

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine
University of Ankara



Cilt : 40

Sayı 3

1987

YAYIN KOMİSYONU
BAŞKANI
Prof. Dr. Hayati EKMEK

YAYIN YÖNETMENİ
Prof. Dr. R. Kâzım TÜRKER

ÜYE
Prof. Dr. İsfendiyar CANDAN

ÜYE
Prof. Dr. İ. Hakkı AYHAN

ÜYE
Doç. Dr. Yücel KANPOLAT

ÜYE
Doç. Dr. Nurl KAMEL

ÜYE
Doç. Dr. Abdülkadir DÖKMECİ

ÜYE
Doç. Dr. Fikri İÇLİ

ÜYE
Doç. Dr. Çetin EROL

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI
A.Ü. Tıp Fakültesinin yayın organıdır. 1977 yılından itibaren
yılıda 4 sayı olarak yayınlanacaktır. Beher Sayısı 40.- TL. dir.

TEKNİK YÖNETİCİ : Fahrettin Şenkaragöz

**NOT : YAYIMLANACAK ESERLERİN BİLİM VE DİL BAKIMINDAN SORUMLULUĞU YAZAR-
LARA AİTTİR.**

YAZIŞMA ADRESİ :

A. Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı

Sıhhiye/ANKARA

ANKARA ÜNİVERSİTESİ



Tıp Fakültesi MECMUASI

Cilt : 40

1987

Sayı : 3

İÇİNDEKİLER

ARAŞTIRMALAR

- Aorta abdominalis anevrizmalarında cerrahi tedavi sonuçları (*Osman Akata - Erdal Anadol - Tarık Çağa*) 169
- Letterer-Siwe hastalığının sitolojik özellikleri (*Cemil Ekinci - Nimet Kuyucu - Bülent Mızrak*) 181
- İntrakaviter Thio-Tepa kullanılmasının yüzeysel mesane tümörlerine etkisi (*Sadettin Küpeli - Yaşar Bedük - Sezai Yaman - Y. Ziya Müftüoğlu*) 187
- Kahın barsak kanserlerinin sitolojik özellikleri (*Bülent Mızrak - A. Ulvi Özkan Cemil Ekinci - Ali Raşit*) 193
- İnfektif endokarditlerde cerrahi tedavinin yeri (*Ergun Salman - Ahmet Hatipoğlu - Yurdakul Yurdakul - Yüksel Bozer - İlhan Paşaoğlu - Erkmen Böke*) 203

VAK'A TAKDİMİ :

- Mesanenin yassı hücreli karsinomu (Vaka takdimi ve literatürün gözden geçirilmesi) (*Nural Erdoğan - Bülent Mızrak - Hüseyin Üstün - Salim Güngör*) 213
- Posterior fossa epidural hematmaları (*N. Egemen - H. Uluğ - N. Avman*) 217

DERLEME :

Atrial Natriüretik peptidler (<i>Murat Turgay</i>)	225
Ortaçağ'ın ünlü islam cerrahi Ebul-Kasım ve dünyanın ilk resimli cerrahi kitabı olan El-Tasrif üzerine (<i>İsmail Kayabalı</i>)	245
Oküler malign melanoma (<i>Özden Tulunay - Nimet Kuyucu</i>)	255

ANKARA ÜNİVERSİTESİ



Tıp Fakültesi MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine
University of Ankara

Volüme : 40

1987

Number : 3

CONTENTS

RESEARCH WORKS :

- Results of surgical treatment in aortic abdominal aneurysm (*Osman Akata - Erdal Anadol - Tarık Çağa*) 169
- The cytologic features of Letterer-Siwe's disease (*Cemil Ekinci - Nimet Kuyucu - Bülent Mızrak*) 181
- The effect of intravesical thio-tepa in the treatment of superficial bladder tumors (*Sadettin Küpeli - Yaşar Bedük - Sezai Yaman - Y. Ziya Müttüoğlu*) 187
- The cytologic features of colon carcinomas (*Bülent Mızrak - A. Ulvi Özkan - Cemil Ekinci - Ali Raşit*) 193
- Importance of surgical treatment in infective endocarditis (*Ergun Salman - Ahmet Hatipoğlu - Yurdakul Yurdakul - Yüksel Bozer - İlhan Paşaoğlu - Erkm en Böke*) 203

CASE REPORT :

- Squamous cell carcinoma of the bladder A case report and literature review (*Nural Erdoğan - Bülent Mızrak - Hüseyin Üstün - Salim Güngör*) 213
- Epidural hematoma of posterior fossa (*N. Egemen - H. Uluğ - N. Avman*) 217

REVIEWS :

Atrial natriuretic peptides (<i>Murat Turgay</i>)	225
Ebul-Kasim le célèbre chirurgien de l'âge moyen et El-Tasrifle premier manuse- rif chirurgical illustré du monde (<i>Ismail Kayabak</i>)	245

AORTA ABDOMİNALİS ANEVRİZMALARINDA CERRAHİ TEDAVİ SONUÇLARI

Osman Akata*

Erdal Anadol**

Tarık Çağa***

Aorta abdominalis anevrizmalarına sanıldığından daha sık rastlanılmaktadır. Vasküler ağaçta, anevrizmaların en sık görüldüğü yerlerden, abdominal aorta önde gelmektedir (7,9,11). Yine bu bölge anevrizmaları kendi haline bırakılırsa, 5 yıl içinde % 80 gibi yüksek oranda rüptüre uğrayarak, öldürücü sonuçlara gitmektedir (12,13).

Anevrizma etyolojisinde, % 90 atherosklosisi belirtmek gerekir (11,13). Bunun dışında, mikotik enfeksiyonlar, vasküler kontüzyonlara sebep olan travmalar, Behçet hastalığı ve damarı tutan diğer hastalıkları sayabiliriz. Olgularımız içinde, sifilize bağlı aorta abdominalis anevrizması tespit edemedik.

Anevrizmalar şekil olarak, füziform, silindirik, sakküler veya düzensiz bir görünümde olabilirler (Resim 1,2,3).

Anevrizma kelimesi, Grek dilinde genişleme anlamına gelen «aneurysma» dan gelmektedir. Yakın zamana kadar anevrizma tedavisi için, öncelikle ligatüre etmek gibi, çok değişik yöntemler denenmiştir. Fakat ilk başarılı bir aorta abdominalis anevrizması rezeksiyonu ve yerine ölüden alınan homogreft uygulaması 1951 yılında Fransız cerrah C. Dubost tarafından gerçekleştirilmiştir (1,5,9). Fakat daha sonra uygulamaya konan homogreftlerin kısa sürede deforme olup, delindiklerinden, uygulamadan kaldırılmışlardır.

1952 yılında, Voorhees, Jaretzki ve Blakemore, sentetik greft ile ilk başarılı arteriel rekonstrüksiyonu uyguladılar.

1953 yılında, DeBakey ve ark.'ları, ilk defa fusiform torasik aort anevrizmalı bir olguya, rezeksiyon ve greft uygulayarak, başarılı bir

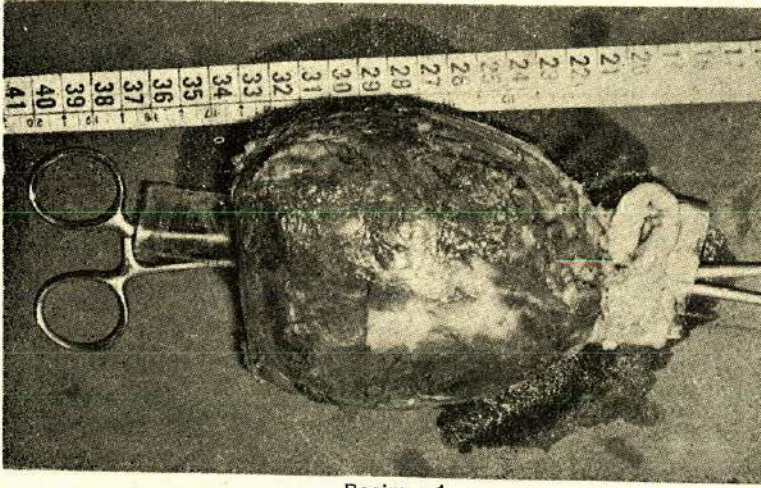
* Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü

** Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti

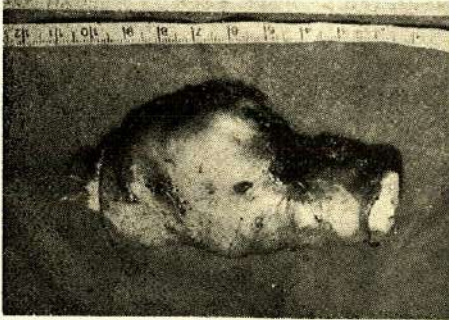
*** Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı Uzman Araş. Görev.

tedavi yaptılar. Daha sonraki yıllarda, DeBakey, Cooley, Szilagyi, Schumaker, Julian ve diğer pekçok vasküler cerrah, aorta abdominalis anevrizması ile ilgili başarılı çalışmalar yaptılar.

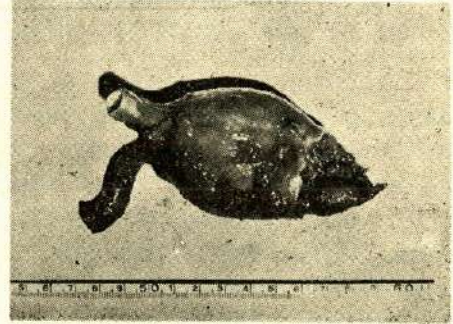
Bizde de ilk aorta abdominalis anevrizması rezeksiyon ve sentetik greft uygulaması 1960 yılında kliniğimizde, tarafımdan başarı ile gerçekleştirilmiş ve o zamandan beri uygulanmaktadır (1,2,3,4,5).



Resim - 1



Resim - 2



Resim - 3

Vasküler sentetik greftlerin cerrahi uygulama alanına girişi, aorta vasküler cerrahide devrim yapmıştır. Vasküler sentetik greftlerin en başarılı uygulama yeri, aorta abdominalis anevrizmalarıdır.

SENTETİK VASKÜLER GREFTLER :

Sentetik vasküler greftler, ekseriya dacron iplerden örme veya dokuma tekniği ile yapılmış, kumaştan borulardır. İdeal bir vasküler

greft, istenilen uzunluk ve genişlikte olmalı, uzun ömürlü olmalı, toksik ve allerjik yan etkileri olmamalıdır. Ayrıca, elastiki olmalı, kolay dikilmeli, fleksiyon bölgesinde katlanma yapmamalı, iç yüzeyi yumuşak olmalı, kanın şekilli elemanları üzerinde travmatik olmamalı, enfeksiyonlara dirençli ve non-trombojenik olmalıdır (2,8,13). Günümüzde ideale yakın özellikte sentetik vasküler greftler yapılmaktadır. Bütün, sentetik vasküler greftler, yabancı cisimdir ve genel bir reaksiyon olarak organizma, bunun etrafında fibrin depolayarak bu yabancı cismi izole etmeye çalışır.

Nylon, ivalon ve orlon, anastomoz sonrası, gerilme kuvvetini önemli ölçüde kaybettiği halde, dacron ve teflon, gerilme kuvvetini uzun yıllar korurlar. Dacron ve teflon, multiflament tipte dokunmuş greftlerdir (14,15).

SENTETİK VASKÜLER GRETLERDE İYİLEŞME :

Greftin konulmasından hemen sonra, kan akımı ile temas eden iç yüzeyde, fibrin tabakası oluşur. Bu tabaka, genellikle 1 mm. veya daha az kalınlıktadır (8,9,10). Uzun vadede, organize olarak lümen içine doğru gelişimini sürdürmediği için, bilhassa yüksek debili akımı olan geniş kalibreli arterlerde, greftin tromboz ile tam obstrüksiyonuna neden olmaz. Ancak bazen, özellikle çapı 5 mm. den az olan protezlerde fibrin tabaka kalınlığını arttırarak oklüzyona neden olabilir. (2,11,12,14,15). İyileşmede sonraki aşama, fibrin dokunun enkapsülasyonu ve iç tabakadaki fibrinin organizasyonudur. Bu organizasyonu sağlayan fibroblastlar, ya kesilmiş arter ucundan, yada dolaşımdaki multipotansiyel hücrelerin, fibroblastlara diferansiyasyonundan kaynaklanırlar. Ayrıca, greftin etrafındaki dokularda bulunan fibroblastlarda, greftin aralarından içeri girebilir. Organizasyon sırasında, fibroblastlar lümene doğru büyüme gösterirken, endothelial hücelede greft aralıklarından ilerlerler. Ancak bu şekilde ilerlemenin, protezin uzun ekseninde 4 cm. den fazla olmadığı, çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (2,3,12,14,15).

Organizasyon, birkaç gün içinde başlar ve ortalama 4-8 haftada tamamlanır. İç tabakanın beslenmesini sağlamak için, greft aralıklarından kapillerizasyon gelişimi saptanmıştır. Kollagen matürasyonu veya travma kan akımını bozarak, dejenerasyon ve nekroza yol açabilir. Eğer, greftin dokuması çok sıkı olursa organizasyon gecikir.

Ayrıca, endothelizasyon stabilize olamaz ve böylece distal embolizasyon ve oklüzyon gelişebilir. Öte yandan, porozite aşırı derecede olursa iyileşme hızı yavaşlamakta, ayrıca erken ve geç kanama, anastomozda anevrizmal genişleme gibi kötü sonuçlar olabilmektedir. Greft aralıklarından içe doğru giden fibröz doku iç ve dış kapsülün yapışıklığını sağlar. Dış kapsülün yapışmasında bir zayıflık olması, seroma gelişimine yol açar ve iç tabakada dejenerasyon olur (14,15).

MATERYAL - METOD

Bu çalışmada, Ankara Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalında, 1960-1987 yılları arasında, elektif olarak tedavi edilen 51 aorta abdominalis anevrizmalı olgunun, retro-prospektif bir analizi sunulacaktır.

Olgularımızın yaş dağılımı, tablo-1'de sunulmuştur.

Tablo 1 :

yaş grupları	olgu sayısı	%
21 - 30	2	3,9
31 - 40	5	9,8
41 - 50	7	13,8
51 - 60	14	27,4
61 - 70	14	27,4
71 - 80	14	13,8
81 - 90	2	3,9
Toplam	51	100

En genç olgumuz 29, en yaşlı olgumuz ise 88 yaşında idi. Olgularımızın % 27,4'ü 51-60 yaş grubunda, % 68,6'sı ise 41-70 yaş grubunda bulunmaktadır. Olgularımızın 45 tanesi erkek, 6 tanesi kadın olup, erkek/kadın oranı, 7,5/1'dir.

Elektif cerrahi girişim uygulanan olgularımızın yakınmaları şöyledir :

Tablo 2 :

yakınma tipi	olgu sayısı	%
karında ele gelen kitle	40	80
karında sırta, bele yayılan ağrı	32	68
dispepsi	14	30
halsizlik	8	17
baş dönmesi	4	8

Görüldüğü gibi en sık rastlanan bulgular, karında ele gelen kitle (% 80) ve karında sırta, bele yayılan ağrıdır. (% 68)

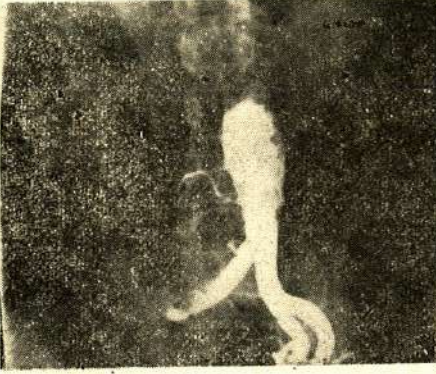
Olgularımızda, yakınmaların başlamasından, kliniğimize başvuru-rana kadar geçen süre, % 52 olguda 3 ay-1 yıl arasında değişmektedir.

82 yaşındaki bir erkek olgumuz, ileri derecedeki KOAH ve ASKH sorunları nedeni ile ameliyat edilmemiş, 79 yaşındaki erkek olgumuz Pre-operatif yaygın MI ile, 63 ve 58 yaşlarındaki iki olgumuzda, laparatomide peritonitis carcinomatoza saptanması nedeni ile anevrizmaya müdahale edilmemiştir. Bu 6 olgu seriden çıkartılmıştır. Olgularımızda tanıya gidişte kullanılan yöntemler şöyledir.

Tablo 3 :

Yöntem	Olgu Sayısı	%
Yalnız anjiyografi	25	55
Yalnız ultrasonografi	7	17
Anjiyografi + ultrasonografi	9	22
Anjio. + radyonüklit anjio.	1	2
Klinik	3	6
Toplam	45	100

Görüldüğü gibi, % 79 oranında kombine olarak veya tek başına anjiyografiden faydalanılmıştır. Non-invaziv bir teknik olması, güvenilirliğindeki artış sonucu ultrasonografi, tanıda önemli bir yer almaktadır. Resim - 4'de olgularımızdan birinin anjiyografisi görülmektedir.



Resim - 4



Resim - 5

6 olgumuz dışında, diğer olgularımızda, uzun yıllardır süregelen sigara içme alışkanlığı saptanmıştır.

Olgularımızda saptanan yandaş hastalıklar ise şöyledir.

Tablo 4 :

yandaş hastalık yok	olgu sayısı	%
hipertansiyon + ASKH	32	70
hipert.ASKH + KOAH	2	5
geçirilmiş MI	5	10
yok	6	15

Olgularımızın tümünde, planlanan ameliyat gününden 3 gün önce başlayan, mekanik ve antibiotik ile kolon hazırlığı yapılmıştır.

Tüm olgularda, xypheid-pubis arası median kesi kullanılmıştır.

Per-operatuvar olarak saptanan anevrizma çapları şöyledir :

Tablo 5 :

anevrizma çap	olgu sayısı	%
7 cm.	3	6,6
8 cm.	6	13,3
10 cm.	16	35,5
12 cm.	8	18
15 cm.	9	20
17 cm.	3	6,6

Uyguladığımız ameliyat teknikleri şöyledir :

25	olguda	aorta-fem. comm. lere Y-greft proximal uç-uca, distal uç-yan
7	olguda	Aorta-iliak comm. lere Y-greft proximal uç-uca, distal uç-yan
5	olguda	aorta-iliak comm.lere Y-greft proximal uç-uca, distal uç-yan
4	olguda	aorta-iliak externalara Y-greft proximal uç-uca, distal uç-yan
1	olguda	aorta-solda iliak comm. proximal uç-uca, distal uç-yan
3	olguda	anevrizma rezeksiyonu + tüp greft proximal uç-uca, distal uç-yan

3 olgumuzda PTFE gore-tex greft, diğerlerinde dacron tüp ve Y-greftler kullanılmıştır. Proximal anastomozlar için 3/0, distal anastomozlar için 4/0 veya 5/0 prolene tercih edilmektedir.

Post-operatif dönemde toplam 15 olgumuzda komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar tablo-6'da sunulmuştur.

Resim - 5,6,7,8,9'da olgularımızdan bazılarının per-operatuar fotoğrafları görülmektedir.

Tablo 6 :

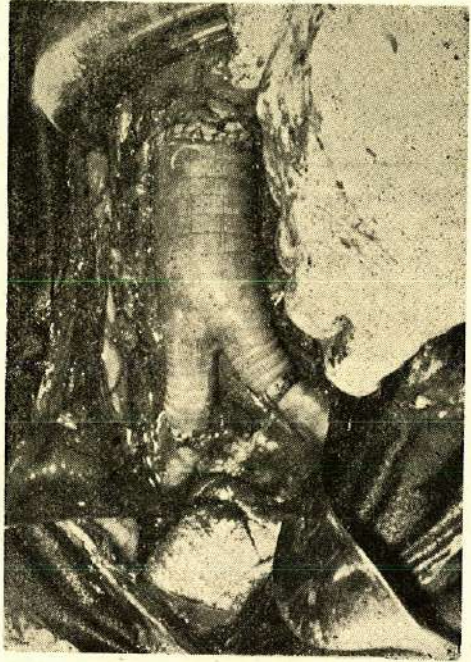
Komplikasyon türü	olgu sayısı	%
kesi süpürasyonu :		
— fem. kesi	7	47
— abdo. kesi	1	6
lenf fistülü	1	6
tromboflebit	1	6
heparine bağlı kanama	2	14
akut tübüler nekroz	3	21
Toplam	15	100

Erken post-operatif dönemde 6 olgumuz kaybedilmiştir. Mortalite nedenleri şöyledir :

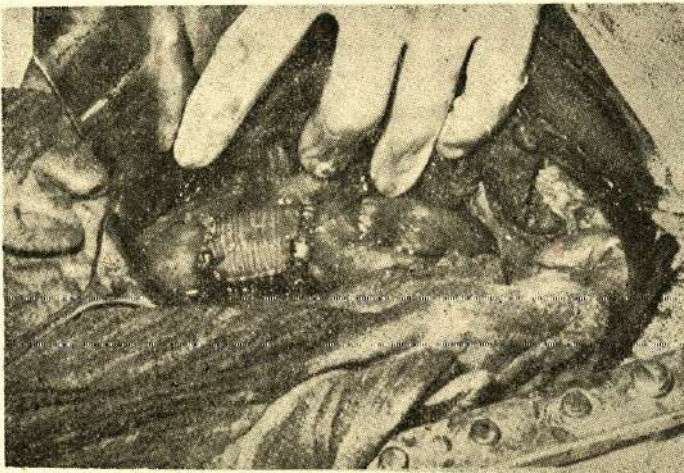
Elektif ameliyat yapılan 45 olgumuzdan 6 tanesi erken post-operatif dönemde kaybedilmiştir. Bu durumda erken post-operatif mortalitemiz % 13,3'dür.



Resim - 6



Resim - 7



Resim - 8

Tablo 7 :

akut tübüler nekroz	2. gün	1
akut tübüler nekroz	3. gün	1
irreversibl şok	6 .saat	1
yaygın MI	1. gün	1
yaygın MI	2. gün	1
solunum yetmezliği	1. gün	1
Toplam		6

UZAK POST-OPERATİF SONUÇLAR :

Kontrole gelen hastalarımızdan, öncelikle detaylı bir anamnez alınarak, yakınmaları saptanmış, fizik muayene ile periferik atımlar incelenmiş, Doppler ile kontrol edilmiş sonra ultrasonografi ile greft incelenmiştir.

Yakınmaları ile kurulan ilişki sonucu, 9 olgumuzun ameliyatı takip eden 1-4 yıl içinde exitus oldukları öğrenilmiştir.

