar ve efor testinin önemi, *Ank. Tıp Bülteni* 2 : 217, 1980.
10. Karabıyıköğlü G Enacar N : The changes in pulmonary hemodynamics, pulmonary function tests, arterial blood gases analysis and the pulmonary arterial prostaglandin E levels induced by bronchodilator drugs in bronchial asthmatic patients. *J. Ank. Med. School* 14 : 39, 1992.
11. Keller C et al : Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease, *Chest* 90 : 185, 1986.
12. Klinger JR Hill NS : Right ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, *Chest* 99 : 715, 1991.
13. Leuridas G et al : Pulmonary hypertension and respiratory failure in the development or right ventricular hypertrophy in patients with chronic obstructive airways disease, *Respiration* 46 : 52, 1984.
14. McNee W : The clinical importance of right ventricular function in pulmonary hypertension. Weir EK, Anchor SL, Reeves JT : *Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*, Futura Publishing Company, Inc Mount Cisco NY, pp : 13, 1992.
15. Michael JR Summer WR : Pulmonary hypertension, *Lung* 163 : 65, 1985.
16. Neff TA Petty TL : Tolerance and survival in severe chronic hypercapnia, *Arch Intern Med* 129 : 591, 1972.
17. Pierce T Woodcock T : How to insert a pulmonary arterial flotation catheter, *Brit J Hosp Med* 42 : 484, 1989.
18. Slonim NS : *Pulmonary circulation. Respiratory Physiology*. 3rd ed. Mosby Company, Saint Louis, pp : 68, 1976.
19. Weitzenblum E et al : Que peut apporter l'exploration hemodynamique pulmonaire au cours de l'exercice musculaire dans la bronchite chronique? *Le Poumon et Le Coeur* 32 : 3, 1976.
20. Weitzenblum E et al : Evaluation of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Morpurgo M ; *Pathophysiology and Treatment of Pulmonary Circulation*. Bi-Gi Puslshers, London, pp : 89, 1988.
21. Weitzenblum E et al : Evaluation of pulmonary hemodynamics in COLD patients under long term oxygen therapy, *Eur Respir J* 2 : 669, 1989.

KASAPLARDA LISTERIA MONOCYTOGENES (O) AGLÜTİNİNLERİNİN DAĞILIMI

Muzaffer Göz* A. Tefvik Cengiz** Mehmet Kıyan*** G. İftar Dolapçı****

Çomak, şeklinde hareketli, sporsuz ve gram olumlu, intrasellüler bir mikroorganizma olan *L. monocytogenes*, immünsupresse kadın ve erkeklerde meningoansefalit, septisemi ve gebelerde abortus, ölü ve erken doğumlara neden olmaktadır (10,14,18). Hayvansal kaynaklı besin maddeleri (süt, et ve ürünleri) ve çeşitli sebzelerden elde edilen bu bakteri, hayvanlarda da benzer klinik tablolar oluşturmakta, sığır ve koyunlarda mastitis ve düşükler yaparak ekonomik kayıplara yol açmaktadır (10,11,13,21,40). Septisemi-menenjit tablosu gelişen 49 olgudan 14'ünün (% 29) öldüğü bir *L. monocytogenes* salgınında, epidemiyolojik kaynağın pastörize süt olduğu açıklanmıştır (9). Avrupa ve A.B.D.'de yapılan çalışmalar *Listeria monocytogenes*'in, çiğ ya da ısı işlemi görmüş et ürünlerinin % 30'unda, sığır eti örneklerinin % 15-20'sinde kümes hayvanlarının % 15-80'inde bulunabileceğini göstermektedir (10,24). Lowry ve Tiogn (30) kuzu postlarının % 43'ünde, sığır derilerinin % 17'sinde *L. monocytogenes* elde etmişlerdir. Bu bakterinin sığır eti örneklerinden % 20, domuz eti örneklerinden % 68 izolman oranları açıklanmıştır (17,30). *L. monocytogenes* oranı kıymalarda daha da yükselmektedir (17,27,30). Bu etken Parça etlerde ise 2°C'de, hatta 0°C'de bile gelişebilmektedir (7). Erdal (7), sucuk örneklerinde % 2,4 *L. monocytogenes* oranını verirken, Kaya ve Gökalp (20) % 18 oranını açıklamıştır. Kesim hayvanlarının barsak içeriklerinde de

* A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikrobiyoloji Doktoru.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Profesörü.

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yardımcı Doçenti.

**** A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi.

L. monocytogenes bulunduğundan, besin maddelerinin bulaşı daima söz konusu olabilmektedir (6,10). Sığır, koyun ve kümes hayvanları ile kuşlardan elde edilen, *L. monocytogenes*, temel gıda maddeleri olan et ve et ürünlerinde kolaylıkla gelişebilmekte, gıda endüstrisi çalışanlarında problemler oluşturmaktadır (5,10,15,19,24,32).

Toplum sağlığı açısından *Listeria* bulaşlı gıdalarda sporadik insan listeriosisi ilişkisinin ortaya konulması önem taşımaktadır. Halk sağlığı için bu bakteri infeksiyonlarında risk gruplarının belirlenmesi gerekmektedir. İmmunosuprese olanlar, yaşlılar, uyuşturucu bağımlıları gastrik hipoasiditeliler, gebeler fetus veya yenidoğanlar öncelikli risk gruplarını oluşturmaktadır. Bu arada peynir, özellikle yumuşak peynir, çiğ süt, dondurma, et ve ürünleri (çiğ biftek, domuz, kuzu ve sığır kıyması), tavuk ve kabuklu deniz ürünleri ile lahana, salata ve sebzeler, *L. monocytogenes* için önemli epidemiyolojik kaynaklardır (16,45).

Bu çalışmada bir kesimhanede kasaplık yapan (kesici, yüzücü, et doğrayıcı ve parçalayıcısı) 85 olgunun serumunda *L. monocytogenes* tip I,III, 4a ve 4b aglütinineri araştırılmış, et ve et ürünlerinin potansiyel etkinliği üzerinde durulmuştur.

MATERYAL VE METOD

Bir kamu kesimhanesinde uzun yıllardan beri kasaplık yapan (kesici, yüzücü, et doğrayıcı ve parçalayıcısı) 85 olgunun serumunda *L. monocytogenes* tip I, III, 4a ve 4b aglütinineri araştırılmıştır.

Bu kesimhaneye gidilerek kasaplardan 8 - 10 cc kan alınmış ve steril koşullarda serumları ayrılarak, *L. monocytogenes* tip I,III, 4a ve 4b antijenleri ile test edilmiştir. *L. monocytogenes* antijenleri Larsen ve Jones (25) tekniğine göre hazırlanmış ve aglütinasyonda kullanılmıştır.

Hasta serumları ile aglütinasyon :

Bunun için hasta serumları 56°C'de 30 dakika tutulmuş ve her hasta serumundan serotip sayısı kadar 1/20, 1/40, 1/80,....., 1/640 sulandırımı hazırlanarak, üzerine antijenler eklenip 1/40, 1/80, 1/160..., 1/1280 sulandırımına ulaşılmıştır. Bu tüpler 37°C'de etüvde 2 saat ve oda derecesinde 1 gece bekletilip, ertesi gün aglütinoskopa aglütinasyon titreleri okunarak sonuçları kaydedilmiştir.

Bu çalışmada kontrol grubu olarak Listeriosis ile ilgili bir sorunu bulunmayan, değişik yaş gruplarından 300 olgu seçilerek, serumlarında *L. monocytogenes* (0) serotip I,III, 4a ve 4b aglütinileri araştırılmıştır.

BULGULAR

Kasaplarda *L. monocytogenes* tip I, III, 4a ve 4b aglütinileri titre dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1 : Kasap serumlarında *L. monocytogenes* (0) aglütinin düzeyleri

Aglütinasyon titreleri	L. monocytogenes serotipi			
	I	III	4a	4b
Negatif	8	17	14	12
1/40	11	17	17	12
1/80	35	23	32	28
1/160	17	22	18	18
1/320	12	5	4	14
1/640	2	1	—	1
Toplam	85	85	85	85

L. monocytogenes serotip I (0) aglütinileri 17 olguda 1/160, 12 olguda 1/320 ve 2 olguda 1/640 titrede bulunmuştur. Bu bulgu 31/85 (% 36.47) oranında 1/160 ve üstü titre varlığını göstermiştir. *L. monocytogenes* tip III için 28/85 (% 33) sonucuna ulaşılmıştır. (1/160 titre : 22 olgu, 1/320 titre : 5 olgu ve 1/640 titre : 1 olgu). *L. monocytogenes* 4a için 22/85 (% 25.88) ve 4b için 33/85 (% 38.82) verileri elde edilmiştir. Bu bulgular kasaplarda *L. monocytogenes* (0) aglütinasyonu pozitifliği sıralamasının 4b, I, III ve 4a şeklinde olduğunu göstermektedir.

Tablo 2 ise *L. monocytogenes* (0) 1/160 ve üstü titre gösteren olguların dağılımını vermektedir.

Bu tabloda görüldüğü üzere serotip I (0) aglütinileri 6 olguda tek başına 1/160 titrede bulunurken, 5 olguda tip I ve III, 3 olguda tip I ve 4b, 1 olguda tip I ve 4a, 1 olguda tip I, III ve 4b, 1 olguda tip I, III, 4a ve 4b birlikte 1/160 titreyi vermişlerdir. Birlikte seropozitiflik, değişik oranlarda gözlenmiştir. *L. monocytogenes* (0) aglütinasyon titresi 1/640 bulunan 4 olgunun diğer tip seropozitiflikleri aşağıdaki şekilde belirlenmiştir :

Tablo II : L. monocytogenes (0) aglütininleri 1/160 ve üstü titrede olanların dağılımı

L. monocytogenes serotipi	Aglütinin titreleri		
	1/160	1/320	1/640
I	6	10	2
I-III	5	1	—
I-4a	1	—	—
I-4b	3	—	—
I-III-4a	—	—	—
I-III-4b	1	1	—
I-4a-4b	—	—	—
I-III-4a-4b	1	—	—
III	9	3	1
III-4a	2	—	—
III-4b	1	—	—
III-4a-4b	3	—	—
4a	9	2	—
4a-4b	2	2	—
4b	7	11	1

Olgu - 1 : Tip I : Negatif
 Tip III : Negatif
 Tip 4a : 1/80
 Tip 4b : 1/640

Olgu - 2 : Tip I : 1/640
 Tip III : 1/160
 Tip 4a : 1/80
 Tip 4b : 1/80

Olgu - 3 : Tip I : 1/640
 Tip III : 1/160
 Tip 4a : 1/160
 Tip 4b : 1/320

Olgu - 4 : Tip I : 1/320
 Tip III : 1/640
 Tip 4a : 1/80
 Tip 4b : 1/160

Bu araştırma grubunda tek serum örneği ile çalışılabildiğinden 4 kat titre artışları izlenememiş, ancak 1/160 ve üstü titreler anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Bazı olgularda tek serotip aglütininleri 1/160 bulunurken, bazılarında 1/160 - 1/320 veya 1/320 - 1/640 birlikteliği gözlenmiştir. Bir veya birden çok 1/160 ve üstü titreli olgu sayısı 59 olup, 59/85 (% 69.4) oranına ulaşmıştır.

Kontrol grubunda ise L. monocytogenes serotip I, III, 4a ve 4b (0) aglütinin dağılımı tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo III : Kontrol grubu *L. monocytogenes* (0) aglütinin titre dağılımı

Seritip	Negatif	Aglütinasyon titreleri				Toplam
		1/40	1/80	1/160	1/320	
I	129	78	71	19	3	300
III	141	81	66	10	2	300
4a	135	85	72	7	1	300
4b	112	86	92	10	—	300

Tip I için 22 olguda (% 7.3), tip III için 12 olguda (% 4), tip 4a için 8 olguda (% 2.7) ve tip 4b için 10 olguda (% 3.3) 1/160 - 1/320 titreleri elde edilmiş, 1/640 titreye ulaşamamıştır.

TARTIŞMA

L. monocytogenes'in uzun yıllardan bu yana bir zoonoz olarak bilinmesine karşın, besin kaynaklı birçok epideminin ortaya çıkması, besin kaynaklı Listeriosis'e güncellik kazandırmıştır (3,18,33,40,41,45).

Kırmızı et ve tavuk eti orijinli besinlerin tüketimine bağlı olarak gebelerde düşüklerin görülmesi ile obstetrikte Listeriosis etkinliğine işaret edilmiştir (40). Çeşitli kesimhanelerde tavuk karkaslarından % 38 (2), dışkı örneklerinden % 33 (41), işlenmiş ve dondurulmuş tavuk karkaslarından % 60 oranlarında *L. monocytogenes* izolasyonu (33) ve özellikle buzdolabında +4°C'de saklanan tüketime hazır tavuk etlerine bağlı düşüklerin bildirilmesi (21), konunun halk sağlığı açısından ne derece önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Lee ve Mc Clain (26) kıymaların % 70'inde, domuz sucuğunun % 43'ünde ve kümes hayvanlarının % 48'inde Pini ve Gilbert (33) taze ve donmuş 100 tavuğun % 60'ında, Farber ve arkadaşları (8) tavukların % 56.3'ünde, kırmızı et örneklerinin % 86.4'ünde ve sucuk-sosislerin % 20'sinde, Lovett (28) ise çiğ sığır eti örneklerinde *L. monocytogenes* izolasyonunu bildirmişlerdir. Polonya'da domuz, sığır ve tavuk etlerinden 593 örnek üzerinde yapılan bir çalışmada % 15.2 *L. monocytogenes* varlığına değinilmiştir (23).

Hijyenik koşullara uymayan çevreden hayvanlara geçen etken et, süt ve ürünleri ile genellikle gastrointestinal yoldan insanlara bulaşmaktadır (9,15,31,43). *L. monocytogenes*'in 5-9.5 gibi çok geniş bir pH aralığında çoğalabilmesi, fiziksel-kimyasal faktörlere dayanıklılık göstermesi, birçok besin için risk faktörü oluşturmaktadır (29,37,38). WHO, *Listeria* riski taşıyan gıdaları 4 gruba ayırmaktadır (45) :

1. Çiğ gıda maddeleri
2. Isıtılmadan hazırlanan gıda maddeleri (hazır salatalar, çiğ sucuklar, çiğ süttten yapılan peynirler)
3. Sonradan kontamine olan gıda maddeleri (Pastörize süttten yapılmış peynirler, deniz ürünleri)
4. Kapalı ambalajlardan bulunan pişirilmiş gıda maddeleri (Pastörize süt ve et ürünleri)

Kabuklu deniz ürünlerinden karides, yengeç, istakoz ve midye örneklerinden % 26, *L. monocytogenes* izolmanı bildirilirken, yengeç etinde % 4-8, karideste % 3-4 oranları açıklanmıştır (44,45). Farbre ve arkadaşları (8), marul, kereviz, domates ve turptan oluşan 110 sebze örneğinde *Listeria* bulurken, imalat aşamasındaki 530 dondurma ürününden 2'sinde pozitiflik açıklamışlardır. Rotterud ve Nesbakken (36), 266 çiğ et örneğinden 40'unda (% 18.4) Zizkovis ve arkadaşları (46), 359 et örneğinden 23'ünde (% 6.41) *L.monocytogenes* bulmuşlardır. Salmon balıklarında da *L.monocytogenes* izolmanı yapılmıştır (35).

Gıda-Listeriosis ilişkisini ortaya koymak üzere, bu açıklamalar yapılmıştır. Bu temel gıdalarla alınan etken, insan sağlığını ve menen-goensefalitini, Poyraz ve Saygı (34) düşük, ölü veya erken doğum olgularında Listeriosisin etkinliğini, Fleming ve arkadaşları (9), çoğu 4b sepotipine bağlı olgularda % 29 ölüm oranını yayınlamışlardır. Çeşitli yayınlarda değişik klinik tabloların varlığına işaret edilmiştir (1, 4,12,22,39).

Bu çalışmamız, sığır, koyun, kuzu kesicisi, yüzücüsü, et doğrayıcı ve parçalayıcılarında yürütülmüştür. Mesleğin özelliği de dikkate alınarak, Listeriosis için risk grubu olarak düşünülen kasap serumlarında serotip I,III,4a ve 4b aglütinimleri araştırılmıştır. Spesifik *Listeria* antikorlarının incelenmesi için aglütinasyon, KBR, immunoprecipitasyon gibi öldürülmüş bakteri suspansiyonlarının antijen olarak kullanıldığı çeşitli yöntemler önerilmektedir. Ancak *L. monocytogenes* ile *Staphylococcus*, *Enterococcus* ve *Bacillus* spp arasındaki cross reaksiyonların varlığını da dikkate almak gerekmektedir. Bu nedenle çalışmamızda 1/160 ve üstü titreler anlamlı olarak değerlendirilmiş, tip I için % 36.47, tip III için % 33, tip 4a için % 25.85 ve tip 4b için % 38.82 seropozitiflik bulunmuştur. Fleming ve arkadaşları (9), Listeriosisli 49 olgudan 40 bakteri izolmanını ve 32'sinin 4b olduğunu bildirmektedirler. Bir veya birden fazla serotip titresinin 1/160 ve üstünde olduğu ol-

gu sayısı 59 olup, % 69.41 seropozitiflik oranı, kontrol grubuna göre oldukça yüksek bulunmuş ve $p < 0.001$ düzeyinde anlamlılık belirlenmiştir. Bu veri ise kasaplarda inaparan Listeriosis sıklığını yansıtmaktadır. Kontrol grubunda % 2.7 - 7.3'lük seropozitiflik gözlenmiş ve 1/640 titrelere ulaşılmamıştır. Kasapların kesimhanede mesleklerini uygulama sırasında veya daha sonra etkenle karşılaşma olasılığı bulunmaktadır. Ancak etlerin riskli gıdalar içinde olması nedeniyle kesim, yüzme ve parçalama gibi işlemler sırasında kasapların gerekli önlemleri almasında ve ilgililerce kesim hayvanlarının düzenli kontrollerinin yapılmasında büyük yararlar vardır. Solunum yolu ve konjonktiva dahil çok çeşitli bulaş şekillerinin olması, bu önlemleri zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle Listeriosis'in daima dikkate alınması ve hatırlanması, kişi ve toplum sağlığı açısından büyük yararlar sağlayacaktır.

ÖZET

Bu çalışmada bir kesimhanede kasaplık yapan (kesici, yüzücü, et doğrayıcı ve parçalayıcı) 85 olgunun serumunda *L. monocytogenes* tip I,III, 4a ve 4b aglütinileri araştırılmıştır.

Bu olguların serumları, A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı seroloji laboratuvarında, standart *L. monocytogenes*, tip I,III, 4a ve 4b bakterilerinden hazırlanan antijenlerle test edilmiş ve aglütinasyon titreleri değerlendirilmiştir.

Listeria monocytogenes serotip I(0) aglütinileri 17 olguda 1/160, 12 olguda 1/320 ve 2 olguda 1/640 titrede bulunmuştur. Bu bulgu 31/85 (% 36.47) tip I seropozitifliğini yansıtmaktadır. *Listeria monocytogenes* tip III için 28/85 (% 33) sonucuna ulaşılmıştır. (1/160 titre : 22 olgu, 1/320 titre : 5 olgu ve 1/640 : 1 olgu, *Listeria monocytogenes* 4a için (% 25.88) ve 4b için 33/85 (% 38.82) pozitiflik verileri elde edilmiştir.

Bu veriler kasaplardan *Listeria monocytogenes* (0) aglütinasyonu pozitifliği sıralamasının 4b, I,III ve 4a şeklinde olduğu göstermektedir. Bir veya birden çok serotip pozitifliği gözlenen olgu sayısı 59 olup, 59/85 (% 69.41) oranına ulaşılmıştır. Bulgular kontrol grubu çalışmalarını ile birlikte değerlendirilmiş ve kasaplık mesleğini yapanlarda *L. monocytogenes* etkinliği üzerinde durulmuştur.

Anahtar kelimeler : Kasap, *L. monocytogenes*

SUMMARY

Distribution of *Listeria monocytogenes* «0» agglutinins in butchers

In the study, *L. monocytogenes* type I, III, 4a and 4b agglutinins were investigated in the sera of the 85 butchers working at slaughterhouse.

Sera of the group were tested with antigens, prepared from standard *L. monocytogenes* type, I, III, 4a ve 4b strains at Ankara University Medical School, Microbiology and Clinical Microbiology department, Serology Laboratory and agglutination titers were evaluated.

Listeria monocytogenes serotype I (0) agglutinins were found 1/160 titers in 17 cases, 1/320 titers in 12 cases and 1/640 titers in 2 cases. These data reflected 31/85 (36.47 %) type I seropositivity. The seropositivity of other strains were found as follows; 28/85 (33 %) for type III, 22/85 (25.88 %) for type 4a and 33/85 (38.82 %) for 4b.

59 cases were positive for more than one serotype (69.41 %). These results were evaluated with control group and the effectiveness of *L. monocytogenes* on butchers was discussed.

Key words : Butcher, *L. monocytogenes*

KAYNAKLAR

1. Albritton WL Cochi SL Feeley JC : Overwiev of neonatal Listeriosis. Clin. Invest. Med : 7 : 311, 1984.
2. Bailey JS Fletcher DL Cox NA : Recovery and serotype distribution of *L. monocytogenes* from broiler chickens in the southeastern United States. J. Food. Protect. 52 : 148, 1989.
3. Bailey JS Fletcher DL Cox NA : *L. monocytogenes* colonization of broiler chickens. Poultry. Science. 69 : 457, 1990.
4. Baresi AJ : *L. monocytogenes* : A cause of premature labor and neonatal sepsis. Am. J. Obstet. Gynecol. 136 : 410, 1980.
5. Bortolussi R Schlech WF Albritton WL : *Listeria*, Manual of Clinical Microbiology, 2nd ed. ASM Washington, pp : 205-208, 1985.
6. Bradshaw JG et al : Thermal resistans of *L. monocytogenes* in dairy products. J. Food. Protect. 50 : 543, 1987.
7. Erdal N : Sucuklarda *L. monocytogenes* araştırılması. Yüksek lisans tezi, A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1993
8. Farber JM Sanders GW Johnston MA : A survey of various foods for the presence *Listeria* species. J. Food Prot. 52 : 456, 1989.
9. Fleming DW et al : Pasteurized milk as a vehicle of infection in an outbreak of Listeriosis. N. Engl. J. Med. 312 : 404, 1985.

10. Gellin BG Broome CV : Listeriosis. JAMA 261 : 1313, 1989.
11. Gitter M Bradley R Blampied PH : L. monocytogenes infection in bovine mastitis. Vet. Rec. 107 : 390, 1980.
12. Gordon S Singer C : L. monocytogenes cholecystitis. J. Infect. Dis. 154 : 918, 1986.
13. Gray ML : Epidemiological aspects of Listeriosis. Amer. J. Pub. Health. 53 : 554, 1963.
14. Gray ML Killinger AH : L. monocytogenes and Listeric infections. Bacteriol. Rev. 30 : 309, 1966.
15. Howard BJ et al : Clinical and Pathogenic Microbiology, Mosby Company, St. Louis, pp : 424, 1987.
16. Johnson JL Doyle MP Cassens RG : L. monocytogenes and other Listeria spp in meat products. A Review. J. Food Prot. 53 : 81, 1990.
17. Johnson JL et al : Fate of L. monocytogenes in tissues of experimentally infected cattle and in hard salami. Appl. Environ. Microbiol . 54 : 497, 1988.
18. Jones D : Foodborne Listeriosis. Lancet 2 : 1171, 1990.
19. Kalis P et al : Listeriosis. Am. J. Med. Sci. 271 : 159, 1976.
20. Kaya M Gökalp HY : Bazı et ürünlerinde L. monocytogenes'in aranması karakterizasyonu ve kontrolü üzerine araştırmalar - II. Uluslararası Gıda Sempozyumu, 168, Bursa, 1991.
21. Kerr KG Dealler SF Lancey RW : Materno-fetal Listeriosis from cook-chill and refrigerate food. Lancet 2 : 1133, 1988.
22. Krause VW et al : Congenital Listeriosis causing early neonatal death. CMAJ 127 : 36, 1982.
23. Kwiatek K Wojton B Rola J : The occurrence of Listeria monocytogenes in meat of slaughter animals, poultry and raw milk in Poland. 3rd World Congress Foodborne Infections and Intoxications. Berlin, p : 17, 1984, 1992.
24. Lamont RJ Postletwaite R Mc Gowan AP : L. monocytogenes and it's role in human infection. J. Infect. 17 : 7, 1988.
25. Larsen SA Jones WL : Evaluation and standartization of an agglutination test for human Listeriosis. Appl. Microbiol. 24 : 101, 1972.
26. Lee WH Mc Clain D : Personnel communication. In : Presence and Persistence of L. monocytogenes in Food and Water. (Ed : Brackett RE) Food Technol p : 162, 1988.
27. Leistner L Krispien K : Microbiology of meat and meat products in high and intermediate moisturi ranges water activity influences on food quality. (Ed : Rokland LB Stewart GF) Academic Press p : 855, 1981.

28. Lovett J : Listeria isolation. Bacteriological analitical manual. FDA supplement 9/87, 1988.
29. Lovett J : Isolation and enumeration of L. monocytogenes. Food. Technology. 42 : 172, 1988.
30. Lowry PD Tiogn I : The incidence of L. monocytogenes in meat and meat products factors saffecting distribution. 34 th. International Congress of Meat Science and Technology. Brisbane, Australia Congress Proceedings; 528, 1988.
31. Mc Lauchlin J : L. monocytogenes. Recent advances in the taxonomy of Listeriosis in humans. J. Appl. Bacteriol. 63 : 1, 1987.
32. Müller HE : Listeriosis in animals. İnfek. Derg. 2 : 505, 1988.
33. Pini PN Gilbert RJ : The occurence in the U.K. of Listeria species in raw chickens and soft cheeses. Int. J. Food. Microbiol. 6 : 317, 1988.
34. Poyraz Ö Saygı G : Bruselloz ve Listeriyoz'un düşük, ölü doğum ve erken doğum olgularındaki rollerinin serolojik yöntemlerle araştırılması. İnfek. Derg. 5 : 167, 1991.
35. Rorvik LM et al : L. monocytogenes and Listeria spp : Contamination in a salmon salughtery and smoked salmon processing plant., 3 rd World Congress of Foodborne Infections and Intoxications. p : 19, 1090, Berlin, 1992.
36. Rotterud OJ Nesbakken T : L. monocytogenes in meat industry occurence and preventive measures. 3 rd World Congress Foodborne Infection and Intoxications. p : 18, 1089, Berlin, 1992.
37. Ryser ET Marth EH : Fate of Listeria monocytogenes during the manufacture and ripening of camambert cheese J Food Protect 50 : 372, 1987.
38. Ryser ET Marth EH Doyle MP : Survival of Listeria monocytogenes during manufacture and storage of cottage cheese. J. Food. Protect. 48 : 746, 1985.
39. Schrettenbrunner A Rocourt J Seeliger HPR : Die Listeriose des zentral nerven systems. Schwerpunkt. Med. 9 : 5, 1986.
40. Schwartz B et al : Association of sporadic Listeriosis with consumption of uncooked hot dog and undercooked chicken. Lancet 2 : 779, 1988.
41. Skovgaard N Morgen CA : Detection of Listeria spp. in faeces from animals, infeeds and raw foods of animal origin. Int. J. Food. Microbiol. 6 : 229, 1988.
42. Sümerkan B İnan M Bakışkan V : L. monocytogenes'in neden olduğu bir meningoensefalit ve sepsis olgusu. İnfek. Derg. 5 : 209, 1991.
43. Töreci K : Su ve sütle bulaşan infeksiyonlar. Kükem. Derg. 8 : 136, 1985.
44. Weagent SD et al : The incidence of Listeria species in frozen seafood products. J. Food. Protect. 51 : 655, 1988.
45. WHO Working Group : Foodborne Listeriosis. WHO/EHE/FOS, Geneva, 15-19 February 1988, p : 1-18.
46. Zivkovic J Uhitil S Hadziosmanovic M : The occurence of Listeria spp. in meat in the Republic of Croatia, 3 rd Word Congress Foodborne Infections and Intoxications. p : 27, 501, Berlin, 1992.

ROMATOİD ARTRİT (RA) VE SİTOKİNLER : İNERLÖKİN-1 (IL-1), İNERLÖKİN-6 (IL-6), TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA (TNF- α) VE İNERFERON GAMA (IFN- γ)

Kürşat Özoran*

Necla Tülek*

Nurşen Düzgün**

Romatoid Artrit (RA) terimi, ilk olarak 1876 yılında Sir Alfred Baring Garrod tarafından kullanılmakla beraber, hastalığın tanımlanması 1800 yılında Landre Beauvals'e kadar uzanır. RA teriminin Amerikan Romatizma Cemiyeti (ARA) tarafından kabulü ise 1941 yılına kadar zaman almıştır (15).

