

ISSN 0365 - 8104

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara



cilt: 48 • sayı: 2

1995

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

YAYIN KOMİSYONU
BAŞKANI

Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

YAYIN KURULU

Prof. Dr. Işık Sayıl

Prof. Dr. Nuri Kamel

Prof. Dr. Abdülkadir Dökmeci

Prof. Dr. Fikri İçli

Prof. Dr. Çetin Erol

Doç. Dr. A. Peyman Yalçın

Doç. Dr. Safiye Tuncer

Doç. Dr. Gülgün Pamir

Yılda 4 Sayı olarak yayınlanır. Dergide yayınlanan yazıların yazarları dergiye abone olmaya davet edilir. Yıllık dört sayı 200.000 TL.

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

YAZIŞMA ADRESİ :

A. Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı

Sıhhiye - ANKARA

ISSN 0365 - 8104

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 çalışmaların gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde bastırmak isteyen yazarların Fakülteye yazılı olarak bilgi vermeleri gerekir. Yayın Komisyonu, A.Ü. TIP FAKÜLTESİ MECMUASI için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabullendiklerini varsayar.

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

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 yıldız işaretleri ile sayfa altında araştırmacıların akademik ünvanları dip not halinde belirtilebilir.

Çalışmanın yapıldığı ve yazarların çalıştıkları yer, yazarlarının altına yazılmalıdır.

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

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

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

Yazıların Türk Dili Kurumu sözlüğü ve yeni yazımı (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 cümlemin rakamla başlamaması tercih edilmelidir, zorunluk olan hallerde rakam nümerik değil, yazı ile yazılmalıdır (Örnek : 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel... yerine Bu araştırmanın materyeli 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşmaktadır veya Kırk sekiz hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel...). Genellikle I - 10 arasındaki rakamlar metin içinde de olsa yazılmalıdır (Örnek : Bu seri içindeki hastalardan 4 ü... yerine Bu seri içindeki hastalarda dördü...). Ancak bu sayılar diğer bir rakamla karşılaştırmalı olarak kullanılırsa rakamla yazılabilir (Örnek : Bu yöntemle tedavi ettiğimiziz 26 hastadn 7 si tam düzelmeye göstermiş olup...).

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

Her şekil altında açıklayıcı kısa bir lejand bulunmalıdır. Şekil numaraları Arabik olarak (1, 2, 3...) yazılmalı ve lejand aşağıdaki örnekteki benzer şekilde noktalanmalıdır :
Şekil 4 : Hastanın ameliyat öncesi dönemde yapılmış karaciğer sintigrafisinde sol lobde hipoaktif bölge görülüyor.

Şekil altı yazılarının tümü ayrı bir sayfaya ve alt alta yazılarak metne eklenmelidir.

Klişe yapılacak Şekillerin tümü ayrı bir zarf içinde sunulmalı, hiçbir şekil monte edilmemelidir. Şekillerin arkasına makale kısa adı, şekil numarası yumuşak kuruşun 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 MECMUA'SI'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 tanımı, açıklaması başlık olarak konulmalıdır. Başlığın noktalanması aşağıdaki örneğe göre yazılmalıdır :

Tablo IV : Karaciğer absesinde mortalite oranları

Araştırmaya ait bulgu ve sonuçların sunulduğu ya metinde yazılı olarak verilmeli veya şekil yahut tablo ile takdimi tercih edilmelidir. Aynı bulgu ve sonucun bu araçlardan birden fazlası ile ve tekrarlanarak sunulmasından 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 (İngilizce) 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. Süperior rakam dizimine basımevlerinin çoğunluğunda olanak 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, bir-birini izleyen yazıları referans olarak gösterilirse kullanılmalıdır.

Eidtöre Mektup

Sayın Prof.Dr. Yücel KANPOLAT

Editörlüğünü yürüttüğünüz Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nın Cilt : 47, Sayı : 3, 367-392, 1994 sayısında yayınlanan «Doğru, Anlaşılabilir Tıbbi Yayıncılık İçin Öneriler» adlı makale ile ilgili olarak bazı düşüncelerimi aktarmak istedim.

Öncelikle, yazarlarından biri olarak sizi, böylesine az işlemiş bir alandaki makalenizden dolayı kutlamak isterim. Bu kutlayış, elbette öncelikle konu seçiminizden kaynaklanmaktadır. Çünkü makalenin arkasına Sn. Prof. Dr. Şinasi Yavuzer'in yazdığı kronolojik bilgilerden de çarpıcı bir biçimde görüldüğü gibi, zaten yayıncılık Ülkemize oldukça gecikmeli girebilmiş bir etkinliktir. Bu da tıbbi yayıncılığımızdaki geç kalışı açıklayabilmektedir. Başlangıçtan günümüze bu süre içerisinde yayıncılığımızın nasıl bir rota izlediğiyle ilgili ve hele içeriği konusundaki analitik çalışmalar da yok denecek kadar azdır.

Son zamanlarda bir yandan tıp dergilerine yönelik indeksleme çalışmalarıyla, bir yandan akademik yükseltmelerde yayınların yerini sorgulayan tartışmalarla, tıbbi yayıncılık - gerekli olduğu gibi - gündemde bulunmaktadır. İşte böyle bir ortamda, yazarlara yol gösterici önerileri de içeren bu makale bir katkı niteliği taşımaktadır, sanıyorum.

Ancak söz konusu çalışmada, dile getirilmesi gereken başka noktalar da bulunmaktadır. Bunlardan biri yazarlar kadar, hatta onları da aşkın biçimde editörlere sesleniyor olmasıdır. Editörlerin bilinçli ya da bilinçsiz uyguladıkları (ya da kimilerinin belki hiç haberdar olmadıkları) konular burada yazıya dökülmüştür. «Editöryal etik» bağlamında editörlerin yazılarla, «yazarlarının bile tanıyamayacağı ölçüde» oynamaya hakları olup olmadığını bilmiyorum. Gerçi makalede «Minor» ve «Major» değişiklikler adı altında gruplanmış uygulamalardan söz edilmiş ama, «yazar kendi yazısını tanıyamayacaktır» (S. 379,) ve «Sonuçta makale, yazarın kendi yazısı olmaktan çıkacaktır» (S. 378) cümleleri «yarattığı eseri tanıyabilmelidir» (s. 377) ile

bu sorunu önemle ele alması bir zorunluluktur. Günümüz uygulamaları içinde, özellikle Türkçe yayınlarda, en büyük eksikliğimizin dil olduğunu üzümlere ifade etmek zorundayım. Sayın Arda'nın altını çizerek belirttiği birbirine uymayan sözcük evliliklerinin, bu eksikliklerden kaynaklandığını biliyorum. Bu konu ile ilgili yayın kuruluşları içerisinde TÜBİTAK'da bazı kıpırdanmaların varlığını sevinerek gözlemleyebilirsiniz. Sonuçta, dil konusunda Arda'nın eleştirilerine bütünü ile katılıyorum ancak bu sıkıntıların hepimizin ortak çabaları ile zaman içerisinde giderilebileceği kanısındayım.

Editörlük ile ilgili eleştirilerine gelince, hak veriyorum. Ancak; tümüyle katılmıyorum. Yayıncılık; yazar, eleştirmen ve editör çizgisinde gelişen ve büyüyen bir süreç. Bu süreç, bir derginin adı altında sürerken mutlaka bir biçimde sunulmak zorunda. Oysa yazar ve eleştirmenlerin doğal olarak bu biçime uygun düşünme ve yazma bilinçleri ve gayretleri hudutlu. O zaman yazar, eleştirmen ve editör arasında dergi biçimine uygun düzenleme için hep editör ön plana çıkmak zorunda kalıyor. Bu öne çıkışta bazen işin dozu kaçırılabilir. Ama çok sık eleştirilse de editör derginin bilimsel düzeyini, biçimini ve yayının geleneğini korumak zorunda. Aksi halde dergiye ilgiyi sürdürmesi mümkün değil. Tabii dergi, «biz dergi çıkarıyoruz» görüntüsü için devlet tarafından sübvansede edilmiyorsa! Çünkü tıbbi dergiler yazarların yayın listesini kabartmaktan çok, bilgi ve teknolojiyi yaymak gibi bir amaçla yayınlanmak zorundadırlar. Ancak ülkemizde bilimsel yayıncılık, böyle bir talep pazarına kendi kendini finanse edebilecek güçle henüz çıkamamaktadır. Türkiye'de yayınlanan bilimsel dergilerin çok büyük çoğunluğu halen kurumların desteğiyle yayınlanmakta ve okuyucuya çoğu dergiler için posta parasında dahil bedaya ulaştırılmaktadır. Maliyeti okuyucu tarafından ödenmeyen bir derginin okuyucu tarafından çok ciddiye alınmamasında doğaldır. Ama ben gelecek konusunda iyimserim, son on yıl içinde bilimsel yayıncılık alanında para ile satılan ama bilimsel açıdan tutarlı bir yayının geleneği oluşma yolundadır. Bu nedenle temel doğruların ve gelişmenin; eleştiri, tartışma, bilgilenme süreciyle gelenekleşeceği ve kurulacağı inancımı taşıyorum. Bu çok özlü ve yararlı tartışma ortamını sağladığı için sayın Arda'ya tekrar teşekkürlerimi ve tebriklerimi sunuyorum. Ayrıca bu tartışma sonunda bilimsel yayıncılığın tartışılacağı panel, konferans ve kongreleri kısa süre içinde organize etmekle görevli olduğumuz gerçeğini ve zorunluluğunuda anlıyorum.

Prof. Dr. Yücel KANPOLAT

CERRAHLARIN YÜZYILI V

Jürgen Thorwald*

Kazım Ergin**

MEYVELER

«SUSAN»

O gece korkunç bir rüyadan uyanır gibi uyandım. Yanımda Susan'ın yattığı yer boştu. Bahçeye açılan camlı kapının ardına kadar açık olduğunu gördüm. Sebebini bilmediğim bir korku ile doğruldum. Ropdöşambırımı omuzuma alıp bahçeye çıktım. Gündüz gibi bir aydınlıkta sahile kadar olan düzlük uzanıyordu. Susan sadece incebir gecelikle bahçeyi sınırlayan sütunlardan birine yaslanmış ve elleriyle yüzünü kapatmıştı. Beni ancak arkasına kadar gittiğim ve ellerimi ona uzattığım zaman farketti. «Susan ne oldu? Allah aşkına ne var?» diye fısıldadım. Fakat o sadece başını sallayarak «Yok birşey» demekle yetindi. Titrediğini hissediyordum. Onu kollarıma alarak eve götürdüm. Yatağa yatırıp üzerini örttüm. Üzerine eğilerek ısrarla sordum : «Susan, ne oldu? Herhalde birşeyler var, benden ne saklıyorsun?» Fakat benim bütün ısrarım boşuna idi. Kendini yeniden topladığını hissettim. Kendine hakim olmanın verdiği yüz ifadesi, çehresinden korkunun son izlerini de sildi. «Sana birşey söylemiyorum, çünkü söylenecek birşey yok» diye fısıldadı.

Bütün bu olanlar benim Afrika gezisinden döndüğüm ve biraz dinlenebilmek için bir Fransız balıkçı köyünde kiraladığımız bir evde 1880 yılı Mayıs ayının son günlerinden birinde geçiyordu. Ertesi sabah, zaten çoğu günlerde olduğu gibi, kırmızı güneş topunun ilk ışıklarının Mont. St. Michel'in duvarlarına ve merdivenlerine vurduğu ve kıpırtısız denizden yansıdığı günlerdeki gibi güzel bir sabaha uyanıktık. Susan dışarıda, terasta çay masasında oturuyor ve denizi seyrediyordu. Bana hala, alışık olmadığım derecede, soluk ve zayıf görün-

* Amerikada cerrah bir ailenin cerrah torunu

** A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Profesörü

Geliş Tarihi : Mart 1, 1995

Kabul Tarihi : Mart 30, 1995

alışverişin notlarıydı. Huzursuz bir gün ve huzursuz bir gece geçirdim. Nihayet ertesi gün öğleden sonra Susan geri döndü. Gözlerimi yüzüne dikmiştim. Sanki Dr. Vauban'a yaptığı ziyaretin hikayesi yüzünde yazılmış olacaktı. Susan koşarak boynuma sorıldı. Tıpkı batmakta olduğu denizdeki hayat kurtarıcı bir ada gibi bana sarılmıştı. «Seni bir daha bırakmayacağım, sensiz hiçbir gün, hiçbir saat geçirmek istemiyorum. Güneş doğduğu sürece, her gün ve her saatin tadını seninle paylaşacağım» diye fısıldadı.

Akşam, başını koluma yasladığında : «Bu yıl New York'a erken dönelim. Biraz hasretlik çekiyorum galiba» dedi. Herhalde çocuğunu orada doğurmak istiyordu. Yoksa başka birşey mi vardı? «Eğer istiyorsan hemen gideriz» dedim. Bunu söylerken önerime ne kadar candan razı olacağını bilmiyordum. «Evet lütfen, lütfen gidelim» dedi. Ben «Öyleyse yarın Paris'e gidip, her şeyi ayarlayayım. Ondan sonra bir iki hafta içinde seyahate çıkabiliriz» dedim. Ama yine de ben Paris'i değil, Rennes ve Dr. Vauban'ı düşünüyordum. Paris'i bir bahane olarak öne sürmüştüm. Rennes'e gidip Vauban'ı ziyaret edecek ve Susan'ın durumunu soracaktım. Ertesi sabah Susanı hiç şüphelendirmeden yola çıktım. Rennes'te trenden inip bir araba tutarak, beni Dr. Vauban'a götürmesini söyledim. Vauban hastalarını ziyarete gitmişti ve ben iki saat kadar dönmesini bekledim. Nihayet döndüğünde beni hemen kabul etti. Eski pratikten yetişme, aynı zamanda Paris'te klinik eğitimi görmüş bir hekimdi. Beni öyle ciddi bir yüzle karşıladı ki, huzursuzlandım. Yüzüme tuhaf tuhaf bakarak : «Çok cesur bir karınız var» dedi Ben «Evet cesurdur. Beni daima kendi sıkıntılarından uzak tutmağa çalışır. Size geldiğinden de haberim yoktu. Rastlantıyla öğrendim.» diye cevapladım.

Doğrularak «Öyleyse benim teşhisimden haberiniz yok mu?» diye sordu. Ben «Hayır. Bulantı ve fenalık nöbetlerinin farkına vardığımdan beri hamile olduğunu düşünüyordum. Dört yıl önce biricik çocuğumuzu kaybetmiştik».

O «Gebelik» diye söyledi. Sesinde hakiki bir çaresizlik var gibiydi. «Anlıyorum. Karınız genç olduğu için en önce bu düşünce aklınıza gelmiş. Ama buna rağmen...» durakladı. Ben : «sizi anlamıyorum, ne demek istiyorsunuz?» diye sözünü kestim. «Karınız durumunu sizden daha iyi değerlendiriyor. Acı da olsa şunu söylemeliyim ki, bir hamilelik söz konusu değil. Size karşı çok açık olmak zorundayım. Zaten karınız da kendine karşı çok açık olmamı o kadar ısrarla istedi ki, sonunda

yenildim. «Ben sessizce dinliyordum. O devamlı «Karnızın bir mide rahatsızlığı var. Pilorda, yani midenin çıkışında, bir ur var. Ancak nadir vakalarda ele gelmesine rağmen onda hissediliyor. Zaten bana gelmeden önce kendisi elleyerek farketmişti, bu ur son haftalarda çok çabuk büyümüş olmalı. Mide çıkışını o kadar çok daraltmış ki, ancak hafif ve sulu gıdaların duodenuma geçişine izin veriyor». Dr. Vauban biraz durakladı. Benim konuşmaktan aciz olduğumu görünce devamlı : Palpasyon ve bütün öteki klinik bulgulara göre, ne yazık ki kötü huylu bir tümör olduğunu kabul etmemiz lazım. Eğer iyi huylu bile olsaydı, temelde prognoz yine aynı olurdu. Bu halde ızdırıp daha da uzun sürerdi. Hanımınız bilimin bu güne kadar onun hastalığına bir çare bulmadığının bilincinde. Onun için, sadece yurdunu hayattayken bir kez daha görmek tek arzusu. Herhalde bu arzusunu yerine getireceksiniz».

O anda üzerime çöken karanlıktan sıyrıldım «Size inanmıyorum inanmıyorum» diye haykırdım. O anda içimden kopan çılgın, vahşi bir çaresizlikti. Fakat bu isyan ve çaresizlik içinde Vauban'ın sözlerinin gerçek olduğunu seziyordum. İsyân içinde çırpınırken bile zihnimden mide cerrahisine ait bazı bilgiler sırasıyla geçmeğe başladı. «Pean» adı aklıma geldi. Profesör Pean, Pariste Hotel St. Louis, öteki daha az ünlü adlar, şehir adları, okuduğum veya henüz okumadığım bilimsel tıbbi makaleler ve en önemlisi Pean'ın bir makalesinin adı bir anda aklımdan geçti.

Vauban «Sayın meslekdaşım. Lütfen kendinizi toplayın» Ben zoraki bir gayretle : «Lütfen bu taşkınlığımı bağışlayın... Sadece sizden bir ricam daha var».

«Lütfen söyleyin». «Sizin gelmenizi beklerken Paris'ten Gazeteden Hopitaux sayılarını bekleme salonunuzda gördüm. 1879 yılına ait olanını bir gözden geçirebilir miyim?»

Bana hayretle bakarak : «Tabii. Her ne kadar şimdi üzerinde konuştuğumuz problemle ne ilgisi olduğunu bilmiyorum, ama o yıla ait sayılar emrinize her zaman amadedir».

Vauban'ın evinden çıktıktan sonra, o zamana kadar farketmem gereken birçok şeyi görmeme engel olan bir perde gözümün önünden kalkmış oldu. Susan'ın annesinin otuzaltı yaşında «bilinmeyen bir mide hastalığından, muhtemelen kronik dispepsi» den öldüğü düşüncesi şeytanca zihnime sokulup duruyordu. Ben ki, Susanla birlikte yaşıyor ve ailesinin geçmişini biliyordum acaba kör mü olmuştum? Sağa sola

Şu halde Pean, açık seçik olarak, eğer bir hasta yeterli gücü varken erkence ona gelmişse iyi bir sonuç olabileceğini umduğunu yazmaktadır.

Peki Susan'ın durumu nedir? Susan henüz erimiş ve çökmüş değil. Eğer Pean'a ümit verecek bir hasta varsa, o da Susan olmalı. O halde durum tam anlamıyla umutsuz değil.

Paris'e gidecek oluşumu kaderin iyi bir işareti olarak gördüm. Oraya gidecek, Pean'la görüşecek ve hakikaten gerekli olursa Susan'ı ameliyat edip edemeyeceğini öğrenecektim.

O zamanlar Jules Pean adı herkesin bildiği bir addi. Cerrah olarak ünü Fransa sınırlarının dışına taşmıştı. Fransa'nın en aranan cerrahı idi. Pean'ın 1864 yılında Wells'i örnek alarak, bir yumurtalık tümörünü ilk kez Fransa'da ameliyat etmeyi göze alması, Fransa'da onu ünlü bir cerrah yaptı. Daha önce de 1862'de kanayan ameliyat yaralarında makas şeklinde damar penslerini kullanmış ve bu da insan vücudunun bol damarlı ve çok kanayan iç kısımlarında kanı durdurmak için çok mükemmel bir cerrahi buluş olmuştu. Ayrıca uterus tümörlerinde tümörlerin veya tüm uterus'un karın duvarını açmadan vajina yoluyla çıkarılması yöntemini bulması, onun tartışmasız ününü perçinlemiştir.

Yıllar önce Pean'ın St. Louis hastanesinin daima tıka basa dolu ameliyat salonunda birkaç ameliyatını seyretmiştim. Ameliyathaneye girişi her zaman büyük gürültü ve alkışlarla karşılanıyordu. Aklımda kaldığı kadariyle orta boylu, fakat geniş ve iri yapılı koyu parlak gözlü bir zattı. Büyük iri elleri, sağ elinin bir parmağının ankiloze olup sertleşip kullanılamamasına karşı teknik birmaharetle ve hatta büyük bir virtüozite ile çalışırdı.

Oraya vardığımda hava kapalı idi. Geceyi otelimde hemen hemen uykusuz geçirmiştim. Pencereden baktığımda bulutların açılıp tüm Paris üzerine çöktüğünü gördüm. Sağnak halinde boşalırcasına bir yağmur yağıyordu. Ümit ile ümitsizlik arasında bocalıyordum. Cumartesi günlerinin hala St. Louis hastanesinde Pean'ın ameliyat günleri olduğunu öğrendim. Onu hemen görmem gerekiyorsa orada buluşabilecektim.

Hemen bir araba ile hastanenin bulunduğu kenar mahalleye hareket ettim. Kapıcıdan öğrendiğime göre ameliyata başlamıştı bile. Ameliyathanenin yolunu biliyordum. İçeri girdiğimde, yine pürdikkat ameliyat seyreden birkaç yüz kişi gördüm. Kendime yol açarak önlere

geçtim. Pean hala o eski masa başında asistanıyla birlikteydi ve kanserli bir kadının memesini elindeki bistüriyle çepeçevre kesmekle meşguldü. Moda olduğu gibi yalnızca bıyıkları ile çenesini sinek kaydı tıraş etmiş, bakımlı favorileriyle yarı hastaya, yarı seyircilere dönük durmakta idi. Şık bir frak giymiş, siyah papyon takmıştı. Sadece göğsüne bir yemek peçetesi gibi peçete takmış, bunu yelegine ilistirmişti. Peçetenin örtemediği yerler ve keza gömleğinin manşetlerinin kan içinde olduğu görülüyordu. Karbol kullanımı yarım yamalak ve ameliyat salonu az temizdi. Her keside hasta inliyordu. Kendilerine sıra gelmesini bekleyen ve orada bekletilen iki hasta, bu ameliyat gösterisini görmemek için başlarını yan tarafa çeviriyorlardı. Bunları farkettiğim anda içim sızladı ve Pean'ın bende eskiden bırakmış olduğu önemli imajda bir değişiklik olduğunu üzümlere hissettim. Bugünkü gözlerle baktığımda bendeki değişimin doğal olduğu inancına vardım. Bugün yıllarca önce mesleği ve tarihi öğrenme arzusu içinde Pean'ın ameliyathanesine giden bir gencin gözleriyle bakıyordum cerrahlara. Kendi karımın ölüm kalım savaşındaki korku beni buralara sürüklemişti. İçimi kötü bir duygu kapladı. Pean'ın sanatkarca hareketlerini poz yapan bir insanın hareketleri gibi görüyordum. Ellerinin ve aletlerinin ustaca kullanımı, yüzüne sanki aşırı bir kibirlilik gibi yansıyordu. Yüzündeki soğukluk, ancak soğuk bir kalbin işareti olabilirdi. Öyle ki, o kalp için sadece ameliyat önemliydi. Ameliyat olanın kaderi sanki o kalbi hiç ilgilendirmiyordu.

Sargıyı asistanı Collins'e bırakıp sonraki ameliyata geçti. Bu bir şeker hestasıydı ve bacağı ampute edildi. Kesik ayağı Pean bir köşeye fırlattı. Orada biraz evvel çıkarılan memeden başka, çıkarılmış başka organlarda bulunuyordu. Daha sonra bir dudak kanseri ve boğulmuş bir fitik ameliyatını tamamladı ve sonuna bir suni anüs yaptı. Tüm bu ameliyatlar sırasında gövdesinin duruşu hiç değişmemişti. Yüksek alınlı ve mağrur burnu ile yüzü tamamen hareketsiz kalmıştı.

İki saatin sonunda Pean çevreyi parlak gözleriyle süzüp, yeleginden peçeteyi teatlar bir hareketle çıkarıp, kısaca «baylar, bugün bu kadar» dediğinde ve hemen dışarıya çıkınca bendeki şaşkınlığı ve içimde uyanan savunma duygusunu anlatmam mümkün değil. Sanki uyuşmuş gibiydim ve Pean'ın alkışlayan öğrencilerin arasında kalakalmıştım. Gördüklerim ve duyduklarım içime yığılmıştı. Daha da çok, beni buraya getiren, çıkış yolu olmayan ve Pean'a gitmeden başka çare olmayan yük içime oturmuştu. Güçlkle içimdeki fena hisleri ve kara korkuyu atabildim ve aceleyle çıkışa yöneldim. Fakat kapıya geldiğim-

ma ve hazırlık yapmadan, ilk büyük mide ameliyatına kalkışmış ve bu alanın henüz şöhret getirecek nitelikte olmadığını anlamıştı.

Kapıya doğru yürüdü ve açtı. Ben, bir an tereddüt ettim, sonunda soğuk bir veda ile ayrıldım.

Daha sonra da Pean'ı hiç aramadım. Duygularıma dayalı ön yargılara varabileceğini yıllar çok gerilerde kaldıktan sonra bile, Pean'ın bendeki izlenimi, teknik virtüozitesine karşın hekim olmanın gerektirdiği insani yanının eksik kaldığı idi. Patolojik anatomi ve yara hastalıkları bilimlerinin erken döneminde bazı cerrahi öncüleri gibi, o da ilerlemesini hastalarının hayatını hiçe sayarak sağlamış ve antisepsinin bulunuşuyla cerrahinin gittikçe daha insani bir çehre kazanmasına karşın, o tutumunu değiştirmemişti.

Pean'la karşılaşmamızın ertesi akşamı kaderin cilvesinden şaşırılmış bir durumda yeniden sahile döndüm. Artık, Susan'a Amerika yolculuğumuzu hazırlamak için gitmediğimi, Doktor Vauban'ı bularak Paris'te Jules Pean'le görüştüğümü söyleyebileceğimi sanıyordum. Her yolculuk dönüşü olduğu gibi, Susan evin önünde beni karşılamaya çıkınca aniden irkildim. Birkaç günlük ayrılık bile, Susan'ın yüzündeki güneş yanığına karşın, onun ne kadar zayıfladığını farketmeme yetti.

Bana sarılarak «Ne zaman yola çıkıyoruz? Her şeyi hallettin mi?» diye fısıldadı. Gerçeği söylemekteki kararlılığım bir anda kayboldu. Doğrudan yalan söylemedim ama; «Bize haber verecekler. Önümüzdeki hafta Southampton'dan birçok gemi kalkacak. Fakat, kesin hareket zamanı, henüz belli değil» diye bir kaçamağa sığındım. Akşam güneşi altındaki terasta yemeğe oturduğumuzda, onun tabağının olduğu yer boştu. «Ben yemeğimi yedim. Sen geç kaldın. Bende çok acıkmıştım, affedersin» dedi.

Öyle mutlu görünüyordu ki... Hemen yanıma sokuldu, yemeğimi önüme koydu. Böyle olunca, ben de gerçeği söylemek cesaretini kendimde bulamadım, sustum. Belli etmemeğe çalıştım.

Fakat, daha sonra, ay ışığında başımı koluma yaslayıp yattığımda, soluk alış verişinin düzgün oluşundan uyuduğuna karar verince usulca yana döndüm. Sağ elimi dikkatlice Susan'a doğru uzattım. Elimini değdirmeden uzunca bir süre bekledim. Hala çekiniyordum. İnce geceliği bana engel değildi. Elim farkedilecek kadar titriyordu. Kalbim hızlı hızlı çarpmağa başladı. Titrememi önlemek için bütün gücümü topladım. Nihayet çoktan muayeneyi unutmuş elimle palpasyon yap-

mayı denedim. Dikkatle elimi bastırduğumda bile, karın duvarı gevşek olduğu için herhangi bir zorluk olmadı. Karın duvarı pek ince idi. Arayan parmaklarım göbeğin üç parmak üstünde hafif hareketli ve oldukça sert bir kabarıklık farketti. Büyük kısmı linea alba'nın solunda idi. Tümör bir çocuk yumruğu büyüklüğünde idi. Kalbim bir pençe içinde sıkılıyor gibiydi. Bütün vücudumu ter kapladı. Demek Vauban haklıydı. Daha ben bunları düşünürken Susan'ın sesiyle irkildim : «Demek ki her şeyi biliyorsun» diyordu. Ben : «Susan, Susan» demekten başka birşey yapamıyordum. Aniden bana döndü ve sağ elimi yakalayarak yanağına bastırdı : «Herşeyi bilmen iyi oldu. Artık neden eve dönmek istediğimi de anlıyorsun. Ne zaman gidiyoruz? dedi. «Bilmiyorum» diye itiraf ettim, «Ben Paris'e yolculuğumuzu ayarlamak için gitmedim. Böyle bir tümörü cerrahi olarak çıkarmayı göze alan Jules Pean'ı görmeğe gittim. «Susan : «Ama, onun hastası öldü.» Ben : Sen nereden biliyorsun?» diye hayretle sordum. Cevabı : «Uzun zamandan beri senin karın olmam yetmez mi? Ben de biraz birşeyler öğrendim. Hastalığımı farkettiğimden beri okuyabileceğim her şeyi okudum. Hiçbir ümit olmadığını biliyordum. İçeride masamın üzerinde «Gazette des Hopitaux» duruyor. İşte onda Pean'ın makalesi var, onu okudum. Benim ameliyat masasında ölmemi ister misin?»

«Tanıdığım bütün cerrahlara yazacağım. Pean'ın attığı ilk adımı tekrarlamalarını ve onun yöntemini geliştirmelerini isteyeceğim. Biz inatla uğraşırsak sen yaşayacaksın Susan».

Ve inatla uğraştık. Ben bugün biliyorum ki, Susan bu işe hiç inanmadı. Sırf bana olan sevgisinden dolayı bu işlerle uğraştı. Hayatım değişmişti. Tüm zamanım yazı masası ile kapı arasında geçiyor, ya mektup yazıyor, ya telgraf dağıtıcısını bekliyordum. Son yıllarda tanıdığım ve halen kliniklerinde çalışmakta olan bütün cerrahlara yazdım. Almanya'ya Avusturya-Macaristan'a, İtalya'ya, İsviçre'ye, Fransa'ya, İngiltere'ye ve Rusyaya yazdım. Ayrıca Amerikaya da yazdım. Peanın ilk ameliyat yönteminin kopyalarını bütün dünyaya yolladım. Onlardan istediğim, Pean'ın göze alamadığını daha iyi şekilde tekrar etmiş olmaları ve hastalarının bu ameliyatı talep etmiş olduğunun bildirilmesiydi.

Bunlardan elime gelebilen cevaplar; ya imkansız ya da bu yöntemin geliştirilmesi için çok zamana ihtiyaç olduğu şeklinde idi. Almanya'dan bir de doktora çalışması yollanmışdı. Karl Theodor Merrem adlı bir tıp öğrencisinin 1810'da Giessen Üniversitesi'nde yapmış ol-

duğu bir çalışmaydı. Merrem ilk aşamada, üç köpek üzerinde yaptığı çalışmada hastalıklı olan mide çıkışını mideden ayırmanın daha sonra da mide ile oniki parmak barsağı arasında yeni bir geçiş yapmanın mümkün olduğunu göstermişti. Ameliyat edilen ilk köpek ameliyattan sonra ondokuz gün yaşamıştı. İkinci köpek 47 gün yaşamış, ama 47. günün sonunda tam sağlıklı iken çalınmıştı. Böylece Merrem onun durumunu izleyememişti. Fakat tıp bilim adamları Merrem'e gülüp geçmişlerdi. Aradan geçen yetmiş yılda da Merrem'in deneyleri unutulup gitmişti.

Birkaç gün sonra da Viyanadan bir mektup aldım. Gönderen genç asistan Johannes Von Mikulicz idi. Mikulicz, Avrupa'nın en meşhur ve becerikli cerrahi Theodor Billroth'un asistanıydı. Mikulicz ile 1879'da Londra'daki Kings College Hospital'de Lister'in yanında tanışmıştım. Bu nedenle ona da mektup göndermiştim. Şimdi Viyana'dan bana ilk cevap veren o olmuştu. Merrem'i ilk doğrulayanda o oluyordu ve yazısında Billroth'un eski asistanlarından Gussenbauer ve Winiwarther'in altı yıl önce Merrem'in deneylerini tekrarladıklarını ve köpeklerde mide çıkışının cerrahi olarak çıkarılmasının mümkün olduğunu ve köpeklerin hayatta ve sağlıklı kaldıklarını belirlediklerini yazıyordu. Hatta aynı sıralarda, Czerny'nin insanlarda midenin tamamen çıkarılabileceği tezini savunduğunu ve asistanları Kaiser ve Scriba'nın bunun üzerine köpeklerde pilor ameliyatları yaptıklarını da ekliyordu. Hayvanlardan birisi bu zor ameliyatı oldukça iyi tolere etmiş ve beş yıl süreyle sağlıklı yaşamıştı. Mikulicz devamla, Billroth'un da bu deneylerden sonra insanlarda hastalıklı pilorun çıkarılabileceğini düşündüğünü ve ön çalışmaların sürdürüldüğünü bildiriyordu. İnsanlarda böyle bir ameliyatın yapılması bir zaman sorunu idi ve belki de aylar, hatta haftalar söz konusu idi.

Mikulicz'den gelen mektubu aldığım günü pek hatırlamıyorum. 1880 Ekim ayı bitmiş ve sahilde çok güzel bir sonbahar hüküm sürmekte idi. Mikulicz'in mektubu elimde olduğu halde, bahçeyi geçerek eve doğru yürüdüm. Pencerenin önündeki bir divanda dinlenmekte olan Susan'a gittim. Susan mektubu okuduktan sonra, uzun süre yüzüme baktı ve o ince eliyle geri verdi. Hiçbirşey söylemedi, sadece gözlerinde bir iki damla yaş belirdi. Bu gözyaşlarını ben sevincinden zannettim. Onu öperek, hemen Vinayana mektup yazmak için yazı masasına yöneldim.

Her gün ümitle cevap beklemeğe başladım. Fakat, ilerlemeler hakkındaki sorularımın cevabı haftalarca gelmedi. Çok sonraları Mikulicz'in anlattıklarına göre, o zamanlar, o da bana bir ümit ulaştırabilmek için bir mucize beklemişti,

Köyümüzün yalnızlığında ve kaybolmuşluğunda, gözüm ve kulağım hep Viyana'da iken 27 Kasım'da postacı bana Königsberg'den bir mektup getirdi. Gönderenin adresi yerinde Königsberg Kraliyet Cerrahi Kliniği'nin Direktörü Karl Schönborn'un adı vardı. Çok az bir tanışıklığım olduğu için, aylarca önce birçok cerraha yazmış olduğum mektuplardan birini de ona göndermiştim.

20 Kasım 1880 tarihli mektubuna Schönborn şöyle başlıyordu : «Weichsel yakınında Kulm'de, Dr. Ludwig Rydygier tarafından bir süre önce açılan özel bir cerrahi kliniğinde, dört gün önce bir ameliyat gerçekleştirildi. Bu ameliyat, aylarca önce sizin acilen bilgi sahibi olmak istediğiniz konuyu içeriyor. Daha önce Jena'da doçent olan, otuz yaşlarındaki Dr. Rydygier piloru tümüyle tıkayan kötü huylu bir tümörü çıkardı ve küçültülen mideyi onikiparmak barsağına dikti. İlk kez Pean tarafından yapıldığını bildiğimiz türde olan bu ameliyat, bildiğime göre bu yöntemle yapılmış ikinci ameliyat oluyor. Henüz işin ayrıntılarından haberim yok. Ama Dr. Rydygier ameliyatın geliştirilmesinden ve geleceğinden son derece ümitli olduğunu bildirmiş. Bu konuda yakında size daha sağlıklı ve kesin bilgiler yazacağım».

Susan'ın odasına girdiğimde, onun yumruklarını karnına bastırıp, iki büklüm yana yatmış olduğunu gördüm. Daima hakim olduğu yüz hatlarında ızdırabın izleri vardı. Ben ona koşarak : «Senin ağrın var... Niçin bana seslenmedin? Susan... Susan niçin beni çağırmadın?» diye sordum. «Lütfen... Birşey sorma... Lütfen... Beni yalnız bırak... Lütfen...» diyebildi.

Öyle yalvaran bir bakışı vardı ki, istemeden de olsa odadan çıktım ve yukarı - aşağı gezinmeğe başladım. Dışardan ızdıraplı bir kusunmanın seslerini duyuyordum ve beni bunun için dışarıya yolladığımı anlamıştım. Temizliğini ve güzelliğini bozacak bu eziyetlere kimsenin tanık olmasını istemiyordu. Sonunda beni çağırdı. Pencerenin altında sakin ve gevşemiş olarak yatıyordu. Sanki yüzünde, sessiz teslimiyetçi bir olgunluk vardı. «Yanıma otur» deyince mektubu kendisine uzattım. «Lütfen, bırak» dedi. Bunları öyle ısrarlı ve öyle yalvaran bir sesle söylemişti ki, ısrar edemedim «Lütfen bırak». Onun o zaman niçin öyle hareket ettiğini şimdi anlayabiliyorum. Hayatının gidişindeki yolun ne olacağının bilincine varmıştı ve düş kırıklığına uğramamak için, bir parça da olsa, umuda kapılmak istemiyordu. Sustum, ama ne o zamana kadar, ne de o zamandan sonra anlayamayacağım kadar Tanrıya ve kadere isyan etmek istiyordum.