Bunların % 50-60 oranında, atheroskleroz ve komplikasyonları sonucu exitus oldukları anlaşılmıştır. 6 olgumuz ile hiçbir bağlantı kurulamamıştır. 4 olgumuz, ameliyatı takip eden 2. ve 3. yıllarda gelmiş oldukları kontrollerde, yürümekle gelen ağrıdan yakınmışlar ancak anjio çekilmek için alınan randevulara ve sonraki kontrollere gelmemişlerdir. 16 olgumuzun takip sonuçları şöyledir.

Tablo 8 :

Olgu Sayısı	Post-op. Yıl	Doppler	Ultrason
7	1.	açık	greft açık
4	2.	açık	greft açık
1	3.	açık	greft açık
2	4.	açık	greft açık.
1	5.	açık	greft açık
1	14.	açık	greft açık

14. yıl sonunda grefti açık olan ve halen hiçbir yakınması olmayan olgumuz, greft konulmasının 8. yılında POF nedeni ile ameliyat edilmiş, bu sırada laparotomi yapılarak greftin fonksiyonel olduğu saptanmıştır. 5 yıl önce greft konulmuş 1 olguda, 4 yıl önce greft konulmuş 1 olguda, 3 yıl önce greft konulmuş 2 olguda olmak üzere toplam 4 olgumuzda yürümekle gelen ağrı, ayaklarda üşüme şeklinde yakınmalar saptanmıştır. Femoral nabızlar alındığı halde, distal nabızlar palpe edilememiştir. Bu 4 olgumuzda da greftler fonksiyoner olarak kabul edilmiştir. Böylece toplam 20 olgumuzda, takip edilen 1-14 yıllık süreler içerisinde greftler fonksiyoner durumda olarak saptanmıştır.

SONUÇLAR

Aorta abdominalis anevrizmaları, toplumda sanılandan çok daha fazla bir sıklıkta bulunmaktadır.

Ölümcül komplikasyonları ile cerrahi bir hastalıktır.

Çapı 4 cm.'nin altında olan küçük çaplı anevrizmalar, 6 ay aralıklarla CAT ile izlenip, çapında büyüme olması veya semptomatik hale geçmesi halinde mutlaka elektif olarak ameliyat edilmelidir.

Daha büyük çaplı anevrizmalar mutlaka ameliyat edilmelidir. Çünkü rüptür halinde acil girişimin mortalitesi % 40-65 gibi yüksek olduğu halde, elektif girişimlerde % 4-10 gibi düşük değerlerdedir. Elektif cerrahi girişim optimal şartlarda yapılmalıdır.

Gerekirse, koroner anjio çekilerek koroner iskemiye öncelikle çare bulunmalıdır. Çünkü, post-operatif en önemli ölüm sebebi MI'dır. Pre-operatif, per-operatuar ve post-operatif hasta takibi, mutlaka Swan-Ganz, arteriel monitoring ve kardiak monitoring ile yapılmalıdır. Orta-hat median kesi tercih edilir.

Woven, dacron ve PTFE gore-tex greftler ideale yakın materyellerdir. Sütür materyeli olarak prolen kullanılır.

Greftlerin açık kalma oranı % 90'nın üstündedir.

ÖZET

Aorta abdominalis anevrizmalarına sanıldığından daha sık rastlanılmaktadır. Etyolojisinde, günümüzde % 90 atherosclerosis sorumludur. Ölümcül komplikasyonları nedeni ile cerrahi bir hastalıktır. Ankara Üniv. Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalında, 1960-1987 yılları arasında 51 hasta elektif olarak tedavi edilmiştir. 15 olgumuzda post-operatif komplikasyon gelişmiş, 6 olgumuzda kaybedilmiştir. Post-operatif erken mortalitemiz % 13,3'dür. 1-14 yıllık sürelerle takip edebildiğimiz 20 olgumuzda greftler fonksiyoner olarak bulunmuştur.

SUMMARY

Results of surgical treatment in aortic abdominal aneurysm

The incidence of the aortic abdominal aneurysms are more common than expected. 90 per cent of abdominal aortic aneurysms are due to atherosclerosis. Because of its mortal outcome surgery should not be delayed. The University of Ankara, School of Medicine, Department of General Surgery, 51 patients under elective conditions, operated between 1960-1987. Post-operative complications occurred in 15 patients and 6 patients died. Early post-operative mortality is % 13.3. The grafts were functioning in 20 cases which were followed 1-14 years.

LİTERATÜR

1. Akata, O. Bir aorta abdominalis anevrizması vak'ası. A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, Vol : 15, sayı : 4, 501-504, 1962.
2. Akata, O. Aorta abdominalis anevrizmalarında plastik greft transplantasyonları. Türk Cerrahi Mecmuası, Vol : 14, Sayı : 2 41-44, 1963.
3. Akata, O. Köpeklerde plastik arteriel greft transplantasyonları A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, Vol : 16, Sayı : 2, 126-132, 1963.
4. Akata, O. Çevre arter yaralarının tedavisinde infeksiyonun etkisi A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, Cilt : 1, Sayı : 4, 186-193, 1966.
5. Akata, O., Ertunç, T., Kuterdem, E., Çam, R. Aorta abdominalis anevrizmalarında rezeksiyon ve dacron greft. A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt : 27, Sayı : 3, 926-934, 1975.

6. Bauer, G.M., Poster, J.M., Eidemiler, L.R., Roch, J., and Keller, F. The role of arteriography in abdominal aortic aneurysms. *Am. J. Surg.* 135 : 184-189, 1978.
7. Bergan, J.J., Yao, J.S.T. Modern management of abdominal aortic aneurysms. *Surg. Clin. North. Am.* 54 : 175-193, 1974.
8. Blunt, T.J. Synthetic vascular graft infections. *Surgery*, 93 : 46-73, 1983.
9. Drager, S., Riles, T., and Imperato, A. Management of acute aortic occlusion. *Am. J. Surg.* 138 : 293-295, 1979.
10. Hollier, L.H., Plate, G., O'Brien, P.C., Kazmier, F.J., et al. Late survival after abdominal aortic aneurysms repair : Influence of coronary after disease. *J Vasc. Surg.* 1 : 290-299, 1984.
11. Johnson, G. Jr., Mc. Devith, N.B., Procter, H.J., Mandel, S.R., Peacock, J.B. Emergent or elective operation for symptomatic abdominal aortic aneurysm. *Arch. Surg.* 115 : 51-53, 1980.
12. Markin, G.S. Some factors influencing hospital mortality in ruptured abdominal aortic aneurysm. *J. Cardiovasc. Surg.* 24 : 646-648, 1983.
13. Pegararo, M., et al. Aneurysms of the abdominal aorta and iliac arteries experience in 216 cases, *Minerva Chir.* 15 : 33-38, 1983.
14. Wesolowski, S.A., Dennis, C. *Fundamentals of vascular grafting.* McGraw-Hill Book Company, 1963.
15. Wesolowski, S.A. *Evaluation of tissue and prosthetic vascular grafts.* Charles C. Thomas, Publisher, 1962.

LETTERER-SİWE HASTALIĞININ SİTOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Cemil Ekinci*

Nimet Kuyucu**

Bülent Mızrak***

Letterer-Siwe hastalığı (LSH), histositozis X grubu içinde yer alan, malign biolojik davranışa sahip, nonneoplastik ender bir hastalıktır. Bu hastalık lenforetiküler sistemin «Langerhans hücresi» olarak da isimlendirilen spesifik bir hücrenin aşırı proliferasyonu ile karakterlidir. Genellikle yaşamın ilk üç yılında, özellikle bir yaşın altındaki çocuklarda görülür. Deri, kemik, organ ve lenf bezi tutulumu mevcuttur (3,4).

Klinik ve radyolojik olarak, benign ve malign bazı lezyonlarla karışabilir (7,8,9,10). Erken dönemde tanınmasının hastalık seyrindeki rolü ve seri biopsilerde bile morfolojik olarak bazı lezyonlara yakın benzerlik taşıması nedeniyle; kesin tanınabilmesi için, hücre strüktürlerinin tüm ayrıntısı ile görülebildiği ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) özellikle bazı merkezlerde yaygın biçimde kullanılmaktadır (1,7,8,9).

Bu makalede İİAB ile LSH tanısı konan 3 vaka nedeniyle lezyonun sitolojik özellikleri anlatıldı ve literatür gözden geçirildi.

MATERYAL VE METOD

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi çocuk hastahkları hematoloji-onkoloji kliniğinde boyun lenf bezinden biyopsi ve imprint yapılan bir vaka ile boyun ve koltukaltı lenf bezlerinden İİAB ile tanı konulan üç vaka bulunmaktadır. Vakalar sırasıyla 3 yaşında ve 5 aylık kız, diğeri ise 20 aylık erkek çocuktur. İİAB ile tanı konulan iki vakada daha sonra doku örnekleri de incelendi. İmprint materyali ve İİAB'

* AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

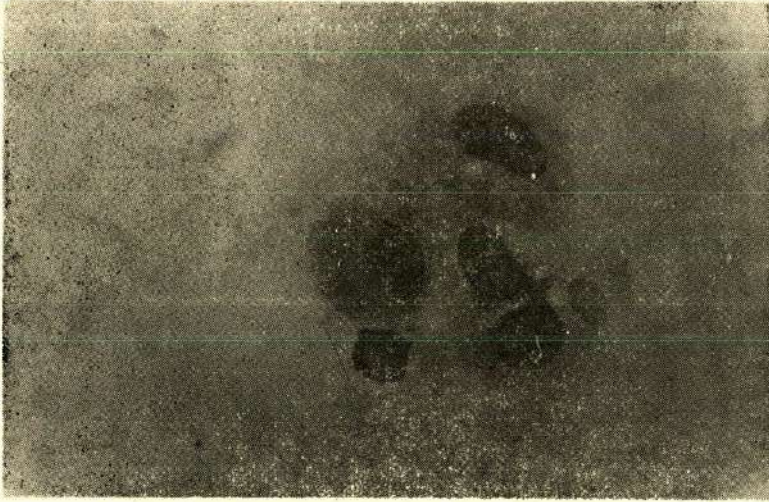
** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

*** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

den hazırlanan yaymalar havada kurutulup May-Grünwald-Giemsa boyası ile boyandı. Vakaların doku örnekleri rutin takipten sonra parafin bloklar hazırlanıp hematoksilen-eozin ile boyandı.

SONUÇLAR

Sitolojik inceleme için hazırlanan preparatlar oldukça sellüler bir görünüme sahipti. Her üç vakada da sitolojik tabloya monosit özelliğinde, ancak monositten daha büyük, geniş sitoplazmalı hücreler hakimdi (Resim I). Sitoplazma açık bazofil ve homojen karakterde olup sitoplazmik sınırlar belirgindi. Bazı genç hücrelerin sitoplazma-



Resim 1 : Geniş sitoplazmalı ve eksantrik nukleuslu hücre hümeleri (400 X)

larında turuncu-kırmızı renkli granüller dikkati çekmekteydi. Nukleuslar genellikle reniform yapıda, bir kısmı ise serebriform görünümdeydi (Resim II). Nukleuslar genellikle granüler kromatine sahip olup bazı hücrelerde küçük, belirgin nukleol görüldü. Arada çift nukleuslu hücreler izlenmekteydi. Az sayıda mitoz mevcuttu. Bu genç histiosit-monosit özelliğindeki hücreler yanısıra, her vakada farklı miktarda bulunan bazofil ve eozinofil lökositler ile plazma hücreleri görülmekteydi. Ayrıca büyük oranda, rezidüel lenfoid dokuya ait lenfositler de mevcuttu.

Bu hücre özellikleri ile verilen tanımlar doku kesitlerinden hazırlanan histolojik preparatlar ile de doğrulandı.



Resim 2 : Reniform nukleuslu, geniş sitoplazmalı bir hücre (630 X)

TARTIŞMA

LSH ilk olarak 1933'te Siwe tarafından tanımlanmış, histiositozis X grubu hastalıklar içinde yer alan, kemik, lenf bezleri, karaciğer ve dalakta lipid damlacıkları içermeyen retikuloendotelial hücrelerin diffüz proliferasyonu ile karakterli nonfamilial bir hastalıktır (2,10). Nonneoplastik karakterde, doku ve organlarda aşırı proliferasyon ve invazyon gösteren, kemik iliğinin mezanşimal hücreleri olduğu kabul edilen bu hücreleri aynı zamanda Langerhans hücresi olarak da adlandırılmaktadır (1,3,10). Hastalar genellikle üç yaşın altındaki çocuklardır (3,4,10). Bizim vakalarımız da üç yaşın altındaydı.

Klinik ve radyolojik olarak LSH bazı hastalıklarla karışabileceği gibi, morfolojik olarak da yakın benzerlikler gösterebilir (7,8,9,10). Kesin tanı için lezyonun morfolojik olarak tanınması gerekir. Ancak bu, bazen seri biyopsilerde bile mümkün olmayabilir (8,9). Yapılan çalışmalar, hücre strüktürünün açıkça görülebildiği İİAB ile hazırlanan yaymalarla LSH'nin küçük hücreli malign tümörler, malign histiositozis, spondilitis ve tüberkülozdan kolayca ayrılabilmesini ortaya koymuştur (5,6,7,8,9). Ayrıca aspirasyon tekniği basit, hızlı ve ucuz oluşu nedeniyle açık biyopsiye oranla avantajlıdır. Son zamanlarda Langerhans hücrelerinin immünohistokimyasal yöntemlerle saptanmasıyla sitolojik olarak histiositozis X tanısı konabildiğini gösteren çalışmalar da yapılmıştır (1,10).

LSH'da İAİB ile hazırlanan yaymalar oldukça sellülerdir. Bol, açık bazofil sitoplazmalı, girintili, polilobüle nukleusa sahip hücreler tabloya hakimdir (9). Sitoplazmik vakuolizasyon ve fagositik aktivitenin çok nadir olduğu belirtilmektedir (3,9,10). Bizim vakalarımızda da fagositik aktivite ya da sitoplazmik vakuol mevcut değildi. Bazı hücrelerin sitoplazması granüler olabilir, arada iki veya daha çok nukleuslu hücreler bulunabilir. Multinükleer hücrelerin Langerhans hücrelerinin birleşmesi ile meydana geldiği düşünülmektedir (3,8). Vakalarımızda ender olarak böyle iki nukleuslu hücreler bulunmaktaydı, gene literatür verilerine uygun olarak seyrek mitotik figür tesbit edilmekteydi.

Çift nukleuslu ve multinükleer hücreler gözdardı edildiğinde sitolojik yapı oldukça monotondur. Hücreler bir miktar büyüklük farkı gösterebilir. Nukleus kromatini normal monositlere oranla bir miktar fazladır, ancak herhangi bir atipi söz konusu değildir (3,10). Bizim vakalarımızda da hücreler oldukça monoton yapıda olup hafif granüler, bol, ancak normal görünümde kromatine sahipti.

Bu hücreler arasında vakadan vakaya değişen miktarda eozinofil ve nötrofil lökositler, lenfosit, plazma hücreleri ve fibroblastların bulunabileceği belirtilmektedir (3,9,10). Vakalarımızda hakim hücreler yanısıra eozinofil, bazofil ve nötrofil lökositler, plazma hücreleri ve lenfositler mevcuttu.

Bazı yazarlara göre reaktif ve neoplastik histiositik değişiklikler arasındaki ilişki hala tam aydınlanmış değildir (10). Vakaların birikim ve analizi ile birçok tanı metodu yanısıra sitolojik araştırmalar da bu karanlık noktaya ışık tutacaktır.

ÖZET

Letterer-Siwe hastalığı olan üç vakadan elde edilen ince iğne aspirasyon biyopsi ve imprint preparatları incelendi. İki hasta kız, bir tanesi erkek olup hepsi üç yaşının altında bulunmaktadır. Yaymalar da esas olarak monositoid özelliğe sahip hücrelerin sitolojik tabloya egemen olduğu gözlenmiştir. Vakaların doku kesitlerinde de sitolojik tanıyla uyumlu görünüm saptanmıştır. Böylece bu hastalığın tanısında sitolojik incelemenin yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The cytologic features of Letterer-Siwe's disease

The authors examined fine-needle aspiration biopsy and imprint preparations taken from three cases having Letterer-Siwe's disease. Two out of three cases were female, one being male. All of the cases were under three years' old. It was observed that cells having monocytoïd features predominated the cytologic picture. It was also demonstrated that the histological slides were in accordance with the cytological preparations. Therefore the authors conclude that cytological examination is useful in diagnosing that disease.

LİTERATÜR

1. Chollet S, Soler P, Dournova P et al. : Diagnosis of pulmonary histiocytosis X by immunodetection of Langerhans cells in bronchoalveolar fluid : *Am J Clin Pathol*, 115 : 225-232, 1984.
2. Franzen S, Stenkvist B : Cytologic diagnosis of eosinophilic granulomareticulo-endotheliosis : *Acta Path Microbiol Scandinav*, 72 : 385-390, 1968.
3. Lanzkowsky P : Letterer Siwe's disease, In *pediatric oncology*, pp 125-127, Mc Graw-Hill Book Company, New York, 1983.
4. Mathe G, Rappaport H et al : Histological and cytological typing of neoplastic diseases of haematopoietic and lymphoid tissues, *International histological classification of tumours No : 14*, World Health Organization, Geneva, 1976.
5. Ottolenghi CE : Diagnosis of orthopaedic lesions by aspiration biopsy, *J Bone and Joint Surg*, 37 : 443-464, 1955.
6. Schajowicz F, Derqui JC : Puncture biopsy in lesions of the locomotor system, *Cancer*, 21 : 531-548, 1968.
7. Thommesen P, Bartholdy N et al. : Histiocytosis X. Histiocytosis X simulating tuberculosis, *Acta Radiol Oncol*, 22 : 295-297, 1983.

8. Thommesen P, Bartholdy N et al. : Histiocytosis X. Fine needle aspiration biopsy for differentiation between histiocytosis X and spondylitis. *Acta Radiol Oncol*, 22 : 349-351, 1983.
9. Thommesen P, Frederiksen P et al. : Needle aspiration biopsy in the diagnosis of lytic bone lesions in histiocytosis X, Ewing's sarcoma and neuroblastoma, *Acta Radiol Oncol*, 17 : 145-149, 1978.
10. Watanabe S, Nakajima T et al. : Malignant histiocytosis and Letterer-Siwe disease, *Cancer*, 51 : 1412-1424, 1983.

İNTRAKAVİTER THİO-TEPA KULLANILMASININ YÜZEYEL MESANE TÜMÖRLERİNE ETKİSİ

Sadettin Küpeli*

Yaşar Bedük**

Sezai Yaman*

Y. Ziya Müftüoğlu**

Topikal intravezikal tedavinin, süperfisiyal ve infiltrate olmayan mesane tümörlerinde TUR sonrası, rekürrensi önlemede oldukça yararlı olduğu ispatlanmıştır. Bir çok kemoterapötik ajan arasında thio-tepa en sık kullanılan ve en azından diğerleri kadar yararlı olan bir kemoterapötiktir (3,8,10). 1983-1987 yılları arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı ve SSK Ulus Hastanesi Üroloji servislerinde birlikte yapılan bu çalışmada thiotepa'nın T1 ve Ta evresindeki 29 hasta da tümör üzerine olan sitotoksik etkisi, 10 kontrol olarak seçilen hasta ile mukayeseli olarak tümörden serbest devre yönünden incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya alınan 45 hasta ile kontrol grubu olarak seçilen 10 hastanın tümünde klinik ve histolojik olarak belirlenmiş T1 veya Ta tümörü vardı.

Çalışma grubuna dahil olan 45 hastanın 16'sı düzenli kontrollere gelmedi. 24 aylık kontrolleri yapılan diğer 29 hastanın 22'si erkek 17'si kadın olup; en genci 41 en yaşlısı 69 yaşındaydı. Ortalama yaş bu grupta 55.2 olarak bulundu. Kontrol grubu hastaların ise 7'si erkek, 3'ü kadındı. Yaşları 49-70 arasında değişirken ortalama yaş 61.4 idi (Tablo I). Hastaların histopatolojik değerlendirmesi sonucu birinci gruptaki 29 hastanın 20'sinde grade I, 9'unda grade II tümör olduğu, bu oranın 2. grupta sırasıyla 8 ve 2 olduğu belirlendi (Tablo II).

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

** A.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Uzmanı

Tablo I : Hastaların Yaş ve Cinsine Göre Dağılımı.

Tedavi Grubu	Hasta Sayısı	Ortalama Yaş	Cins	
			Erkek	Kadın
TUR+ Thio-tepa	29	55.2	22	7
TUR	10	61.4	7	3

Tablo II : Hastaların Histopatolojik Dağılımları.

Tedavi Grubu	Hasta Sayısı	Grade	
		Grade I	Grade II
TUR+ Thio-tepa	29	20	9
TUR	10	8	2
Toplam	39	28	11

Birinci gruptaki hastalara cerrahi tedaviye ilaveten, ameliyattan bir ay sonra intrakaviter thiotepa bir ay süre ile uygulandı. Bu amaçla, 45 g thiotepa 60 ml serum fizyolojik ile sulandırıldı ve haftada iki gün mesaneye instile edilip ilaç 2 saat mesane içinde tutuldu. 6 ay sonra intrakaviter thiotepa uygulaması aynı şekilde tekrarlandı. İkinci gruptaki hastalara ise sadece TUR uygulandı ve takibe alındı. Çalışmaya alınan hastalarımıza ayrıca radyoterapi ve kemoterapi uygulanmadı.

Tüm hastalara 3, 6, 9, 12, 15, 18. ve 24. aylarda, ayrıca hematüri olduğu takdirde sistoskopi yapıldı. Tüm hastaların radyolojik tetkikleri 12. ve 24. aylarda tekrarlandı.

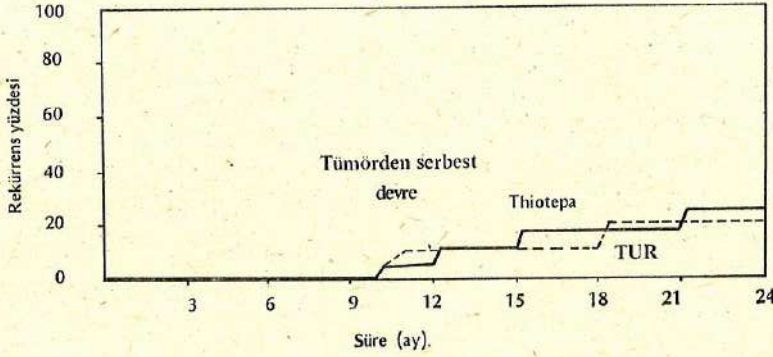
Hastaların grade'lere ve tedavi şekillerine göre nüks oranlarında ki önem kontrolü, Fisher'in kesin Ki-kare yöntemi ile yapıldı.