Romatoid Artrit; kronik ve sistemik bir inflamatuvar hastalık olup, kıkırdak erozyonu, kemikte hasar ve eklemlerin fibröz ankilozuna neden olabilen kronik bir sinovit ile karakterlidir (23). Bilinmeyen bir antijenik uyarı sonrasında gelişerek eklemden harabiyet meydana getiren RA ile postinfeksiyöz olarak gelişen reaktif artrit arasındaki ana patogenetik farklılık bugün tam olarak bilinmemektedir. RA'de hastalığın kronisitesi ve eklemden erozyon gelişmesinde sitokinlerin önemli rolü olduğu düşünülmektedir (19). T-hücreleri ve diğer immün kompetan hücreler, antijen ile karşılaştıklarında, cevap olarak birçok immünolojik aktif madde üretir ve salgırlar, Bu maddelere sitokin ismi verilmektedir (22). Sitokinler; hücre gelişimini, olgunlaşmasını veya fonksiyonlarını etkileyen solubl peptidlerdir. Bu sitokinlerin bir alt gurubuna da interlökin adı verilmektedir. Bir immünopeptidin interlökin olarak isimlendirilebilmesi için şu 3 özelliğe sahip olması gerekmektedir (7) :

- 1) Lökositler tarafından üretimi uyarılabilmelidir.
- 2) İnflamatuvar cevaplar esnasında fonksiyon göstermelidir.
- 3) Primer sıralarının bilinmesi gerekir.

* A.Ü.T.F. İmmünoloji Bilim Dalı, Uzman Araştırma Görevlisi

** A.Ü.T.F. İmmünoloji Bilim Dalı, Profesörü

Geliş Tarihi : Kasım 8, 1993

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

Klasik hormonlar gibi sitokinler de çok düşük konsantrasyonlarda aktif olan birer glikoproteindir ve sinyaller yolu ile bir veya daha fazla sayıda spesifik hücre yüzey molekülüne bağlanarak etki gösterirler (22). Sitokinlerin hücre metabolizması üzerinde parakrin veya otokrin etkileri bulunmaktadır, bunlar kondrosit bölünmesini, matris sentezini ve yıkımını geriletebilir veya arttırabilirler. Tek bir sitokin diğerinin etkisini başlatabilir veya antagonize edebilir (17). Sitokinler karakteristik olarak multipl ve birbirlerinin içine geçen biyolojik aktiviteye sahiptirler ve hem kendileri hem de diğer sitokinler için reseptörlerin yapımı ve ekspresyonunu sağlarlar. Genellikle meydana gelen sitokinlerin spektrumu, immün cevabın şiddeti, süresi ve karakterini belirler (22).

RA gibi kronik inflamasyon ile karakterli bir otoimmün hastalıkta T-hücre fonksiyonlarının, örneğin sitokin salınmasının önemi halen açık değildir. Sinovyal hücre proliferasyonu meydana getiren birçok sitokin, RA'de membran hiperplazisi ve pannus oluşumundan sorumlu tutulmuştur (4). Burada RA'de hastalık patogeneğinde sorumlu tutulan başlıca sitokinler ve bunların hastalık tablosundaki önemi gözden geçirilecektir.

İNTERLÖKİN - 1 (IL - 1) :

Aralarında monosit, B-hücreler, keratinositler, mesangial hücreler ve endotelin de bulunduğu birçok hücre tipi tarafından meydana getirilebilmektedir (22). İlk olarak 1940 yılında lökositik pirojen olarak tanımlanmış olup, yaklaşık 10 000 dalton molekül ağırlığındadır. Deneysel hayvanlarına verildiğinde ateş, koloni stimulan faktörlerin (CSF) salınımında artış, nötrofili, iştahsızlık, uyku ve akut faz proteinlerinin sentezine yol açar. Daha yüksek dozlarda hipotansiyon, lökopeni ve kardiyak debi de artmaya neden olur. IL - 1'in metabolik etkileri olarak, adrenokortikotropik hormon (ACTH) salınımı, tromboksan A oluşumu, prostaglandin sentezinde artma, lipoprotein lipaz inhibisyonu, sodyum atılımında artma ve albumin sentezinde azalma sayılabilir (16).

Bugün için molekül ağırlıkları özdeş olan ancak yapıları bakımından farklılık gösteren 2 çeşit IL - 1 tanımlanmıştır : IL - 1 α ve IL - 1 β . Bunların benzer fonksiyonel etkileri olduğu görülmekle beraber, son zamanlardaki çalışmalara göre bellek T-hücreleri, IL - 1 α yı sentez ve sekrete ederken, IL - 1 β yı sentez etmemektedir (22). IL - 1'in diğer ro-

matizmal hastalıklar yanında RA'nın patogeneğinde de majör rolü olduğu düşünülmektedir. IL - 1 α ve IL - 1 β 'nin RA ile ilişkili biyolojik aktiviteleri arasında :

1) Hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunda artma ile vas-küler endotelial hücrelerin aktivasyonu

2) Bağ dokusu hücreleri ve polimorfonükleer lökositler (PML) den prostaglandin sentezinin uyarılması

3. Kondrosit ve osteoklastların uyarılması ve kemik ve kırıldak rezorpsiyonu ile proteoglikan yıkımı, proteoglikan sentezinin inhibisyonu, kollajenaz sentezi ve kemikten kalsiyum salınımı sayılabilir (8).

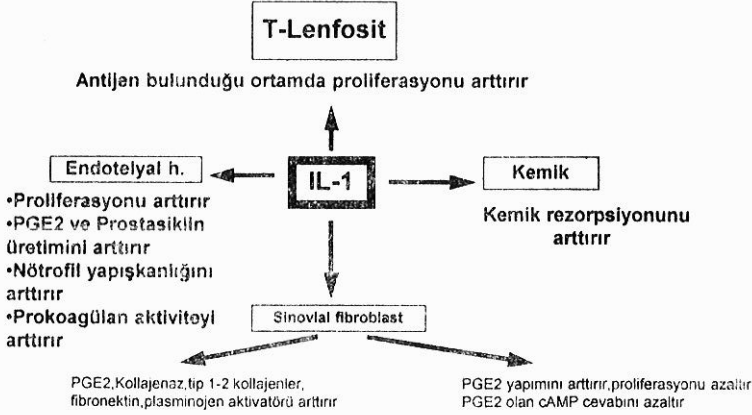
İnterlökin - 1 RA'li hastalarda hem inflamatuvar eklem sıvılarında hem de aktif hastaların periferik kanlarında yüksek seviyelerde bulunmaktadır. IL - 1, fibroblastlar, kondrositler ve sinovyal hücrelerden aralarında kollajenaz, plasminojen aktivatör ve prostoglandinlerin de bulunduğu birçok inflamatuvar faktörün salınımına neden olarak kemikte rezorpsiyona yol açmaktadır (3,8,21).

Yapılan çalışmalarda, ortalama plazma IL - 1 β düzeyi aktif RA'li hastalarda aynı yaşdaki sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine IL - 1 β ile konvansiyonel hastalık aktivite ölçümleri arasında (+) korelasyon bulunurken, kan hemoglobinin düzeyleri arasında (—) korelasyon saptanmıştır. Plazma IL - 1 α düzeyi ile herhangi bir ilişkisi saptanamamıştır. Bu bulgunun, IL - 1'in eritropoetin üzerine olan antagonistik etkisinden kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (8).

IL - 1, metalloproteinaz sentez ve sekresyonu ile matris degradasyonu yaptığı dozların 10 - 100 kat daha az miktarı ile proteoglikan ve tip 2, 9, 11 kollajenlerin sentezini azaltır. Bu bakımlardan IL - 1 β , IL - 1 α 'dan daha kuvvetlidir. IL - 1 aynı zamanda in vivo olarak kırıldak sentezini inhibe eder (17). IL - 1'in diğer sitokinleri uyarıcı özelliğinin, RA'deki kronik inflamasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (8). IL - 1'in etkileri şekil 1'de özetlenmiştir.

Bütün bunlara ilave olarak bir de IL - 1 reseptör antagonisti (IL - 1ra) bulunmaktadır, ancak bu IL - 1ra, biyolojik olarak aktiviteye sahip değildir. En az iki adet IL - 1ra bulunmaktadır. Buna göre IL - 1ra, tip - 1 reseptörler tarafından meydana getirilen etkileri anta-gonize ederken, tip - 2'nin reseptörlere etkisi bulunmamaktadır. Tip-1

Şekil 1: IL-1 ETKİLERİ



IL - 1 reseptörü, T hücreleri, fibroblast, monosit, sinovyal hücre, keratinosit, endotelial hücre ve kondrositlerde eksprese olur. Tip - 2 IL - 1 reseptörü ise B hücreleri, makrofaj ve nötrofillere eksprese olur. Bu reseptörlerin ortaya çıkması inflamasyon ve hasar esnasında meydana gelen faktörler tarafından kontrol edilmektedir (11).

Halen RA'li hastalarda IL - 1ra'nin tedavide kullanılmasına yönelik araştırmalar devam etmektedir (16).

TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR - ALFA (TNF- α) :

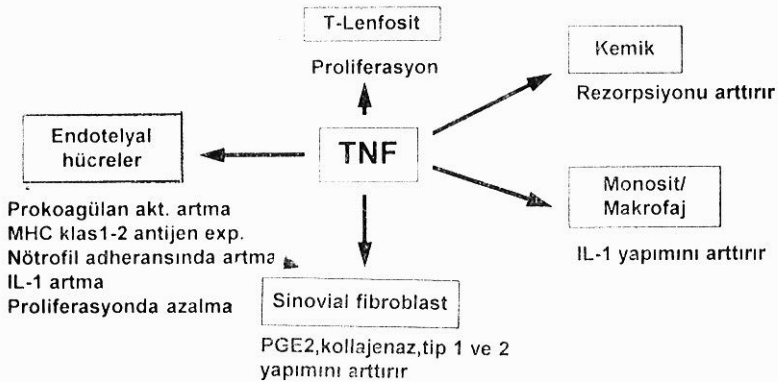
TNF- α , endotoksin ile karşılaşmış makrofajlar tarafından meydana getirilen ve salınan potent bir biyolojik madde olup kaşektin olarak da bilinir (22). TNF'nin bulunması, 1800'lerde Coley'in piyojenik bakteri ekstresi ile tedavi edilen hastalarda dramatik anti-tümör cevabın elde edildiğine dair tanımlamalar yapmasına kadar uzanmaktadır (16).

TNF- α ve IL-1, inflamatuvar eklem hastalığının patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen birçok biyolojik aktiviteyi paylaşmaktadırlar (12). IL-1 gibi TNF de in vitro olarak immün sistem üzerinde kuvvetli etkilere sahiptir. Bunlar arasında T-hücre proliferasyonunda, MHC klas 1 ve 2 ekspresyonunda artış ve diğer sitokinlerden IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 sentezinin uyarılması sayılabilir (8). RA'li eklemlerde TNF'nin aşırı yapımının, IL-1 sentezine neden olduğu öne sürülmektedir. Yapılan birçok araştırmada RA'lı hastaların sinovial sıvılarında yüksek seviyede TNF- α bulunduğu bildirilmiştir (14).

Tavşanlarda sinovyal eklem aralığına TNF- α ve IL-1 enjekte edilince, sinerjistik bir etkileşim sonrası, eklem boşluğunda lökosit infiltrasyonu ile beraber bir sinovit gelişir. Nötrofil lökosit ve monositler den oluşan bu infiltrasyonunun, IL-1 ve TNF- α etkisi ile lokal olarak kemotaktik faktörlerin uyarılması ve endotelial hücrelerde ICAM-1, ELAM-1 ve V-CAM gibi adhezyon moleküllerinin artışına bağlı olduğu öne sürülmüştür (2).

IL-1 ve TNF'den birisinin fazla miktarda yapılmasının diğerinin yapımını uyardığı, in vitro olarak gösterilmiştir. TNF'ün eklem sıvısı veya kandaki değerleri, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemektedir (8). TNF'nin RA'deki etkilerini özetleyecek olursak : (1) (Şekil 2).

Şekil 2: TNF ETKİLERİ



- 1) PGE2 ve kollajenaz yapımını arttırarak kırıkta harabiyetine neden olur.
- 2) Osteoklastları aktive ederek kemikte rezorpsiyona neden olur.
- 3) IL-1 sentezini uyarır.
- 4) HLA klas-1 ve 2 ekspresyonunu uyarır.
- 5) Adhezyon molekülü ICAM-1'i uyarır.
- 6) T ve B-hücre aktivasyonunda rol alır.

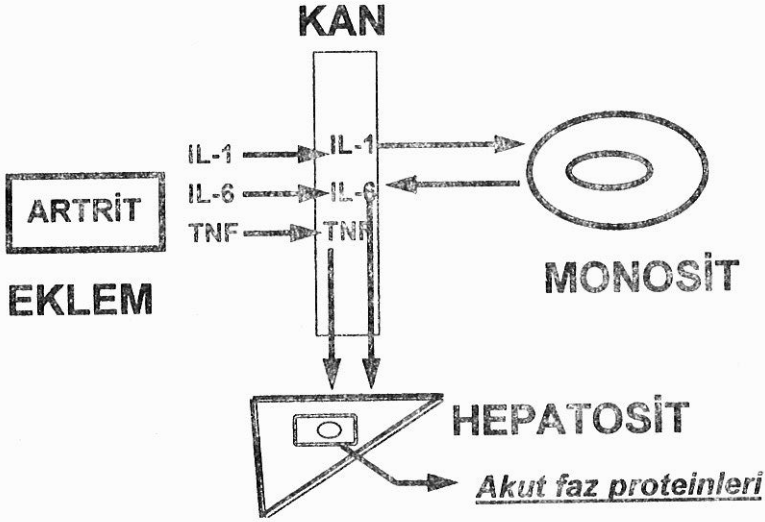
İNTERLÖKİN-6 (IL-6) :

İnsanda 26 kd molekül ağırlığında bir protein olan IL-6, aralarında monosit, fibroblast ve endotelyal hücrelerin de bulunduğu birçok hücrenin uyarılması sonucu sentez edilerek ortama salınmaktadır (9). IL-6 başlangıçta B-hücre farklılaşma faktörü olarak tanımlanmıştır çünkü aktive B-hücreleri tarafından antikor salınımını uyarır (13). Son yıllarda IL-6'nın sitotoksik T-hücreleri, megakaryositler ve diğer hemopoetik hücreler üzerinde proliferasyon ve farklılaşım sağlayıcı etkileri yanında, hepatik akut faz proteinlerinin ve plazma hücreleri tarafından immünglobulinlerin yapımının uyarımına neden olduğu bildirilmiştir (6).

IL-6, RA'li eklemlerden alınan inflamatuvar sıvılarda, serumdaki seviyelerinin 1000 katına ulaşan değerlere kadar saptanabilirken, osteoartritli hastaların eklem sıvılarında bulunmamıştır. Araştırmalarda RA'lı hastaların serum IL-6 düzeyleri ile CRP, fibrinojen ve haptoglobülin arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Buna göre IL-6'nın RA'de akut faz cevabının majör aracısı olduğu düşünülmektedir (9). Yine IL-6, taze olarak izole edilen RA'li sinovyal hücrelerden spontan olarak salınmaktadır. Bu hücrelerden elde edilen IL-6 ise kuvvetli bir şekilde immünglobülin ve akut faz protein sentezine neden olmaktadır (8). IL-1 ve TNF yalnız başlarına hepatositlerden akut faz protein sentezinde çok az role sahip iken, aktive monositler ile beraber IL-6 bulunduran ortam, akut faz protein cevabının ortaya çıkmasında kuvvetli bir uyarıcıdır (9).

Sinovyal sıvıda, monosit/makrofaj kaynaklı IL-1, TNF ve IL-6 gibi sitokinler kolaylıkla ölçülebilmektedir. Sinovial sıvıdaki sitokinlere bakarak TNF'ün, IL-1 düzeylerini arttırdığı, bunu takiben de IL-6 seviyelerinde yükselme meydana geldiği ve böylece eklemdaki akut inflamasyonun aracısı olduğu öne sürülmüştür (9). Eklemdaki inflamasyona sitokin cevabı şekil 3'de özetlenmiştir.

Şekil 3: EKLEMDEKİ İNFLAMASYONA SİTOKİN CEVABI



GAMA - İNTERFERON (IFN - γ) :

İnterferonlar (IFN) başta antiviral etkileri ile tanımlanmış olmalarına rağmen, bugün immün sistem üzerinde farklı birçok etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Kaynaklandığı hücre, yapıları ve fonksiyonları bakımından farklı interferonlar bulunmaktadır. 30'dan fazla alt gurubu bulunan alfa ve beta IFN tanımlanmıştır. Viral infeksiyonlara cevap olarak monosit ve makrofajlar tarafından yapılmaktadır. İmmün uyarıya cevap olarak meydana getirilen ve T-hücreler tarafından sentez edilen tipine gama-interferon (IFN- γ) denilmektedir. Bütün IFN'lar, verildikleri antijene karşı hücrel ve humoral immüniteyi birçok seviyede etkileyebilmektedir (22).

RA'de sinovyal dokularda çok sayıda T-hücresi olmakla beraber, IFN- γ 'ya çok az rastlandığı veya rastlanmadığı bildirilmiştir (4,10,20). Bunun nedenleri henüz tam olarak açıklanamamıştır. Çok düşük konsantrasyonlarda bile yakın hücrel çevrede biyolojik olarak etkili olmaktadır. IFN- γ , in vitro olarak romatoid sinovyal hücrelerin inflamasyon araçlarından prostoglandin-E2 ve kollajenaz sentezini inhi-

be etmektedir (4). Ancak bu inhibitör aktivite yalnızca bu hücreler IL-1 β ile uyarıldıktan sonra ortaya çıkmaktadır (8). Ayrıca IFN- γ yalnız başına MHC klas-2 ekspresyonunu başlatan en etkili sitokindir (1).

RA'lı hastalardan alınan sinovial sıvıdaki mononükleer hücrelerin spontan olarak salgıladıkları IL-8'de IFN-8 tarafından inhibe edilmektedir. IFN- γ 'nın potansiyel olarak antiinflamatuvar olabilecek bir diğer etkisi de, in vitro paradoksik olarak TNF tarafından başlatılan MHC klas-2 ekspresyonu ve RA sinovial hücreler tarafından kollajenazın sentezini antigonize edebilmesidir (5,8). Bu in vitro etkiler, RA'de IFN- γ 'nın belirgin eksikliği ile beraber değerlendirildiğinde (4), hastalığın tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda alınan sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Bütün bu araştırmalardaki ortak sonuç IFN- γ ile orta derecede bir semptomatik rahatlamanın, meydana geldiğidir. Ancak IFN- γ tedavisi ile hastalarda antinükleer antikorlar ortaya çıkmaktadır ve bir hastada da Sistemik Lupus Eritematozus geliştiği bildirilmiştir (8). Bunlardan dolayı RA'lı hastalarda bugün için tedavide IFN- γ kullanılması önerilmemektedir.

ÖZET

Romatoid Artrit'de (RA) eklemler T ve B hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreleri içeren kronik inflamasyonun görüldüğü bölgelerdir. Bu hücrelerin etkileşmesi ile sitokinler ortaya çıkar. RA'lı hastaların sinovial sıvılarında makrofajlar tarafından meydana getirilen IL-1, IL-6 ve TNF- α fazla miktarlarda saptanırken, T-hücre kökenli IFN-gama ya bulunamamış veya çok düşük seviyelerde ölçülebilmektedir. IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın birçok fonksiyonundan dolayı bu sitokinlerin RA'deki kollajenaz ve prostoglandin E2 yapımının artışından sorumlu oldukları düşünülmektedir. Sonuç olarak RA'lı hastaların eklemlerinde bulunan sitokinler hastalık olayının yaygınlaşmasında esas rolü oynamaktadır.

Anahtar kelimeler : Romatoid Artrit, Sitokinler, İnterlökin-1, İnterlökin-6, Tümör nekrozis faktör-alfa, İnterferon-gama

SUMMARY

Rheumatoid Arthritis and Cytokines

Joints in Rheumatoid Arthritis (RA) are sites for chronic inflammation involving T-cells, B-cells, macrophages and dendritic cells.

When these cells interact cytokines are likely to be produced. The macrophage derived cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF- α have usually been detected in large quantities in the synovial fluid of patients with RA whereas T-cell produced cytokines such as IFN- γ are absent or present in small quantities. IL-1, IL-6 and TNF- α have several functions which suggest that they participate in the chronic disease process of RA such as increasing production of collagenase and prostoglandin E2. As a final conclusion, cytokines in the joints of patients with RA seem sentral for the propagation of the disease process.

Key words : Rheumatoid Arthritis, Cytokines, Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor necrosis factor-alpha, Interferon-gama

KAYNAKLAR

1. Brennan FM Field M Chu CQ et al : Cytokine expression in rheumatoid arthritis. Br J Rheumatol 30 (supp) : 76-80, 1991.
2. Brennan FM Maini RN Feldman M : TNF-alfa. Br J Rheumatol 31 : 293-298, 1992.
3. Chang DC Baptiste P Schur PH : The effect of antirheumatic drugs on IL-1 activity and IL-1 and IL-1 inhibitor production by human monocytes. J Rheumatol 17 : 1148-1157, 1992.
4. Chen E Keystone C Fish EN : Restricted cytokine expression in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 36 : 901-910, 1993.
5. Chin JE Winterrowd GE Krzesicki RF et al : Role of cytokines in inflammatory synovitis. Arthritis Rheum 33 : 1776-1786, 1993.
6. Dasgupta B Corkill M Kirkham B et al : Serial estimation of IL-6 as a measure of systemic disease in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 19 : 22-25, 1992.
7. Duff GW : Arthritis and interleukins. Br J Rheumatol 27 : 2-6, 1988.
8. Duff GW : Cytokines and anticytokines. Br J Rheumatol 32 (supp) : 15-20, 1993.
9. Emery P Luqmani R : The validity of surrogate markers in rheumatic disease. Br J Rheumatol 32 (supp) : 3-8, 1993.
10. Holt I Cooper RG Denton J et al : Cytokine interrelationship and their association with disease activity. Br J Rheumatol 31 : 725-733, 1992.
11. Krane SM : Mechanisms of tissue destruction in rheumatoid arthritis. In : Arthritis and allied conditions. McCarty DJ, Koopman WJ. (Eds). Lea and Febiger pp 763-779, 1993.

12. Lombard PR Punzi L Hasler F et al : Solubl TNF receptor in human inflammatory synovial fluids. *Arthritis Rheum* 36 : 485-489, 1993.
13. Madhok R Crilly A Watson J et al : Serum IL-6 levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 52 : 232-234, 1993.
14. Manicourt DH Triki R Fukuda K et al : Levels of circulating TNF- alfa and IL-6 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 36 : 490-499, 1993.
15. McCarty DJ : Clinical picture if rheumatoid arthritis. In : *Arthritis and allied conditions*. McCarty DJ. (Eds). Lea and Febiger pp 781-809, 1993.
15. Pike MC Synderman R : Structure and function of monocytes and macrophages. In : *Arthritis and allied conditions*. McCarty DJ, Koopman WJ (Eds). Lea and Febiger pp : 347-375, 1993.
17. Poole AR : Cartilage in health and disease. In : *Arthritis and allied conditions*. Mc Carty DJ, Koopman WJ (Eds). Lea and Febiger pp : 279-333, 1993.
18. Ridderstad A Valugardi MA Möller E : Cytokines in rheumatoid arthritis. *Ann Med* 23 : 219-223, 1993.
19. Saxne T Palladino MA Heinegard D et al : Detection of tumor necrosis factor alfa but not tumor necrosis factor beta in rheumatoid arthritis synovial fluid and serum. *Arthritis Rheum* 31 : 1041-1045, 1988.
20. Sewell KL Trentham DE : Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet* 341 : 283-290, 1993.
21. Soder O Madsen K : Stimulation of chondrocyte DNA synthesis by IL-1. *Br J Rheumatol* 27 : 21-26, 1988.
22. Suzuki N Kansas G Engleman EG : Lymphocytes. In : *Arthritis and allied conditions*. McCarty DJ, Koopman WJ (Eds). Lea and Febiger pp : 377-387, 1993.
23. Tetta C Camussi G Modena V et al : Tumour necrosis factor in serum and synovial fluid of patients with active and severe rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 49 : 665-667, 1990.

PARK SAĞLIK OCAĞI BÖLGESİNDE ALKOLİZM PREVALANSI

Aysel Işık*

Meltem Çöl*

Nazlı Dalgıç**

Alkol kullanımının çok eski tarihlere dayandığı, hatta M.Ö. 2000 yılında Babil'de Hamurabi yasalarında şarap ticaretinden sözedildiği bilinmektedir. Bugün, alkol 'en fazla kullanılan psikoaktif madde olup pekçok toplumda günlük yaşamın bir parçası haline gelmiştir. Ancak tüm Dünya'da son yıllarda hızla artan alkol tüketimi ve alkolizm önemli sosyal ve medikal sorunlara neden olmaktadır.

Dünya Sağlık Örgütü, «içkinin işine engel olduğunu değilde, işinin içki içmesine engel olduğunu düşünmeye başlayan kişi»yi alkolik olarak tanımlamaktadır. Bir başka tanıma göre alkolik «alışılmışın dışında alkol içen, bunun sonucunda bedensel, ruhsal ve sosyal sağlığı bozulduğu halde alkol alma isteğini durduramayan ve tedavisi gereken hasta kişi» dir. Alkolizm; neden olduğu ağır ruhsal ve bedensel hastalıklar yanında, kişilerarası ilişkilerin bozulmasında, aile içi sorunların artmasında, yasal problemler, intihar olayları, trafik ve işkâzalarında başta gelen etkenlerden biridir. Ayrıca, meydana getirdiği hastalıklar sonucunda hospitalizasyon, işgücü ve potansiyel kayıplar nedeniyle ekonomik zarara yolaçmakta olup bu yönleri ile bir Halk Sağlığı sorunu olma özelliğine sahiptir. Batı toplumlarında alkol kullanımına bağlı ortaya çıkan sosyal sorunlar, alkolün psikiatrik ve fiziksel sonuçlarını gölgeleyecek boyutlara ulaşmıştır (9). Alkole başlama yaşı giderek düşmektedir. Bu durum gelişen sanayii ve teknoloji karşısında yaşanan streslerden kurtulmak ve rahatlamak ihtiyacından kaynaklanmaktadır. Dünya genelinde 1960 - 1980 yılları arasında alkollü içkilerin üretiminde büyük artış olmuştur. Bu artış özellikle de gelişmekte olan ülkelerde belirgindir (25). Örneğin bira üretimi Asya'da 5 kat, Afrika'da 4 kat ve Latin Amerika'da 2 kat artmıştır (24).

* A.Ü.T.F. Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi.

** S.B. Ankara İl Sağlık Müdürlüğü.

Alkolizmin yaygınlığına bakıldığında bugün ABD'de 7.1 milyonu erkek, 3.3 milyonu kadın olmak üzere toplam 10.4 milyon alkolik bulunduğu bilinmekte olup bir prevalans çalışmasında da alkolizmin genel popülasyonda % 5.93 oranında olduğu saptanmıştır (8,10).

ABD ve Kanada'da alkolün otomobil kazalarına bağlı ölümlerin yaklaşık % 50'sinde en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (23). Alkolle ilgili hastalıklar her yıl dünya nüfusunun % 5-10'unu etkilemekte ve her yıl alkolle ilişkili 2 milyon ölüm meydana gelmektedir. Bu ölümlerin % 50'si karaciğer sirozundan, % 35'i karaciğer kanserinden, % 10'u alkol bağımlılık sendromundan ve % 5'i de alkolün etkilediği trafik kazasından olmaktadır (25).

Ülkemizde ise alokol kullanımı ve alkolizm yaygınlığını ortaya koyabilecek yeterli sayıda çalışma yoktur. Bazı çalışmalarda, örneğin 1979 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışma da 18 yaş ve üstü nüfusta alkolizm oranı % 0.85 bulunmuştur (21). Tespit edilen prevalans oranlarının çok yüksek olmamasına karşın alkol tüketiminin giderek arttığı bilinmektedir. Kuşkusuz alkol tüketimi ile birlikte alkolle bağlı sorunlarda artmaktadır. Türkiye'de 1981 yılında 400 milyon litre içki tüketilmiş 1930 - 1981 yılları oranında 50 yıllık süre içinde alkolü içki tüketimi % 800-900 oranında artmıştır (7). 1992 yılında ise bu rakam 200 milyon litre daha artarak 600 milyon litre'ye ulaşmıştır (20). Bu artışta kırsal alanlardan kentlere nüfus akımı, hızlı sosyo-ekonomik değişim, geleneksel ve kültürel değerlerden kurtulma arzusu, kişilerin yeni arayışlar içinde bulunmaları etkili faktörler olarak görülmektedir. Ayrıca geniş aile tipinden çekirdek aileye dönüşüm, aile büyüğünün otoritesinden kurtulma, çalışma yaşamındaki çeşitli güçlükler gibi nedenlerde sayılabilir.