Yarım saat sonra Königsberg'e Schönborn'a ve Kulm'e Rydygier'e birer telgraf çektim. Rydygier'e Susan'ın hastalığını kısaca özetledim. Ona Susan'ı ameliyat etmeğe hazır olup olmadığını sordum. Telgrafi yolladıktan sonra, o günlerde elimizdeki ağrı azaltıcı tek ilaç olan morfin almak üzere eczaneye gittim.

Izdıraplı bir bekleyişle geçen sekiz günden sonra aynı gün içinde Kulm'den bir telgraf ve Königsberg'den bir mektup aldım. Titreyen ellerle açtığım telgraf şöyleydi : «Bulgularınıza ait kesin ayrıntıları ve hastanın şu andaki durumunu bildirin. Bunlar olmadıkça bir karar verilemez... Rydgier». Mektup ise Schönborn'dan geliyordu ve Rydygier'in 16 Kasım'da yapmış olduğu mide ameliyatını içeren bir bildiri idi.

Önce Kulm'e bir telgraf daha çektim. Ama biraz yalan içeren bir telgraf olduğu için de, huzursuz oldum. İfademde Susan'ın durumunu biraz daha iyi göstermiştim. Pean'ı ziyaret ettiğim zamanki durumunu veya en azından ilk ağrı nöbetindeki halini yazmıştım. Ama ağrı nöbetinin tekrar etmemesi, Susan'ın biraz kendisini toparlamış olması ve günde iki kez benim kolumda bahçeye çıkıyor olması, beni durumunu daha iyi yazmağa yöneltmişti. Daha sonra bildiriye okudum. Şöyle yazıyordu : «Mikotajewicz, 64 yaşında, annesi tüberkülozdan babası yaşlılıktan ölmüş. İki yıldan beri, karnındaki belirli ağrılar hiçbir zaman tamamen geçmiyor. Daha önce hiç mide şikayeti olmamış. Alkol alışkanlığı yok. Dört-beş haftadan beri kusmalar başlamış, kesin diyet ve morfine rağmen ağrıları artmış. Uzun zamandan beri hasta günde sadece çorba ve birkaç peksimet yiyor. Buna rağmen, her gece, en geç saat 12 de şiddetli ağrılarla uyanıyor, bu ağrılar sabah saat 4 ila 6 ya, yediği her şeyi çıkarıncaya kadar sürüyor. Hasta gözle görünür derecede halsizleşti. Öyleki son zamanlarda ayağa kalkarken başı dönüyor ve yalpalıyor...»

Elimden kağıtları bıraktım. Rydygier'in yazdıkları korkutucu şekilde Susan'ın içinde bulunduğu son duruma benziyordu. Rydygier şöyle devam ediyordu. : «Bu anamnez ve bulgular doğrultusunda hastaya sınırlı pilor kanseri (mide çıkışında kanser) tanısı koyduk. Ayrıca bu kanserin komşu organlara pek yapışık olmadığını ve belki de metastaz yapmadığını düşündük. Bundan dolayı da ameliyat endikasyonu koyduk. 16 Kasım 1880 tarihinde ameliyatı düşünüyoruz.» İçimde yeni ümitler filizlenmeğe başlamıştı.

Rydygier'in bildirisi açık ve kesin idi. Kesiyi processus ksifoide-ustan göbeğe kadar linea alba'dan yapmıştı. Böylece peritona kadar inip peritonu açmıştı. Peritonun yara kenarlarını deriye tutturmuş ve karın içine doğru iyi bir görüş sağlamıştı. Tümör kesinin açıklığından görünmekte idi. Rydygier, tümörü çekebildiği kadar dışarı çekip, midenin arkasına ve pilor'a varabilmek için yeterince büyük ve küçük omentumu mideden ayırıyor, daha sonra kendi yaptığı bir «Elastik kompresör»ü mide çıkışından hasta kısmının hemen üstüne, midenin çevresine yerleştiriyordu. Bu kompresör «karbol solüsyonunda dezenfekte edilmiş» ve üzerine lastik geçirilmiş iki metal çubuktan oluşuyordu. Bunlar midenin önüne ve arkasına yerleştirildikten sonra, her iki ucu lastik bantlarla birbirine sıkıştırabiliyordu. Böylece midenin hasta kısmı ile, bütün yıkamalara karşın hala yiyecek maddeler bulunabilecek sağlam mide kısmı birbirinden ayrılmış oluyordu. Rydygier aynı biçimde bir kompresörü de oniki parmak barsağına koymuş, böylece hasta piloru, oniki parmak barsağından ayırmış ve kesit yapılıncaya barsak içeriğinin karna akıp iltihap odakları oluşturmasını önlemişti. Bu sonucu kompresörünü yerleştirmek bir hayli zor olmuştu. Çünkü oniki parmak barsağı oldukça derinde idi. Rydygier son anda bütün özenine karşın parmağının duodenumda bir açılma meydana getirdiğini farketmişti : Hemen bu açığı parmaklarıyla birbirine bastırmıştı. Barsak içeriğinin karna döküldüğünü sanmıyordu ama hasta piloru bir yandan mideden, öte yandan oniki parmak barsağından ayıracak önemli kesileri yapmadan önce ameliyat alanını iyice temizlemişti. Sonra bu iki kesiyi yapınca, mideyi çevreleyen sayısız arterlerden beklenmedik şekilde bol kanama olmuş, kritik dönemler yaşanmıştı. Rydygier, henüz Pean'ın kullandığı damar penslerini kullanmıyordu. Nihayet kan durdurulabilmişti ve Rydygier midenin ve onikiparmak barsağının yara kenarlarını yan yana getirmişti. Farklı büyüklükteki iki yara açıklığını birbirine uydurabilmek için mideden üçgen şeklinde bir parça kesmiş, yara kenarlarını Czerny dikişleriyle birbirine dikmiş ve böylece mide açıklığını barsağına uyacak biçimde küçültmüştü. Sonra her iki açıklığı birbirine dikmiş ve güvenlik açısından da üçgen bölümü mide dikişinin üzerine yeniden dikmişti. Böylece dikişten sızmaları veya midenin peristaltik dalgaları dolayısıyla dikişlerin gevşemesini engellemek istemişti. Rydygier önlem olarak altmış dikiş gibi çok sayıda dikiş koymuş ve dikiş hattını mide salgısının kirletmiş olabileceği düşüncesiyle iyice temizlemişti. Daha sonra, konulmuş olan kompresyon aletlerini kaldırmış ve yeni mide - barsak yolunu açmıştı. Karın yarasının kapatılması bir sorun

yaratmamıştı. Lister pansumanı ile de, alan kapatılmıştı. Pean'ın bu ameliyat için harcadığı süre iki buçuk saat iken, Rydygier'in ameliyatı dört saat sürdürmüştü. Bu da Rydygier'in dikkatini ve özenini gösteriyordu. Hastaya birkaç kez Kamfre iğnesi yapılmıştı, çünkü kalbi yetmezlik gösteriyor ve dolaşımı gittikçe yavaşlıyordu. Ameliyat bitiminden otuz dakika sonra narkozdan uyanmış ve kendisine biraz şarap verilmişti. Kendisi ameliyat hakkında sorular sormuş ve sadece ameliyat bölgesinde biraz ağrı olduğunu başka bir rahatsızlık duymadığını söyleyerek rahat bir uykuya dalmıştı.

Buraya kadar okuduktan sonra ara verdim. Biliyordum ki, şimdi sonuca gelecekti, ölüm veya kahm sonucuna. Nihayet kesin bilgi sahibi olabilmek için yeniden okumağa başladım.

Fakat bu bilgi Rydygier'in özetlediği gibi kısa ve kesindi : «Gece saat 12 de Mikotajewicz huzursuz olmağa başladı, morfin yapıldı. Saat 2 ile 3 arasında göğsünde şiddetli ağrı ve büzülme, boğulma hissi şikayetleri ile kendini sağa-sola atmağa başladı. Ayağa kalkmak istedi. Daha sonra kollaps'a girdi, arkasından agoni gerçekleşti ve sabah saat 4'te öldü.

Kendi kendime «hayır... hayır» diye öyle yüksek sesle söyledim ki, hemen ağzımı elimle kapayıp, bu sözlerin Susan'a kadar ulaşmasını önledim. Schörborn Rydygier'in ameliyatın gelişmesi ve prognoz hakkında iyimser olduğunu yazmamış mıydı? Bu son olamazdı. Rydygier'in notunu yeniden elime aldım. Bakalım ne sonuca varmıştı? Ne karar veriyordu? Şöyle yazıyordu : «Karın boşluğunun otopsisinde önce bütün tümörün çıkarılmış olduğunu, karın organlarının hiçbirinde yayılım olmadığını belirledik. Periton iltihaplanmamıştı, düzgün ve parlaktı. Şu halde geriye iki olasılık kalıyordu : ya genel yetmezlik veya çok akut bir septisemi. Birincisi daha ağır basıyordu. Dikişlerin tutup tutmadığını saptamak için mideyi duodenumla birlikte kesip dışarı aldık. Duodenumu altından başlayıp, mideye su doldurduk. Dikiş çizgisi boyunca hiçbir sızıntı olmadı. Bu vakanın bizde uyandırdığı toplam kanı, bu ameliyatın bir geleceği olduğunu söyleme hakkını bize veriyor. İlk sonucun olumsuzluğu bizi korkutmamalıdır. Aslında, başlangıçta böyle zor bir ameliyattan başka bir sonuç bekleyemezdik. Her şeyden önce pilor kanserine daha erken dönemde tanı koymamız gerekiyor. Ardından da iyi ve emin bir ameliyat tekniği için yetişmemiz gerek». Rydygier'in bildirisini yere fırlattım. Sanki bu bildiri, benim hatamın suçunu taşıyordu. Saatler boyu odamda bir aşağı, bir yukarı gezindim durdum. Kâh yenilgiyi kabulleniyor, kâh kadere isyan

edip kuduruyordum. Kulm'den çekilen bir telgrafı getiren ulak beni bu halde buldu. Telgraf şöyleydi : «Böyle ağır bir ameliyatın benim kliniğimden başka bir yerde yapılması ne yazık ki olanaksız. Ama hastayı kliniğime kabul etmeye hazırım». Telgrafı yere fırlattım. Artık bütün umutlarım bitmişti. Belki Susan, özel kiralanmış bir tren vagonu ile fazla hırpalamadan Kulm'e kadar gidebilirdi. Ama onu bu yolculuğa razı etmek çok zor olacaktı. Çünkü ona Kulm'de Rydygier'in aldığı kötü sonucu bildirmekten başka birşey yapamamıştım.

Birkaç gün boyunca yenilginin sınırlarında dolaştım, durdum. Sonra yeniden bir mücadeleye girdim. Beni umutlandıran bazı şeyler vardı. Susan'ın artık morfine gerek duymadığını saptamıştım, yemeklerini biraz daha fazla yediğini görmüştüm. Onu muayene ettiğimde hiç ses çıkarmamıştı. Tümörde herhangi bir küçülme tespit etmemiştim. Tümörde böyle «iyileşme» veya hiç olmazsa «duraklama» evreleri olabileceğini biliyordum. Birdenbire içimde, belki de bunun iyi huylu bir tümör olabileceği, tedavi için her ne kadar cerrahi bir girişim gerekliyse de, bana zaman tanıyacağı umudu doğdu.

Bu umut, beni bir kez daha Vinayana'ya yöneltti. Mikulicz'in cevap vermeyişi beni üzüyordu. O, benim için Billroth'un kliniğine bir köprüydü. Sonraları öğrendim ki, son derece hassas ve son derece duygulu olan bu genç adam, henüz, cevabı olmayacak olan mektubumu açmayı bir türlü başaramamıştı.

Ocak ayı eziyet verici bir hareketsizlikle geçti. Aralık ayındaki iyiliğin devam etmesine öyle alışmıştım ki, Ocak ayının son haftasındaki değişikliklere dikkat etmedim. Susan'ın morfin gereksinimleri kontrol etmeyi bırakmıştım. Ancak Ocağın son günlerinde, birdenbire, hemen hiçbirşey yemediği dikkatimi çekti. Yeniden morfin kullanmakta olduğunu ve yedek morfinlerin hemen bittiğini farkettim. Ama Susan'a sormanın hiçbir anlamı yoktu. Çünkü durumu hakkında herhangi bir söz söylemiyor, konuyu başka yöne çeviriyordu.

Şubat'ın ilk günlerinde ancak biraz ayran içebiliyordu, başka da hiçbirşey alamıyordu. O zamanlar çok gözde olan peptonla suni beslenme için, Vauban'ı yardıma çağırdım. Susan bu işe ses çıkarmadan tahammül ediyor, sanki o uysal bakışıyla sadece sen istiyorsun diye katlanıyorum» diyordu. Vauban sessizce beni seyrediyordu. Onun yaşlı gri gözlerine bakamıyordum. Tam bu sırada kapı çalındı. Kapıyı açtığımda, bana bir telgraf uzatan postacı ile karşılaştım. Telgrafın imza yerinde Mikulicz adını okudum. Telgrafı yırtarcasına açtım. «Pro-

fesör Billroth 29 Ocak'ta pilor tümörü olan bir hanım hastayı ameliyat etti. Hasta gayet iyi ve her geçen gün daha da iyiye gidiyor. Viyana'ya gelmeye hazırlanın».

O anda kalbimin gerçekten durduğunu sandığımı hatırlıyorum. Bütün vücudum sevinçten titreyerek Susan'ın odasına koştum. Susan'ın önünde diz çöküp, kolumu boynuna doladım. Diğer elimle telgrafı yüzüne uzattım. Onu okumaya zorladım Bu sırada sürekli aynı sözleri tekrarlıyordum : «Oku, Susan oku... Nihayet başardılar. Böyle olacağını biliyordum. Buna inanmıştım... Oku, lütfen oku...»

İsteksizce okudu... Sonunda gözlerini bana çevirdi. «Peki öyleyse Viyana'ya git» deyince ve sessiz bir tebessüme gömülünce içim sevinçle doldu. «Önce sen git, Orada ne yapıldığını iyice öğren. Eğer inanıyorsan... gelir beni alırsın ve birlikte gideriz» diye tamamladı. Ben «Ama sen ne yapacaksın? Yanında kim kalacak?» dedim.

«Maria kalır». Maria, eskiden bizim ev işlerine bakan kadındı. Sanki Susan'ın üzerine bir ataklık gelmişti. Bana yeniden : «Haydi sen git, çabuk git» diye söyleniyordu.

10 Şubat 1881'de, öğleye doğru Viyana'ya vardım. Mikulicz beni bekliyordu. Uzaktan onun zayıf, daima hareketli vücudunu ve sarı saçlarla çevrili ve hep solgun olan yüzünü farkettim. Beni içeri alırken her şeyi ayarladığını doğruluyordu. Bir saat içinde beni II. cerrahi kliniğine götürecekti ve 29 Ocak'ta ameliyat edilmiş olan hastayı bana takdim edecekti. Hastanın bu kadar hızla iyileşeceğini, Billroth ve o hayal bile edememişlerdi. Ertesi gün öğleden sonra da, Billroth evinde yarım saatliğine beni bekleyecekti. Daha sonra Mikulicz yapılan ameliyatı ayrıntılarıyla anlattı ve ben, kelimenin tam anlamıyla, gözlerimi ve kulaklarımı dört açarak dinledim. Billroth'un asistanlarının köpekler üzerinde yaptıkları deneylerin gittikçe çok daha iyi sonuçlar vermesi üzerine, Billroth ameliyata uygun bir hasta beklemeğe başlamıştı. Fakat mide tümörleri hep «inoperabl» kabul edildikleri ve dahiliyeciler tarafından sadece ağrı kesicilerle tedavi edildikleri için, Billroth'un kliniğine pek az vaka geldi. İşte bu vakalardan biri, Billroth'un 29 Ocak'ta ameliyat ettiği kırk yaşındaki sekiz çocuk annesi bir kadındı. Altı haftadan beri, yediği her şeyi kusuyor, sadece ayrılanla beslenmeğe çalışıyordu. Zayıflıktan iskelet haline gelmişti. Teşhis o kadar kesindi ki, Billroth pilor tümörünün ameliyatına karar verdi.

Billroth köpeklerde defalarca denenmiş olan yöntemi aynen uygulamaya karar verdi. Ameliyat sırasında hastalığın çok ilerlemiş ol-

ması ve mide barsak ağızlarının birleştirilemeyeceği durumları için bile yardımcı çözümler düşünülmüştü. Röntgen ışınlarının bulunmasından çok önce yapılacak olan bu girişimde, O önüne çıkacak tüm süprizlere kendini hazırlamıştı. Ameliyattan önce hastanın midesini yıkatmıştı. Ameliyattan sonra hastayı suni olarak beslemek için, pepton lavmanları da hazırlamıştır. Çünkü, hasta eğer uzunca süre hayatta kalırsa, midenin ne şekilde davranacağını henüz dünyada kimse bilmiyordu. Billroth antisepsi altında ameliyatını yapıyordu. Her şey bir kronometre düzeninde gerçekleşiyordu. Sanki burada, ilk öncüleri tarafından başarılammış yeni bir ülke bulunuyormuş gibi her şey aşırı bir düzen içinde oluyordu.

Mikulicz bunları anlatırken, ben Billroth'un ameliyattaki her çalışmasını Pean ve Rydygier'inkilerle karşılaştırıyordum. Billroth, Rydygier'den daha iyi bir ameliyat kesisi seçmişti; hele Pean'inkinden çok daha iyisini. Daha başka dikiş tekniği kullanmıştı ve damarların bağlanmasını hemen hiç kan kaybı olmadan gerçekleştirmişti. Bunlar hep çok iyi planlanmış bir ameliyatın göstergeleriydi. Fakat genel olarak bakıldığında Billroth'un ameliyatı Rydygier'inkini hatırlatmaktaydı. Billroth midedeki kesik ağızı bir «okklusion» dikişiyle barsaktaki kesik ağız genişliğine kadar küçültmüş, sonra birbirine ağızlaştırmıştı. Rydygier'in ameliyatının dört saat sürmesine karşılık, Billroth'un ameliyatı için, narkoz başlangıcından karnın kapatılmasına kadar, bir buçuk saat yetmişti.

Billroth'un kliniğine doğru giderken kendimi güven ve ümit dalgaları üzerinde yüzüyormuş gibi hissettim.

Mikulicz «Hasta onüç gün önce ameliyat edildi. Ameliyattan sonra hiçbir zafiyet göstermedi. Ağrısı ve kusması da yok. Önce kendisine biraz buz, daha sonra da her yarım saatte bir bir çorba kaşığı ayran verdik. Bunlara kolayca dayandı ve hiçbir yakınması olmadı. Birkaç gün sonra da ilk kez normal bir sindirim yapabildi. Hastayı saat saat izledik. Geceleri birçok kez korku ile uyandım. Herhangi bir şey olacağı, midenin hareketleri ile dikişlerin gevşeyeceği veya dokuyu keseceği, peritonit veya ateş olacağı korkusuyla. Fakat hiçbir şey olmadı. Doğrusu bu bir «mucize» gibi. Biz de bunu hep bir mucize olarak kabullendik...»

Bugünkü durumla karşılaştırdığımızda, gürültülü ve pis kokulu bir hastanenin bir koğuşunun kapısında durmakta idik. Billroth, yaşadığı bu büyük gelişmeyi işte bu binada gerçekleştirmişti. Mikulicz

sözlerine devamla : «Hasta sekiz gün önce kendini öyle iyi hissetti ki, tek başına bir odada yatmak istemedi. Beş gün önce apatik, sürekli kusmaktan bitmiş bir halde olan hasta, artık sohbet edecek arkadaşlar arıyordu.»

Mikulicz beni genel bir koğuştaki bir hasta yatağının yanına getirdi. Hasta yarı oturur durumda çorba içmekteydi. Her ne kadar yüzü solgunsa da, o açlığa mahkum insanların parşömen yüzüne hiç benzemiyordu.

Mikulicz hastaya dönerek «Bu bay Dr. Hartmann. Sizin ameliyatınızı duymuş ve sizi bir kez de kendi gözleriyle görmeğe gelmiş» dedi. Bana dönerek : «İşte bu da Bayan Helene Heller» diye sundu. Ben : «Ben bayan Hellerr nasılsınız? Ağrınız var mı? Yemek yiyebiliyormusunuz? Kendinizi iyileşmiş hissediyor musunuz?» diye sorunca o gülererek : Evet doktor bey. Kendimi hasta olmadan önceki gibi sağlıklı hissediyorum. Yakında ayağa kalkacağım. Artık hiçbir şikayetim yok» diye cevap verdi. Ona elimi o kadar sevinçle uzattım ki, bana hayretle baktı. Kalbimin ne denli sevinç ve umutla dolduğunu nereden bilebilirdi ki?

Mikulicz beni anatomik preparatların saklandığı bir odaya götürdü. Orada bana Helene Heller'in mide-barsak sisteminden Billroth'un çıkardığı tümörü gösterdi. Susan'ın hayatını mahvedecek düşmanı ilk defa yakından gördüm. Tümörün uzunluğu hemen hemen ondört santimetre kadardı. Mide çıkışını öyle doldurmuştu ki ancak bir tüy kalemın sapı geçebilirdi.

Hemen o akşam Susan'a iki telgraf çektim. Telgraflar umut, güven ve rahatlama dolu sözleri içermekteydi.

Mikulicz bana Billroth'un Susan'ı tedavi ve ameliyat etmeğe hazır olduğunu söyledi. Ama Billroth, benimle her şeyi açık açık konuşmak istiyordu. Yaptığı ilk ameliyatın başarılı olmasına karşın Susan'ın sonucu için kimsenin kesin birşey söyleyemeyeceğinden emin olmamı, bana açıklayacaktı.

Aynı gün dönüş biletimi aldım. Viyana'da bir saat bile zaman kaybetmek istemiyordum. Biran önce gidip, Susan'ı Billroth'a getirmek istiyordum.

Bunun için özel bir tren kaldırmak gerekse de bunu seve seve yapacaktım. Öğleden sonra saat üçte Billroth'un Alserstrasse'deki gör-

kemli evine gittim. Bu evi Billroth eski Viyana'nın ünlü hekimlerinden biri olan Johanın Peter Frank'tan satınalmıştı.

Billroth, sakallı, iri-sağlam yapılı ve şişmandı. Alman asıllı cerrahların kralı, kendine özgü tartan bir bakışla beni süzdü ve kısa parmaklı, etli ve kuvvetli elini bana uzattı. Alışılmadık açıklıkta mavi gözleri vardı. Kuzeyli olup, doğu denizi kıyısında Rügen'de doğmuş olan ve Zürih'ten Viyana'ya gelmiş bulunan üstadın hemen hemen mahzun bir görünüşü vardı. Fakat bu ciddiyet, kişiliğinin sadece bir yanıydı. Öte yandan ise, kişiliğinde birçok sanatçıda olduğu gibi espri yeteneği ve neşelilik vardı. Fakat, elbette bu bizim ilk yakın karşılaşmamızda neşe ve esprinin yeri yoktu.

Billroth elini muhteşem başına hafif dayamış; gövdesi, hafifçe öne doğru eğilmiş olarak karşımda oturuyordu. Bilimsel titizliği ve sanatçı yapısı ile birçok işte öncülükler yapmış, şimdi de «modern mide cerrahisinin mucidi ve babası» olan bu adam, henüz elliiki yaşındaydı. Her ne kadar şimdi titiz ve sistematik çalışma gösteriyorsa da gençliğinin ataklığını tamamen üzerinden atmış değildi.

Bana dönerek : «Bay Mikulicz, bana durumunuzu anlattı. Meslektaş olduğumuzdan dolayı hanımınıza böyle yeni ve ağır bir ameliyatı düşünebilmem için, durumu bir de sizden dinlemek isterim» dedi. Sanki ameliyatı kabul etmeyeceği korkumu gözlerimden okumuş gibi bana sıcak kalplilikle baktı ve devam etti. : «Ameliyat yapabilmek için, sonucun iyi olacağına ilişkin biraz şansın olması lazım. Hiçbir şans bulunmadan ameliyat etmek, cerrahinin değerli sanatını kötü yolda kullanmak olur. Şimdi... Durum nedir.?»

Her şeyi anlattım. Duruma tek bir daha iyi gösterici unsur eklemedim. Buna karşın sonunda reddetmedi. «Fakat sizden birşey rica ediyorum. 29 Ocak'ta başardığımız şey beni gurura boğdu. Ama, hala herşeyin böyle sakin gideceğine bir türlü inanamıyorum. Her şey böyle devam etse ve biz mide tümörlerinin ameliyat edilebileceğini kanıt-larsak bile, kötü huylu tümörlerde «nüks» sorunu henüz aydınlatılmış değil. Belki de, biz sadece ölümü geciktirmiş olduk. Ama ne kadar zaman için, onu da bilmiyoruz. Bilim tarihinde sıçramalar yoktur. İleriye doğru büyük bir adım attığımızı hayal edersek, bunu hemen dörtte üçe indirmeğe mecburuz.

Eğer bütün bunları göze alıyorsanız, benden çok şey beklemiyorsanız ve muayene bulguları da izin verirse, eşinize bir girişim yapmaya hazırım».

O anda, Billroth'un kararını kolaylaştırmak için, herhalde her şeye hazırdım. Viyana'dan dönüşümden birkaç dakika önce Susan'a çektiğim telgraf onun hastalığına karşı kazanacağımız zaferin bir habercisi, içinde Billroth'un çekimsizliğinden hiç söz etmeyen bir sevinç çığlığı gibiydi.

Tabii beni istasyonda karşılamalarını beklemiyordum. Bir fayton tuttum. Kar yağmış ve donmuştu. Atların nalları yeri kavrayamıyordu ama, ben eve faytonla gitmeğe karar verdim.

Arabadan atladım, kapalı bulunca kapıyı kırarcasına çaldım. Sonunda Maria'nın ayak seslerini duyunca, kalbim deli gibi çarpmağa başladı. Ayak sesleri yaklaştı ve nihayet kapı açıldı. Maria'nın solgun yüzünü görünce ve beni görür görmez ağlamağa başlayınca sanki bir el boğazımı sıkıyormuş gibi hissettim. «Karım nerede?» diye bağırdım. Fakat Maria hıçkırıklarla o kadar sarsılmaktaydı ki bir türlü konuşmıyordu. İçimde çok kötü bir şüphenin kabardığını hissettim. Koşarak koridoru geçtim. Odamı da geçerek Susan'la vedalaştığım odanın kapısını açıp durdum.

Susan lapa lapa yağan kara bakan pencerenin altında yatağında yatıyordu. Yüzü çektiği acılardan uzak, en güzel elbisesi giydirilmiş olarak yatıyordu. Sanki derin ve çok sakin bir uykudaydı. Ölmüştü...

Bu benim kaderimin tokatı değil, bugün «Mide cerrahisi» adıyla anılan olayın doğum bildirisi.

Susan'ın kaderinin bu işe karışması, bazı hastalıkların tedavisi veya hiç olmazsa geçici bir zaman için iyileştirilmesi aşamasına gelen cerrahinin tam bu döneminde Susan'ın hayatının bu hastalıklardan birinden sonra ermesi sonucu olmuştur. Susan'ı ölümünün içimde bıraktığı etkileri aşabilmem hemen on yıl sürdü.

Cerrahların büyük buluşları sonucu, zaman zaman cerrah ellerinin «her şeye muktedir» olduğuna inanılan fırtınalı on yılları geride bıraktıktan sonra tıp biliminin, bilhassa cerrahinin sınırlarını ve mevcutla yetinilmesi gerektiğini öğrenmek birçok yılımı aldı. Susan'ı kurtaracak anahtarları ellerimde tuttuğuma inandığım bir zamanda onun ölümüne isyanım, yaşamına kendi elleriyle son vermesi karşısındaki şaşkınlığım sonsuzdu. Evde Susan'ın morfin biriktirerek bunlarla daima uykuya dalabileceğini birçok kez düşünüp, onları imha etmemiş olmamdan dolayı kendimi suçlu hissediyordum. Billroth'un ilk kez mide

rezeksiyonu yapıp «Billroth I ameliyatı» büyük ün kazanmış olduğu hastası Helena Heller'in dört ay sonra öldüğünü duyunca, bu suçluluk duygusu biraz hafifledi. Helena Heller tamamen iyileştikten sonra, tümörün nüksetmesi sonucu ölmüştü. Bu olay, kötü huylu mide tümörlerinde yapılan ameliyatın tedavi sınırlarını göstermişti. Her ne kadar bu sınırlar sonraki on yıllarda bir hayli genişlemişti, ama hiçbir zaman tamamen bertaraf edilmemişti. Billroth 24 Haziran 1883'te ikinci mide ameliyatını yaptı. Fakat hasta öldü. 26 Ocak 1884'te üçüncü vakasını ameliyat etti, ama o da öldü. Bu sonuçlar ızdırabımı biraz azalttı. Demek ki Susan'ın hayatını zorlamak pek bir işe yaramayacaktı.

Ancak, 21 Temmuz 1884'te Rydgier'in yaptığı ameliyat yeniden nüks oluncaya kadar, hastaya iki buçuk yıllık bir ömür bağışladı.

Billroth haklı bir çekimserlik içindeydi. Çünkü «Billroth - I» ameliyatı emin bir ameliyat oluncaya kadar elinde sayısız hasta öldü. Birçok hastada çok genişlemiş tümör «Billroth - I» ameliyatı ile halledilemiyordu. Çünkü mide ve barsağın büyük bir kısmını çıkarmak gerekiyordu. O zaman da, kalan parçaları yeniden birleştirmek mümkün olmuyordu. 1885 yılına kadar «Billroth - II» diye adlandırılan ve dünyaca meşhur olan ameliyat yöntemini geliştirdi. Bu yöntemde mide çıkışındaki tümör tıpkı Billroth - I de olduğu gibi çıkarılmakta, fakat mide ve barsak kesi yerinden birleştirilmemekte, bu ağızlar dikilip kapatılmakta ve midenin kalan kısmı ile barsak, Billroth'un asistanı olan Wölfler'in bulduğu bir yöntemle birleştirilmektedir. 15 Ocak 1885'te Billroth bu ikinci ameliyat yöntemini ilk kez bir insanda uyguladı. Hastası birbuçuk yıl nüks olmadan yaşadı.

Billroth - I ve Billroth - II ameliyatları başlangıçta sadece öldürücü mide kanserine karşı verilen savaşta kullanıldı. Fakat daha sonra midedeki bütün yaralarda, tümörlerde mide cerrahisinin temel ameliyatları olarak kullanıldı ve bu temel üzerinde modifikasyonlar yapılarak gerçek zaferine ulaştı.

SUBKONJONKTİVAL QUERCUS POLENİ UYGULAMASI İLE DENEYSSEL ANTERİOR NON GRANÜLOMATÖZ ÜVEİT VE ALLERJİK KONJONKTİVİT GELİŞTİRİLMESİ :

Avni Murat Avunduk*

Mustafa Cihat Avunduk**

Murat İrkeç***

Orhan Bulay****

Bu çalışmanın bir kısmı 1,7 Eylül 1991 tarihinde yapılan XXV. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresinde sunulmuştur.

Akut anterior üveit oftalmolojik hastalarda sık olarak tesbit edilen, gözün uveal dokusunun inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Genel popülasyonda % 0.015 gibi bir sıklıkta görülmekte ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki körlüklerin % 15'inin nedenini oluşturmaktadır. Ankilozan spondilit, Reither sendromu, HLA-B 27 (+) artropatiler, viral hastalıklar, Yersinia ve Klebsiella enfeksiyonları, Ülseratif Kolitis, Crohn hastalığı, sifiliz gibi sistemik hastalıkların bu hastalıklarla güçlü ilişkileri bilinmesine rağmen, vakaların % 60-70 kadarında etiyolojik faktör aydınlatılamamaktadır (1,23). Ancak anterior üveit vakalarının polenler gibi çevresel allerjenlerin en sık görüldüğü ilkbahar ve yaz aylarında artış göstermesi dikkat çekicidir (6, 18).

Allerjik konjonktivit ise insanlarda değişik görünümle ortaya çıkan ve oldukça yaygın olarak görülen, rahatsız edici bir hastalıktır. Allerjik konjonktivitler saman nezlesi, vernal konjonktivit, atopik konjonktivit, kontakt lens kullanımına bağlı konjonktivit, ilaçlara bağlı veya bazı enfeksiyöz ajanlara sekonder allerjik konjonktivitler şeklinde gelişebileceği gibi etyolojisi bilinmeyen bir durum olarak da karşımıza çıkabilir. Saman nezlesi gibi hızlı gelişen konjonktival allerji-

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hast. A.B. Yard. Doç. Dr.

** Ankara Onkoloji Hastanesi Patoloji Uzmanı

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

**** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Profesörü

lerde IgE yolu ile oluşturulan Tip I hipersensitivite reaksiyonlarının rolü iyi bilinmesine karşın, bazı allerjik konjonktivit vakalarında hastaların polenlere karşı cilt reaksiyonu göstermektedirler; ve serumlarında polen spesifik antikor taşımadıkları da bir gerçektir. Bu vakaların büyük bir kısmında polenlere karşı deri sensitivitesi ve serumda polen spesifik IgE antikorları bulunmamasına rağmen göz yaşlarında polen spesifik IgG miktarının arttığı gözlenmiştir (2). Göze uzun süreli lokal ovoalbümin uygulanması ile bu reaksiyonların deneysel olarak oluşturulması başarılmıştır (15). Bu bilgilerin ışığında; polenlere karşı gösterilebilecek Tip I hipersensitiviteden daha farklı birtakım lokal immünolojik reaksiyonların hastalığın etyolojisinde önemli olabileceği görüşü destek görmektedir.

Bu çalışmada anterior non-granüloamatöz üveit ve bir grup allerjik konjonktivitinin etyolojisinde polenlerin rolünü göstermek amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

Deneyde kan-aköz humor bariyerinin özellikleri nedeniyle rat, tavşan gibi deney hayvanları ekarte edilerek, bu özellikler bakımından en uygun hayvan olan köpek kullanıldı (4). Deney Hayvanları yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarına alınan deney hayvanları anti-paraziter tedaviye tabi tutulup, kuduz aşılı yapıldıktan sonra 6 hafta süresince gözlem altına alındı. Bu süre sonucunda eksternal göz muayeneleri yapılarak, konjonktival hiperemi, silier enjeksiyon, pürülan veya müköpürülan sekresyon bulunduran ve diğer sistemlere ait hastalıkları olan hayvanlar deneyden çıkarıldı. Yukarıdaki şartları taşıyan 20 sağlıklı hayvan deneye kabul edildi.

Subkonjonktival olarak uygulanması planlanan Quercus poleni Fenilpropionoeter ile muamele edildikten sonra (22), santrifüjlenerek kurutuldu. Böylelikle polen % 0.9 luk NaCl ile homojen dağılım sağlanabilecek hale gelirken, aynı zamanda da allerjik özelliklerinin de kaybolmayacağı güvence altına alındı (7). Bütün işlemler sırasında sterilizasyon kurallarına riayet edildi.

Quercus polenin % 0.9 luk NaCl içerisindeki 5 mikrog./10 cc lik solüsyonları 15 er günlük aralıklarla 2.5 ay süresince subkonjonktival olarak sol gözlere enjekte edilirken, sağ gözlere de subkonjonktival % 0.9 luk NaCl enjeksiyonu yapıldı.

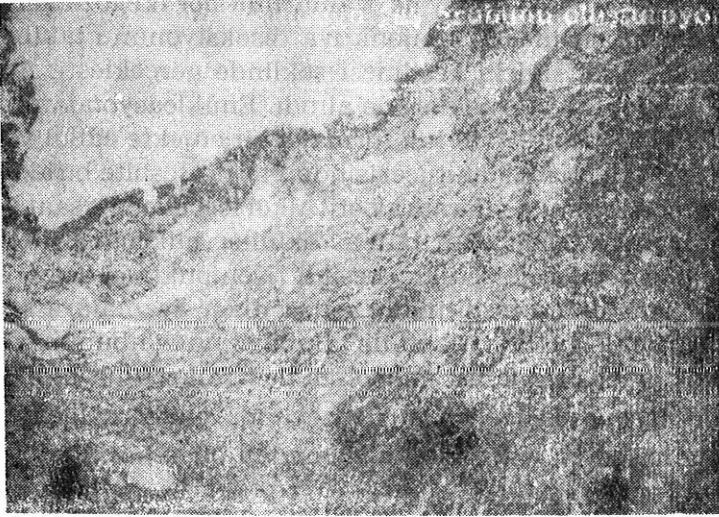
Bu sürenin sonunda deney hayvanlarının her iki gözü enükle edildi. Enükleasyon işlemi 360° konjonktiva diseksiyonunu takiben rektus kaslarının ve optik sinirin kesilmesi şeklinde gerçekleşti. Aynı işlem esnasında konjonktiva örnekleri de alındı. Enükleasyondan sonra bulbus okulilerin içerisine % 10 luk formaldehit enjekte edildi ve pencere açılarak % 10 luk formaldehit içerisinde 24 saat tesbite bırakıldı. Daha sonra bir saat akar suda yıkanarak etil alkol içerisinde 2 saat bekletildi. Bunun sonucunda tesbit olan bulbus okuliler mikrotom jileti ile tüm tabakalar görülebilecek şekilde kesildi. Konjonktiva doku örnekleri 24 saatlik formaldehid tesbitinden sonra diğer aşamalara sokulmadı. Tüm doku örnekleri ototeknikon ile takibe alındı ve bunun sonucunda parafin bloklar hazırlanarak mikrotom ile 6 mikronluk kesitler alındı. Preparatlar Hematoksilen eozin ile boyandı. Uveal bölgede bol miktarda pigment içeren vakalarda boyamadan önce kesitlere potasyum-permanganat ile melanin soldurması işlemi uygulandı (17,20). Hazırlanan preparatlar ışık mikroskopunda değerlendirildi.