BUGULAR

Birinci grupta 2 yıllık kontrollere düzenli gelen 29 hastanın 7'sinde (% 24.14) nüks görülmüştür. Yani ilk iki yıl boyunca 22 hastada tümörsüz devre 24'er ay olurken, bir hastada 10, iki hastada 12, iki hastada 15, iki hastada ise 21. ayda nükse raslanmıştır. Bu hastalarda tümörden serbest devre ortalama 21.8 aydır. Kontrol grubundaki 10

hastanın birinde 11 ve birinde ise 18. aylarda nüks görülmüştür. Bu grupta tümörden serbest devre ortalama 22,1 aydır (Tablo III ve Şekil I).

Her iki grupta rekürrensi hastaların toplam 5'i grade I, 4'ü ise grade II grubunda bulunmaktaydı. Yani Grade'lere göre rekürrens



Şekil 1 :

Tablo III : 2 Yıl Sonundaki Nüks Durumları (P>0.05)

Tedavi Grubu	Nüks eden		Nüks etmeyen		Tümörden serbest devre (ay)
		%		%	
TUR+	7	24.14	22	75.86	21.8
Thio-tepa TUR	2	20.00	8	80.00	22.1
Toplam	9		30		

Tablo IV : Rekürrensinin Grade'e Göre Dağılımı.

Tedavi Grubu	Grade I		Grade II	
	Nüks eden	Nüks etmeyen	Nüks eden	Nüks etmeyen
TUR+	4	16	3	6
Thio-tepa TUR	1	7	1	1

yüzdesi, grade I de 17.85, grade II'de 36.36 idi (Tablo IV). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Birinci gruptaki 7 rekürens vakasının sadece birinde T2 evresinde nüks saptanırken, ikinci gruptaki nükslerin ikisinde de T2 evresinde nüks oluşmuştur.

TARTIŞMA

Intravezikal thiotepa'nın yüzeysel mesane transisyonel hücreli kanserlerinde kullanılması uzun yıllara dayanır (3). Bir çok aynı amaçla kullanılan ilaç gibi bununda profilaktik değeri kanıtlanmıştır (6). Her ne kadar ilacın mesane duvarından absorpsiyonu söz konusu ise de; bu miktar minimal olduğu için önemli bir sistemik etki yapmaz ve genellikle tedaviyi sonlandırmaya neden teşkil etmez (3).

Thio-tepa mesane tümörlerinde, ethylenamine açığa çıkararak proliferan hücreler üzerinde sitotoksik etki yapan polifonksiyonel alkalileştirici bir ajandır (2,4,7,10). İlacın tümörden serbest devrenin uzamasında oldukça faydalı olduğuna dair yayınlar mevcutsa da (5) bizim çalışmamız tümörden serbest devrenin uzamasına bir etkisinin olmadığı yönünde sonuçlanmıştır. Bu devre kontrol grubunda biraz daha uzun olup arada istatistiksel bir önem farkı yoktur. Benzeri yöntemlerin kullanıldığı iki ayrı çalışma da bu sonucu doğrulamaktadır (1,9). Ancak çalışmamızda her iki grupta da nüksten serbest devrenin uzun olduğu dikkati çekmiştir. Bu da yeterli düzeyde yapılan bir transüretal cerrahinin bu konuda önemli bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır. Rekürens oranları hastaların histopatolojik durumlarına göre değerlendirildiğinde grade II'deki nükslerin daha fazla olduğu ortaya çıkmaktadır.

Thiotepa'nın tümörden serbest devre üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmekte ise de, nükslerin düşük evrelerde olması dikkat çekicidir. Bu durum, nükslerin T2 evresinde olduğu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli bir farkı ortaya koymaktadır. Ancak gerek bu konuda, gerekse nüks sürelerinin değerlendirilmesinde daha geniş papülasyonlu araştırmaların gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışma, yüzeysel mesane tümörlerinde TUR (Transüretral re-seksiyon) sonrası Thio-tepa, kullanılmasının tümörsüz devreyi uzatmadaki rolünü tartışmak üzere yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 39 hastanın 29'una TUR sonrası Thio-tepa uygulanmış, 10 hastaya ise sadece TUR yapılmıştır. 24 aylık takip sonucu birinci grupta 7, ikinci grupta 2 rekürens görülmüştür. Birinci grupta tümörsüz devre 21.8 ay iken ikinci grupta bu oran 22.1 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre thiotepa'nın tümörden serbest devre üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmekte ise de, bu gruptaki nükslerin düşük evrede olması dikkat çekicidir.

ABSTRACT

The effect of intravesical thio-tepa in the treatment of superficial bladder tumors

In this prospective, randomized study, the value of thio-tepa treatment as an adjuvant to transurethral resection (TUR) on the bladder tumours were discussed. Thirty-nine patients with superficial transitional cell carcinoma of the bladder were randomised into two groups. 29 patients were treated by TUR + intravesical thiotepa and the other 10 patients were given only TUR. At the end of 24-month follow-up, 7 recurrences in the first group and 2 in the second group were encountered. Recurrence free periods were 21.8 and 21.1 months respectively. Although, intracavitary thiotepa treatment as an adjuvant to TUR in superficial bladder tumours has not been found to be effective in controlling recurrences; the recurrences, being in lower stages in this group, is the marked advantage of this therapy which should be taken into account.

KAYNAKLAR

1. Akdaş, A., Kırkalı, 2. Şangör, F., İlker, Y., Taşar, Ç. : The value of thiotepa in the treatment of superficial bladder tumors. The Turkish Journal of Pediatrics, 26 : 1-4, 1984.
2. Byar, D. and Blackard, C. : Comparison of placebo, pyridoxine and topical thio-tepa in preventing recurrence of stage I bladder cancer. Urology, 10 : 558, 1977.

3. Horn, Yu, Edidelman, A., Walach, N. : Treatment of Superficial bladder tumors in an controlled trial with thio-tepa versus adriamycin Journal of Surgical Oncology 27 : 67-69, 1984.
4. Mayo, M.E. : Single dose intravesical thio-tepa as an adjuant to cystodiatermy in the treatment of transintional cell bladder carcinoma. British Journal of Urol. Vol. 48, No. 1,55, 1976.
5. Netto, N.R., and Lemos, G.C. : A comparison of treatment methods for the prophylaxis of recurrent superficial bladder tumors. The Journal of Urol. 129, 33-34, 1983.
6. Pavone, M.M., Ingorogiola, G.B. : Local shemotherapyin bladder cancer treatment. Oncology 37 : 71-76, 1980.
7. Riddle, P.R. : The management of superficial bladder tumors with epodyl. British Journal of Urol. 45 : 1,9 : 48, 1973.
8. Solovay, M.S. : Intravesical and systemic chemoterapy in the management of superfical bladder cancer, Urol. Clin. N. Amer., 11 : 623, 1984.
9. Şafak M., Göğüş, O., Sevük, M. : Yüzeysel Mesane tümörlerinde lokal thiotepa uygulaması, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2 : 1. 81-83, 1984.
10. Zinoke, H., Benson, R.C., Hilton, J.F., Taylor, W.F. Intravesical thiotepa and mitomycin-C treatment immediately after transurethral resection and later for superficial (Stages Ta and Tis) bladder cancer. The Journal of urology, Vol : 134, P : 1110-1114, 1985.

KALIN BARSAK KANSERLERİNİN SİTOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Bülent Mızrak*

A. Ulvi Özkan**

Cemil Ekinci***

Ali Raşit****

Gelişmiş batı ülkelerinde baştagelen ölüm nedenlerinden birisi olan kolon karsinomlarının tanısında sitolojik incelemenin nisbeten eski bir geçmişe sahip olduğu bilinmektedir. Papanicolau, yayımladığı atlasında kolonun malign ve benign lezyonlarının sitolojik özelliklerini ayrıntılı bir şekilde tanımlamıştır (5). Ancak mevcut literatür gözden geçirildiği zaman, yapılan incelemelerin esas olarak kolon lavajından hazırlanan yayma preparatlara dayandığı görülmektedir (1,2,3,6,8). Kolon lavajının uygulanması hasta ve tıbbi personel için zahmetli bir işlem olduğundan bu teknik çok yaygın bir kullanım alanı bulamamıştır. Fakat son yıllarda fiberoptik fleksibl endoskopların kullanılması ve uygun materyalin elde edilmesindeki ilerlemeler nedeniyle sitolojik inceleme yeniden önem kazanmıştır.

Kolonun sitolojik incelenmesinde lavaj sıvısı sedimentinden hazırlanan yaymalar yanısıra fiberoptik biyopsi sırasında fırçalama tekniğiyle yapılan yaymalar, biyopsi materyalinden imprint yöntemi ile elde edilen yaymalar ile rektumun alt kısımlarında bulunan lezyonlarda özel bir eldiven yardımıyla elde edilen yaymalar kullanılabilir (4).

Bu araştırmada nisan 1986 - Eylül 1987 tarihleri arasında anabilim dalımıza gelen kalın barsak biyopsileri ve bunlardan hazırlanan inprint preparatlarının özellikleri karşılaştırmalı bir şekilde ortaya konulmuştur.

* AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Profesörü

*** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

* Bu Araştırma Türk Kanser Araştırma ve Savaş Vakfı'nca desteklenmiştir.

**** AÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

MATERYAL ve METOD

17 aylık bir süre içinde AÜTF Patoloji anabilim dalında incelenmiş olan 49 adet kolon biyopsi materyali ile fakültemizde yaygın bir uygulama haline gelen imprint preparatları çalışmaya esas alınmıştır. Biyopsi materyallerinin hepsi rutin olarak uygulanan hematoksilen-eozin tekniğiyle boyanmış, bazı vakalarda da PAS boyası da uygulanmıştır. İmprint hazırlanırken taze doku parçası temiz ve kuru bir lama sürmeden dokundurulmuş, daha sonra lam havada kurutulup May-Grünwald-Giemsma boyasıyla boyanmıştır.

SONUÇLAR

Toplam 49 vakanın 23'üne adenokarsinom tanısı verilmiştir. Geri kalan 26 vakanın birine tubulovillöz adenom, 2'sine soliter ülser, 2'sine kolitis ülseroza tanısı konulmuş, diğer 21 vakada ise nonspesifik iltihabi olay saptanmıştır. Nihai tanıların sitolojik tanımlarla karşılaştırılmasında şu sonuç ortaya çıkmıştır : Sitolojik olarak benign denilen tüm vakalar benign çıkmış ve böylece % 100 doğruluk oranı elde edilmiştir; ancak benign vakalardan sadece ülseratif kolitlerde subtiplendirme yapılabilmesi söz konusu olmuştur. Sonuçta subtiplendirmede fazla başarılı olunamamıştır (% 4). Sitolojik olarak Class III denilen vaka displazik alanlar gösteren tubulovillöz adenom tanısını almıştır. Class V, adenokarsinom olarak sitolojik tanı alan vakaların hepsinin nihai tanısı da adenokarsinom çıkmıştır; bu şekilde malign vakaların hepsinde doğruluk ve subtiplendirme oranları % 100 olmaktadır.

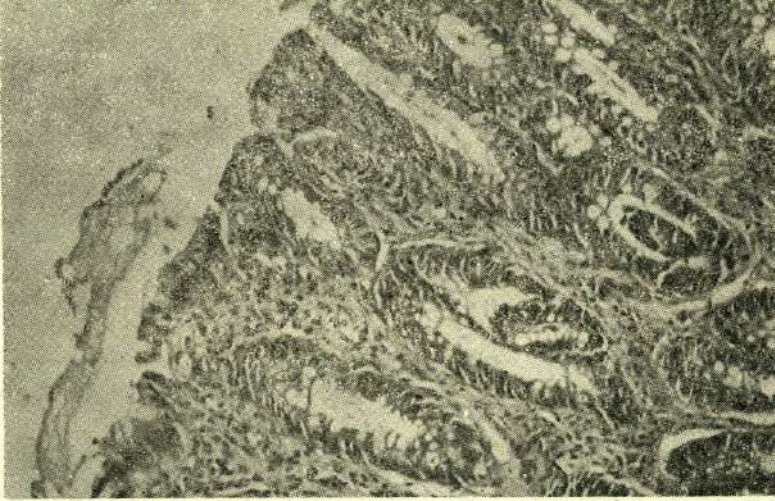
Tubulovillöz adenom 60 yaşında bir kadın hastada izlenmiş, soliter ülser ise 16 ve 48 yaşlarında bir kadın ve bir erkek hastada görülmüştür. Kolitis ülseroza 36 ve 82 yaşlarında bir kadın ve bir erkekte gözlenmiştir. Adenokarsinom vakalarının 15'i erkek, 8'i kadın olup yaşları 32 ile 90 arasında değişmektedir. Nonspesifik iltihabi olayların 14'ü erkek, 7'si kadın hastada izlenmiş ve yaşlarının 19 ila 76 arasında değiştiği görülmüştür.

Lezyonların Sitolojik Özellikleri

Kalın barsak tek sıralı yüksek silindirik bir epitelle örtülü olup arada dağımik goblet hücreleri bulunmaktadır; yüksek silindirik epitel çizgili, kütiküler bir kenar gösterir. Bu basit epitel örtüsü nedeniyle kolonun sitolojik tablosu oldukça üniformdur. Normal mukoza epiteli büyük, yuvarlak-oval nukleuslu, büyük, şişkin silindirik hücrelerden ibaret olup yaymalarda tek hücre tabakalık kümeler şeklinde izlene-

bilir, bunlarda fırça kenar bulunabilir. Goblet hücreleri zor görülür, zira bunlar yayma hazırlanırken kolayca parçalanır. Sağlıklı normal bir kolon mukozasında az miktarda hücre görülebilir.

Soliter rektum ülserinde histolojik olarak en belirleyici özellik lamina propriada yüzey dik olarak uzanan ve bezleri sıkıştıran bağ dokusu gelişiminin varlığıdır (Resim 1). Yanısıra dağınık iltihabi hü-



Resim 1. Soliter rektal ülserde, lamina propriada yüzeye dik olarak izlenen bağ dokusu gelişimi saptanmaktadır (Hematoksilen-eozin, 100x)

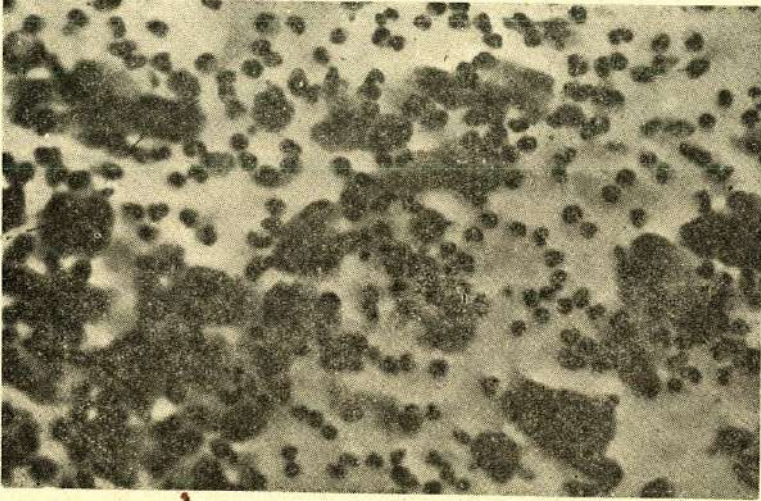
re infiltrasyonu ile bez sayısında kısmi bir azalma saptanabilir. Sitolojik olarak bu vakalarda epitel hücrelerinin az bulunmalarına karşın zeminde asellüler ve metakromazik boyanan bir aramada içinde serpinti halinde iltihap hücreleri görülebilir (Resim 2).

Ülseratif kolitide ciddi mukozal iltihap hücreleri hakimdir (Resim 3). Nötrofil lökosit kitleleri yanısıra bazen bol eozinofil lökosit kitleleri bulunur, bunların mevcudiyetiyle hastalığın aktif fazda olduğu anlaşılır. Hastalık kronikleşirken plazma hücreleri gözlenir, ayrıca nükleer artıklar içeren makrofajlar ile köpüksü sitoplazmalı hücreler bulunur. Ayrıca izlenen epitel hücreleri arasında daha büyük nükleuslu ve nükleolleri belirgin olabilen hücreler dikkati çekmiştir (Resim 4).

Nonspesifik kolitislere birçok hücre izlenir, yüzey epiteli büyük kitleler oluşturur. Nükleusları birkaç tabaka halinde dizilenmiş hücre kümeleri epitel proliferasyonunun göstergesi kabul edilebilir (Resim 5). Bu görünüme ek olarak daha az diferansiye hücreleri temsil



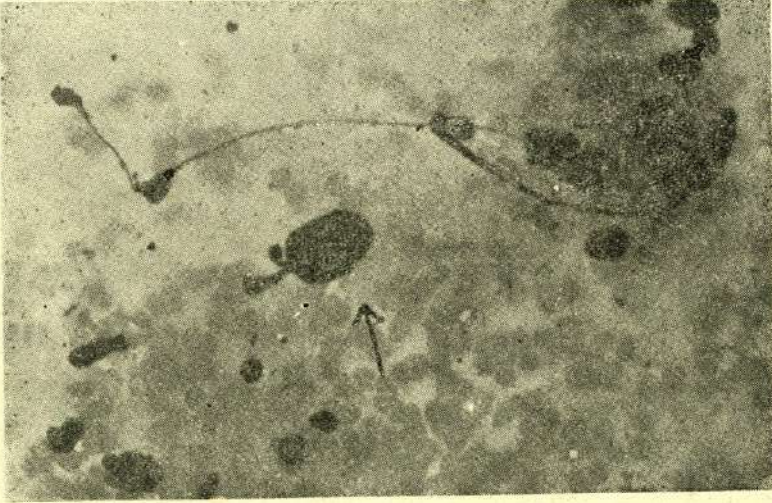
Resim 2. Soliter rektal ülserde metakromazik aramada içinde dağınık olarak iltihap hücreleri izleniyor (May-Grünwald-Giemsa, 100x)



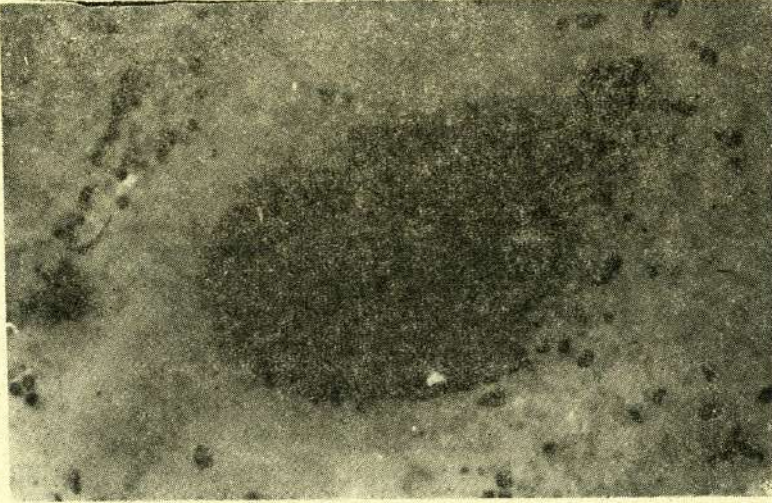
Resim 3. Ülseratif kolitte bol miktarda polimorf nüveli lökositler ve histiositler sitolojik tabloya egemen durumda (May-Grünwald-Giemsa, 100 100x)

ettiği düşünülen kübik hücreler ile ince filamentöz sitoplazmik yapılar gözlenir. Basit kataral kolit vakalarında iltihap hücrelerinin sayısı, epitel hücrelerinden azdır.

Kalın barsak poliplerinin belirgin bir sitolojik tablosu bulunmamaktadır, ancak iyi korunmuş, bol miktarda kolumnar hücre küme-



Resim 4. Ülseratif kolitte aktif hücre (okla işaretli). Nükleus büyük ve hiperkromatik olarak izleniyor (May-grünwald-Giemsa, 250x)



Resim 5. Nonspesifik kolitte çok tabakalı büyük bir küme halinde izlenen epitel hücre grubu görülmektedir (May-Grünwald-Giemsa, 100x)

lerinin belirgin iltihap eşliğinde olmaksızın izlenmeleri polip şüphesini uyandırmalıdır. Bizim tubulovillöz adenom (polip) vakamızda histolojik görünümle uyumlu olarak (Resim 6) bol hücre yanısıra bazı çıplak nükleuslar ile nisbeten küçük kümeler halinde, yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu displastik hücreler bulunmaktadır (Resim 7).



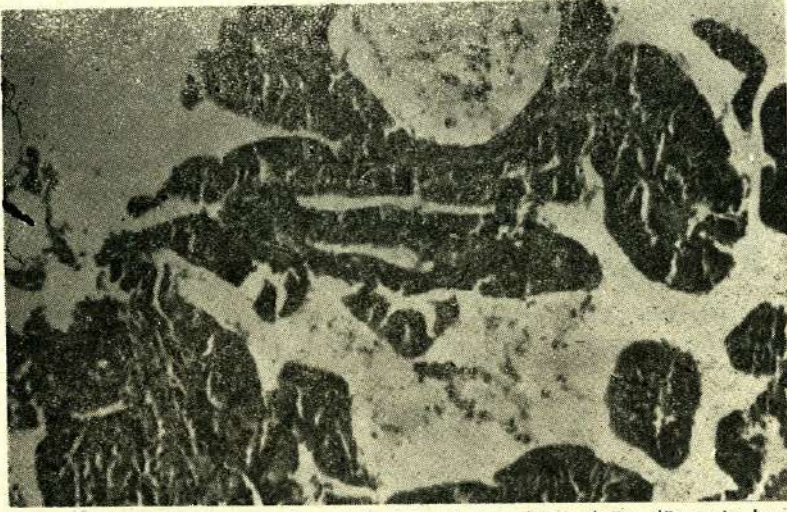
Resim 6. Tubulovillöz adenomda bir tarapta normal kolon mukozasına benzeyen geniş ve şeffaf sitoplazmalı hücreler ile fokal olarak daha dar sitoplazmalı, hiperkromatik nukleuslu hücrelerin oluşturduğu displazik epitelin farklılığı dikkati çekmektedir (Hematoksilen-Eozin, 100x)

Kolon adenokarsinomlarının sitolojik özelliklerine gelince tanının oldukça kolay konulabileceği söylenebilir. Çünkü normal mukoza ve iltihaptaki nisbeten üniform görünüme zıt bir görünüm vardır. Malign hücreler kural olarak daha büyüktür ve malignitenin karaktere-



Resim 7. Tubulovillöz adenomda büyük, çıplak, displastik hücrelerin bulunduğu görülmektedir (May-Grünwald-Giemsa, 630x)

ristik değişikliklerini gösterirler (Resim 8). Düzensiz, kalabalık kümeler halinde izlenen tümör hücrelerinde polarite kaybı vardır, sitoplazma genellikle çabuk parçalanır, hücreler arası sınırlar belirsizdir (Resim 9). Kolon adenokarsinomlarının en karakteristik özelliği nukleusların uzamasıdır (Resim 10).