Toplumumuzda alkolizm ve yarattığı sonuçlar hakkında bilgi edinmek üzere bu çalışma planlanmış ve hizmet bölgemizde sorunun boyutları ve alkolizm prevalansını tespit etmenin yanısıra, alkol kullanımı ile ilişkili bazı faktörleri belirlemek amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 1992 yılında başlatılıp 1993 yılı sonunda bitirilmiştir. Belirtilen amaç doğrultusunda Abidinpaşa Sağlık Grup Başkanlığına bağlı Park Eğitim Sağlık Ocağı bölgesinde 15 yaş üstü nüfusta yapılmış kesitsel bir çalışmadır. Bölge 20.000 nüfuslu olup, gecekondu ve apartman kesimlerini birarada içermektedir. Bu bölgede yaşayan 15 yaş üs-

tü 7.588'i erkek, 7.660'ı kadın 15.248 kişiyi temsil edecek şekilde 11 Sağlık Evi'nden 2 Sağlık Evi küme örnekleme yöntemiyle seçilmiş, bu 2 bölgedeki 15 yaş üstü 2.300 kişiden ulaşılabilen 1.097'si erkek, 1.141'i kadın 2.238 kişi çalışma kapsamına alınmıştır.

Toplumdaki alkol kullanımını ve alkolizm durumunun sosyo-kültürel ve klinik yönlerini ele alabilmek açısından sosyal antropolog ve psikiyatristlerle birlikte çalışılmıştır. Toplum taraması kişilerin evlerinde yüzyüze görüşme yöntemiyle, anket formu uygulanarak yapılmıştır. Bu formlarda kişilerin sosyo-demografik özellikleri yanısıra alkol kullanımı ile ilgili sorular ve alkolikleri tespit amacıyla ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik analizleri yapılmış olan CAGE tarama testi yer almıştır (3). Dört sorudan oluşan CAGE testinde iki ve üzeri sayıda soruya «evet» denmiş olması alkolizm yönünden şüpheli kabul edilmiştir. Alkolizm yönünden şüpheli bulunanlar psikiyatristlerle görüşürülüp DSM-III-R'a göre alkol bağımlıları tespit edilmiştir (4). Bölgedeki alkol sorununun epidemiyolojik, klinik ve sosyal antropolojik yönlerinin birlikte değerlendirilmesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiatri ABD ve Ankara Üniversitesi Dil Tarih ve Coğrafya Fakültesi Antropoloji ABD ile beraber ayrı bir çalışma olarak gerçekleştirilmiştir.

Kişiler alkol kullanımına göre üç gruba ayrılmış; hiç alkol kullanmayan veya çok nadir kullananlar «içmeyenler» grubunda, en az ayda bir kez ve düzenli şekilde alkol kullananlar «düzenli içici» grubunda, kesin alkolik olduğu tespit edilenler ise «alkolik» grubunda ince-nerek bu üç grup bazı özellikler yönünden birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Veriler bilgisayar ile istatistiksel değerlendirilmelerde (X^2) ve (t) testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma evrenini oluşturan 2.238 kişinin bazı sosyo-demografik özellikleri şu şekildedir.

Yaş dağılımına bakıldığında 15-24 yaş grubunda 641 kişi (% 28.6), 25-34 yaş grubunda 556 kişi (% 24.8), 35-44 yaş grubunda 416 kişi (% 18.6), 45-54 yaş grubunda 249 kişi (% 11.8), 55-64 yaş grubunda 214 kişi (% 9.6), 65 yaş ve üzeri grupta ise 162 kişi (% 7.2) vardır.

Araştırma kapsamına giren 2.238 kişinin 1.097'si (% 49) erkek, 1.141'i (% 51) kadın'dır. Öğrenim düzeylerine bakıldığında kişilerin 1.156'sı (% 51.6) ilkokul ve altı, 1.082'si (% 48.4) ortaokul ve üstü de-

rece eğitilmiş olduğu görülmektedir. 1.532 kişinin (% 68.5) kişi başına yıllık geliri 9 milyon TL'nin altında iken 706'sının (% 31.5) yıllık geliri 9 milyon TL'nin üzerindedir. 2.238 kişinin 902'si (% 40.3) gecekonduya otururken 1.336'sı (% 59.7) apartmanda oturmaktadır.

Bölgede incelenen grubun alkol kullanma durumu Tablo I'de görüldüğü gibidir.

Tablo I : Bölgede Alkol Kullanma Durumu

Alkol Kullanım Durumu	n	%
Hiç İçmeyenler	1922	85.9
Düzenli İçiciler	295	13.2
Alkolikler	21	0.9
TOPLAM	2238	100.0

Buna göre bölgede 15 yaş üzeri nüfusta alkolizm oranı % 0.9 bulunmuştur.

Cinsiyete göre alkol kullanma durumu incelendiğinde düzenli içicilik ve alkolizm oranı erkeklerde kadınlara göre oldukça yüksek bulunmuştur (Bkz. Tablo II).

Tablo II : Cinsiyete Göre Alkol Kullanım Durumu

Cinsiyet	Alkol Kullanımı				Toplam	%
	Hiç İçmeyen	Düzenli İçici	Alkolik			
Erkek	n	815	260	21	1096	49
	%	74.4	23.7	1.9	100.0	
Kadın	n	1107	35	—	1142	51
	%	96.9	3.1	—	100.0	
TOPLAM	n	1922	295	21	2238	100.0
	%	85.9	13.2	0.9	100.0	

$$X^2 = 213.8 \quad p < 0.001$$

Not : İstatistiksel değerlendirmede alkolikler grubu alınmamıştır.

Alkol kullanımı ile yaş arasındaki ilişki de Tablo III'de görüldüğü gibi anlamlı bulunmuş olup, içmeyenler 15 - 24 yaş grubunda ve 45 yaştan ileri yaşlara gidildikçe artmış, buna karşın düzenli içenler ise

bu gruplarda azalmış, 25 - 44 yaş grubunda yoğunlaşmıştır. Alkoliklerin ise en fazla görüldüğü yaş grubu 35 - 44 yaş grubu olup, bunu 2. sırada 45 - 54 yaş grubu izlemiştir.

Tablo III : Yaşa Göre Alkol Kullanım Durumu

Yaş Grubu		Alkol Kullanımı			Toplam	%
		Hiç içmeyenler	Düzenli İçiciler	Alkolikler		
15—24	n	574	66	1	641	28.6
	%	89.5	10.3	0.2	100.0	
25—34	n	450	102	4	556	24.8
	%	80.9	18.3	0.7	100.0	
35—44	n	331	75	10	416	18.6
	%	79.6	18.0	2.4	100.0	
45—54	n	217	28	4	249	11.1
	%	87.1	11.2	1.6	100.0	
55—64	n	197	16	1	214	9.6
	%	92.1	7.5	0.5	100.0	
65+	n	153	8	1	162	7.2
	%	94.4	4.9	0.6	100.0	
TOPLAM	n	1922	295	21	2238	100.0
	%	85.9	13.2	0.9	100.0	

$$X^2 = 55.60 \quad p < 0.001$$

Not : İstatistiksel Değerlendirmede Alkolikler Grubu Alınmamıştır.

Ayrıca yaş ortalamaları alındığında tüm grubun yaş ortalaması 36.4 ± 16.02 , hiç içmeyenlerin yaş ortalaması 36.63 ± 16.57 , düzenli içicilerin yaş ortalaması 34.61 ± 12.14 ve alkoliklerin yaş ortalaması ise 40.76 ± 9.4 bulunmuştur. Düzenli içenlerin yaş ortalaması hiç içmeyenlerden ve özellikle de alkoliklerden düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Öğrenim düzeyi ile alkol kullanımı arasındaki ilişki incelendiğinde, düzenli içenlerin ve alkoliklerin oranı öğrenim düzeyi yükseldikçe artmakta, hiç içmeyenlerin oranı ise azalmakta olup, ilişki istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p < 0.01$). (Bkz. Tablo IV).

Alkol kullanımının sosyo - ekonomik düzey faktörlerinden biri olan konut tipi ile ilişkisi incelendiğinde ise (Tablo V) düzenli içicilik gecekonduda apartman kesimine göre daha yüksek oranda bulunmuştur ($p < 0.01$).

Tablo IV : Öğrenim Düzeyine Göre Alkol Kullanım Durumu

Öğrenim Düzeyi	Alkol Kullanımı			Toplam	%	
	Hiç İçmeyenler	Düzenli İçiciler	Alkolikler			
İlkokul ve Altı	n %	1023 88.5	127 11.0	6 0.5	1156 100.0	51.7
Ortaokul ve Üstü	n %	899 83.1	168 15.5	15 1.4	1082 100.0	48.3
TOPLAM	n %	1922 85.9	295 13.2	21 0.9	2238 100.0	100.0

$$X^2 = 13.1 \quad p < 0.01$$

Tablo V : Konut Tipine Göre Alkol Kullanım Durumu

Konut Tipi	Alkol Kullanımı			Toplam	%	
	Hiç İçmeyen	Düzenli İçici	Alkolik			
Gecekondu	n %	760 84.3	138 15.3	4 0.4	902 100.0	40.3
Apartman	n %	1162 87.0	157 11.7	17 1.3	1336 100.0	59.7
TOPLAM	n %	87 85.9	295 13.2	21 0.9	2238 100.0	100.0

$$X^2 = 9549 \quad p < 0.01$$

Gelir düzeyi yönünden incelendiğinde, (Tablo VI) alkolü düzenli olarak içenler ve alkolikler kişi başına yıllık geliri (KBYG) 9 milyon TL'nin altında olan grupta daha yüksek oranda görülmüştür. Fark istatistikî olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Medeni duruma göre alkol kullanımlarını değerlendirdiğimizde ise (Bkz. Tablo VII) düzenli içiciler ve alkolikler en çok boşanmışlarda ve 2. sırada da birden çok evlilik yapanlardadır. Alkolizmin boşanmışlarda % 3.2, birden çok evlilik yapanlarda % 1.8 oranında olduğu görülmüştür.

Alkol kullanımının ilk alkol alınan yaş ile ilişkisi incelendiğinde alkoliklerin büyük kısmının ilk içkilerini 15 - 19 yaşlarında aldığı ve ilk içkisini bu yaşta alanlarda alkolizm oranının % 3.1 olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Tablo VI : Kişibaşına Yıllık Gelire Göre Alkol Kullanım Durumu

Kişibaşına Yıllık Gelir	Alkol Kullanımı				Toplam	%
	Hiç İçmeyenler	Düzenli İçiciler	Alkolikler			
9 Milyon ↑	n	1276	236	20	1532	68.5
	%	83.3	15.4	1.3	100.0	
9 Milyon ve ↓	n	646	59	1	706	31.5
	%	91.5	8.4	0.1	100.0	
TOPLAM	n	1922	295	21	2238	100.0
	%	85.9	13.2	0.9	100.0	

$$X^2 = 28.982 \quad p < 0.001$$

Tablo VII : Medeni Duruma Göre Alkol Kullanımı

Medeni Durum	Alkol Kullanımı				Toplam	%
	Hiç İçmeyenler	Düzenli İçiciler	Alkolikler			
Evli	n	1188	196	18	1402	62.6
	%	84.7	14.0	1.3	100.0	
Bekar	n	549	83	1	633	28.3
	%	86.7	13.1	0.2	100.0	
Boşanmış	n	24	6	1	31	1.4
	%	77.4	19.4	3.2	100.0	
Dul (Eşi Ölmüş)	n	116	1	—	117	5.2
	%	99.1	0.9	—	100.0	
Birden Çok Evlilik Yapmış	n	45	9	1	55	2.5
	%	81.8	16.4	1.8	100.0	
TOPLAM	n	1922	295	21	2238	100.0
	%	85.9	13.2	0.9	100.0	

$$X^2 = 18.23 \quad p < 0.01$$

Not : İstatistik değerlendirmede alkolikler grubu alınmamıştır.

İlk alınan alkol türleri incelendiğinde tüm grupta çok az içenlerde ve düzenli içenlerde, ilk alınan alkol'de birinci sırada bira, ikinci sırada rakı, daha sonrada diğerleri gelirken, alkolik olanlarda sıra bi-

raz değişmiş ve 1. sırada rakı, 2. sırada bira geldiği görülmüştür ($p < 0.0001$). Aynı zamanda alkoliklerin büyük çoğunluğunun halen rakı kullandığı da tespit edilmiştir.

Kişinin ailesinde alkol kullanımı hikayesiyle ilişki araştırıldığında, Tablo VIII'de gösterildiği gibi ailesinde alkol kullanımı olmayanların sadece % 0.5'i alkolik, % 8.6'sı düzenli içici iken, ailesinde (baba, kardeş veya diğer bir akraba) ağır derecede alkol kullanımı olanların % 1.5'inin alkolik, % 18.5'inin düzenli içici olduğu görülmüştür. Aradaki farklar istatistiksel olarak da anlamlıdır.

Tablo VIII : Ailede Alkol Alışkanlığı Mevcudiyetine Göre Kişilerin Alkol Kullanım Durumu

Ailede Alkol Kullanılan		Alkol Kullanım Durumu				Toplam	%
		Hiç içmeyenler	Düzenli içiciler	Alkolikler			
Yok	n	1103	105	6	1214	54.2	
	%	90.9	8.6	0.5	100.0		
Var	n	819	190	15	1024	45.8	
	%	80.0	18.5	1.5	100.0		
Toplam	n	1922	295	21	2238	100.0	
	%	85.9	13.2	0.9	100.0		

$$X^2 = 54.48 \quad p < 0.001$$

Alkolizmle sigara tiryakiliği arasındaki ilişki incelendiğinde hiç alkol içmeyenlerin % 30.4'ünün, düzenli içicilerin % 73.2'sinin ve alkoliklerin de % 90.5'inin sigara tiryakisi olduğu görülmüştür ($p < 0.001$).

Tablo IX : Sigara Tiryakiliği İle Alkol Kullanımı İlişkisi

Sigara Tiryakiliği		Alkol Kullanımı			Toplam	%
		Hiç içmeyenler	Düzenli içiciler	Alkolikler		
Yok	n	1337	79	2	1418	63.4
	%	94.3	5.6	0.1	100.0	
Var	n	585	216	19	820	36.6
	%	71.3	26.3	2.3	100.0	
Toplam	n	1922	295	21	2238	100.0
	%	85.9	13.2	0.9	100.0	

$$X^2 = 228.11 \quad p < 0.0001$$

Ruh hekimine başvurma durumlarına bakıldığında; alkoliklerin hiçbirinin alkolizm veya başka bir nedenle ruh hekimine başvurmadığı görülmüştür. Tüm toplumda da psikiyatristlere herhangi bir nedenle başvuru oranlarının % 3.1 gibi oldukça düşük bir seviyede olduğu belirlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışma sonuçlarına göre bölgede alkolizm prevalansı % 0.9 bulunmuştur. Bu oran ülkemizde daha önce yapılmış çalışmalardaki sonuçlarla uyumlu görülmektedir (21). Batı ülkelerinde ise alkolizm prevalansı genelde daha yüksektir. İzlanda'da alkolizm oranı % 3, İtalya'da % 1.2 ve ABD ise % 5.93'dür (8,13).

Bizim oranlarımızın daha düşük olması sevindirici olmakla birlikte, kadınlarda alkolik bulunmadığı için oran erkeklerde % 1.9'a çıkmıştır. Ayrıca toplumumuzda kültürel baskılar gereği gizleme eğilimlerinde dikkate alınmalıdır. Bunlara ek olarak ülkemizde alkol tüketim oranlarında kaydedilen artışlarla (7), bu konuda duyarlı olmamız gerektiğini düşündürmektedir.

Alkolizm prevalansına paralel olarak, düzenli içicilerin oranında % 13.2 olup gene batı ülkelerine göre düşük bir düzey göstermektedir (2).

Cinsiyetle alkol kullanımı arasındaki ilişkide alkol kullanımı ve alkolizm erkeklerde kadınlara göre oldukça yüksek oranda bulunmuştur. Erkeklerin % 1.9'u alkolik iken, kadınlarda hiç alkolik tespit edilmemiştir. Düzenli içiciler erkeklerin % 23.7'sini oluştururken, kadınlarda bu oran % 3.1 bulunmuştur ki yaklaşık 8 kat fark vardır ($p < 0.001$). Kadınlardaki bu düşük oran üzerinde sosyo-kültürel değerlerin etkisi olduğu kanısındayız.

İsrail'de yapılan bir çalışmada müslüman kadınlar arasında alkol kullanımının son derece düşük oranlarda olduğu görülmüştür (12). Buna karşın Avustralya'da yapılan bir çalışmaya göre erkekler kadınların 4 katı oranda içki içmektedir (9). ABD'deki alkoliklerin yaklaşık % 70'i erkek, % 30'u kadındır (10). Dünya genelinde kadınlarda alkolizm daha düşük oranda görülmekte, ancak kadınlar alkolden daha çok etkilenmekte, alkolik kadınlarda hastalık ve ölüm daha çok ortaya çıkmaktadır (14). Son yıllarda yapılan araştırmalar, tüm dünya'da alkol kullanımının kadınlar arasında giderek arttığını göstermektedir (16,17).

Çeşitli yaş gruplarına göre alkol kullanımını incelendiğinde düzenli içiciler ve alkolikler 15 yaşından sonra artmakta, 45 yaş - 65 yaş arasında ise azalmaktadır. Düzenli içiciler yönünden 25-34 yaş grubu 1. sırada gelirken (% 18,3), alkolizm yönünden 35-44 yaş grubu 1. sırada yer almıştır (% 2,4). Ayrıca alkoliklerin yaş ortalaması daha yüksek olup 40.76 ± 9.4 bulunmuştur ($p < 0.05$). Batı ülkelerine bakıldığında en büyük problem genç içicilerde görülmektedir (17). Amerikan gençliği arasında da alkol kullanımı son derece yaygın olup genç yaştaki ölüm ve sakatlıklarda önemli bir etkidir (1). Bizim toplumumuzda ise, alkol kullanımı ile ilgili problemlerin batı toplumlarına göre daha az olmasına ilaveten, düzenli içicilik ve alkolizm gençlerde değil, biraz daha ileri yaşlarda yoğunlaşmaktadır.

Alkol kullanımı öğrenim düzeyi ile de ilişkili bulunmuş düzenli içicilerin ve alkoliklerin oranının öğrenim düzeyine paralel olarak arttığı tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Batı ülkeleri ile ilgili yayınlarda da yüksek sosyal statüde olanlarda içicilik ve alkolizmin daha büyük oranda görüldüğü belirtilmektedir (1,15,22).

Alkol kullanımı ve alkolizmin diğer sosyo-ekonomik düzey faktörlerinden konut tipi ve gelire ilişkisi incelendiğinde ise beklenenin aksine geliri düşük olanlarda ve gecekonduda oturanlarda daha yüksek oranda olduğu görülmüştür. Bu durum ülkemiz koşullarında söz konusu kesimlerin alkol yönünden daha riskli bir grup olduğunu düşündürmektedir.

Medeni durumla alkol kullanımının ilişkisi incelendiğinde, özellikle boşanmışlarda ve birden çok evlilik yapmış olanlarda düzenli içicilik oranı anlamlı ölçüde yüksektir ($p < 0.01$). Alkoliklerin de en yüksek olduğu grubun % 3,2 ile boşanmışlar grubu olduğu görülmüştür. Tüm dünyada boşanmalar ve aile problemleri alkoliklerde daha çok görülmektedir (18,24). Ailevi problemler alkolizmde bir etken olabileceği gibi alkolizm nedeniyle de ortaya çıkabilmektedir.

İlk alkol alınan yaş incelendiğinde alkol kullananların büyük kısmının ilk içkilerini 15-19 yaşlarında aldığı ve bunlarda alkolizm oranının en yüksek olduğu (% 3,1) tespit edilmiştir ($p < 0.001$). Diğer çalışmalara baktığımızda da ilk içkisini erken yaşta içenlerin tüm toplumlarda yaygın olduğu görülmektedir. Finlandiya'da 14 yaşındaki erkek çocukların % 13,31'inin ilk içkilerini tattıkları tespit edilmiştir (17). İngiltere'deki bir çalışmada ise 11-12 yaş grubundaki erkeklerin

% 54'ü, kızların % 42'sinin en az bir kere alkol aldığı belirlenmiştir (1). Çeşitli ülkelerde 15 yaş altı nüfusun % 1-9'unun aşırı miktarda alkol kullandığı bilinmektedir (23).

İlk içilen alkol türleri incelendiğinde; alkoliklerde birinci sırada rakı, ikinci sırada bira geldiği halde diğer gruplarda birinci sırada bira gelmektedir. Ayrıca alkoliklerin halen en yaygın olarak kullandıkları içkinde rakı olduğu tespit edilmiştir. Birçok ülkede ise bira kullanımı ile başlayan alkol alışkanlığı alkolizmin ilk adımını oluşturmaktadır (17). Ülkemizde alkollü içkilerin tüketimine baktığımızda bira kullanımının giderek arttığını ve tüm içkilerin % 70-80'ini oluşturduğunu görmekteyiz (20). Bu nedenle alkolizme geçişte bira tüketiminin de etkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak alkol konsantrasyonunun yüksekliği ve ülkemize has bir içki olması nedeniyle toplumumuzda alkoliklerin öncelikle tercih ettikleri içki türü rakı'dır.

Birinci derece akrabalarında aşırı alkol kullanımı olanlarda alkolizm daha yüksek oranda görülmüştür. Hem düzenli içicilerde hemde alkoliklerde ailede alkol kullanımı hikayesi diğerlerine göre daha yüksek orandadır ($p < 0.001$). Ailevi hikaye çeşitli yayınlarda bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (1,11,16,18). Alkoliklerin çocuklarının alkolizm açısından 4 kat daha çok risk altında oldukları belirtilmektedir (18).

Çalışmada ayrıca düzenli içicilerin ve daha da fazla olmak üzere alkoliklerin diğer bireylere kıyasla yüksek oranda sigara tiryakisi olduğu görülmüştür ($p < 0.001$). Genelde toplumlarda sigara kullanımının artışı alkol tüketimi ile paralel gitmektedir (17). Batı ülkelerinde daha olumsuz şekliyle, bu toplumlarda yaygın olan çeşitli madde bağımlılıklarında alkol kullanımına eşlik etmektedir (22). Bizim çalışmamızda madde bağımlılığı tespit edilememiştir.

Alkolik bulunan bireylerin bir ruh hekimine başvurup başvurmadığı araştırıldığında hiçbirinin başvurmadığı saptanmıştır. Halbuki ileri derecede alkol kullanımı ile psikiyatrik bozukluklar ve anti-sosyal kişilik arasında ilişki olduğu bilinmektedir (5,6,11,19). Hem bu nedenle hemde alkolizmin bizzat tedavi gerektirmesi nedeniyle hekime başvurma olayının yüksek olması gerekirken toplumumuzda bu oran düşüktür.

SONUÇ

Sonuçta bölgede % 0.9 olan alkolizm oranı erkeklerde % 1.9 bulunmuş, kadınlarda alkolik tespit edilmemiştir. Düzenli içicilik ise erkeklerde % 23.1, kadınlarda % 3.1 oranındadır. Bu haliyle oranlar çok yüksek görülmesine de, toplumumuzda giderek artan içki tüketimi de gözönüne alındığında konuya dikkat çekilmesi gerekli görülmektedir.

Alkol kullanımının yaş, öğrenim durumu, gelir gibi faktörlerle ilişkili olduğu, ailede baba, kardeş gibi yakın akrabaları aşırı içki kullananların alkolizm yönünden daha fazla risk taşıdıkları belirlenmiştir. Alkole genelde erken yaşta başlandığı, toplumda bira tüketiminin daha yaygın olmasına karşın alkoliklerin daha çok, rakı kullandıkları ve alkol kullanımının sigara tiryakiliği ile birlikte görüldüğü saptanmıştır.

ÖNERİLER :

1) Sorunun boyutlarını saptamanın yanısıra, alkolizm yönünden risk grubunu oluşturan örneğin, ailesinde alkolik olan, değişik toplumsal stress altında bulunan, ailevi, ruhsal sorunları olan ve alkole karşı direnci fazla olanların belirlenmesi ve alkoliklerin erken tanısının konarak kendisi, ailesi ve topluma vereceği zararların önlenmesi için alkol kullanımı ile ilgili toplumiçi geniş çaplı çalışmalar yapmak.

2) Alkolün zararları konusunda 1. basamaktan başlamak üzere tüm sağlık kuruluşlarında eğitime önem verilmesi ve toplum eğitiminin sağlanması için kitle iletişim araçlarından yararlanılması.

3) Alkol almayı özendirici yayın ve reklamların yapılmasının engellenmesi.

4) Trafik kazalarının azaltılması için, alkolü araç kullanımı ile ilgili yasal uygulamalara önem verilmesi.

5) Alkoliklerin tedavileri için, kurumların yeterli hale getirilmesi gerekli görülmektedir.

ÖZET

Bu çalışma Park Sağlık Ocağı Bölgesinde alkolizm prevalansı ve alkol kullanımının epidemiyolojik özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla planlanmıştır.

Bölgede küme örnekleme yöntemiyle seçilen 2 sağlık evinde 15 yaş üstündeki ulaşılabilen 2238 kişiye anket ve Cage tarama testi uygulanmış, şüpheli alkolikler psikiyatristlerce değerlendirilmiştir.

15 yaş üstü nüfusta % 0.9 olan alkolizm prevalansı erkeklerde % 1.9 bulunmuş olup, kadın alkolik tespit edilmemiştir. Düzenli içicilik ise erkeklerde % 23.1, kadınlarda % 3.1 oranındadır. Ayrıca alkol kullanımının; yaş, öğrenim düzeyi, gelir düzeyi, konut tipi, medeni durum, ailevi hikaye, ilk alkol alınan yaş, alkol türü gibi faktörlerle ilişkileri değerlendirilmiş ve toplumda sorunun çözümü için önerilerde bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler : Alkolizm, Prevalans.

SUMMARY

Prevalance of Alcoholism in Park Health Centre Region

This study has been planned to determine the alcoholism prevalence and the epidemiological features of alcohol use.

2 health houses had been chosen by cluster sampling method from the region. A questionnaire was filled and Cage screening test was applied to the 2238 persons above 15 years old who could be reached. Probable alcoholics was evaluated by psychiatrics.

Alcoholism prevalence was found to be 0.9 % in the population above 15 years of age. The prevalence was 1.9 % in men while among women no alcoholics was determined. 23.1 % of men, and 3.1 % of women was continous drinkers. The relation of alcohol use by age, educational level, income, type of residence, family history, begining age and typee of drink was also searched and recommendations were made for the solution of the problem.

Key Words : Alcoholism, Prevalence.

KAYNAKLAR

1. Aitken PP : «Alcohol Advertising in Developing Countries» British Journal of Addiction, 84, 1443-1445, 1989.
2. Anderson P Wallace P Jones H : «Alcohol Problems, Practical Guides for General Practice». Oxford University Press, 1988.
3. Arıkan Z Özdemir P Candansayar S ve ark. : SMAST ve Cage Tarama Testlerinin Alkolizm'de Tanısal Önemi Üzerine Bir Çalışma, 27. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 1991, Antalya.

4. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition Revised (1987). APA, Washington D.C.
5. Dryman A Anthony JC DePaulo JR : «Relationship Between Psychiatric Distress and Alcohol Use; Findings from the Eastern Baltimore Mental Health Survey» Acta. Psychiatr. Scand : 80 : 310-314, 1989.
6. Earleywine M Finn R Martin SC : «Personality Risk and Alcohol Consumption : A. Latent Variable Analysis» Addictive Behaviors, 15, 183-187, 1990.
7. Ege R Ömer O : «Alkol ve Trafik Kazaları» Türkiye Trafik Kazalar Yardım Vakfı, Ankara, 1986.
8. Grant BF : «Prevalance of the Proposed DSM» Alcohol Use Disorders; US in 1988, Br. J. Addict, 87 (2) : 309-16, 1992.
9. Grichting LW : «Controlling Alcohol Abuse in Australia : From Treatment to Prevention» British Journal of Addiction, 78 : 37-50, 1993.
10. Hilton EM : «How Many Alcoholios Are There in the United States?» British Journal of Addiction, 84 : 459-460, 1989.
11. Lewis E Rice J Helzer EJ : «Diagnostic Interactions, Alcoholism and Antisocial Personality» The Journal of Nervous and Mental Disease, 171 (2) : 105-112, 1983.
12. Moore M Weiss S : «Alcohol Drinking Among Moslem and Druze Adolescents in Israel in 1990» Drug and Alcohol Dependence, 28 : 189-193, 1991.
13. Muhlin LG : «Ethnic Differences in Alcohol Misuse : A Striking Reaffirmation», Journal of Studies on Alcohol, 46 (2) : 172-173, 1985.
14. Nathan E : «Failures in Prevention, Why We Can't Prevent the Devastating Effect of Alcoholism and Drug Abuse». American Psychologist, 459-467, April 1982.
15. Nilssen O : «The Tromso Study : Indentification of and a Controlled Intervention on a Population of Early-Stage Risk Drinkers» Preventive Medicine. 20 : 518-528, 1991.
16. Öztürk O ed : «Ruh Sağlığı ve Hastalıkları», içinde, Ünal M. : «Alkolizm ve Alkol Psikozları». 263-282, Ankara Teteksan, Şubat 1983.
17. Rahkonen O Ahlström S : «Trends in Drinking Habits Among Finish Youth From 1973 to 1987», British Journal of Addiction, 84 : 1075-1083, 1989.
18. Shuckit AM : «Alcoholic Men With No Alcoholic First-Degree Relatives» American Journal of Psychiatry, 140 (4) : 439-443, April 1983.
19. Spring K Rothgery MJ : «The Link Between Alcoholism and Affective Disorders» Hospital and Community Psychiatry, 35 (8) : 820-823, August 1984.
20. T.C. DİE (Türkiye İstatistik Yılığ), 1992.
21. Ünal M : «Ruh Hastalıklarının Yaygınlığı ve Sosyo-Ekonomik Olgularla İlişkisi» Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Bilim Dalı, Ankara 1979.
22. Weiss DR Mısır MS Griffin LM Micheal LJ : «A Comparison of Alcoholic and Nonalcoholic Drug Abusers» Journal of Studies on Alcohol, 49 (6) : 510-514, 1988.
23. WHO, Chronicle «Alcohol : A Growing Danger», 29 (3) : 102-105, 1975.
24. WHO, Chronicle «Alcohol Problems : A Growing Threat to Health» 36 (6) : 222-225, 1982.
25. World Development Report 1993, Investing in Health, 4, Public Health. Oxford University Press, 88-89, 1993.