BULGULAR

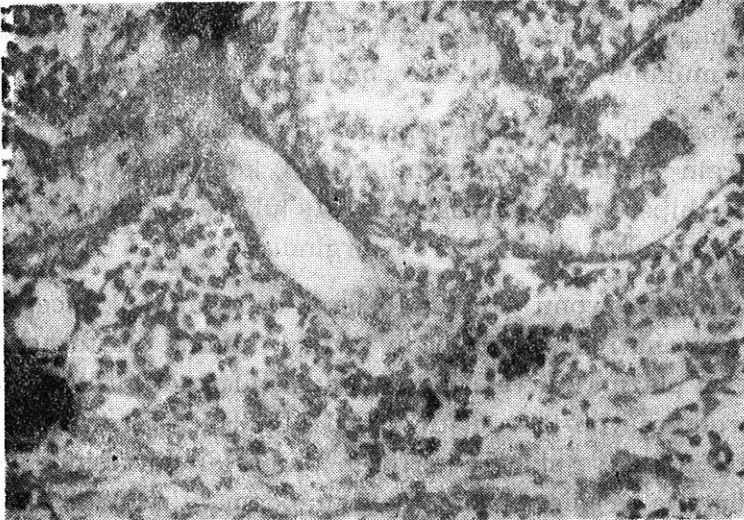
Polen enjeksiyonu uygulanan gözlere yapılan dıştan muayene sonucunda, konjonktival hiperemi, silier enjeksiyon ve alt forniksde follüküler hipertrofinin varlığı tesbit edildi. Polen enjeksiyonu yapılan gözlerde müköpürülen bir sekresyonun varlığı ayrıca dikkat çekiciydi.

Mikroskopik olarak incelemeye alınan bulbus okuli materyallerin belirgin bir patoloji saptanılmazken, konjonktival materyallerde sertleşme, hiperemi ve kalınlaşma % 0.9 luk NaCl enjeksiyonu yapılan sağ göz konjonktivalarına göre belirgindi.

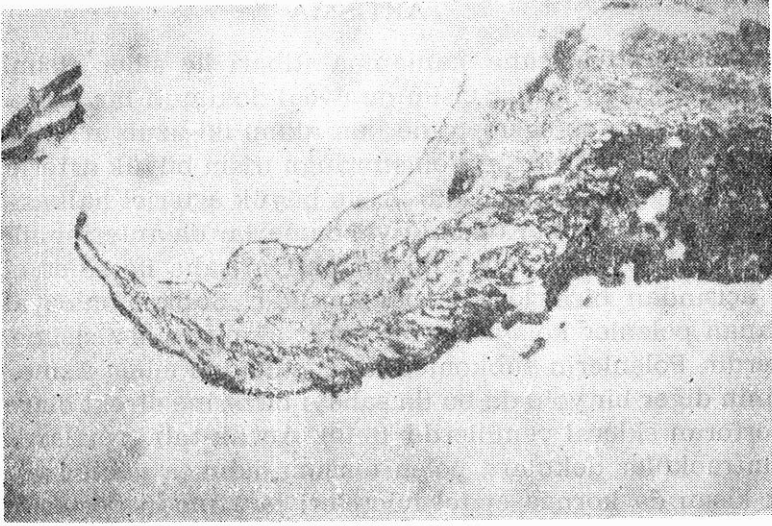
Polen enjeksiyonu yapılan gözlerde histopatolojik inceleme sonucunda, konjonktivalarda belirgin lenfoid follükül oluşturacak şekilde lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin hücreyel infiltrasyon ve kapiller proliferasyon izlenmiştir (Şekil I,II). Hücreyel infiltrasyon episkleral aralıkta ve skleral perforan damarlar çevresinde yoğunlaşmaktadır. İris ve silier cisimde belirgin ödem ve vazodilatasyon tesbit edilirken, silier cisimde de lenfoplazmositoid hücre infiltrasyonunun varlığı gözlemlendi (Şekil III, IV).



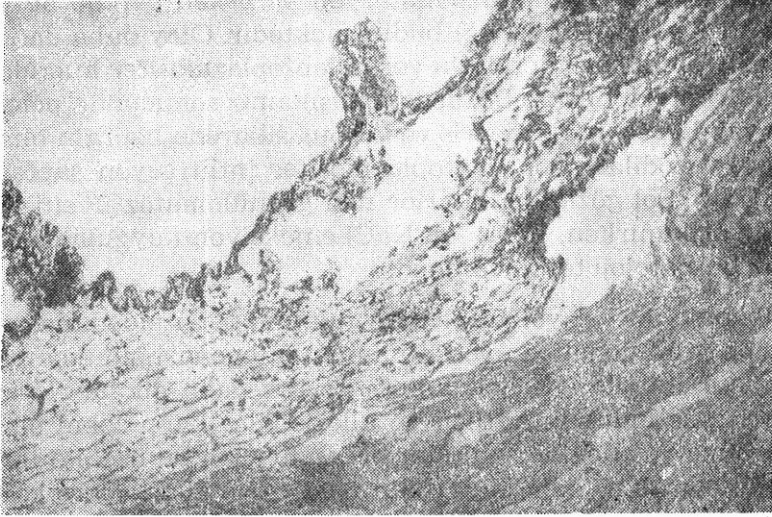
Şekil I : Sol konjunktivalarda alınan doku örneklerinin incelenilmesinde; hemen konjunktiva örtücü epitelinin altından başlayacak şekilde derinlere doğru diffüz yayılım gösteren lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin infiltrasyon görülmekte (HE : 40).



Şekil II : Konjunktiva doku örneklerinde kapiller proliferasyon ile dilate damarlar çevresindeki lenfositler ve plazma hücreleri ayrıntılı bir şekilde görülmekte (HE : X 200),



Şekil III : Silier cismin ödem ve kapiller proliferasyon sonucu şişkin bir hal aldığı görülmekte (HE : X 200).



Şekil IV : Korpus siliarede yaygın ödemle birlikte yer yer izlenen tek tük lenfosit ve plazma hücresi dikkati çekmekte (HE : X 100).

TARTIŞMA

Subkonjonktival saha kanlanma itibarı ile silier cisimle direkt olarak bağlantılıdır. Silier cisim de uveal dokunun bir parçasıdır. Bilindiği gibi gözün ön segmentine kan akımı iki uzun arka silier arter ve yedi adet ön silier arterin oluşturduğu irisin büyük arteriel halkası tarafından sağlanmaktadır (19). İrisin büyük arteriel halkası silier cisimde yerleşimlidir (8). Konjonktival damarlar da anterior silier arterlerin dallarıdır. Dolayısıyla subkonjonktival saha ile silier cisim kan akımı açısından birbirleri ile bağlantılıdır. Subkonjonktival sahaya uygulanan polenler kolaylıkla retrograt akımla silier cisime ulaşabileceklerdir. Polenlerin subkonjonktival sahadan silier cisme ulaşabilmelerinin diğer bir yolu da bu iki sahayı birbirine direkt olarak bağlayan perforan skleral venüllerdir (8,19). Ancak tabii şartlarda topikal yolla intraoküler dokulara polen ulaşımı oldukça güçtür ve direncin büyük kısmı da kornea epitel hücreleri tarafından gösterilmektedir. Her insanın hayatı boyunca kornea epitel defektlerine maruz kaldığı düşünülürse, allerjenin uveal dokuya transkorneal yolla ulaşması ihtimal dahilindedir (21). Biz bu çalışmada enjekte edilen polenlerin uveal dokuya kolayca ulaşabilmesi için subkonjonktival enjeksiyonu tercih ettik.

Anterior non granülomatöz üveitlerde histopatolojik bulgu olarak ön uveal dokuda ödem, vazodilatasyon ve erken evrede de polimorf çekirdekli lökositlerin varlığı bildirilmektedir. Olay daha da ilerleyince polimorfonükleer hücrelerin yerini lenfoplazmositer hücrelerin alacağı bildirilmektedir (6). Biz de bu çalışmamız sonucunda polen enjeksiyonu yapılan sol gözlerde iris ve korpus siliarede belirgin olmak üzere ödem, vazodilatasyon, lenfoplazmositer infiltrasyon saptadık (Resim : III, IV). Sol gözlerde anterior non granülomatöz üveiti destekler bulgular saptanırken, % 0.9 luk NaCl enjeksiyonu uygulanan sağ gözlerde hiçbir patoloji tesbit edilmedi.

Subkonjonktival yolla polen uygulanması ile meydana gelen anterior non granülomatöz uveitin immun patogenezi oldukça karmaşık ve günümüz bilgileriyle açıklaması ise çok daha güçtür. Uveal doku göz içerisinde bulunan antijen ve allerjenlere karşı lokal olarak antikor üretme yeteneğine sahip bir organdır (23). Bu özelliği ile lenfoid bir organ olarak da adlandırılabilir. Antijen ve allerjenlere karşı meydana gelen bu ilk oküler enflamasyon esnasında üretilen spesifik lenfositler uveal doku içerisinde kalmakta ve adeta birer hafıza hücresi olarak davranabilmektedir (5). Dolayısıyla aynı antijen veya allerjen-

lerle bir daha karşılaştıklarında artmış bir immün cevap meydana gelmektedir.

Göz, vücudun diğer sistemlerinden bağımsız olarak, kendi başına bir allergene hipersensitivite reaksiyonu gösterebilme yeteneğine sahip bir organdır ve bu reaksiyonu gösterebilmesi için vücudun genel immün sisteminin reaksiyona katılmasına ihtiyaç yoktur. Nitekim bizim çalışmamızda da % 0.9 luk NaCl enjeksiyonu yapılan sağ gözlerde herhangi bir histopatolojik değişiklik ve üveit veya konjonktivite ait bir klinik bulgu gözlenilmemiştir. Bu bulgu da göstermektedir ki, sistemik hipersensitivite reaksiyonlarından çok, göz içinde yer alan lokal birtakım immunolojik reaksiyonlar üveit etyolojisinde daha önemli bir yer tutmaktadır.

Subkonjonktival olarak polen uygulanan deney hayvanlarının gözlerinde klinik olarak alt forniks konjonktivasında follüküler hipertrofi, konjonktival hiperemi, mukopürülan sekresyon varlığı gözlemlendi. Konjonktivaların histopatolojik tetkikinde ise belirgin lenfoid follüküller oluşturacak şekilde lenfosit ve plazma hücrelerinden zengin hücresel infiltrasyon ve kapiller proliferasyonlar izlenmiştir (Resim : I,II). Bu bulgular allerjik kökenli olduğu düşünülen ve kronik seyirli bir grup konjonktivitte görülen bulgularla uyumludur. Kronik allerjik konjonktivit olarak da adlandırılabilen bir grup hastalıkta belirgin bulgu konjonktivada massif lenfoid hiperplazi olarak tariflenmektedir (15). Allerjik konjonktivitler saman nezlesi, veneral konjonktivit, atopik konjonktivit şeklinde tariflenebileceği gibi etyolojisi bilinmeyen bir durum olarak da karşımıza çıkabilir. Atopik konjonktivitler ve zaman nezlesi gibi akut gelişen allerjik konjonktivitlerde temel sitolojik bulgu konjonktival biopsilerde eozinofil lökosit-mast hücreleri hakimiyeti ve göz yaşında serbest eozinofil lökositler ve polen spesifik IgE antikorlarının varlığıdır (12). Dolayısıyla bu reaksiyonlar Tıp I hipersensitivite reaksiyonlarıdır ve atopik bireylerde ortaya çıkmaktadır. Ancak bazı allerjik konjonktivit vakalarında hastaların polenlere karşı cilt reaksiyonu göstermedikleri ve serumlarında polen spesifik antikor taşımadıkları gözlenmektedir (9). Bu tip allerjik vakalar kronik allerjik konjonktivit olarak adlandırılmakta ve klinik ve histopatolojik olarak ana bulgu lenfoid follüküler hiperplazi olmaktadır. Bu vakaların göz yaşlarında polenlere spesifik IgG nin arttığına daha önce değinilmiştir (2). Göz yaşında IgG nin lokal olarak artması ve serumda herhangi bir IgG veya IgE artışı olmaması gözde sistemik immün sistemden bağımsız olarak gelişen ve Tıp I den farklı birtakım,

lokal immunolojik reaksiyonların hastalığın etyolojisinde önemli rol oynayabileceğini desteklemektedir (2,9,15). Deneysel olarak follüküler hipertrofi ile belirginleşen bu tip allerjik konjonktivitler daha önce ovoalbumin uygulaması ile geliştirilmesine rağmen (15) polenlerle gerçekleştirilen modele literatürde rastlanılmamıştır.

Çalışma, polenlerle gerçekleştirilen anterior non granüloamatöz üveit ve kronik seyirli allerjik konjonktivit oluşturulmasına ait yapılan ilk deneysel çalışmadır. Yazarlar çalışma ile, bu iki hastalık grubunda polenlerin etyolojik yönünün daha iyi aydınlatılacağına inanmaktadır. Histopatolojik incelemeye ek olarak alınacak ön kamara sıvısı örneklerinden, LT-B (4) ve PG-E (2) tayini yapılması, çalışmanın kapsamını, anlamını ve güvenilirliğini yükseltecektir. LT-B (4) polimorf çekirdekli lökositler için önemli bir kemotaktik ajandır (10) ve üveit ile enflamasyon esnasında aköz humörde arttığı bildirilmektedir (3,16). PG-E (2) ise bir enflamatuar mediatör konumundadır ve iris ile silier cismin enflamatuar hastalıklarında aköz humördeki konsantrasyonu yükseltmektedir (11). Prostaglandin sentezinin gerçekleştiği ana intraoküler dokular ise iris ve silier cisimdir (13,14). Bu nedenle ilerde imkanlar elverdiği takdirde konuyu bu yönü ile de araştırmayı planlamaktayız.

ÖZET

Quercus polenin % 0.9 luk NaCl içerisindeki steril solüsyonları 15 er günlük aralıklarla subkonjonktival olarak 2.5 ay süresince deney köpeklerinin sol gözlerine enjekte edildi. Bu süre sonucunda hayvanın konjonktivaları ve her iki bulbus okuli materyali histopatolojik olarak incelendi. Anterior non granüloamatöz üveit ve kronik allerjik konjonktivit bulguları saptandı.

Anahtar kelimeler : Anterior non granüloamatöz üveit, Allerjik konjonktivit, Polen, Etoloji.

SUMMARY

Experimental models of Anterior non granulomatous uveitis and allergic conjunctivitis with subconjunctival injection of Quercus Pollen in dogs :

We prepared the sterile solution of Quercus Pollen in 0.9 % NaCl and subconjunctivally injected it with in an interval of 15 days for about 2.5 months. After 2.5 months we examined the animal's con-

jonctiva and bulbus oculi histopathology. Anterior non granulomatous uveitis and chronic allergic conjunctivitis were observed.

Key words : Anterior non granulomatous uveitis allergic conjunctivitis, pollen, aetiology.

KAYNAKLAR

1. Avunduk MC Avunduk AM : Akut anterior non granülatöz üveitlerde etyopatogenez. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 44 : 281-294, 1991.
2. Ballow M et al : Pollen spesifik IgG antibodies in the tears of patients allergic like conjunctivitis. J. Allergy. Clin. Immunol. 73 (3) : 376-380, 1987.
3. Bhattacharjee P Hammond B Salmon GA : Effect of lipooxygenase products on leucocytes accumulation in the rabbit eye. Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukotriens Res. 9 : 325-330, 1980.
4. Bitto LZ : Species differences in the responses of the eye to irritation and trauma. A hypothesis of divergence in ocular defense mechanism for eye research. Exp. Eye Res. 39 : 807, 1974.
5. Brihnow JF Hall JM : Studies non intravitreal initiation of the immune response invest. Ophthalmol 9-638, 1970.
6. Cassel GH Burrows A Jeffers JB Fischer DH : Anterior non granulomatous uveitis. A seasonal variation. Ann. Ophthalmol. 16 (11) : 1066-1068, 1974.
7. Durham OC : The pollen. Haverst Econ. Bot. 5 : 211, 1961.
8. Ferner H Staubesand S : Sobotta-Becher Atlas of Human Anatomy. Urban S Schwarzenberg München, 1975, pp. 135.
9. Friedlaender MH : Ocular Allergy. J Allergy Clin Immunol 76 (5) : 645-657, 1985.
10. Geotz EJ Pickett W : Novel structural determinants of the human neutrophil chemotactic activity of leukotriens. Br. J. Exp. Med. 153 : 482-487, 1987.
11. Kao T Pong MP et al. : PG-E (2) and protein release following Nd: YAG laser application to the anterior capsula of rabbit lens. Ophthalmic Surg. 19 : 5, 329, 1989.
12. Karl O : Otopic conjunctivitis. A cytologic examination. Acta Ophthalmol 68 (4); 381-386, 1989.
13. Kass MA Halmberg NJ : Prostaglandin and Thromboxane synthesis by microsomes of rabbit ocular tissues. Invest Ophthalmol Vis Sci 8 : 166-171, 1979.

14. Keeting PE Lysz TW Centro M et al : Prostaglandin biosynthesis in the rat lens. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26 : 1083-1086, 1985.
15. Khalmi M et al. : Massive Follucular lymphoid hyperplasia in experimental allergic conjunctivitis. *Arch. Ophthalmol.* 107 : 433-438, 1989.
16. Kulkarni PS et al. : Leukotriene B (4) in rabbit paracentesis and endotoxin uveitis models. *ARVO Abstracts.* 27 : 247, 1986.
17. Luna LG : *Manual of histologic staining methods of the AFIP.* McGraw Hill Book Comp., 1969.
18. Matthews KP : Respiratory atopic disease. *JAMA,* 248 (20) : 2587-2610, 1982.
19. Newell FW : *Ophthalmology. Principles and Concepts.* The Mosby Comp. St. Louis. pp : 20-22, 1986.
20. Rossai J : *Ackerman's Surgical Pathology.* The CV Comp. pp : 1886-1887, 1989.
21. Schlaegel TF : Actiologic diagnosis of uveitis. In *Clinical Ophthalmology.* Edited by Duane TD. Philadelphia Harper and Row Co. Chap. 14, 1982.
22. Wodehouse RP : *Pollen grains.* Hofner Publishing Co. New-York, 1965.
23. Woods AC : Non granulomatous uveitis. Definition, etiology, classification and pathogenesis. In *engogenous inflamation of the uveal tract.* Edited by Woods AC. Baltimore Williams B Wilkins Co. Chap. 4. pp : 135-158, 1961.

KOBAYLARDA GENTAMİSİN'İN KARACİĞER TOKSİTESİNİN ARAŞTIRILMASI : E VİTAMİNİ'NİN ETKİSİ

Orhan Canbolat*

Mustafa Kavutcu*

Serdar Öztürk*

Ekmel Olcay**

İsmail Hakkı Gökhan*

Cemil Ekinci***

İlker Durak*

Serbest radikaller, üzerlerinde ortaklanmamış elektron taşıyan, hücresel yapılardaki lipit, protein, karbonhidrat grupları ile rahatlıkla etkileşmeye girerek onların yapı ve fonksiyonlarını bozan ve ayrıca DNA yapısındaki hassas yapılar üzerine etki ederek hasar oluşturan aktif kimyasal maddelerdir. Serbest radikaller, günümüzde bir çok hastalığın patolojisinden sorumlu tutulmaktadır (3).

Organizmada radikalik hasardan korunmada, Glutasyon peroksidaz (GSH-Px E.C. 1.6.4.2), Katalaz (CAT E.C.1.11.1.6.) ve Süperoksit Dismutaz (SOD E.C. 1.15.1.1.) enzimatik olarak, vitamin E ise non - enzimatik olarak görev yaparlar. Çeşitli hücre içi ve hücre dışı kaynaklardan oluşan hidroksil (OH-) ve peroksit (O₂-) radikalleri enzimatik olarak, diğer radikalik maddeler ise non-enzimatik mekanizmalarla etkisizleştirilirler.

Gentamisin'in (Genta) proksimal renal tübülüslerde birikerek lizozom, mitokondri veya membran hasarı ile böbrek toksitesine yolaçtığı bilinmektedir (3,5,8,10,14,17,18). Bu toksitenin mekanizması tam açıklanamamakla beraber bazı anti oksidanların bu toksiteden koruyucu etki yapması bu hasarların radikal metabolizmasıyla ilişkili olabileceği düşüncesini akla getirmektedir (6,4,7,12,13,16).

Genta'nın böbrek toksitesiyle olan ilişkisi üzerine bir çok çalışma olmasına rağmen karaciğer üzerindeki serbest radikal hasarı ile ilgili olarak yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan çalışmamızda gentamisinin karaciğerdeki serbest radikal metabolizması üzerine olan muhtemel etkisi araştırılmış ve bu metabolizmadaki değişimler enzimatik açıdan incelenmiştir. Ayrıca, organizmada hidrojen

* A.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı.

** S.S.Y.B. Hıfzısıhha Enstitüsü

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

peroksit oluşumunu Fenton ve Haber-Weiss reaksiyonları ile katalizleyen demir (Fe) ve bakır (Cu) elementlerinin karaciğerdeki konsantrasyonları da tayin edilmiştir. Bu çalışmada ayrıca Vitamin E'nin karaciğer dokusundaki antioksidan etkisi değerlendirilmiştir.

MATERYAL ve METOD

İLAÇLAR : Gentamisin Deva, Vitamin E Roche firmalarından sağlandı. Gentamisin dozu 200 mg/kg/gün, Vitamin E dozu 400 mg/kg/gün olarak intra musküler olarak uygulandı.

HAYVANLAR : Yaklaşık 2 aylık ve ortalama 450 gram ağırlığında 30 erkek kobay çalışmamızda deney hayvanı olarak kullanılmıştır. 1. gruptaki 10 hayvan kontrol grubu olarak seçildi ve bu gruba sadece serum fizyolojik uygulandı. 2. gruptaki 10 hayvana gentamisin ve 3. gruptaki 10 hayvana ise gentamisin + E vitamini yine 10 gün süreyle yukarıdaki dozlarda uygulandı. Çalışmada gruplara ilaç uygulaması eş zamanlı olarak yapıldı. Hayvanlar deney şartların hazırlık ve deney süresince normal laboratuvar diyetiyle beslendi. Hayvanlar servikal dislokasyonla öldürüldükten sonra karaciğer dokuları aynı gün yapılan homojenizasyon işlemine kadar buz tankında saklandı.

DOKULARIN ANALİZE HAZIRLANIŞI VE AKTİVİTE - MİKTAR TAYİNLERİ :

Karaciğer dokuları deiyonize su ile yıkandıktan sonra Braun - Melsungen marka homojenizatör ile 3 dakika 1000 devirde homojenize edildi. Homojenat 20.000 g de 60 dk. santrifüj edildikten sonra süpernatant alındı. Bu süpernatada GSH-Px aktivitesi tayin edildi (10). Geriye kalan süpernatant 5/3 (v/v) oranında hazırlanan Etanol/kloroform çözeltilisiyle 1/1 oranında hazırlanıp 10.000 g de 60 dk. santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatantda SOD (15,12) ve CAT (1) aktiviteleri tayin edildi. Santrifüj işlemlerinin hepsi + 4 C de yapıldı. Fe ve Cu miktarları Varian Techtron atomik absorpsiyon spektrofotometresiyle tayin edildi. Dokuların protein miktarları Lowry metodu ile tayin edildi (9).

GSH-Px ve CAT aktiviteleri spesifik aktivite cinsinden verildi (İÜ/mg protein). SOD aktivitesi ise NBTH redüksiyon hızını % 50 inhibe eden protein miktarı cinsinden ifade edildi. Fe ve Cu değerleri ise ppm olarak verildi.

Dokulardaki histopatolojik değerlendirilme patoloji Anabilim Dalı tarafından ışık mikroskopu (Nixon ve abot marka) ile yapıldı.

İstatistik çalışmalarda Student's t testi kullanıldı.

SONUÇLAR :

Çalışma sonuçları Tablo I de verilmiştir. Bu tablodan da anlaşılacağı gibi SOD değerleri genta ve genta + E vitamini grubunda kontrol grubuna göre yüksek olarak bulundu. Genta ve Genta + E vitamini grubundaki SOD aktiviteleri kendi aralarında karşılaştırıldığında ise bir farklılık gözlenmedi.

GSH-Px aktiviteleri her iki grupta kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuştur. Buna karşılık CAT aktivitesi kontrol grubuna göre genta grubunda düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak bir anlamlılık arzetmemiştir. Genta+E vitamini grubunda ise CAT aktivitesi kontrole göre düşük bulunmuştur. GSH-Px ve CAT aktiviteleri açısından genta ve genta+E vitamini verilen iki grup karşılaştırıldığında GSHpx aktivitesinin değişmediği, buna karşılık CAT aktivitesinin genta+E vitamini grubunda düşük olduğu bulunmuştur.

Fe ve Cu miktarları açısından sonuçlar değerlendirildiğinde, genta ve genta+E vitamini gruplarında kontrol gruplarına göre bir farklılık gözlenmemiştir. Genta ve genta+E vitamini grupları Fe ve Cu miktarları açısından yorumlandığında Fe miktarlarının değişmediği buna karşılık Cu değerlerinin genta+E grubunda düşük olduğu bulundu.

Patoloji Anabilim Dalında ışık mikroskobu ile yapılan histopatolojik değerlendirme sonucunda genta ve genta + E grubunda patolojik bir değişime rastlanmamıştır.

TARTIŞMA

Gentamisinin serbest radikal metabolizmasıyla olan ilişkisini böbrekler açısından açıklayan birçok çalışma olmasına rağmen ilacın bu metabolizmayla ilgili olarak karaciğer toksitesini araştıran bir çalışmaya literatür taramasında rastlayamadık. Bu açıdan biz sadece çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguları kendi içersinde değerlendirmeye karar verdik. SOD enzim aktivitesinin kontrol grubuna göre diğer iki grupta yüksek bulunması bu enzimin ortamda bulunabilecek peroksit radikallerini ortadan kaldırmasının bir çabası olabilir. Ayrıca genta ve genta + E vitamini grubunda aktiviteler arası bir farklılık olmaması ise E vitaminin peroksit radikallerini söndürmede bu konuda bir etkisinin olmadığını göstergesi olarak açıklanabilir.

GSH-Px aktivitesinin her iki grupta kontrol grubuna göre düşük bulunması buna karşılık CAT açısından anlamlı bir farklılık bulunmaması hidrojen peroksiti substrat olarak kullanan ve oluşması muhtemel

hidroksit radikallerinden dokuyu koruyan bu iki enzimin aktivitele-
rindeki baskılanmayı göstermektedir. Gentanın SOD üzerine böyle bir
etkisi görünmemekle beraber, bu iki enzimden GSH-Px'in daha fazla
etkilendiği ve aktivitesinin düştüğü yorumu getirebilir. Genta ve genta+E vitamini grupları açısından karşılaştırıldığında E vitamininin GSH-Px üzerine bir etki göstermediği, buna karşılık katalaz aktivite-
sini daha da baskılandığı gözlenmiştir. Bu olay E vitamininin bu dokuda
anti oksidan bir özellik taşımadığı veya henüz açıklanamayan bir me-
kanizma ve enzim aktivitelerini etkilediği şeklinde açıklanabilir. Bu
konun daha iyi aydınlatılmasının ise ancak kinetik çalışmalarla müm-
kün olabilecektir.

Fe ve Cu konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre her iki grup-
ta bir farklılık göstermemesi karaciğer dokusu için Fenton ve Haber -
Weiss reaksiyonlarının önemli bir hidrojen peroksit kaynağı olmadığı
düşüncesini akla getirmektedir. Genta ve genta+E vitamini grubu her
iki element açısından değerlendirildiğinde, Fe açısından bir farklılık
gözlenmezken Cu'nun genta+E vitamini grubunda genta grubuna gö-
re daha düşük bulunmuştur. Bu durum, E vitamininin Cu metaboliz-
masını olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir.

Histopatolojik incelemede dokuda bir patolojiye rastlanmaması
gentanın karaciğer üzerinde önemli bir toksitesinin olmadığı tesbitini
desteklemektedir.

Tablo I : Genta ve Genta + E vitamini uygulanan kobayların karaciğer dokularındaki
enzim aktivite sonuçları ve element konsantrasyonları.

Gruplar	SOD	GSH-Px	CAT	CU	Fe
1	10.92+2.66	0.71 +0.61	102.7+15.8	11.67+4.53	44.5+17.5
2	13.67+2.95	0.526+0.080	95.7+13.6	13.66+5.56	44.7+16.7
3	13.13+2.51	0.530+0.105	69.8+10.4	8.92+3.06	46.8+18.0
1. Grup : Kontrol					
2. Grup : Genta					
3. Grup : Genta + E vitamini					
Student's t-testi sonuçları					
1 - 2	A	A	a	a	a
1 - 3	A	A	A	a	a
2 - 3	a	a	A	A	a

A : $P < 0.05$ İstatistik olarak anlamlı

a : $P > 0.05$ İstatistik olarak anlamsız

ÖZET

Bu çalışma kobaylarda gentanın karaciğer toksitesini araştırmak ve E vitamininin antioksidan etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır. Karaciğer dokusunda Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px), Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) aktiviteleri ve Demir (Fe), Bakır (Cu) miktarları tayin edilmiştir. Çalışmada kullanılan kobaylar 3 gruba ayrılmış 1. grup kontrol, 2. grup genta uygulanan, 3. grup ise genta + E vitamini uygulanan grup olarak seçilmiştir.

SOD aktivitesi her iki grupta kontrol grubuna göre artış göstermiştir. GSH-Px değerleri genta ve genta + E vitamini uygulanan grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Kontrol grubunun CAT aktivitesi ile Genta grubunun CAT aktivitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Buna karşılık CAT aktivitesi, genta + E vitamini verilen grupta düşük olarak bulunmuştur. Fe ve Cu açısından her iki grupta kontrol grubuna göre bir farklılık gözlenmemiştir.

Genta tedavisinin karaciğer dokusunda SOD aktivitesini indüklediği, buna karşılık GSH-Px ve CAT aktivitesini baskıladığı anlaşılmıştır. Karaciğer dokusunda Haber - Weiss ve Fenton tipi reaksiyonlar açısından Fe ve Cu nun önemli bir katkısının bulunmadığı tesbit edilmiştir. Ayrıca E vitamininin bu dokudaki enzim aktiviteleri üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Histopatolojik inceleme sonuçları da gentanın karaciğer üzerinde önemli bir toksite göstermediği görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler : Gentamisin, Serbest Radikaller, Elementler

SUMMARY

Establishment of Gentamicin Hepatotoxicity in Guinea Pigs : The effects of Vitamin E

In our study, activities of major enzymes participating in free radical metabolism [glutathione peroxidase (GSH-Px), Superoxide dismutase (SOD), Catalase (CAT) and levels of Ferrun (Fe), Copper (Cu)] were measured in liver tissues from guinea pigs treated with gentamicin alone and gentamicin + Vitamin E.

In the gentamicin and gentamicin + Vitamini E groups, SOD activities were found higher compared with control groups. GSH-Px activities were found to be decreased in gentamicin and gentamicin +

vitamin E groups. However, there were no meaningful differences between CAT activities of control and gentamicin groups. In the vitamin E group, activity was found lowered.

Fe and Cu levels of the the liver tissues of gentamicin and gentamicin + vitamin E groups were not different from control group. We think that Fe and Cu are not important factors as catalyst of Haber-Weiss and Fenton reactions in the liver tissues treated by gentamicin.

Result suggest that genta causes increases in SOD activities but decreases in GSH-Px and CAT activities. We found that vitamin E did not make any effect on the activities of the free radical metabolising enzymes in the liver tissue. Accordingly, no important changes were observed in the histopathological examinations of the liver tissues due to gentamicin treatment. To sum up, enzymatic antioxidant defense system was not significantly affected with gentamicin treatment.

Key words : Gentamicin, Free radicals, Elements

KAYNAKLAR

1. Aebi H In : Methods of Enzymatic Analysis (Ed. H.U. Bergmeyer), p. 673 Academic Press Inc. New York and London (1974).
2. Durak I Yurtlani Z Canbolat O Akyol O : A methodological approach to superoxide dismutase (SOD) activity assay based on mased on inhibition of nitroblue tetrazolium (NBT) reduction. Clin. Chim. Acta. 1993; 214 : 103-104.
3. Freeman BA Crapo JD : Biology of Disease Free radicals and Tissue injury, Lab Inv. 1982, 47,5,412.
4. Hoe SD A Rowley and B Halliwell : Reactions of ferrioxamine and desferrioxamine with the hydroxyl radical. Chem. Biol. Interactions. 1982; 41 : 75-81.
5. Humes HD and M Weinberg : Toxic Nephropathies in the Kidney (Eds. B.M. Brenner and F.C. Rector) p. 1491, W.B. Saunders Co. Philadelphia 1986.
6. Kavutçu M Canbolat O Öztürk S : Reduced enzymatic antioxidant defense mechanism in kidney tissues from gentamicin treated guinea pigs : The effect of vitamins E and C. Nephron, 1995 (Baskıya Kabul Edildi).
7. Ngaha EO Ogunleye IO and Madusolumuo MA : Protection of selenium against gentamicininduced renal damage in the rat. Biochem. 1984; 95 : 331-337.
8. Laurent G Carlier MB Rolman F Van Hoof and P Tulkens : Mechanism of aminoglycosideinduced lysosomal phospholipids : in vitro and in vivo studies with gentamicin and amikacin. Biochem. Phammacol, 1982; 31 : 3861-3870.

9. Lowy O Rosenbraugn N Farr L Rondall R : Protein measurement with theofilin pnenol reagent J. Biol. Chem. 1951; 183 : 265-275.
10. Paglia DE Valentine WN : Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathione peroxidase. J. Lab. Clin. Med. 1967; 70 : 158-169.
11. Powell JH and MM Reidenber : Further studies of the response of kidney hysosomes to aminoglycosides and other cations. Biochem. Pharmacol. 1983; 32 : 3213-3220.
12. Ramsammy LS Josepovitz KY Ling PB Lane and Kaloyanides GJ : Failure of inhibition of lipid peroxidation by vitamin eto protect against gentamicin nephrotoxi-city in the rat. Biochem. Pharmacol. 1987; 36 : 2125-2132.
13. Ramsammy LS Josepovitz KY Ling BP Lane and Kaloyanides GJ : Effects of diphenlenediamine on gentamicin-induced lipid peroxidation and toxidation and toxicity in rat renal cortex. J Pharmacol. Exp. Ther. 1986; 238 : 83-88.
14. Simmons CF Bogusky RT and Humes HD : Inhibitory effects of gentamicin on renal mitochondrial oxidative phosphorylation. J Pharmacol. Exp. Ther. 1980; 214 : 709-715.
15. Sun Y Oberley LW Li Y : A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. Clin. Chem. 1988; 34 : 479-500.
16. Walker PD and Shah SV : Evidence suggesting a role of hydroxil radical in gentamicin-inducedacute renal failure in rats. Clin. Invest. 1988; 81 : 334-341.
17. Williams PD Holohan PD and Ross CD : Gentamicin nephrotoxicity I. Acute biochemical correlates in rats Toxicol. Appl. Pharmacol. 1981; 61 : 234-242.
18. Williams PD Holohan PD and Ross CR : Gentamicin nephrotoxicity II. Plasma membrane changes. Toxicol. Appl. Pharmacol. 1981; 61 : 243-251. radicals in acute nephrotoxic nephritis. Lab Invest. 1984; 51 : 396-403.

ADEZYON MOLEKÜLLERİ VE METASTAZ

Nurdan Taçyıldız*

Ayhan O. Çavdar**

Son on yılın moleküler biyoloji alanındaki en önemli gelişmelerinden biri, hücre ile matrix arasındaki ilişkiyi sağlayan «Adezyon molekülleri» (Ad-m) olarak tanımlanmaktadır. Çünkü Ad-m'nin, embriyogenezis, morfogenezis, inflamatuvar cevap hemostazis doku devamlılığı ve diferansiasyon gibi geniş bir çerçevede çok önemli rollere sahip oldukları gösterilmiştir (36,39,42).

Bu moleküllerin hızla önem kazandığı alanlardan biri de «kanser» ve «metastaz»dır. Şimdiye kadar tanımlanmış beş Ad-m'ü ailesinin hemen hepsi, kanser hücre metastazının çeşitli basamaklarında birbirini izler şekilde rol almaktadır (4,12,23,26,31,33).

En önemli adezyon molekülü aileleri :

- 1) İntegrinler
2. Kadherinler
3. İmmünoglobulin süpergen ailesi
- 4) Selektinler
- 5) Proteoglikanlar'dır.