Resim 8. Kolon adenokarsinomunda atipik hücrelerin oluşturduğu düzensiz bez yapıları izlenmektedir (Hematoksilen-Eozin, 100x)



Resim 9. Kolon adenokarsinomunda sitoplazma sınırları seçilemeyen atipik hücrelerin oluşturduğu düzensiz kümeler izlenmektedir (May-Grünwald-Giemsa, 400x)



Resim 10. Kolon adenokarsinomunda karakteristik olduğu kabul edilen uzamış nukleuslara sahip kanser hücre kümeleri (May-Grünwald-Giemsma, 400)

TARTIŞMA

Endüstrileşmiş batı toplumlarında başta gelen ölüm sebeplerinden birisi olan kolon karsinomunda genel tarama yöntemleri olarak dijital rektal muayene, gaitada okkült kan aranması ve rijid proktosigmoidoskopi kullanılır. Spesifik olan doğrulayıcı tanısal işlemler ise baryum lavmanı ile radyolojik inceleme, fiberoptik kolonoskopi, polipektomi, biyopsi ve sitolojik incelemedir. Radikal cerrahi işlemlere başlanmadan önce lezyonun morfolojik olarak doğrulanması zorunludur.

Sitolojik incelemede kolon lavman yıkantısıyla elde edilecek yaymaların hem zor hazırlanmaları, hem de sonuca götüreceği spesifikiteye sahip olmamaları öteden beri bilinmektedir (2,3,8). Ancak anüse yakın lezyonlarda basit dijital incelemeyle elde edilecek yaymaların, daha yukarda yerleşmiş lezyonlarda fiberoptik aletlerle alınacak biyopsilerden yapılan imprintler yanısıra fırçalama tekniğiyle hazırlanacak yaymaların büyük oranda tanısal doğruluğa sahip oldukları görülmektedir (1,4,7,8).

Kolonun malignite dışı lezyonlarında sitolojik inceleme bazen kesin tanıya götürücü olabilmektedir (2,3,4,5). Nonspesifik koliti, ülseratif kolitten ayırmada ilkinde iltihap hücrelerinin daha az sayıda olmaları ve ikincide görülebilen aktif hücrelerin bulunmaması yardımcı olabilir. Burada vurgulanması gereken bir nokta ülseratif kolitte

görülebilir (ve bizim vakalarımızda da saptadığımız) karsinomla ayırımı gerektiren bazı hücresel elemanlardır (2,3,6) : İki çeşit hücre tanımlanmıştır; «bland» ve aktif hücreler. İlk hücreler normalden büyük olup soluk, büyük, şeffaf nukleusları vardır ve herhangi bir tanısal güçlük arzmezler. Aktif hücreler ise gene normalden büyük olup nukleuslarında büyük ve düzensiz nukleoller bulunabilir; eğer bunların hücre boyutlarında da değişiklikler varsa malign hücrelerden ayırımı güç olabilir. Aynı tanısal ikilem doku kesitlerinde de söz konusu olabilir. Bir hataya düşmemek için bütün preparatların gözden geçirilerek genel yapının içinde değerlendirmesi, bir kaç hücrenin öneminin abartılmaması gerekir. Bu arada hatırlanması gereken nokta ülseratif kolitte malign transformasyonun meydana gelmiş olma ihtimalidir. Gene benzer şekilde ve bizim tubulovillöz adenom vakamızda da görüldüğü gibi displazik ve karsinomatöz alanlar yüzeyel olarak kolon adenomlarında ortaya çıkabilir. Bilindiği gibi eğer gelişim muskularis mukozayı geçmezse radikal cerrahi girişim yapılmaz; bunun ise tek başına sitolojik inceleme ile değerlendirilmesi mümkün olmadığından histolojik inceleme zorunlu olmaktadır.

Ayrıca ülseratif kolitte epitelyal kökenli mültinükleer dev hücrelerinin bulunabileceği rapor edilmiştir (2). Ancak biz vakalarımızda bu görünümü saptamadık. Muhtemelen dev hücreleri rejeneratif olaylarda ortaya çıkmaktadır. Gene benign bir lezyon olan soliter rektum ülserini sitolojik olarak kesinkes belirleyici özellikler bulunmasına karşın zeminde izlenen asellüler ve metakromazik aramaddede ayırıcı tanıda bu antitenin de akla getirilmesini gerektirmektedir. Bu aramaddenin bağ dokusu elemanlarının dejenerasyonu sonucu ortaya çıkmış olması muhtemeldir.

Kolon lezyonlarında bilhassa malign değişikliklerin çok daha kolay bir şekilde sitolojik olarak tanınabilmesi, sitolojik preparatların hücre detayını net olarak vermesi ile fırçalama tekniği uygulandığında çok daha geniş alanlardan hücre örneklerinin elde edilebilmesi gibi özellikler sitolojik incelemenin daha yaygın bir şekilde kullanılmasını gerektirecek özelliklerdir.

ÖZET

Batı ülkelerinde baştagelen ölüm nedenlerinden birisi olan kolon karsinomunun erken tanısını koymak için yardımcı olabilecek yöntemlerden birisi fiberoptik aletlerle alınacak biyopsilerden yapılacak imprint preparatlarıdır. Sitolojik olarak karsinomlar çok kolaylıkla

tannabilmekte olup fırçalama tekniği ile birleştirildiğinde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu araştırmada A. Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalına 17 aylık bir sürede gelen 49 kalın barsak biyopsisi ile bunlardan hazırlanan imprint preparatlarının özellikleri incelenmiştir. 23 vakada malign tanısı verilmiş, kalanlarında ise ülseratif kolit, soliter rektum ülseri, tubulovillöz adenom ve nonspesifik kolit tanıları konulmuştur.

SUMMARY

The cytologic features of colon carcinomas

Carcinoma of the colon is one of the major causes of death in western countries. The imprint materials which were prepared from biopsy materials obtained using the flexible fiberoptic colonoscopes have been utilized to diagnose early the colorectal carcinoma. Carcinomas are easily identified in cytologic preparations, and if this method is combined with the brushing technique, better results are obtained. In this research the microscopic features of 49 colon biopsies and their imprint preparations, which were observed during a 17 months duration, are evaluated. 23 cases are diagnosed as malignant; the rest of the cases are colitis ulcerosa, solitary rectal ulcer, tubulovillous adenoma and nonspecific colitis.

LİTERATÜR

1. R.B. Fath, S.J. Winawer : Early diagnosis of colorectal cancer, *Ann Rev Med*, 34 : 501-517, 1983.
2. N. Henni ng, S. Witte : Die gastroenterologische Cytomorphologie und ihre diagnostische Bedeutung, S : 12-14, In *Atlas der gastroenterologischen Cytodiagnostik*, Georg Thieme Verlag, 1957.
3. L.G. Koss : Diagnostic cytology and its histopathologic bases, S : 858-863, Third edition, JB Lippincott, 1979.
4. J.J. Linehan, D.H. Melcher, C.J. Strachan : Rapid outpatient detection of rectal cancer by gloved digital scrape cytology, *Acta Cytol*, 27 : 146-151, 1983.
5. G. Papanicolau : *Atlas of exfoliative cytology*, s : 50-51, Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 1954.
6. H.F. Raskin, S. Pleticka : The cytologic diagnosis of cancer of the colon, *Acta Cytol*, 8 : 131-140, 1964.
7. A.J. Webb : Cytologic diagnosis of anorectal and rectosigmoid lesions by a simple smear technique, *Acta Cytol*, 23 : 524, 1979.
8. S.J. Winawer, S.D. Leidner, S.I. Hajdu, P. Sherlock : Colonoscopic biopsy and cytology in the diagnosis of colon cancer, *Cancer*, 42 : 2849-2853, 1978.

İNFEKTİF ENDOKARDİTLERDE CERRAHİ TEDAVİNİN YERİ

Ergun Salman*

Ahmet Hatipoğlu**

Yurdakul Yurdakul***

Yüksel Bozer****

İlhan Paşaoğlu**

Erkmen Böke***

İnfektif endokarditler endokardın mikroorganizmalar tarafından invazyonu ile oluşurlar.

Antibiyotiklerin bulunmasından önceki devrede endokardit mortalitesi % 100 idi. Penisilin bulunması ile infektif endokarditlerde asgari mortalite % 60 a, 1960 lı yıllarda diğer antibiyotiklerin tedaviye girmesi ile de % 50 civarına düşürülebilmektedir (1). Yine 1960 lı yıllarda kalp cerrahisindeki gelişmeler birçok intrakardiyak lezyonun tedavisinde çığır açmış ve infektif endokarditlerde cerrahi tedavi düşüncesi ortaya çıkarmıştır.

İlk kez 1965 yılında Wallace ve arkadaşları infektif endokarditli bir hastada valv replasmanı yaparak cerrahi tedavide ilk adımı atmışlardır (2). Buna rağmen 1970 li yılların sonlarına kadar infektif endokarditlerin tedavisinde medikal tedavi ön planda yer almış ancak sınırlı sayıda hastaya çok geç devrelerde ve yüksek risk ile cerrahi tedavi uygulanabilmektedir. Bu yıllardaki tedavi prensiplerine göre ameliyata verilecek hastalara başta infeksiyon ve kalp yetmezliğini kontrol altına almak amacı ile birbuçuk-iki aylık medikal tedavi uygulanmıştır. Sonuçta birçok hasta bu süre içinde başta ağır kalp yetmezliği, emboli ve sepsis olmak üzere çeşitli komplikasyonlarla kaybedilmiştir.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** Aynı Anabilim Dalı Doçenti

*** Aynı Anabilim Dalı Profesörü

**** Aynı Fakülte Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Profesörü ve Başkanı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalında yapılmıştır.

Geçirilen bu tecrübeler infektif endoarditlerin modern tedavisinde cerrahi ve medikal tedavinin birlikte düşünülmesi gerçeğin ortaya koymuştur. Son yıllarda Croft (3), Griffin (4) ve Richardson (5) bu konuda geniş araştırmalar yapmışlardır.

Bu çalışmada cerrahi ve medikal olara tedavi edilen infektif endokarditli hastalar incelenerek yeni gelişmelerin ışığı altında ideal tedavi şeklinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

1970 ile 1986 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi, İç Hastalıkları ve Pediatri bölümlerinde infektif endokardit tanısı ile medikal veya cerrahi tedavi gören 66 hasta incelendi.

Hastalar native valv endokarditli ve prostetik valv endokarditli oluşlarına göre iki gruba ayrıldı. Her gruptaki medikal ve cerrahi tedavi sonuçları değerlendirilerek kendi aralarında ve literatür bilgileri ile karşılaştırıldı.

Hastaların 47 si native 19 u prostetik valv endokarditi olgularıydı. Native valv endokarditi grubundaki hastaların 35 i (% 74) erkek 12 si (% 26) kadın olup en küçüğü beş en büyüğü 65 yaşında idi (Ortalama yaş 27). Prostetik valv endokarditi grubundaki hastaların ise 11 i (% 58) erkek 8 i (% 42) kadındı. Bu grupta en küçük hasta 5 en büyük hasta 44 yaşında olup ortalama yaş 26 idi.

Olguların % 36 sinda tek antibiyotik (Penisilin, Oxacillin, Trimetoprim-Sulfametoksazol, Gentamisin, Klindamisin, Cefotaxime, Kanamisin, Streptomisin) % 64 ünde ise çeşitli antibiyotik kombinasyonları kullanıldı. Bu kombinasyonlar içinde en fazla kullanılanlar Penisilin-Streptomisin, Penisilin-Gentamisin, Cephalothin-Gentamisin, Cephalothin-Penisilin idi. Antibiyotikler ortalama dört-altı hafta süreyle uygulandı.

Cerrahi tedavi gören gruptaki hastalarda vejetasyonlar temizlendi varsa apseler drene edildi ve infekte valv rekeze edilerek prostetik valv replasmanı yapıldı. Bu gruptaki konjenital kalp anomalili hastalarda da vejetasyonlar temizlenerek total düzeltici ameliyatlar uygulandı.

BULGULAR

Native valv endokarditliler

Bu grupta endokardite yakalandıktan sonra hastanemize başvuru kadar geçen süre beş gün-altı ay arasında idi.

Native valv endokarditi en çok romatizmal kalp hastalığı olanlarda görüldü. Bunların onbeşinde mitral, dördünde aort, onaltısında aort-mitral, ikisinde aort-mitral-triküspit kapağı lezyonu vardı. Konjenital kalp hastalığı olan olguların ikisi ventriküler septal defekt sinüs valsalva rüptürü, biri Fallot tetralojisi, birisi de Fallot pentalojisi idi.

Etken olan mikroorganizma hastaların ancak % 21 inde üretilmedi. En fazla etken olan mikroorganizmanın stafilokok grubu olduğu belirlendi.

Native valv endokarditli hastaların 39 una (% 83) medikal tedavi, 8 ine (% 17) ise cerrahi tedavi uygulandı. Cerrahi tedavi uygulama nedenleri Tablo I de gösterildi.

Tablo I : Native valv endokarditlerinde cerrahi tedavi uygulama nedenleri.

Nedenler	%
Papiller adele, korda rüptürü, valv perforasyonu	12
Persistan bakteriyemi	51
Konjestif kalp yetmezliği (Tedaviye cevapsız)	25
İkiden fazla emboli	12

Bu grupta medikal tedavi uygulanan hastaların 13 ü (% 33) cerrahi tedavi yapılanların ise 2 si (% 25) kaybedildi (Tablo II). Tablo II

Cerrahi tedavi sonrası exitus sebepleri low kardiak out-put (I hasta) ve serebral emboli (I hasta) idi.

Tablo II : Native valv endokarditli 47 hastada tedavi sonuçları.

Tedavi şekli	Hasta sayısı	Sonuç			
		Şifa Sayı	%	Exitus Sayı	%
Medikal tedavi	39	26	67	13	33
Cerrahi tedavi	8	6	75	2	25
Toplam	47	32	68	15	32

Prostetik valv endokarditliler

Bu grup hastalarımızın 12 si (% 63) erken (Postoperatif devrede ilk iki ay içinde gelişen), 7 si (% 37) geç (Postoperatif devrede ilk iki aydan sonra gelişen) devre prostetik valv endokarditi olgularıydı.

Prostetik valv endokarditli hastaların sadece dördünde (% 21) kan kültüründe üreme belirlendi. En fazla üreyen etken iki vakada olmak üzere psödomonastı.

Olgulardaki suni valvlerin cinsi ve replase edilmiş oldukları pozisyon Tablo III de gösterildi.

Tablo III : Prostetik valv endokarditi olgularındaki valvlerin cinsleri ve pozisyonları

Suni valvin cinsi	Mitral	Replasman Pozisyonu	
		Aort	Triküspit
Björk - Shiley	4	8	2
Starr-Edwards	6		
Kay - Shiley	1		
Magovern		1	
De Bakey		1	

Bu grupta medikal tedavi uygulanan hastalardan 8 i (% 53), cerrahi tedavi yapılanların, ise 2 si (% 50) kaybedildi (Tablo IV).

Kaybedilen hastalardaki exitus sebepleri low kardiak out-put ve sepsis idi.

Tablo IV : Erken ve geç devre prostetik valv endokarditli hastalarda tedavi sonuçları

PVE nin türü	Medikal tedavi		Cerrahi tedavi	
	Hasta sayısı	Hastane mortalitesi	Hasta sayısı	Hastane mortalitesi
Erken PVE	8	6 (75)	4	2 (50)
Geç PVE	7	2 (28,5)	—	—

Kısaltma : PVE: Prostetik valv endokarditi

TARTIŞMA

Son yıllardaki ileri antibiyotik tedavisi infektif endokarditlerin prognozunu iyi yönde değiştirmiştir, buna rağmen bazı hastalardaki yüksek mortalite halen devam etmektedir. Cerrahi tedavi bu hastalardaki yüksek mortaliteyi düşürmede medikal tedaviye alternatif olarak ileri sürülmektedir.

Medikal tedavi sırasında valvuler destrüksiyon nedeni ile ciddi kalp yetmezliği gelişen hastalarda % 70-100 mortalite bildirilmektedir (6).

Native valv endokarditlerinde medikal tedavi ile Garvey (7) % 34, Karp (8) ise % 42 mortalite bildirmiştir. Bizim medikal tedavi uyguladığımız olgulardaki mortalite ise % 33 dür.

Croft ve arkadaşları (3) orta veya ileri derecede kalp yetmezliği, persistan bakteriyemi, apse nedeni ile cerrahi tedavi uyguladıkları bir grup hastada % 9, aynı bulgular olmasına rağmen medikal tedavide ısrar edilen diğer bir grup hastada ise % 51 mortalite tesbit etmişlerdir.

Griffin ve arkadaşlarının (4) orta ve ileri derecede kalp yetmezliğinde olup medikal tedavi edilen hastalarda bildirdiği mortalite % 85 dir. Richardson (5) hafif kalp yetmezliği olan hastaların yakın takip edilmesini, kalp yetmezliği ilerlediği takdirde cerrahi tedavi uygulanmasını önermektedir. Günümüzde orta ve ileri derecede hemen bütün otörler tarafından kabul edilmiştir (5,9).

Kontrol edilemeyen infeksiyon bir diğer cerrahi endikasyondur. Okies (10) bu nedenle ameliyat ettikleri hiçbir vakada prostetik valv endokarditi gelişmediğini bildirmekte, infekte alanın yeterli debrütmanının bu konuda önemli bir nokta olduğuna işaret etmektedir. Bizim native valv endokarditi nedeni ile ameliyat ettiğimiz hastaların da hiçbirinde prostetik valv endokarditi gelişmemiştir.

İnfekte eden mikroorganizmalar survivalde önemlidir. Bir kısım otörler fungal ve stafilokokal endokarditlerde mutlak cerrahi tedavi önermektedirler (5,11). Fungal endokarditlerde cerrahi tedavi önerilmesinin sebebi bu olguların medikal tedaviye dirençli olması ve yüksek emboli riskidir. Stafilokokal endokarditlerde ise anuler, myokardial apseler sıklıkla rastlanmaktadır. Bu olgularda anuler apselerin neden olduğu koroner arter embolileri, myokardial apselerin neden olduğu kalp blokları ile karşılaşılabilir. Bütün bu komplikasyonlar % 45-73 mortaliteye sahiptir, bu olgulardaki cerrahi mortalite ise % 13 dür (5).

Sol tarafı tutan infektif endokarditlerin 1/3 ünde emboli gelişmektedir (12). Majör makroemboli, özellikle koroner arter embolisi, progresif renal yetmezlik ve persistan bakteriyemi bir kısım otörler tarafından acil cerrahi endikasyonları olarak kabul edilmektedir (5, 13).

Stinson haftalarca medikal tedavi uygulandıktan sonra persistan bakteriyemi nedeniyle cerrahiye sevk edilen bazı hastaların spesminde mikroskopik ve kültür neticesi olarak mikroorganizma tesbit ettiğini bildirmektedir (14).

Cobbs ve Gnann 1984 yılında infektif endokarditlerde cerrahi tedavi endikasyonlarını belirleyen ve bugün için de kabul edilen bir puanlama sistemi geliştirmiştir (9). Buna göre aşağıdaki tabloda gösterilen semptom ve bulgular karşılığı puan toplamı 5 ve 5 den fazla olan hastalar cerrahiye verilmelidir denilmektedir (Tablo V).

Yine bu otörler infektif endokarditlerde acil cerrahi endikasyonlarını da ağır kalp yetmezliği, valvuler obstrüksiyon, fungal endokardit, persistan bakteriyemi, protez kapak disfonksiyonu şeklinde sıralanmışlardır.

Tablo V : İnfektif endokarditlerde cerrahi tedavi için puanlama sistemi
(Cobbs ve Gnann, 1985)

Bulgu ve belirtiler	NVE	PVE
Kalp yetmezliği		
— Ağır	5	5
— Orta	3	5
— Hafif	1	2
Fungal endokardit	5	5
Persistan bakteriyemi	5	5
Majör emboli (bir defa)	2	2
İki veya ikiden fazla emboli	4	4
EKO da vejetasyon	1	1
EKO da mitral kapağın erken kapanması	2	—
Korda veya papiller adele rüptürü	3	—
Kalp bloku	4	4
Protez disfonksiyonu	—	5
Periprotetik kaçak	—	2
Erken protez kapak endokarditi (60 günden önce)	—	2

Kısaltmalar : NVE : Native valv endokarditi
PVE : Protetik valv endokarditi
EKO : Ekokardiografi

Bizim olgularımız içinde native valv endokarditli sekiz hasta ameliyat edilmiştir. Cerrahi tedavi uygulanan bu hastalarımızdaki mortalite % 25 dir. Native valv endokarditlerinde Krishnaswami (15) % 14, Lan (16) % 13, Hiratzka (17) % 31 cerrahi mortalite bildirmektedir. Görüldüğü gibi bizim cerrahi mortalitemiz literatürde bildirilen değerlere yakındır.

Cerrahi mortaliteye etki eden başlıca faktörler kalp yetmezliğini derecesi, mikroorganizmanın türü ve intrakardiyak lezyonların ağırlığıdır. Karp (8) hafif derecede kalp yetmezliği olan hastalarda %16, orta ve ileri derecede kalp yetmezliği olan hastalarda ise % 30 cerrahi mortalite bildirmiştir. Görüldüğü gibi kalp yetmezliği ağırlaştıkça mortalite de artmaktadır.

En yüksek mortalite gram negatif bakterilerle oluşan infektif endokarditlerde görülmektedir. Karp (8) bu olgularda % 50 cerrahi mortalite bildirilmiştir.

Prostetik valv endokarditleri yüksek nispette vejetasyon (% 94), anuler, perianuler apse (% 71), ve parsiyel valv dehissensi (% 92) gösteren olgulardır (14). Gram negatif mikroorganizmalar ve mantarlar en sık sebep olup, devitalize doku ve apse formasyonu bu olgularda siktir. Prostetik valv endokarditi mortalitesi agresif medikal ve cerrahi tedaviye rağmen yüksektir.