KRONİK ŞİZOFRENLERDE SUBJEKTİF YAKINMALAR, DEFRESİF DUYGU DURUM VE EKSTRAPİRAMİDAL YAN ETKİLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Behçet Coşar* Selçuk Candansayar** Zehra Arıkan*** Erdal Işık****

Şizofreninin klinik tanısında gözlenebilir davranışlar esas rolü oynarken, subjektif yakınmalar ikinci planda kalmaktadır (4,12,18).

Psikolojik işlev yetersizliklerinden assosiasyon bozukluğu ve afekt düzleşmesi gibi bazıları şizofreni için karakteristik olarak kabul edilirken, konsantrasyon bozukluğu ve anhedoni gibi diğer bazı işlev yetersizlikleri başka psikiyatrik hastalıklarda da sık görülebildiğinden bunların şizofreni tanısındaki değerleri sınırlıdır. Ancak bu durumların hastanın iş yaşamı ve sosyal uyumu üzerinde güçlü etkileri olduğu bilinmektedir (4,18). Bu, «şizofrenik defekt durumu» olarak bilinen tablonun gelişmesi sırasında belirginleşen negatif semptomlarla ve/veya kişilik, entellektüel yetiler ve istekteki deteriorasyonla açıklanabilir (11). Ancak bu eksiklik (defekt) ve yokluk (defisit) durumunun veya negatif sendromun yokluğunda bile, bozuk sosyal fonksiyon kalıcı olarak izlenebilir (1,2,15). 502 hasta ile yapılan bir çalışmada belirgin pozitif vey anegatif semptom yokluğunda bile, bunların yaklaşık % 25'inin tam fonksiyonel remisyon göstermediği saptanmıştır (1) ve şizofreniye özgü olmayan bu rezidüel duruma «Pure Defect Syndrome (Saf Eksiklik Sendromu)» adı verilmiştir (11).

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği'nin (SANS) subjektif maddelerinin defisitleri saptamada yararlı olduğu, ancak daha spesifik soruların gerekli olduğu görüşü hakimdir (18). Subjektif yakınmaların şizofrenik psikopatolojinin önemli bir bileşkeni olduğunu savunan-

* Uzm. Dr.

** Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Arş. Gör.

*** Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Doç. Dr.

**** Gazi Üni. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Prof. Dr.

Geliş Tarihi : Mart 12, 1993

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

lar da vardır (11,12). Subjektif yakınmalar belirgin psikopatolojiyi ölçmekten çok şizofren hastanın kendini nasıl hissettiğini yansıtırlar ve bir anlamda hastanın tedaviye bağlı olarak kendisindeki değişimleri algılamasının da bir göstergesi olarak kabul edilebilirler (12).

Subjektif yakınmaların saptanmasının şizofrenideki bilişsel ve algısal bozuklukların ortaya çıkarılmasında (8), sosyal ve iş fonksiyonlarının ne olacağını saptanmasında (11) yararlı olabileceği görüşleri vardır. Antipsikotik uygulaması ile ilişkili olan subjektif değişikliklerin hastanın tedaviye katılımını ve yan etki profilini saptamada yararlı olabileceği de öne sürülmüştür (24).

Düşünmede zorluk, anhedoni, isteksizlik ve enerji kaybı gibi durumların depresif bozukluklarda da görüldüğü bilinmektedir (14,17). Bazı şizofrenlerde benzer tablolar izlenmesi, şizofreniyle depresyon ve depresif hastalık arasında fenomenolojik bir benzerlik olabileceğini de düşündürmüştür (18). Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) kullanılarak yapılan çalışmalarda, kronik ve tedavi görmemiş akut hastalarda subjektif yakınmaların depresif duygu durumdan bağımsız oldukları izlenirken, tedavi gören akut hastalarda bağımsız olmadığı bildirilmiştir (4,12). Manifest psikopatoloji ölçümünde belirgin azalma olsa bile, SDSS puanlarının antipsikotik tedaviye cevapla azalmadığı, ayrıca SDSS ve Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği puanları arasında korelasyon bulunmadığı, bu nedenle subjektif yakınmaların antipsikotik yan etkisine ikincil olmadığı ileri sürülmüştür (4,11).

Bu çalışmada yatarak tedavi gören 35 şizofren hasta Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition-Revised (DSM III-R) (5), Tsuang-Winokur (T/W) (23) ve Negatif-Pozitif (N/P, SANS/SAPS) (3,6,7) tanı sistemlerine göre alttıplendirilmiş ve bu alttıpler arasında subjektif yakınmalar, depresif duygu durum ve ekstrapiramidal yan etkiler yönünden farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

YÖNTEM

Bu çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniği'nde yatarak tedavi gören ve iki psikiyatr tarafından DSM III-R tanı kriter-

lerine (5) göre kronik şizofreni tanısı konulan 35 hasta alınmıştır. Hastalar seçilirken parenteral antipsikotik tedaviye gereksinim göstermeyen, madde veya ilaç bağımlılığı olmayan, depo antipsikotik tedavi veya en az 10 gündür herhangi bir ilaç tedavisi almamış olanlar seçilmiştir. Bu hastalar DSM III-R, Tsuang-Winokur (T/W) (23) ve Negatif/Pozitif (N/P) (SANS/SAPS) (3,6,7) tanı sistemlerine göre alttıplere ayrılmıştır. Hastalarda;

- 1 — Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) (12) ile subjektif yakınmalar,
- 2 — Hamilton Depresyon Değerlendirme Ölçeği (HDS) (21 soruluk) (10) ile depresif belirtiler,
- 3 — Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği (21) ile antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal yan etkiler değerlendirilmiştir.

Hastalara çalışmanın 1. günü herhangi bir tedavi başlanmadan önce yüzeysel geçerlilik ve güvenilirliği yapılmış olan SDSS, HDS ve Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği verilmiş ve daha sonra 400-600 mg/gün klorpromazin ya da eşdeğeri antipsikotik başlanmıştır. Aynı ölçekler 15. ve 30. günlerde yinelenmiştir. Antipsikotik yan etkisi yönünden hastalar her gün muayene edilmiş, bir yan etki belirlendiğinde o gün yeniden Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçek puanı kaydedilerek tedaviye biperiden eklenmesi planlanmıştır.

Hasta sayısı göz önüne alınarak demografik özelliklerle ilgili bilgiler yüzdeler (%) şeklinde gösterilmiştir. Üç tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama SDSS puanları yönünden farklılığın olup olmadığına varyans analizi (ANOVA) ile bakılmış ve farklılığın saptandığı durumlarda Sheffé Çoklu Karşılaştırma Töntemi ile farkın hangi gruplardan kaynaklandığına bakılmıştır.

BULGULAR

Tablo I'de 15 hastanın (% 42.8) paranoid, 7 hastanın (% 20) dezorganize, 6 hastanın (% 17.2) rezidüel, 7 hastanın (% 20) ayrışmamış alttıpe girdikleri görülmektedir.

Tablo II'de 18 hastanın (% 51.4) paranoid, 9 hastanın (% 25.7) hebefrenik, 8 hastanın (% 22.9) miks alttıpe girdikleri görülmektedir.

Tablo III'de 14 hastanın (% 40) pozitif, 6 hastanın (% 17.1) negatif, 15 hastanın (% 42.9) miks alttıpe girdiği görülmektedir.

Yapılan ekstrapiramidal semptom ölçümlerinde 30 günlük tedavi süresinde hastaların hiçbirinde Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği'nde 0.4 veya üzerinde puana eşdeğer bulgu saptanmamıştır.

30 günlük tedavi süresinde alttıplerin hiçbirinde Hamilton Depresyon Ölçeği'nde 17 ve üstü puan alan hasta olmamıştır (Tablo IV, V, VI).

Tablo I : Çalışmaya alınan hastaların DSM III-R alttıplerine göre dağılımı

DSM III-R	n	%
Paranoid	15	42.8
Dezorganize	7	20
Rezidüel	6	17.2
Ayrışmamış	7	20
Toplam	35	100

Tablo II : Çalışmaya alınan hastaların Tsuang/Winokur (T/W) alttıplerine dağılımı

T/W	n	%
Paranoid	18	51.4
Hebefrenik	9	25.7
Miks	8	22.9
Toplam	35	100

Tablo III : Çalışmaya alınan hastaların Negatif-Pozitif (N/P) alttiplerine göre dağılımı

N/P	n	%
Pozitif	14	40
Negatif	6	17.1
Miks	15	42.9
Toplam	35	100

Tablo IV : DSM III-R tanı sistemine göre alttiplendirilen hastaları 1., 15. ve 30. gün ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği puanları

DSM III-R	1. gün	15. gün	30. gün
Paranoid	13.66	8.66	6.80
Dezorganize	11.28	10.28	9.85
Rezidüel	11.00	8.16	4.16
Ayrıışmamış	13.28	9.57	8.00

Tablo V : Tsuang-Winokur (T/W) tanı sistemine göre alttiplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği puanları

T/W	1. gün	15. gün	30. gün
Paranoid	13.82	8.88	6.83
Hebefrenik	11.22	10.22	9.44
Miks	11.62	8.25	5.50

Tablo VI : Negatif-Pozitif (N/P) tanı sistemine göre alttiplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği puanları

N/P	1. gün	15. gün	30. gün
Pozitif	11.42	9.28	7.64
Negatif	11.16	8.33	5.00
Miks	14.00	9.20	7.66

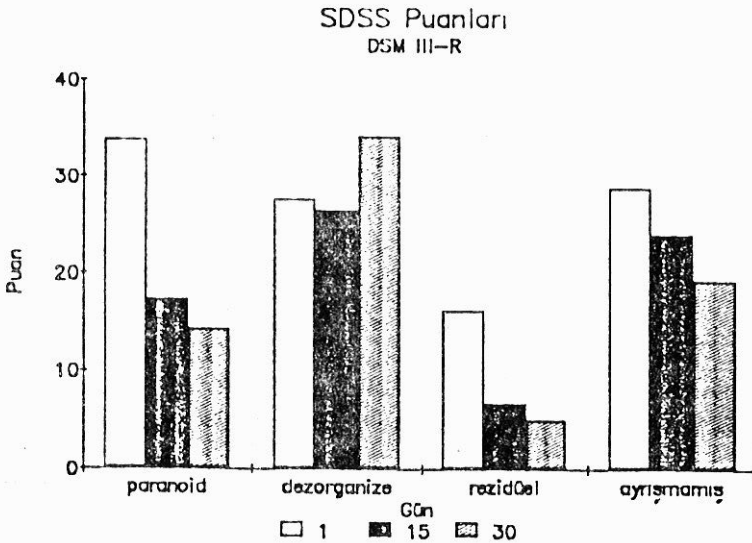
DSM III-R tanı sistemine göre alttiplendirilen hastalarda varyans analizi (ANOVA) ile 1 ay süre içinde SDSS puan değişimleri yönünden anlamlı fark saptanmıştır (F : 2.92, p : 2.515E-05, p<0.05). Sheffé

Çoklu Karşılaştırma yöntemi ile farklılığın dezorganize alttıpten kaynaklandığı saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo VII, Şekil 1).

Tsuang-Winokur (T/W) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda varyans analizi (ANOVA) ile 1 ay süre içinde SDSS puan değişimleri yönünden anlamlı fark saptanmıştır ($F : 3.30, p : 0.0231, p < 0.05$). Sheffé Çoklu Karşılaştırma Yöntemi ile farklılığın hebefrenik alttıpten kaynaklandığı saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo VIII, Şekil 2).

Tablo VII : DSM III-R tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) puanları

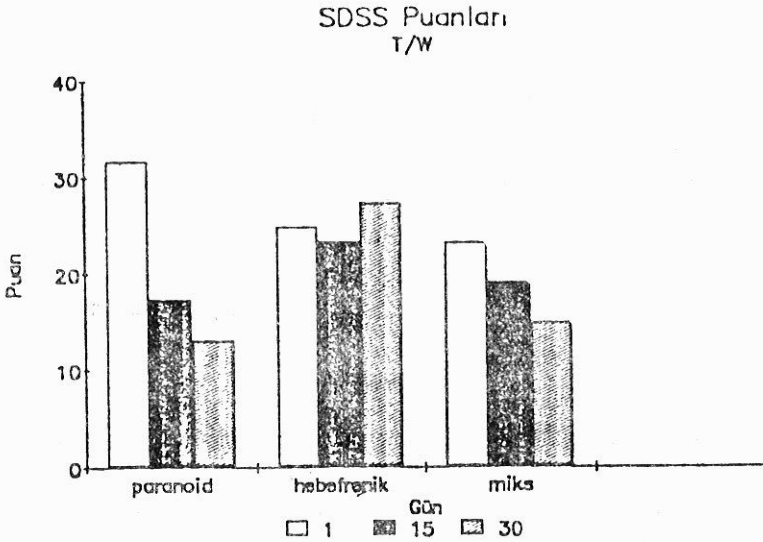
DSM III-R	1. gün	15. gün	30. gün
Paranoid	33.8	17.33	14.33
Dezorganize	27.57	26.42	34.14
Rezidüel	16.16	6.66	5.00
Ayrışmamış	25.85	24.00	19.28



Şekil 1 : DSM III-R tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) puanları

Tablo VIII : Tsuang-Winokur (T/W) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği puanları

T/V	1. gün	15. gün	30. gün
Paranoid	31.66	17.33	13.05
Hebefrenik	24.77	23.22	27.22
Miks	23.12	19.00	14.87

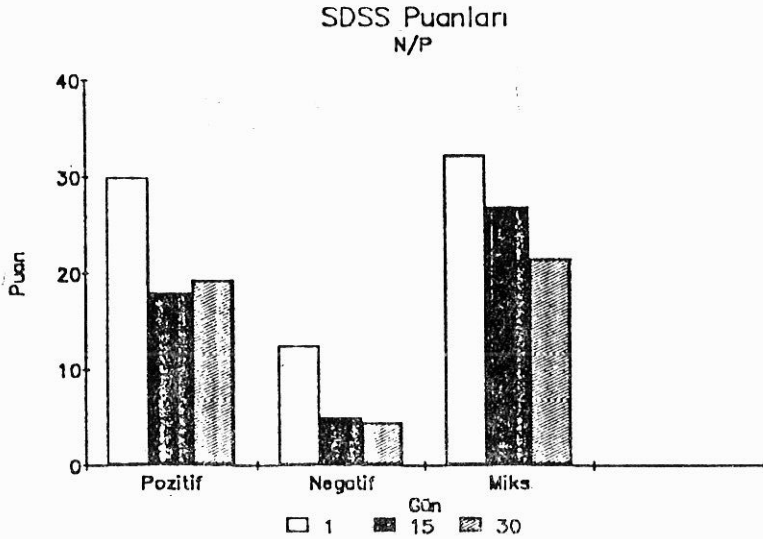


Şekil 2 : Tsuang-Winokur (T/W) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği puanları

Negatif-Pozitif (N/P) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda varyans analizi (ANOVA) ile 1 ay süre içinde SDSS puan değişimleri yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). (Tablo IX, Şekil 3).

Tablo IX : Negatif-Pozitif (N/P) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği puanları

N/P	1. gün	15. gün	30. gün
Pozitif	29.92	18.00	19.28
Negatif	12.5	5.00	4.50
Miks	32.26	28.86	21.46



Şekil 3 : Negatif-Pozitif (N/P) tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda 1., 15. ve 30. gün ortalama Subjektif Defisit Sendrom Ölçeği puanları

TARTIŞMA

DSM III-R, T/W ve N/P tanı sistemlerine göre alttıplendirilen hastaların hiçbirinde, 30 günlük tedavi boyunca Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği'nde 0.4 ve üzerinde puana eşdeğer ekstrapiramidal yan etki saptanmamıştır.

Tablo IV, V, ve VI'ya birlikte bakıldığında DSM III-R, T/W ve N/P tanı sistemine göre alttıplendirilen hastalarda, 30 günlük tedavi süresinde ortalama Hamilton Depresyon Ölçeği puanının 17 ve üstüne çıkmadığı görülmektedir. Bu da, hastalarda depresif duygudurumun saptanmadığını göstermektedir. Bu çalışmada standart doz antipsikotik verilen 35 hastada 4 haftalık süre sonrasında depresif duygudurum saptamaya yönelik bir ölçüm yapılmamış, hastalarda depresif semptom aramaya yönelik girişimler 4 hafta içinde yapılmıştır. Bulgular hastalığın başlangıç döneminde, psikopatolojinin yaygın olduğu dönemde depresif semptomların olmadığı yönündedir. Bu bulgu, depresif duygu durumunun hastalığın başlangıç döneminde ve psikotik semptomların alevlendiği dönemde görüldüğünü bildiren çalışmalara zıt düşmektedir (13,20). Ancak 4. haftadan sonra çalışmaya alınan hastalarda postpsikotik depresif duygu durumunun ortaya çıkıp çıkmadığı konusunda yorum yapılamamaktadır.

Tablo VII, VIII ve IX'a birlikte bakıldığında; 1 aylık subjektif Defisit Sendrom Ölçeği (SDSS) puanlarının değişimi açısından, alttıpler arasında, DSM III-R tanı sistemine göre dezorganize alttıpten, T/W tanı sistemine göre hebefrenik alttıpten kaynaklanan bir farklılık olduğu görülmektedir (DSM III-R, F : 2.92, p : 2.515E-05, p< 0.05; T/W, F : 3.30, p : 0.0231, p< 0.05). Bu iki alttıpe giren hastalar duygu ve düşüncelerini daha zor ifade edebilen, belirgin asosiyasyon bozukluğu gösteren hastalardır (5). Soruları sağlıklı biçimde algılayamayıp değerlendirememiş olabilecekleri düşünülebilir. Ayrıca bu iki alttıpe daha erken başlangıçlı ve daha fazla deteriorasyon gösteren alttıpler olduklarından (14,5), bu duruma bağlı olarak daha çok subjektif yakınmaları olduğu düşünülebilir.

Tablo VII, VIII, IX ve Şekil 1, 2 ve 3'te alttıplerin ortalama SDSS puanlarına bakıldığında, dezorganize ve hebefrenik alttıplerde 30. günde, diğer alttıplerde ise tedavinin başlangıç döneminde yüksek olduğunun görülmesi, subjektif yakınmaların hem prodromal dönemde hem de belirgin psikopatolojinin kontrol altına alındığı dönemde görülebileceğini düşündürmektedir ve bu konudaki literatürle uyumludur (12,11). Ayrıca, subjektif yakınmaların, şizofreninin önemli bir parçası olduğu düşüncesini de doğrular niteliktedir (18,4,12).

Dezorganize ve hebefrenik alttıplerde tedavinin 30. gününde SDSS ölçek puanının ilk günden daha yüksek bulunması (Tablo VII, VIII ve Şekil 1, 2), antipsikotik tedavi sonucunda asosiyasyon bozukluğu ve benzeri semptomlarının düzelmesi nedeniyle bu iki alttıpe giren hastaların subjektif yakınmalarını daha iyi bir şekilde dile getirdiklerini düşündürmektedir.

Hem DSM III-R hem de T/W tanı sistemine göre paranoid alttıpe giren hastalarda tedavinin 1. günü ortalama SDSS puanlarının yüksek olması (Tablo VII, VIII ve Şekil 1, 2), paranoid alttıpte yıkımın daha az olması nedeniyle subjektif yakınmalarını daha iyi bir şekilde dile getirebildiklerini düşündürmektedir.

Tablo VII ve Şekil 1'de rezidüel alttıpe giren hastalarda ortalama SDSS puanlarının diğer alttıplere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, subjektif yakınmaları rezidüel dönemin bir parçası olarak nitelendiren bazı araştırmacıları doğrulamamaktadır (4,11). Ancak rezidüel alttıpe giren hasta sayısının azlığının bu yöndeki değerlendirmeyi etkilemiş olabileceği düşünülebilir. Öte yandan rezidüel dönemdeki hastalarda ortalama SDSS puanlarının düşük olması sub-

jektif yakınmaların şizofrenide psikotik semptomların yoğun olduğu dönemlerde yaşanabileceği görüşü ile uyumlu kabul edilebilir (12).

Tablo IX ve Şekil 3'te negatif alttıpe giren hastalarda tedavinin 1. gününde ortalama SDSS puanlarının diğer günlere göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum, bu alttıpe giren hastaların kişilerarası ilişkilerinin yetersiz olması ve kendi dünyalarında yaşamaları nedeniyle yakınmalarını dile getiremediklerini düşündürmektedir.

SDSS uygulanım açısından subjektif bir ölçektir (12). Hamilton Depresyon Ölçeği (HDS) ve Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği ise objektif verilere dayanmaktadır (10,21). Yani bu ölçüklerin değerlendirilmesinde uygulayıcının gözlemi önemliyken, SDSS'nin değerlendirilmesinde hastanın ifadesi ön plandadır. 30 günlük tedavi süresi boyunca HDS puanlarının 17 ve üzerine çıkmaması, Simpson Ekstrapiramidal Yan Etki Ölçüm Ölçeği'nde 0.4 ve üzeri puan alan hastanın olmaması, subjektif yakınmaların depresif duygu durumdan ve ekstrapiramidal yan etkilerden bağımsız olduğunu düşündürmektedir ve bu konudaki yayınlarla uyumludur (4,12,24).

ÖZET

Şizofreninin klinik tanısında gözlenebilir davranışlar esas rolü oynarken, subjektif yakınmalar ikinci planda kalmaktadır. Bu yakınmalar belki de hastalığın prodromal veya erken dönemlerinde davranışsal bozukluklardan çok daha önemli rol oynamaktadır ve şizofrenik psikopatolojinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Bu yakınmaların, şizofrenideki negatif semptomlar ve depresif duygu durumuyla ayırımına yönelik çalışmalar azdır. Bu çalışmada 35 kronik şizofren hastada subjektif yakınmalar, ekstrapiramidal yan etkiler ve depresif duygu durum yönünden farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Subjektif yakınmalar, Depresif duygu durum, Ekstrapiramidal yan etkiler, Şizofreni.

SUMMARY

Comparison of Subjective Deficits, Depressive Mood and Extrapyramidal Side Effects in Chronic Schizophrenic Patients

Observable behavior plays the predominant role in the clinical assessment of schizophrenia, while only secondary emphasis is placed on subjective complaints. Subjective complaints may play a predomi-

nant role during the prodromal or early phases of the disease and they constitute an important component of schizophrenic psychopathology. Studies on whether these subjective complaints can be analysed according to the distinction between the negative symptoms and depressive mood in schizophrenia are insufficient. In this study subjective experiences, extrapyramidal side effects and depressive mood in 35 chronic schizophrenic patients are compared.

Key Words : Subjective experiences, Depressive mood, Extrapyramidal side effects, Schizophrenia.

KAYNAKLAR

1. Abrams R Taylor MN : A rating scale for emotional blunting. *Am J Psychiatry* 135 : 226-229, 1978.
2. Andreasen NC : Affective flattening and the criteria for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 136 : 944-947, 1979.
3. Andreasen NC Olsen S : Negative V. positive schizophrenia : Definition and validation. *Arch Gen Psychiatry* 38 : 789-794, 1982.
4. Bitter I J aeger J Agdeppa J et al : Subjective symptoms : Part of the negative syndrome of schizophrenia? *Psychophar Bull* 25 (2) : 180-185, 1989.
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition-Revised) DSM III-R American Psychiatric Association, Washington DC 1987.
6. Erkoç Ş Arkonaç O Ataklı C Özmen E : Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. 26. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı İzmir 1990.
7. Erkoç Ş Arkonaç O Ataklı C Özmen E : Pozitif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. 26. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi Kitabı İzmir 1990.
8. Freedman BJ : The subjective experience of perceptual and cognitive disturbance in schizophrenia : A review of autobiographical accounts. *Arch Gen Psychiatry* 30 : 333-341, 1987.
9. Gruenberg AM Kendler KS Tsuang MT : Reliability and concordance in the subtyping of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 142 : 1355-1358, 1985.
10. Hedlund JL Vieweg BW : The Hamilton Rating Scale for Depression : A comprehensive review. *Arch Gen Psychiatry* 28 : 361-366, 1973.
11. Huber G Gross G Schüttler R et al : Longitudinal studies of schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 6 : 592-605, 1980.

12. Jaeger J Bitter I Czobor P et al : The measurement of subjective experience in schizophrenia : Subjective Deficit Syndrome Scale. *Compr Psychiatry* 31 (3) : 216-226, 1990.
13. Johnson DAW : Studies of depressive symptoms in schizophrenia : The prevalence of depression and its possible causes. *Br J Psychiatry* 139 : 89-101, 1981.
14. Kaplan HI Sadock BJ : *Comprehensive Textbook of Psychiatry/V* Baltimore : Williams and Wilkins, 1989.
15. Kay SR Fiszbein S Opler LA : The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 : 261-276, 1987.
16. Kendler KS Gruenberg AM Tsuang MT : Outcome of schizophrenic subtypes defined by four diagnostic systems. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 149-154, 1984.
17. Klerman GL Kendell RE : *Schizophrenia, Affective Disorders and Dementias Psychiatry* : Chapter 52-53 ed. Guze SB, Helzer JE Lippincott Company NY 1988.
18. Liddle P Barnes T : The subjective experience of deficits in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 29 (2) : 157-164, 1988.
19. Peralta V deLeon J Cuesta MJ : Are there more than two syndromes in schizophrenia? : A critique of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry* 161 : 335-343, 1992.
20. Rot S : The seemingly ubiquitous depression following acute schizophrenic episodes. A neglected area of clinical discussion. *Am J Psychiatry* 127 : 91-98, 1970.
21. Simpson GM Angus JMS : A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psych Scand* 212 (suppl 44) : 9-11, 1970.
22. Tien A Eaton W : Psychopathologic precursors and sociodemographic risk factors for the schizophrenia syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 49 : 37-46, 1992.
23. Tsuang MT Winokur G : Criteria for subtyping schizophrenia : Clinical differentiation of hebephrenic and paranoid schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 43-47, 1974.
24. Van Putten T May PRA Marder SR et al : Subjective response to antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 38 : 187-190, 1981.

ÇAĞDAŞ GÖZ SAĞLIĞI HİZMETLERİNİN GELİŞİMİ VE ANLAMI

Aysun İdil*

Sağlık günümüzde bile birçok kişiye göre, sadece bir hastalığın olmayışı olarak tanımlanmaktadır. Halbuki sağlık, çağdaş tıp ilkele-ri göz önünde bulundurularak tanımlandığında, sadece bir hastalık veya sakatlığın olmayışı değil bedenen ruhen ve sosyal yönden tam bir iyilik halidir.

Hastalık ise doku ve hücrelerde yapısal ve fonksiyonel ve normal olmayan değişikliklerin yarattığı haldir. Bu tanım biyolojik anlamda doğrudur. Ancak hastalık sadece biyolojik bir süreç değildir. Aynı zamanda sosyal ve kültürel bir olgudur. Bir toplumda hastalık sayılan bir olgu başka bir toplum için hastalık sayılmayabilir. Örneğin ilkel toplumlarda hastalığın en önemli ölçütü, kişinin kendinden beklenen işi yapamamasıdır. Diğer bir ölçüt de hastalığın yaygınlığıdır. Örneğin bit ya da trahomun çok yaygın olduğu toplumlarda, bu durum bir hastalık olarak kabul edilmeyebilir. Toplumların kültür düzeyi yükseldikçe ve ekonomik gücü yükseldikçe, hasta sayılma eşiği düşer ve biyolojik hastalık tanımına yaklaşır (2).