İNTEGRİNLER :

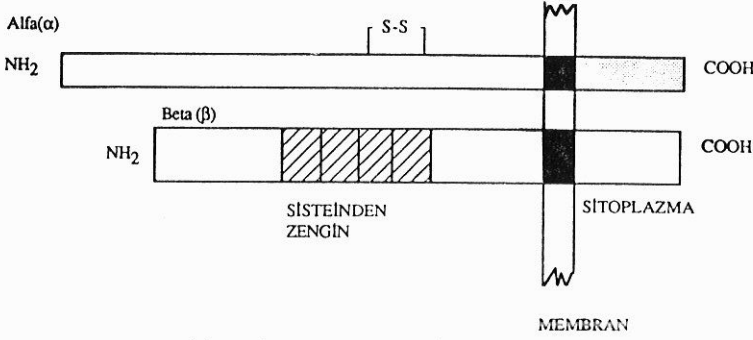
Bu grup Ad-m'leri heterodimerik, transmembran glikoproteinlerdir. Yapısal olarak bir α -ünitesinin, non-kovalent olarak bir β -ünitesi ile bağlanması sonucu oluşur (Şekil 1). Şimdiye kadar 11 tane β -subünitesi ve 14 tane de α -subünitesi tanımlanmıştır. Bu subünitler birleşerek yirmiden fazla integrin oluşturabilirler. Günümüzde tanımlanmış olan integrin ailesi Tablo I'de gösterilmiştir.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Pediatri Uzmanı

** A.Ü. Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı Profesörü.

Geliş Tarihi : 22 Aralık 1994

Kabul Tarihi : 30 Mart 1995



Şekil 1 : İntegrin Reseptörlerinin Yapısı (5)

İntegrinler endotelde, epitel hücrelerinde, trombositlerde, lökositlerde ve tümör hücrelerinde bulunur ve genellikle katyon bağımlı adezyon olayını oluştururlar. İntegrinlerin çoğu adezyonu, ekstraselüler matriksin (ESM), adeziv glikoproteinlerinden olan tripeptit, Arg - Gly - Asp (RDG) bölgesine bağlanarak oluştururlar. İntegrin molekülünün hücre içindeki intrasitoplazmik kısmı, « α -aktinin», «vinculin», «talin» gibi iletili proteinlerden oluşan hücre içi iskeleti ile ilişkilidir. Transmembran kısımdan sonra gelen hücre dışı bölüm ise ESM'i ya da diğer hücreyi bağlar (1,2,5,11,17,22,24). İntegrinlerin önemli bir diğer yapısal özelliği de potansiyel transmembran kimyasal uyarı oluşturmalarıdır. İntegrinler Ca^{++} kanalı gibi davranabilir ve Na^+/H^+ antitaşıyıcılığı ile hücre içi pH'yı yükseltebilirler.

Pek çok integrin reseptöründe değişme tümör hücre invazyonuna metastaza yol açabilir. Örneğin, fibronektine bağlanan integrinlerden, «Very late antigen-5» (VLA_5 , $\alpha_5\beta_1$) malign hücrelerde kaybolma eğilimindedir. Oysa metastatik melanoma hücrelerinde fibronektine ve vasküler-selüler adezyon molekülü-1'e ($VCAM-1$) bağlanan integrin olan VLA_4 ($\alpha_4\beta_1$) farklı dağılımlar göstermektedir. Laminin ve kollajene bağlanan VLA_2 ($\alpha_2\beta_1$) ve vitronektin, fibrinojen ve trombospondine bağlanan bir $\alpha V\beta_3$ integrininin bazı tümör tiplerinde artmışken, bazılarında da azalmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca deneysel ve spontan rabdomyosarkom metastazlarında hücre içinde α_2 subünitine ait cDNA artmış olarak saptanmıştır. Çeşitli integrin reseptörlerinin «sıkı» tümör hücresi ve subendotelial matrix ilişkisinin tümör metastazı üzerindeki rolü iyi bilinmektedir (23).

Tablo 1 : İntegrinler (5,17,23)

RESEPTÖR	CD	BULUNDUĞU HÜCRE	BAGLANDIĞI YER
β_1-İNTEGRİNLER:			
VLA ₁ ($\alpha_1 \beta_1$)	CD49a/CD29 →	Aktive lenfosit, fibroblast →	-Laminin, kollagen
VLA ₂ ($\alpha_2 \beta_1$)	CD49b/CD29 →	Aktive T-hücre, trombosit endotel fibroblast, epitel →	-Laminin, kollagen
VLA ₃ ($\alpha_3 \beta_1$)	CD49c/CD29 →	Fibroblast, epitel →	-Fibronektin, laminin kollagen
VLA ₄ ($\alpha_4 \beta_1$)	CD49d/CD29 →	Lenfosit, monosit fibroblast, nöral tüp hücresi →	-Fibronektin, VCAM-1
VLA ₅ ($\alpha_5 \beta_1$)	CD49e/CD29 →	T- hücreleri, timosit, trombosit, endotel, epitel →	-Fibronektin
VLA ₆ ($\alpha_6 \beta_1$)	CD49f/CD29 →	Fibroblast →	-Laminin
β_2-İNTEGRİNLERİ: (lökosit integrin ailesi)			
LFA1 ($\alpha_1 \beta_2$)	CD11a/CD18 →	Lökositlerde →	-ICAM-1, ICAM-2
MAC1, CR3, OKM,	CD11b/CD18 →	Granülosit, monosit makro- faj, büyük lenfosit CD5 ve B-hücrelerinde	-ICAM-1, C3b, -Fibrinojen
P150, 95 ($\alpha_x \beta_2$)	CD11c/CD18	granülosit, monosit makrofaj, aktive lenfosit →	C3b
β_3-İNTEGRİNLERİ:			
GPIIb-IIIa (α_{11b}/β_2)	CD41/CD61 →	trombosit, megakaryosit →	-Fibrinojen -fibronektin -trombospondin - -Von Willebrand faktör
$\alpha\gamma\beta_3$	CD51/CD61 →	trombosit, megakaryosit →	-Vitronektin -Von Willebrand faktör -trombospondin -fibrinojen
β_4 - İNTEGRİNLERİ	CD49f/CD →	Epitelyal hücre →	-CD21, TAPA 1, Leu-13
β_5 -İNTEGRİNLERİ	CD51/CD →	Epitelyal hücre →	-Fibronektin, Von -Von Willebrand faktör
β_6 - İNTEGRİNLERİ (LPAM-1)	CD7/CD →	Lenfosit →	-Bilinmiyor CD28, fibronektin
β_7 -İNTEGRİNLERİ		T-lenfosit →	

β_2 alt grubundaki integrinlerin lenfosit fonksiyon asosiye anti-
gen - 1 (LFA₁), makrofaj-1 (Mac-1) ve p150, 95'in eksikliğinde hücre-hü-
cre adezyon olayının tüm nötrofil ve makrofaj seride gerçekleşemediği
ve bunun sonucunda bu hastaların hayatı tehdit edici bakteriyel en-
feksiyonlarla karşılaştıkları bilinmektedir (11,17). Hodgkin dışı lenfo-
ma (NHL) ve lenfoid lösemilerde LFA-1 düzeyinin farklı olduğunu gös-
teren bir çalışmada, özellikle T-hücre maliynitesi gösteren hastalarda
bu moleküle her zaman rastlanırken, diffüz agresif B-tipi NHL ve ma-
tür lenfoid lösemilerde gösterilememiştir (25). Burkitt lenfomalı has-
talarda ise tümör hücrelerinde LFA - 1 molekülünün olmamasının, bu
hücrelerin konakçının immün mekanizmasından kaçıp kurtulmalarına
neden olduğu ileri sürülmektedir (9).

KADHERINLER :

Homofilik hücre-hücre adezyonunu sağlayan Ca^{++} bağımlı trans-
membran glikoproteinleridir. Üç büyük alt grubu vardır.

E - Kadherin - Epitelde bulunan kadherindir.

P - Kadherin - Plasental kadherin

N - Kadherin - nöral kadherin.

Son zamanlarda endotelde V - Kadherin, retinada R - kadherin,
beyin dokusunda B -kadherin, kasda M - kadherin tanımlanmıştır.
İntegrinlere benzer şekilde kadherinler de interselüler mikroflament-
lerle plakoglobülinlere ve desmoplakinlere bağlıdır. İntegrinlerden
farklı olarak (ki onlar matrixin RGD bölgesini ya da hücrelerin im-
münglobülün adezyon reseptörünü bağlarlar) kadherinler tripeptitler-
den his-ala-val'ni kullanarak homofilik hücre-hücre ilişkisini başla-
tırlar. Düzenli kadherin oluşumu hücre polaritesini kontrolde ve mor-
fogeneziste önemlidir. E - kadherinin düşük regülasyonu ile tümör
invazyonu ve metastaz arasında kuvvetli bir korelasyon vardır. Hü-
cre-hücre adezyonununun kaybı karsinoma hücrelerinde invaziv ve me-
tastatik fenotip için çok önemlidir. Nitekim düşük E - Kadherin eksp-
resyonu nedeniyle hücre-hücre kontakının kopduğu ve bunu takiben de
invazyon ve metastazın geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle E - Kadhe-
rine «metastaz supresor gen» denmektedir (23).

İMMÜNGLOBÜLİN SUPERGEN AİLESİ

Ümmünglobin (Ig) benzeri ekstraselüler kısımlar içeren bu mole-
küllerin bir kısmı kalsiyuma bağımlı, bir kısmı ise bağımsız olarak
hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Nöronal immunoglobülinler N-
CAM ve Ng-CAM, Nr-CAM bu ailelerin prototipleridir. Tablo II'de im-
münglobülin süpergen ailesi görülmektedir.

Ig Süpergen ailesi içinde «interselüler adezyon molekül-1» (ICAM-1)'in 1991 yılından beri dolaşımında bulunan solubl kısmı (sICAM-1) ölçülebilmektedir (4,33). Aktive olmuş lenfosit, monosit, histiosit, fibroblast, endotel, epitel ve bazı maliyn hücreler üzerinde bulunan ICAM-1 (CD₅₄) lenfosit yüzeyinde bulunan lenfosit asosiye antijen-1 (LFA-1) ve makrofajlarda bulunan Mac-1 integrinleri ile bağlanabilmektedir. Endoteldeki ICAM-2 ve lökositlerdeki ICAM-3'de LFA-1'e bağlanabilmekte, ancak bu moleküllerin solubl kısmı bulunmamaktadır (4,17,33). Günümüzde sICAM-1, ELİSA tekniği ile ölçülebilmektedir. Normal değeri 102-450 ng/ml'dir (33). Çeşitli infeksiyon, enflamasyon ve kanser hastalıklarında sICAM'in arttığı gösterilmiştir. Over kanser hücrelerinin ve maliyn melanom hücrelerinin ICAM-1 salgıladığı ve metastaz durumlarında sICAM-1'in arttığı gösterilmiştir (22,23,33). Çocukluk çağındaki maliyn hastalıklarda yapılan bir çalışmada sICAM-1 düzeyi, akut lenfoblastik lösemili ve Hodgkin lenfomalı çocuklarda kontrole ve diğer maliyn hastalıklara göre oldukça yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca Hodgkin lenfoması, Ewing tümörü ve Wilm's tümörü olan hastalarda hastalığın evresi ile sICAM-1 düzeyi arasında belirgin bir korelasyon gösterilmiştir (33). Ancak halen yüksek sICAM-1 düzeyinin normal konakçı hücrelerden tümöre immün cevap olarak mı (doku yıkımına, enflamasyona, tümöre karşı) yoksa tümör hücresinin kendisinden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. sICAM'inde LFA-1'e bağlanabilme ve onu bloke edebilme yeteneği olduğundan tümör hücresi tarafından salınan sICAM-1, T-lenfositlerde, doğal öldürücü hücrelerde blok oluşturarak tümör dokusunun, konakçının anti-tümör immünesinden kaçmasına, dolayısı ile hastalığın ilerlemesine ve metastaza yol açabilir (23,33).

Eskiden beri bilinmekte olan karsino-embriyonik antijen (CEA) ve DCC (Deleted in colon carcinoma) artık Ig-süpergen ailesi içinde birer adezyon molekülü olarak yer almaktadırlar (23). Metastaz ile ilişkili onkogenler olarak resesif ve dominant olarak fonksiyon görmektedirler. CEA kolon karsinomasında, kanser hücresi ile kollagen arasındaki adezyonda rol almaktadır. DCC, bir tümör süpresör gen olarak kromozom 18q- üzerinde yer alır ve nöral-hücre adezyon molekülü (N-CAM) benzeri bir adezyon molekülünü kodlar. Bu genin kaybı, E-kahderin kaybına benzer olaylara neden olur (23).

Tablo II : Immünglobülin Süpergen Ailesi (17,20,23).

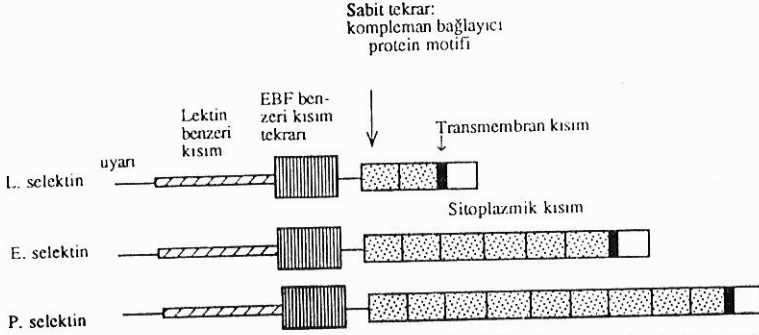
ADEZYON MOLEKÜLÜ/CD	BULUNDUĞU HÜCRE/DOKU	BAĞLANDIĞI RESEPTÖR
ICAM-1/CD ₅₄	Aktive lenfosit, monosit, histiosit, fibroblast, endotel, epitel, maliyn melanom hücresi	LFA-1, Mac-1
ICAM-2, ICAM-3	Endotel, lenfosit, monosit	LFA-1
LFA-2/CD ₂	Lenfosit	CD ₅₈
LFA-3/CD ₅₃	Makrofaj, T ve B lenfosit endotel	CD ₂
VCAM-1	Endotel	VLA ₁
N-CAM/CD ₅₆	Nöral hücre	N-CAM, heparan sulfat
PECAM/CD ₃₁	Trombosit, endotel	bilinmiyor
CD ₃ /Tcr	T-lenfositlerde	MHC-I, II
CD ₄	T-lenfosit farklılaşması (timus)	MHCII, Gp 120
CD ₈	T-lenfosit	MHCI
MHC class II	T-lenfosit	CD ₄
MHC class I	Doğal öldürücü hücre, viral protein	CD ₈
Tp44/CD ₂₈	T. hücresi, plazma hücresi	B ₇
CR ₂ (CD ₂₁)	B lenfosit	C ₃ d/EBV
CR ₁ (CD ₃₅)	Eritrosit, nötrofil, monosit lenfosit, makrofaj	C ₃ b, C ₄ B
DCC	Kolo-rektal karsinoma hücresi	Kolo-rektal Ca hücresi
CEA	Kolon karsinoma	Kollagen

SELEKTİFLER (= LEC, CAMs)

Tanıyıcı olarak karbonhidratları kullanan adezyon molekülleri- dir. Lenfositlerin yerleşmesinde (homing) rol alan, ayrıca aktivasyon sonucu endotel hücrelerinde ve trombositlerde beliren yüzey protein- leridir (5,23,33). Şimdiye kadar 3 alt grubu saptanmıştır (Şekil 2). Hücre dışında «Lektine benzer» kısım, bunu takip eden «epidermal büyüme faktörü» kısmı ve 3 alt grup selektinde farklı sayıda tekrarlama gös- teren «c₃b, c₄b regülatuar protein» kısmı vardır. Küçük bir «trans- membran kısım» ile «sitoplazmik kısım'a» bağlıdır (5). Dolaşımdaki tü- mör hücresinin hedef organın damar endoteline yapışmasında yani metastazın organ tercihinde selektin grubu adezyon moleküllerinin çok önemli rolleri vardır (23).

L-selektin : (9P90melu, Mel 14, LAM-1, LECAM-1) Lökosit selekti- nidir. Nötröfillerde, monositlerde ve lenfositlerde bulunur. CC₄₄ ve $\alpha_4\beta_1$

integrini ile birlikte, lenf nodlarındaki lenfosit yerleşiminde, enflamasyon bölgesinde endotel hücrelerine nötrofil adezyonunda rol alır (23,33). Dolaşımında solubl kısmı bulunur ve aktiftir. Lenfositlerin forbol ester-



Şekil 2 : Selektin Ailesinin Yapısal Özellikleri (5) (EBF : Epidermal büyüme faktörü)

leri ile uyarımı sonucunda dakikalar içinde hücre yüzeyinden salınır. Granülosit-makrofaj koloni stümüle edici faktör (GM-CSF) ve bakteriyel lipopolisakkarit ise polimorfonükleer lökosit için L-selektin uyarandır. Fizyolojik konsantrasyonlarda solubl L-selektin, endotele lenfosit yapışmasını % 15-20 oranında inhibe eder. Nötrofillerin de benzer şekilde davrandığı sanılmaktadır (33). Sepsisli ve AIDS'li hastalarda sL-selektin düzeyinin normalin 2-3 katı kadar yükseldiği gösterilmiştir (4).

E-selektin (=ELAM-1)

Daha geniş doku dağılımı gösterebilen diğer adezyon moleküllerinin aksine E-selektin sadece aktive olmuş endotelde bulunur. Dolaşımdaki solubl E-selektin damar endotelinin aktivasyonunu gösteren en önemli işarettir. Trombomodulin, endotelin ve Von Willebrand faktör düzeyleri de damar hasarını göstermesine rağmen endotele spesifik değildir (4,5,23). İnterlökin-1 (IL₁), Tümör nekrozis faktör-alfa, (TNF- α) lenfotoksin uyarısı sonucunda endotel yüzeyinde belirerek, lenfosit ve monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu sağlar. Kronik enflamasyonlarda, skleroderma, dev hücreli artrit, poliarteritis nodozada arttığı gösterilmiştir. Özellikle sepsiste 20 kez daha yüksek olduğu saptanmıştır (4).

P-Selektin : (GMP-140, CD 62, PADGEM)

Trombositlerin (Plateletlerin) α -granüllerinde ve endotel hücrelerinin Weibel-Palade cisimciklerinde bulunurlar. Nötrofil ve monositler

için reseptör görevi görürken, lenfositler için bağlayıcı değildir. Trombositlerin ya da endotel hücresinin trombin, histamin, forbol esterleri ya da oksijen radikalleri ile uyarılması sonucu salınırlar (4,23). P-selektinlerin hücre yüzeyinde belirmesi dakikalar içinde olan çok hızlı bir olaydır. Bu adezyon molekülünün en önemli fonksiyonunun, inflamasyonunun erken fazında nötrofillerin endotel hücresine acil adezyonunu sağlamak olduğu düşünülmektedir. Normal kişilerde de p-selektinin solubl formu bulunur (sP-selektin). Bu molekülün anti-inflamatuar etkisi olduğu düşünülmektedir (4). sP-selektin, nötrofillerin endotele CD_{11b} ile adezyonunu, B₂ integrin kompleksinin TNF- α 'ya bağımlı aktivasyonunu bloke ederek önler. Yapılan bir çalışmada «hemolitik üremik sendrom» ve «trombotik trombositopenik purpura» tanılı hastalarda sP-selektin düzeyinin 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (4).

PROTEOGLİKANLAR :

Dört büyük adezyon molekülü ailesine ilaveten son zamanlarda önem kazanmış bir gruptur. En önemli molekülü CD₄₄ (Hermes-1, Pg p-1)'dür. (5,23). Çok fonksiyonlu ve çok farklı şekillerde bulunabilen bir transmembran hyalürinat reseptörüdür. Endotel ve epitel hücrelerinde, kondrositlerde, fibroblast ve lökositlerde bulunur. Bu hücrelerin ESM'deki hyalürinat'a bağlanmasını sağlar, ki bu bağlanmanın hücre hareketini ve morfolojisini düzenlediği düşünülmektedir. CD₄₄'ün biri sitoplazmik kısımda 72 aminoasit içeren, diğeri ise 3 aminoasit içeren iki formu vardır (Şekil 3). Pek çok tümör hücresinde CD₄₄



Şekil 3 : CD44'ün iki formuna ait yapısal özellikler (5)

proteini ya da mRNA'sı artmıştır ve buna paralel olarak da tümörün metaztaz yapma kabiliyeti artmaktadır (20). Grünthert ve arkadaşları, farelerde metastatik hücre serilerinde izole edilen bir CD₄₄ varyantının, metastatik olmayan serilerde bulunmadığını göstermişlerdir. Ayrıca metastatik olmayan serilere bu varyant genin taşınması sonucun-

da metastatik özellik kazandığını göstermişlerdir (16). Daha sonra homolog bir CD₄₄, insan tümör hücre serilerinde de gösterilmiştir (21).

Tümör hücresi ile, konakçı endotel hücresi ve ESM etkileşimi, tümör metastazının en önemli basamağını oluşturur. Pek çok adezyon molekülü birbirini takip eden basamaklar halinde bu olayda yer alırlar.

TÜMÖR HÜCRESİ İLE ENDOTEL HÜCRESİ ETKİLEŞİMİ VE «TANIŞMA VE KİLİTLENME» HİPOTEZİ :

Auerbach grubunun, teratom hücrelerinin özellikle over endotel hücrelerine yapıştığını göstermesinden sonra endotel hücresinin yere-spesifik metastazdaki önemi ortaya çıkmıştır (3). Daha sonra lenfomalarda yapılan çalışmalarda bu hücrelerin adezyon açısından şanslı olduğu, çünkü lenfositlerin endotel hücresine adezyon için kullandıkları bu tip molekülleri taşıdıkları gösterilmiştir. Spesifik olarak LFA-1 ile onun karşı reseptörü olan ICAM-2, $\alpha_5\beta_1$, CD₃₁, CD₄₄ lenfoma hücresinin metastazında önemli görünmektedir. LFA-1 eksikliği gösteren lenfoma hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneklerinin çok kısıtlı olduğu gösterilmiştir (35).

Melanoma hücrelerinde CC₄₄'ün bulunduğu, bununla beraber ICAM-1'in de bulunmasının direk olarak metastazın ilerlemesi ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir (27). Son zamanlarda çok metastatik melanoma hücrelerinin yüksek oranda ICAM-1 içerdiği ve bu hücrelerin IL₁ sekrete ettiği gösterilmiş, böylece otokrin bir fonksiyonla tümör hücresi, endotel hücresinde ICAM-1, E-selectin, VCAM-1 ekspresyonunu arttırmaktadır (6). Ayrıca ortama anti- $\alpha\text{IIb}\beta_3$ ilavesinin tümör adezyonunu % 50 azalttığı gösterilmiştir. Bu da aktive tümör hücresinin endotel hücresine adezyonunda integrin $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 'ün rolünü göstermektedir (6).

$\alpha\text{IIb}\beta_3$ integrinin sadece yüksek oranda metastaz kabiliyeti olan melanoma hücre serilerinde gösterilebildiği saptanmıştır. Melanoma hücresinde bu integrinin ekspresyonu, aynı zamanda onun akciğerde kolonize olabilme yeteneği ile belirgin korelasyon göstermektedir (8). Bu özelliğini sadece tümör hücresi ile endotel hücresi arasında değil, aynı zamanda tümör hücresi ESM ilişkisini de sağlayarak gerçekleştirir.

Damar endotel hücresi tarafından organa spesifik molekül ekspresyonu, endotel hücresinin interensik bir özelliği değildir. Herbir or-

gan içindeki ESM, bu molekülleri endotel hücrelerine komşu olduğu kısımda oluşturur. Böylece endotel hücreleri integrinleri ve membran glikokonjugatları organ spesifik biomatiks tarafından modüle edilir. Bu modülasyon organa spesifik tümör hücresi ile endotel hücreleri etkileşiminde önemli rol oynar (32).

Kanser hücreleri uzak bir organda yerleşmeden önce çok basamaklı adeziv reaksiyonlardan geçmek zorundadırlar. Tümör hücrelerinin disseminasyonu ile lökositlerin enflamasyon bölgesine göçü ve yerleşmesi arasında önemli benzerlikler vardır (38). Enflamasyon olayında, bölgeye gelen polimorfonükleer lökositler (PMNL'ler), önce endotel hücreleri üzerinde yuvarlanmaya başlarlar (ki bu selektinlere, endotel hücrelerinin karşı reseptörleri aracılığıyla olur), daha sonra kemoatraktanlarla PMNL aktivasyonunu takiben stabil lökosit-endotel hücresi bağlanması gerçekleşir. Bu ikinci kısımda ise Mac-1, LFA-1 gibi integrinlerle ICAM-1 arasındaki birleşme sözkonusudur (7). CD₁₁/CD₁₈-ICAM-1 ile oluşan lökosit adezyonu, selektinlerle oluşan hücre-hücre adezyonuna göre 100 kez daha kuvvetlidir (4). Çünkü selektinler hücrelerin yakınlaşması sırasında bağlanma için karbohidrat-karbohidrat ya da karbohidrat - protein bağı kullanırken, integrinler protein - protein kompleksiyle bağlanma oluşturmaktadırlar. Özet olarak akut enflamasyonda, başlangıçta nötrofillerin endotele yaklaşması ve adezyonunda, enflamatuar stimulusa cevapta selektinler ve platelet aktive edici faktör (PAF) önemlidir. P-selektin PMNL'deki karbohidrat ligantlara bağlanırken, PAF'ın etkisiyle endotel hücreleri PMNL'deki PAF reseptörlerine de bağlanmış olur. Bu iki reseptörün birlikte kullanılması hızlı PMNL adezyonuna ve aktivasyonuna yol açar. Diğer taraftan IL₁-TNF- α ve lenfotoksinler de ICAM-1 ve E-selektin'in endotel hücrelerinde sentezini arttırarak CD₁₁/CD₁₈ ve Sialik Lewis-x (sLex) bağlanması ile daha kuvvetli adezyona yol açarlar.

Benzer şekilde Şekil 4'de görüldüğü gibi endotel üzerinde yuvarlanmakta olan tümör hücresi ile altta bulunan endotel hücresi arasında başlangıçta «tanışma» (docking), nisbeten zayıf karbohidrat - karbohidrat ya da karbohidrat - protein ilişkisi ile olmakta (selektinler ve Slex), geç fazda ise sabit adezyon da demek olan kilitlenme (docking) aktivasyona bağımlı integrinlerle oluşmaktadır. Tümör hücrelerinin çok iyi bilinen hücre yüzey glukokonjugatlarında denen karbohidrat antijenleri vardır (18). Endotel hücrelerinde de belirli membran karbohidratları vardır ve organlara spesifik bir heterojenite gösterirler (15). Bu nedenle hem tümör hücrelerinin hem de endotel hücrelerinin

spesifik tip karbohidrat taşıması tümör metastazının organ tercihinde önemlidir. Ayrıca tümör hücresi ile endotel hücresi arasında ilk karbohidrat-karbohidrat ilişkisi bu hücrelerin aktive olmasına gerek kalmadan başlayabileceğinden metastaz açısından önemlidir. Oysa bildirildiği gibi enflamasyon olayında PMNL ile endotel hücresi arasındaki adezyon için bu hücrelerin aktive olmaları gereklidir.

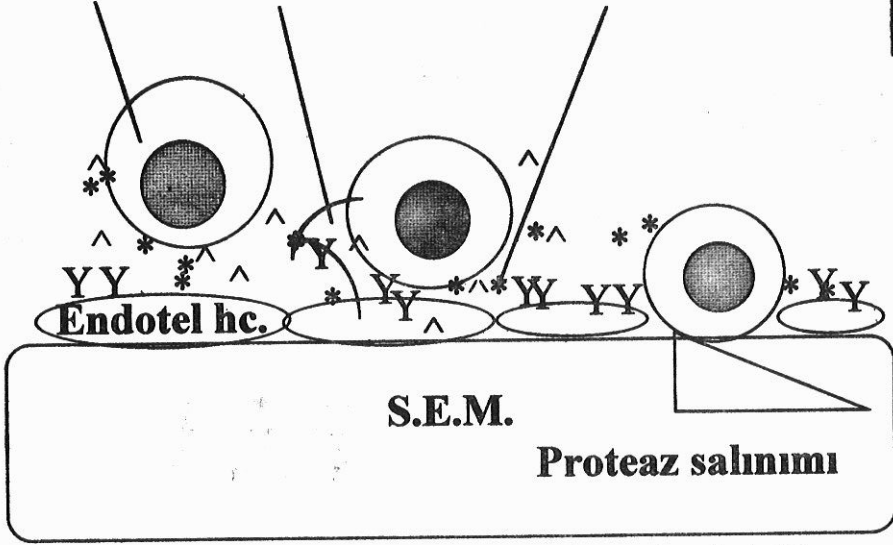
DOCKING-----LOCKING

Y: İntegrin * :ICAM

Tm.Hücresi

Trombüs

Kümelenme



Şekil 4 : Tanışma ve Kilitleme Hipotezi (Docking and Locking) (23)

Tümör hücresi - Trombosit, PMNL - endotel etkileşimi sırasında trombin, histamin ve çeşitli sitokinlerle oluşan hücre aktivasyonu, P-selektin, E-selektin, V-CAM-1 ve ICAM-1'in hücre yüzey ekspresyonunu değiştirerek tümör hücresi-endotel bağımlılığını güçlendirir. Bu moleküllerin ekspresyonunda sadece uyarılmış endotel hücresi yeterlidir. P ve E-selektin için ligantler sLex ve sLea'dır. Bu karbohidrat yapıların çeşitli tümör hücrelerinde bulunduğu ve tümör hücresinin metastatik potansiyeli ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir (19). P-selektin, yüzeyde en hızlı beliren (dakikalar içinde) moleküldür, çünkü

transkripsiyon gerektirmez. Böylelikle tümör hücresi-endotel hücresi arasındaki birleşmenin erken dönemde P-selektin önemli rol oynar. Tümör hücresinin uyardığı trombosit agregasyonunun erken döneminde, tümör hücresinin aktive trombositlere sıkı adezyon göstermesine neden olur. Diğer üç uyarılmış adezyon molekülü olan E-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ise inflamatuvar sitokinler tarafından aktivasyon sonucu transkripsiyon gerektirdiklerinden daha uzun sürede belirirler. E-selektin aktivasyondan 4 saat sonra pik oluşturup daha sonra bazal düzeye dönerken, VCAM-1 ve ICAM-1 stimülasyondan 7 saat sonra plato oluştururla (30). Kolon karsinoma hücrelerinin aktive vasküler endotel hücresine adezyonunun anti-E-selektin ile önlenemediği gösterilmiştir (28). Ayrıca tümör hücrelerinin E-selektin ligantlarına (sLcx, sLea) karşı antikorlarla tedavisinin de adezyonu önlediği gösterilmiştir (29).

İntegrinler, tümör hücresinin endotel hücresine adezyonunun başlangıcı olan «docking» olayında selektinlerden daha sonra devreye girerler ancak majör rolü oynarlar. Çünkü çok daha güçlü bir adezyon sağlarlar (40). Karbohidrat-karbohidrat bağlanmasına bağlı adezyon olayı 20 dakikada oluşurken, integrine bağımlı adezyon 60 dakika sonra maksimuma ulaşır. VLA₄ ve β_2 integrinler VCAM-1 ve ICAM-1'i bağlayarak bu işi gerçekleştirirler. Bu olay PMNL-endotel hücresi adezyonunda ve ekstrasvazasyonunda oluşan CD₁₁/CD₁₈-ICAM-1 adezyonu ile analogdur. Ayrıca α Ib β_3 'ün de «docking» olayında önemli olduğu ve trombositler dışında pekçok solid tümör hücresinde de bulunduğu gösterilmiştir (14).

Tümör hücresi ile endotel hücresi arasındaki stabil adezyon sağlandıktan sonra, tümör hücresi-ESM ilişkisi başlamaktadır. Bu endotel hücrelerinin retraksiyonu ya da hasarı sonucu ya da tümör hücresinin direk olarak endotel hücresine penetrasyonu sonucu gelişmekte, böylece tümör hücresi dolaşım dışına çıkmış olmaktadır. Bu kez tümör hücresi ESM'de daha önce endotel hücresine karşı başardığı invazyon olayına devam eder. Burada hücre motilitesi, doku hasarı yapan enzimlerin salınımı, ESM komponentleri olan laminin, fibronektin ve kollajene karşı kullanılacak integrin reseptörleri devreye girmektedir. Genellikle tümör hücreleri artmış laminin reseptörleri (özellikle $\alpha_6\beta_1$) ve azalmış fibronektin reseptörü ($\alpha_5\beta_1$) içerirler (10,37). Ayrıca CD₄₄ gibi diğer bazı integrin olmayan adezyon molekülleri de tümör hücresi ile ESM ilişkisinde rol almaktadırlar. Çeşitli organlardaki ESM'in kollagen, laminin, fibronektin, elastin yapıları farklı olduğu için kendilerine uyan reseptör taşıyan tümör hücreleri için me-

tastaz açısından uygun bir ortam sağlamaktadırlar. Örneğin, akciğer dokusundaki ESM tip IV kollagen, laminin ve elastinden zengin iken, karaciğere ait ESM daha çok heparan sulfat proteoglikonlarına sahiptir. Böylece daha fazla kollagen, laminin, elastin reseptörü içeren bir tümör hücresi akciğer ESM'ine metastaz gösterirken, proteoglikanlar için reseptör taşıyan tümör hücresi (örn. CD₄₄) karaciğer metastazı yapacaktır.

Ayrıca Finlandiya'da yapılan bir çalışmada serum CD₄₄ ve variantlarının lenfomalı hastalarda tedaviye cevabı izlemde de önemli olduğu vurgulanmıştır (34).

Yukarıda anlatıldığı gibi tümör hücresi ile ESM ilişkisi, metastazın tek başına olmasa da önemli belirleyicilerinden biridir. Ancak adezyon, motilite, proteazların salınımı ve metastaz oluşturmuş hücrelerin büyümesi birbirlerini çok önemle etkilemektedirler ve konakçıya ait çok sayıda parakrin ve otokrin büyüme faktörlerinin de etkisi altındadırlar.

Ad-m'leri üzerinde on yıldır çalışmaları olan Timothy ve arkadaşlarına göre, bu aileye yeni moleküller eklenecek ve pek çok hastalığın tedavisinde yeni bir yaklaşım yöntemi olacaktır (41).

ÖZET

1980'li yıllardan sonra moleküler biyoloji alanındaki en önemli gelişmelerden biri de hücre ile matriks arasındaki ilişkiyi sağlayan «Adezyon Moleküllerinin» tanımlanması olmuştur. Bugüne kadar İntegrinler, Kadherinler, İmmünoglobülin süper gen ailesi, Selektinler, Proteoglikanlar olmak üzere beş adezyon molekülü ailesi belirlenmiştir. Embriyogenezis, morfogenezis, inflamatuvar cevap, hemostazis, doku devamlılığı ve farklılaşması gibi oldukça önemli rollere sahiptirler. Son yıllarda kanser metastazında birbirini izleyen basamaklar halinde rol aldıkları ve metastazın organ tercihinin düzenlemede önemli oldukları anlaşılmıştır. Bu yazımızda kanser metastazında rol alan adezyon molekülleri ve etkileşim şekilleri yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler : Adezyon molekülleri, metastaz, organ tercihi, integrinler, kadherinler, immünoglobülin süpergen ailesi, selektinler, proteoglikanlar.

SUMMARY

Adhesion Molecules and Metastasis

After 1980's adhesion molecules which explains cell and cell matrix interactions has become one of the major advances in molecular biology. Five different adhesion molecules; integrins, cadherins, immunoglobulin supergene family, selectins and proteoglycans have been described till now. These molecules play an important role in various areas such as morphogenesis, inflammation, haemostasis, as well as the differentiation and repair of tissues. In recent years, it has been well understood that they act as a cascade in the biology of organ preference of cancer metastasis. In this article, we reviewed adhesion molecules and their role in the metastasis.

Key Words : Adhesion molecules, metastasis, organ preference, integrins, cadherins, immunoglobulin supergene family, selectins, proteoglycans.

KAYNAKLAR

1. Adams DH Shay S : Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *The lancet*, 343, 831-835, 1994.
2. Albelda SM Buck CA : Integrins and other cell adhesion molecules. *The FASEB Journal*, 4, 2868-2880, 1990.
3. Alby L Auerbach R : Differential adhesion of tumor cells to capillary endothelial cell in vitro, *Proc. Natl. sci. USA*, 81, 5739,5743, 1984.
4. Andrew JH et al : Circulating adhesion molecules in disease. *immunology Today*, 14, 506-512, 1993.
5. Bierer BE : T. cell control of the immune response in. Nathan D.G, Oski F.A. : *Hematology of infancy and childhood*, 2, 997-1000, W.B. Saunders company. Philadelphia, 1993.
6. Burrows F.I. et al : Influence of tumor derived interleukin-1 on melanoma-endothelial cell interactions in vitro. *Cancer Res*, 51, 4768-4775, 1991.
7. Buther EC : Lecocyte-endotelial cell recognition three (or more) steps to specificity and diversity *Cell*, 61, 1033-1036, 1991.
8. Chang YS et al : Increased expression of α IIb β 3 integrin in subpopulation of murine melanoma cells with lung-colonizing ability. *Int. J. Cancer*, 51; 445, 1992.
9. Clayberger C et al : Absence of cell surface LFA-1 as a mechanism of escape from immunosurveillance, *Lancet*, 2, 533, 1987.