Richardson (5) ileri derecede kalp yetmezliği olan olgularda medikal ile cerrahi tedavi sonuçları arasında fark olmadığını bildirmektedir. Buna karşın Saffle(18), Karchmer (19) proteik valv endokarditinde mutlak cerrahi tedavi önermektedirler. Okies (20) ve arkadaşları bu olgulardaki cerrahi ve medikal tedavi mortalitesini % 66, Karp (8) ise medikal tedavi mortalitesini % 75, cerrahi tedavi mortalitesini % 43 olarak bildirmektedir. Garvey ve arkadaşları (7) medikal tedavi uyguladıkları erken prostetik valv endokarditlerinde % 88, geç prostetik valv endokarditlerinde ise % 44 mortalite tesbit etmişlerdir. Bizim prostetik valv endokarditli olgularımızdaki medikal tedavi mortalitesi % 53, cerrahi tedavi mortalitesi ise % 50 dir.

Erken prostetik valv endokarditlerinde özellikle stafilokokların neden olduğu hastalarda erken valv replasmanı komplikasyonları azaltmaktadır, ancak prognoz geç prostetik valv endokarditlerine göre kötüdür. Bu hastalarda cerrahi tedavi mortalitesi yüksek olmakla birlikte, sonuçlar medikal tedaviye göre daha iyidir. Bu yüzden bu hastalarda erken cerrahi tedavi birçok otor tarafından önerilmekte-

dir (5,18). Bizim erken prostetik valv endokarditli olgularımızda medikal tedavi mortalitesi % 75, cerrahi tedavi mortalitesi % 50 olarak tesbit edilmiştir.

Geç prostetik valv endokarditlerinde orta veya ileri derecede kalp yetmezliği bulunmadıkça ve stafilokoklar etken olmadıkça medikal tedavi neticeleri iyi olup böyle hastalarda medikal tedavi önerilmektedir (5). Bizim bu gruptaki hiçbir hastamıza cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Medikal tedavi uygulanan hastalarımızdaki mortalite % 28,5 dir.

Bu bilgiler ve sonuçlara göre ister native valv endokarditi, ister prostetik valv endokarditi olsun infektif endokarditli tüm hastalarda ciddi komplikasyon ve kötü prognoza gōtüren durumlarda cerrahi tedavi uygulamasının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

ÖZET

1970 ile 1986 yılları arasında infektif endokardit tanısıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Gōđüs ve Kalp-Damar Cerrahisi, İç Hastalıkları ve Pediatri bölümlerinde tedavi gōren 66 hastadaki medikal ve cerrahi tedavi sonuçları literatür bilgilerinin ışığı altında değerlendirildi. Hastalara belirli endikasyon koşulları altında erken devred cerrahi tedavi uygulanmasının mortaliteyi dūřürdüđu sonucuna varıldı.

SUMMARY

Importance of surgical treatment in infective endocarditis

In infective endocardites, to make ideal treatment clear, the results of the medical and surgical treatments that are applied to 66 patients in «Hacettepe University Medical Faculty» from 1970 to 1986 time intervals, were being examined and appreciated according to the literature knowledge.

It has been concluded that, if the patients are treated surgically, under certain indication conditions immediately, mortality rate will be reduced.

KAYNAKLAR

1. Cates JE, Christie RV : Subacute bacterial endocarditis, QJ Med : 78 : 93, 1951.
2. Wallace AG, Young, Osterhout S : Treatment of acute bacterial endocarditis by valve excision and replacement, Circulation 31 : 450, 1965.
3. Croft CH : et al : Analysis of surgical versus medical therapy in active complicated native valve infective endocarditis, Am J Cardiol 51 : 1650, 1983.
4. Griffin FM, Jones G, Cobbs CG : Aortic insufficiency in bacterial endocarditis, An Intern Med 76 : 23, 1972.
5. Richardson JV et al. : Treatment of infective endocarditis : A 10-Year comparative analysis, Circulation 58 : 589, 1978.
6. Lerner PI, Weinstein L : Infective endocarditis in the antibiotic era, N Engl J Med 274 : 199, 1966.
7. Garvey GJ, Neu HC : Infective endocarditis-An evolving disease, Medicine (Baltimore) 57 : 105, 1978.
8. Karp RB : Role of surgery in infective endocarditis, Cardiac surgery, 1983, FA Davis Co. Philadelphia, sayfa : 157.
9. Cobbs CG, Gnann JW : Indications for surgery in infective endocarditis, Contemporary issues in infectious disease, 1984, Churchill Livingstone. New York, sayfa : 201.
10. Okies JE, Bradshaw MW, Williams TW : Valve replacement in bacterial endocarditis, Chest 63 : 898, 1973.
11. Alsip SG et al. : Indications for cardiac surgery in patients with active infective endocarditis, Am J Med 78 : 138, 1985.
12. Wilson WR et al. : Management of complications of infective endocarditis, Mayo Clin Proc 57 : 162, 1982.
13. Boyd AD et al. : Infective endocarditis. An analysis of 54 surgically treated patients, J Thorac Cardiovasc Surg 73 : 23, 1977.
14. Stinson EB et al. : Operative treatment of active endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 71 : 659, 1976.

15. Krishnaswami V et al. : Surgical treatment of acute aortic regurgitation in infective endocarditis, *Ann Thorac Surg* 22 : 464, 1976.
16. Lan JM et al. : Baylor med coll houston tx, *Ann Thorac Surg* 32 : 351, 1981.
17. Hiratzka LF : Operative experience with infective endocarditis, *J Thorac Cardiovas Surg* 77 : 355, 1979.
18. Saffle JR et al. : Prosthetic valve endocarditis, the case for prompt valve replacement, *J Thorac Cardiovasc Surg* 73 : 416, 1977.
19. Karchmer AW et al. : Late prosthetic valve endocarditis, *Am J Med* 64 : 199, 1978.
20. Okies JE, Viroslav J, Williams TW : Endocarditis after cardiac valvular replacement, *Chest* 59 : 198, 1971.

MESANENİN YASSI HÜCRELİ KARSİNOMU

Vaka takdimi ve literatürün gözden geçirilmesi

Nural Erdoğan* Bülent Mızrak** Hüseyin Üstün*** Salim Güngör****

Mesane kanserlerinin % 1-6'sını meydana getiren yassı hücreli karsinomların transisyonel hücreli karsinomlardan farklı klinik gidiş ve davranışa sahip oldukları bilinmektedir (1,3,6). Bu yazıda transüretal rezeksiyon materyali ile yassı hücreli karsinom tanısı verilen bir hastanın patolojik ve klinik bulguları ile hastalık öyküsüne dayanılarak etyolojiyle ilgili bilgiler gözden geçirilerek tartışılacaktır.

Vaka Takdimi

N.O. 20997/1987. 36 yaşında erkek hasta. A.Ü. Tıp Fakültesi Üroloji polikliniğine hematüri, dizüri, niktüri ve pollakiüri şikayetleri ile müracaat ederek 28/10/1987'de kliniğe yatırılmış, 12 yıl önce mesane taşı nedeniyle ameliyat olduğu bildirilen hastanın şikayetleri 4-5 yıldan beri mevcutmuş; bir sene önce transüretal rezeksiyon yapılarak alınan parçanın patolojik incelenmesi sonucu grade 1 yassı hücreli karsinom tanısı verilmiş. Hasta günde bir paket sigara içmekte olup öyküsünde başkaca kayda değer özellik bulunmamaktadır. Yapılan sistoskopik incelemede şu bulgular saptanmış : Mesane kapasitesinin 100 cc ve rezidüel miktarın 20 cc olduğu görülmüş; sağ yan duvarda 2x2 cm. boyutunda enkrüstasyon ile hemen altında yer alan 2x2 cm. boyutunda, geniş bir tabanla duvara yapışan, nekrotik, vejetan görünümde tümöral kitle izlenmiş, ayrıca sol yan duvarda da yaygın olarak mukozal enkrüstasyon bulunmuştur. Pelvik sintigrafide mesane yan duvarında 15x10 mm. boyutunda solid karakterde vejetan vasıfta kitle saptanmış. İntravenöz pyelografide böbrek ve ureterlerin normal görünümünü korudukları gözlenmiş. İdrar kültüründe Pseudomonas ürettiği görülmüş. Yapılan diğer laboratuvar incelemelerinde kayda

* A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Doçenti

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

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

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

değer bir değişiklik izlenmemiş. Operasyon sırasında sol üreter orifisinin golf çukuru görünüm aldığı saptanmış, mesanede yaygın enkrüstasyon ve trigonun 3 cm. uzağında, sağ yan duvardaki kitle görülerek tümör eksize edilmiş.

BULGULAR

Makroskopik incelemede topluca 2 cc hacme sahip olan doku parçalarının beyaz, granüler bir yapıya sahip oldukları görülmüştür. Materyalin tümünün takibe alınıp hazırlanmasından sonra elde edilen hematoksilen-eozin ile boyanmış doku kesitlerinde şu görünümler saptanmıştır : Materyalin tümünde tümöral gelişimin büyük alanları işgal ettiği görülmüş, yassı hücre adacıklarının ileri derecede fibroblastik aktivite gösteren stroma içinde yer aldıkları dikkati çekmiştir. Tümör adacıklarında yer yer keratinizasyon ile nekroz ve mitotik figürler gözlenmiştir. Bu görünümle Broder klasifikasyonuna göre grade III olarak rapor edilmiştir (Resim 1). Kesitlerden birinde mesane örtücü epitelinin yassı epitelle devam ettiği dikkati çekmiştir (Resim 2). Bu epitelin özellikleri lökoplazi ile uyumlu olarak akantozis, rete oluşumu, stratum granulosum ve hücrelerarası köprü varlığı ile karakterizeydi. Yapılan çok sayıda seri kesitlerin hiçbirinde transisyonel hücreli karsinoma ait yapı gözlenmedi.



Resim 1 : Fibröz stroma içinde izlenen yassı hücre adacıkları. Sivri köşelere sahip oldukları dikkati çekiyor (Hematoksilen-Eozin, 250 X)

TARTIŞMA

Birçok serilerde farklı oranlarda bildirilen yassı hücreli mesane karsinomu transisyonel hücreli karsinomdan çok düşük oranlarda görülmektedir (1,3,6). Yassı hücreli karsinomların yüksek oranlarda



Resim 2 : Transisyonel hücreli örtücü epitelin lökoplazik alanla devam ettiği görülüyor (Hematoksilen-Eozin, 100 X)

hematüri şikayeti ile ortaya çıktığı bildirilmektedir (1,2,3,5,7). Bu vakada da hematüri mevcuttu. Birçok yassı hücreli karsinomun klinik öyküsünde üretral striktür, taş veya basit kronik enfeksiyon bulunduğu söylenmektedir (1,2,3,4). Mevcut vakada 12 yıl önce mesane taşı nedeniyle operasyon öyküsü bulunması mevcut bilgilerle uyum göstermektedir. Ayrıca uzun süreli idrar sondası kullananlarda, bir kemoterapötik ajan olan siklofosamid uygulananlarda da yassı hücreli karsinom geliştiği bildirilmiştir (2,7). Bu bulgular mesanenin yassı hücreli karsinomunda uzun süreli irritasyonun sorumlu olabileceği sonucuna götürmektedir. Öte yandan yassı hücre metaplazisi ve lökoplazi hem uzun süreli irritasyonlarda sık olarak izlenmekte, hem de yassı hücreli karsinom ile birlikte bulunabilmektedir (3,4, 5). Ayrıca bu değişikliklere transisyonel hücreli karsinomda da rastlanılabilmektedir. Mevcut vakada lökoplazi alanlarının bulunması da tümörün bu aşamayı takiben geliştiği fikrini desteklemektedir.

Burada vurgulanması gereken noktalardan birisi yassı hücreli karsinomun daha hızlı seyrederek metastazlarla ölüme götürebilmesi nedeniyle ayırımın kesin olarak yapılması gerektiğidir (1,6). Bu tümör hem transisyonel hücreli karsinoma eşlik edebilen yassı hücre metaplazisinden, hem de tümör dışı irritasyonlarda görülebilecek reaktif metaplazilerden ayrılmalıdır. Vakamızda seri kesitlere rağmen hiçbir şekilde transisyonel hücre komponenti görülmediğinden pür yassı hücreli karsinom olarak kabul edilmiştir. Son olarak mesane yassı hücreli karsinomunda stromanın fibroblastik yapıda ve adacıkların sivri köşeli karakterde olmasının bu tümöre özgü olduğu, do-

layısıyla ayırmda yardımcı olabileceğini hatırlatmakta fayda vardır (5).

Sonuçta risk grubunda olan vakalarda hematüri şikayetlerinin bir yassı hücreli karsinoma bağlı olabileceği düşünülerek biyopsi alınması ile agresif gidiş gösteren bu tümörün erken tanısı ve tedavisi yönüne gidilmesi gerekmektedir.

ÖZET

36 yaşında bir erkek hastada görülen mesanenin yassı hücreli karsinomunun patolojik özellikleri sunulmuştur. 12 yıl önce mesane taşı nedeniyle operasyon öyküsü bulunan vakanın doku kesitlerinde lökoplazik alanlar da izlenmiş; bu bulgular eşliğinde etyojenez tartışılmıştır. Yassı hücreli karsinom klinik olarak daha hızlı gidiş gösterdiği için ayırıcı tanıda yardımcı olacak özellikler incelenmiştir.

SUMMARY

Squamous cell carcinoma of the bladder A case report and literature review

Here was represented the pathologic features of squamous cells carcinoma of the bladder. The patient was 36 years old and male. He had had an operation for bladder stone 12 years ago. In the histologic slides of the case there was an area compatible with leukoplakia. Under the light of these findings etiology was discussed. Since squamous cell carcinoma has an aggressive course, differential diagnostic features were evaluated.

LİTERATÜR

1. Bessette P.L., Abell M.R., Herwig K.R. : A clinicopathologic study of squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol*; 112 : 66-67, 1974.
2. Locke J.R., Hill D.E., Walzer Y. : Incidence of squamous cell carcinoma in patients with long-term catheter drainage. *J Urol*; 133 : 1034-1035, 1985.
3. Newman D.M., Brown J.R., Jay A.C. : Squamous cell carcinoma of the bladder. *J Urol*; 100 : 470-473.
4. O'Flynn J.D., Mullaney J. : Leukoplakia of the bladder. *Brit J Urol*; 39 : 461-471, 1967.
5. Pugh R.C.B. : Lower urinary tract; In Anderson's Pathology; pp : 773-790; Eighth edition, the C.V. Mosby Co., 1985.
6. Royce R.K., Ackerman L.V. : Carcinoma of the bladder : Clinical, therapeutic and pathologic aspects of 135 cases. *J Urol*; 65 : 66-86, 1951.
7. Wall R.L., Clausen K.P. : Carcinoma of the urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. *N England J Med*; 293 : 271-273, 1975.

POSTERİOR FOSSA EPİDURAL HEMATOMLARI

N. Egemen*

H. Uluğ**

N. Avman***

Posterior fossa ekstradural hematomları (PFEDH) oldukça az görülür. Literatürde bildirilen olgu serileri genellikle sayı olarak küçüktür. Brambilla 1901 - 1986 arasında literatürde 157 olgunun varolduğunu bildirmiştir (1).

Epidural hematoma orijinal tanımlanması 1885 de Jacobson tarafından yapılmıştır (2). İlk olarak 1937 de Mc Kenzie travma sonrası 14. saatte ölen bir hastanın otopsisinde PFEDH u bulduğunu bildirmiştir. Bunu 1941 de Coleman ve Thomson'un ilk başarılı PFEH u ameliyatı ve ardından 1942 de Kessel in PFEDH u ameliyatı izlemiştir (1,3,4,5).

PFEDH'ları tüm kranioserebral travmaların % 0.3 ünü ve tüm ekstradural hematomların da (EDH) değişik serilere göre % 4-12.9 unu oluşturur (1,3,4,6).

PFEDH'ları ilk bildirilmesinden başlayarak tanı ve tedavi açısından daha dikkat çeken bir lezyon haline gelmiştir. Reigh ve O'Connell 1901 - 1962 yılları arasında literatürde 80 PFEDH'u olgusu saptamışlar bunların 1/3 ünden çoğunun 1955 yılından sonra bildirilmiş olmasının tanı ve tedavideki gelişmeyi vurguladığını belirtmişlerdir.

OLGU SUNUSU

14 yaşında erkek hasta başağrısı, yürürken sola sendeleme ve dilinde peltekleşme yakınmalarıyla 8/VII/1986 tarihinde kliniğimize başvurdu. Öyküsünden yakınmalarının 4 gün önce başlayıp giderek ilerlediği ve 14 gün önce trafik kazası geçirdiği öğrenildi. Hasta kaza sırasında başının arka bölümüne darbe geldiğini belirtti.

* A.Ü. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Y. Doçenti

** A.Ü. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

*** A.Ü. Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Nöroşirürji Anabilim Dalı Profesörü

Yapılan fizik muayenesi normal bulundu. Nörolojik muayenesinde bilateral kanamalı papil ödemi, solda serebellar testlerde bozukluk, serebellar dizartri, Romberg sola (+) liği ve (+) ense sertliği saptandı. İki yönlü kafa grafisi normal olarak değerlendirildi (Resim 1).

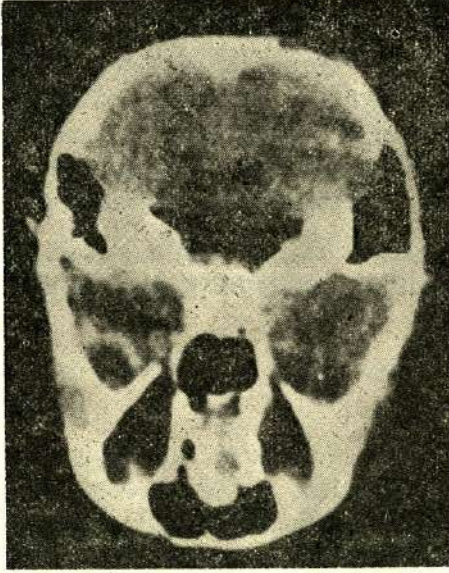


Resim 1 : Preoperatif normal kranium grafisi.

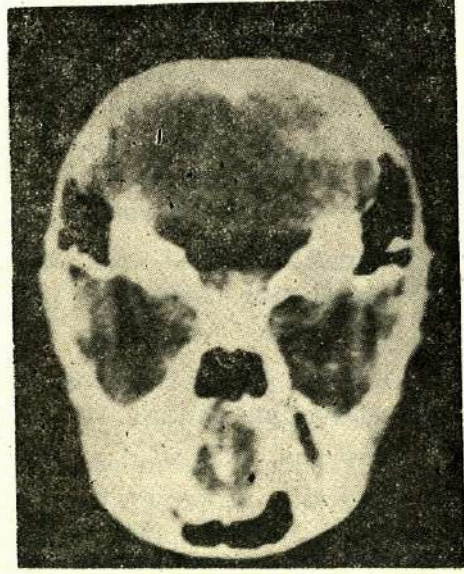
Hastaya acil BBT yaptırıldı. BBT sinde solda posterior fossada lentiküler biçimli, hiperdens lezyon saptandı ve PFEDH'u olabileceği düşünüldü (Resim 2).

Hasta aynı gün intratrakeal genel anestezi altında ameliyata alındı. Pre operatif genel durumu iyi olan hastaya oturur konumda sol paramedian suboksipital kraniektomi yapıldı. 2.5 - 3 cm. kalınlığında solid epidural hematoma olduğu görüldü ve hematoma dura üzerinden kürete edilip boşaltıldı. Ekspozite edilen dura, transvers sinus ve torcular Herophili de herhangi bir kanama odağına rastlanmadı. Dren konmaksızın kapatıldı. Post operatif genel durumu iyi seyreden hasta 7. gün gerilemeye başlayan papil ödemi dışında nörolojik defisit

olmaksızın taburcu edildi. Taburcu edilirken çekilen BBT'si kraniektomi alanı dışında normaldi (Resim 3). Post operatif 3., 6. ve 12. aylarda yapılan kontrol muayenelerinde nörolojik defisit olmadığı görüldü.



Resim 2 : Posterior fossa solunda lentiküler biçimli hematoma uyan hiperdens lezyon.



Resim 3 : Post operatif kontrol BBT.

TARTIŞMA

PFEDH'ları travma ile operasyon arasında geçen süreye göre akut (24 saatten az), subakut ve kronik (10 günden fazla) olarak sınıflandırılırlar (3,6). Çoğunlukla subakut gidiş gösterirler. Akut olgular 1/2 ile 1/3 arasında değişen oranlarda yer kaplarlar.

PFEDH'larında salt klinik bulgularla tanıya varmak güç olabilir. Besson ve Donizzi serebellar semptomatoloji ve bir veya daha çok alt grup kranial sinir tutulumu halinde tanının kolaylaşabileceğini ancak olguların çoğunluğunda non-spesifik semptomatoloji bulunduğunu belirtmişlerdir (1).

Akut olgularda hastalar travma sonrası hemen bilinç kaybı ve meduller bası bulgularıyla başvurabildikleri gibi, bir açık arayı (lucid interval) izleyerek hızla nörolojik tabloda bozulma görülebilir (7). Par-

kinson ve ark. çift açık arayla seyreden ve travma sonrası 16. günde ameliyat edilen bir PFEDH'u olgusu sunmuşlardır. Travma sonrası bilinci açık olan hastada 40. saatte bilinç kaybı ve ardından açılma gözlenmiş, 7. gün lateral rektus rezisi ve diplopi, 10. gün ise yeni kanamalı papil ödemi ve ense sertliği saptanmış, 16. gün uykuya eğiliminin giderek artması üzerine yapılan ventrikülografi sonrası ameliyat edilmiştir. Parkinson ameliyatında üniform kıvamda PFEDH'u görüldüğünü, durumun separe iki kanamayla açıklanamayacağını ve açıklayabilmek için ancak kompensasyon ve bunu izleyen dekompenzasyon biçiminde bir spekülasyona başvurulabileceğini belirtmiştir.

Subakut olgular artmış intrakranial basınçla ilgili bulgular ve/veya serebellar, beyin sapı, uzun trakt, kranial sinir bulguları sunabilirler (3,6,8,9).

Kronik olgular ise yavaş gelişen yer kaplayıcı posterior fossa lezyonu bulguları sunarlar (1,3).

PFEDH'larında unilateral mydriazis de görece sık ortaya çıkan bir bulgudur. Jamieson bu bulguyu incisura içinden serebellar herniasyonla 3. sinir kompresyonuna bağlamıştır (6). Garza-Mercado 7 hastanın 3 ünde bu bulguyu gözlemiştir (6).

PFEDH'u ile birarada bulunabilecek supratentorial hematomlar (5,8,9) klinik tabloyu maskeleyebilir (1). Reigh ve O'Connel 1901-1961 yılları arasında bildirilmiş 80 PFEDH'u olgusunun 17 sinde (% 21.2) supratentorial bir hematomun da birarada bulunduğunu belirtmişlerdir (4).