İnsanoğlu, dünya yüzeyinde yaşamaya başladığından beri, hastalandığı zaman, bu işi kendisinden daha iyi bilen kişilere gereksinim duymuştur. İlkçağlarda hastalıklar doğa üstü güçlere bağlandığı için, başvurulan kişiler sihirbaz, büyücü ve şamanlar olmuştur.

Zamanla bazı otların bazı hastalıklara iyi geldiği farkedilmiş ve tedavi için bu otlardan çeşitli ilaçlar yapılmıştır. Bu 'herb medicine' nin başlangıcıdır. Sihirbazları ve otlardan ilaç yapan bu kişileri tedavi edici tıbbın ilk üyeleri olarak kabul edebiliriz. Çünkü bu kişiler, hasta-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doçenti ve Göz Hastalıkları Uzmanı
Geliş Tarihi : Aralık 29, 1993 Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

ları hastalığının iyileşeceğine inandırarak psikolojik yönden rahatlatmış ve bilimsel olmasa da otlar aracılığı ile birtakım farmakolojik maddeleri kullanmışlardır.

Bu dönemden sonra hekimlik usta-çırak ilişkisi ile kazanılan bir meslek olmuş ve sadece tedavi etmek amacını taşıyan bu kişiler, hekim, cerrah ve kehhal (göz hekimi) olarak üç gruba ayrılmışlardır.

Kehhal adını alan göz hekimleri ve yaptıkları tedavilerle ilgili ilk bilgilere Babil kayıtlarında rastlıyoruz. M.Ö. Babil kralı Hammurabi'nin ünlü kanunlarında bir göz kurtaran hekimin, zenginlerden 10, fakirlerden 5, esirlerden 2 gümüş almaya hakkı olduğu yazılıdır. Ayrıca hür bir kişinin ölümüne veya gözünün kaybına sebep olan hekimin eli kesilir, zarara uğrayan kişi esir ise hekim esiri sahibine ödemek zorunda kalırdı. Yine bu devirde, kesifleşmiş lense vitreusa itme yoluyla, kataraktın tedavi edildiği bilinmektedir. Yine M.Ö. 1550 yılına ait Mısır Papürüslerinde göz hastalıkları ve tedavisi ile ilgili çeşitli kayıtlar mevcuttur (1). Daha sonraki dönemlerde tıbbın diğer dallarında olduğu gibi oftalmolojide de bir takım yenilikler yaşanmıştır. Özellikle XVI ve XVII. yüzyıllarda, bilimsel anatomik çalışmaların başlaması ve teknik alandaki gelişmeler, oftalmolojiye katkıda bulunmuştur. Ancak bu çalışmalar genel tıpta olduğu gibi, oftalmolojide de tedavi ağırlıklıdır.

Günümüzde sağlığın çağdaş tanımından sonra, sağlık hizmetleri de çağdaş boyutlarına ulaşmıştır. Çağdaş sağlık hizmetleri genel olarak sağlığın korunması ve hastalıkların tedavisi için yapılan tüm çalışmalarını kapsar. Bu hizmetler :

1. Koruyucu hekimlik hizmetleri
2. Tedavi edici hizmetler
3. Rehabilitasyon hizmetleridir.

Bu üç hizmet çağdaş anlamda bir sağlık hizmetinin verilmesinde, bir bütün olarak sunulması gereken ve kurumlararası işbirliğini gerektiren hizmetlerdir.

Bu hizmetlerin verilmesinde, göz önünde bulundurulması gereken önemli kurallar vardır (2).

*En önemli sağlık sorunları veya hastalıklar, bir toplumda en sık görülen, en çok öldüren, en çok sakat bırakan ve en çok ekonomik kayıp ve işgücü kaybına neden olanlardır.

*Bir kişinin veya toplumun sağlık düzeyini belirleyen, kişinin hastalanmasına veya ölümüne neden olan, biyolojik ve fizik çevre faktörlerini oluşturan veya bunların etkisini koşullayan etkenler, sosyal ve ekonomik etkenlerdir.

*Bir kimsenin hasta oluşu sadece o kişinin sorunu değildir. Ailesinden başlayarak tüm toplumun sorunudur.

Bu ilke ve prensiplerden yola çıkarak, günümüzde sağlık hizmeti bahsedilen tüm hizmetleri bünyesinde bulunduran bir bütün olarak sunulmaktadır. Bu çağdaş yaklaşıma, öncelikle ihtiyacı olan, ancak bu önceliğe karşın, hizmetin gereğini benimsememiş olan gelişmekte olan ülkelerde hizmetin yaygınlaşması amacı ile kurulmuş bir çok uluslararası örgüt mevcuttur. WHO bu örgütlerin en önemlilerinden birisidir.

1948 de WHO kurulduktan sonra, oftalmoloji alanında en ilgi çeken hastalık o dönemde en çok körlüğe yol açtığı belirlenen trahomdur. Daha önce de bahsedildiği gibi, o döneme kadar göz hastalıkları tedavi edici hizmetler ön planda bulundurulurken, sadece göz yakınmaları olan kişilerin başvurduğu ve bunların zamanın olanaklarına göre tedavi edildiği hizmetler olarak algılanmaktaydı. Üstelik göz hastalıkları, tümörler dışında, direkt ölüm nedeni olmadığı için, önlenmesi gereken ivedi bir problem olarak düşünülmemişti. WHO kurulduktan sonra oftalmoloji ile ilgili ilk çalışmalar trahom üzerinde yoğunlaştı. O dönemde trahom, klinik açıdan oldukça iyi tanımlanmış ve gelişmekte olan ülkelerin hemen hepsinde ve Avrupa'nın güney kısımlarında yüksek derecede endemik olan bir hastalıktı. 1950 li yıllarda WHO, trahom konusunda saha çalışmaları ve laboratuvar araştırmaları planlayarak, trahomun kontrolü için iki uzman komite oluşturdu. 1960 lı yıllarda, gelişmekte olan ülkelere UNICEF ortaklığı ile trahoma karşı kampanyalar yapıldı. Ulusal programlar biçiminde başlatılan bu kampanyalar, antibiyotikler, özellikle tetrakislinlerle intermitten topikal tedavi, sağlık eğitimi ve trikiasis cerrahisine yönelik hizmetleri kapsıyordu. Ulusal trahom kontrol programlarının çoğu kısa sürede başarılı sonuçlar verdi. Ancak bunlar kısa sürede sonuç almayı planlayan monovalan örgütler aracılığı ile başlatıldığı için, başarının devamında hizmetin sürekliliği gerekiyordu. Bu hizmetlerin mevcut sağlık hizmetlerine entegrasyonu (bütünleştirilmesi) genelde problem yarattı.

Bu çalışmalar sırasında, körlüğün diğer sebepleri ve epidemiyolojisi ile ilgili pek çok veri elde edildi. Örneğin görme kaybına yol açan ve en az trahom kadar önemli olan başka sebeplerin olduğu anlaşıldı. Bunun sonucunda 1969 da, WHO üyeleri körlüğe sadece trahom açısından değil de global bir problem olarak bakılması gerektiğini kabul ettiler.

1972 de, körlükle ilgili verileri toplamak için, sistematik bir kayıt sistemi geliştirildi. Verilerin uluslararası düzeyde kıyaslanabilir olması için, körlük tanımının standardize edilmesi gereği ortaya çıktı. Çünkü daha önce körlükle ilgili çalışmalarda, farklı körlük tanımları kullanılmıştı. Ayrıca pek çok ülkede konu ile ilgili güvenilir veriler yoktu. Başlatılan pilot çalışmalar o dönemde dünyada 10 - 15 milyon kör insan olduğunu ve bunların pek çoğunun gelişmekte olan ülkelerde yaşadığını gösterdi. 1975 yılında WHO körlüğün temel sebeplerinin önlenmesine yönelik çalışmalar başlattı. Bu sebepler özellikle gelişmekte olan ülkelerde, trahom, katarakt, onkoserkiazis, kseroftalmi, glokom ve oküler travma idi. 7 Nisan 1976 da, Dünya Sağlık Günü «Körlüğün Önlenmesi Tedbirleri»ne vakfedildi. 1978 de «WHO Programme for the Prevention of Blindness» (Dünya Sağlık Örgütü Körlüğün Önlenmesi Programı) oluşturuldu. Bu özellikle gelişmekte olan ülkelerde, görme kaybının temel sebeplerinin kontrolü için, üye ülkeler ile kuruluş arasında teknik kooperasyonu başlatan ilk adımdı (3).

İlk çalışmalar, dünyada körlüğün durumunu ve nedenlerini analiz etmeye yönelikti. 1978 de «Task Force on Data on Blindness» (Körlük Verileri Hakkında Hükümler) farklı toplumlarda körlük prevalanslarının tahmini için yararlı bir epidemiyolojik model oluşturdu. Bu modele göre toplumların gelişmişlik düzeyine göre 3 farklı körlük durumu mevcuttur.

1. Tipik olarak gelişmekte olan ülkeler : Dünyada en az gelişmiş ülkeleri temsil eden bu grupta, temsili körlük prevalansı % 1 dir. Bu ülkelerde birinci basamak sağlık hizmetlerinin etkin olmaması nedeni ile özellikle beslenme bozukluğuna ve çevre sağlığı tedbirlerinin yetersizliğine bağlı bulaşıcı göz hastalıkları yaygındır. Endemik trahom, kseroftalmi veya onkoserkiazis odakları mevcuttur. Ayrıca genelde göz sağlığı hizmetleri, özelde katarakt cerrahisi yetersizdir.

2. Orta derecede gelişmiş ülkeler : Bunlarda temsili körlük oranı % 0,5 dir. Bu ülkelerde bulaşıcı ve beslenme bozukluğuna bağlı göz hastalıkları kontrol altına alınmıştır. Ancak yine de özelde katarakt cerrahisi olmak üzere, göz sağlığı hizmetleri yetersizdir.

3. Gelişmiş ülkeler : Temsili körlük prevalansı % 0,2 dir. Bu ülkelerde körlüğe yol açan nedenler ilk iki gruptan tamamen farklı bir model oluşturmaktadır.

WHO'nun körlüğün önlenmesi ile ilgili programının orta vadeli hedefi, 1989 dan buyana en az 60 ülkede uygulanmakta olan körlüğün önlenmesi çalışmaları konusunda ulusal programlar oluşturmak, uzun vadeli hedefi, körlük orantı % 1 den daha yüksek olmayan toplumlarda, ulusal körlük oranını % 0,5 in altına düşürmektir.

Bahsedilen ulusal programlar hazırlanırken, her ülkenin kendi koşullarını ve olanaklarını göz önünde bulundurması önerilmektedir. Böyle bir programda genel olarak dikkate alınması gereken koşullar şunlardır (4,5).

1. Ulusal bir programın planlanması ve yürütülmesi için ilk adım, ülke hakkındaki genel bilgilerin edinilmesidir. Genel bilgilerin yanısıra, ülkenin genel sağlık ve göz sağlığı durumu ve varolan kaynakları gözden geçirilmelidir. Ulusal sağlık otoriteleri, bu bilgilere dayanarak planlanan ulusal program doğrultusunda davranmalıdırlar.

2. Ulusal programın formülasyonunu içeren planlama fazı problemlerin analizini, uygulanacak politika ve önceliklerin tesbitini, hedeflerin saptanmasını, stratejinin formüle edilmesini ve genel programları (örneğin göz sağlığı hizmetlerinin integrasyonu, etkin spesifik kontrol programları, eğitim, lojistik destek, kaynakların mobilizasyonu, araştırmalar, izleme ve değerlendirme) kapsamalıdır.

3. Ulusal sağlık düzeyinin yükseltilmesini hedef alan genel yönetimin bir parçası olarak, detaylı bir programlama önerilmektedir. Detaylı programlama, programın yürütülmesi esnasında birbirini takip eden 3 ardıl fazı kapsar. Bunlar : başlangıç (initial), olgunlaşma (expansion) ve pekiştirme ve bütünleştirme (consolidation and integration) fazlarıdır. Her bir faz amaçlar, hedefler, aktiviteler, kapsam, insangücü planlaması, lojistik, araç gereç donanımı, toplum katılımı, genel sağlık sistemi ile ilişki, program bütçesi, zamanlama, izleme ve değerlendirme bölümlerini içermelidir.

4. Programın yürütülmesinin izlenmesi, bu ardıl fazların başından sonuna kadar devam etmesi gereken bir olgudur. Ancak bu şekilde planlamaya uygun ve düzenli bir yürütme sağlanabilir.

5. Körlüğün önlenmesi programının, birinci basamak sağlık hizmeti temelinde, genel sağlık sistemine tam integrasyonu esas amaçtır. Bu integrasyonla oluşturulacak primer göz sağlığı hizmetleri, birinci basamak sağlık hizmetinin bir parçası olarak, göz hastalıklarının önlenmesi ve tedavisine yönelik basit klinik aktiviteleri içerir. Örneğin kişisel ve/veya çevresel hijyenin ve beslenme alışkanlıklarının düzeltilmesi ve bu konuda topluma verilecek sağlık eğitimi, birinci basamakta görev alan sağlık personeli için mezuniyet öncesi ve mezuniyet sonrası dönemde ülke koşullarına uygun olarak planlanmış eğitim programları ile, önlenabilir körlüklerin ortadan kaldırılabileceği bilinmektedir.

Sonuç olarak, «Prevention of Blindness programının amacı, körlüğün yaygın olduğu gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere, tüm dünyada önlenabilir körlüklerin temel sebeplerinin kontrol altına alınması ve günümüze kadar tedavi edici hizmetlerle sınırlanmış olan göz sağlığı hizmetlerini çağdaş boyutlarına ulaştırarak, temel göz sağlığı hizmetlerini birinci basamak sağlık hizmetlerine integre etmektir. Böylece, uygun koruyucu önlemlerle körlüğe yol açan bazı hastalıkların ortaya çıkması önlenebilecek ve birinci basamaktaki etkin ve bilimsel süzme işlevi ile, ikinci basamaktaki zaman ve kaynak israfı da en aza indirilebilecektir.

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (WHO)nün, körlüğün önlenmesi ile ilgili programı (Programme for the Prevention of Blindness), özellikle gelişmekte olan ülkelere yığılmış olan önlenabilir körlükleri azaltmayı amaçlamaktadır. Bu spesifik olarak körlüğe neden olan hastalıkların kontrolünü ve göz sağlığı hizmetlerinin, birinci basamak sağlık hizmeti çatısında, genel sağlık hizmetlerine integrasyonunu kapsamaktadır.

Anahtar kelimeler : Çağdaş göz sağlığı hizmetleri, körlüğün önlenmesi programı, birinci basamak sağlık hizmeti.

SUMMARY

Meaning and Development of Contemporary Eye Health Care

The WHO programme for the Prevention of Blindness aims to reduce the avoidable blindness especially in developing countries. This includes both the control of specific blinding disease and the integration of eye care into the general health services, within a framework of primary health care.

Key Words : Contemporary Eye Health Care, Programme for the Prevention of Blindness, Primary Health Care Services.

KAYNAKLAR

1. Fişek NH : Halk Sağlığı Giriş, Hacettepe Üniversite-Dünya Sağlık Örgütü, Hizmet Araştırma ve Araştırmacı Yetiştirme Merkezi Yayını, No : 2, Çağ Matbaası, 1983.
2. Fırat T : Oftalmoloji Tarihi, Göz ve Hastalıkları, Birinci Cilt, 3-7, Emel Matbaacılık, 1980.
3. Thylefors B : Primary Eye Care and the Design of the WHO Programme for the Prevention of Blindness, International Ophthalmology Clinics, 30, 12-15, 1990.
4. Thylefors B : The World Health Organization Programme for the Prevention Of Blindness, International Ophthalmology, 14 : 211-219, 1990.
5. Formulations and Management of National Programmes for the Prevention of Blindness, WHO/PBL, 90 : 18, 1990.

PANKREAS LANGERHANS ADACIK HÜCRELERİ AKTARIMI

İ. Haluk Gökçora*

Genetik ve otoimmün nitelikli «diabetes mellitus tip I» in sağlığınındaki tüm gelişmelere karşın tıp çoğu olguda başarısız kalmaktadır. Milyonlarca hastada; hiperglisemi ve enzimatik olmayan glikozilasyonla beden dokularına zarar veren proteinlerin belirlenmesi ve de mikroanjyopatili sekonder diyabetik komplikasyonların gerçekleşmesi önlenememektedir. Değişik bir ifade ile, çocukluk çağıının en önemli kronik hastalıklarından biri sayılan ve erişkinlerde en önemli böbrek yetmezliği ve körlük, kalb durması, ekstremitte amputasyonu ve impotans nedeni olan juvenil diyabet; ayrıca atherosklerozun hızla ilerlemesine, anormal lipid metabolizmasına ve diğer kardiyovasküler bozulalara yol açmaktadır (2,6,8,9,12).

Sürekli insulin kullanmak «biofeed-back» mekanizmalarından yoksun, sıkıntılı ve kötü bir yaşam tarzına neden olmaktadır. Pankreas Langerhans adacıkları beta hücreleri aktarımından amaç, kişide normal glisemiye oluşturmak, sekonder komplikasyonlardan korumak veya geciktirmek için yeterli ve otokontrollü bir insulin kaynağına sahip etmektir. Bir yandan kandaki glukoz düzeyini ölçerken kapalı devre halinde kana insulin pompalayabilen yapay cihazlar veya adacık hücre nakilleriyle henüz başarıya ulaşılmaya çalışılmaktadır (8,12).

Damar yapısıyla birlikte solid pankreas'ın segmenter veya tüm organ halinde aktarımı genelde böbrek aktarımıyla birlikte yapılmakta ve ancak önemli ekzokrin, damarsal, yangısal, metabolik ve immünolojik komplikasyonlara yol açmaktadır (9,10,13,14).

İlerleyici ve zararlı komplikasyonların hangi diyabetiklerde ortaya çıkacağıının bilinmesi ve organ aktarımıyla birlikte gelecek cerrahi ve tıbbi risklerle, yaşam boyu sürecek immünosupresyonlu bir

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

Geliş Tarihi : Mart 8, 1994

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

hastada sağlayacağı yararlar arasındaki dengenin belirlenmesi, pankreas solid organ veya Langerhans adacıklı transplantasyonuna karar vermede önemlidir.

Diyabetin düzeltilmesi için tüm pankreas dokusu yerine sadece Langerhans adacıkları beta hücre işlevine gereksinim vardır. Bedenin çeşitli koşullardaki insulin gereksiniminin uygun olacağı şekilde yerine getirilmesinde ya büyük bir cerrahi girişimle damarsal ve ekzokrin anastomoz ile solid pankreas dokusunun ya da Langerhans adacıkları suspansiyonunun bu durumda olan şahsa aktarımı doğal biyolojik otokontrolü getirmektedir. Ancak, solid organ transplantasyonunda kaçınılmaz olan derin ve uzun anestezi süresi, damar anastomozları ve ekzokrin salgının bir şekilde engellenmesi veya drenajının sağlanması ve tüm bunlara bağlı gelişebilecek komplikasyonlardan korunma yönünden; Langerhans adacıkları hücre aktarımı yapmanın çok daha basit ve etkin olması beklentisine yol açmıştır. Pankreas transplantasyonu sonrası glisemi normale ulaştığında ekzojen insulin verilmesinin kesilebilmesi başarıyı gösterir.

İntravenöz glukoz tolerans testinde olguların ancak yarısının normal olmasını, çoğu araştırmacı, birlikte kullanılan immüno-supresif steroid ve cyclosporine (CsA) veya FK506 gibi ilaçlara bağlamaktadır. Pankreas Langerhans adacık hücreleri aktarımı; kalb ve karaciğer gibi alternatifi olmayan hayat kurtarıcı bir girişim olmayıp daha kaliteli bir yaşam ve diyabetin sekonder komplikasyonlarının önlenmesinde etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir (3,11,14).

Langerhans Adacık Hücre Aktarımı Endikasyonları (12)

1. Son evre nefropati (40 ml/dakika altında kreatinin klirensi; birlikte böbrek aktarımını da gerektirir)
2. Beklenen diyabetik nefropati (proteinüri) : Preüremik diyabet.
3. Önemli diyabet sağaltım sorunları
 - 3.1. Hiperlabil diyabet
 - 3.2. Hipogliseminin farkında olmamak
 - 3.3. Hipoglisemiye karşı endokrin yanıtta bozukluk
 - 3.4. Derialtına verilen insulin'e direnç veya duyarsızlık
4. Total pankreatektomi sonrası endokrin ve ekzokrin yetmezlik

Diyabeti yeni keşfedilmiş erken olgular özellikle pankreas Langerhans adacık hücresi transplantasyonu için endikasyon oluştururlar. Alıcı şahsın ameliyat, immüno-supresyon ve oluşabilecek komplikas-

yonlar yönünden bilinçlendirilmiş olması ve bu yönde psikolojik olarak uyumluluğu şarttır. Diyabeti yüzünden gelişebilecek komplikasyonların önüne geçileceği ve yaşam kalitesinin çok daha iyi olacağı yönünde bilgilendirilmelidir (8,10,13).

Kontrendikasyonlar (12)

1. Malignite
2. Psikoz
3. Aktif enfeksiyon
4. Önemli diyabet komplikasyonları
5. Aktif ilaç bağımlılığı

Pankreas Transplantasyonu Öncesi Alıcı Hastanın Değerlendirilmesi

Alıcı seçiminde; ABO kan grubu uyumu, sensitizasyon derecesi, HLA antijen uyumu, alıcı listesinde bekleme süresi, tıbbi ivedilik ve negatif T-lenfositotoksik kros-meç gibi koşullar rol oynar (3,13).

Verici Seçimi ve Değerlendirilmesi

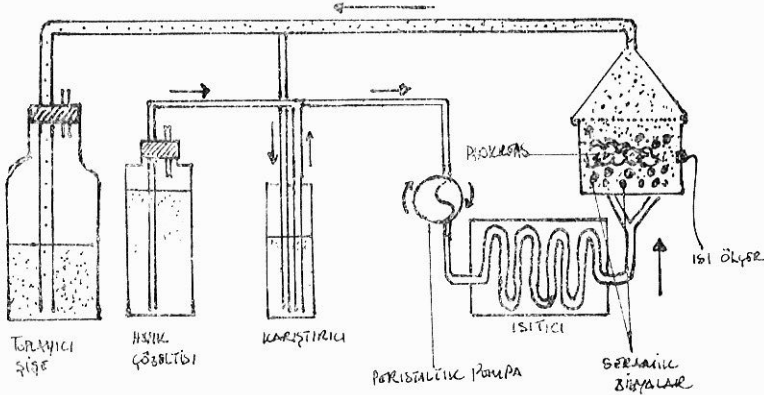
Diyabeti, akut, kronik veya travmatik pankreatit'i, malignite ve septik bulguları olmayan, alkolizmi veya ilaç bağımlılığı, HIV virusu bulunmayan her şahıs ise donör kabul edilebilir. Ancak en büyük sınırlama; donör olarak uygun olacak; «beyin ölümü gerçekleşmiş» hastaların bulunmasındaki zorluktur.

ABO kan grupları uyumu yanısıra HLA uyumluluğu dikkate alındığında rejeksiyon daha az oranda olmaktadır. Pankreas endokrin işlevinin kan şekeri düzeyleri dışında hızla saptama yöntemlerinden biri de hemoglobin A₂ (glycosated hemoglobin) varlığının araştırılmasıdır. Pankreasın aktarıma uygun olduğunu en iyi değerlendirme verici ameliyatı sırasında pankreas dokusunun sarımsı, yumuşak ve homojen yapısının görülmesiyle olanaklıdır. Skleroz, önemli renk değişikliği veya kalsifikasyon söz konusuysa kullanılmamalıdır (1,6,13).

Langerhans Adacık Hücreleri Suspansiyonu Hazırlama Yöntemi ve Organ Saklama

Solid pankreas dokusunun ancak % 2'sinden azını oluşturan Langerhans adacıkları'nın izolasyonunda beden ısısına ulaştırılarak ultrases dalgalarıyla hareketlendirilen seramik bilyaların etkisiyle pankreas dokusundan mekanik olarak doku parçaları ve hücre gruplarını

koparmak, kollagenaz enzimatik sindirimi, filtrasyon ve yoğunluğa göre ayırmaları bir adacık hücre suspansiyonu elde etme yöntemi uygulanmaktadır. Bu suspansiyon ya serbest bir suspansiyon halinde genelde portal ven içine enjekte edilmekte veya immün-engel sağlayan zarlar aracılığıyla damar devamlılığında veya doku içlerine yerleştirilmektedir (8,10,12).

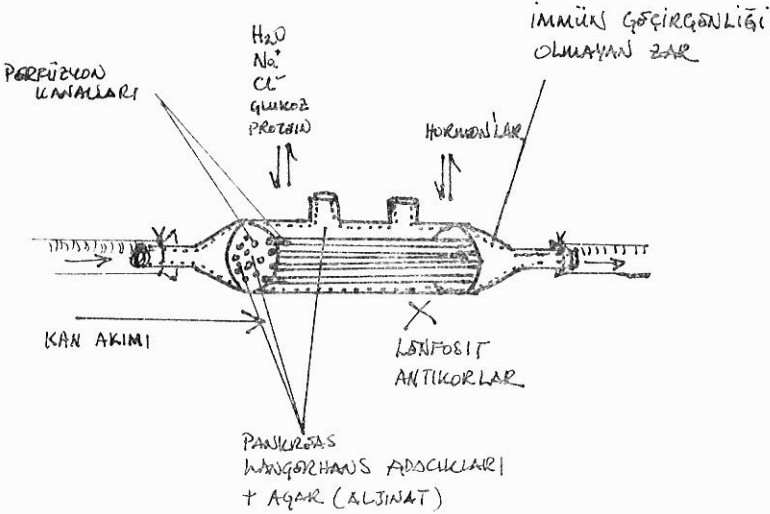


Şekil 1 : Solid pankreas dokusundan mekanik parçalama, enzim sindirimi ve yoğunluğa göre ayırımı ile Langerhans adacık hücre greftlerinin laboratuvar koşullarında elde edilmesi

Langerhans Adacık Hücrelerinin Aktarım için Bağışıklık Hücre ve Antikorların Ulaşamayacağı İnfüzyon veya Perfüzyon Odacıklarına Yerleştirilmesi :

«Yapak Biyolojik Pankreas»

«Yapay Biyoloji Pankreas» veya pankreas adacıkları'nın «immünoizolasyon» sağlayan membranlarla alıcıya aktarımı gerçekleştirilmiştir. Langerhans adacık hücreleri 0.1 - 0.8 mikron (genellikle 4.8 mikron) çapında delikleri bulunan yarıgeçirgen zarlar içine yerleştirilerek «milipor diffüzyon odacığı» halinde periton ve/veya omentum içine konarak veya damar dizgesinde arteriovenöz şant arasına yerleştirilerek antijenik özelliklerinin çevrede uyarı yapması engellenir ve konakçı hücrelerinin hücumundan korunur. Langerhans adacık hücrelerinin kapsül veya odacık içinde yer aldıkları agar veya aljinat gibi hidrojel ortamı bu hücrelerin yaşamasını ve endokrin işlevlerinin sürekliliğini sağlayan beslenmeyi sürdürecektir ve bağışıklık hücreleri bu yapının dışında tutmasını başarabilecek minyatür delikli zarın ancak 50000 - 80000 Dalton moleküler ağırlığındaki maddelerin geçmesi-



Şekil 2 : Pankreas Langerhans adacık hücrelerinin yer aldığı melez yapay-pankreas.

ne olanak sağlamasıyla gerçekleşmiştir. Diğer yandan, yapay biyolojik pankreas; daha henüz deneysel fazda kabul edilmekte; yarı-geçirgen yapay zarın konakçıda oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozisin engellenememesi yüzünden yaygın klinik uygulamaya geçilememiştir. Köpeklerde yapılmış deneylerde halen 3 yılı geçkin bir sürece doku içinde bütünlüğünü kaybetmemiş ve endokrin görevine sürdüren odacıkların varlığı geleceğe yönelik büyük ümitler vermektedir. Hatta, immün dizgeden etkilenmeyecek böyle bir odacığın kseno-transplantasyonlar yönünden de çok önemli bir ilerleme olduğu öne sürülmektedir (8).

Yapak pankreas Langerhans adacık aktarımlarında perfüzyon ve difüzyon'la beslenmeyi ve salgılamayı başarabilen iki ayrı tip odacık grubu vardır :

Perfüzyon tipli odacıklar arteriovenöz bir şantın bütünlüğüne katılarak yarıgeçirgen zarların dışında kalan Langerhans adacık hücreleriyle görevlerini sürdürürler. Difüzyon tipli odacıklar ise damar veya periton-içi ya da deri-altı yörelere yerleştirilmiş yarı-geçirgen zarla kaplı ve Langerhans adacık hücrelerini içinde hapsetmiş tüp biçiminde yapılardır (8,10,13).