10. Dedhar S Saulnier R : Alterations in integrin receptor exes. *J. cell. Biol.* 110 : 481-489, 1990.
11. Etzioni A et al : Brief Report : Recurrent severe infections caused by a novel Leucocyte adhesion deficiency. *New England J. Med.* 327, 1789-1792, 1992.
12. Fawcett I Harris A : Cell adhesion molecules and cancer. *Curr. Opin. Oncol.* 4 142-8, 1992.
13. Feldman LE et al : B₁ integrin expression on human small cell lung cancers. *Cancer Res.* 51 : 1065-1070, 1991.
14. Gehlsen KR Davis GE Sriramarao P : Integrin expression in human melanoma cells with differing invasive and metastatic properties. *Clin Exp. Metastasis* 10 : 111-120, 1992.
15. Gilard BK Jones MA Marcus BM : Glycosphingolipids of human umbilical vein endothelial cells. *Arch. Biochem Biophys.* 256, 435-445, 1987.
16. Gusthert H et al : A new variant of glycoprotein CD₄₄ confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell.* 65, 13-24, 1991.
17. Habbal MH Strobel S : Leucocyte adhesion deficiency. *Archives of Disease in Childhood.* 69, 463-466, 1993.
18. Hakomori S : Tumor-associated carbohydrate antigens. *Ann. Rev. immunol.* 2, 103-126, 1990.
19. Handa K et al : Selectin GMP-140 (CD₆₂, PADGEM) binds to sialosyl-Lea and sialosyl-Iex and sulfate glycans modulate this binding. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 181, 1223-1230, 1991.
20. Haynes BF et al : The transmembran hyaluronate receptor (CD₄₄) : multiple function, multiple forms. *Cancer Cells.* 3, 347-350, 1991.
21. Hofmann M et al : CD₄₄ splice variants conter metastatic behavior in rats : homologous sequences are expressed in human tumor cells lines. *Cancer Res.* 51, 5292-5297, 1991.
22. Hogg N : The leucocyte integrins. *Immunology Today.* 10, 111-114, 1989
23. Honn KV Tang DG : Adhesion molecules and tumor cell interactions with endothelium and subendothelial matrix. *Cancer and Metastasis Rev.* 11, 353-375, 1992.
24. Hynes RO : integrins : A family of cell surface receptors. *Cell.* 48, 549-554, 1987.
25. Inghirami G et al : Differential expression of LFA-1 molecules in non-Hodgkin's lymphoma and lymphoid leukemia. *Blood.* 72, 1431-1434, 1988.
26. Jackson-AM et al : Expression and shedding of ICAM-1 in bladder cancer and its immunotherapy. *Int. J. Cancer.* 55, 921-5, 1993.

27. Johnson JP et al : De novo expression of intercellular adhesion molecules-1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 641-644, 1989.
28. Lauri D et al : Tumor cell adhesion to endothelium : endothelial leukocyte adhesion molecule-1 as an inducible adhesive receptor for colon carcinoma cells, JNCI 83 : 1321-1324, 1991.
29. Majuri ML Matilla P Renkonen R : Rekombinant E-selection-protein mediates tumor cell adhesion via sialyl-lea and sialyl lex. Biochem Biophys Res Commun. 182 : 1376-1382, 1992.
30. Mc Ever RP : Selectins : Novel receptors that mediate leucocyte adhesion during inflammation. Thromb Haemost, 65, 223-228, 1991.
31. Moretti S et al : Adhesion molecule profile and malignancy of melanocytic lesions. Melanoma Res, 3, 235-9, 1993.
32. Pauli BU et al : Organ preference of metastasis the role of endothelial cell adhesion molecules Cancer Metastasis Rev, 9, 175-189, 1990.
33. Pui CH et al : Serum intercellular adhesion molecule-1 in childhood malignancy. Blood, 82, 845-898, 1993.
34. Ristamaki R et al : Serum CD₄₄ in Malignant Lymphoma : An Association with treatment response. Blood, 84 : 233-243, 1994
35. Roosien FF et al : Involvement of LFA-1 in lymphoma invasion and metastasis demonstrated with LFA-1 deficient mutants. J. Cell Biol, 1979-1985, 1989.
36. Ruoslahti E : integrins J. Clin. invest, 87; 1-5, 1991.
37. Schreiner C et al : Expression and role integrins in adhesion of human colonic carcinoma cells to extracellular matrix components. Clin Expl. Metastasis 2 : 163-178, 1991.
38. Smith CW Anderson DC : PMN adhesion and extravasation as a paradigm for tumor cell dissemination. Cancer Metastasis Rev, 10; 61-78, 1991.
39. Springer T : Adhesion receptors of the immun system. Nature, 346; 425-434, 1990.
40. Springer TA : The distinctive functions of selectins, integrins, and Ig family molecules in regulation of leucocyte interaction with endothelium. J. Cell Biochem, 16 F, 144, 1992.
41. Timothy MC and Harlan JM : Leukocyte-Endothelial Adhesion molecules. Blood 84 : 2068-2101, 1994.
42. Yoji S et al : Lymphocyte interactions with endothelial cells. immunology Today, 12; 106-111, 1992.
43. Zutter MM Mazoujian G Santoro SA : Decreased expression of integrin adhesive protein receptors in adenocarcinoma of the breast. Am. J. Pathol. 137 : 863-870, 1990.

KALÇA EKLEMİ OSTEOARTROZUNDA PROTEİN ELEKTROFOREZİ

Behice Öğüt*

Y. Şükrü Aydoğ**

Hamit Öğüt***

Plazmada bulunan üç önemli protein türü albumin, globulin ve fibrinojendir. Plazma albumini kolloid ozmotik basıncı sağlar. Globulinler bizzat plazma içinde mikroorganizmalara karşı naturel ve edinsel bağışıklıktan ve birçok enzimatik fonksiyonlardan sorumludur. Fibrinojen pıhtılaşmada rol oynar.

Doku proteinlerinin, plazma proteinlerine oranı nisbeten sabit olmak üzere 33/1 civarında kalır. Proteinlerin bütün vücut hücrelerinde sentezi yapılabilir ve her hücrenin fonksiyonel özelliği yapabildiği protein türleri ile ilişkilidir. Hücrelerin genleri yapılan proteinlerin cinsini kontrol eder, dolayısıyla hücrenin fonksiyonları da kontrolü altında bulundurulur. Dokularda protein eksikliği baş gösterince, kan proteinleri, dokulardaki eksikliğin giderilmesi için acil kaynak görevini yapar; buna karşılık, hücrelerde protein eksikliği mevcut ise plazma proteinleri doku proteinlerinin sentezi için kullanılır (4).

Serum albumini visseral bir protein olup dokuların yapımında anahtar rolü oynayan bir protein endikatörüdür (6).

Kemik ara maddesi proteinli bir zemin yani matriks ve bu zemine çökmüş mineral ve kristallerden yapılmıştır (7,9).

Yapılan çalışmalar kemik patolojisiyle proteinlerin ilgili olduğunu göstermiştir (11).

Bu çalışmanın amacı, kemik patolojisi ile proteinlerin arasındaki ilişkiyi açığa çıkarmak ve kemik dokusunun mekanik niteliğini gösteren belli bir serum değerinin olup olmadığını araştırmaktır.

* Ankara Numune Hastanesi FTR kliniği Uzman Doktor

** Ankara Numune Hastanesi FTR kliniği Başasistan

*** İbni Sina Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı

MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza 40 hasta alındı. Hastaların 7'si erkek, 33'ü kadındı. Hastalar 45 - 70 yaş arasında olup, yaş ortalaması $60,63 \pm 5,77$ idi. 20 tanesi kalça eklemi osteoartrozlu (KEOA), 20 tanesi osteoporozluydu (OP). KEOA tanısı Altman kriterlerine göre konuldu (1).

Hastaların 4'ü erkek, 16'sı kadındı. OP'lu hastaların tanısı 2 yönlü lomber vertebra grafileri ve lomber kemik mineral dansitometrik tetkikleri yapılarak konuldu. Hastaların 3'ü erkek 17'si kadındı. Çalışma kapsamına giren tüm hastaların tüm grafileri iki röntgen uzmanı tarafından değerlendirildi. Çalışma kapsamına giren tüm hastaların total protein, albumin, alfa₁, alfa₂, beta, gama-globulin ve sedimentasyon (1/2 ile 1 saatlik) tetkikleri yapıldı.

Normal laboratuvar değerleri : Albumin % 33 - 50 gr/L, alfa-1globulin % 1 - 3 gr/L, alfa₂-globulin % 6 - 10 gr/L, beta-globulin % 6 - 12 gr/L, gamaglobulin % 7 - 18 gr/L, total protein % 63 - 79 gr/L idi. Sedimentasyonun normal değerleri 1 saat için kadınlarda 6 - 15 mm, erkeklerde 6 - 12 mm idi.

Bu araştırmada kullanılan istatistiksel yöntemler.

- 1) Student's t testi (iki grubun karşılaştırılması)
- 2) Paired t testi (sedim 1/2 saat-1 saat için)
- 3) Korelasyon Analizi (Her bir grubun değişkenlerarası ilişkileri)
- 4) Khi-kare testi (cinsiyetle hastalık arasındaki ilişki için)

BULGUAR

Çalışma kapsamına alınan 40 hastanın yaşları 45 ile 70 arasında olup ortalama $60,63 \pm 5,77$ idi. KEOA olan 20 hastanın yaşları 45 ile 63 arasında olup ortalama $57,95 \pm 4,85$ idi. OP'li olan 20 hastanın yaşları 49 — 70 olup, ortalama $63,30 \pm 5,45$ idi. İki grubun yaşa bağlı istatistiksel karşılaştırmasında OP grubunda yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Çalışma kapsamına alınan toplam 40 hastanın albumin seviyesinin ortalaması $41,33 \pm 6,99$ idi. OP'li 20 hastanın albumin ortalaması $37,71 \pm 5,81$ idi. KEOA'lı 20 hastanın ortalama albumin seviyesi $44,95 \pm 6,23$ idi. 2 grubun albumin miktarı yönünden karşılaştırılması student's testiyle yapıldı. KEOA grubunda albumin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,001$).

40 hastanın alfa₁-globulin ortalaması $1,72 \pm 0,63$ idi. 20 OP'li hastada ortalama $1,90 \pm 0,68$ idi. 20 KEOA'lı hastada ortalama $1,55 \pm 0,54$ idi. 2 grup arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

40 hastadaki alfa₂-globulin ortalaması $7,47 \pm 1,66$ idi. 20 OP'lu hastada ortalama $7,95 \pm 1,92$ idi. 20 KEOA'lı hastada ortalama $7,00 \pm 1,21$ idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

40 hastadaki beta-globulin ortalaması $12,39 \pm 3,61$ idi. 20 OP'lu hastada ortalama $13,15 \pm 4,17$ idi. 20 KEOA'lı hastada ortalama $11,63 \pm 2,84$ idi. İstatistiksel olarak 2 grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0,05$).

40 hastada total protein ortalaması $72,40 \pm 5,08$ idi. 20 OP'lu hastada ortalama $70,64 \pm 5,61$ idi. 20 KEOA'lı hastada ortalama $74,15 \pm 3,88$ idi. İki grubun total protein açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmasında KEOA'lı hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$).

40 hastanın 1/2 saatlik sedimentasyon ortalaması $25,35 \pm 12,36$ idi. 20 OP'lu hastada ortalama $25,65 \pm 9,55$ idi. 20 KEOA'lı hastada ortalama $25,05 \pm 14,91$ idi. İki grup arasında 1/2 saatlik sedimentasyon karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

İstatistiksel olarak sedimentasyonun 1/2 ile 1 saatlik artış miktarları iki grupta farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

OP grubunda 1 saatte, 1/2 saate göre sedimentasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0,001$).

KEOA grubunda 1 saatte, 1/2 saate göre sedimentasyon değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p < 0,001$).

OP grubunda ya₃, albumin, alfa₁-globulin, alfa₂-globulin, beta-globulin, gama-globulin, total protein, 1/2 saatlik sedimentasyon parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile istatistiksel olarak araştırıldı. Albumin ile beta-globulin arasında anlamlı ilişki bulundu. Albumin yükseldikçe, beta globulin azalmakta idi ($p < 0,05$). (ters korelasyon).

alfa₁-globulin ile alfa₂-globulin arasında, alfa₂ ile gama-globulin arasında, beta-gama globulin arası doğru korelasyon vardı ($p < 0,01$).

Total protein ile alfa₁-globulin arasında doğru korelasyon vardı ($p < 0,05$).

Alfa₂-globulin ile total protein arasında ve gama-globulin ile total protein arasında doğru korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$).

KEOA grubunda yaş, albumin, alfa₁, alfa₂, beta, gama-globulin, total protein ve 1/2 saatlik sedimentasyon değerleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi. Albumin ile alfa₁-globulin arasında ters korelasyon saptandı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

Alfa₂ ile gama-globulin arasında ve beta ile gama-globulin arasında doğru korelasyon vardı. İstatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$).

Alfa₂ ile beta-globulin arasında doğru korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Albumin ile total protein arasında doğru korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$).

Beta-globulin ile total protein arasındaki doğru korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$).

TARTIŞMA

Kemik dokusunun % 33'ünü organik kısım oluşturur. Organik kısım ise mukopolisakkarit ve proteinden yapılmış matriks ile kollagen liflerden ibarettir.

OP total kemik doku miktarının veya birim hacmine isabet eden kemik kitlesinin azalması ile mekanik yetersizliğin bir arada bulunmasıdır. Kemikte yapım ve yıkım olayları sürekli birbirini takip eder. Osteoartrozda ilk bozukluk kırıkirdaktan başlar. Kırıkirdağın esas yapısını kondrosit, kollagen lifler ve matriks oluşturmaktadır (5,8).

Doku proteinleri ile plazma proteinleri arasında 33/1 değerinde bir sabitlik vardır. Bu oran çerçevesinde aralarında turnover olur, plazma proteinleri protein elektroforezi ile tespit edilir. Serum albumini visceral protein olup vücut yapımında anahtar rolü oynar. Albuminin kan seviyesi kemik patolojisi yanısıra karaciğer fonksiyonuyla da ilgilidir.

Normalde fizyolojik yaşlanma ile albumin seviyesi düşer (11).

Çalışmamızda OP ve KEOA grubu olguları ele alındı. İki grubun yaşa bağlı istatistiki karşılaştırmasında OP yaş ortalaması anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Hem OP hemde KEOA olgularında yaş ile albumin seviyesi arasinda bir korelasyon bulunamamıştır.

İki grubun yaşa bağlı istatistiki karşılaştırmasında, OP'da yaş ortalaması anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$).

KEOA ve OP grubu arasında cinsiyetle ilgili bir farklılık bulunamadı. Bu literatürle uyum gösteriyordu (11). OP grubu ise kadın hastalarda fazla idi. Bu da literatürle uyumluluk göstermektedir (7).

1/2 ve 1 saatlik sedim değerleri her iki grupta istatistiksel anlam taşımıyordu.

Globulinlerde anlamlı bir fark bulunamadı. Albumin kemiğin organik matriksindeki nonkollagenöz proteinlerden biridir. Plazmaya gezer, plazmada dolaşır. Albumin diğer nonkollagenöz proteinler gibi kemik mineralizasyonunda önemli rol oynar. Albumin makrofajlar tarafından kemik minerallerinin fagosite edilmesini azaltır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz esas gözlem şudur ki; KEOA grubunda albumin değerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Yaş ile anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Literatürde yaş dikkate alınmaksızın yapılan çalışmalarda aynı neticeye varılmıştır (11). Literatürde bazı çalışmalar yalnız kadın popülasyonunda yapılmış ve aynı sonuca varılmıştır. OP grubunda ise albumin seviyesi normal değerler içindedir. Bu da literatür ile uyumluluk göstermektedir (9,11).

KEOA'da bu biyokimyasal değişikliklerin kemik remodeling ve sinovyal reaksiyon ile ilgili olduğu anlaşılmıştır (11).

Hastalar genelde şişman hastalardır. Ve fazla kas kitlesine sahiptirler ve bu da kıkırdağın bozulmasına yol açar, dolayısıyla albuminin plazma + doku sabit oranı, plazma seviyesi lehine bozulur. Halbuki OP'li hastaların kemik dokusunda parçalanma görölmez (2).

Çalışmamızda KEOA grubunda, OP grubuna göre total protein seviyesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Bu da literatürle uyumludur (11).

Globulinler enflamasyon ve immünolojiyle ilgili parametrelerdir. KEOA ve OP'li hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu da literatürle uyumluluk göstermektedir (10,11).

Sonuç olarak serum albumini visseral bir protein olup, yaş dik-kate alınmaksızın yapılan çalışmalarda KEOA'yı diğer gruplardan ayırt etmede önemli bir parametre olarak kabul edilebilir.

ÖZET

20 kalça eklemi osteoartroz'lu (KEOA) hasta ve 20 osteoporozlu (OP) hasta olmak üzere toplam 40 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalarda total protein, albumin alfa₁-globulin, alfa₂-globulin, beta-globulin ve gama-globulin, sedimentasyon tetkikleri yapıldı. Özellikle albumin seviyesinin, KEOA'lı hastalarda OP'li hastalara göre belirgin derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Albumin'in kalça eklemi osteoartrozunu ayırt etmede önemli bir parametre olduğu saptandı.

Anahtar kelimeler : Kalça eklemi osteoartrozu, osteoporoz, protein elektroforezi.

SUMMARY

Protein Electrophoresis In Coxarthrosis

Fourty patients were included in our study. Among these, 20 patients had coxarthrosis and the other 20 patients had osteoporosis. Total protein, albumin, alfa₁-globulin, alfa₂-globulin, beta-globulin, gama globulin and sedimentation rates were examined in all of the patients. Albumin rates were found significantly higher in patients with coxarthrosis than the patients with osteoporosis. Thus, it was found that albumin was an important parameter in differentiation of patients with coxarthrosis.

Key words : Coxarthrosis, osteoporosis, protein electrophoresis.

KAYNAKLAR

1. Altman R : Classification of disease osteoarthritis, Seminars in Arthritis Rheum 20 Suppd 2 : 40-47, 1991.
2. De Vore PA : Assesment of nutritional status and obesity in elderly patients as seen in general medical practice, South Med J. 86 : 1008-10, 1993.
3. Foss MVL Byers PD : Bone density osteoarthritis of the hip, and fracture of the upper end of the femur. Ann Rheum Dis. 31 : 259 264, 1972.

4. Gruyton AC : Fiziyojji cilt 3, Ankara, Güven Kitabevi. 214-15, 1978
5. Homandberg GA Meyers R Williams JM : Intraarticular injection of fibronectin fragments causes severe depletion of cartilage proteoglycans in vivo, J Rheumatol. 20 : 1378-82, 1993.
6. Ingenbleek Y Carpentier YA : A prognostic inflammatory and nutritional index scoring critically ill patients, Int J Vitam Nutr Res. 55 : 91-101, 1985.
7. Kelley WN Harris ED Ruddy S ve ark : Textbook of Rheumatology, Philadelphia; W.B Saunders Company. Volume 2, 1357-1361, 1993.
8. Mannik M Person RE : Immunoglobulin G and serum albumin isolated from the articular cartilage of patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis contain covalent heteropolymers with proteoglycans, Rheumatol Int. 13 : 121-9, 1993.
9. Önel D : Romatizmal Hastalıklar, İstanbul; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. 3-18, 166-186, 295-308, 1994.
10. Rapin H Lagier R : Age-related blood changes in hip osteoarthritis patients : a possible indicator of bone quality, Annals of the Rheumatic Diseases. 41 : 215-216, 1982.
11. Rapin H Lagier R : Comparative blood chemical data related to aging, femoral neck fracture and hip osteoarthrosis, Z Rheumatol. 48 : 175-181, 1989.

GIDA, BOTULİSMUS, BALIK VE KABUKLU DENİZ ÜRÜNLERİ ZEHİRLENMELERİ

Asuman Uysalel*

Jülide Halloğlu**

Birsen Saygın***

Kaza ile olan zehirlenmeler içerisinde ilaç zehirlenmelerinden sonra en sık görülen gruptur. Epidemik gastroenteritlerin en sık nedeni besin zehirlenmeleridir. Bilinen bakteriyel besin zehirlenmeleri genellikle hafiftir ve 24 saat içinde kendiliğinden düzelir. Ancak sıklıkla usulüne uygun yapılmamış konservelerle olan botulismusta tablo son derece ciddidir ve mortalite % 65'in üzerindedir.

Gıda zehirlenmelerinin çoğu bozuk gıdaların yenmesi ve uygun olmayan saklama yöntemleri ile meydana gelir. Gıdaların cinsi de önemlidir. Süt ve süttten yapılan ürünler, kıyma çok çabuk bozular. Taze peynir ve yumurta bakterilerin üremesi için uygun vasatlardır. Taze peynir en az 30 gün bekletilmeden (salamura) yenilmesi tavsiye edilmezken, Malta Humması'ndan kırık ve çatlak yumurta sorumlu tutulmaktadır.

Bakterilerden dolayı meydana gelen favizm'in nedeni bazı duyarlı bireylerdeki «Glukoz-6-Fosfat-Dehidrogenaz» eksikliğidir. Bulantı, kusma, kırmızı-kahverengi idrar, hemolitik anemi ve hemolitik krizle karakterlidir. Nadiren transfüzyon gerektirebilir. Ayrıca zirai ilaçlama zehirlenmeye neden olabilir. Çocuklar risk grubudur. Yıkamaya özen göstermek gerekir.

BAKTERİYEL GIDA ZEHİRLENMELERİ

Sıklıkla Salmonella, Streptokok, Stafilokok gibi bakteriler ve enterotoksinleri ile meydana gelir (1,12,15). Mekanizmada; bakteriyel enfeksiyonla bağırsak mukozasının invazyonu ve bakterilerin oluşturdu-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Doç. Dr.

** A.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Araş. Görevlisi

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Prof. Dr.

ğu toksin rol oynar. Toksin, uygun şartlarda hazırlanmamış besin içinde veya besin yendikten sonra bağırsak bakterileri tarafından oluşturulabilir. Toksik doz ise; bakteri veya toksinin tipine, yenilen besindeki konsantrasyonuna kişinin duyarlılık ve direncine göre değişir.

Klinik : Ortalama 2 saat ile 3 günlük bir inkubasyon döneminden sonra veya gecikmeyle semptomlar başlar (Tablo I).

Semptomlar : 1) Bulantı, kusma, abdominal kramplar ve diare ile karakterli olan gastroenterit çok sık görülür ve elektrolit dengesizliği olur. 2) İnvaziv bakteriyel enfeksiyonlarda ateş, kanlı dışkı, gaitada lökositöz sıktır.

Tanı : Bakteriyel besin zehirlenmesini viral gastroenteritten ayırt etmek oldukça zordur.

1 — İnkubasyon döneminin kısa olması, epidemik olarak görülmesi tanıda yardımcıdır.

2 — Gaitada lökositöz saptanması invaziv bakteriyel enfeksiyonu gösterir.

Klinik uygulamaya yardımcı olacak spesifik tetkik yoktur. Gaita kültürü ve toksin analizi yapılabilir. Tam kan, elektrolit, kan şekeri, BUN, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri yararlı laboratuvar çalışmalarıdır.

Tedavi : Sıvı-elektrolit kayıplarını (IV) salin veya diğer kristaloidlerle yerine koymak gerekir. Hafif bir tabloda oral rehidratasyon, ağır tabloda ise geniş volümde intravenöz sıvı tedavisi tavsiye edilir. Emetikler ve lavajla mide boşaltılır. Aktif kömür verilir. Antidiyareik ajanlar enfeksiyonun gidişini uzatabileceğinden kullanılmamalıdır (Difenoksilat ve atropin gibi).

Spesifik ilaç ve antidotları yoktur. Gaita kültüründe spesifik bakteri varsa antibiyotik kullanılabilir. Bağırsak dekontaminasyonunun ve toksinin eliminasyonunun arttırılmasının rolü yoktur.

Ayırıcı Tanı : Bakteriyel gıda zehirlenmelerini epidemik gastroenteritlere neden olan, mantar, botulismus, deniz ürünleri zehirlenmeleri ve viral gastroenteritten ayırt etmek gerekir.

Tablo - I Bakteriyel Gıda Zehirlenmeleri

Organizma	İnkubasyon		Yaygın Yiyecekler
	Periyodu	Mekanizma	
Bacillus Cereus	1 - 6 saat	Hasta ve yiyeceklerle oluşturulan toksin	Yağda pişirilmiş pirinç
Campylobacter	1 - 2 gün	İnvasiv	Su, direkt temas
Clostridium	6 - 16 saat	Toksin	Et ve et suyu
Perfiringens			
Escherichia Coli (Toksijenik)	12 - 72 saat	Toksin	Su
Salmonella	12 - 36 saat	İnvasiv	Et suyu, su, direkt temas, fırın mamulleri
Schigella	1 - 7 gün	İnvasiv	Su, meyva, sebzeler
Staphylococcus Aureus	1 - 6 saat	Toksin (ısıya dirençli)	Et suyu, fırın mamulleri
Vibrio Parahemoliticus	8 - 30 saat	İnvasiv + Toksin	Kabuklu Deniz Ürünleri

BOTULİSMUS

Fatal besin zehirlenmelerinde botulismusun etkisinin belirlenmesi 1700'lü yıllara uzanmaktadır. Ülkemizde genellikle iyi hazırlanmamış ev konservelerinin yenilmesinden sonra meydana gelir. Ev konserve-ciliğinin yaygın olduğu Bursa yöresinde sık görülmektedir. A.B.D.'de konserve botulismus'u nadirken kavanozda börek, kızarmış soğan, fırınlanmış patatesin yolaçtığı yeni botulismus türleri de bulunmuştur. Ayrıca ilaç bağımlılarında yara botulismusu ve infant botulismusu da tarif edilmiştir (1,m).

Toksisitenin Mekanizması : CLOSTRİDİUM BATULİNUM bakterisinin ısıya duyarlı bir nötrotoksinin (botulin) oluşturduğu bir hastalıktır. Bakteri suşları 6 tür ekzotoksin oluştururlar (A,B,C,D,E, ve F). Bunlar sıklıkla insanda hastalık oluşturan türlerdir. Botulin toksin kolinjerjik sinir uçlarına irreversibl bağlanarak aksondan asetilkolin salınımını engeller. Ciddi kas güçsüzlüğü oluşur. Ölüm solunum yetmezliğindedir.

Botulinum sporları, doğada çok sayıda bulunan zararsız sporlardır. pH'nın 4.6'nın üzerine çıkmadığı anaerobik bir ortam bulunmadıkça çoğalmazlar. Yetersiz pişirilmiş besinler 16 saatten fazla oda ısısında bırakıldığında letal miktarda Botulin toksini oluşturabilirler.

Sporlar basınçlı pişirilmeye en az 120°C (250 F)'de 30 dakikada yok edilebilir. Toksin esas olarak 100°C (212 F)'de 1 dakika kaynatma ve 80°C (176 F)'de 20 dakika ısıtma ile harap olur.

Botulin toksini botulinle kontamine olmuş besinin bir kez atılması ile (yaklaşık 0,05 mCg toksin) ile fetal olabilecek kadar güçlüdür.

KLİNİK :

A — KLASİK BOTULİSMUS

İnkubasyon peryodu genellikle yendikten sonra 18 - 36 saattir. Ancak birkaç saatten 8 güne kadar uzayabilir. Başlangıç semptomu gribe benzer.

Semptomlar :

- Boğaz ağrısı, ağızda kuruma
- Gastrointestinal rahatsızlık
- Diplopi, Pitozis, Dizartri ve diğer kranial sinir zayıflıkları
- İlerleyici, inen paralizi ve solunum arresti
- Şuur açık, duyu kaybı yoktur
- Pupil dilate, reaksiyonsuz veya normal olabilir.
- Konstipasyon görülebilir.

B — İNFANT BOTULİSMUS

İnfantlardaki immatur bağırsağın invivo toksin oluşturması ile görülür. Anne sütü ile bal alanlarda daha sık görülür.

Semptomlar :

- Hipotoni, konstipasyon, taşikardi, beslenmede güçlük
- Baş hareketlerinde yavaşlama
- Öğürme refleksi kaybolur
- Nadiren fataldir. 4 - 6 hafta içinde düzelir.

C — YARA BOTULİSMUSU

Sıklıkla ilaç bağımlılarında görülür. Mikroorganizma enfekte bir yara yerinden girerek invivo toksin oluşturur. 4 - 14 günlük inkubasyonu takiben semptomlar görülür.

TANI : — Anamnez alınır

— EMG'de normal iletim hızı görülebilir. Ancak motor aksiyon potansiyeli azalmıştır. Tekrarlayan uyarıya artmış cevap yoktur. Spe-

sifik tanı, toksinin serum veya gaitada belirlenmesiyle konur. Tam kan, Elektrolitler, Kan şekeri, Arteriyel Kan Gazları, EMG, Santral Sinir Sistemi enfeksiyonu düşünülüyorsa beyin omurilik sıvısı oldukça yararlı laboratuvar çalışmalarıdır.

TEDAVİ :

A. Semptomatik tedavi ve solunum desteğiyle yapılır.

B. Spesifik ilaç ve antidotlar kullanılır.

1. Klasik ve Yara Botulismusu İçin :

a - Botulin antitoksini : Dolaşımdaki serbest toksine bağlanır. Hastalığın ilerlemesini önler. Ancak ortaya çıkmış nörolojik bulguları geri çevirmez. Antitoksinler bivalent (AB) ve trivalenttir (ABE). Antitoksini kullanmadan önce;

1. Halk sağlığı departmanı ile konsülte edilir.

2. Tedaviden önce antitoksinin at serumunda duyarlı olup olmadığı denenir. Her dört saatte bir (en az 4 - 5 doz) bir vial veya serumda toksin kalmayana kadar uygulanmalıdır.

b - GUANİDİNE : Sinir ucundan Asetilkolin salınımını arttırmak ve paraliziyi düzeltmek için adjuvan olarak kullanılabilir.

Dozu 15 - 50 mg/kg/gün'dür. Dört beş doza bölünerek verilir.

2. İnfant Botulismusu İçin :

Oral antibiyotik ve katartik kullanılması tartışılmalıdır. Antitoksin önerilmemektedir. Ayrıca; kusturma, gastrik lavaj, aktive kömür ve katartik uygulanabilir. Toksin hızla sinir uçlarına bağlandığı için ancak antitoksinle vücuttan atılabilir.

Ayrııcı Tanı : — Arsenik Zehirlenmesi

— Myastenia Gravis

— Baziller Arter Trombozu

— Guillain Barre Sendromu ile karışabilir. Ayırt edilmelidir.

Tablo - II : Balık ve Kabuklu Deniz Ürünleri Zehirlenmesi

Tür	Başlangıç	Yaygın Kaynaklar	Klinik
Ciguatera (I,II,III)	1 - 6 saat	Barracuda Red Snapper Grouper	Kusma, sulu diyare Sıcak ve soğuk duyusu bozukluğu Myalji, parestezi, zayıflık, görme bozukluğu, fotofobi, nadiren solunum arresti
Scombroid (Scrombotoxin)	1 - 2 dakikadan 3 saate kadar	Tuna Bonita, Uskumru	Baş ağrısı, kusma, diyare, ürtiker, halsizlik
Nörotoksik (KDÜ*)	1 - 2 dakikadan 3 saate kadar	Midye	Kusma, diyare, parestezi, kas güçsüzlüğü, solunum arresti
Tetradotoksin	30 - 40 dak. içinde	Puffer Fish	Kusma, salivasyon, seyirme, güçsüzlük, disfaji, tansiyon
Saksitoksin		Sun Fish	arteriyelde düşme, kalp
Paralitik KDÜ		Porcufine Fish California	hızında azalma, solunum arrestisi

*KDÜ : Kabuklu Deniz Ürünleri

BALIK VE KABUKLU DENİZ ÜRÜNLERİ

Balık, midye ve benzeri kabuklu su ürünlerinin yenmesinden sonra çeşitli toksinler hastalık oluşturabilir (2).

Su ürünlerinin zehirli türleri yurdumuzda pek bulunmamaktadır. Nadir de olsa midye zehirlenmeleri görülebilir. Haziran ve Ekim aylarında midyelerin içine mikroskopik büyüklükte zehirli hayvan girer. Kirli sularda avlanan su ürünleride zehirlenme insidansını artırır. Bu yayınlarda mortalitenin % 60 olduğu bildirilmektedir (2,5).

Deniz ürünlerine bağlı toksinlerin en sık görülen tipleri ciguatoksin, scrombotoksin, neurotoksin, saksitoksin, tetradotoksindir (9).

Toksistenin Mekanizması :

Mekanizma her toksine göre değişiklik gösterir. Toksinlerin hepsi ısıya dirençli olduğundan ürünün pişirilmesi hastalıktan korumaz.

A — Ciguatera (Ciguatoxin 1-2-3) : Balık tarafından tüketilen dinoflageller, toksini oluşturur (9). Toksinin motor sinir uçlarından transmitter açığa çıkararak etki ettiğine dair yayınlar vardır (10). Me-

kanızması kesin bilinmemekle birlikte, mukozal hasar saptanmış ve bu hasara kalsiyumun aracılık ettiği söylenmektedir (3).

B — Scombroid (Scrombotoxin) : Balık dokusundaki histidin çürüyünce histamin ve benzeri ürünler salar (11,13).

C — Nörotoksik Kabuklu Deniz Ürünleri : Nörotoksinlerin post-gonglionik kolinerjik nöronları uyardığı düşünülmektedir. Mekanizma kesin bilinmiyor.

D — Paralitık Kabuk Deniz Ürünleri (Saxitoxin) : Dinaflageller midyede saksitoksin oluştururlar. Saksitoksin sodyum iletimini ve iskelet kasındaki nöronal iletimi bloke eder.

E — Tetradotoksin : Bazı balıkların ciltlerinde ve kurbağalarda oluşan saksitoksin benzeyen sodyum kanalları ve iskelet kasındaki nöronal iletimi bloke eden bir toksindir. Toksinin konsantrasyonu büyük ölçüde coğrafik, mevsimsel faktörlere göre değişir. Toksinlerden saksitoksin oldukça güçlüdür. İnsanlarda tahmin edilen fatal doz 0,3-1 mg'dır. Kontamine midyedeki toksin miktarı 15-20 mg'dır.

KLİNİK : Semptomların başlangıcı ve klinik bulgular her toksin için değişir (7). Vakaların çoğunda deniz ürünü normal görünür. Koksuz veya tatsızdır. Scombroidin bibersi bir tadı olabilir (Tablo II).

TANI : Anamnez ve zehirlenmenin epidemik olarak görülmesi tanıda yardımcıdır. Scombroid histaminin indüklediği ürtikere neden olduğundan allerjik reaksiyonla karışabilir.

Epidemik olgularda; halk sağlığı departmanları ve hastalık kontrol merkezlerinde toksinlerin analizleri yapılmaktadır. Tam kan, Elektrolitler, Kan şekeri, BUN, Kreatin, arteriyel kan gazları, EKG ve monitörizasyon yapılır.

TEDAVİ : Hafif zehirlenmeler kendiliğinden geçer. Bununla beraber solunum arresti riski olduğundan hastalar birkaç saat izlenmelidir. Hava yolu açıklığı, gerekirse destek ventilasyonu sağlanmalıdır. Gastroenteritten kaynaklanan sıvı-elektrolit kaybı (iv) kristaloid sıvılarla yerine konmalıdır.

Antihistaminikler (Diphenhydramine); Scombroid zehirlenmesinde semptomatik iyileşme sağlar. Nadiren bronkodilatatörler gerekebilir.

Ciquatera zehirlenmesinin (iv) mannitol (14), scromboidinin sime-tidin ile tedavi edildiğine dair yayınlar vardır.

Ortostatik hipotansiyon ve bradikardi için atropin infüzyonu kul-lanılır (4).

Belirli saatten önce gelindiyse kusturma ve mide yıkanması uygu-lanır. Disfaji ve solunum güçsüzlüğü varsa lavaj yapılır. Aktive kömür ve katartik uygulanabilir.

Bakteriyel gıda, mantar, botulismus balık ve kabuklu deniz ürün-lerinin hemen hemen hepsi, epidemik gastroenteritlere nedcn olabil-mektedir. Ayırıcı tanıda aile anamnezi, erken teşhis ve tedavi son de-rece önemlidir. Bütün bu ürünlerin bol olduğu ve üretildiği ülkemizde, halkın bilinçlendirilmesi için koruyucu hekimliğe büyük görevler düş-mektedir.