Lemmen ve Schneider travma sonrası PFEDH'u ile birlikte otore oluştuğunda otorenin artmış intrakranial basınç bulgularını en aza indirerek PFEDH'unu maskeleyebileceğine dikkati çekmişlerdir (11).

Direkt grafilerde posterior fossada kırık hattı çok sık rastlanan bir bulgudur (1,3,5,6,7,8,9). Kırık hattı lambdoid sütüre koşu ve transvers sinüsü çaprazlayabildiği gibi iniondan foramen magnuma ya da aynı taraf petroz kemiğe uzanabilir (6). Oksipital travma olgularında posterior fossada kırık hattı korkutucu bir bulgudur. Fisher in olgularında kırığı olanların % 33 ünde ciddi komplikasyonlar gelişirken kırığı olmayanların % 7 sinde ciddi komplikasyonlar gelişmiştir (4). PFEDH'u için kırık hattının varlığı şart değilken olmayışı da PFEDH'u tanısını ekarte ettirmez.

Bir diğer inceleme yöntemi anjiografidir. Karotid anjiografi arteriel fazla ventriküler genişlemeyi ve venöz fazla transvers sinüs ya da torcular Herophili'nin oksipital kemikten seperasyonunu gösterek tanıda yardımcı olabilir (1,5,7,8). Vertebral anjiografide arteriel fazla; oksipital arterin kemikten seperasyonu, kontrast maddenin ekstravasküler alana kaçışı, venöz fazla; transvers sinüs ya da torcular Herophili'nin kemikten seperasyonu kesin tanıyı koydurabilir (1,7,10). Kosary hematoma bilateral olmadıkça vertebral anjiografinin lateral grafilerde bile PFEDH'ünü verifiye edemeyeceğini öne sürmüş ancak Perot'un bildirdiği olgu bunun aksini kanıtlamıştır (7).

PFEDH'lerinde gelişimin genellikle hızlı ve travmayla ameliyat arasındaki sürenin kısa oluşu anjiografik çalışmalara zaman bırakmayabilir ya da anjiografik çalışmalar gereksiz yere hasta için tehlikeli olabilecek biçimde çok zaman kaybettirebilir (11).

Tüm bunları gözönüne alarak McKenzie oksipital alanda bir hematoma sözkonusu olduğunda ya da posterior fossada kırık hattı varsa posterior fossaya eksploratris burr-hole konmasını önermiş ve bunun tersi olarak Lemmen ve Schneider da PFEDH'u boşaltılan olgularda eksploratris supratentorial burr-hole konması gerekliliğini belirtmişlerdir (9).

Ancak PFEDH'larının erken tanı ve sonuç olarak erken tedavisinde devrim yaratan BBT'nin ortaya çıkışı bu tartışmaları sonlandırmıştır (1).

PFEDH'lerinde BBT'de karakteristik olarak serebellar hemisfer üzerinde yerleşmiş, lentiküler biçimli, komşu beyin dokusuna oranla yüksek dansite gösteren lezyon görülür. Aynı zamanda 4. ventrikül veya aqueduct obstrüksiyonu sonucu 3. ventrikül ve lateral ventriküllerin dilatasyonu da görülebilir (11,8).

Cervantes 1983 de travmadan bir saat sonrasında BBT'si normal olup tekrar edilen BBT'ler sonrası supra ve infratentorial epidural hematomaın birarada görüldüğü olgusunu sunmuş ve kuşkulu durumlarda BBT'nin tekrar edilmesinin önemini belirtmiştir (2).

PFEDH'lerinde kanama transvers sinüs veya sinüslerin birleşim alanındaki (torcular Herophili) bir yırtıktan kaynaklanabilir (2,3,7). Ancak operasyonda belirgin bir kanama odağı bulunamayabileceği gibi duradaki küçük arterlerden de kanama olabilir (10).

PFEDH'u tanı konduğunda acil girişimi gerektiren bir patolojidir. Operasyon göreceli olarak kolaydır. Yüzükoyun ya da oturur konumunda suboksipital kraniektomi ile hematomun boşaltılıp bulunabilirse kanama odağının giderilmesinden ibarettir.

BBT nin tanıyı çok erkenden koydurmasına, lezyon lokalizasyon ve tipini kesinlikle ayırdetmesine karşın değişik serilerde mortalite oranı % 30-50 arasında değişmektedir (1). Yüksek mortalite oranı hematomun kendisinden çok, hematomun boşaltılmasına karşın nörolojik tabloyu kötüleştiren beyin sapı veya bazal ganglionların eşzamanlı yaralanmasına bağlıdır. Brabilla 8 olguluk serisinde % 38 mortalite oranı bildirmiştir (1).

Makalemizde sunduğumuz olgu Fisher ve Garza-Mercado ya göre kronik PFEDH u grubuna girmektedir (3,6). Brambilla ya göre literatürdeki tek kronik PFEDH u olgusu Cordobes e (1980) aittir. Ancak Turnbull un 10 aylık bir olgusu ve Parkinson un çift açık ara gösteren olgusu bu önermeyi desteklememektedir (6,12).

Bizi molgumuz travmadan 14 gün sonra başvurmuş ve aynı gün ameliyat edilmiştir. Direkt grafilerde herhangi bir kırık hattı gözlenmemiştir. BBT sinde karakteristik lentiküler biçimli hiperdens lezyon saptanmıştır. Ameliyatta kanama odağı bulunamamıştır.

SONUÇ

Çoğunlukla subakut gidişli FEDH larında acil tanı ve tedavide BBT nin yeri çok önemlidir.

Anjiografi gereksiz yere çok zaman tüketebildiği için BBT olanağı bulunan yerlerde kullanılmamalıdır.

Ameliyatı göreceli olarak kolay olan bu lezyonlarda % 30-50 arasında değişen mortalite oranı hematomun kendi etkisinden çok eşzamanlı beyin sapı ve bazal ganglion yaralanmasına bağlanmaktadır.

ÖZET

Başarıyla tedavi edilmiş, kanama odağı belirlenemeyen bir kronik epidural posterior fossa hematomu olgusu sunuldu ve literatür gözden geçirildi.

Anahtar kelimeler : Kronik posterior fossa epidural hematomu, tanı, tedavi.

SUMMARY

Epidural hematoma of posterior fossa

We have reported a successfully treated patient with chronic extradural posterior fossa hematoma of unknown origin and literature was reviewed.

Key words : Chronic epidural hematoma of posterior fossa, diagnosis, treatment.

KAYNAKÇA

1. G. Brambilla., F. Rainoldi., D. Gipponi., P. Paoletti. Extradural Haematoma of The Posterior Fossa : A Report of Eight Cases and a Review of the literature. *Acta Neurochir.* 80, 24-29 (1986).
2. L.A. Cervantes. Concurrent Delayed Temporal and Posterior Fossa Epidural Hematomas. *J. Neurosurg.* 59 : 351-353, 1983.
3. R.G. G. Fisher., J.K. Kim., E. Sachs. *J.A.M.A* May 10, 176-182, 1958
4. C.E.E. Reigh., C.T.J. O'Connell. Extradural hematoma of the Posterior Fossa
4. C.E.E. Reigh., C.T.J. O'Connell. Extradural hematoma of the Posterior Fossa with Concomitant Supratentorial Subdural Hematoma. *J. Neurosurg.* 19 : 359-364 1962.
5. R.L. Wright. Traumatic Hematomas of the Posterior Cranial Fossa. *J. Neurosurg.* 25 : 402-409, 1966.
6. R. Garza-Mercado. Extradural Hematoma of the Posterior Cranial Fossa. *J. Neurosurg.* 59 : 664-672, 1983.
7. P. Perot., R. Ethier., A. Wong. *J. Neurosurg.* 28 : 255-260 1967.
8. T.S. Keller., R.C. Schneider. Craniocerebral Trauma. In *Correlative Neurosurgery*, III. edition, Vol : II, pp. 1175-1301. Ed. by R.C. Schneider., E.A. Kahn., E.C. Crosby., J.A. Taren. Charles Thomas Publisher, 1982.
9. L.J. Lemmen., R.C. Schneider. Extradural Hematomas of the Posterior Fossa. *J. Neurosurg.* 9 : 245-253, 1952.

10. K.G. Jamieson. Angiographic Demonstration of the Bleeding Point in a Posterior Fossa Extradural Hematoma. *J. Neurosurg.* 36 :644-645, 1972.
11. A.B. Dublin., B.N. French., J.M. Rennick. Computed Tomography in Head Trauma. *Radiology.* 122 : 365-369, 1977.
12. D. Parkinson., B. Hunt., C. Shields. Double Lucid Interval in Patients with Extradural Hematoma of the Posterior Fossa. *J. Neurosurg.* 34 : 534-536, 1971.

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLER

Murat Turgay*

Kisch tarafından, 1956 tarihinde kobay atrium hücrelerinde küçük osmiofilik cisimler denilen granüler yapıların bulunduğu yayınlanmıştır (1). Plade, sıçanlarda reserpin verilmesi ile bu sekretuvar granüllerde azalma olduğunu yayınlarken, bu granüllerin içinde katekolaminlerin bulunduğunu düşünmüştür (2). Bu granüllerin görünümü endokrin hücrelerinin sekretuvar granüllerine benzemektedir. Bu suretle atrium kas hücrelerinin sekretuvar özelliğe sahip olabileceği düşünülerek pekçok araştırma yapılmıştır. Jamieson ve Palade, bu granüllerin bütün atrium kardiyositlerinde bulunduğunu göstermişlerdir (3). Forssmann ve Giardier, spesifik endokrin granüllerini ihtiva eden hücrelerin, transvers tubuler sistemden zengin olduğunu, ancak, iletim hücrelerinde bu özelliklerin bulunmadığını göstermişlerdir (4). Mc Nutt ve Fawcett ile Bencosme ve Berger atrium hücrelerinin morfolojik yapılarını incelemişlerdir (5,6).

Filogenetik çalışmalar, kardiyak spesifik granüllerin, bazı hayvanların ventrikül hücrelerinde de bulunduğunu göstermiştir (7). Daha sonraki strüktürel çalışmalardan atrial miyokardiyositlerdeki spesifik sekretuvar granüllerin protein tabiatındaki maddeleri ihtiva ettiği ortaya çıkarılmıştır (8,9). 1976 yılında, Marie tarafından ilk defa, bu granüllerin sodyum ve su dengesi ile değişikliğe uğradıkları gösterilmiştir (10). 1981'de De Bold ve arkadaşları, fare atrium homogenatlarını intravenöz olarak farelere vermişler ve sonuçta, hızlı ve kısa süreli diüresis ile natriüresis gözlemişlerdir (11). Gauer ve Henry, sol atriumda balon dilatasyonu yapıldığı zaman, idrar atılımında bir artış olduğunu gözleyerek, böbrek fonksiyonu üzerine atriumun önemli rolüne işaret etmişlerdir (12). Daha sonra aynı durum sağ atriumda da kanıtlanmıştır. Bu arada, Linden ve Steehan, denerve böb-

* A.Ü.T.F. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

reklerde atrial basınç artımına cevap bulunduğunu göstermişlerdir. (13).

Daha sonra, kalbin atriumundan salınan ve atrial natriüretik peptidler (ANP) denilen hormonal ürünlerin sentezi yapılmış, kromozomal lokalizasyonu idantifiye edilerek, böbrek fonksiyonları, vasküler düz kaslar ile aldosteron ve vazopressin sekresyonu üzerine etkileri araştırma konularına dahil edilmiştir.

MİYOENDOKRİN HÜCRELERİN MORFOLOJİSİ

ANP oluşturan miyokardiyositler çok iyi gelişmiş Golgi apparatuslarına sahiptirler. Bunun yanı sıra, T-sistemi, miyofibriller sarkoplazmik retikulumu ve mitokondriumlardan da zengindir.

Mikroskopik olarak atrium kardiyositleri incelendiğinde, sekretuar granüllerin yuvarlak ve membrana bağlı olduğu görülür. Bu granüler yapıların içinde homojen ince granüler materyel bulunur. Bu granüllerin boyutları cinsler arasında farklılık arzeder.

ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN İZOLASYONU VE YAPISI

ANP'lerin izolasyonu için çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Flynn (14) 1983 tarihinde izole ettiği kardiyak hormonlara kardiyonatrin adını vermiştir. Buna karşın, Forsmann ve arkadaşları bu hormonlar için kardiyodilatin ismini kullanmışlardır (15).

ANP'nin izolasyonu maksadıyla geliştirilen yöntemler arasında farklılıklar mevcuttur. De Bold ve arkadaşları, sıçan atriumundan kardiyonatrinin izolasyonu için diüresis-natriüresis testini kullanmışlardır. Forsmann ve arkadaşları domuzdan kardiyak hormonların izolasyonu için vasküler düz kas testini uygulamışlardır. Aortik kas, ANP'ye karşı çok duyarlı iken, inferior mezenterik arter düz kası çok daha az duyarlı bulunmuştur.

ANP prekürsörü, 126 amino asitli polipeptid olup, geçici olarak büyük pro-hormonlar halinde sekretuar granüllerde depo edilirler. Bazal sekretuar durumlar altında ANP prekürsörünün yarı ömrü 2 dakikadan azdır. Buna karşın, prohormon-ANP'nin depo formunun yarı ömrü bir saatten daha uzundur. Prohormon-ANP sekretuar granüllerde depo edilir. İzole hayvan kalplerinden salınan prohormon ANP'nin karboksi ucundaki 28 amino asitli peptid major aktif biyolojik formu teşkil eder (16,17). Prohormon-ANP'nin N-terminal kısmı-

nın biyolojik olarak herhangi bir fonksiyona sahip olup olmadığı bilinmemektedir.

28 amino asitli ANP (Ser 99-Tyr 126), dolaşımdaki major hormon formunu oluşturur.

Prohormon-ANP'nin ANP'ye dönüşümü, parçalayıcı enzim tarafından oluşur. İn vitro şartlarda, serum, trombositler ve trombin formasyonları, prohormon-ANP'yi daha küçük aktif peptidlere dönüştürebilme kapasitesine sahiptirler. Buna karşın, prohormon-ANP, plazma veya sirküle eden kanda hızlı bir değişime uğramaz (18). Bu suretle, ANP'nin prohormon ANP'den oluşumunun sekresyon esnasında kalpte yer aldığı düşünülür.

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN MOLEKÜLER FORMLARI

ANP izolasyonu esnasında izolasyon işlemlerine bağlı olarak fragman farklılığı oluşur. Sıçan atriumundan 4 major kardiyonatrın elde edilmiştir. Bunların arasında en fazla olanı, kardiyonatrın IV'tür. Flynn ve arkadaşları tarafından, 126 ve 28 polipeptidlerinin, prohormonun tabii parçalanmış ürünleri olduğu gösterilmiştir (19). Büyük ve küçük moleküler formlar çeşitli isimler altında tanımlanmıştır. III ve 106 a.a.'li geniş moleküller, atriopetigen ismi altında yayınlanmıştır (20). Forsmann ve arkadaşları, domuz ve sığır atriumundan, 88 a.a. içeren bir molekül elde etmişlerdir. Buna kardiyodilatin 88 ismini vermişlerdir (21). Yine, Flynn ve arkadaşları, 78 a.a.'den oluşan ve kardiyonatrın II adını verdikleri moleküler yapıyı tarif etmişlerdir (19). Kanagawa, sıçan atriumundan elde ettiği ve beta-ANP ismini verdiği molekülü yayınlamıştır (22).

ANP'nin sirküle eden formu, morfin tedavisindeki sıçanların plazmalarından izole edilmiş ve bunun 28 a.a.'li peptid (Ser 99-Tyr 126) olduğu gösterilmiştir. 26 a.a.'li sentetik ANP ile mukayese edilmek üzere çeşitli ANP'lerin yapısal aktiviteleri çalışılmıştır. Kısa formların, biyolojik aktivitelerinin mukayeseli çalışmaları, diüretik-natriüretik aktivite, aort ve rektum gevşemesi, sıçan zona glomerulosa hücre kültürlerinden aldosteron sekresyon inhibisyonu ve mezenterik arter düz kas membranlarına bağlanması üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu arada (Arg 101-Tyr 126) 26 a.a.'li dizi en potent bulunmuştur.

ANP SALINIMINA ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Sihhatli bireylerde plazma ANP düzeyi, genellikle 10-80 pg/ml'dir. Bu plazma seviyeleri, angiotensin II ve vazopressin değerleri ile korelasyon gösterir.

İnsanlara sıvı infüzyonu yapılarak akut dolaşım yüklenmesi yapıldığında plazma ANP düzeyinde 2-5 misli artış husule getirir (23). Yine, konjestif kalp yetmezliğinde ve kronik böbrek yetmezliğinde plazma ANP düzeyi 20 misli yükselme meydana getirir (24).

Esansiyel hipertansiyon hastalarında, ANP düzeyi 2 misli artmıştır (25). Sirozda, plazma ANP düzeyinde kronik yükselme tesbit edilmiştir. Bartter sendromu, Gordon sendromu ve primer aldosteronizmde ise azalma gözlenmiştir.

Paroksizmal taşikardi vakalarının % 50'sinde poliüri bulunur. Poliürinin mekanizması, atrial basınçta yükselme ile arginin vazopressinin refleks inhibisyonudur. Canepa-Anson ve arkadaşları, taşikardi esnasında poliürinin natriüresis ile birlikte olduğunu yayınlamışlardır (26). Yine, paroksizmal taşikardi esnasında yüksek plazma ANP düzeyleri tanımlanmıştır (27).

Şiddetli yanık vücuttan sıvı kaybı ile birlikte dir. Kan hacmi ve renin aldosteron sistemi bozulur. Ciddi yanık olaylarında ANP düzeyleri ölçülmüştür. Bütün yanık hastalarında ANP'de artış izlenir. Bu artış, volemik bozukluklardan, yanık sonrası hipertansif kriz veya pulmoner resistans artışından husule gelmiş olabilir (28).

Postürün dolaşımdaki ANP üzerine etkileri araştırılmıştır. Atrium, plazma volümünün regulasyonunda önem taşıyan baroreseptörleri ihtiva eder. Venöz dönüşü etkileyen postür değişiklikleri dolaşımdaki ANP'yi etkileyebilir. Bu suretle, baş tarafın aşağıda tutulması, sağ atriumda basınç artışı oluşturarak ANP salınımında artış meydana getirir (29).

Pekçok hormonlarda mevcut olan plazma konsantrasyonlarındaki diurnal değişiklikler ANP'de de incelenmiştir. ANP'nin plazma konsantrasyonundaki gece yarısı değeri, öğleden sonraki değerine kıyasla belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur (30). ANP'nin plazma konsantrasyonunun pik yaptığı öğleden evvel saat 4 civarları aynı zamanda renin konsantrasyonunun da pik yaptığı değere rastlamaktadır.

Yine antidiüretik hormonun uygunsuz sekresyonu sendromunda (SIADH), atrial natriüretik peptidlerin konsantrasyonu araştırılmış-

tır. SIADH bilindiği gibi su retansiyonuna bağlı olarak hiponatremi ile karakterize olup, beraberinde natriüresiste bulunur. Humoral faktörlerin natriüresisteki rolünün olup olmadığını göstermek maksadıyla akciğer oat-cell karsinomaya eşlik eden SIADH'lı hastalarda ANP düzeyleri ölçülmüştür. Sodyumun fraksiyonel itrahi ile ANP düzeylerinin yükseldiği bulunmuştur. Elie ve arkadaşları SIADH'da suçlanan mekanizmalara artan glomerüler filtrasyon hızını ve hipoaldosteronizmi ilave etmişlerdir. ANP vazoaaktif mekanizma ile glomerüler filtrasyon hızını artırır, renin-angiotensin II-aldosteron sekresyonunu deprese eder. Bu suretle SIADH'da ANP'nin plazma düzeylerinin yüksek bulunduğu yayınlanmıştır (31).

Relang ve arkadaşları kardiyopulmoner hastalığı bulunan çocukların alfa human ANP düzeylerinde artış olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu suretle çeşitli kardiyak ve pulmoner hastalıkların teşhisinde ve tedavisinin değerlendirilmesinde noninvaziv humoral bir yöntem olarak ANP'nin öneminden bahsedilmiştir (32).

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN İNSANLARDAKİ BİYOLOJİK FONKSİYONLARI

Sıhhatli bireylere 100 mikrogram ANP intravenöz olarak verilecek olur ise idrar sodyum ve klorür sekresyonunda 4 misli, idrar hacmi, kalsiyum, magnezyum ve forforda iki misli artış husule gelir. Glomerüler filtrasyon hızı geçici olarak artarken, arteriyel kan basıncı 5-10 mmHg azalır. Renal cevap bazal duruma 45 dakikada döner. Plazma renin aktivitesi, aldosteron, kortizol, ANP ve norepinefrin düzeyleri değişmez.

Bunlara karşın, intranazal olarak ANP'nin düşük dozlarda verilmesi, idrar hacmini ve sodyum atılımını artırır. Ancak, kan basıncı, kalb hızı ve çeşitli hormonların plazma düzeylerinde değişiklik oluşturmaz (33).

Bu sonuçlar dahilinde, ANP'nin kısa süreli verilmesinde primer hedef organın böbrekler olduğu görülür. Bu arada su ve sodyum atılımının artışı en önemli sonucu oluşturmaktadır.

Bu arada insanlara ANP infüzyonu yapıldığında, ANP'nin dolaşım yarı ömrü 31 dakika bulunurken, metabolik klirens hızı ise 34 ml/dk/kg olarak tesbit edilmiştir (34). Sıhhatli bireylere 40-50 ng/dk/kg infüzyon hızında ANP verildiğinde sodyum itrahında 3 misli, diüresiste belirgin bir şekilde artış olduğu yayınlanmıştır (35,36). Ancak,

bu dozlarda infüze edilen ANP'nin, potasyum itrahına, renin, aldosteron ve antidiüretik hormon plazma düzeylerine etkisi çok az bulunmuştur. Bu arada, renin ve aldosteron bazal sekretuvar düzeylerinde yükselmenin olduğu siroz ve diyetteki tuzun kısıtlandığı durumlarda ANP infüzyonları plazma aldosteron konsantrasyonunu azaltır.

Sihhatli bireylere ANP daha yüksek infüzyon hızında (70-100 ng/dk/kg) verildiği zaman, diüretik, natriüresis ve depressör etkiler çok daha belirgin hale gelir. Ayrıca, plazma renin aktivitesi azalır, glomerüler filtrasyon hızı geçici olarak artar, hematokrit ve plazma norepinefrin konsantrasyonunda yükselme meydana gelir (37.38).