Pankreas Langerhans Adacık Hücre Aktarım Yöntemi

Genelde alıcının hasta pankreas ve/veya böbreği çıkartılmamaktadır. Immünosupresiv ve antibiyotikler (ve özellikle antifungal, antiviral ajanlar) ameliyat sırasında ve sonrasında da verilir. Kemik iliği hücreleri gibi pankreas adacık hücreleri ve fetal pankreas dokusunun; hepatositler, myoblastlar ve nöroendokrin hücrelerin transplantasyonda yeni bir kavram olan hücresel aktarım anlamında kullanılmaları giderek yandaş bulmaktadır. Pankreas Langerhans adacık hücreleri antijenitelerinin solid organa oranla daha az olduğu ileri sürülmüşse de bu doğru değildir (2,5,8,12,13,14).

Endokrin görevinin yerine getirilmesi için aktarılan adacık hücrelerinden en az 300000'inin alıcıda yaşaması gerekir.

Adacık hücrelerinin enjekte edileceği dokuların damardan zengin olması, kolay ulaşılabilinmesi (implantasyon ve biopsi için), implantın gelişmesi için yeterli hacim içermesi, tercihan portal venöz sisteme kolayca ulaşması gibi özellikleri kapsamalıdır. Dalak kapsül altı yöresine ve portal ven içine şırınga ile verilmeleri en sık kullanılan enjeksiyon yöntemleridir (2,8,10).

Pankreas Transplantasyonu Sonrası İzleme

1. Preoperativ başlanan antibiyotik profilaksisi ameliyat sonrası 2 - 5 gün daha devam edilir.
2. Yapay biyolojik pankreas'ın perfüzyon odacığı tipi uygulamalarında salisilik asit kullanılarak antitrombotik sağıtım sağlanır. Doppler cihazı ile trombotik bir komplikasyondan uzak olduğu en az haftada bir yapılan sıklıktaki yoklamalarla izlenir.
3. Immünosupresyonda; dörtlü tedavi yani CsA veya FK506, azotioiprine, prednisone ve başlangıçta antitimosit globulin (ATG) (veya antilenfosit globulin : ALG) kullanılır. Akut rejeksiyon dönemleri «methhylprednisolone» ve OKT3 ile kontrol altına alınmaya çalışılır.
4. Rejeksiyonun monitorizasyonunda kan şekeri, HbA_{1c}, serum C-peptid düzeyi greftin insulin oluşturduğunu belgeler.
5. Hasta taburcu edildikten sonra, önce haftada iki kez sonra uzayan aralıklarla poliklinik izlenmesine alınır. Açlık ve postprandial kan şekeri, C-peptid, HbA_{1c} düzeyleri değerlendirilir.

Her 3 - 6 ayda bir intravenöz ve oral glukoz tolerans testleri, retinopati, ve nöropati değerlendirilmeleri yapılır.

Preüremik hastalarda düzenli aralıklarla serum kreatinin'i, azotemi ve kreatinin klirensi ölçülür (11,12,13,14).

Komplikasyonlar

1. Metabolik; Hastalar daha önce diyetlerinde yapılan kısıtlamalardan alıştıkları için bol sıvı içmekten korkarlar. Önemli böbrek fonksiyon bozukluğu ve aşırı konstipasyonla sonuçlanabilir. Tuz içeren ve bikarbonat katılmış sıvıların alımı sağaltımda yarar sağlar.

2. Yarı-geçirgen zarın yırtılması; ile karşılaşılırsa implantın değiştirilmesi gerekir.

3. Perfüzyon tipli odacıklarda tromboz meydana gelmesi; yine implant yeniden yerleştirilmesiyle düzeltilebilir.

4. Rejeksiyon; en iyi yaklaşım atılımının meydana gelmesini önlemektir. Kan şekeri düzeyi kontrolünün giderek bozulması (ancak işlev gören hücrelerin %90'ı zarar gördüğünde) geç bir belirtidir. Serumda C-peptid'in azalması endokrin işlevi göstermede duyarlıdır. Langerhans adacık hücrelerine karşı antikorların varlığı araştırılabilir. Ancak tüm bu kriterlere karşın yapay biyolojik pankreas örneğinde hücre morfolojisi izlenmeden atılımın saptanmasında büyük güçlükler vardır.

Monoklonal (OKT3) veya poliklonal (ATGAM veya MALG) antikorlar ve steroid boluslarıyla; FK506 veya CsA dozlarının yükseltilmesiyle rejeksiyon engellenmeye çalışılır. Bu arada ilaçların kan düzeyleri, çevreel kandaki lökosit ve trombosit sayımlarıyla doz ve etkiler ayarlanmaya çalışılır. Steroidlerin periferik insülin direncini artırmaları, antikorların ve azathioprine'in lökopeni, trombositopeni, kemik iliği depresyonu, başta viral ve mantar olmak üzere enfeksiyonlara yakınlık, Epstein-Barr virusu ile ilişkin lenfomaların veya Kaposi sarkomlarının ortaya çıkması gibi kötü yan tesirlerinden de korunmak gereklidir (1,2,6,7,9,13).

Sonuçlar

Değişik köpek, sığır, domuz ve sığır deneylerinde odacık içinde bulunan Langerhans adacık hücrelerinde % 50 - 70 oranında transplantasyondan bir yıl sonra yaşama şansı bulunduğu görülmüş, an-

cak sıklıkla hiperglisemik periyodlar sırasında yorulduğu yorumlanan beta hücrelerinin bazal membranlarında amiloid maddesi depolanmasına rastlanmıştır. Yine yerleştirilmiş implant zarlarının % 70 - 80'inde yırtılma ile karşılaşmıştır. Diğer yandan, insanlarda adacık hücresi ototransplantasyonları kronik pankreatit veya kötümçül urlar nedeniyle total pankreatektomi yapılanlarda uygulandığında diyabetlilere (otoimmün antikorların varlığı nedeniyle) oranla daha iyi yaşam süresi sağlandığı vurgulanmalıdır. Yüksek doz CsA ve steroidler adacık hücreleri üzerinde zararlı etki gösterirler (sit. 8,12,13,14,15).

Pankreas Transplantasyonunun Geleceği

Son evre böbrek yetmezliği ve diabet mellitus tip I nedeniyle pankreas Langerhans adacık hücreleri aktarımı henüz seçkin sağültim yöntemi olarak kabul görememiştir. Buna karşılık solid organ olarak pankreas-böbrek nakli yapılan merkezlerde bir yıllık hasta ve pankreas grefti yaşama oranları ortalama % 90 ve % 70 olarak bildirilmektedir. Beş yıllık rakamlar ise % 70 ve % 30 olarak rapor edilmiştir (13).

Diyabet komplikasyonlarını engelleme veya erken tanı koyarak geri döndürme konusunda pankreas transplantının etkinliği için henüz yeterince uzun süre geçmemiştir. Tek başına pankreas transplantasyon endikasyonları diyabet komplikasyonlarının çok erken evrede yakalanıldığı, hiperlabil ve insulin enjeksiyonları nedeniyle yaşam tarzının çok sıkıntılı olduğu olgularla şimdilik sınırlanmıştır. Ancak diyabetin bu derece yaygınlığı dikkate alınırsa, belki de gelecekte en çok yapılacak organ aktarımı pankreas transplantasyonları olacaktır. Langerhans adacık hücreleri rejeksiyonunun donörü özgün toleransın sağlanmasıyla gelecekte önemini yitireceğine inanılmaktadır. Diğer yandan bir alıcı için en az 2-4 verici insandan sağlanılabilecek pankreas dokusu bulabilmek oldukça güçtür. Gelecekte in vitro hücre ve doku kültürleri, kriyoprezervasyon, sitometri ve monoklonal antikorlar aracılığıyla olan adacık hücreleri saflaştırılması, insan kökenli adacık hücrelerinde melezlenme sağlanması gibi atılımlar bu konuya bir çözüm getirecektir. Ayrıca, kronik immünosupresyona gerek bırakmayan yarıgeçirgen zarlı melez yapay pankreas adacık hücrelerinin başka hayvan türlerinden de sağlanabileceği kavramı dar kapsamlı olan insan kaynağının en önemli sınırlamasını da ortadan kaldıracaktır.

1993 yılına kadar, genelde göbekte v. umbilicalis aracılığıyla v. porta içine enjeksiyon biçiminde 159 klinik pankreas adacık hücre transplantasyonu yapılmıştır. Ancak bu gruptan % 50 hasta ekzojen insulin bağımlılığından kurtulabilmiştir (2,8,13,14).

İmmünolojik ve teknik yönden pek çok kolaylıkları olan fötüs pankreas dokusunun böbrek kapsülü altına aktarımı konusu ise farelerde deneysel fazda başarılı olmuş ancak insanlarda başarı sağlanamamıştır (14).

Gelecekte daha iyi immünosupresyon veya donöre karşı tolerans stratejilerinin oluşturulması, rejeksiyon gibi komplikasyonların daha erken tanınmasına yönelik teknolojinin geliştirilmesi zaten elde edilmiş olan iyi sonuçları daha da mükemmele yaklaştıracaktır. Adacık hücre veya fötal pankreas transplantasyonu, gen tedavileri, halen var olanlara göre daha gelişmiş insulin pompaları, biyohibrid yapay pankreas üniteleri kullanımını artacaktır.

ÖZET

Hiperlabil diyabetlilerde, ekzojen insuline duyarsızlıkta, kronik pankreatit veya kötümçül pankreas urlarından sonra yapılan total pankreatektomililerde pankreas Langerhans adacık hücreleri'nin insanlara aktarımı tıbbın pratik olarak olanaklı ve güncel bir konudur. Portal ven aracılığıyla Langerhans adacık hücrelerinin zerki veya yarı-geçirgen zarlar aracılığıyla kronik immünosupresyondan kaçınılarak bedene yerleştirilen implantlarla kan şekeri düzeyini doğal «feed-back» mekanizmalarıyla korunulması halen deneysel faz ile klinik uygulama arasında yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler : Pankreas, Langerhans adacık, hücreleri, Şellüler transplantasyon, Tip-I diyabetes mellitus.

SUMMARY

Transplantation of the Pancreatic Langerhans Islet Cells

A contemporary and a practical issue in medicine is to transplant pancreatic Langerhans islet cells to human beings in hyperlabile diabetics, insensitivity to exogenous insulin injections and after total pancreatectomies following chronic infections and malignant tumors of the organ. Injection of Langerhans islet cells via the portal vein or instal-

ling these cells in the body within immunoexclusion membranes, thus avoiding chronic immunosuppression and controlling blood glucose levels with natural feed-back mechanisms has at present taken its place amongst the experimental and clinical application phases.

Key Words : Pancreas, Langerhans islet cells, Cellular Transplantation, Type-I diabetes mellitus.

KAYNAKLAR

1. Barker CF Naji A Markmann JF : Transplantation of Pancreatic Islets. In Organ Transplantation and Replacement. Ed : Cerilli GC, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, pp : 575-590, 1988.
2. Bilgin N : Pankreas ve pankreas-adacık hücre transplantasyonu. Doku ve organ transplantasyonları. (Ed : Haberal MA) Pelin Ofset Ltd. Şti., Ankara, pp : 453-476, 1993.
3. Cook DW Sasaki T : Current status of pancreas transplantation. The Western Journal of Medicine 150 : 309-313, 1989.
4. D'Alessandro AM Stratta RJ Sollinger HW Kalayoğlu M et al : Use of UW solution in pancreas transplantation. Diabetes 38 suppl 1 : 7-9, 1989.
5. Hullet DA Falany JL Love RB et al : Human fetal pancreas : A potential source for transplantation. Transplantation 43 : 18-22, 1987.
6. Knechtle SJ Pirsch JD Groshek M et al : OKT3 and ALG induction therapy in combined pancreas-kidney transplantation. Transplantation Proceedings 23 : 1581-1582, 1991.
7. Melzer JS Alessandro AM Kalayoğlu M et al : The use of OKT3 in combined pancreas-kidney allotransplantation. Transplantation Proceedings 22 : 634-635, 1990.
8. Monaco AP : Transplantation of pancreatic islet with immunoexclusion membranes. Transplantation Proceedings 25 : 2234-2236, 1993.
9. Nerup J : Is there a need for pancreas transplantation? Con. Transplantation Proceedings 25 : 52-54, 1993.
10. Ricordi C : Pancreatic islet cell transplantation. 1892-1992 : One century of transplantation for diabetics. Austin, Tex, Landes Co., 1992.
11. Sells RA Leslie D : Pancreas Transplantation. Organ Transplantation : Current Clinical and Immunological Concepts. Bailliére Tindall, pp : 119-134, 1989.
12. Simmons AL Ildstad ST Smith CR et al : Transplantation in Principles of Surgery 6th Ed (Ed : Schwartz, Shires, Spencer) McGraw-Hill Inc, New York pp : 377-454, 1994.
13. Stratta RJ Taylor RJ : Pancreatic transplantation. Chapter 28 in Digestive Tract Surgery : A Text and Atlas. Ed. Bell RH, Philadelphia, 1994.
14. Sutherland DER : Coming of age for pancreas transplantation. West J Med 150 : 314-318, 1989.
15. Sutherland DER Dunn DL Goetz FC et al : A 10-year experience with 290 pancreas transplants at a single institution. Ann Surg 210 : 274-285, 1989.

ÇOCUK BÖBREK TAŞLARINDA ESWL UYGULAMASI

Ali Acar* Giray Karalezli* Talat Yurdakul* Murat Büyükdoğan** Ünal Sert***

ESWL, tüm zamanların önemli tıbbi gelişmelerinden biridir. Açık cerrahi ve Perkütan Litotripsi gereksinimi ESWL ile önemli derecede azalmıştır. Endoskopik Litotripsi ve ESWL ile açık cerrahi gereksinimi % 1-2 seviyelerine inmiştir (4).

ESWL'nin ilk uygulandığı yıllarda kontrendikasyon olarak kabul edilen çocuk üriner sistem taşları günümüzde başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir (4).

Biz Aralık 1992 ile Ağustos 1993 tarihleri arasında tedavi ettiğimiz 12 böbrek taşı hastası çocuk ile ilgili bulgularımızı sunuyoruz.

MATERYAL VE METOD

Aralık 1992 ve Ağustos 1993 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi ESWL merkezinde 14 çocuk hastaya böbrek taşı tanısı ile ESWL tedavisi uygulandı. 2 hasta düzenli kontrol edilemediği için çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların yaşları 1.5 ile 13 arasında değişmekte (Ort. 6.8) idi.

10'u erkek, 2'si kız olan hastaların 4'ünde sağ böbrek, 6'sında sol böbrek, 2'sinde de bilateral böbrek taşları mevcut idi. Toplam 14 renal ünit tedavi edilmiştir.

Hastalardan 3'ü daha önce aynı taraftan taş nedeni ile ameliyat geçirmişlerdi. Diğerleri primer taş hastası idiler.

Tedavi edilen renal ünitlerin 4'ünde pelvik, 4'ünde pelvikaliseal ve 6'sında da kaliseal taş yerleşimi vardı. 10'unda tek taş, 1'inde 3, 1'inde 4, 1'inde 5 ve 1'inde de 8 taş mevcut idi.

Olgudaki taş yükü, DÜSG'ndeki uzun eksen gözönüne alınarak 6 mm. ile 44 mm. arasında, ortalama 17.7 mm. idi.

* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Yardımcı Doçenti

** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi ESWL Merkezi Doktoru, Pratisyen Doktor

*** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Profesörü, Anabilim Dalı Başkanı

Tüm hastalar tedavi öncesi tam kan, tam idrar, rutin biyokimyasal tetkikler, idrar kültürü, akciğer grafisi, D.Ü.S.G., İVP ve renal ultrasonografi ile hazırlanarak, genel sistemik muayeneleri yapıldı.

İVP ve ultrasonografilerde 5 renal ünit'te hafif ve orta derecede, 2'sinde ileri derecede, taş obstrüksiyonuna bağlı hidronefroz vardı. Diğerleri normaldi.

Tüm hastaların taşları radyoopak idi. Tedavi Dornier MPL 9000 Litotriptör ile, ultrasonik lokalizasyon kullanılarak yapıldı. Hastalara anesteziyolog tarafından sedo-analjezi uygulandı (Ketamine 1 mg/kg).

Tedavi sonrası hastalar 24 saat, 1 hafta, 1 ay ve 3 aylık aralarla kontrol edildi. Gerekli görülenlerde daha kısa aralıklarla kontrol ve 2. seans tedaviler yapıldı.

Kontrollerde, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tetkikleri ve akciğer grafileri tekrarlandı. Taş fragmentasyonu ve böbreklerin durumu D.Ü.S.G. ve ultrasonografi ile değerlendirildi. Son kontrolde D.Ü.S.G. ve renal ultrasonografide hiç fragman görülmemesi taştan arınma, 4 mm. den küçük fragman görülmesi başarılı tedavi olarak kabul edildi.

SONUÇLAR

8 renal ünit 1 seans, 6 renal ünit ise 2 seans olmak üzere, toplam 20 seans ESWL tedavisi gördü.

Toplam taş yükü 44 mm, pelvisteki büyük taşın boyutu 27 mm olan bir hastaya Double-j stent denendi. Fakat yerleştirilemedi. Diğer hastalara ise ek bir girişim uygulanmadı.

Seans başına uygulanan şok sayısı 600 - 2120 arasında değişmekte, ortalama 1569 idi. Uygulanan enerji genellikle 14 - 17 kV idi. 4 hastada 20 kV'a kadar çıkıldı.

Tedavi seanslarının süresi 26-82 dk arasında, ortalama 46 dk. idi.

Hiçbir hastada gerek anesteziye, gerekse litotripsiye bağlı intraoperatif bir komplikasyon olmadı.

Hastalardan 2'si taş boyutlarındaki büyüklük nedeni ile olası bir komplikasyona karşı 48 saat süre ile hospitalize edildiler.

Tüm hastalar tedaviden 24 saat, 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra kontrol edildiler. Gerekli görülenlere 2. seans tedaviler uygulandı ve daha sık kontroller yapıldı.

3 aylık takip sonunda, 11 renal ünit taştan arınmış hale gelirken (% 78.5) 2'sinde alt kalikslerde atılabilir büyüklükte rezidüel frag-

manlar kalmıştı. Başarılı tedavi oranı bu durumda % 92.8 olarak saptandı.

1 hastamızda 2 seans sonunda hiç fragmentasyon olmaması ve İVP ile ultrasonografide ileri derecede hidronefroz bulguları olması nedeni ile tedavi daha fazla uzatılmadı ve açık cerrahi ile taşları alındı.

Tedaviler sonunda 3 olguda taş yolu (steinstrasse) gelişti (% 21.4). Ek bir girişim gerektirmeden taş yolları kendiliğinden atıldı. 1 hasta post ESWL 2. gün ateş ve ürosepsis nedeni ile hospitalize edildi. Bunların dışında bir komplikasyon ve anlamlı bir biyokimyasal anormallik gözlenmedi. Post ESWL akciğer grafileri tüm hastalarda normal idi.

Hastalar ve tedavi sonuçları ile ilgili parametreler tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I : Tüm olgularda, hasta, taş ve ESWL ile ilgili parametreler ve tedavi sonuçları

Yaş	Taraf	Yer	Sayı	Boyut (mm)	Seans	SW	Süre (dk)	Sonuç
4	Sağ	PR+AK	4	44	2	1781 1741	41	TA
9	Sağ	AK	1	7	1	1440	42	TA
9	Sol	AK	1	8	1	1182	38	TA
9	Sağ	AK	1	12	1	1600	47	TA
4	Bilat.	PR+AK (sol)	3	27	2	1600 1720	52 60	MR
		AK (sağ)	1	9	1	1710	63	TA
1.5	Sol	PR	1	8	1	1200	38	TA
2	Sol	PR	1	13	2	1240 1410	36 50	TA
8	Bilat.	PR+OK+AK (sol)	5	31	2	1780 1670	44	TA
		UK (sağ)	1	6	1	600	26	TA
5	Sol	UK	1	10	1	1730	49	TA
9	Sol	PR	1	14	2	1420 1640	36 41	TA
13	Sol	PR+AK	8	42	2	2000 2120	52 82	FY
7	Sağ	PR	1	18	1	1800	43	MR

PR - Pelvis AK - Alt Kaliks OK - Orta Kaliks UK - Üst Kaliks TA - Taştan Arınmış FY - Fragmentasyon yok MR - Minimal Rezidiv

TARTIŞMA

Pediyatrik yaş grubunda taş hastalığının gerçek insidansı tam bilinmemektedir. Ancak Avrupada total populasyonda 1-2/1.000.000 oranında ve ayrıca hospitalize edilen çocuklarda 1/1000 ile 1/8000 oranı arasında taş hastalığı görüldüğünü bildiren raporlar vardır (7).

1979'da Sinno ve arkadaşlarının bir raporuna göre taş hastası çocukların % 42'si medikal yaklaşımla, % 58'i cerrahi yaklaşımla tedavi edilmekte idi (6).

1982'de Chaussy ve arkadaşlarının ilk insan deneyimleri ve 1984'deki FDA onayından sonra, ESWL üriner sistem taş hastalığı tedavisini dramatik olarak değiştirmiş, emin ve etkili bir yöntem olarak ilk seçenek durumuna gelmiştir (2,5). Bugün ESWL ve endourolojik girişimler sonucunda, açık cerrahi yaklaşım, tüm taş hastalarında % 1-2 seviyelerindedir (4).

İlk yıllarda, ESWL için birtakım kontrendikasyonlar ortaya konmuş ve çocuk taş hastaları da kontrendikasyonlar arasına alınmıştır. Ancak deneyimlerin artması ve teknolojinin gelişimi ile günümüzde çocuklar ESWL ile başarılı bir şekilde tedavi edilir duruma gelmiştir (4). ESWL'de çocuklar için kriterler erişkinlerdeki ile aynıdır (5).

Çalışmamızda taştan arınma oranı % 78.5 ve başarılı tedavi oranı % 92.8 olarak saptanmıştır. Bu oran Kroovand ve arkadaşlarının 3-20 yaş grubunda 15 hastadaki % 82 (3), Newman ve arkadaşlarının 3-17 yaş grubunda 15 hastadaki % 72 (5), ve Kramolowsky ve arkadaşlarının 17 yaş altı grupta 14 hastadaki % 85.7 lik (2) taştan arınma oranları ile karşılaştırıldığında, taş boyutları da dikkate alınarak, oldukça başarılı bulunmuştur.

Tedaviler sonunda ciddi bir komplikasyon ve böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk olmaması güven verici bulunmuştur. Corbally ve arkadaşlarının 18 çocuk hastada ESWL sonrası glomerüler filtrasyon oranlarında anlamlı bir azalma görmemiş olmaları ESWL'nin güvenilirliğini arttırmaktadır (1).

Biz de Newman ve arkadaşları gibi (5) çocuklarda böbrek taşlarının daha kolay fragmente olduğu izlenimini edindik. Bunun çocuklarda vücut doku direncinin düşük olması veya taşın böbrekte bulunma süresinin daha kısa olmasından kaynaklanabileceği şeklindeki yorumlarına katılıyoruz.

Sonuçlar ve literatür bilgilerinin ışığında, tıpkı erişkinlerde olduğu gibi çocuk taş hastalarında da ESWL'nin ilk tercih edilecek tedavi şekli olması gerektiği kanaatine vardık.

ÖZET

Aralık 1992 - Ağustos 1993 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi ESWL merkezinde böbrek taşı nedeni ile 14 çocuğa ESWL tedavisi uygulandı. 12'si değerlendirildi. Yaşları 1.5 ile 13 arasında, ortalama 6.8 idi.

3 aylık takip sonunda başarılı tedavi oranı % 92.8, taştan arınma oranı % 78.5 idi. Ciddi bir komplikasyon görülmedi. 1 hasta açık cerrahi ile tedavi edildi.

Çalışmanın sonunda, ESWL'nin çocuk böbrek taşlarında, kolay uygulanabilir, güvenilir ve etkili bir tedavi metodu olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler : ESWL, Böbrek taşı, Çocuklar

SUMMARY

Between December 1992 and August 1993, 14 children with renal stones were treated with ESWL in ESWL center of Selçuk University, 12 of them were evaluated. The average age was 6.8 years (between 1.5 and 13 years).

The success rate was 92.8 % and stone free rate was 78.5 %, three months later. No serious complications were seen. 1 patient was treated by open operation.

At the end of the study, it was concluded that ESWL was an easily applicable, reliable and effective treatment modality in the treatment of pediatric nephrolithiasis.

Key Words : ESWL, Kidney stone, Children

KAYNAKLAR

1. Corbally MT Ryan J Fitzpatrick J ve ark : Renal Function Following Extracorporeal Lithotripsy in Children. J. Pediatr. Surg. 26 (5) : 539, 1991
2. Kramolowsky EV Willoughby. BL and Loening SA : Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Children. J. Urol. 137 : 939, 1987.

3. Kroovand RL Harrison LH and McCullough DL : Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Childhood. *J. Urol.*, 138 : 1106, 1987.
4. McCulough DL : Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. In *Campbell's Urology*. Sixth Edition. Vol. 3, Ch. 59, p. 2157, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1992.
5. Newman DM Coury T Lingeman JE ve ark : Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Experience in Children. *J. Urol.* 136 : 238, 1986.
6. Sinno K Boyce WH and Resnick MI : Childhood Urolithiasis. *J. Urol.*, 121 : 662, 1979.
7. Teotia M and Teotia SPS : Paediatric Nephrolithiasis. In *Renal Tract Stone (Metabolic Basis and Clinical Practise)* First Edition. Ch. 28. p. 439, 1990.

SUDA BOĞULMALAR

Ayşe Fidan*

Sacide Demiralp**

Bir kişinin yüzünün suya batması nedeni ile 24 saati içinde asfiksi sonucu ölümü «drowning», yaşamına devam etmesi durumu da «near-drowning» olarak tanımlanır. Dilimizde her iki olgu da «suda boğulma» olarak ifade edilmektedir. Sekonder boğulma ise, suya batma hadisesinden 24 saat sonra ortaya çıkan komplikasyonlar lör, adult solunum distressi sendromu (ARDS), pnömoni, nörojenik pulmoner ödeml nedeni ile oluşan ölüm şeklidir.

Suda boğulmalar halen dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (İnsidans : 5.6/100.000) (10,23). ABD'de 1 - 4 yaş grubunda görülen kazara ölümler sıralamasında trafik kazalarından sonra ikinci sırada yer almaktadır (11). İnsidansı 15 - 19 yaş grubunda en yüksektir. Erkeklerde kadınlara nazaran dört kat daha fazla rastlanır (12). Sıcak mevsimlerde insidans artar. Türkiye'de 1982 - 1991 tarihleri arasında kaza sonucu suda bozulanların cinsiyet ve yaşa göre dağılımları Tablo I ve II'de gösterilmiştir.

Suda boğulmaların etyolojik nedenleri arasında ebeveynlerin ilgisizliği, epilepsi, alkol kullanımı, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler atak, aşırı efor nedeni ile yorulma, aedele krampı, soğğun indüklediği anafilaksi ve intihar teşebbüsü sayılabilir (2,5,9,19,26,30). Yüzme havuzunda boğulmaların % 75'i 0 - 4 yaş gurubunda görüldüğünden, bu grupta insidansın azaltılmasında ebeveynlerin eğitimi önemli rol oynamaktadır. Epileptik hastalar tedavilerine ara vermemiş olsalar bile, normal popülasyona kıyasla dört kat daha fazla risk altında olduklarından, devamlı gözlem altında tutulmalıdırlar. Yetişkin popülasyonda suda boğulma olgularının % 53'ünde alkol kullanımı sorumlu tutulmuştur (14). Birçok ölüm vakasından sıvının akciğerlere

* Ankara Numune Hastanesi Anesteziyoloji Bölümü Uzmanı

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

Geliş Tarihi : Mart 25, 1994 Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

aspirasyonundan ziyade, laringeal spazm, akciğer refleksleri ve va-gal kardiak etkiler sorumlu tutulmuştur. Suda boğulmalar, deniz, göl, nehir, yüzme havuzu, banyo küveti, vs. olmak üzere, su birikintisi olan herhangi bir mekanda meydana gelebilir.