ÖZET

Epidemik gastroenteritlerin en sık nedeni besin zehirlenmeleridir. Sıklıkla Salmonella, Streptokok, Stafilokok gibi bakteriler ve entero-toksinleri ile meydana gelir. En fatal besin zehirlenmesi Clostridium botulinum'un yol açtığı botulismusdur. Besin zehirlenmelerinin ge-nellikle tedavisi semptomatik olduğu ve gecikilince fatal sonuçlanabi-leceği için erken teşhisi önemlidir. Bunların dışında yurdumuzda sık görülmeyen kabuklu deniz ürünleri zehirlenmeleri de, önemli gastro-enterit nedenlerinden biridir.

Anahtar Kelimeler : Botulismus, gıda, balık zehirlenmesi

SUMMARY

Food, Botulismus, Fish And Crusty Sea Food Poisoning

The common cause of epidemic gastroenteritis is food poisoning. Salmonella, Streptococci, Staphylococci and the enterotoxins of some bacteriae are generally the cause of food poisoning. The most fatal food poisoning is botulismus which is caused by potent protein neuro-toxins elaborated by Clostridium botulinum. Early diagnosis of food poisoning is very important because the treatment is usually sympto-matic and in late conditions it can be fatal. The crusty sea food pois-oning which is very rare in our country is also an important cause of gastroenteritis.

Key Words : Botulismus, food poisoning, fish poisoning

KAYNAKLAR

1. Buchanan JF William OR : Handbook of poisoning. Appleton and Lange; 19 : 1281-285, 1987.
2. Eastaugh S Shepherd S : Infectious and toxic syndromes from and shellfish Consumption. Archives of Internal Medicine; 149 (8) : 1735-40, 1989.
3. Fasona A Hakoma Y Russel R : Diarrhea a ciquatera fish poisoning : preliminary evaluation of pathophysiological mechanism, Gastroenterology 100 (2) : 471-476, 1991.
4. Geller RJ Benowitz M : Ortostatic hypotension in ciquatera fish poisoning. Archives of Internal Medicine; 152 : 2049-53, 1992.
5. Hughes JM Merson MH : Fish and shellfish poisoning. N Engl J Med; 295 : 1117, 1976.
6. Lange MR : Puffer fish poisoning. American Family Physician; 42 (4) : 1029-1033, 1990.
7. Lange WR Sydner FR Fudala PS : Travel and ciquatera fish poisoning. Archives of Internal Medicine; 152 : 2049-53, 1992.
8. Lewis RG Kirstein RH : Food poisoning. Toxicologic Emergencies; 547-533, 1989.
9. Lewis RJ Sellin M : Multiple ciquatoxins in the flesh of fish toxicon. 30 (89) : 915-9, 1992.
10. Molgo J Camella JX Legrand AM : Ciquatoxin enhances quantal transmitter release from frog nerve terminals. British Journal of Pharmacology; 99 (1) : 695-700, 1990.
11. Morrow JD Morgolies GR Rowland J : Evidence that histamine is the causative toxin of scombroid fish poisoning. New England Journal of Medicine; 324 (11) : 716-20, 1991.
12. Robert HD William OR : Handbook of poisoning. Appleton and Lange; 19 : 281-285, 1987.
13. Taylor SC Stratton JE Nord Lee JA : Histamine poisoning, an allergy like intoxication. Journal of Toxicology-Clinical Toxicology; 27 (4-5) 225-40, 1989.
14. Steward MP : Ciquatera fish poisoning : treatment with intravenous monnitol. Tropical Doctor; 21 (2) : 54-5, 1991.
15. Weisman Richard S Lewis RG Lewis NA : Fish and marine animals Toxicologic Emergencies; 2 : 555-565, 1989.

MEDİASTİNAL KİTLELER (344 Olguluk Serinin Retrospektif Analizi)

Murat Akal*

Nezih Özdemir**

İlker Ökten***

Şinasi Yavuzer***

Mediastinal kitleler yaşamın hemen her döneminde, değişik lokalizasyonlarda görülürler. Semptomatik ya da asemptomatik olarak seyredebilirler. Bu özellikleri nedeni ile toraks cerrahisinin ilgi çekici konusu olmaya devam etmektedir. Anabilim Dalımızın yirmi yıllık olguları ile çeşitli araştırmacılar tarafından farklı zaman dilimlerinde sunulan 2500'ü aşkın olgu arasındaki benzer ve farklı noktaların karşılaştırılması bu retrospektif çalışmayı oluşturdu.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, 1973 Ocak ve 1993 Haziran ayları arasında mediastinal kitle tanısı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında yatarak tedavi gören 344 olguyu içermektedir.

Olgular yaş, cins, semptom, lezyonun lokalizasyonu, uygulanan cerrahi yaklaşım, histopatolojik tanı, morbidite ve mortalite özellikleri ile değerlendirildi.

Mediastinal kitleler radyolojik olarak posteroanterior (PA), lateral göğüs radyografi ve konvansiyonel tomografileri, güncel kullanım alanı bulmasından sonra da toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile değerlendirildi.

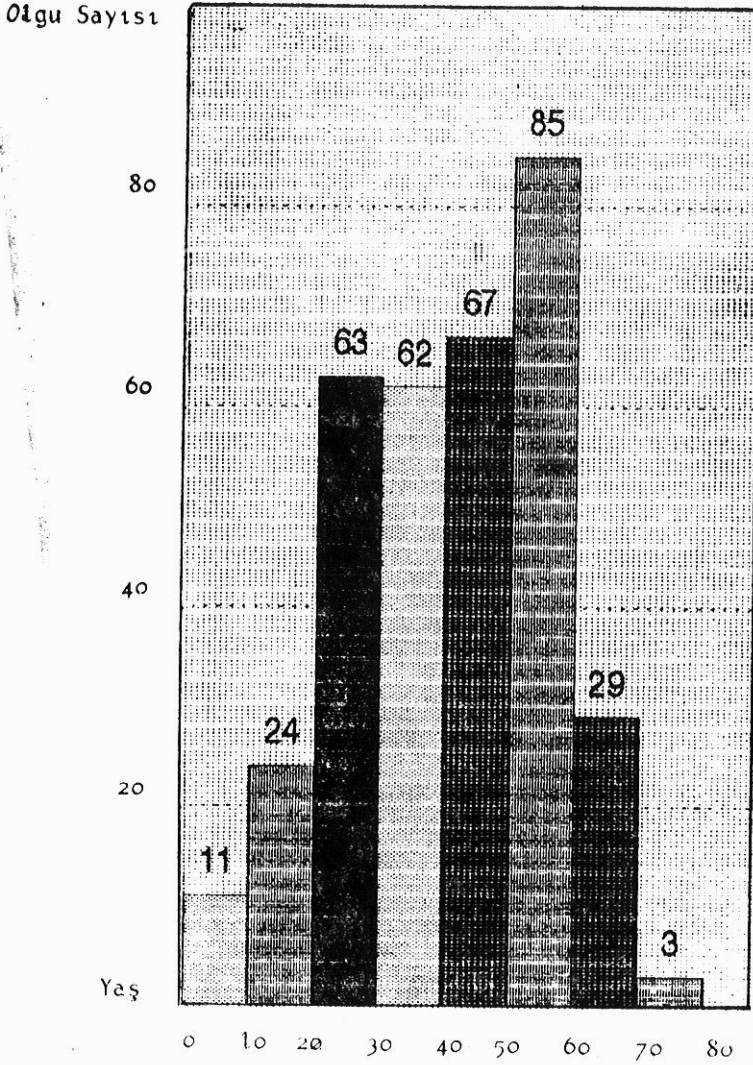
Üçyüzkırkdört hastanın 198'i (% 57.5) erkek, 146'sı (% 42.5) kadındı. Serimizdeki hastaların en genci lenfomalı 10 aylık kız çocuğu, en yaşlısı retrosternal diffüz tiroid hiperplazi tanısı ile opere edilen ve postoperatif dönemde solunum yetmezliği nedeni ile kaybedilen 86 ya-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi

** A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Profesörü

şındaki kadın hastaydı. Ortalama yaş 41.2 idi. 50 - 59 yaş arası 85 hasta ile en fazla hastanın görüldüğü yaş grubunu oluşturuyordu (Şekil 1).



Şekil - 1 : 344 Olguda Yaş Dağılımı

BULGULAR

Olguların Anabilim Dalımıza başvurmasına neden olan semptomların arasında % 38.9 ile göğüs ağrısı ilk sırada yer almaktaydı (Tablo I). Bunu % 34 ile dispne, % 29'la öksürük izliyordu. Olguların 44'ü

(% 12.7) asemptomatikti ve yapılan sağlık taramaları sonucu mediastinal kitle tanısı almışlardı. Hastaların 25'inde (% 7.2) myastenia gravis semptomları, 57'sinde (% 16.5) hematolojik bozukluklar saptandı.

Tablo I : Mediastinal Kitleli 344 Olguda Semptom ve Bulgular

Semptom ve Bulgu	Hasta Sayısı	%
Göğüs Ağrısı	134	38.9
Öksürük	100	29
Dispne	117	34
Hematolojik Bozukluklar	57	16.5
Boyunda Palpabl Kitle	36	10.4
V.C.S.S.	30	8.7
Balgam	27	7.8
Kilo Kaybı	18	5.2
Çarpıntı	17	4.9
Ateş	15	4.3
Üst Ekstremitede Ağrı, Ödem	14	4
Disfaji	13	3.7
Ses kısıklığı	13	3.7
Boyunda LAP	12	3.4
Gastrointestinal Yakınma	8	2.3
Hemoptizi	7	2
Halsizlik	4	1.1
Baş Ağrısı	4	1.1
Terleme	2	0.5
Tremor	2	0.5
Horner Sendromu	1	0.2

Mediastinal kitlelerin 167'si (% 48.5) ön, 69'u (% 20.2) orta ve 108'i (% 31.3) arka mediasten yerleşimli idi.

Preoperatif değerlendirme esnasında yedi olguda (% 2) uzak organ metastazı saptandı. Bunlardan beşinde supraklavikular ya da skalen lenf nodu biyopsisi, ikisinde de Chamberlein tipi mediastinotomi ile yapılan biyopsinin histopatolojik incelemesi sonucu hücre tipi tayin edildi.

Mutlak inoperabilite kriterlerine sahip olan üç hastada (% 0.8) BT eşliğinde yapılan perkutan transtorasik iğne aspirasyon biyopsisi ile histopatolojik tanı konuldu.

Mediastinal kitle tanısıyla operasyona hazırlanan iki hasta, preoperatif dönemde bronkoskopi ile yapılan histopatolojik tiplendirmeden sonra, cerrahi girişimi kabul etmedikleri için taburcu edildi.

Cerrahi girişim uygulanan 332 olgudaki cerrahi yaklaşımlar Tablo II'de görülmektedir. Erken postoperatif dönemde iki olgu (% 0.6) kanama nedeni ile yeniden operasyona alındı. Postoperatif dönemde peptik ülser perforasyonu sonucu akut karın gelişen iki olguya da (% 0.6) laparotomi ile primer onarım uygulandı.

Tablo II : 332 Olguda Uygulanan Cerrahi Yaklaşımlar

Operasyon	Hasta Sayısı
Torakotomi	196
Sağ torakotomi	115
Sol torakotomi	81
Mediansternotomi	101
Kolye kesisi	8
Mediansternotomi + kolye	7
Torakotomi + kolye	1
Sağ anterior torakotomi + Mediansternotomi	3
Bilateral Torakotomi	1
Transverssternotomi + Bilateral torakotomi	1
Mediansternotomi + Sağ torakotomi	1
Mediastinoskopi	15

Tüm olguların biyopsi ve operasyon materyallerinin histopatolojik incelenmesinde 259 olgunun (% 75.2) benign, 85 olgunun (% 24.8) malign natürde olduğu saptandı. Malign ve benign olguların lokalizasyonlarına göre dağılımları Tablo III'de sıralanmıştır.

Mediastinal kitlesi olan 344 olgunun histopatolojik tanıları Tablo IV'de görülmektedir. Tüm mediastinal kitleler arasında nörojenik kökenli tümörler 80 olgu (% 23.2) ile en sık görülen patoloji olarak dikkat çekmektedir. İkinci ve üçüncü sırayı tiroid ve timus kökenli kitleler almaktadır.

Tablo III : Patolojik Tiplerine Göre Mediastinal Kitelerin Lokalizasyon ve Cins Dağılımları

	Malign	Benign
Ön Mediasten (n = 167)	40	127
Orta Mediasten (= 69)	25	44
Arka Mediasten (n = 108)	20	88
	85	259

Tablo - IV : Mediastinal Kitle Saptanan 30 Olgunun Patolojik Dağılımı ve Diğer Serilerle Karşılaştırılması

LEZYON	Fontanelle(8) 1971	Benjamin(3) 1972	Conkle(4) 1972	Rubush(12) 1973	Vidne(16) 1973	Ovruş(5) 1979	Nandi(5) 1980	Adkins(11) 1984	Parish(5) 1984	Davis(5) 1987	Cohen(4) 1991	Azarow(2) 1993	Serrisiz
Yapışık Tümör	17	40	8	30	9	19	27	8	212	77	39	40	80
Tümör, hist	25	44	11	51	10	10	18	4	206	57	50	64	92
Lenfoma	16	30	10	14	6	11	4	7	107	52	36	45	21
Geni Hücreli	7	27	2	14	3	5	7	11	99	42	22	28	20
Primer Malignom	2		10	3	2	9		5	25	34			4
İnfiltratif Tümör		8	2	10	4	4	2		60	24			8
Seküler Tümörler	4	24		13	2	21	6	2	50	12	5		50
Diğer Nadir Tüm.					1	2	1	1	30	3	23	22	9
HİSTLER	23	15		21	8	10	9		106	30	45	37	30
Perikardial	2			10	2	7	2						
Bronkojenik	13			6	2				54	39	24		12
Enterik	4			2	1				29	11	12		
Hidatik kist					1								13
Diğer	4			3	2	3	7		41	15	1		
Diğer Lenf Bezi (Lc., sarhold vb.)	42			16									30
Yaslılar		12									4	5	6
DİŞER	8			8							23		18
TOPLAM	144	215	43	180	45	91	74	38	997	430	230	242	344

Olguların cerrahi sonrasında erken dönem takip sonuçları Tablo V'de görülmektedir. Hücre tipi tayin edilen olgular ile Palyatif rezeksiyon uygulanarak adjuvant tedavi için Medikal Onkoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümlerine sevk edilen olgular kısmi düzelme, radikal eksizyon uygulanan olgular ise şifa olarak değerlendirilmektedir.

Olgular arasındaki yedi mortalitenin yaş, cins, primer patoloji, uygulanan cerrahi yaklaşım ve ölüm nedenleri Tablo VI'da görülmektedir.

Tablo V : Olguların Lokalizasyonlarına Göre Kısa Dönem Sonuçları

	Şifa	Kısmi Düzeltme	Mortalite
Ön Mediasten (n = 167)	122	39	6
Orta Mediasten (n = 69)	44	24	1
Arka Mediasten (n = 108)	89	19	—
	255	82	7

Tablo VI : Mortalite ile Seyreden 7 Olgunun Özellikleri

Yaş	Cins	Primer Patoloji	Operasyon	Mortalite nedeni
36	E	Ret. sternal Tiroid	Sağ toraktm.	Solunum Yetmez.
28	E	Lenfoma	M. sternotomi	Tümör invazyonu
59	E	Timoma + M. Gravis	M. sternotomi	Myastenik Kriz
58	E	Malign Timoma	M. sternotomi	Myastenik Kriz
35	E	Timik Hiperplazi + Myastenia Gravis	M. sternotomi	Kolinerjik Kriz
30	E	Timik Hiperplazi + Myastenia Gravis	M. sternotomi	Myastenik Kriz
86	K	Retroster. Tiroid	M. sternotomi	Solunum Yetmez.

TARTIŞMA

Çok geniş bir histopatolojik çeşitliliğe sahip olan mediastinal kit-
leler erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülürler (5,16). Tüm yaş
gruplarında görülmekle birlikte literatürde tanı konulan en genç has-
ta, doğumdan iki saat sonra mediastinal kitle tanısı alan bir bebektir
(11).

Ön mediasten, primer mediastinal kitlelerin en sık yerleştiği bö-
lümüdür. Ön mediasteni sırasıyla arka mediasten ve orta mediasten iz-
lemektedir (5,12). Çok sayıda lenfatik oluşumu barındırması nedeni ile
orta mediastende sekonder mediastinal tümörlere daha sık rastlan-
maktadır.

Mediastinal kitleler büyüklükleri, lokalizasyonları, çevre doku-
lara olan invazyonları ve endokrin sisteme ait yan etkileri ile semp-
tom verirler. Mediastinal kitleler % 10 - 72 arasında değişen oranlar-
da asemptomatik kalabilmektedir (5,8,12,16). Literatürde en yüksek

asemptomatik mediastinal kitle oranı % 72 olarak bir askeri hastanede yapılan rutin radyolojik akciğer taraması sırasında saptanmıştır (8). Bizim serimizde olguların 44'ü (% 12.7) asemptomatik bulundu. Bu bulgu, yayınlanan serilerle uygunluk göstermektedir.

Göğüs ağrısı, öksürük, ateş ve dispne en sık görülen semptomlardır. Ağrı çoğu zaman malign tümörün çevre dokulara invazyonunun bir göstergesidir. Vena cava superior sendromu, ses kısıklığı ve Horner sendromu da çoğu zaman mediastinal kitlenin preoperatif dönemde malign histopatolojik yapıda olduğunu düşündüren bulgulardır (4, 7). Aseptomatik olguların benign lezyonlar olma olasılığı yüksek olmasına karşın, aseptomatik dönemde yakalanan mediastinal kitleler de histopatolojik tanı konulmadıkça hiçbir zaman benign olarak yorumlanmamalıdır (1,4,5,16).

Mediastinal kitlesi olan olguların % 97'sinde tanı direkt toraks radyografileri ile konulabilir (7). Günümüzde toraks BT, MRI ve radioizotop scanning preoperatif dönemde mediastinal kitlenin yapısı, çevre dokularla ilişkisi ve invazyonu konusunda bilgi edinmek için kullanılan tanı yöntemleridir (5-7,9,10,14-16). Ameliyat öncesi yaptığımız incelemelerle ameliyat bulgularının karşılaştırılmasında, radioizotop madde tutmayan aberrant ve retrosternal tiroid dokuları dışında, preoperatif tanının büyük oranda ameliyat bulguları ile uyumlu olduğunu saptadık.

Mediastinal kitle tanısı alan her hastada cerrahi eksplorasyon ve eksizyon şansı aranmalıdır. Peroperatif bulgular ile inoperabl kabul edilen veya total eksizyon sonrası histopatolojik incelemede malignite tanısı alan olgularda cerrahi tedaviye ek olarak adjuvant tedavi planlanmalıdır (1,15,16). Cerrahi girişim yapılan olgularımızın 261'ine (% 76.8) radikal cerrahi eksizyon, 56'sına (% 17) eksizyon ve takiben adjuvant tedavi uygulandı.

Günümüzde malign hastalıkların insidansındaki artışa karşın, mediasteninin benign kitleleri malign kitlelerinden daha sık oranda görünürler. Olgular arasında nörojenik tümörler en sık görülen patoloji olarak dikkat çekerler (2,13,14).

Serimizin, literatürdeki diğer serilerle yapılan karşılaştırmasında iki önemli olgu grubu dikkati çekmektedir. Endokrin tümörler olgularımızın % 16.2'sini oluşturmaktadır. Oysa bu oran, çeşitli yayınların toplamından oluşan 2705 olguda yaklaşık % 5.3 olarak saptanmaktadır.

Serimizdeki bu yüksek oran, ülkemizde tiroid hastalıklarının ve özellikle endemik guatrın sık görülüşü ile açıklanabilir. Aynı şekilde, 2705 toplanmış seride bir adet mediastinal hidatik kiste karşılık, serimizde 13 hidatik kist saptanmıştır (Tablo IV). Bu da ülkemizde hidatik kist hastalığının yaygın oluşu ile ilgilidir. Genel değerlendirmede Davis ve ark (5) 56 yılda 400, Cohen ve ark (4) 45 yılda 230, Azarow ve ark (2) 47 yılda 257, Benjamin ve ark (3) 20 yılda 215 olgu bildirmektedir. Serimizin 20 yılda 344 olgu içermesi dikkat çekicidir.

Literatürde mediastinal kitle nedeni ile opere edilen hastalarda mortalite oranı son derece düşüktür. Bu oran, Davis (5) % 0.08, Cohen (4) % 2.6 ve Azarow (2) tarafından % 2.3 olarak bildirilirken, bizim serimizde % 2 dir. Serimizdeki 7 mortalite olgusundan 4'ünün myastenia gravisli olması öncelikle olguların ileri evrelerde kliniğimize gönderilmelerinden kaynaklanmaktaydı. Ancak 1989 yılında myastenia gravisli olgularda rutin olarak preoperatif plazmaferezis uygulamasına başlanmasından sonra hiç mortalitemiz olmadı.

Sonuç olarak % 70'lere kadar varan oranlarda asemptomatik kabilmeleri ve yayınlanan hemen tüm serilerde benign lezyonların daha fazla bildirilmelerine karşın tanı konulan mediastinal kitleler malign lezyon gibi kabul edilmelidir. Düşük mortalite oranı da göz önüne alındığında en güvenli yaklaşım biçimi zaman geçirilmeden cerrahi tedavi uygulanmasıdır.

ÖZET

1973 Ocak - 1993 Haziran tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalında yatarak tedavi gören mediastinal kitleli 344 olgu sunuldu. 198'i (% 57.5) erkek, 146'sı (% 42.5) kadındı. 10 ay ile 86 yaş arasındaki hastalarda ortalama yaş 41.2 idi. Göğüs ağrısı (% 38.9), dispne (% 34) ve öksürük (% 12.7) en sık görülen semptomlardı. 44 (% 12.7) olgu asemptomatikdi. 167 (% 48.5) hastada ön, 69 (% 20.2) orta ve 108 (% 31.3) hastada arka mediastinal yerleşim saptandı. Serimizdeki 80 olguda nörojenik tümör vardı. Olguların 259'u (% 75.2) benign, 85'i (% 24.8) maligndi. Cerrahi mortalite oranı % 2.1'di.

Anahtar Sözcükler : Mediasten, Neoplazmlar, Cerrahi

SUMMARY**MEDIASTINAL MASSES
(A Retrospective Analysis of 344 Cases)**

344 patients with mediastinal masses who underwent treatment in our department from January 1973 to June 1993, have been presented. 198 (57.5 %) of 314 patients were male and 146 (42.5 %) were female. The ages ranged from 10 month to 86 years, the average was 42.1 years. Chest pain (38.9 %), dyspnea (34 %) and cough (12.7 %) were common symptoms. Forty-four (12.7 %) patients were asymptomatic. The anterior mediastinum was the most commonly involved side of mass (48.5 %), followed by the posterior mediastinum (31.3 %) and the middle mediastinum (20.2 %). Eighty patients had neurogenic tumors. 259 (75.2 %) of all patients had benign and 85 had malign. The operative mortality rate was 2.1 per cent.

Key Words : Mediastinum, Neoplasms, Surgery.

KAYNAKLAR

1. Adkins RB Maples MD Hainsworth JD : Primary malignant mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 38 : 648, 1984.
2. Azarow KS Pearl RH Zurcher R Edwards FH Cohen AJ : Primary mediastinal masses, *J Thorac Cardiacvasc Surg* 103 : 67, 1993.
3. Cohen AJ Sbashnig RJ Hochholzer L Lough FI Albus RA : Mediastinal Hemangiomas *Ann Thorac Surg* 43 : 656-659, 1987.
4. Davis RD Oldham HN Sabiston DC : Primary cysts and neoplasms of the mediastinum : Recent changes in clinical presentation, methods of diagnosis, management, and results. *Ann Thorac Surg* 44 : 229, 1987.
5. Davis RD Oldham HN Sabiston DC : The mediastinum. In Sabiston DC, Spencer FC (ed) *Gibbon's Surgery of the Chest* 4. Bası Cilt I, 1990 WB Saunders Co. Philadelphia sayfa : 498-535.
6. Ewing HP Hardy JD : The mediastinum. In Baue AA et al : (ed) *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery* 5. Bası Cilt I, 1991 Prentice-Hall International Inc New Jersey sayfa : 569.
7. Fontenelle LJ Armstrong RG Stanford W Lindberg EF Dooley BN : The asymptomatic mediastinal mass, *Arch Surg* 102 : 98-102, 1971.

8. Graeber GM Shriver DC Albus RA et al : The use of computed tomography in the evaluation of mediastinal masses. J Thorac Cardiovasc Surg 91 : 662-666, 1986
9. Harris GJ Harmon KP Trinkle JK Grover FL : Standart biplane roentgenography is highly sensitive in documenting mediastinal masses. Ann Thorac Surg 44 : 238-241, 1987.
10. Le Rux BT : Cysts and tumors of the mediastinum. Surg Gyn Obs 115 : 695-703, 1962.
11. Pokorny WJ Sherman JO : Mediastinal masses in infants and children, J Thorac Cardiovasc Surg 68 : 869, 1974.
12. Shields TW Reynolds M : Neurogenic tumors of the thorax, Surg Clin N Am 63 : 645, 1988.
13. Shields TW : Primary tumors of the mediastinum, In Shields TW (ed) General Thoracic Surgery 3. Bası, 1989 Lea-Febiger Philadelphia, sayfa : 1096.
14. Trastek VF : Management of mediastinal tumors, Ann Thorac Surg 44 : 227, 1987.
15. Vidne B Levy M : Mediastinal tumors, Scan J Thor Cardiovasc Surg 7 : 59, 1973.

BOYUN KİTLELERİ

Can Koç*

M. Umut Akyol*

Cafer Özdem**

Boyunda kitle, kulak-burun-boğaz, genel cerrahi, dahiliye, pediatri, göğüs cerrahisi, radyoterapi ve onkoloji gibi değişik tıp disiplinlerinin ortak ilgi alanını oluşturan, oldukça sık görülen bir patolojik durum olarak ilk basamak sağlık hizmeti yürüten pratisyen hekimlerin ve aile hekimlerinin de sıklıkla karşılaştıkları komplike bir sağlık sorununu oluşturur. Boyun çok değişik ve çok miktarda neoplazmın görüldüğü ve lenfatik ağın en yoğun olduğu vücut bölgesidir. İçerdiği hayati organ, damar, sinir ve lenf ağı nedeniyle önemi daha da artmaktadır. Boyunda kitle KBB polikliniklerinde sık görülen bir başvuru nedenidir.

Pediyatrik ve genç erişkin hasta gurubunda, (21 yaşın altında), boyundaki kitlelerin % 85'inin nedeni enfeksiyöz ve konjenital kökenli kistler ve malformasyonlar iken; erişkinlerde benign tiroid hastalıkları hariç boyun kitlelerinin % 80'i neoplastik kökenlidir ve bu oran 5. dekattan sonra % 90 a ulaşmaktadır. Bu neoplazik kitlelerin % 70'i maligndir ve bunların da dörtte üçü metastatik, dörtte biri primer malignitelerdir (7,21). Boyunda kitle bulgusu ile başvuran her hastada, ayırıcı tanının başında malign bir hastalık düşünerek, vakit geçirmeden klinik ve laboratuvar yöntemler ile etiyojoloji araştırılmalı ve tedavi planlanmalıdır. Ancak, primer odak araştırılmadan, boyundaki kitleden direkt biopsi almak gibi, maalesef hala sıklıkla uygulandığına tanık olduğumuz, başarılı tedavi olasılığı var olan bazı hastaların bu olanaklarını yok edip, yaşam süresi ve niteliğini son derece olumsuz etkileyen büyük tıbbi hatalardan kaçınmak gereklidir. Bu çalışmanın amacı, kliniğimiz tecrübesini sunarak, multidisipliner, geniş bir hekim kitle-sini ilgilendiren boyun kitleleri konusunu, yurdumuzdaki özellikleri ile, literatür ışığı altında tartışmaktır.

* Ankara Numune Hastanesi II. K.B.B. Kl. Uzman Dr.

** Ankara Numune Hastanesi II. K.B.B. Kl. Doç. Dr., Şef

MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışmada Ankara Numune Hastanesi 2. KBB Kliniğinde 1987 - 1993 yılları arasında boyunda kitle bulgusu ile başvuran ve gerekli tedavisi yapılan 330 hasta incelenmiştir. Dosyaları ayrıntılı olarak taranan tüm hastalardan detaylı anamnez alınmış, fizik ve KBB muayeneleri, laboratuvar incelemeleri yapılmıştır.

Tiroid glanddan köken alan tümörler, ağırlıklı olarak genel cerrahi ve endokrinoloji kliniklerinde incelenerek tedavi edildiklerinden, bu çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Enfeksiyöz kökenli olduğu düşünülen vakalar 2 hafta antibiyotik tedavisi verilerek takip edilmiş, spesifik enfeksiyonlara yönelik tetkikler yapılmış, daha sonra gerekirse eksizyonel biyopsi yapılmıştır. Konjenital olduğu düşünülen kitleler de uygun cerrahi teknik ile çıkarılmış ve histopatolojik tetkike gönderilmiştir.

Primer odakları bulunan metastatik kitlelerde, bu odaklardan biyopsi alınarak kesin histopatolojik tanı konulmuştur. Hastaların patoloji sonuçlarına göre uygun tedavileri (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ya da bunların kombinasyonları) yapılmıştır. Primeri belli olmayan kitlesi olan hastalarda ise ayrıntılı radyolojik, sintigrafik, hematolojik tetkikler yapılmış, endoskopik yöntemlerle üst solunum ve sindirim yolları mukozaları incelenmiş ve şüpheli yerlerden biyopsi alınmıştır. Tüm bu araştırmalar ile primer odak bulunamayan vakalarda, mobil kitlelerde eksizyonel biyopsi, fikse kitlelerde ise planlanan cerrahi tedaviden kısa süre önce, insizyonel biyopsi yapılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmayı oluşturan 330 vakalık grupta, hastaların 198'i erkek (% 60), 132'si (% 40) kadındır. 47 hastanın (% 14.2) pediatrik yaş grubunda (16 yaş ve altında) olduğu görülmüştür.

Histopatolojik inceleme sonuçlarına göre boyun kitleleri neoplastik, enfeksiyöz, konjenital ve diğerleri olarak 4 ana guruba ayrılmıştır. İncelenen 330 hastada tespit edilen etiyolojiler ve bunların cinsiyete göre dağılımı Tablo I'de gösterilmiştir.

Neoplastik grup da kendi içerisinde primer benign, primer malign ve metastatik olarak 3 guruba ayrılmıştır. (Tablo II, III ve IV) Metastatik malign neoplazmlar grubunda tüm araştırmalara karşın 8

hastada primer malign odak bulunamamıştır. Konjenital kökenli boyun kitleleri ve diğerleri olarak sınıflanan guruplardaki etiyolojik nedenler ise tablo V ve VI'da gösterilmiştir.

Tablo 1 : Boyunda Kitle Saptanan 330 Hastada Cinsiyet Dağılımı ve Taniya Göre Sınıflandırılma

	n	%	Erkek	Kadın
Neoplastik	169	% 51.3	104	48
Enfeksiyöz	109	% 33.0	61	65
Konjenital	48	% 14.5	30	18
Diğerleri	4	% 1.2	2	2
Toplam	330	% 100	197	133

Tablo 2 : Neoplastik Kökenli Primer Benign Kitlelerin Dağılımı. (n : 48)

	Submandibular		
	Parotis	Gland	Boyun
Pleomorfik adenom	19	4	—
Warthin Tümörü	7	—	—
Onkositom	1	—	—
Lipom	1	1	8
Adenom	1	—	—
Scwannom	1	—	2
Nörofibrom	1	—	—
Lenfanjiyom	—	1	—
Karotid Body Tm.	—	—	1
Toplam	31	6	11

Serimizde neoplastik patolojiler % 51 ile (169/330) en çok görülen etiyolojiyi oluşturmuştur. 169 neoplazik kökenli kitlenin 48'i benign (% 28), 121'i maligndir (% 72). Bunu enfeksiyöz kökenliler % 34 (109/330), konjenital anomaliler % 14 (48/330) ve diğerleri % 1 (4/330) izlemişlerdir. Neoplastik gurup içindeki primer benign neoplazmlar gurubunda tükrük bezi tümörleri (37/48) ve bunlar arasında da parotisin pleomorfik adenomu (19/37) en çok görülen tümördür. Primer malign gurubu 3 lenfoma ve 3 tiroid kanseri hariç tamamen tükrük bezi kaynaklı tümörler oluşturmakta olup, en çok görüleni parotisin mukoepidermoid kanseridir (4/27).

Tablo 3 : Neoplastik Kökenli Primer Malign Kitlelerin Dağılımı. (n : 27)

	Submandibular		
	Parotis	Gland	Boyun
Mukoepidermoid Ca.	4		4
Adeno Ca.	3		
Lenfoma	3		4
Adenoid - kistik Ca.	1		
Malign Mikst Tm.	1	3	
Rhabdomyosarkom	1		
Epidermoid Ca.		2	
Malign Melanom met.		2	
Asinik Celi Ca.		3	
Toplam	13	10	4

Tablo 4 : Boyuna Metastaz Yapan Malign Tümörlerin Primer Odakları

Primer Odak	n
Larinks	39
Nazofarinks	27
Dudak	6
Dil 2/3 anteriyor	2
Dil kökü	1
Oral kavite	4
Tonsil	3
Tiroid	3
Primeri bulunamayan	8
İnfraklaviküler (AC)	2
Toplam	94

Metastatik patolojiler ise neoplastik kökenli kitleler arasında 94 vakayla (%55) en çok görülen nedeni oluşturmuştur. Bu grupta primeri larinks ve nazofarenkste olan kitleler (sırasıyla 39/94 ve 27/94) ilk iki sırayı almışlardır.

Enfeksiyöz kitlelerde tüberküloz lenfadenit (39/103) % 37.8 ile ilk sıradadır. Bunu % 16.5 ile submandibüler sialoadenit izlemektedir (17/103).

Tablo 5 : Boyunda Kitleye Neden Olan Enfeksiyöz Patolojiler.

Etiyoloji	Kadın	Erkek	Toplam
TBC lenfadenit	21	18	39
Kr. Submand. sialoadenit	6	11	17
Derin boyun absesi	5	11	16
İltihabi granülasyon dokusu	3	6	9
Kr. lenfadenit	3	4	7
Parotis kr. sialoadenit	3	3	6
Bezold absesi	4	2	6
Kedi tırmığı Hastl.	3	—	3
Toplam	48	61	103

Tablo 6 : Çocuk Hastalarda Boyundaki Kitlenin Etiyolojik Nedenleri.

Etiyoloji	n	%
Enfeksiyöz	24	% 51
Neoplastik	11	% 23
Konjenital	11	% 23
Diğerleri	1	% 3
Toplam	47	% 100

Çocukluk çağında enfeksiyöz kökenli kitleler en sık görülürken, konjenital anomaliler de bir teratom vakası hariç tamamen tiroglosal ve brankial kistlerden oluşmaktadır. Konjenital kökenli vakalarımızın yaş ortalaması 19 olarak bulunmuştur.

Birer vaka ile Laringosel, Kimura Hastalığı, Rosai-Dorfman Hastalığı ve Sjögren Hastalığı boyunda kitle nedenlerinin «diğerleri» grubunu oluşturmaktadır.

TARTIŞMA

Boyundaki her palpe edilebilir gland veya adenopati anormal değildir. Çapı 1 cm. üzerindeki, özellikle hassasiyet göstermeyen her kitle ileri tetkik ve izlem veya cerrahi tedavi gerektiren bir malignansi olasılığı gözönünde bulundurulurken değerlendirilmelidir. (1,13,15,18). Özellikle ileri yaşlarda, kısa zaman önce ortaya çıkan, hızlı büyüyen, ağrısız, sert kitleler maligniteyi düşündürür.

Boyunda kitlelerin etiyolojik çalışmalarında farklı sonuçlar bildirilmiştir (1,6,15). Slougher ve arkadaşlarına (18) göre boyun kitlelerinin yarısından çoğu neoplastik kitlelerdir. Bizim serimizde de bu oran % 50.9'dur. Neoplastik kitleler benign ve malign, malign olanlar primer ve metastatik olarak ikiye ayrılmıştır. Primer malign gurubunda ağırlık tükrük bezi tümörlerindedir. Tükrük bezi tümörlerinde ultrasonografi, sialografi ve bilgisayarlı tomografi ile bilgi sahibi olunmuş, kesin tanı eksizyonel biyopsi ile konulmuştur (2,3,4,5,6,20). Parotisin mucoepidermoid kanseri bizim serimizde en sık görülen tükrük-bezi kökenli tümördür. Wroger ve arkadaşlarına (20) göre malign parotis tümörleri arasında % 50 oranında görülen mukoepidermoid kanserin görülme oranı bizim serimizde % 30'dur. Tüm hastalar patoloji sonucuna göre uygun yöntemler ile tedavi edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda da göreceğimiz gibi servikal metastazların çoğu üst solunum ve sindirim yolları mukozalarındaki primer odakların yayılımlarıdır. Metastatik malign gurupta larinks ve nazofarinks kaynaklı tümörlerin metastazları % 76.5 ile en büyük gurubu oluşturmaktadır (79/94).