Yine, ANP verilmesi fosfat, kalsiyum, potasyum ve klorid itrahında artış oluşturmıştır (39).

PLAZMA ANP DÜZEYLERİ VE ATRIAL BASINÇ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çeşitli damar yataklarında ANP düzeylerine bakılmıştır. En yüksek plazma ANP düzeyleri koroner sinüste bulunmuştur. Buna karşın en düşük ANP düzeyleri renal venlerde görülmüştür. Yine ortalama plazma ANP düzeyi renal vende, aortadan daha düşük olarak tesbit edilmiştir. Bu sonuç, dolaşan ANP'nin böbreklerden tutulduğunu düşündürür. Gerçekten de renal ven ANP düzeyleri, aortanıninkinin % 50'si kadardır.

Pulmoner arter kapiller basıncı, sol atrium basıncı ile korelasyon gösterir. Yapılan çalışmalarda, pulmoner arter kapiller basıncının yükselmesi ile plazma ANP düzeyleri arasında pozitif bir paralellik izlenmiştir. Bu da bize sol atrium basıncının artması ile plazma ANP düzeyinin arttığını isbat eder. Ayrıca, sağ atriumdaki basınç artışı da ANP salınımına neden olmaktadır. Hartter ve arkadaşları, sağ kalb yetmezliğinde yüksek plazma ANP düzeylerinin bulunduğunu tesbit etmişlerdir (40).

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN HEMODİNAMİK VE GLOMERÜLER FONKSİYONLARI

ANP, ekstrasvasküler yatakta vazokonstriksiyonu inhibe edici etki meydana getirir. ANP, özellikle glomerüler filtrasyon hızında olmak üzere renal hemodinamiği etkiler. Halen, ANP'nin total veya bölgesel renal kan akımını değiştirip değiştirmediği karanlıktır. Ancak, hayvanlarda, ANP infüzyonu ile renal kan akımı artırılmıştır (41).

İzole perfüze sıçan böbreğinde ANP'nin etkisi vasküler tonusa bağlıdır. Bazal şartlarda, ANP renal vasküler direnci artırırken, angiotensin II, norepinefrin veya vazopressin infüzyonu altında ANP renal vasküler direnci azaltmaktadır. Bu arada, ANP'nin renal kan akımını medulla ve korteksin iç kısımlarına yönelttiği ile ilgili yayınlar yapılmıştır (42). Atrial ekstraktların verilmesi glomerüler filtrasyon hızında artış oluşturmaktadır. Gerçekten de mikropunktür tekniklerle glomerüler ultrafiltrasyonun araştırılması, ANP'nin afferent arteriolar dirençte azalma oluştururken, efferent arteriolar tonusta artış husule getirdiğini göstermiştir. Bu suretle, glomerüler kapiller hidrostatik basınç artacak, bu da glomerüler filtrasyon hızında artış oluşturmaktadır (43). Köpeklerde, ANP'nin glomerüler ultrafiltrasyonda artış yaptığı yayınlanmıştır (44). Aynı tarzda ANP'nin, afferent ve efferent arteriolar direnç üzerine zıt etki meydana getirdiği düşünülür.

ANP bağlanması ve ANP'ye siklik nukleotidlerin verdiği cevabın ölçülmesi, ANP'nin glomerüler etki mekanizmaları ile ilgili değerli bilgiler vermiştir. Otoradiografik tekniklerle, glomerüllerde spesifik ANP bağlanma alanları gösterilmiştir (45). Aynı bağlanma alanlarının renal membranlarda, proksimal tubullerde, derin meduller toplayıcı tubullerde, renal papilla, Henle'nin kalın inen kolunda ve renal arterlerde de bulunduğu yayınlanmıştır. ANP reseptörlerinin konsantrasyonu, kortikal glomerüllerde daha fazladır. Glomerüllerdeki ANP bağlanma yerlerinin lokalizasyonu hakkında bilgiler çelişkilidir. Hücre kültürlerinde ANP'nin özellikle mesangiuma bağlandığı bulunmuştur (46). Bianchi ve arkadaşları, ¹²⁵I-ANP'nin primer olarak endotelial ve epitelyal hücrelere bağlandığını ancak çok küçük miktarının mesangial hücrelerde tutulduğunu göstermişlerdir (47).

ANP reseptörleri membran glikoproteinleri olup, 60-70 kilodalton ile 130-140 kilodalton olmak üzere iki moleküler formda solubilize olur. Glomerüler reseptörlerle ilgili yapılan çalışmalar, ANP'nin spesifik reseptörlere bağlanarak glomerüler filtrasyon hızının fizyolojik olarak ayarlanmasında rol oynadığı sonucunu vermiştir.

ANP, guanilat siklazı stimüle ederek özellikle glomerüllerde, cGMP oluşumunu artırır. Bu, glomerüllerin dışında diğer dokularda da gözlenmiştir. Mikropunktür örneklerinden ANP ile glomerüler filtrasyonun arttığı durumlarda idrar ve Bowman kapsül sıvısında cGMP düzeylerinin artmış olduğu görülmüştür (48). Ayrıca, ANP'nin

glomerüllerde cGMP birikimini uyardığı gözlenmiştir. Hücre kültür çalışmaları ANP'ye cevap olarak mesangial hücrelerde cGMP'de artış elde edilmiştir (48). Bütün bu sonuçların dahilinde, cGMP'nin ANP'nin glomerüler fonksiyonunda aracı olarak görev aldığı düşüncesi ortaya çıkmaktadır. cGMP, ANP'nin ikinci ulağıdır.

ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN RENAL EPİTELYAL FONKSİYONLARI

ANP ile oluşan glomerüler filtrasyon hızındaki artışın yanısıra, natriüresis oluşumu çeşitli fikirlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Gerçekten de bazı araştırmacılar, natriüresisi tek başına glomerüler filtrasyon hızındaki (GFH) artış ile açıklarken, bazıları da bunun doğrudan doğruya tübüler sodyum transportunun değişmesinden kaynaklandığını ifade etmektedirler. Nitekim bazı çalışmalarda ANP'ye bağlı GFH'nda değişiklik olmadan, natriüresis ve diüresis oluştuğu yayınlanmıştır.

Atrium ekstraktları ile sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfat ve magnezyum itrahında artış olması, ANP'nin proksimal tubullerden sodyum transportu üzerine direkt etkisinin olabileceğini düşündürür. Yine, ANP ile lityum ve fosfat itrahının artmış olması, bu hormonun proksimal tubul fonksiyonunu inhibe ettiğini gösterir (49).

ANP verilen sıçanlardan izole edilen renal kortikal membran vezikülleri sodyum/hidrojen değişiminin ve sodyum/fosfat transportunun azaldığını gösterir. Bu veziküllerin, proksimal tubul fırçamsı cidarından ayrıldığı düşüncesi dahilinde, bu segmentte ANP'nin normal sodyum taşınımına etkisinin bulunduğu düşünülür (50).

Daha öncede söylendiği üzere, mikropunktür çalışmalarla, ANP'ye bağlı natriüresisin, GFH'da veya proksimal tubul sodyum atılımında değişiklik olmadan gerçekleşebileceği gösterilmiştir. ANP'ye bağlı olarak GFH'ı arttığı zaman, absolut proksimal tubuler sodyum emilimi artmakta, fraksiyonel sodyum emilimi azalmaktadır. Bu arada, ANP almakta olan hayvanlarda GFH, aortada vazokonstriksiyon yapmak suretiyle normal düzeylere indirildiği zaman, proksimal tubulde sodyum transportu normale gelir. Bu son durum, bize proksimal tubul sodyum transportu üzerine ANP'nin etkilerinin GFH'da değişikliklerle etkileneceğini gösterir (51).

İn vitro olarak, perfüze edilen proksimal tubul lümenine ANP verilmiş, ancak lümeden emilen sıvı miktarında değişiklik bulunmamıştır. Bu durumda, ANP'nin in vitro ortamda proksimal tubulde sodyum transportunu değiştirmedeği sonucu çıkarılmıştır (52). Ayrıca, cGMP yükselmesi ile ortaya çıkabilecek ANP'ye cevap proksimal segmentte bulunmamıştır. Bu suretle, ANP'nin proksimal tubulde, direkt olarak sodyum transportunu değiştirmedeği, muhtemelen, vezikül sodyum transportunda değişikliğe yol açan diğer araçların oluşumunu uyardığı düşüncesi ortaya çıkmaktadır.

Henle'nin ince kolu, kalın inen kolu ve distal kıvrımlı tubulde ANP'nin natriüretik etkisini açıklayacak çok az delil vardır. Yapılan çalışmalarla, kortikal ve medüller kalın çıkan kolda ve ince inen kolda ANP'nin herhangi bir etkisini açıklayacak şekilde sodyum transportunda değişikliğin olduğu gösterilememiştir (53). Kortikal toplayıcı tubulde ANP, vazopressinin su emilimine olan etkisini azaltır (54). Bu, ANP'nin diüresis yapıcı etkisini açıklayabilir. Henle lupunda, distal kıvrımlı tubulde ve kortikal toplayıcı kanalda otoradiografi ile ANP bağlanma yerleri gösterilememiştir.

ANP'nin natriüresis etkisi yalnız başına glomerüllerde olmaz. Bu arada, bu fonksiyon için, proksimal tubul ve Henle lupu muhtemel yer olarak görülmemektedir. Bu durumda ANP'nin bu etkisi için toplayıcı kanal düşünülmektedir. Gerçekten de, atrial ekstrakt infüzyonu ile GFH'da değişiklik olmamasına rağmen, en dış medüller toplayıcı kanalda sodyum ve suyun atılımında orta dereceli artış husule gelmiştir (55). Daha sonra, ANP'nin iç medüller toplayıcı kanallar üzerine etkisi araştırılmıştır. ANP infüzyonu, kanala sodyum salınımını artırır, fraksiyonel sodyum emilimini azaltır. Distal kıvrımlı tubul ve papiller ucun mikropunktürü ile ANP infüzyonu esnasında distal kıvrımlı tubulde klorid salınım değişikliği olmaksızın, papilla dibinde fraksiyonel kloroid salınımının stimüle olduğu tesbit edilmiştir. Sonuç olarak ANP'nin iç medüller toplayıcı kanalda sodyum transportunu inhibe ettiği düşünülmüştür.

ANP'ye karşı pürifiye edilmiş tavşan iç medüller toplayıcı kanal hücrelerinin taze süspansiyonunun cevabı araştırılmıştır (56). Bu hücreler in situ toplayıcı kanal hücrelerine benzer. Bu hücrelerin biyokimyasal karakteri, vazopressine cevap olarak cAMP biriktirme kabiliyeti, düşük bazal oksijen tüketim hızı ve yüksek glikolitik kapasite olarak özetlenebilir. ANP bu hücrelerde oksijen tüketimini in-

hibe eder. Ouabain ile sellüler Na/K-ATP az inhibe edildiği zaman ANP etki oluşturamaz. Bu son durum, bize, ANP'nin oksijen tüketimini inhibe etme yeteneğine, sodyum pompası üzerinden yaptığı sonucunu verir. Bu arada, amfoterisin katyon iyonofor kullanılarak sodyum pompasının uyarılması, hücrenin sodyum muhteviyatını artırır. Bu fonksiyon gerek ANP infüzyonu esnasında gerekse de infüzyon durdurulduğu zaman eşit oranda meydana gelir (56). Bu suretle ANP'nin doğrudan doğruya Na/K-ATP az'ı inhibe etmediği sonucu çıkar. Ancak, ANP, iç meduller toplayıcı kanal hücreleri içine sodyum girişine mani olmaktadır.

İç meduller toplayıcı kanal hücreleri, ANP için spesifik ve yüksek afiniteli plazma membran reseptörlerini taşır. İç meduller toplayıcı kanallarda ANP'nin fonksiyonu için cGMP'nin rolü kanıtlanmıştır. ANP stimülasyonu ile iç meduller toplayıcı kanallarda cGMP birikimi olurken cAMP'de değişiklik meydana gelmez.

ATRIAL NATRIÜRETİK PEPTİDLERİN SİSTEMİK ETKİLERİ

İnsanlara ve hayvanlara farmakolojik dozlarda ANP verilmiştir. Cevap olarak kan basıncında ani bir düşme görülmüştür. Eksojen olarak ANP verilmesi ile total periferal dirençte düşme husule gelir. Bunun yanı sıra, bazı yayınlarda, kardiyak outputta ve atım hacminde azalma olduğu ileri sürülmüştür (57). Yine çeşitli hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, ANP infüzyonu ile kardiyak outputta % 10-40 oranında değişebilen azalma gözlenmiştir. Bu arada total periferik direnç bazılarında değişmemiş bulunurken, bazılarında ise artmış veya azalmış olarak yayınlanmıştır. Periferik dirençte oluşan bu farklı cevap, ANP ürünlerinin hem vazodilatasyon, hem de vazokonstriksiyon yapıcı etkisine bağlıdır. Oluşan net cevap ise, ANP'nin verildiği vasküler yatağın dominant fonksiyonuna göre değişmektedir. Gerçekten de ANP'nin böbrekler üzerindeki vazodilatatör etkisinin özellikle angiotensin II'nin yüksek bulunduğu ortamlarda belirgin olduğu görülmüştür (58). Bu muhtemelen, angiotensin II'nin vazokonstriktif etkisini antagoneze etmesine bağlıdır.

ANP infüzyonu daima vazodilatasyona veya renal kan akımında artışa neden olmaz. İnsanlarda farmakolojik dozlarda ANP'nin sürekli infüzyonu ile renal kan akımında azalma olduğu belirtilmiştir (59).

ANP'nin vazokonstriksiyon yapıcı etkisi, direkt agonistik etki, vazokonstriksiyon yapıcı bir maddenin salınımı veya refleks sempate-tik sinir aktivitesine bağlı olabilir. Bu arada, ANP ile oluşan kardiyak outputta azalmanın sebebinin direkt miyokardiyal depresyona bağlı olmadığı sonucu çıkmıştır. Çünkü kardiyak dolma basıncı azalmış bulunmaktadır (60). Bu suretle, kardiyak outputta oluşan azalma, ANP'nin periferik dolaşıma olan etkisine bağlı olarak venöz dönüşte husule gelen azalmaya bağlıdır.

ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN ADRENAL ZONA GLOMERÜLOSA VE POSTERİOR PİTÜİTAR BEZLER ÜZERİNE ETKİLERİ

ANP'nin, sıçan zona glomerülosa hücre kültürlerinden aldosteron salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (61).

Dehidratasyona bağlı olarak uyarılan plazma vazopressin düzeyi, intravenöz ANP verilmesi ile belirgin miktarlarda azalmıştır (62).

Bu arada, ANP'nin bağlanması için gerek adrenal zona glomerülosa hücrelerinin ve gerekse de posterior pituitar hücre membranlarında spesifik yerler gösterilmiştir (63).

ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİDLERİN BEYİN ÜZERİNE ETKİSİ

Sıçan beyinlerinde, otoradiografi ile ¹²⁵I-ANP bağlanma yerlerinin dağılımı gösterilmiştir. Bu arada, subfornikal organda, eminansia media'da, area postrema'da, nukleus traktus solitorius'da, hipotalamik bölgelerde ve üçüncü ventrikülün antero-ventral bölgesinde spesifik bağlanma alanları tesbit edilmiştir (64). Ayrıca, bulba olfaktorius, koroid pleksus ve siliar cisimleri bu alanlar dahilinde tarif edilmiştir.

Nukleus traktus solitorius, area postrema ve hipotalamusun üçüncü ventriküldeki anteroventral bölgeleri hipertansiyonun serebral kontrolünden ve renine bağlı hipertansiyon gelişmesinden sorumlu bölgelerdir. Subfornikal organ ise, su ve tuz regülasyonunun santral sinir sistemi kontrolünde fonksiyonu olan kısımlardır.

VASKÜLER DÜZ KASLAR ÜZERİNE ANP'NİN ETKİLERİ

ANP, renal arter, aorta ve mezenterik arterlerin düz kaslarında gevşeme meydana getirir. Schiffrin ve arkadaşları ile Winquist ve arkadaşları (65,66) tavşan damarlarındaki ANP reseptörlerinin dağılımı üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Renal arterler, ANP'in düşük konsantrasyonlarına çok iyi cevap vermişlerdir. Yine aorta, karotis

ve mezenterik arterler ANP'ye çok duyarlı bulunmuştur. Ayrıca, pulmoner, femoral ve iliak arterler çok az duyarlı, safenous, basiler ve kulak arterleri ise duyarsız bulunmuştur. Winquist, tavşan fasial veninin vasküler miyojenik tonusunun ANP'ye çok hassas olduğunu yayınlamıştır (66).

NOREPİNEFRİNE BAĞLI AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ANP'NİN ETKİSİ

Akut böbrek yetmezliği patogeneğinde, filtratın tubuler geri sızıntı, tubuler obstrüksiyon, afferent arteriolar vazokonstriksiyon ve efferent arteriolar vazodilatasyon suçlanan mekanizmalar dahilinde sayılmaktadır. Son zamanlarda, venöz kanda norepinefrin düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Bu renal sempatik aktivitenin artışına işaret eder. ANP, çeşitli damar yataklarında, norepinefrine bağlı vazokonstriksiyonu antagonize etmektedir (67). ANP, belirgin renal vazokonstriksiyon ortamında potent bir vazodilatatör etki husule getirir ve renal oksijen tüketimini düzenler. Böylece, intrarenal norepinefrin verilmesini takiben oluşan akut böbrek yetmezliğinin erken safhalarında, ANP infüzyonu yapılmasının belirgin bir düzelme meydana getirdiğine dair yayın mevcuttur (67). Ancak akut böbrek yetmezliğine geç safhalarında ANP'nin faydalı etkisi tartışma konusudur (67).

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Kronik böbrek yetmezliğinde, ANP düzeyleri yükselir. KBY'deki yüksek ANP düzeylerinden, ekstrasellüler sıvı hacminin artışı sorumlu tutulmaktadır (68). Yüksek plazma ANP düzeylerinin bir diğer açıklaması, fonksiyon görmeyen böbrekler tarafından ANP metabolizması ve itrahındaki bozulma tarzında yapılmıştır. Böbrekler, ANP yıkımı için esas organı teşkil eder.

Hemodializ esnasında, vücut ağırlığındaki azalma ile paralellik göstermek üzere ANP düzeylerinde belirgin bir düşme gözlenmiştir. Bu suretle, KBY'deki yüksek plazma ANP düzeylerinin sebebinin ekstrasellüler hacim artışına bağlı olduğu sonucu çıkmıştır. Rascher (69), sınırlı sayıda hastalardan oluşan ileri dereceli böbrek yetmezliği bulunan çocuklarda, plazma ANP düzeylerinin hemodializ ile azaldığını yayınlamıştır.

Normal insanlarda, ANP düzeyleri ile renin-aldosteron düzeyleri arasında ters orantı bulunmuştur. Böyle bir alaka, KBY'li hastalarda, bulunamamıştır. KBY'de jukstaglomerüler apparatusun stimülasyonu ve azalmış renal perfüzyona bağlı artan renin-aldosteron sekresyonu, bu farklılığı açıklar.

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Sugawara ve arkadaşları ile Sagnella ve arkadaşları tedavi gören veya görmeyen esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ANP düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir (70,71). Bu sonuç esansiyel hipertansiyonu başlatan faktörün primer sodyum yüklenmesi olabileceğini düşündürür. Bu sodyum yüklenmesi ise, hereditör renal tubuler defekt veya uygun olmayan sodyum reabsorbsiyonundan oluşan aşırı nörojenik renal kortikal vazokonstriksiyonundan meydana gelebilir. Böbreklerin proksimal tubullerinde dopamin mobilizasyonunda bir defekt olduğu düşünülmüştür. Tuza duyarlı japon hipertansiflerinde, tuz yüklenmesine karşı dopaminde yeterli bir artış hüsule gelememiştir (72). Bu arada, idrar dopamin/plazma ANP oranı, esansiyel hipertansiyonlu hastaların tuza duyarlı olup olmadığını gösteren duyarlı bir indeksi oluşturur (73).

KONJESTİF KALB YETMEZLİĞİNDE ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİDLER

Tikkanen ve arkadaşları ile Nakaoka ve arkadaşları, ciddi kalb yetmezliğinde daha yüksek ANP düzeyleri bulunduğunu yayınlamışlardır (74,75). Konjestif kalb yetmezliğinde, plazma ANP düzeyi ortalama pulmoner arter kapiller basıncı ile paralellik gösterir. Pulmoner arter kapiller basıncı sol atrium basıncına işaret eder. Bu suretle, KKY ile ANP arasında yakın bir alaka bulunur. Artmış atrial basınç ANP sekresyonu için bir uyarı doğurur. Bu arada, kardiyotorasik oran ile ANP arasında bir alaka kurulamamıştır. Konjestif kalb yetmezliğinde, yetmezliğin düzelmesi ile artmış ANP düzeylerinde belirli bir düşme tesbit edilmiştir.

DİĞER KARDİYAK BOZUKLUKLARDAKİ ATRIAL NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİ

Paroksizmal taşikardili hastalarda ANP düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine çeşitli kapak hastalarında ve kardiyomiyopati hastalarında ANP düzeyi ile sol ventrikül dolma basıncı arasında yakın bir korelasyon tesbit edilmiştir (74). Teşhis maksadiyle koroner anjiyografi yapılan koroner arter hastalarında, % 70'den fazla tıkanma bulunanlarda, normal koronerli olanlara kıyasla daha yüksek ANP düzeyi bulunmuştur (76).

SONUÇ

Atriyum kardiyositlerinden salınan ANP'nin dolaşımdaki major hormonal formu 28a.a.'li ANP (Ser 99-Tyr 126) dir. ANP'nin etkilediği primer hedef organ böbreklerdir. ANP, glomerüler filtrasyon hızını artırır, renal kan akımını medulla ve korteksin iç kısımlarına yönlendirir. Glomerüllerde ANP için spesifik bağlanma alanları gösterilmiştir. cGMP, ANP'nin glomerüler fonksiyonunda aracı olarak görev yapmaktadır. ANP'nin natriüresis ve diüresis oluşturmada iç meduller toplayıcı kanallar üzerindeki etkisi de suçlanmaktadır. ANP plazma düzeyleri, konjestif kalp yetmezliğinde, kronik böbrek yetmezliğinde, esansiyel hipertansiyonda, sirozda, paroksizmal taşikardide ve yanıkta artarken, Bartter sendromu ve Gordon sendromunda azalmaktadır. Yine, sıçan zona glomerülosa hücre kültürlerinden aldosteron salınımını inhibe etmektedir.