Tablo I : Türkiye'de 1982 - 1991 yılları arasında kaza sonucu suda boğulanların yıl ve cinsiyete göre dağılımları

	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991
A	289	268	249	303	296	337	374	339	334	326
B	227	230	195	248	248	285	293	282	300	275
C	68	38	54	55	48	52	81	57	34	51

A. Toplam B. Erkek C. Kadın

(Kaynak : Ölüm İstatistikleri, İl ve İlçe Merkezlerinde - 1991; Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası - Ankara, Haziran 1994, sf. : 41)

Tablo II : Türkiye'de 1991 yılında kaza sonucu suda boğulanların yaş ve cinsiyete göre dağılımları

	Toplam	Yaş Grub										
		0	1-4	5-14	15-24	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75+	Bilinmeyen
A	326	3	21	49	112	61	29	15	23	8	4	1
B	275	3	12	36	106	56	25	14	16	3	3	1
C	51	—	9	13	6	5	4	1	7	5	1	—

A. Toplam B. Erkek C. Kadın

(Kaynak : Ölüm İstatistikleri, İl ve İlçe Merkezlerinde - 1991; Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası - Ankara, Haziran 1994, sf. : 50)

Patofizyolojisi

Suda boğulmalar tatlı veya tuzlu suda gerçekleşebilir. Her iki tip su ile oluşan patofizyolojik değişiklikler birbirinden farklı olmakla birlikte, kliniği belirleyen hipoksi tablosu her iki grupta da ortaktır. Eskiden farklı osmolaritelere sahip bu iki ayrı su tipinin vücutta kan volümü, serum elektrolit konsantrasyonları ve kardiyovasküler fonksiyon açısından önemli değişikliklere neden olduğuna inanılırken, günümüzde bu değişikliklerin çok nadiren hayatı tehdit edici boyutlara

ulaştığı anlaşılmıştır. Sıvı aspirasyonu sonrası kardiyovasküler sistemde gözlenen değişikliklerin aspire edilen sıvının tonisitesinden ziyade, anoksinin direkt etkileri sonucu oluştuğu ileri sürülmüştür (24). Hastanın prognozunu ise maruz kalınan hipoksi süresi, suyun ısısı, kardiyopulmoner resüsitasyona başlama zamanı ve etkinliği, hastanın yaşı ve yandaş hastalık varlığı gibi faktörler belirlemektedir.

Hipoksiye en hassas olan iki organ beyin ve kalptir. Kişiler arasında farklılık olmakla birlikte, nöronlarda irreversibl değişiklikler genellikle hipoksinin 4 - 10 uncu dakikasında başlamaktadır. Kalp hücresi ise hipoksiye, irreversibl bir değişiklik oluşmadan, 30 dakika kadar dayanabilir. Hücreler arasında yaşama yeteneğinde görülen bu farklılık nedeniyle, gecikilmiş olgularda etkin bir resüsitasyonla kalp çalıştırılabilirken, beyin fonksiyonu geri döndürülemez. Bu gerçeğin neden olabileceği trajik sonuçlar nedeni ile hekimlere resüsitasyonun süresini belirlemede zor ve hassas bir görev düşmektedir.

Beyin hücrelerinin hipoksiye dayanabilirliğini belirleyen önemli bir başka faktör de suyun ısısıdır. Soğuk suda ($X < 20^{\circ}\text{C}$) boğulmalarda hücre metabolizması yavaşlamakta ve hücrelerin oksijen kullanımı azalmaktadır. Buda beyin hücrelerine daha uzun süre oksijen temin edilip, iskemik hasarın daha geç oluşmasına neden olur. Literatürde soğuk su altında 40 dakika kaldıktan sonra herhangi bir nörolojik defisit olmaksızın normal yaşamına dönen bir vaka yayınlanmıştır (28). Soğuk suda boğulmalarda küçük yaş grubunda tanımlanmış, belki de hipoterminin hücre mekanizması üzerine yavaşlatıcı etkisinden daha efektif olan bir diğer mekanizma da «Dalma refleksi»dir. Hastanın yüzünün soğuk su ile temas etmesinden birkaç saniye sonra bradikardi ile birlikte cilt ve splanik damarlarda vazokonstrüksiyon gelişir ve kanın büyük bir kısmı beyin ve koroner damarlara yönelir. Bu refleksin oluşmasında suyun soğuk olması kadar, kazazedenin durumdan korkmuş olmasının da önemli bir rolü vardır. Küçük yaşta yüzme öğretilen çocuklarda sudan korkmama nedeni ile bu refleksin oluşmama riski, bir dezavantaj yaratmaktadır (12). Çocuklarda yetişkinlere kıyasla yüzey alanı nisbeten daha geniş, subkutan yağ dokusu daha az ve hareket etme yeteneği daha fazla olduğundan, hipotermi daha çabuk gelişmektedir. Açıklanan bu mekanizmalar nedeni ile, soğuk suya batmalarda nörolojik hasar çocuklarda daha geç olmaktadır. Yetişkinlerde ise soğuk su hem yüzme hareketlerini inhibe edeceğinden, hem de vagal yolla kardiyak distritmilere neden olacağından, kardiyak arrest daha çabuk meydana gelmektedir.

Suya dalmadan önce aşırı hiperventilasyon yapılması, PaCO₂'nin solunum merkezini uyaracak düzeye çıkmasından önce gelişecek hipoksi nedeniyle bilinç kaybı oluşmasına ve boğulmalara neden olur. Bu tabloya özellikle su altı yüzücülüğü ile uğraşanlarda rastlanır.

Vakaların % 10 - 20'sinde larinks veya trakeaya kaçan az bir miktar sıvı nedeniyle hastada laringospazm ve dolayısıyla hipoksi gelişir. Bu olgularda akciğerlerde aspire edilmiş sıvıya rastlanmadığından «kuru boğulmalar» olarak adlandırılırlar. Bu hasta grubunda, hipoksinin şiddetli olduğu durumlarda, pulmoner kapiller endoteliumda permeabilite artmakta, plazmadan zengin eksuda alveollere sızmakta ve sürfaktan yapısında oluşan bozuklukla birlikte yaygın atelektazi gelişmektedir. Bu hasta grubunda prognoz daha iyidir.

Osmolaritesi kana kıyasla 3 - 4 kat daha fazla olan tuzlu suyun aspirasyonunda alveollere dolaşımdan sıvı ve plazma proteinleri çekilir ve hastada pulmoner ödem tablosu gelişir. Ventilasyon bozulduğu sırada, sıvı ile dolu alveollerin perfüzyon devam edeceğinden, intrapulmoner şantlaşma ve arteriyel hipoksemi tablosu ortaya çıkar. Hastada aspire edilen sıvı miktarı ile orantılı olarak hipovolemi ve hemokonsantrasyon gelişir. Klinik olarak anlamlı boyutlarda hipovolemi oluşması içi naspire edilen sıvı miktarının en az 11 ml/kg olması gerekmektedir. Tuzlu su ayrıca pulmoner sürfaktan kaybına da neden olmaktadır.

Hipotonik tatlı suyun aspirasyonundan hemen sonra sıvı hızla dolaşıma absorbe olur ve geçici bir hipervolemiye neden olur. Klinik önemi olmamakla birlikte, beklenen diğer değişiklikler hemodilüsyon, hiponatremi ve hemolizdir. Önceleri tatlı suda boğulmalarda hemoliz sonucu açığa çıkan hemoglobinin akut tübüler nekroza neden olacak kadar büyük boyutlarda olabileceğine inanılmakta ise de (15), genelde aspire edilen sıvı miktarının çok az voümlerde olduğunun tespit edilmesinden sonra bu görüş önemini yitirmiştir. Tatlı su sürfaktan fonksiyonunu bozarak atelektaziye ve tuzlu suya kıyasla daha sık ARDS oluşumu ve mekanik ventilasyon gereksinimine neden olmaktadır.

Her iki tip suda boğulmanın neden olduğu serebral hipoksi, nörojenik yolla pulmoner ödeme neden olabilir. Bu vakalarda ayrıca sıvı inhalasyonuna eşlik eden gastrik içerik aspirasyonu da vagal yolla bronkokonstrüksiyon oluşturma eğilimindedir. Alveoler hipoksiye yanıt olarak gelişen pulmoner vazokonstrüksiyon, pulmoner hipertansi-

yon oluşturarak, pulmoner vasküler sızmada ve pulmoner ödemde artışa neden olabilir. Aspire edilen sıvı ile birlikte sonradan gelişen pulmoner ödem, akciğer kompliansını belirgin olarak azaltır. Kompliansı azalmış bu katı akciğer bronkokonstrüksiyona bağlı hava yolu direnci artışı ile birlikte sıklıkla solunum yetmezliğine yol açar.

Suda boğulma vakalarında rastlanan kardiyovasküler fonksiyondaki değişiklikler, başlıca PaCO₂ ve asit-baz dengesindeki değişikliklere sekonder olarak gelişmektedir. Bazı olgularda fizyolojik dalma refleksi veya derin hipoksiye bağlı olarak bradikardi gelişebilirken, hipotermi veya dolaşan katekolamin düzeylerinde ani artışa sekonder olarak da periferik vazokonstrüksiyon gelişebilir. Kan volümündeki ve serum elektrolit konsantrasyonlarındaki değişiklikler de kardiyovasküler fonksiyonu etkiler, ancak önemli değişikliklerin oluşabilmesi için büyük miktarlarda sıvı (ör, X > 22 ml/kg) aspire edilmelidir.

Küçük miktarlarda tatlı veya tuzlu su yada büyük miktarlarda tuzlu su aspirasyonundan hemen sonra santral venöz basınç (CVP) geçici olarak yükselir ve sonra hızla tekrar normale iner. Büyük miktarlarda tatlı su aspirasyonundan sonra yükselen CVP ise yaklaşık bir saat içinde normale, hatta normalin altına inmektedir.

Suda boğulduktan sonra resüsite edilen kişilerde böbrek fonksiyonu genellikle intakt kalır. Buna rağmen hastalarda albüminüri, hemoglobüri, oligüri ve anüriye rastlanabilir. Sıvı aspirasyonundan sonraki birkaç gün içinde gelişebilen akut tübüler nekrozun hemoglobüriden ziyade, hipoksik epizoda bağlı olduğu düşünülmektedir.

Suyun ısısı hastanın patofizyolojisini ve sürvi şansını önemli oranda etkilemektedir. 20°C'den daha soğuk suda kazazedenin vücut ısısı progresif olarak azalır ve hipotermi gelişir. 32°C'den daha düşük vücut ısısında bilinç kaybı da oluşacağından, boğulma ölümle sonuçlanır. Hipotermik myokardium özellikle asidoz, hipoksemi ve elektrolit bozuklukları varlığında ventriküler fibrilasyona eğilimlidir. Bu nedenle, soğuk suda boğulan hastaya uyarıya neden olabilecek herhangi bir muameleden kaçınılması önemlidir.

Tedavi

Suda boğulma olgularında acil yaklaşımda primer hedef hastanın arteriyel kan gazları ve asit-baz durumundaki bozukluğu en kısa zamanda düzeltmek olduğundan, resüsitasyonuna kazazedeye ulaşılır ulaşılmaz başlanmalıdır. Kurtarıcı bir yandan kazazedeyi sudan çı-

karmaya uğraşırken, diğer yandan da ağızdan ağıza suni solunum uygulamalıdır. Bu anda apneik olan bazı kazazedelerde henüz kardiyak aktivite devam ettiğinden, ventilasyonun başlamasıyla myokardial oksijenasyon ve kardiyak output düzelebilir (27). Özellikle dalma sırasında meydana gelen kazalarda yandaş boyun hasan olasılığı hatırlanmalı ve pozisyon verilmesi ve transport sırasında hastaya gerekli özen gösterilmelidir.

Sudan çıkarılan kazazedenin akciğerlerine dolan suyun boşaltılması ile ilgili çelişkili görüşler mevcuttur. Kimi yazarlar drenaj çabalarının mideye yutulan büyük miktarlardaki sıvının aspirasyonu riskini arttırdığı ve kardiyopulmoner resüsitasyona başlama zamanını geciktirdiği görüşünü savunurken, kimileri de tuzlu su aspirasyonu olgularında pasif drenajın sürviyi arttırdığını belirtmektedirler (16,20,27). Birçok vakada aspire edilen sıvı miktarının çok az olduğu ve tatlı su olgularında akciğere kaçan sıvının birkaç dakika içinde hızla dolaşıma absorbe edileceği gözönüne alınacak olursa, midenin yutulan sıvı nedeni ile aşırı şişkin olduğu durumlar haricinde, suni solunuma hemen başlanmasının, sıvı drenajından daha önemli olduğu açıktır.

Ventriküler fibrilasyon olasılığının yüksek olması nedeni ile, hastaya uygun bir pozisyon sağlanana ve kalp atımlarının olmadığı tespit edilene kadar eksternal kalp masajına başlanmamalıdır (29). Ağızdan ağıza veya ağızdan buruna suni solunuma başlanmadan önce ağızda mevcut kusmuk, yabancı cisim gibi maddeler uzaklaştırılmalıdır. Mideye kaçabilecek havanın aspirasyon olasılığını arttırabileceği göz önüne alınarak hastaya aynı zamanda krikoid bası da uygulanabilir. Spontan solunumu ve kalp atımı başlamayan hastalara transport sırasında da efektif kardiyopulmoner resüsitasyon uygulamaya devam edilmelidir.

Bazı kazazedelerin kurtarılma anında arteriyel PaO₂ değerlerinin çok düşük olmasına rağmen bilinçlerinin açık olabildiği göz önüne alınarak bütün hastalara mümkün olan en kısa zamanda ilave oksijen verilmeli ve mutlaka bir hastanede gözlem altında tutulmalıdırlar. Hastaneye kabul sırasında asemptomatik olan bir kısım hastada kazadan 12-24 saat sonra akciğer ödemi veya pnömonitise bağlı gecikmiş pulmoner semptomlar ortaya çıkabilir.

Resüsitasyon çabaları devam ederken ilk fırsatta olaya tanık olan kişiden kazanın detaylı bir öyküsü, suya batma süresi, suyun ısısı ve niteliği hakkında bilgi alınmalı ve ayrıca kazazedenin önceki sağlık durumu sorgulanmalıdır. Fizik muayene sırasında yandaş travma ve hasar varlığı araştırılmalı ve nörolojik durum Glasgow koma skorlaması ile değerlendirilmelidir (Tablo III).

Tablo III : Glaskow Koma Skalası

Nörolojik Fonksiyon	Puan
Göz açma	
Kendiliğinden	4
Sözlü uyarı ile	3
Ağrılı uyarı ile	2
Yanıt yok	1
En iyi sözel yanıt	
Oryante	5
Konfüze konuşma	4
Uygunsuz kelimeler	3
Anlamsız sesler	2
Yanıt yok	1
En iyi motor yanıt	
Emirlere uyma	6
Ağrıyı lokalize etme	5
Fleksiyon (Geri çekme)	4
Fleksiyon (Anormal)	3
Ekstansiyon	2
Yanıt yok	1

(Kaynak : Wilkonson HA : Neurologic and Intracranial Pressure Monitoring. In : Intensive Care Medicine, 2nd ed., Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP (Ed.), Little, Brown and Company, Boston/Toronto/London, 1991, pp : 107).

Resüsitasyon gerektiren hastalarda derin metabolik asidoz gelişeceğinden intravenöz sodyum bikarbonat verilmelidir. Fazla sıvının yutulduğu durumlarda mide bir nazogastrik sonda ile boşaltılmalıdır. Hipotermik myokardium ventriküler fibrilasyona eğilimli ve ilaç tedavisi ile elektrik stimülasyonuna nisbeten dirençli olduğundan, merkezi vücut ısısı ısıtılmış intravenöz sıvı infüzyonu, inspire edilen gazların nemlendirilmesi ve ısıtıcı battaniye yardımıyla agresiv olarak

yükseltilmelidir. Myokardium en hızlı kardiyopulmoner bypass ile ısıtılabilir (10). Ağır beyin hasarı olanlarda hipertermi oluşturulmasına büyük özen gösterilmelidir.

Spontan soluyan hastalara maske aracılığı ile oksijen verilmelidir. Komatöz hasta entübe edilir. Şiddetli hipoksemisi ve pulmoner ödemi olanlara mekanik ventilasyon ve pozitif ekspirasyon sonu basınç (PEEP) uygulanır. Spontan soluyan hasta fazla efor sarfetmeden PaCO₂'ni normal sınırlarda tutabiliyorsa, sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulanması yeterlidir. Refleks bronkospazm aminofilin ve beta-2-adrenerjik ajanlarla düzeltilebilir.

Düşük kardiak output, sıvı replasmanı ve pozitif inotropik ajanlarla düzeltilir. Santral sinir sistemi hasarı nedeni ile, aşırı hidrasyon, hipoglisemi veya hiperglisemiden kaçınılmalıdır. Şok tablosunda sıvı replasmanı, santral venöz kateter veya pulmoner arter kateteri ile takip edilebilir. Dolaşım stabilleşip, yeterli organ perfüzyonu sağlanmaya başladıktan sonra, pulmoner ve serebral ödem olasılığını minimize etmek için verilen sıvı infüzyonu kısıtlanmalıdır. Bu sırada böbrek fonksiyonu idrar debisi ölçümü ile yakından takip edilmelidir.

Hipoksiye en hassas organ olduğundan, beynin korunması ayrı bir önem taşımaktadır. Yeterli beyin perfüzyonu ve oksijenasyonunun sağlanması için intrakranial basınç monitörizasyonu, hiperventilasyon (PaCO₂'i 30 mmHg dolayında tutmak için), yüksek vücut ısısının düşürülmesi ve hiperglisemi kontrolünü içeren çeşitli tedavi protokolleleri tanımlanmıştır (6,25). Beyin ödeminin kontrolünde ayrıca sıvı kısıtlanması ve başın 30°'ye yükseltilmesinin yanısıra, intrakranial basıncın artmasına neden olan trakeal aspirasyon gibi işlemlerden kaçınılması da önemlidir. Sıklıkla kullanılmakta olan kortikosteroidlerin global iskemide yararlı olduğu gösterilememiştir. Kafaiçi basıncındaki akut yükselmeler aralıklı osmotik diürez ile (mannitol 0.25-0.50 g/kg iv) kontrol altına alınabilir. Konvülziyonlar antikönvülziv ajanlarla tedavi edilirken, komatöz hastaların prognozu 1-3 saat arayla tekrarlanan Glasgow koma skorlaması ile değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, kafaiçi basınç ve perfüzyonunun yakın takip ile kontrol altına alınmasının nörolojik prognozu belirlediğine dair görüşler tartışmalıdır (1). Barbitürat koması ve kontrollü hipotermi etkileri de tartışma konusu olup, önemli riskleri nedeniyle günümüzde daha az kullanım alanı bulmaktadırlar.

Suda boğulma vakalarında antibiyotiklerin ve kortikosteroidlerin rutin kullanılması önerilmemektedir (4,17). Kortikosteroidler kimyasal ajan içeren sıvıların aspirasyonunda yararlı olabilir (13). Mide içeriği veya kontamine sıvı aspire eden veya enfeksiyon belirtisi gösteren hastalara Gram boyası ve kültür yapıldıktan sonra uygun antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. Suda boğulmayı atlatan kazazedelerde enfeksiyon olmaksızın, pulmoner bakteriyel enfeksiyonun bulguları (lökositoz, ateş, takipne, ral ve ronküsler, PA akciğer grafisinde pulmoner infiltratlar) mevcut olabilir. Bu bulgular 48 saatten uzun sürerse sekonder enfeksiyon olasılığı yüksektir ve uygun kültür ve antibiyograma göre antibiyotik tedavisine başlanmalıdır.

Prognoz

Suda boğulma vakalarında prognoz primer olarak beyin anoksisinin ve nörolojik hasarın derecesine bağlıdır (18). Uygun kardiyo-pulmoner resüsitasyonla kaza yerinde spontan ventilasyonu ve kalp atımı başlayan hastalar, hipoksiye daha kısa süre maruz kaldıklarından, nörolojik fonksiyonları korunmuş olacaktır. On dakikadan daha kısa süre resüsitasyon gerektiren olguların % 95'inde nörolojik hasar çok azdır veya yoktur (9). Suya batma veya resüsitasyon süresi 25 dakikadan uzun olup, acil servise kabullerinde apneik veya komatöz olan veya ilk arteriyel pH değeri 7.1'den az olan kazazedelerde prognoz çoğunlukla kötüdür. İlk suda boğulma vakalarında hastanede fiks, dilate pupiller ve flask paralizi tespit edilen hastalarda iyi bir prognoz görülme olasılığı % 10-20'dir Hipotermik olgularda ise (vücut ısısı <28°C) prognoz daha iyidir ve resüsitasyona vücut ısısı 30°C'yi geçene kadar devam edilmelidir. Literatürde soğuk kardiak arrest geliştikten bir süre sonra nörolojik defekt kalmaksızın resüsite edilen yaşlı vakalar da bildirilmiştir (8). Göl veya nehir suyunda ya da adölesan çağda meydana gelen boğulmalarda, arama çalışmalarının gecikmiş olması nedeni ile mortalite hızı en yüksektir.

Beyinleri uzun süre hipoksiye maruz kalan kazazedelerde agresiv kardiyo-pulmoner resüsitasyonla kalp atımlarının döndürülmesi çalışmaları hemen bütün olgularda ölümle veya ağır nörolojik sekellerle sonuçlandığından, hangi vakaların efektif biçimde resüsite edilmesi gerektiği günümüzde henüz tartışma konusudur (3,7,21,22).

ÖZET

Günümüzde suda boğulmalar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Adölesan çağda ve erkeklerde daha fazla görülmele birlikte, her popülasyonda rastlanabilir. Nedenleri arasında ebeveynlerin dikkatsizliği, epilepsi varlığı ve alkol kullanımı sayılabilir. Her tip suda ve ortamda meydana gelebilir. Fiziopatolojisinde rol oynayan mekanizma, asfiksi nedeniyle hipoksi gelişmesidir. Prognozu, hipoksinin primer olarak hedef aldığı beyin ve myokarda gelişen hasar belirler. Oluşacak nörolojik hasarın derecesinde hipoksiye maruz kalma süresi ve suyun ısısı önemli rol oynamaktadır. Soğuk suda ortaya çıkan dalma refleksinin koruyucu etkisi ve hipoterminin daha çabuk gelişmesi nedenleri ile, soğuk suda boğulan çocukların prognozu daha iyidir. Vakaların % 10-20'sini laringospazmın neden olduğu kuru boğulmalar oluşturur. Böyle bir vaka ile karşılaşıldığında zaman kaybedilmeden efektif bir resüsitasyona başlanmalı, ilave oksijen verilmeli v ehasta en kısa zamanda bir hastaneye nakledilmelidir. Transport sırasında hastada yandaş boyun hasarı olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Beynin hipoksiye dayanma süresinin dakikalarla kısıtlı olduğu göz önüne alınacak olursa, kalıcı nörolojik hasarların ve mortalitenin azaltılmasında tedaviden ziyade, koruyucu önlemlerin alınmasının önemi olduğu açıktır.

Anahtar Kelime : Suda boğulma.

SUMMARY

Drowning

Drowning and near-drowning are important causes of morbidity and mortality currently. Although the incidence is higher in adolescence and in male, it can occur in any population. It has many predisposing factors, including lack of parental surveillance, a history of epilepsy and alcohol ingestion. It can also occur in any type of water and environment. The responsible physiopathologic mechanism is hypoxia, as result of asphyxia. The degree of brain and myocardial damage determines the prognosis. The duration of hypoxia and the temperature of water have important roles in determination of the neurologic outcome. While they experience «diving reflex» in cold water and also hypothermia develops quickly, children who have neardrowned in cold water presents a better prognosis. In 20-30 % of

cases, laryngospasm results in «dry drowning» When such an accident is witnessed, one must begin to perform an effective resuscitation immediately and give oxygen to the victim and must transport him/her to a hospital as soon as possible. During transport, the possibility of coexisting trauma to the neck should be remembered. While the time for brain to endure hypoxia is limited, in minimizing the incidence of persistent brain damage and mortality, it is obvious that preventive measures have more significance over establishing effective therapy.

Key Words : Drowning, Near drowning.

KAYNAKLAR

1. Ashwal S Schneider S Tomasi L and Thompson J : Prognostic implications of hyperglycemia and reduced cerebral blood flow in childhood near-drowning. *Neurology* 40 : 820-823, 1990.
2. Bierens J Velde EA Berkel M and Zanten JJ : Submersion in the Netherlands : Prognostic Indicators and Results of Resuscitation. *Ann Emerg Med* 19 : 1390-1395, 1990.
3. Biggart MJ and Bohn DJ : Effect of hypothermia and cardiac arrest on outcome of near-drowning accidents in children. *J Pediatr* 117 : 179-183, 1990 .
4. Brooks JG : Near Drowning. *Pediatr in Rev* 10 : 5-10, 1988.
5. Child Drownings and Near Drownings Associated With Swimming Pools-Maricopa County, Arizona, 1988 and 1989. *JAMA* 264 : 680, 1990.
6. Conn AW Edmonds JF and Barker GA : Cerebral Resuscitation in Near-Drowning. *Pediatr Clin North Am* 26 : 691-701, 1979.
7. Curtis LR : CPR-Do we sometimes try too hard? *Postgrad Med* 88 : 42-44, 1990.
8. Edwards ND Timmins AC Randalls B Morgan GAR and Simcock AD : Survival in adults after cardiac arrest due to drowning. *Intern Care Med* 16 : 336-337, 1990.
9. Fiser DH : Near-Drowning. *Pedic Rev* 14 : 148-151, 1993.
10. Golden FC and Rivers JF : The immersion incident. *Anaesthesia* 30 : 364-373, 1975.
11. Lavelle JM and Shaw KN : Near drowning : Is emergency department cardiopulmonary resuscitation or intensive care unit cerebral resuscitation indicated? *Crit Care Med* 21 : 368-373, 1993.
12. Levin DL Morriss FC Toro LO Brink LW and Turner GR : Drowning and Near-drowning. *Pediatr Clin North Am* 40 : 321-336, 1993.
13. Levy DM and Tzabar Y : Whiter than whiteout. *Anaesthesia (Letter)* 48 : 91, 1993.
14. Mackiel I : Alcohol and aquatic disasters. *The Practitioner* 222 : 662-665, 1979.
15. Miles S : Drowning. *Brit Med J* 3 : 597-600, 1968.

16. Modell JH Calderwood HW Ruiz BC Downs JB and Chapman R : Effects of Ventilatory Patterns on Arterial Oxygenation after Near-drowning in Sea Water. *Anesthesiology* 40 : 376-384, 1974.
17. Modell JH and Spohr RW : Drownin gand near-drowning : In : *General Anaesthesia* 5th ed. Nunn JF, Utting JE Burnell RB (ed), Butterworth and Co (Publishers) Ltd. London 1989, pp : 1288-1294.
18. Nage IFO Kibel SM and Beatty DW : Childhood near-drowning - Factors associated with poor outcome. *S Afr Med J* 78 : 422-425, 1990.
19. Naureckas SM : Drowning. (Letter) *N Engl J Med* 329 : 64-65, 1993.
20. Near-Drowning. *The Lancet* 194-195, 1978.
21. Nichter MA and Everett PB : Childhood near-drowning : Is cardiopulmonary resuscitation always incicated? *Crit Care Med* 17 : 993-995, 1989.
22. Nichter MA Everett PB and Saltiel A : Water Temperature and Drowning. (Letter) *Pediatrics* 87 : 747-748, 1991.
23. Oh TE : Near-Drowning. *Intensive Care Manuel* 3rd ed. Oh TE (ed). Butterworths Pty Limited, 1990.
24. Orłowski JP Abulleil MM and Phillips JM : The Hemodynamic and Cardiovascular Effects of Near-Drowning in Hypotonic, Isotonic, or Hypertonic Solutions. *Ann Emerg Med* 18 : 1044-1049, 1989.
25. Pfenninger J and Sutter M : Intensive care after fresh water immersion accidents in children. *Anaesthesia* 37 : 1157-1162, 1982.
26. Pitt WR and Balanda KP : Childhood drowning and near-drowning in Brisbane : The contribution of domestic pools. *Med J Aust* 154 : 661-665, 1991.
27. Shoemaker WC Ayres S Grenvik A Holbrook PR and Thompson WL : Drowning and Near-Drowning. *Textbook of Critical Care* 2nd ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989, pp : 64-69.
28. Siebke H Breivik H Rod T and Lind B : Survival after 40 minutes submersion without cerebral sequel. *The Lancet* 1275-1277, 1975.
29. Wallace JF : Drowning and Near-Drowning. *Harrison's Principles Internal Medicine* 10th ed. Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Wilson JD (ed). Kosaido Printing Co Ltd, Japan, 1983.
30. Wintemute GJ : Childhood Drowning and Near-Drowning in the United States. *Am J Dis Child* 144 : 663-9, 1990.

RENAL TRANSPLANTASYON SONRASI TRANSPLANT RENAL ARTER STENOZU**

Bülent Erbay* Erdal Anadol** Semih Aydınтуğ** Cihan Bumin**
Neval Duman* Umman Sanlıdilek*** Erbil Başeşme**** Oktay Karatan*
Ergun Ertuğ* Deniz Aylı*****
Kenan Ateş*****
Murat Duranay***** Bekir Kazan

Günümüzde kronik dializ tedavisi ile üremik hastaların yaşam sürelerinin uzatılmasına karşılık, hastaların yaşam kalitelelerinin, artırılması ve rehabilitasyonlarının sağlanması oldukça yetersizdir. Cerrahi alandaki teknik gelişmeler, immünolojideki ilerlemeler ve yeni immünosupressif ajanların klinik uygulamaya girmesi ile, renal transplantasyonlardaki başarı oranı oldukça artmış olup, renal transplantasyon olgularındaki yıllık mortalite oranı yaklaşık % 50 oranından % 10'un altına düşmüştür (21). Bu nedenle, renal transplantasyon son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda ideal tedavi seçeneği olarak kabul edilmekte ve tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de giderek artan sayılarda uygulanmaktadır.