Baş, boyun bölgesinin lenfatik direnajını bilmek bize primer odak hakkında fikir verir. Tonsiller fossa, hipofarenks, dil kökü, nazofarenks gibi muayenede kolayca görülemeyen bölgelerin tümörleri sık servikal metastaz yaparlar (15,19). Bu oran dil kökü epidermoid kanserlerinde % 55'i, nazofarenksde % 60 - 80'i bulur (11,12,13,16,17). Bu nedenle boyun kitlelerine yaklaşımda ayrıntılı KBB muayenesi, özellikle metastatik neoplazilerde hayati önem taşır. Tam bir kulak, burun, boğaz incelemesi yapmadan primer odağın tespiti mümkün değildir. Bu durumda boyundaki kitleden, primer odak yeterince araştırılmadan, tanı amacıyla biyopsi alındığında hastalığın lenfatik direnaji değiştirilecek, tümörün cilde ve çevre dokulara yayılımına ve ağrevasyonuna neden olunacak ve hastanın iyileşme şansı büyük ölçüde azaltılacaktır. Bu nedenle hiç bir hekim boyundaki bir kitleden primer odağa yönelik ayrıntılı KBB, baş-boyun incelemesi yapmadan biyopsi almamalıdır.

Boyun kitlelerinin yaklaşık 1/100'ü infraklaviküler kaynaklıdır (7, 9). Bizim serimizde infraklaviküler kökenli 2 akciğer kanseri metastazı tespit edilmiş ve tedavileri ilgili bölümlerce sürdürülmüştür.

Yapılan çalışmalarda tüm incelemelere rağmen % 3 - 5 oranında primeri bilinmeyen kitlelerin varlığı bildirilmiştir (8,14). Primeri tes-

pit edilemeyen bu vakalarda mümkünse eksizyonel biyopsi yapmak gerekir. Kitle vital organlara fikse ise insizyonel biyopsi tercih edilir. Bu işlem yapılırken sonraki bir cerrahi girişim düşünülerek insizyon dikkatle işaretlenmeli ve uygun yere yapılmalı ve biyopsi tedaviye yönelik cerrahiden mümkün olduğunca kısa süre önce yapılmalıdır.

İlk incelemede hastalarımızın 21'inde klinik ve laboratuvar incelemelere rağmen biyopsi öncesi primer odak bulunamamış, bunlardan alınan biyopsilerin patoloji raporları doğrultusunda tekrar yapılan incelemeler ve biyopsiler sonucu 13'ünde primer odak saptanmıştır. Bu primer odaklar arasında nazofarenks ve larinks epidermoid kanseri ilk iki sırayı almaktadır. Ancak 8 vakada primer odak tüm araştırmalara karşın saptanamamıştır. Bu vakaların 7'sinin biyopsi sonuçları metastatik epidermoid karsinom, bir tanesi malign melanom metastazi olarak rapor edilmiş ve hastalara radikal boyun diseksiyonu yapılarak post-operatif radyoterapi verilmiştir.

Boyundaki neoplazilerin çoğu tükrük bezi kaynaklıdır (2,4,5,6). Bu çalışmamızda 169 neoplastik boyun kitlesi vakasının 60 tanesi (% 35) tükrük bezi kaynaklı olup, en sık görülen gurubu oluşturmaktadırlar. Bunlardan parotiste yerleşen benign tümörler bezin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilen, yavaş gelişen, ağrısız, sert ve kapsüllüdürler. Bir çok seride olduğu gibi bizim serimizde de en sık rastladığımız benign tümör pleomorfik adenomdur. Bunu daha çok kuyruk bölgesinde yerleşen Warthin tümörü izlemektedir. Uzun süredir var olan, çok ağır büyüyen, genellikle mobil ve ağrısız kitleler benign olarak düşünülür.

Boyunda yeni ortaya çıkmış, hassas, üzerinde ısı artışı ve kızarıklık olan kitle enfeksiyonu düşündürür. Enfeksiyöz kökenli boyun kitlelerinde tedavi prensibimiz, en az onbeş gün süresince geniş spektrumlu antimikrobik tedavi görmesine rağmen kitlenin sebat ettiği, ya da ilerlediği vakalara veya enfeksiyonun cilde açılıp nekroze veya fistülize olduğu, büyük kitleler oluşturduğu dolayısı ile sistemik antimikrobik tedaviden yarar göremeyecek kadar ilerlemiş olduğu vakalarda mümkünse eksizyonel, değilse insizyonel biyopsi yapmaktır. Biyopsi mümkün olduğunca kitlenin tümünü gerekirse fistülize olduğu ve nekroze ettiği cildi de beraberinde çıkaracak tarzda yapılmaya çalışılır. Tbc düşündürülen ve aktif enfeksiyonun radyolojik ve mikrobiyolo-

jik vsolarak gösterildiği vakalarda anti tbc tedavi amacıyla hastalarımızı verem savaş dispanserlerine göndermekteyiz. Ancak aktif enfeksiyon odağı gösterilemeyen ve tbc lenfadenit düşündüğümüz hastalarda boyundaki kitleleri biyopsi amacıyla çıkarmakta ve histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme sonuçlarına göre tedavimize devam etmekteyiz. Çalışmamızda enfeksiyöz kökenli 109 hastanın 39 tanesini tbc lenfadenitliler oluşturmuştur. Enfeksiyon gurubunda 61 (% 55) erkek, 48 (% 45) kadın hastaya cerrahi müdahale yapılmışken bunlar arasında tbc tanısı alanların çoğunluğunu kadınların oluşturması dikkat çekicidir.

Konjenital vakalar öyküleri ve lokalizasyonları itibarı ile çoğunlukla daha kolaylıkla tanınırlar. Tiroglossal kistler hemen her zaman orta hatta, infrahiyoid bölgede, brankiyal kistler ise sternokleidomastoid kas 1/3 üst-ön kısmında daha sık bulunurlar (21). Noyak ve arkadaşlarına (10) göre tiroglossal kistler genellikle orta hatta bulunup yaşamın ikinci dekatında ortaya çıkarlar.

Son yıllarda üzerinde çok tartışılan ancak sonuçları konusunda çelişkili yayınlar bulunan ince iğne aspirasyon biyopsisi kliniğimizde rutin olarak kullanılmamaktadır. Bazı vakalarda uyguladığımız bu yöntemi kesin tanı koydurucu değil, tanıya yardımcı olarak uygulamaktan yanayız.

ÖZET

Boyunda kitle bir çok tıp disiplinini ilgilendiren ve sık rastlanılan bir patolojik durumdur. Boyunda tespit edilen her tümöre aksi ispat edilinceye kadar bir malignite şüphesi ile yaklaşmalı ve bir metastaz olasılığı göz önünde bulundurularak, primer patolojinin tespitine yönelik ayrıntılı kulak - burun - boğaz muayenesi yapılmadan bir girişimde bulunmamalıdır. Nitekim kliniğimizde altı yıllık bir süre içerisinde müdahale ettiğimiz boyunda kitle vakalarının % 51.3'ü neoplastik, % 33'ü enfeksiyöz ve % 14.5'i konjenital kökenlidir ve tüm hastaların % 28.5'inde ise boyunda malign tümör metastazı saptanmıştır. Konuyla ilgili 330 hastalık bir çalışma sunulmuş ve literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Sözcükler : boyun, tümör.

SUMMARY**Tumours In Neck**

Tumour in the neck is a common pathological condition, that can be diagnosed by physicians from different branches of medicine. A neck lump must be considered a malignant tumor unless proven otherwise and the primary site of a possible metastasis must be searched by means of a complete otolaryngologic examination before a diagnostic biopsy is performed. In our experience 51.3 % of the patient's neck tumours were neoplastic. 33 % were infectious and 14.5 % were congenital in origin. Patients with neck lumps (n : 330), that were treated in our clinic in a time period of 6 years were presented and the subject was discussed.

Key words : neck, tumour.

KAYNAKLAR

1. Altuğ H : Servikal adenopatide klinik ayırtıcı teşhis araştırmaları. Türk ORL Arş. 7 : 4, 1969.
2. Borçbakan C Gerçek M : Parotis bezi tümörlerinde tedavi görüşlerimiz. Türk ORL Bül. 3 : 169-178, 1978.
3. Cuhruk Ç Aktürk T Akiner M : The diagnostic value of ultrasound and sialaography in major salivary gland masses. Ist. European Otorhinolaryngology and servicofacial surgery congress Abst. Book, pp 71, Paris, 1988.
4. Esmer N Cuhruk Ç Borçbakan Ç Çalgüner M : Tükruk bezi tümörleri. Kanser 3 : 1-19, 1973.
5. Hoşal N Turan E Ceryan K ve ark. : Tükruk bezi tümörleri. Türk ORL Arşivi, 25 : 61-71, 1987.
6. Johns ME Nachlas NE : Salivary gland tumors. In Paparella, Shumrich eds. Otolaryngology vol : 3, Philadelphia 2099-2129, 1991.
7. Lindberg R Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 29 : 1446-1450, 1972.
8. Maulard C Housset M Brunel P et al : Post-operative radiation therapy for cervical lymph node metastases from an occult squamous cell carcinoma. Laryngoscope 102 : 884-890, 1992.

9. Nordrom DG Tawfik HH Latovnette HB : Cervical lymph node metastases from unknown primary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5 : 73-76, 1979.
10. Noyak AM et al. : Thyroglossal duct and ectopic tiroid disorders. *Otol Clin North Am* 14 : 187-201, 1981.
11. Rao Y Lwitt S : Nasopharyngeal carcinoma. In Quarrie M ed. *Head and Neck Cancer*, Chicago pp : 263-272, 1986.
12. Razack MS et al. : Significance of site and nodal metastaese in squamous cell carcinoma of epiglottis. *Am J Surg* 136 : 520-524, 1978.
13. Richard JM et al. : Prognostic factors in cervical lymph node metastases in upper respiratory and digestive tract carcinomas : Study of 1713 cases. *Laryngoscope* 97 : 46-51, 1987.
14. Richard JM Micheau C : Malignant cervical adenopathies from carcinomas of unknown origin. *Tumori* 63 : 249-258, 1977.
15. Sako K Pradier RN Marchetta FC et al. : Fallibility of palpation in the diagnosis of metastases to cervical nodes. *Surg. Gynecol. Obstetrics* 118 : 989, 1964.
16. Skinner WD VanHasselt AC : Nasopharyngeal carcinoma : Modes of presentation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 100 : 544-551, 1991.
17. Skinner WD VanHasselt : Nasopharyngeal carcinoma : Modes of presentation. *Ear Nose Throat J* 69 : 237-240, 1990.
18. Sloughter DP Marjarakis JD Southwich HW : Clinical evaluation of swelling in the neck. *Surg. Clin North Am* 36 : 3-9, 1956.
19. Spiro RH Alfonso AE Farr HW : Cervical node metastasis from epidermoid carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Am J Surg* 128 : 532-567, 1974.
20. Wroger SB Allan MN : Management of parotid neoplasm in *Controversy in Otolaryngology*. Philadelphia 2231-2263, 1982.
21. Tinel Ziya Erkan Ü : 1965-75 yılları arasında kliniğimizde müdahale ettiğimiz 30 tiroglossal ve brankial fistül vakası ve aldığımız sonuçlar. *Milli Türk ORL Bült.* 1 (3) : 31-34, 1976.

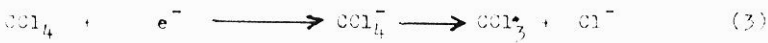
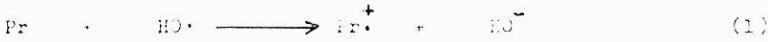
SERBEST RADİKALLERİN BİYOLOJİK ETKİLERİ

Mustafa Akpoyraz İlker Durak

Bu gün, serbest radikallerin canlı hücre için toksik oldukları bilinmektedir. Bu nedenle, hücredeki etkileri, kapsamlı bir şekilde çalışılmıştır. Serbest radikallere karşı vücut savunma sisteminin önemli bir bileşeni olan süperoksit dizmutaz enziminin bulunması ile bu alandaki çalışmalar daha da hız kazanmıştır. Süperoksit dizmutaz enzimi, radikal savunma sisteminin çok önemli bir üyesidir.

SERBEST RADİKAL TANIMI : Serbest radikal, bir veya birden fazla tek elektron içeren yüksek reaktiviteli molekül veya gruplardır. Ortaklanmamış tek elektron, serbest radikallere karakteristik kimyasal özellikler kazandırır. Bir molekülün veya bir grubun tek elektronunu, yani serbest radikal olduğunu göstermek için sağ önüne bir nokta konur. Örneğin (R.) gibi (8).

Serbest radikaller, tek elektronu ile birlikte pozitif yüklü, negatif yüklü veya yüksüz olabilirler.



Denklem (1) de, fenotiyazin ilaçlarındaki prometazin (Pr), hidroksil radikalleri yardımı ile prometazin radikal katyonuna yükseltgenir. Denklem (2) de, oksijen, süperoksit radikal anyonuna indirgenir. Denklem (3) de ise, nötr triklor karbon radikali oluşmaktadır.

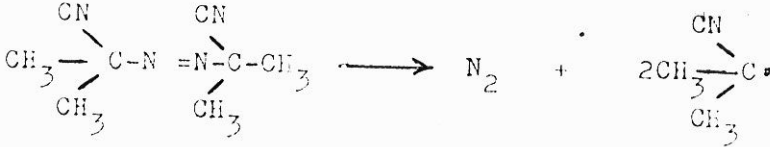
Serbest radikaller, homolitik bağ kırılması (bağı oluşturan iki elektrondan herbirinin tek olarak bir atom üzerinde kalması) veya elektron transfer reaksiyonları sonucu oluşurlar.



Genel olarak radikal veren bu tür reaksiyonlar, radyasyonun absorblanması (iyonlaşma, u.v., görünür, termal) ve redoks reaksiyonları (nonenzimatik elektron transferleri, metal katalizli reaksiyonlar, enzim katalizli reaksiyonlar) sonucu meydana gelirler.

İyonize radyasyonu, başlıca H., HO. ve e- (sulu ortam) gibi serbest radikalleri oluşturur. Böylece oluşan primer radikaller ve sulu ortamda bulunan elektronlar kolaylıkla biyomoleküllerle reaksiyona girerler. İyonlaşmamış radyasyon, kovalent bağları homolitik olarak parçalayabilecek enerjiye sahipse, serbest radikaller meydana gelir. (C-C bağının homolitik kırılması için gerekli enerji, yaklaşık 350 k.joul/moldur. Buna denk U.V. radyasyonun dalga boyu ise yaklaşık 300 nm dir).

Termal enerji de, serbest radikal oluşturabilir. Genel olarak, kovalent bağı kırmak için yüksek sıcaklık gerekir. Fakat bazı bağlar, dayanıksızdır ve 30 - 50 °C de bile kolaylıkla homolitik olarak kırılırlar. Bu tür bileşikler, serbest radikal reaksiyonları için başlatıcı olarak kullanılan azobisizobütironitril ve peroksit gibi maddelerdir.



Azo(bis)izobütironitril

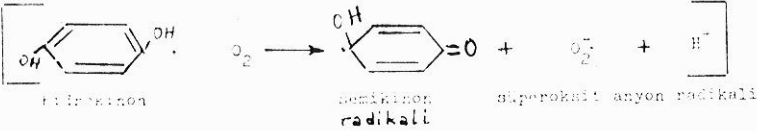
Yüksek sıcaklığa maruz kalmış organik maddeler, serbest radikallerin kompleks bir karışımının oluşumuna neden olurlar. Bundan dolayı, sigara dumanında serbest radikal miktarı oldukça fazladır.

SERBEST RADİKALLERİN NONENZİMATİK OLUŞUMU : Nonenzimatik karakterdeki redoks reaksiyonlarında, serbest radikal oluşumu ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bir serbest radikal, iki bağlı bir molekülün bir tek bağlı bir molekül yardımcı ile yükseltgenmesi veya indirgenmesi sonucu meydana gelir. Örneğin, bir divalent (iki bağlı) indirgen olan AH₂'nin oksidasyonu aşağıda gösterilmiştir.



Görüldüğü gibi, birinci reaksiyonda H. radikali, oksijen molekülünün tek elektronu ile birleşerek, geriye HO₂. radikalini bırakmıştır.

Hidrokinonun, oksijen ile reaksiyonunda serbest radikal ara ürünleri olarak semikinon radikali ve süper oksit anyon radikali meydana gelir.

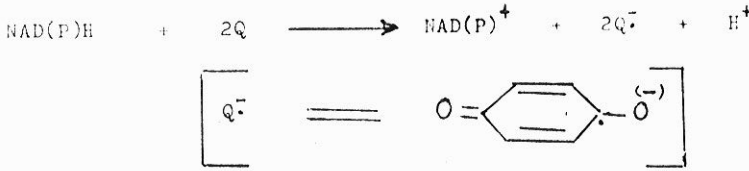


Süper oksit radikallerinin oluşumu, flavinlerin, pirogallolün, adrenalin ve askorbik asidin oksidasyonu reaksiyonlarında ortaya çıkar. Süperoksit anyon radikali konsantrasyonu, ESR spektrofotometresi ile tayin edilmektedir (9,6,12).

SERBEST RADİKALLERİN ENZİMATİK OLUŞUMU : Enzimatik reaksiyonlarda, elektron transfer mekanizması, enzimin içerdiği prostetik grupta proteinin etkileşmesi sonucu ortaya çıkan enzimin geometrik yapısına büyük ölçüde bağlıdır. Örneğin, askorbatoksidaz, laccaz ve tyrosinazlar bakır proteinleridir. İlk iki enzim, verici moleküllerin bir-elektronlu oksidasyonlarını kataliz eder. Tyrosinaz enzimi ise, katekolün iki-elektronlu oksidasyonlarını kataliz eder. Bu metalobakır-enzimlerinden ayrılan oksijen suya indirgenir.

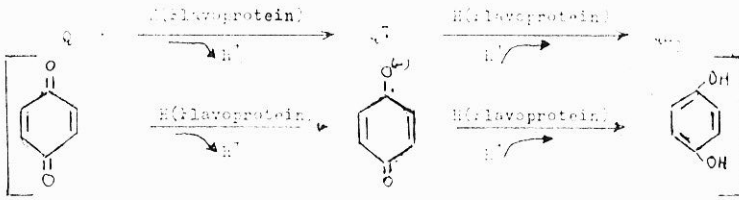
Biyolojik sistemlerde, bir molekül aktive olursa, enzimin aktif bölgesinde zincir reaksiyonları başlar. Oksido-redüktazların aktif bölgeleri, prostetik gruplar ve fonksiyonel amino asitlerdir. Serbest radikallerin oluşumunu katalizleyen iki büyük enzim grubu vardır. Birincisi, elektron transport sisteminde flavin içeren enzimler ve ikincisi, «hem» içeren peroksidazlar ve peroksidaz benzeri enzimlerdir.

Elektron transfer sisteminde, görev alan flavoproteinler, bir elektronu sitkromlara veya kinonlara transferini kataliz ederler. Elektron alıcısı olarak kinonlar kullanıldığı zaman elektron geçişi % 100 dür.



Anyonik yapıdaki semikinon radikali ($\text{Q}^{\cdot-}$), çok kuvvetli bir indirgendir. Onun için sitokromları ve moleküler oksijeni hızlı bir şekilde indirger. Eğer solunum zincirinde, kinonlar oksijene maruz kalırlarsa, elektronlar oksijene akacak ve süper oksit anyon radikalleri oluşacaktır.

Kinon mitokondrial solunum zincirinin bir bileşenidir. Çözeltide olduğu gibi, membranda da kinon, semikinona indirgenir. Solunum zincirinde kinon halkasının, hidrokinona indirgenmesi reaksiyonu aşağıda gösterilmiştir.



Birçok hücre sel enzimlerin katalitik etkisi ve elektron transfer reaksiyonları, serbest radikal ara ürünleri veren tek elektronlu geçişleri içerirler. Aerobik organizmalarda oksijenin çok yaygın olarak bulunması ve ayrıca çok kolay bir şekilde elektron alması nedeni ile oksijen-merkezli serbest radikaller, hücre sel serbest radikalik reaksiyonların araçlarıdır.

Serbest radikallerin hücre içi kaynakları değişiktir. Nötral sulu ortamda çözünebilir küçük moleküllü bileşiklerin bir çoğu oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına katılarak hücre içi serbest radikal oluşumuna yol açarlar. Otooksidasyona katılan bu küçük moleküller, tioller, hidrokinonlar, katekolaminler, flavinler ve tetrahidropterinlerdir. Bu tür bileşiklerin yardımı ile oksijenin indirgenmesi sonucu primer bir radikal olan anyonik yapıdaki süperoksit radikali $\text{O}_2^{\cdot-}$ oluşur.

Aynı zamanda Fe^{+3} -kompleksi, tiyoller, askorbatlar, v.s. yardımı ile Fe^{+2} iyonuna indirgenir. Daha sonra Fe^{+2} , moleküler oksijene bir elektron vererek Fe^{+3} yükseltgenir ve bu arada $\text{O}_2^{\cdot-}$ radikali oluşur.

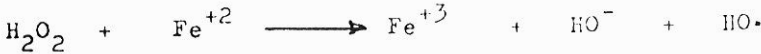


Tek elektronlu otooksidasyon sonucu oluşan önemli bir ürün de H_2O_2 dir.



Buna, O_2^- nin kendiliğinden dismutasyonu denir. Yukarıdaki dismutasyon reaksiyonunun pH = 7.4 de reaksiyon hızı $k = 2.10^{-5} \text{ M}^{-1} \text{ san.}^{-1}$ dir. Bu reaksiyon süperoksit dismutaz tarafından katalizlendiğinde reaksiyonun 10^4 kat daha hızlı yürüdüğü tesbit edilmiştir. Şu halde O_2^- radikali veren hücrel reaksiyonlar, bir taraftan da yan ürün olarak H_2O_2 verirler (1).

Mitokondrial elektron transportlu zincirinde de radikaller oluşabilmektedir. H_2O_2 nin, mitokondrial oluşumu ilk kez 1966 da Jensen tarafından tesbit edilmiştir. Daha sonraki çalışmalarda H_2O_2 nin O_2^- nin dismutasyonundan oluştuğu gözlenmiştir. Hidroksil radikalının ($\text{HO}\cdot$) oluşması için, yalnız O_2^- ve H_2O_2 in varlığı yetmez, Fe gibi bir geçiş elementi de gereklidir. Bu reaksiyonlar, demir-katalizli Haber-Weis reaksiyonuna göre yürürler.



Askorbat gibi indirgenler de Fe^{+3} ü, Fe^{+2} ye indirgerler. Bu durumda, geçiş elementleri yanında bir H_2O_2 kaynağı varsa, O_2^- radikali olmaksızın $\text{HO}\cdot$ üretilmesi mümkün olmaktadır.

SERBEST RADİKALLERİN BİYOLOJİK ETKİLERİ : Biyolojik ortamlarda meydana gelen radikallerin ortalama difüzyon yarıçapları çok küçük olanlar son derece aktiftir. Ayrıca $\text{Cl}_3\text{C}\cdot$ ve $\text{HO}\cdot$ gibi radikallerin biyolojik ortamlardaki yarı ömürlerinin bir kaç mikrosaniye olduğu tesbit edilmiştir. Düşük aktifveli radikallerin, difüzyon hızlarının yüksek olmasına karşılık, bunlar anlamlı hücrel tahribatlara yol açamazlar (3).

Radikalik reaksiyonlar, zincir reaksiyonlar olup, genel olarak üç basamakta incelenirler. Başlama safhası, radikalın oluşumunu kapsar. Sonra ilerleme basamağı gelir. İlerleme basamağı, ara ürün ola-

olarak ortaya çıkan serbest radikaller üzerinden yürür. Bu arada hücrel tahribatlar meydana gelir. Tablo 1. İlerleme reaksiyonları, ya sonsuz devam eder veya radikal yakalayıcı maddeler yardımı ile sonlanır. Radikal yakalayıcı maddeler, hücrenin sağlıklı gelişimi için gereklidirler. Eğer, serbest radikaller, radikal yokediciler tarafından yakalanamazlar ise, sitotoksisite ortaya çıkar (10,7).

Tablo 1 - Hücrel serbest radikallerin etkilediği moleküller

Etkilenen bileşik	Sonuçlar
1. Doymamış amino asitler ve kükürt içeren amino asitler	a) Protein denaturasyonu b) Çapraz bağlanma c) Enzim inhibitasyonu d) Organ ve hücre geçirgenliğinde değişimler
2. Nükleik asit bazları	a) Hücre gelişiminde değişimler b) Mutasyon
3. Karbohidratlar	a) Hücre yüzey reseptörlerinde değişim
4. Doymamış lipitler	a) Kolesterol ve yağ asitlerinin oksidasyonu
5. Kofaktörler	a) Nikotinamid ve flavin içeren kofaktörlerin aktifliğinde azalma b) Askorbat ve porfirin oksidasyon
6. Antioksidanlar	a) α - tokoferol ve β -karoten gibi antioksidanların aktifliğinin azalması
7. Proteinler	a) Denaturasyon b) Peptit zincirinde kırılmalar
8. DNA	a) Baz modifikasyonları b) Zincirde kırılmalar
9. Hyaluronik asit	a) Synovial sıvının vizkozitesinde değişim

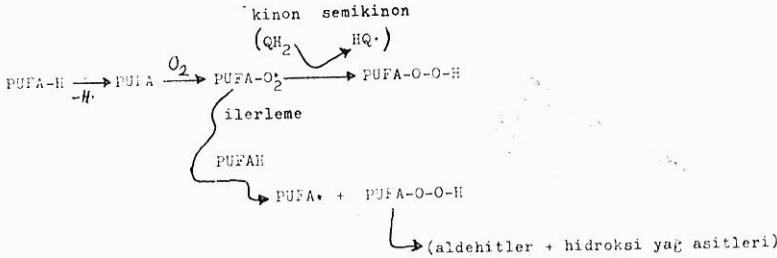
Serbest radikallerin, hücrel moleküller üzerine olan etkileri aşağıda kısaca özetlenmiştir.

1. PROTEİNLER : Kükürt içeren aminoasitler ve doymamış aminoasitlerin (triptofan, tyrozin, fenilalanin, metiyonin, sistein, histidin) serbest radikallerle reaksiyonları sonucu kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Aktifliği, yukarıdaki aminoasitlere bağlı olan papain ve gliseralehit-3-fosfat dehidrogenaz gibi enzimler, radikallere maruz kal-

dıkları zaman inhibe olurlar. Stoplazmik ve membran proteinleri, çapraz bağlanma sonucu dimerleşirler. Çok aktif olan HO. radikalleri, peptit ve aminoasitlerde hidroksilasyona neden olarak onların yapı ve fonksiyonlarını bozarlar.

2. NÜKLEİK ASİTLER ve DNA : Her türlü radyasyon (u.v., görünür ışık, ısı ve X ışınları v.b.) hücrelerde iyonların, serbest radikallerin ve enerji kazanmış moleküllerin oluşmasına neden olur. Hidroksil radikalleri, DNA daki heterosiklik bazlarla ve deoksiriboz-fosfatlarla reaksiyon verirler. Reaksiyon sonucu, DNA bazlarını modifiye eder ve riboz-fosfat zincirinin kırılmasına yol açar. İnvitro olarak sulu çözeltilerde yapılan çalışmalarda, HO. radikalının, deoksi-riboz ve tetrasiklik bazlarla kolaylıkla reaksiyon verdiği gözlenmiştir. Fakat, çift zincirli DNA molekülünde, heterosiklik bazlar HO. radikallerine karşı sterik olarak çok iyi korunmuşlardır. Ayrıca, enzimatik radikal yakalayıcılar, öncü HO. radikallerinin konsantrasyonunu düşürerek DNA'yı korurlar.

3. ZAR YAPISINDAKİ LİPİTLER : Membran kolesterolü ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle reaksiyona girerek, peroksidasyona uğrarlar. Radikallerin reaksiyonu sonucu, lipit peroksitler, lipit alkoller ve aldehit yapısında yan ürünler oluşur. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu, malondialdehit meydana gelir. Lipitlerin genel peroksidasyon şeması aşağıda gösterilmiştir (4).

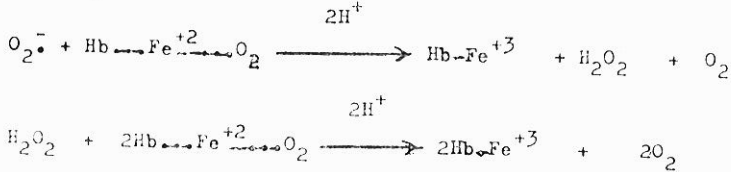


Yukarıda görüldüğü gibi, bu tip reaksiyonlarda, polidoymamış yağ asitlerinden (PUFAH) radikal başlatıcıların yardımı ile H. ve PUFA. radikalleri oluşur. Bunun, moleküler oksijenle (O₂) reaksiyona girmesi sonucunda lipit peroksit ara ürünleri (PUFA-O-O.) meydana gelir. Radikalik reaksiyonun bitiminde, aldehitler ve hidroksi-yağ asitleri ile membran yağ asitlerinin peroksidasyonu sonucu kısa zincirli ürünler oluşur. Bunlar, malondialdehit (OHC-CH₂-CHO), ROOH, RCOOH, RCHO ve ROH yapısındaki bileşiklerdir. Bu bileşikler, memb-

ranın geçirgenliğini ve mikrovizkozitesini önemli derecede değiştirirler. Bunlardan, malondialdehit, membran komponentlerinin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu durum, membran iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitelerinin değişmesine ve benzer daha birçok olumsuz durumun ortaya çıkmasına neden olur (9,3,1).

Küçük bir molekül olan malondialdehit, kolay difüzlenebildiği için DNA bazları ile rahatlıkla reaksiyona girer. Bütün bu olumsuz etkiler, malondialdehite mutajenik genotoksik ve konserojenik bir özellik verir.

4. SİTOSOLİK MOLEKÜLLER : Çözünür karakterli birçok hücre bileşeni, serbest radikalleri yokedici görev yaparlar. Örneğin, oksihemoglobin gibi hemoproteinleri, O_2^- ve H_2O_2 ile reaksiyona girerek met-hemoglobin oluştururlar.



Bu reaksiyon, hemoproteinlerin, oksijen radikalleri tarafından kolaylıkla tahrip edilebileceğini göstermektedir. Diğer önemli bir sitoplazmik hemoprotein, katalaz enzimidir. Katalaz O_2^- radikali tarafından aynı şekilde tahrip edilebilmektedir. Bu tür bir reaksiyon katalaz aktivitesinin düşmesine ve hücrenin, daha çok radikal ve hidrojen peroksit tahribatına maruz kalmasına yol açmaktadır.

5. HÜCRE DIŞI ETKİLER : Ostreoartritlerde, serbest radikallerin, kollagen ve hyaluranik asit üzerine etkileri sonucu, dejenerasyon ve buna bağlı olarak iltihabi bir durum olduğu gözlenmiştir. Sinoviyal sıvıya vizkosite sağlayan hyaluranik asit, O_2^- radikal ile etkileşince depolimerizasyona uğrar. Süper oksit dismutaz ve katalaz, hücre dışı sıvılarda çok düşük aktiviteli olduklarından az miktardaki oksijen radikalleri bile büyük hasarlara yol açabilmektedir (1,2,5).

ÖZET

Bu derlemede, serbest radikallerin tanımı, oluşumu, fiziksel ve kimyasal özellikleri özetlenmiştir. Serbest radikallerin biyolojik ortamlardaki reaksiyonları, hücresel moleküller üzerine olan etkileri kısa ve öz olarak anlatılmıştır.

Anahtar kelimeler : Serbest radikaller

SUMMARY**Biological Effects of Free Radical**

In this article, definition, formation processes and some physical and chemical properties of free radicals were summarized. The reactions of free radical in living cells and their effects on cellular molecules were explained.

Key words : Free radicals

LİTERATÜR

1. Barry Halliwell, Free Radicals, Reactive Oxygen Species and Human Disease, Br. J. Exp. Path. 70, 737, 1989.
2. Barry Halliwell and John M.C. Gutteridge, Oxygen Toxicity, Oxygen Radicals, Transition Metals and Diseases, Biochem. J. 219, 1, 1984.
3. Diel Maestro RF : An Approach to Free Radicals in Medicine and Biology. Acta Physiol. Scand., 492, 153, 1980.
4. Diplock AT : Gutteridge JMC and Shukie VKS, Antioxidant, Free radical and polyunsaturated fatty acids in biology and medicine. Richeliven Press, London 437, 1993.
5. Dormandy TL : Free Radical Oxidation and Antioxidants, Lancet 1, 647, 1978.
6. Fridovich I : Biological Effects of the Superoxide Radicals, Arch of Biochem. and Biophys., 247, No 1, 1-15, 1986.
7. Goldstein S Czapski G Cohen H and Meyerstein D : Free radicals induced peptide damage in the presence of transition metal ions. Free Radical Biology and Medicine, 17 (1), 11, 1994.
8. Mc Murry John : Organic Chemistry, Second Edition, California 93950, 1988.
9. Peter AS Garty P : Free Radicals in Medicine, I. Chemical Nature and Biologic Reactions Mayo Clin. Proc. 63, 381, 1988.
10. Poli G : Liver damage due to free radicals, Britsch Medical Bulletin 49 (3), 604, 1993.
11. Pryor WA : Oxy-radicals and Related Species, Their Formation, Lifetimes and Reactions, Annu Rev Physiol, 48, 657, 1986.
12. Roginsky VA Stegman HB : Kinetics of the reaction between ascorbate and free radical from vitamine E as studied by ESR steady-state method. Chem. Phys. 65, 103, 1993.

ENDER LOKALİZASYONDA BİR SOLİTER PLAZMASİTOM OLGUSU

Alpay Sarper*

Şevket Kavukçu**

Yener Sağlık***

Murat Kara*

Soliter plazmasitom, plazma hücrelerinden köken alan nadir görülen bir tümördür. Kemikğin soliter plazmasitomu (SPB, solitary plasmacytomas of bone) ve ekstremitelerde plazmasitom (EMP, extramedullary plasmacytomas) olmak üzere iki şekilde görülür (1,6). EMP üst solunum yolunda, deride ve daha az sıklıkla lenf nodlarında, sindirim sisteminde, akciğerde, tiroid bezinde görülmektedir. SPB ise yarıdan fazlası vertebrada görülür. Bunun pelvisde, toraks kafesinde ve uzun kemiklerde rastlanır. Sunduğumuz vaka SPB'nun ender rastlanan lokalizasyon olan sternoklavikuler SPB'dur.

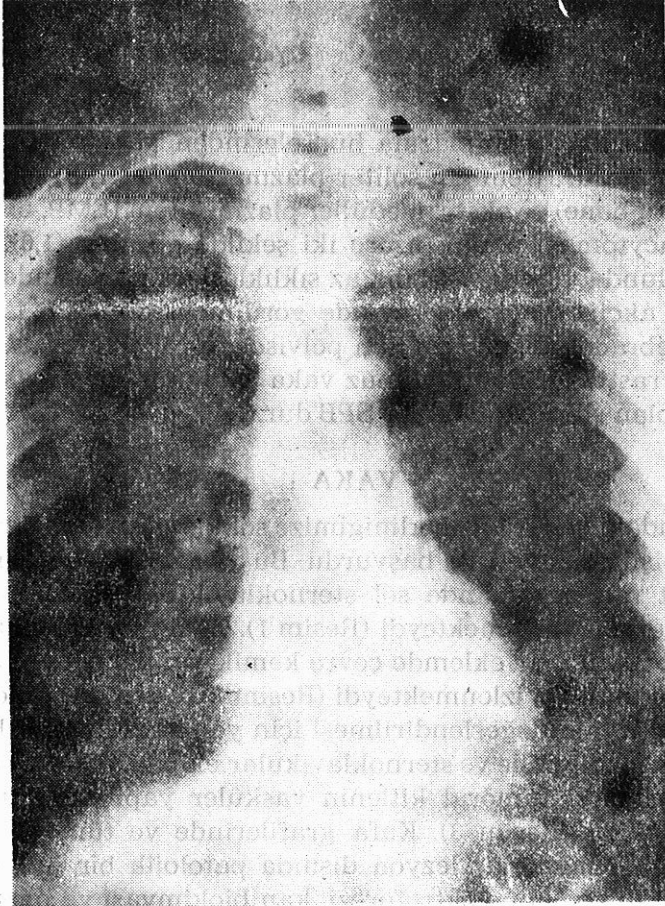
VAKA :

63 yaşındaki erkek hasta kliniğimize sol klavikula lokalizasyonunda ağrı ve şişlik şikayeti ile başvurdu. Bu şikayetleri 4 aydır mevcutmuş. Direkt radyografisinde sol sternoklavikular eklem bölgesinde dekstriktif lezyon görülmekteydi (Resim 1). CT de sol klavikula medial uç ve sternoklavikular eklemden çevre kemik yapıları dekstrükte eden yumuşak doku kitlesi izlenmekteydi (Resim 2). Çevre vasküler yapıyla olan ilişkisinin tam değerlendirilmesi için yapılan MRI incelemesinde sol klavikula medialinde ve sternoklavikular eklemi oblitere eden 4x4x7 cm boyutlarındaki tümöral kitlenin vasküler yapılara infiltrasyonu olmadığı görüldü (Resim 3). Kafa grafilerinde ve tüm vücut kemik sintigrafisinde klavikular lezyon dışında patolojik bir bulgu saptanmadı. Hastanın protein elektroforezi, kan biokimyası ve immünglobülinleri normal düzeylerdeydi. Kemik iliği incelemesinde % 4 oranında plazma hücresi saptandı. İdrarda Bence Jones proteini görülmedi.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği Asistanı

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Kliniği Doçenti

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi Kliniği Doçenti



Şekil 1 : Direkt radyografide sol sternoklavikular eklem bölgesinde dekrüktif lezyon görülmektedir.