Renal transplantasyon uygulaması sırasında cerrahi ve medikal komplikasyonlar görülebilmekte ve bunlara bağlı olarak graft sürvi ve hasta mortalitesi oranları olumsuz yönde etkilenmektedir. Post-transplant dönemde bu komplikasyonların dikkatle izlenmesi ve tedavisi transplant uygulamasının başarılı olmasını sağlar.

Renal arter stenozu, böbrek transplantasyonundan sonra en sık gözlenen vasküler komplikasyonlardan olup, değişik merkezlerdeki

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

**** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Gör.

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

##9. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresinde tebliğ edilmiştir.

Geliş Tarihi : Ocak 21, 1993

Kabul Tarihi : Haziran 13, 1994

uygulamalarda % 1 ile % 25 oranlarında bildirilmektedir (16). Transplant renal arter stenozu (TRAS), graft böbrek fonksiyon bozukluğu ve transplantasyon sonrası hipertansiyona sebep olan ve tedavisi mümkün olan bir komplikasyon olup, erken tanı ve tedavisi önem taşımaktadır (2).

Bu çalışmada, fakültemizde renal transplantasyon yapılan olgularda saptanan renal arter stenozu komplikasyonunun sıklığı ve tedaviye alınan yanıt değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada, Kasım 1978 ile Kasım 1991 dönemleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde renal transplantasyon yapılan 224 hasta renal arter stenozu yönünden retrospektif olarak incelendi ve renal arter stenozu tanısı konan olgular klinik, anjiyografik ve doppler ultrasonografik bulgular ve uygulanan tedavi yöntemlerine alınan cevaplar açısından değerlendirildi.

Toplam 224 hastanın 213'üne canlı akraba donörden, 11'ine ise kadavradan böbrek nakli yapılmıştır. Hastaların 166'sı erkek 58'i kadın idi. Hastaların yaş ortalaması 29.5 (14 - 58) idi. Vericilerin 113'ü erkek, 111'i kadın idi. Vericilerin yaş ortalaması 39.3 (4 - 62) idi. Hasta ve verici özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : TRAS olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması

	Toplam	Vericiler		Alıcı yaşı			Verici yaşı		
		Kadavra	Canlı	min.	max.	ort.	min.	max.	ort.
TRAS (—)	211	7	204	18	58	29.2	20	62	39.1
TRAS (+)	13	4	9	14	48	29.7	4	50	32.1

Bütün hastalar aynı cerrahi ekip tarafından opere edildi, vasküler anastomoz için 5/0 prolen ile «continuous» dikiş tekniği kullanıldı. Anastomozlar end-to-end veya end-to-side olarak internal iliak artere yapıldı.

Transplantasyondan sonra tüm hastalara prednisone, azathioprine ve/veya cyclosporine'den oluşan immunosupressif tedavi uygulandı. Akut rejeksiyonlarda intravenöz methylprednisolone ile 3 günlük «pulse» tedavisi uygulandı. Yanıt alınamayan olgularda poliklonal veya monoklonal antilenfosit globulin kullanıldı.

Transplantasyon sonrasında ortaya çıkan hipertansiyon veya daha önce mevcut hipertansiyonda kötüleşme, antihipertansif tedaviye iyi cevap alınamama ve böbrek fonksiyonlarında açıklanamayan kötüleşme (serum kreatininde artış veya serum kreatinin düzeyinin yavaş düşmesi) saptanan hastalara radyonüklid renogram ve renkli doppler ultrasonografik (RD-USG) inceleme yapıldı. Bunu takiben renal DSA (digital subtraction angiography) yapılarak TRAS tanısı kesinleştirildi. Anjiyografik olarak % 75'ten fazla darlığın olması renal arter stenozu olarak değerlendirildi.

Obstrüktif veya cerrahi bir komplikasyon saptanmayan olgulardaki, serum kreatinin düzeyinin artışı veya renal fonksiyonların düzelme hızındaki yavaşlama «allograft disfonksiyonu» olarak kabul edilerek rejeksiyon tedavisi uygulandı, bunun yanısıra CSA (cyclosporine) toksitesi düşünülen olgularda ilaç dozunun azaltılması veya geçici olarak kesilmesi ile 2 gün içinde graft fonksiyonlarında düzelme sağlandı.

SONUÇLAR

224 hastanın 13'ünde TRAS tesbit edildi (% 5.8). Transplant renal arter stenozu, transplantasyon sonrası 1. gün ile 36. ay arasında (ortalama 8.2 ay) saptandı ve hastaların tümünde hipertansiyon mevcuttu. TRAS saptanan hastaların 11'inde böbrek fonksiyonlarında belirgin bozulma vardı (% 84.6). Hastaların sadece 2'sinde graft bölgesinde üfürüm duyulabildi (% 15.3). DSA ile gösterilen darlıkların tümü anastomoz bölgesindeydi.

TRAS gelişen gruptaki hastaların yaş ortalaması 29.7, diğer grupta ise 29.2 idi. Vericilerin yaş ortalaması TRAS olan grupta 39.1, diğer grupta 32.1 idi. Her iki grup arasında, alıcı ve verici yaşları açısından anlamlı fark yoktu.

TRAS olan 13 hastanın 3'ünde daha önce akut rejeksiyon gelişmiş, bunlardan birinde pulse steroid tedavisi, diğer 2'sinde ise buna ilave olarak antilenfosit globulin tedavisi uygulanmıştı.

TRAS tanısı alan 13 hastanın 3'ünde cerrahi, 8'inde perkütan translüminal renal anjioplasti (PTRA) uygulandı. Bir hastada ise böbrek fonksiyonunda bozulma olmaması ve tedavi ile kan basıncı regülasyonu sağlanabilmesi nedeniyle sadece medikal antihipertansif tedavi uygulandı. Hasta özellikleri ve uygulanan tedaviler Tablo II'de özetlendi.

Tablo II : TRAS görülen olgular

Hasta (Yaşı/Cinsi)	Trx. Tarihi	Verici (Yaşı/Cinsi)	TRAS tanı zamanı	Tedavi	
E.T.	(25/E)	2.5.1979	Canlı (23/K)	3. ay	Cerrahi
A.S.K.	(26/E)	16.5.1984	Canlı (48/K)	2. gün	Cerrahi
A.H.	(24/E)	24.6.1987	Canlı (41/K)	31. ay	PTRA
M.Ö.	(31/E)	15.6.1988	Canlı (28/K)	1. gün ve 36. ay	Cerrahi
Ş.S.	(34/K)	15.9.1989	Kadavra (45/E)	20. ay	PTRA
Z.K.	(14/K)	18.12.1989	Kadavra (4/E)	2. ay	PTRA
İ.Ç.	(29/E)	18.12.1989	Kadavra (4/E)	5. ay	PTRA
C.A.	(24/E)	15.5.1990	Kadavra (44/K)	5. ay	PTRA
H.Ö.	(44/E)	1.8.1990	Canlı (29/E)	5. ve 10. ay	PTRA
C.Ö.	(24/E)	27.2.1991	Canlı (35/E)	10. gün	(—)
K.C.	(48/E)	5.6.1991	Canlı (19/E)	2. ay	PTRA
V.S.	(37/E)	24.7.1991	Canlı (48/K)	4. ay	PTRA
H.U.	(27/E)	13.11.1991	Canlı (50/K)	2. gün	Medikal

Cerrahi uygulama ile reanastomoz yapılan bir hastada tam şifa sağlandı. Bu hasta halen 12. yılda fonksiyonel transplante böbreği ile takip edilmektedir. İkinci hastada yapılan reanastomoz operasyonundan sonra hipertansiyonda ve toksik madde düzeylerinde belirgin düzelme sağlanamadı ve 13. günde renal arter trombozu sebebiyle graft nefrektomi yapıldı. Cerrahi tedavi uygulanan 3. hastada posttransplant 1. gün reanastomoz yapıldı. Üç yıl süreyle hasta normotansif olarak ve normal böbrek fonksiyonları ile izlendi, 36. ayda restenoz ve böbrek fonksiyon kaybı gelişmesi üzerine reanastomoz amacı ile yeniden opere edilen hastada başarı sağlanamadı ve graft nefrektomi uygulandı.

PTRA uygulanan 8 hastanın hepsinde hipertansiyon kontrol altına alındı. Hastalardan 3'ünde antihipertansif ilaç gereksinimi olmadı, 5 hastada düşük dozda antihipertansif tedavi ile kan basıncı regülasyonu sağlandı. PTRA uygulanan bir hasta 3 ay sonra pnömoni ile exitus oldu. Üç hastada sırasıyla 7., 9. ve 12. aylarda kronik rejeksiyon gelişti. Bir hastada restenoz sebebiyle 5. ve 10. aylarda 2 kez PTRA uygulandı. PTRA uygulanan 8 hastanın 4'ü 6 ay ile 48 ay arasında değişen sürelerde (ortalama 20 ay) normotansif olarak ve fonksiyonel transplante böbrek ile halen düzenli olarak izlenmektedir.

Klinik ve doppler ultrasonografi ile TRAS tanısı alan bir hastada DSA uygulaması sırasında renal arter ruptürü oldu ve graft nefrektomi yapıldı. Diğer olgularda DSA uygulamasına bağlı hiçbir komplikasyon gözlenmedi.

TRAS tanısı alan bir hastada anjiyografik olarak % 50 civarında darlık saptandı. Böbrek fonksiyonlarında belirgin bozulma olmayan bu hastaya herhangi bir girişimsel tedavi yapılmadı. Antihipertansif tedavi ile kan basıncı regülasyonu sağlandı. Tedaviye alınan cevaplar Tablo III'de özetlendi.

Tablo III : TRAS tanısı alan olgularda tedavi sonuçları.

Hasta	Tedavi	Sonuç
E.T.	Cerrahi	12. yılda fonksiyone transplant böbrek
A.S.K.	Cerrahi	13. gün intrarenal trombüs nedeniyle graft nefrektomi, 25. gün exitus
A.H.	Cerrahi	4. yılda fonksiyone transplant böbrek
M.Ö.	PTRA	36. ayda restenoz, graft nefrektomi, HD programında
Ş.S.	PTRA	2. yılda fonksiyone transplant böbrek
Z.K.	PTRA	7. ayda kronik rejeksiyon nedeniyle graft nefrektomi, HD programında
İ.Ç.	PTRA	9. ayda kronik rejeksiyon, HD programında
C.A.	PTRA	12. ayda kronik rejeksiyon nedeniyle graft nefrektomi, HD programında
H.Ö.	PTRA	2. yılda fonksiyone transplant böbrek
C.Ö.	PTRA	10. gün DSA yapılırken renal arter ruptürü, graft nefrektomi, HD programında
K.C.	PTRA	3. ayda pnömoni ile exitus
Y.S.	(—)	6. ayda fonksiyone transplant böbrek
H.U.	Medikal	2. ayda fonksiyone transplant böbrek

TARTIŞMA

Renal transplantasyondan sonra gözlenen vasküler komplikasyonlar morbidite oranını arttıran ve graft kaybına yol açan önemli nedenlerdendir. En sık görülen vasküler komplikasyon transplant renal arter stenozudur. Transplant renal arter stenozunun (TRAS) sıklığı değişik merkezlerin sonuçlarına göre % 1 ile % 25 arasında değişmektedir (9,15,16). Bizim merkezimizde TRAS insidensi % 5.8 olarak bulunmuştur.

Renal transplantasyon sonrası hipertansiyon görülme oranı % 25 - 30 arasında olup; gelişiminde TRAS, hipervolemi, akut tübüler nekroz, graft rejeksiyonu, nativ böbrekteki hastalık, steroid ve Cyclosporine tedavisi, hiperkalsemi gibi faktörler de rol oynar (3,6).

TRAS alıcı arterinde, verici renal arterinde veya anastomoz bölgesinde gelişebilir (10). Çeşitli çalışmalarda TRAS'nun en sık anastomozun distalinde görüldüğü bildirilmekte olup, daha önceden mevcut olan ve anjiyografik olarak gösterilemeyen aterom plağına bağlı olabileceği öne sürülmektedir (16). Verici renal arterinde stenoz ise, donör nefrektomisi veya perfüzyon esnasında damarın travmatize edilmesine veya damarın çok uzun bırakılması ile king oluşumuna (açılanmaya) ve bunun sonucunda türbülant kan akımı oluşmasına bağlı olabilir. Anastomoz bölgesinde stenoz, perfüzyon esnasında oluşan damar lezyonuna, alıcı ve verici damarlarının birbirine çap olarak uyumsuzluğuna veya hatalı sutür tekniğine bağlı olabilir. Sutür esnasında intimaların tam olarak birbirine yaklaştırılamaması, trombosit ve fibrin agregasyonuna ve sonuçta da stenoza yol açmaktadır (9,10,13). Ancak oluşmuş TRAS'nun bu faktörlerden hangisine bağlı olarak geliştiğini söylemek güçtür. Bizim serimizde bütün stenozlar anastomoz bölgesinde görülmüştür.

Anastomoz tipi ile stenoz sıklığı arasında kesin bir ilişki bulunmadığı, ancak «end-to-side» anastomozlarda oluşabilecek türbülant kan akımının daha fazla stenoz oluşumuna yol açabileceği düşünülmektedir (9). Bizim serimizde bütün anastomozlar «end-to-end» olarak yapılmıştır.

Çeşitli yayınlarda kadavra böbrek transplantasyonu sonrası hipertansiyon görülme oranının daha yüksek olduğu bildirilmekte olup, hipertansiyon oranındaki artışın TRAS'dan ziyade graft rejeksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (3). Bizim serimizdeki kadavra böbrek nakillerde TRAS insidensi % 36.3, canlı akraba nakillerinde ise % 4.2 oranında bulundu.

Bunun yanı sıra graft'e karşı immünolojik intoleransın TRAS gelişiminde önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür (9,11). Bu konuda yapılan çalışmalarda HLA uyumunun derecesi ile TRAS oluşumu arasında kesin bir ilişki gösterilememesine karşın, akut rejeksiyon epizodlarının TRAS gelişimi ile çok yakın ilişkisi olduğu bildirilmektedir (8,10,11). TRAS sebebiyle opere edilen hastaların renal arterlerinin en-

dotelinde C₃ ve IgM depolanmasının gösterilmesi nedeniyle TRAS etyolojisinde immünolojik faktörlerin önemli rolü olduğu öne sürülmektedir (13). TRAS ile immünolojik intoleransın (rejeksiyon) ko-insidensinin belirgin oluşu sebebiyle, TRAS'nun immünolojik hasarın vasküler belirtisi olabileceği iddia edilmektedir (11). Bizim serimizde başarı ile tedavi edilmiş TRAS'lu 11 hastanın 3'ünde daha sonra kronik rejeksiyon gelişmişti.

Çeşitli yayınlarda sebebi bilinmemekle birlikte TRAS'nun özellikle erkek hastalarda sık olduğu bildirilmekte olup (7,11), bizim serimizde TRAS insidensi erkek hastalarda % 8.1, kadınlarda ise % 3.4 olarak bulundu.

Böbrek nakli ile TRAS gelişimi arasındaki sürenin genelde 3 ile 24 ay arasında değiştiği bilinmektedir. Ancak post-transplant 6. yılda gelişen TRAS'da bildirilmiştir (20). Bizim serimizde renal transplantasyon ile TRAS tanısı arasındaki süre 1 gün ile 36 ay arasında (ortalama 8.2 ay) değişmekteydi.

Klinikte TRAS tanısında fizik muayene bulgusu olarak allograft üzerinde üfürüm duyulabilir. Yapılan bir çalışmada hastaların yaklaşık % 50'sinde herhangi bir üfürüm duyulmadığı bildirilmektedir (11). Biz de hastalarımızın sadece ikisinde (% 15.3) graft bölgesi üzerinde üfürüm duyduk.

TRAS tanısı için yapılacak en kesin ve emin uygulama olmasına karşın, renal transplant anjiyografi invaziv ve pahalı bir yöntem olup, son yıllarda renal arter renkli doppler ultrasonografi (RD-USG), non-invaziv ve oldukça güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır (4). Çeşitli çalışmalarda RD-USG bulguları, anjiyografi sonuçları ile karşılaştırılmış ve RD-USG'nin sensitivitesinin % 100, spesivitesinin % 75 civarında olduğu görülmüştür (4,12). Doppler ultrasonografide yüksek hızlı jet akımı tesbiti ve distal türbülans olması darlığı gösteren en önemli kriterdir (17). Arteriovenöz fistüle veya renal arterde kinkleşmeye (bükülmelere) bağlı olarak % 10-25 oranında false (+) sonuçlar alınabilir. Bu durumda da RD-USG'de artmış akım hızı oluşmakta ve TRAS ile karışabilmektedir (12,17).

TRAS, cerrahi olarak reanastomoz uygulaması veya perkütan translüminal renal anjioplasti (PTRA) ile tedavi edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 23 yıllık bir dönemde 914 hastada yapılan renal transplantasyonu takiben toplam 25 olguya (% 2.7) TRAS tanısı konarak cerrahi tedavi uygulanmış ve tedavinin başarı oranı % 67 olarak bil-

dirilmiştir (19). Cerrahi tedavi ile graft kaybı oranı % 15, reoperasyon oranı % 13 olup, ayrıca arter disseksiyonu esnasında % 15 oranında üreter zedelenmesi görülmektedir (19).

TRAS tedavisinde cerrahi ve anjioplasti yöntemlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada birinci yıl sonunda başarılı tedavi oranları cerrahide % 85, PTRA'da ise % 74 olarak bulunmuştur (5). Yapılan çeşitli çalışmalarda TRAS tedavisinde başarı oranı cerrahi tedavi ile % 55 ile % 85 arasında, PTRA ile % 61 ile % 84 arasındadır (7,10,18,19). Çeşitli çalışmalarda reanastomoz ile PTRA'nın başarı oranları birbirine oldukça yakın olup, PTRA'da restenoz sıklığı cerrahi tedavidekine göre anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Buna karşılık PTRA, uygulama kolaylığı olması ve hasta tarafından daha iyi tolere edilmesi sebebiyle TRAS tedavisinde ilk seçilecek tedavi metodu olarak önerilmektedir (5). PTRA yapılması mümkün olmazsa veya işlem başarısız olursa cerrahi tedavi denenmelidir. Günümüzde PTRA, alınan başarılı sonuçlar nedeniyle giderek artan sıklıkta uygulanmaktadır. Bizim serimizde başarılı tedavi oranları cerrahide 2/3 (% 67), PTRA'da ise 8/8 (% 100) idi.

Değişik serilerde PTRA ile başarıyla tedavi edilen hastalardaki restenoz oranı % 10 ile % 33 arasında bildirilmektedir (5,7,14,18). PTRA uygulaması ile başarısızlık olursa veya nüks gelişirse PTRA tekrarlanabilir. Ancak tekrarlanan PTRA'nın intimal flep gelişimi, renal arterin akut trombozu veya embolizasyonu ve muhtemel graft kaybı gibi riskleri vardır (7). Bizim serimizde bir hastamıza restenoz sebebiyle post-transplant 5. ayda ve 10. ayda 2 kez PTRA yapılmıştır. Hasta halen 2. yılda fonksiyonel transplante böbrek ile takip edilmektedir.

Sonuç olarak, böbrek fonksiyonlarında progressif bozulma, yeni gelişen hipertansiyon veya daha önceden mevcut hipertansiyonda kötüleşme olan renal transplant hastaları, graft üzerinde üfürüm olsun/olmasın TRAS açısından değerlendirilmelidir. TRAS tanısı konan hastalarda geleneksel cerrahi tedavi yanında PTRA da güvenilir bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir.

ÖZET

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi transplantasyon merkezinde 1979 - 1991 yılları arasında yapılan 224 renal transplantasyon olgusunda gelişen transplant renal arter stenozları retrospektif olarak değer-

lendirildi. Onüç olguda (% 5.8) transplant renal arter stenozu saptandı ve bu nedenle cerrahi tedavi uygulanan 3 hastanın ikisinde, perkütan translüminal renal anjioplasti yapılan 8 hastanın tümünde başarılı sonuçlar elde edildi.

Böbrek transplantasyonu yapılan olgularda transplantasyon sonrası hipertansiyon ortaya çıkması veya böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ile daha önceden mevcut hipertansiyonun kontrolsüzleşmesi durumunda, greft üzerinde üfürüm duyulmasa bile, transplant renal arter stenozu düşünülmelidir. Bu durumda uygulanacak klasik tedavi şekli cerrahi reanastomoz yapılması olup, son yıllarda perkütan translüminal renal anjioplasti de cerrahi tedaviye alternatif olarak uygulanmaktadır.

Anahtar kelimeler : Renal transplantasyon, transplant renal arter stenozu.

SUMMARY

(Transplant Renal Arter Stenosis Following Renal Transplantation)

The incidence of renal artery stenosis following renal transplantation have been investigated retrospectively. From 1979 to 1991, 224 consecutive renal transplants were performed at our hospital. Operative technique was uniform and performed by a single surgical team.

Transplant renal artery stenosis diagnosed in 13 patients (% 5.8). A successful outcome as measured by fall in blood pressure and/or serum creatinine was achieved in 2 of) patients with surgical therapy and in 8 of 8 patients with percutaneous transluminal renal angioplasty.

The combination of progressive deterioration of renal function and worsening of pre-existing or de novo high blood pressure should suggest the possibility of transplant renal artery stenosis, even when no murmur is detected over the graft. Surgical repair is the traditional treatment of transplant renal artery stenosis. Percutaneous transluminal renal angioplasty is a reasonable option to surgical correction.

Key words : Renal Transplantation, Transplant Renal Artery Stenosis.

KAYNAKLAR

1. Alexopoulos E Leontsini M Danilidis M : Differentiation between renal allograft rejection and cyclosporine toxicity : A clinicopathological study. *Am J Kidney Dis* 18 : 108-115, 1991.
2. Bachy C Alexander GPJ Ypersele SC : Hypertension after renal transplantation. *Br Med J* 2 : 1287-1292, 1976.
3. Coles GA Jones GR Crosby DC Jones JH : Hypertension following cadaveric renal transplantation. *Postgrad Med J* 48 : 399-402, 1972.
4. Deane C Cairns T Walters H et al : Diagnosis of renal transplant artery stenosis by color doppler ultrasonography. *Transplantation Proceedings* 22 : 1395, 1990.
5. De Meyer M Pirson Y Dautrebande J et al : Treatment of renal graft artery stenosis. *Transplantation* 47 : 784-788, 1989.
6. Flechner SM Sandler CM Childs T et al : Screening for transplant renal artery stenosis in hypertensive recipients using digital subtraction angiography. *J Urol* 130 : 440-444, 1983.
7. Greenstein SM Verstandig A Mc Lean GK et al : Percutaneous transluminal angioplasty The procedure of choice in the hypertensive renal allograft recipient with renal artery stenosis. *Transplantation* 43 : 29-36, 1987.
8. Grossman RA Dafoe DC Shoenfield RB et al : Percutaneous transluminal angioplasty treatment of renal transplant arter stenosis. *Transplantation* 31 : 339-343, 1982.
9. Jordan ML Cook GT Cardella CJ : Ten years of experience with vascular complications in renal transplantation. *J Urol* 128 : 689-692, 1982.
10. Lacombe M : Arteriel stenosis complicating renal allotransplantation in men : a study of 38 cases. *Ann Surg* 181 : 283-287, 1975.
11. Macia M Paez A Tornero F et al : Post-transplant renal artery stenosis : A possible immunological phenomenon. *J Urol* 145 : 251-252, 1991.
12. Mainardi C Menoyo V Chiche S Plainfosse MC : Renal transplant artery stenosis : Evaluation with color doppler flow imaging during 14 months. *Radiology* 181 : 247, 1991.
13. Palleschi J Novick AC Braun WE et al : Vascular complications of renal transplantation. *Urology* 16 : 61-66, 1980.
14. Pölnitz A Höfling B : Percutaneous atherectomy of a recurrent renal transplant artery stenosis. *Transplantation* 48 : 880-883, 1989.
15. Rijkssen JF Koolen MI Walaszewski JE et al : Vascular complications in 400 consecutive renal allotransplants. *J Cardiovasc Surg* 23 : 91-95, 1982.

16. Sagalowsky AI Peters PC : Renovascular hypertension following renal transplantation. *Urol Clin North Am* 11 : 491-502, 1984.
17. Snider JF Hunter DW Moradian GP et al : Transplant renal artery stenosis : Evaluation with duplex sonography. *Radiology* 172 : 1027-1030, 1989.
18. Sniderman KW Sos TA Sprayregen S et al : Percutaneous transluminal angioplasty in renal transplant arterial stenosis for relief of hypertension. *Radiology* 135 ; 23-28, 1980.
19. Tilney NL Rocha A Strom TB et al : Renal artery stenosis in transplant patients. *Ann Surg* 199 : 454-460, 1988.
20. Waltzer W Turner S Frohnert P et al : Etiology and pathogenesis of hypertension following renal transplantation. *Nephron* 42 : 102-107, 1986.
21. Yoshimura N Takahiro O : Medical and surgical complications of renal transplantation : Diagnosis and surgical management. *Med Clin North Am* 74 : 1025-1037, 1990.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara

İÇİNDEKİLER

<i>Yücel Anadolu - Yücel Kanpolat : Doğru, Anlaşılabilir Tıbbi Yayıncılık İçin Öneriler</i>	367
<i>Jürgen Thorwald'dan - Kâzım Ergin : Cerrahların Yüzyılı —III— Kurtuluş ...</i>	393
<i>Esra Tan : Uzun Etkili Kontraseptif Amaçlı Depo-Medroksiprogesteron Asetatin (DMPA) Sıçan Ovaryumuna Etkileri</i>	419
<i>Kenan Ateş - Ergün Ertuğ - Ali Arıcan - Asuman Timur - Erdem Diker - Neval Duman - Bülent Erbay - Oktay Karatan : Esansiyel Hipertansiyonda Böbrek Hasarının Erken Göstergeleri Olarak Mikroproteinüri ve Serum Ürik Asit Düzeyi</i>	433
<i>Ali Kemal Us - İbrahim Tekdemir - Alaittin Elhan - Tarık Yazar : Lumbal Vertebraların Morfometrik İncelemesi</i>	447
<i>Serpil Ünlü - Oktay Meço - Semih Kandilci : Endoservikal ve Endoüretal Örneklere Chlamydia Trachomatis Antijeninin Araştırılması</i>	455
<i>Erhan Nalçaçı : Evrim ve Yaşlanma Sürecinde Antioksidan Savunma</i>	465
<i>Gülseren Karabıyıkoglu - Sevgi Bartu - Sefa Özşahin : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Pulmoner Hemodinami ve Akciğer Mekanikleri</i>	475
<i>Muzaffer Göz - A. Tevfik Cengiz - Mehmet Kıyan - G. İştah Dolapçı : Kasaplarda Listeria Monocytogenes (O) Aglutininlerinin Dağılımı</i>	485
<i>Kürşat Özorun - Necla Tülek - Nursen Düzgün : Romatoid Artrit (RA) ve Sitokinler : İnterlökin-1 (IL-1), İnterlökin-6 (IL-6), Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF-α) ve İnterferon Gama (IFN-γ)</i>	495
<i>Aysel Işık - Meltem Çöl - Nazlı Dalgıç : Park Sağlık Ocağı Bölgesinde Alkolizm Prevalansı</i>	505
<i>Behçet Coşar - Selçuk Candansayar - Zehra Arıkan - Erdal Işık : Kronik Şizofrenlerde Subjektif Yakınmalar, Defresif Duygu Durum ve Ekstrapiramidal Yan Etkilerin Karşılaştırılması</i>	519
<i>Aysun İdil : Çağdaş Göz Sağlığı Hizmetlerinin Gelişimi ve Anlamı</i>	531
<i>İ. Haluk Gökçora : Pankreas Langerhans Adacık Hücreleri Aktarımı</i>	539
<i>Ali Acar - Giray Karalezli - Talat Yurdağul - Murat Büyükdogan - Ünal Sert : Çocuk Böbrek Taşlarında ESWL Uygulaması</i>	549
<i>Ayşe Fidan - Sacide Demiralp : Suda Boğulmalar</i>	555
<i>Bülent Erbay - Erdal Anadol - Semih Aydınтуğ - Cihan Bumin - Neval Duman - Umman Sanlıdilek - Erbil Başeşme - Oktay Karatan - Ergun Ertuğ - Deniz Aylı - Kenan Ateş - Murat Duranay - Bekir Yazan : Renal Transplantasyon Sonrası Transplant Renal Arter Stenozu</i>	567