Şekil 2 : Lezyon CT'deki görünümü.

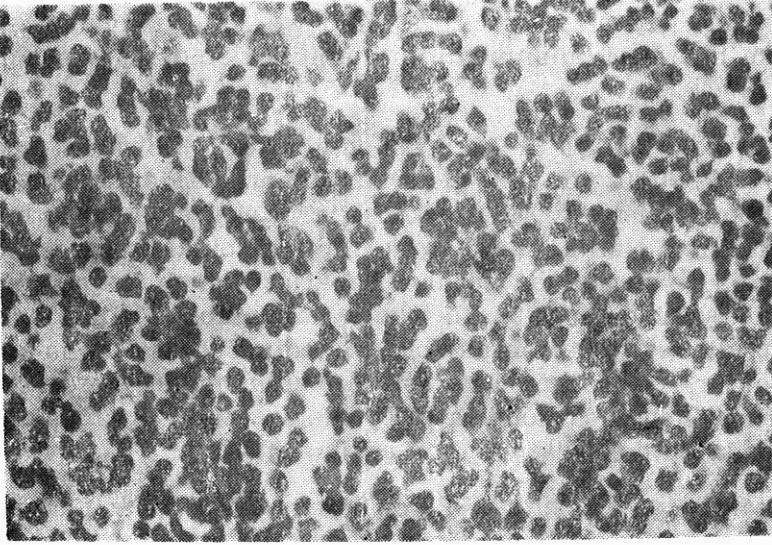
Lezyon bölgesinden alınan biopside immatür plazma hücrelerinden yapıli neoplastik bir doku izlenmekteydi. Tüm bu bulguların ışığı altında mevcut plazmasitonun SPB olduğu düşünöldü ve operasyona alındı. Klavikula kaynaklı tümöral dokunun sternoklavikular ekleme ve 1. kota infiltrate olduğu göröldü. Parsiyel manibrium rezeksiyonu, 1 kot parsiyel rezeksiyonu, parsiyel klavikula rezeksiyonu ile tümöral doku total olarak rezeke edildi (Resim 4). Histopatolojik incelemede SPB'u desteklemekteydi (Resim 5). Postoperatif periyotda bir sorun çıkmadı ve hasta 13 gün sonra taburcu edildi.



Şekil 3 : Lezyon MRI'daki görünümü.



Şekil 4 : Rezeksiyon materyalinin direkt radyolojik görünümü.



Şekil 5 : Diffüz olarak bulunan, koyu ekzantrik nükleuslu, geniş stoplazmalı plazmositoid hücreler. (HE. 200x)

TARTIŞMA

Plazma hücrelerinden köken alan soliter plazmasitoma tüm plazma hücreli neoplazmların % 10'unundan daha azını oluşturmaktadır (1,3,6). EMP daha çok baş ve boyun bölgesinde görülmektedir. SPB'a ise en sık vertebrada rastlanmaktadır. Toraks duvarında görülme oranı yaklaşık % 15 den daha azdır ve büyük bölümü kostalardadır (1,3, 4,6,7,9). Toraks duvarı tümörlerinde de plazmasitom oranı ortalama % 3 dür (9). Klavikula tüm SPB vakaları arasında ender görülen bir lokalizasyondur.

SPB da ortalama yaş 30 - 50 dir (5,7,10). En sık rastlanan semptom lezyon bölgesinde sürekli olan ağrıdır. Bataille ve arkadaşlarına göre SPB'de tanı kriterleri lezyon bölgesinden alınan biopsiden yapılan histolojik çalışmada plazma hücrelerinin görülmesi ve kemik iliğinde myeloma hücrelerinin olmamasıdır (1). Anemi, hiperkalsemi ve böbrek bulguları yoktur. Soliter plazmasitomada monoklonal komponent yoktur veya düşük düzeydedir ve operasyondan veya radyoterapiden sonra ortadan kaybolur. İmmünoglobülinler normal düzeydedir, veya düşük düzeyde ise yine tedaviden sonra normal seviyesine ulaşır (1,7, 10). Bizim vakamızda da lezyondan yapılan biopsinin histopatolojik in-

celemesinde plazma hücreleri görüldü ve kemik iliği incelendiğinde miyelom hücreleri bulunmuyordu. İmmüoglobülinler normal düzeydeydi.

Radyolojik olarak SPB iki şekilde görülür (8). Birincisi multiloküller sabun köpüğü gibi veya giant cell tümöre benzer şekilde trabeküller lezyon şeklindedir. Daha çok pelvis ve ekstremitelerde bu tarzda görülür. İkinci olarak da daha çok SPB nin spinal prezantasyonunda, kostalarda ve sternumda görülen kenarları iyi sınırlanmış dekstrüktif lezyon şeklindedir (7,9). Korteks sağlam olabilir. Fakat incelmış ve ekspanse dir veya lokal olarak dekstrüktedir. Yumuşak doku kitlesi var veya yoktur. Ayırıcı tanıda metastatik karsinomalar, fibrosarkom gibi litik primer kemik sarkomları ve Brodie apsesi düşünülmelidir. Bizim vakamızda da dekstrüktif lezyon şeklindeydi.

Ortalama yaşam süresi SPB de 86,4 ay, EMP de ise 100,8 aydır (6). Soliter plazmaşitomalı hastalarda prognoz sistemik hastalığa bağlıdır. SPB vakalarının yaklaşık % 50 si 3 yıl içerisinde multiple myelomaya dönüşmektedir (3,5,6,7). MM'ye dönüşmesinde lezyonun büyüklüğünün, serum protein düzeylerinin ve protein elektroforezinde monoklonal komponentlerin değerlerinin etkisi vardır (4,5). EMP ise bu oran daha düşüktür. Bundan sonra artık vaka multiple myelom gibi değerlendirilir. Prognozuda MM gibidir ve ortalama yaşam süresi 24 - 36 aydır (4,5).

SPB da tedavi yöntemi cerrahi veya radyoterapidir. Lokalize vakalarda ve kosta, fibula, mandibula, skapula veya klavikula gibi fonksiyonları bozmayacak yerlerde, önceden radyoterapi veya tek başına cerrahi olarak geniş eksizyon veya en-blok rezeksiyon tercih edilmelidir. Özellikle vertebra gibi cerrahi risk taşıyan yerlerde 3000 - 4000 rad. radyoterapi uygulanması diğer bir tedavi yöntemidir (7,10). Literatürde tedavi sonuçları arasında bir fark olmadığını belirtip lokal radyoterapiyi savunanlar da vardır (2,3,4). Biz kendi vakamızda cerrahi rezeksiyonu terci ettik. Parsiyel klavikula, manibrium ve 1. kot rezeksiyonları ile tümörü total olarak rezekte ettik. Onkoloji Kürsüsü tarafından yapılan konsültasyon sonucu postoperatif adjuvan tedaviye gerek görülmedi. Hastaların MM dönüşme riskini göz önüne alarak periyodik laboratuvar testleri ve dikkatli klinik gözlemlerle lokal ve sistemik rekürensiz izlemek gerekir.

ÖZET

Çok nadir rastlanan bir sternoklavikuler soliter plazmasitom vakası takdim edildi. İskelet sisteminin diğer bölgelerinde bir lezyon yoktu. İmmünglobulinler normal düzeydeydi ve monoklonal komponentler yoktu. Biopsi ile plazmasitom tanısı kondu ve cerrahi olarak eksizyon uygulandı. Postoperatif dönemde bir sorun çıkmadı.

Anahtar Kelimeler : Plazmasitoma, Kemığın Soliter Plazmasitomu.

SUMMARY

Sternal - clavicular Solitary Plasmacytoma

A rare case of sternal-clavicular plasmacytoma have been presented. Roentgenograms of the other bones were normal. Immunoglobulins were normal and monoclonal components were absence. A biopsy specimen of the left clavícula bone showed a plasmacytoma and total tumor resection was done successfully. No problem was observed in the postoperative period.

Key Words : Plasmacytoma, Solitary Plasmacytomas of Bone.

KAYNAKLAR

1. Bataille R San J Solitary myeloma : Clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer* 1981; 48 : 845-51.
2. Burt M Karpeh M Ukoğa O Bains MS Martini N McCormack PM Rusch VW Ginsberg RJ Medical tumours of the chest wall : Solitary plasmacytoma and Ewing's sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105 : 89-96.
3. Frassica DA Frassica FJ Schary MF Sim FH Kyle RA Solitary plasmacytoma of bone : Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Bios Phys* 1989; 16 : 43-8.
4. Holland J Trenkner DA Wasseman TH Fineberg B Plasmacytoma : treatment result and conversion to myeloma. *Cancer* 1992; 69 : 1513-7.
5. Jeanne M Mes James J Butler Solitary Plasmacytomas of Bone and Extramedullary Plasmacytomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1987; 59 : 1475-1485.
6. Knowling MA Harword AR Bergsagel DE : Cocparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumours of bone. *J Clin Oncol* 1983; 1 : 255-62.
7. Mirra JM : Bone Tumors. Clinical radiologic, and pathologic correlations. Lea and Fabiger, Philadelphia, 1989; Vol. 2, 1120-1144.
8. Paul LW Pohle EA : Solitary myeloma of bone. *Radiology* 1940; 35 : 651-66.
9. Sabanathan S Salama FD Morgan WE Harvey JA : Primary chest wall tumours. *Ann Thorac Surg* 1985; 39 (1) : 4-25.
10. Schajowicz F Tumors and Tumorlike Lesions of Bone and Joints. Springer-Verlag, New York, 1981; 296-298.

DEV BÜLE EŞLİK EDEN BİR AKCİĞER NEOPLAZMI OLGUSU

Şevket Kavukçu*

Olgun Arıbaş**

Murat Akal***

Vedat İçöz****

Akciğer büllöz hastalığı, çoğunlukla belirtisiz, etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir hastalık grubudur ve akciğerde lokalize multipl bülleri tanımlar (5). Genellikle radyografik taramalarda farkedilebilir. Daha az sıklıkta belirtili olabilir. Bu durumda ya mevcut büllerin bir komplikasyonu (özellikle pnömotoraks, dev bül, apse formasyonu gibi) ya da büle eşlik eden bir akciğer hastalığı sözkonusudur. Literatürde belirtili olguların çoğu pnömotoraks ve/veya akciğer amfizemli olgulardır (2,5). Büllöz hastalığa akciğer neoplazmının eşlik ettiği olgular ise daha az görülmektedir (9). Bu olguların da çoğu akciğer neoplazmı olduğu önceden bilinen terminal dönemdeki olgulardır (2,12).

Bu yazıda, belirtili dev bül nedeniyle operasyon yapılan ancak operasyonda buna metastatik bir akciğer neoplazmının da eşlik ettiğini saptadığımız bir olgu sunuldu ve bu çalışmada çok az da görülse büllöz hastalıklı olgularda akciğer neoplazmının gözardı edilmemesi gerektiği vurgulandı.

OLGU TAKDİMİ

Elli yedi yaşındaki erkek hasta, 17.12.1990 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalına başvurdu. Bir

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Doçenti

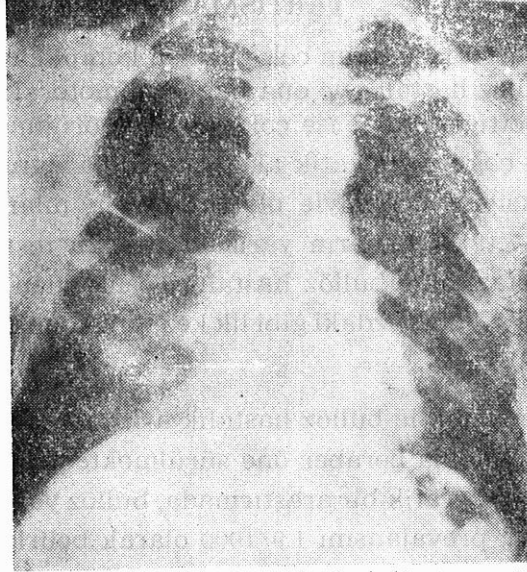
** S.B. Dr. Muhittin Ülker Acil Yardım ve Travmatoloji Hastanesi Göğüs Cerrahisi Uzmanı.

*** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Öğretim Görevlisi.

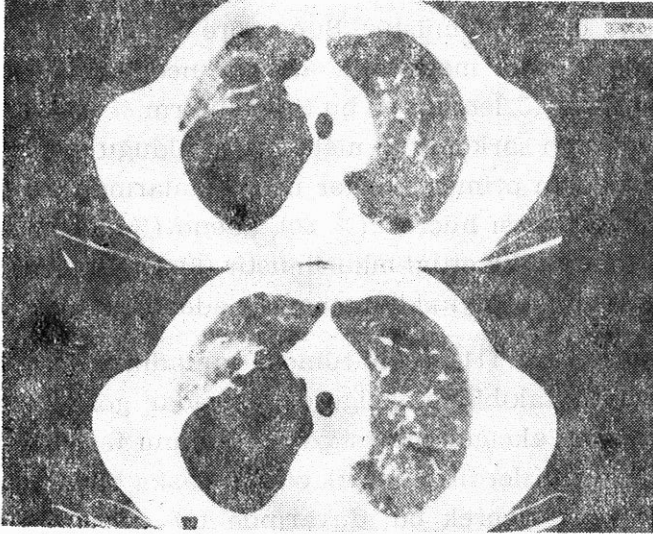
**** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Profesörü.

aydır nefes darlığı, çarpıntı yakınması olan ve 10 gün önce ani gelişen sağ yan ve sırt ağrısı nedeniyle Afyon Devlet Hastanesinden sevk edilen hasta 35 yıldır günde 20 adet sigara içtiğini belirtiyor. Klinik muayenede; TA : 110/70 mmHg, N : 88/dk ritmik, hafif dispneik görünümde, sağ akciğer solunum sesleri sola kıyasla özellikle yukarı kısımlarda oldukça azalmış ve yer yer ronküsler işitiliyordu. Ayrıca hastada sağ inguinal herni ve hemoroid vardı PA Toraks Grafisinde, sağ hemitoraks hacminin yaklaşık yarısından biraz fazla üst ve orta zonda lokalize dev bir bül (Resim 1) ile Bilgisayarlı Toraks Tomografisinde, sağ akciğerde daha fazla sayıda ve dev bir bül olmak üzere her iki akciğerde çok sayıda büllöz oluşumlar görülmekteydi (Resim 2). Rutin kan ve idrar tetkikleri, sedimentasyonda hafif bir yükselme (46 mm/sa) dışında, normaldi. Solunum fonksiyon testi hafif bir obstrüktif patolojiyi göstermekteydi. Kan gazları ve EKG normal bulundu.

Belirtili olması ve sağ hemitoraksın yaklaşık % 50'sini geçen dev bül nedeniyle 25.12.1990'da sağ torakotomi yapıldı. Dev büle basit ekzizyon diğer büllere de bül bağlanması uygulandı. Ayrıca dev büle komşu sıkışmış akciğer dokusunda palpasyonla saptayabildiğimiz yaklaşık 2 cm çapındaki nodüle ise «wedge rezeksiyon» yapıldı. Postoperatif akciğer komplikasyonu gözlenmedi. Ancak postoperatif 7. gün rektal kanaması oldu. Histopatolojik muayenede benign kistik oluşum ve kronik inflamasyon bulguları dışında nodül, metastatik adenokarsinom olarak belirlendi. Primer odak araştırılması amacıyla öncelikle ürogenital ve gastrointestinal sistem tarandı. Pelvik ve üst karın ultrasonografisi normal bulundu. Tüm vücut kemik sintigrafisinde iskelet sisteminin çeşitli lokalizasyonlarında multipl osteoblastik aktivite artışları gözlemlendi. Özofagogastroduodenoskopide ise büyük kurvatürde mide fundusuna yakın 2 cm çaplı ülser lezyon belirlendi. Buradan alınan biyopside histopatolojik tanı müsinöz adenokarsinom idi. Bu bulgular sonucu hasta Onkoloji Servisine nakledildi.



Şekil 1 : Sağ hemitoraxın yarısını içeren dev bir bülü gösteren PA torax grafisi.



Şekil 2 : Her iki akciğerde büllöz oluşumları ve sağ akciğerde dev bir bülü gösteren bilgisayarlı torax tomografisi.

TARTIŞMA

Akciğer metastazlarının en çok görülen komplikasyonu plörezi ve atelektazidir. Büllöz hastalık ve ona bağlı pnömotoraks az görülür (1). Dev bülün eşlik ettiği olgular ise çok daha az görülür. Literatürde bildirilen olguların çoğu metastatik akciğer neoplazmının tümör nekrozu veya obstrüksiyon nedeniyle oluştuğuna inanılan pnömotorakslı olgulardır (1-4,6-7,12). Olguların yarısından çoğu terminal dönemdeki sarkom metastazı olup büllöz hastalığa eşlik eden neoplazm önceden bilinmektedir. Olgumuzdaki gibi ilk kez tanı konan olgular daha az bildirilmiştir (8,9).

Akciğer neoplazmı ile büllöz hastalık arasında yakın bir ilişki olduğu tartışmalı olmakla beraber öne sürülmektedir. Stoloff (9), 17708 olguda yaptığı radyografik bir araştırmada, büllöz yapı saptanamayan erkeklerde kanser prevalansını 1.9/1000 olarak belirlerken büllöz yapı saptanabilen erkeklerde bu prevalansı anlamlı şekilde 61/1000 gibi yüksek bir oranda belirlemiştir. Başka bir çalışmada da, normal popülasyonda büllöz hastalık prevalansı 1.2/1000 iken bu oran bronş kanserli erkeklerde 12.1/1000 gibi anlamlı derecede yüksek bildirilmiştir (10). Ayrıca neoplazm cinsi ile büllöz hastalık arasında da anlamlı bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Buna göre özellikle primer akciğer neoplazmlarına kıyasla metastatik akciğer neoplazmlarında büllöz hastalığın daha sık gözleendiği ve bu tip olguların % 50 - 70'inin de kemikten kaynak alan sarkom tipi metastazlar olduğu gösterilmiştir (1, 2). Çok daha az olan primer akciğer neoplazmlarında ise büllöz hastalığın çoğunlukla yassı hücreli (% 50), adeno (% 18.2) ve giant cell (% 11.4) gibi tiplere eşlik ettiği bildirilmiştir (8). Olgumuzda saptadığımız neoplazm ise mide kaynaklı metastatik adenokarsinomdu.

Takashima ve ark. (11), scalp tümörü saptadıkları olgularının düzenli ve sistematik takibinde akciğerde sonradan gözledikleri multipl büllöz oluşumların, akciğer metastazı oluşumunu tesbit ettikten sonra geliştiğini bildirmişlerdir. Buna ek olarak başka bir araştırmada da histopatolojik olarak gerek bül duvarında (8), gerekse büle ulaşan ufak bronşiyolde tümör invazyon bulgularının (4) gösterilmesi büllöz hastalık-neoplazm ilişkisini destekleyen bulgular olarak dikkat çek-

mektedir. Ancak tüm bu delillere rağmen akciğer neoplazmlarında büllöz yapıların hangi mekanizma ile oluştuğu tartımaldır. Çoğu yazar tümörün neden olduğu «check-valve» tipi bir broniyoler obstrüksiyonu sorumlu tutarlarken (3,4,11); bazı yazarlar tümörün ya kendisinin (8) ya da uygulanan radyoterapi gibi ajanların (7) akciğer parankim çatısını bozmasını veya tümörün neden olduğu distal atelektaziye komşu parankimdeki kompensatuvar amfizemin oluşturduğu alveol rüptürünü (6) sorumlu tutmaktadırlar.

ÖZET

Büllöz hastalığa bir akciğer neoplazmının eşlik ettiği olgular az görülür. Bu yazıda belirtili dev bir bl nedeniyle başvuran ve buna soliter metastatik bir neoplazmın (primer gastrik adenokarsinom) eşlik ettiğini saptadığımız bir olgu sunduk.

Anahtar Kelimeler : Dev Bl, Akciğer Neoplazmı

SUMMARY

(A case of pulmonary neoplasm associated with a giant bulla)

Bullous disease associated pulmonary neoplasm ise uncommon. In this article, we presented a giant symptomatic bulla associated with solitar metastatic neoplasm (primary gastric adenocarcinoma).

Key Words : Giant Bulla, Pulmonary Neoplasm.

KAYNAKLAR

1. D'angio, GJ Iannaccone G : Spontaneous pneumothorax as a complication of pulmonary metastases in malignant tumors of childhood. Am. J. Roentgonal Radium Ther Nucl Med 86 : 1092-1102, 1961.
2. Dines DE Cortese DA Brennan MD et al : Malignant pulmonary neoplasms predisposing to spontaneous pnmothorax. Mayo Clin. Proc. 48 : 541-4, 1973.
3. Goldstein MJ Snider GL Liberson M et al : Bronchogenic carcinoma and giant bullous disease. Am. Rev. Respir. Dis. 97 : 1062-70, 1968.

4. Kassner EG Goldman HS Elguezabal A : Cavitating lung nodules and pneumothorax in children with metastatic wilm's tumor. *Am. J. Roentgenol.* 126 : 728-33, 1976.
5. Murphy DMF Fishman AP : Bullous disease of the lung. In *Pulmonary Diseases and disorders.* ed. Fishman, A.P., vol. 2. McGraw-Hill Book Com., 1988, pp. 1219-35.
6. Ojlau P : Spontaneous pneumothorax due to metastatic carcinoma of the rectum. *Thorax* 43 : 496, 1988.
7. Pezner RD Horak DA Sayegh HO et al : Spontaneous pneumothorax in patients irradiated for hodgkin's disease and other malignant lymphomas. *J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 18 : 193-8, 1990.
8. Steinhauslin CA Cuttat JF : Spontaneous pneumothorax a complication of lung cancer? *Chest* 88 : 709-13, 1985.
9. Stoloff IL Kanofsky P Magilner L : The risk of lung cancer in males with bullous disease of the lung. *Arch. Environ. Health*, 22 : 163-7, 1971.
10. Stoloff IL : Bullous disease of the lung detected by mass radiography. *Arch. Environ Health.* 17 : 811-13, 1958.
11. Takashima S Takeuchi N Morimoto S et al : Spontaneous pneumothorax caused by metastatic hemangioendothelioma. Radiographic appearance and pathologic correlation. *Acta Radiologica* 30 : 181-2, 1989.
12. Yeung KY Bonnet JD : Spontaneous pneumothorax with metastatic malignant melanoma. *Chest* 71 : 435-6, 1977.

GEBELİK SIRASINDA GELİŞEN İDİOPATİK TROMBOSİTOPENİK PURPURA (Vaka Takdimi)

İlkan Dünder

Acar Koç

Serdar İşcan

Aysun Kale

Fulya Dökmeci

Gülay Kurtay

Trombositlere karşı otoantikör oluşması ile karakterize olan idiopatik trombositopenik purpura (ITP), gebelikte en sık görülen otoimmün hemolitik hastalıktır. ITP'da otoantikör oluşum mekanizması kesin olarak bilinmemekle beraber, antikör ile kaplı trombositler yaşam sürelerini doldurmadan retiküloendotelial sistem'de yıkılırlar. Bu hastalık çoğunlukla reproduktif çağdaki kadınlarda gözlenir ve gebeliğin, remisyonunda olan bir hastada bile hastalığı aktive ettiği bilinmektedir. Bunun kökeninde yatan nedenin hiperöstrojenemi olduğu düşünülmektedir (10,13,17).

Literatür'de birçok otöründe vurguladığı gibi IgG yapısındaki maternal antikörler plasentadan geçerek, fetus ve yenidoğanda trombositopeni oluşturabilmektedir (2,14). Gebelikte birlikte olan ITP olgularında, maternal morbidite oranları yükselebilmekte ve hatta mortalite dahi gözlenebilmektedir. Fetus ve yenidoğan için, çoğunlukla intrakranial olmak üzere hemoraji riski bulunmaktadır (11).

OLGU SUNUMU

C.S., 19 yaşında ve ilk gebeliği olan hasta 01.11.1994 tarihinde gebelik + trombositopeni ön tanısı ile yatmakta olduğu hastaneden, anabilim dalımıza sevk edilmiştir. Son adet tarihine göre 39 haftalık gebeliği olan hastanın anamnezinde, herhangi bir sistemik hastalık ve ITP'yi düşündürecek bir klinik tablonun varlığının olmadığı gözlenmiştir.

Başvurusunu takiben fetal monitöre bağlanan, doğum eylemi ile uyumlu uterin kontraksiyonları bulunmayan ve nonstress test'i reaktif olan hastanın, yapılan obstetrik ultrasonografisinde biparietal çap, femur uzunluğu ve göğüs çevresi ölçümleri 34 haftalık gebelik ölçümleri ile uyumlu olup, amniotik mayii normalden daha az, amniotik sıvı indeksi ise 2-4 olarak tesbit edildi. Anomali ve intrakranial hemoraji ultrasonografik olarak tesbit edilmedi.

Kan tablosu incelendiğinde; Htc : 31.4, Hbg : 10.1, WBC : 11.4, RBC : 4.04×10^{10} AST : 19, BUN : 6. Cre : 0.6, T. Bil : 0.42, Na : 137, K : 3.5 ve Cl : 110.1 olarak gözlemlendi. Platelet sayısı $33.000/\text{mm}^3$ olup, periferik yaymasında ise nadir tekli trombositler saptandı. Sternumdan yapılan kemik iliği aspirasyon biyopsisi sonucunda megakaryositlerde artış görüldü ve bu bulgu ITP lehine değerlendirildi.

Tüm bu bulgularıyla hastaya, hematolojik kliniği ile konsülte edilerek «gebelik + ITP» tanısı kondu. Takiben, 2 mg/kg/gün kortikosteroid (prednol) tedavisine başlandı. Tedavinin 2. gününde platelet sayısının $44.000/\text{mm}^3$, 3. gününde ise $66.000/\text{mm}^3$ olduğu gözlemlendi. Tedavinin 5. gününde platelet sayısı $91.000/\text{mm}^3$ iken, hastanın doğum eyleminin başladığının farkedilmesi üzerine hasta muayene edildi. Tuşe vajinal'de dilatasyon 4 cm, effesman % 70 ve poche'nin intakt olduğu tesbit edildi. Doğum eylemini durdurmaya yönelik intravenöz ritodrin (prepar) uygulamasına geçildi. ve kontraksiyonlar 85. dakikada durduruldu. 6 saatlik intravenöz uygulamayı takiben oral ritodrin preparatı ile idame sağlandı. Tedavinin 6. gününde maternal platelet sayısı $140.000/\text{mm}^3$ 'e yükselmisti. Kordosentez yapılarak fetal platelet sayısının $313/000\text{mm}^3$ bulunması üzerine tokoliz işlemine son verildi. Tokolizin sonlandırılmasının 4. saatinde doğum eyleminin yeniden başladığı tesbit edildi ve 7. saatte, bir adet apgar skoru 1. dakikada 9, 5, dakikada 10 olan $240\text{gr} \times 46\text{cm}$ erkek bebek vajinal yoldan doğurtuldu. Postpartum yenidoğan platelet sayısı $304.000/\text{mm}^3$ olarak bulundu. Yenidoğan çocuk kliniğinde 4 saat izlendikten sonra ailesine teslim edildi. Postpartum 3. günde platelet sayısı $153.000/\text{mm}^3$ olan ve obstetrik bir problemi bulunmayan hasta, hematoloji kliniğine sevk edilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

Asemptomatik bir gebede, trombositopeninin saptanmasını takiben ileri tetkik imkanları acilen kullanılarak idiopatik trombositopenik purpura tanısı konulabilir. Yapılan prospektif bir çalışmada, o yıl

doğum yapmış 2263 olgunun % 8.3'ünde orta derecede (97.000-150.000/mm³) trombositopeni saptanmış ve trombositopeninin maternal ve yenidoğan üzerinde negatif bir etkisi gözlenmemiştir (1).

Gebelik + ITP olgularında, bizim vakamızda da gözlediğimiz gibi kortikosteroid tedavisi oldukça yüzgüldürücü sonuçlar vermektedir. Bu tedavi rejimi ile platelet sayısının artmasının yanı sıra, kapiller frajilite de azalmaktadır (4).

Diğer taraftan yüksek doz intravenöz gammaglobulin tedavisi de bu hastalarda uygulanabilecek bir diğer tedavi ajanıdır. Platelet sayısını acil olarak yükseltmek gerektiğinde, splenektomize hastalarda oldukça pahalı bir ajan olmasına karşın tercih edilebilir (3,6,7,8,12). 5 gün boyunca 0.4 gr/kg/gün gammaglobulin tedavisi uygulandığında platelet sayısı dramatik olarak yükselir ve en az bir ay süre ile sabit kalır (15).

Platelet sayısını akut olarak yükseltmek gerektiğinde trombosit süspansiyonu kullanılacak olursa, donör plateletlerin antikorlarla kaplanıp hızla dolaşımdan uzaklaştırılmasından dolayı gerekli etkinlik gözlenemeyecektir. Kortikosteroidlerin yeterli iyileşmeyi sağlamadığı olgularda splenektomi de uygulanabilir (3).

Fetal platelet sayısının, maternal platelet sayısına paralel olarak azalması her zaman beklenen bir sonuç değildir (9,10). Bizim vakamızda olduğu gibi, maternal trombositopeniye rağmen, fetal platelet sayısı normal olabilir.

Plasenta yoluyla fetusa geçen immunglobulin G antikorlar, fetal trombositopeniye neden olarak fetal kanama, özellikle intrakranial kanama oluşturabilirler (11). Doğum şekli belirlenirken gerek annenin ve gerekse fetusun içinde bulunduğu şartlar detaylı olarak değerlendirilmelidir. Ciddi trombositopenili bir gebeye sezaryen uygulaması ağır morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilir. Buna karşın travmatik bir vajinal doğum ise yenidoğanda özellikle kanama ile karakterize çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Platelet sayısının 50.000/mm³ ve altında olduğu vakalarda sezaryen, 50.000/mm³'ün üzerinde olduğu vakalarda obstetrik bir kontrendikasyon yoksa vajinal doğum tercih edilmelidir (5,14,16).

ÖZET

Gebelikte trombositopeni üzerinde dikkatle durulması gereken bir bulgudur. Bir kez alınan kan örneği ile yetinilmemeli, trombositopeni olduğuna karar verebilmek için mutlak, birden çok örnekleme yapılmalıdır. Ayırıcı tanı için ileri tetkikler yapılmalı ve kesin tanıya mümkün olan en kısa sürede gidilmelidir. Doğru ve hızlı davranılmadığı takdirde, gerek maternal ve gerekse fetal morbidite ve hatta mortalite söz konusu olabilir. Gebelikte görülen trombositopeniler içerisinde en sık rastlanan idiopatik trombositopenik purpura'dır. Bu makede gerek olgunuz anlatılmış ve gerekse de literatür gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler : İdiopatik Trombositopenik Purpura
Trombositopeni, Gebelik

SUMMARY

(A case Report : Pregnancy + Idiopathic thrombocytopenic purpura

Trombocytopenia in pregnancy is a laboratory finding that must be considered seriously. In order to decide upon thrombocytopenia, serial blood sampling must be performed. Differential diagnosis should be done as soon as possible by using further investigations. Otherwise, serious fetal or maternal morbidity and mortality should be kept in mind. The most common form of thrombocytopenia in pregnancy is idiopathic type. In this report, we described a case of this form, under the view of the literature.

Key Words : Idiopathic Trombocytopenic Purpura,
Trombocytopenia, Pregnancy

KAYNAKLAR

1. Burrows RF Kelton JG : Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. N Engl J Med, 319 (3); 142-5, 1988.
2. Burrows RF Kelton JG : Low fetal risks in pregnancies associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Obstet Gynecol, 163 (4); 1147-50, 1990.
3. Bussel JB Hilgartner MW : Intravenous immunoglobulin therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood and adolescence. Hematol Oncol Clin North Am, 1 (3); 465-82, 1987.

4. Christiaens GC Nieuwenhuis HK von dem Borne AE : Idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy : A randomized trial on the effect of antenatal low corticosteroids on neonatal platelet count. *Br J Obstet Gynecol*, 97 (10); 893-8, 1990.
5. Dan U Barkai G David B : Management of labor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Gynecol Obstet Invest*, 27 (4); 193-6, 1989.
6. Gibson J Laird PP Joshua DE : Very high dose intravenous gammaglobulin in thrombocytopenia of pregnancy. *Aust N Z J Med*, 19 (2); 151-3, 1989.
7. Gounder MP Baker D Saletan S : Intravenous gammaglobulin therapy in the management of a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura and a warm autoimmune erythrocyte panagglutinin during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 67 (5); 741-6, 1986.
8. Klein J Sanyas P Dauplain G : Significance of intravenous immunoglobulins to the neonate born of a mother with idiopathic thrombopenic purpura. *Rev Fr Transfus Immunohematol*, 30 (2); 103-8, 1987.
9. Klein W Hambuchen U Hillemanns HG : Pregnancy and labor in idiopathic thrombocytopenic purpura (Werlhof disease). *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 50 (2); 132-5, 1990.
10. Knitza R Wisser J Mempel M : Idiopathic thrombocytopenic purpura and pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 45 (11), 797-802, 1985.
11. Lauran Y Dreyfus M Fernandez H : Idiopathic autoimmune thrombopenic purpura and pregnancy. *Neuv Rev Fr Hematol*, 29 (6); 401-5, 1987.
12. Morell A Barandun S : Correlation of in vitro antibody synthesis with the outcome of intravenous gammaglobulin treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Clin Immunol*, 6 (1); 50-6, 1986.
13. Neri A Pardo Y : Premature separation of placenta in a patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Feta ITher*, 4 (4); 185-7, 1989.
14. Paniel BJ Truc JB : Autoimmune thrombocytopenia and pregnancy. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 16 (1); 17-26, 1987.
15. Ronconi GF Castaman G Fantuz E : Therapy with high dose intravenous gammaglobulin in the newborn infant with thrombocytopenia from passive immunization. *Pediatr Med Chir*, 7 (4); 567-8, 1985.
16. Sacher RA : ITP in pregnancy and the newborn. *Blut*, 59 (1); 124-7, 1989.
17. Scott JR Rote NS : Antiplatelet antibodies and platelet counts in pregnancies complicated by autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Obstet Gynecol*, 145; 932, 1983.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine University of Ankara

İÇİNDEKİLER

<i>Jürgen Thorwald - Kazım Ergin - Cerrahların Yüzyılı V.</i>	155
<i>Avni Murat Avunduk - Mustafa Cihat Avunduk - Murat İrkeç - Orhan Bulay : Subkonjonktival Quercus Poleni Uygulaması İle Deneysel Anterior Non Gra- nülomatöz Uveit ve Allerjik Konjonktivit Geliştirilmesi ;</i>	181
<i>Orhan Canbolat - Mustafa Kavutcu - Serdar Öztürk - Ekmel Olcay - İsamil Hakkı Gökhun - Cemil Ekinci - İlker Durak ; Kobaylarda Gentamisin'in Ka- raciğer Toksitesinin Araştırılması : E Vitamini'nin Etkisi</i>	191
<i>Nurdan Taçyıldız - Ayhan O. Çavdar : Adezyon Molekülleri ve Metastaz</i>	199
<i>Behice Ögüt - Y. Şükrü Aydoğ - Hamit Ögüt : Kalça Eklemi Osteoartrozunda Protein Elektroforezi</i>	215
<i>Asuman Uysalel - Jülide Halhoğlu - Birsen Saygın : Gıda, Botulismus, Balık ve Kabuklu Deniz Ürünleri Zehirlenmeleri</i>	223
<i>Murat Akal - Nezh Özdemir - İker Ökten - Şinasi Yavuzer : Mediastinal Kit- leler (344 Olguluk Serinin Retrospektif Analizi)</i>	233
<i>Can Koç - M. Umut Akyol - Cafer Özdem : Boyun Kitleleri</i>	243
<i>Mustafa Akpoyraz - İlker Durak : Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri</i>	253
<i>Alpay Sarper - Şevket Kavukçu - Yener Sağlık - Murat Kara : Ender Lokalizas- yonda Bir Soliter Plazmasitom Olgusu</i>	263
<i>Şevket Kavukçu - Olgun Arıbaş - Murat Akal - Vedat İçöz : Dev Büle Eşlik Eden Bir Akciğer Neoplazmi Olgusu</i>	271
<i>İlkan Dünder - Acar Koç - Serdar İşcan - Aysun Kale - Fulya Dökmeci - Gülay Kurtay : Gebelik Sırasında Gelişen İdiopatik Trombositopenik Purpura (Va- ka Takdimi)</i>	277