ANP, peptid yapısında olduğundan mide sıvısında harab olur. ANP'nin klinikte kullanılabilmesi için sentetik analoglarının yapılması gereklidir. Bu suretle de oral yolla verilip emilebilmelidir. Bu konuda yeni çalışmalar, yeni yeni bilgiler ve klinik yaklaşımları ortaya çıkaracaktır.

KAYNAKLAR

1. Kisch B. : Electron microscopy of the atrium of the heart. I. Guinea pig. Exp. Med Surg. 14, 99-112, 1956.
2. Palate GE. : Sectorory granules in the atrial myocardium. Anat. Rec. 130, 262-268, 1961.
3. Jamieson JD, Palade GE. : Specific granules in atrial muscle cells. J. Cell Biol. 23, 151-162, 1964.

4. Forsmann WG, Giardier LA. : Study of T system in rat heart. *J. Cell Bio.* 44, 1-44, 1970.
5. Mc Nutt NS, Fawcett DW. : The ultrastructure of the cat myocardium. II. Atrial muscle. *J. Cell Biol.* 42, 46-47, 1969.
6. Bencesme SA, Berger JM. : Specific granules in mammalian and non-mammalian vertebrate cardiocytes. In : Bajusz E and Jasmin G, eds *Meth Achiev exp Path. Basel* : Karger 5, 173-213, 1971.
7. Reinecke M, Nehls M, Forsmann WG. : Phylogenetic aspects of cardiac hormones as revealed by immunocytochemistry, electronmicroscopy and bioassay. *Peptides* 6 suppl 3, 321-31, 1985.
8. Huet M, Cantin M. : Ultrastructural cytochemistry of atrial muscle cells. II. Characterization of the protein content of specific granules. *Lab Invest.* 30, 525-532, 1974.
9. Huet M, Benchimol S, Berlinguet JC, Castonguay Y. *Cytochimie ultrastructurale des cardiocytes de l'oreillette humaine.* 4. Digestion des granules spécifiques par les proteases. *J Microscopie (Paris)* 21, 147-58, 1974.
10. Marie JP, Guillemot H, Hatt PY. Le degre de granulation des cardiocytes auriculaires. Etude planimetrique au cours de cours de differents apports d'eau et de sodium chez le rat. *Path Biol.* 24, 549-54, 1976.
11. De Bold AJ, Borenstein HB, Verss AT, Sonnenberg HA. A rapid and potent natriuretic response to intravenous enjection of atrial extracts in rats. *Life Sci.* 28, 89-94, 1981.
12. Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidens of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circulation Res.* 4, 85-90, 1956.
13. Linden RJ, Steehan N. Humoral nature of the urine response to stimulation of atril receptors. *Quart J Exp Physiol*, 66, 431-8, 1981.
14. Flynn TG, De Bold ML, De Bold AJ. : The amino acid sequence of an atrial peptide with potent diuretic and natriuretic properties. *Biochem Biophys Res Commun.* 117, 859-65, 1983.
15. Forsmann WG, Hock L, Lottspeich F, Henschel A, Kreye V, Chistmann M, Reinecke M, Metz J, Carlquist M, Mutt V. : The right auricle of the heart is an endocrine organ, Cardiodilatin as a peptide hormone candidate. *Anat Embryol*, 168, 307-13, 1983.

16. Currie MG, Sukin D, Geller DM, Cole BR, Needleman P. : Atriopeptin release from the isolated perfused rabbit heart. *Biochem Biophys Res Commun.* 124, 711-7, 1984.
17. Thibault G, Garcia R, Gutkowska J et al. : Identification of the released form of atrial natriuretic factor by the perfused rat heart. *Proc Soc Exp Biol Med.* 182, 137, 1986.
18. Trippodo NC, Januszewicz A, Pegram BL, et al. : Rat platelets activate high molecular weight atrial natriuretic peptide in vitro. *Hypertension*, 7, 905-12, 1985.
19. Flynn TG, Davies PL, Kennedy BP, De Bold AJ. : Alignment of rat cardionatriin sequences with the precardionatriin sequence from complementary DNA. *Science*, 228, 323-5 1985.
20. Geller DM, Currie MG, Siegel NR, Adams SP, Needleman P. : The sequence of an atriopeptigen : a precursor of the bioactive atrial peptides. *Biochem Biophys Res Commun*, 121, 802-7, 1984.
21. Formann WG, Birr C, Christmann M, Finke R, Henschen A, Hock D, Kirchheim H, Kreye V, Lottspeich F, Metz J, Mutt J, Reinecke M. : The auricular myocardiocytes of the heart constitute an endocrine organ. Characterization of a porcine cardiac peptide hormone. *cardiodilatin-126*. *Cell Tissue Res* 238, 425-30, 1984.
22. Kangawa K, Fukuda A, Minamino N, Matsuo H. : Purification and complete amino acid sequence of beta-rat atrial natriuretic polypeptide (beta-rANP) of 5000 Daltons. *Biochem Biophys Res Commun* 119, 933-40, 1984.
23. Sagnella GA, Shore AC, Mackando ND, Mac Gregor GA. : Effects of changes in dietary sodium intake and saline infusion on immunoreactive atrial natriuretic peptide in human plasma. *Lancet* 2, 1203-11, 1985.
24. Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, et al. : Studies on the secretion, metabolism and action of atrial natriuretic peptide in man. *J. Hypertension* 4 (supp 2), S 85-91, -986.
25. Sagnella GA, Shore AC, Markandu ND, Mac Gregor GA. : Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1, 179-81, 1986.
26. Canepa-Anson R, Williams M, Marchall J Mitsuoka T, Lightman S, Sutter R. : Mechanism of polyuria and natriuresis in atrioventricular nodal tachycardia. *Br. Med J* 286, 866-868, 1984.
27. Shiffrin EL, Gutkowska J, Kuchel O, Cantin M, Genest J. : Plasma concentration of atrial natriuretic factor in a patient with paroxysmal atrial tachycardia. *New Engl J. Med* 312, 1196-1197, 1985.

28. Braguet M, Carsin H, Guilbaud J, Chabrier E, Viossat I, Braquet P. : Plasma atrial natriuretic peptide in severe thermal injury . *Lancet* 23, 486, 1986.
29. Hodsmann GP, Tsunoda K, Ogawa K, Johnston CI. : Effects of posture on circulating atrial natriuretic peptide. *Lancet* 21/23, 1427, 1985.
30. Donckier J, Anderson JV, Yeo T, Bloom SR. : Diurnal rhythm in the plasma concentration of atrial natriuretic peptide, *NEJM*, 11, 710, 1986.
31. Marie-France D, Pepersack T, Abramow M. : High plasma levels of atrial natriuretic factor in SIADH, *NEJM*, 8, 1258, 1986.
32. Relang, Tunger, Dranten. : Alfa-atrial natriuretic peptide concentrations in plasma of children with congenital heart and pulmonary diseases. *British Medical J.* 292; 2, 1241, 1985.
33. Shionori H, Kaneko Y. : Intranasal administration of alpha human natriuretic peptide produces a prolonged diuresis in healthy man. *Life Sci.* 38, 773-8, 1986.
34. Yandlé TG, Richards AM, Nicholls MG, Cuneo R, Espiner EA, Livesey JH. : Metabolic clearance rate and plasma half life of alpha-human atrial natriuretic peptide in man. *Life Sci.* 38, 1837-38, 1986.
35. Anderson J, Struthers A, Christofides N, Bloom S. : Atrial natriuretic peptides; an endogenous factor enhancing sodium excretion in man. *Clin Sci.* 70, 327-31, 1986.
36. Tikkanen I, Mesarinne K, Fyhrquist F, Leidenius R. : Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet*, 2, 66-9, 1985.
37. Weidmann P, Gnadinger MP, Ziswiler HR. et al. : Cardiovascular, endocrine and renal effect of atrial natriuretic peptide in essential hypertension. *J Hypertension* 4 (suppl 2), S 71-83, 1986.
38. Cody RJ, Covit AB, Larangh JH, Atlas S. : Atrial natriuretic factor (ANF) in normal men : renal hemodynamic/hormonal responses. *Hypertension.* 7, 845, 1985.
39. Keeler R, Azzorolo AM. : Effects of atrial natriuretic factor on renal handling of water and electrolytes in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 61, 996-1002, 1983.
40. Hartter Eweisel M, Stummvoll HK, Woloszczuk W, Punzengruber C, Ludvik B. : Atrial natriuretic peptide concentrations in blood from right atrium in patient with severe right heart failure. *Lancet* 2, 96, 1985.
41. Burnett JC, Granger JP, Opgenorth TE. : Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 247, F 863-866, 1984.

42. Borenstein HB, Cupples WA, Sonnenberg HA, et al. : The effects of natriuretic peptide on renal haemodynamics and urinary excretion in anaesthetized rats. *J. Physiol (Lond)* 334, 133-140, 1983.
43. Ichikawa I, Dunn BR, Troy JL, et al. : Influence of atrial natriuretic peptide on glomerular microcirculation in vivo. *Clin Res* 33, 487 A, 1985.
44. Friend TA, Mc Coy RM, Osgood BW, et al. : Effect of atriopeptin II on determinants of glomerular ultrafiltration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am J Physiol* 250, F 1119-F 1122, 1986.
45. Kosecki C, Hayashi Y, Torikai S et al. : Localization of binding sites for rat atrial natriuretic polypeptide in rat kidney. *Am J. Physiol.* 250, F 210-F 216, 1986.
46. Ballerman BJ, Hoover RL, Karnovsky MJ, Brenner BM. Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide receptors in rat renal glomeruli. *J Clin Invest* 76, 2049-56, 1985.
47. Bianchi C, Gutkowska J, Thibault G, Garcia R, Genest J, Cantin M. : Radioautographic localization of 125 I-atrial natriuretic factor (ANF) in rat tissues. *Histochemistry* 82, 441-52, 1985.
48. Ballerman BJ, Brenner BM. : Physiologically regulated atrial natriuretic peptide receptors in renal glomeruli. *Trans Assoc Am Physicians* 98, 92-100, 1985.
49. Burnett JC, Granger JP, Opgenorth TJ. : Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 247, F 863-F 866, 1984.
50. Hammond T, Yusufi ANK, Knox FG. et al. : Administration of atrial natriuretic factor inhibits sodium-coupled transport in proximal tubules. *J Clin Invest.* 75, 1983-89, 1985.
51. Cogan MG. : Atrial natriuretic factor can increase renal solute excretion primarily by raising glomerular filtration. *Am J Physiol* 250, F 710-714, 1986.
52. Baum M, Toto RD. : Lack of a direct effect of atrial natriuretic factor in the rabbit proximal tubule. *Am J Physiol* 250, F 66-69, 1986.
53. Kondo Y, Imai M, Kangawa K et al. : Lack of direct action of human atrial natriuretic polypeptide on the in vitro perfused segments of Henle's loop isolated from rabbit kidney. *Pflugers Arch* 406, 273-278, 1986.
54. Dillingham MA, Anderson RJ. : Inhibition of vasopressin action by atrial natriuretic factor. *Science* 231, 1572-73, 1986.
55. Sonnenberg H, Cupples WA, D Bold AJ, et al. : Intrarenal localtion of the natriuretic effects of cardiac atrial extract. *Can J Physiol Pharmacol*, 60, 1149-1152, 1982.

56. Zeidel ML, Seifter JL, Brenner BM, et al. : Trial peptides inhibit O_2 consumption in rabbit renal medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 251, F 379-F 383, 1986.
57. Trippodo NC, Kardon MB, Pegram BL, Cole FE, MacPhee AA. : Acute haemodynamic effects of the atrial natriuretic hormone in rats. *J Hypertension* 4 (suppl 2), S 35-40, 1986.
58. Atlas S. : Atrial natriuretic factor : a new hormone of cardiac origin. *Recent Prog Horm Res* 42, 207-49, 1986.
59. Biollaz J, Nussberger J, Waeber B, Brunner HR. Clinical pharmacology of atrial natriuretic (3-28) eicosahexapeptide. *J Hypertension* 4 (suppl 2), s 101-8, 1986.
60. Breuhaur BA, Saneii HH, Brandt MA, Chimoskey JE. Atriopeptin II lowers cardiac output in conscious sheep. *Am J Physiol* 249, R 776-80, 1985.
61. Chartier L, Khibault G, Garcia R, Schiffrin EL. Atrial natriuretic factor inhibits the effects of angiotensin II ACTH and potassium on aldosterone secretion by isolated rat adrenal glomerulosa cells. *Proceedings of the 7th Congress of Endocrinology, Quebec Canada 1984*, p. 410.
62. Samson WK, Atrial natriuretic factor inhibits dehydration and hemorrhage-induced vasopressin release. *Neuroendocrinology* 40, 277, 1985.
63. Jauszewics P, Gutkowska J, De Lean A et al. Synthetic atrial natriuretic factor induce release (possibly receptor-mediated) of vasopressin from rat posterior pituitary. *Proc Soc Exp Biol Med* 178, 321, 1985.
64. Quirion R, De Lean A, Gutkowska J, Cantin M, Genest J. Receptors/acceptors for atrial natriuretic factor (ANF) in brain and related structures. *Peptides* 5, 1167, 1984.
65. Schiffrin EL, Chartier L, Thibault G, St-Louis J, Cantin M, Genest J. Vascular and adrenal receptors for atrial natriuretic factor in the rat. *Circ Res* 56, 801-7, 1985.
66. Winquist RJ, The relaxant effect of atrial factor on vascular smooth muscle. *Life sci* 37, 1081-7, 1985.
67. Schafferhans K, Heidbreder E, Grimm D, Heidland A. Norepinephrine-induced acute renal failure. Beneficial effects of atrial natriuretic factor. *Nephron* 44, 240-244, 1986.
68. Hasegawa K, Matsushita Y, Inoue T, Morii H et al. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 63, 819, 1986.

69. Rascher W, Tulassay T, Lang Re. Atrial natriuretic peptide in plasma of volume-overloaded children with chronic renal failure. *Lancet* 2, 303, 1985.
70. Sugawa A, Nakao K, Sakamoto M, et al. Plasma concentration of atrial natriuretic polypeptide in essential hypertension. *Lancet* 2, 1426-27, 1985.
71. Sagnella GA, Markandu ND, Shore AC, MacGregor GA. Raised circulating levels of atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 1, 179-181, 1986.
72. Shikuma R, Kambara S, et al. Dopaminergic modulation of salt sensitivity in essential hypertension. *Nippon Jinzo Gakkai*, 26, 417-23, 1984.
73. MacDonald TM, Jeffrey RF, Lee MR. Atrial natriuretic peptides in essential hypertension. *Lancet* 8, 562, 1986.
74. Takkanen L, Fyhrquist F, Metsarinne K, Leidenius F. Plasma atrial natriuretic peptide in cardiac disease and during infusion in healthy volunteers. *Lancet* 2, 66-69, 1985.
75. Nakaoka H, Imataka K, Fujii J, Ishibashi M, Yamaji T. Plasma levels of atrial natriuretic factor in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*, 313, 892-93, 1985.
76. Kouz S, Bourrassa MG, Laurier J et al. Plasma concentrations of immunoreactive atrial natriuretic factor in patients with coronary heart disease (abst) 35 th Annual scientific session, American College of Cardiology, March 9, 1986, Atlanta, Georgia.

ORTAÇAĞ'IN ÜNLÜ İSLAM CERRAHI EBUL-KASIM VE DÜNYANIN İLK RESİMLİ CERRAHİ KİTABI OLAN EL-TASRİF ÜZERİNE

Ismail Kayabali*

M.S. 750 yılında Şam Emevi saltanatının yıkılmasından sonra Kuzey Afrika'ya kaçan Emevi prenslerinden Abdülrahman 5 yıl sonra Andolusia'da (İspanya) Emevi Halifeliği'ni kurmuştur. Bu, aynı zamanda Batı'da uygarlığın yeniden başlaması demektir (6).

Bu devletin kurulması, İslâm tıbbında yeni ve çok parlak bir dönemin başlamasına yol açtı. 9. - 12. yüzyıllar arasında İslâm yönetimi-
mindeki İspanya, dünyanın en önemli bir ilim araştırma merkezi oldu; bu dönemde Cordoba, Granada, Toledo ve Sevilla'da, o çağ Avrupa'sının en önemli Tıp Fakülteleri buluyordu. İşte Ebul-Kasım bu dönem İspanya'sında yetişmiştir (936-1035).

1. HAYATI :

Batı'da Ebul Kasım (Abulcasis), Bucasis veya El-Zahravius adlarıyla tanınan Ebu El-Kasım El-Suhrevi, Cordoba'nın kazalarından El-Sahra'da doğmuştur. Mesleğinde yetişerek İspanya ve Batı çapında ünlü bir cerrah olduktan sonra çağın halifesi El-Hakim'in (961-976) saray hekimi oldu. O çağlarda Cordoba'nın nüfusu bir milyondur, 50 hastane ve 70 kütüphanesinde 400.000 cilt el yazması kitap bulunuyordu ve o çağın en zengin kütüphanelerinden biriydi. Bir karşılaştırma yapmak bakımından o çağlardan 40 yıl sonra Fransa Kralı olan «Alim Şarl» ın çok ünlü (!) kütüphanesinde YALNIZCA 800 cilt kitap bulunduğunu söylemek yeterli olur (6).

I. DÜNYADA İLK RESİMLİ CERRAHİ KİTABI OLAN «EL-TASRİF» :

Ebul-Kasım'ın en önemli eseri, «EL-TASRİF» adlı 30 ciltlik cerrahi ansiklopedidir. Bu seride bulunan kitaplar şunlardır :

* A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

1. Kitap : Genel bilgiler vardır.

2 ve 3. Kitaplar : Bütün Hastalıklar anlatılmıştır. İlk iki kitap, Chem Tobb ve Mechoulan tarafından 13. yüzyılın ortalarında yahudi diline çevrildi. İlk latince baskıları ise «Liber medicinae the-
oricaenec non praticas Alsaharavii» adı altında Augusburg'da 1519 ve 1530 tarihlerinde yapıldı.

1930'da kısmen Fransızca'ya da çevrilmiştir (16).

4. -27. Kitaplarda kompleks ilaçlar incelenmiştir.

28. ve 29. Kitaplar basit ilaçlara ayrılmıştır. 28. Kitap, 14. yüzyıl sonunda Abraham ve Simon de Genes tarafından «Liber Servitoris» adı altında latince'ye, gene aynı tarihlerde Chem Tobb tarafından yahudi diline çevrilerek Venedik'te 1471'de basıldı. Materia medica'yı inceleyen bu kitap çok orijinaldir.

Ebul-Kasım'ın ansiklopedisinde, bütün İslâm hekimlerinin yaptığı gibi, fizyopatoloji, cerrahi ve materia medica bölümleri bulunmaktadır. Bu özellik, yazarın eski Greko-Romen tıbbını kopya etmiş olduğunu iddia eden Batı ilim adamlarının çağdaş kültür savaşında uygulamakta oldukları stratejinin boyutlarını göstermek bakımından ilginçtir.

Cerrahi hastalıklar ve tedavilerini inceleyen 30. Kitap üçe ayrılmıştır :

A. Koterizasyon ile tedavi (56 bölümdür).

B. Kanlı ameliyatlara hastalıkların tedavisi (99 bölümdür).

C. Traumatoloji (35 bölümdür).

30. Kitap 12. yüzyılda Toledo'da, Gerard de Cremona tarafından «Liber Al-Saharavi de Chirurgia» adıyla latince'ye, 10 yıl sonra Marsilya'da Chem-Tobb tarafından yahudi diline çevrilmiştir.

III. EL-TASRİF'İN İÇİNDEKİLER :

El-Tasrif, daha yukarıda da söylendiği gibi 3 bölüme ayrılmıştır :

A. Koterizasyon :

Koterizasyon, 56 çeşitli hastalıkta endike olan gerçek bir operasyon olarak kabul edilen, büyük tecrübe isteyen bir girişimdir. ESAS ENDİKASYONLARI şunlardır (23) :

1. Revülzif olarak : Kronik öksürük, pnömopati'ler, plörezi'ler, baş ağrıları, kronik olan ve olmayan migraine'ler, kulak ağrıları, yüz

gerginlikleri, fascial paralizi'ler, apoplexia'lar, hemiplegia'lar, epilepsi, melankoli, katarakt, kronik epiphora, ozena, gastritis'ler, hepatitis'ler, splenitis'ler, ascites tedavisi, ishaller, hemoroidler, seksüel impüisans durumları, incotinentia urini, metritis, arthritus, sciatalgia'lar, gibbus, gut, fitıklar, lepra ve titremeler.

2. Hemostasis amacıyla.

3. Abse, epanşman ve ödemlerin tedavisinde.

4. Bazı selim tümörlerin, hemoroid'lerin, gangren'li doku ve fistül'lerin eksizyonu ve kanser palyasyonu'nda.

5. Nedbe dokusu meydana gelişini aktive etmek için (fitık, dış çürümeleri ve Alveolar pyorrhoea tedavisinde).

B. Kanlı Cerrahi Girişimler :

Ebul-Kasım yaptığı çok çeşitli ameliyatları 99 bölümde toplamıştır (23). Burada yalnız basit bir özet verilmekle yetinilecektir :

1. Oftalmolojik ameliyatlar : Ektropion, entropion, hypopion ve katarakt.

2. Stomatolojik ameliyatlar : Epulis, diş hastalıkları, retansiyon yapmış diş kökleri, maxilla kırıkları, pyorrhoea, detartraj, ortodonti ve protez. Bütün Ortaçağ hekimleri gibi Ebul-Kasım da birçok stomatolojik hastalıklarda kurt'ların esas etyolojik faktör olduğu kanınsındaydı (Bati'da bu fikir 18. yüzyıl sonlarına kadar devam etmiştir).

3. Boyun Cerrahisi : Tonsillektomi, trakeostomi (Bu ameliyatın bütün dyspnee'lerde sistematik olarak kullanılmasını savunmuştur), oesophagus yabancı cisimleri, guatr (ancak tek nodüllü guatr'larda nodülü çıkartmaktaydı), cerahatlanmış adenopati'ler.

4. Travmatoloji : Yabancı cisimlerin, özellikle okların çıkartılmasını incelemiş, gerekirse amputasyon ve gangren'li ekstremitenin de-zartikülasyon'unu (diz ve dirsek üzerine çıkmamak şartıyla) önermiştir.

5. Abdominal cerrahi : Barsak yaralarında dikiş veya «KARIN-CA ÇENESİ» ile deliği kapatıyordu. Karın duvarını tek tek ve iğnesi yerinde bırakılan dikişlerle dikerdi (Bu teknik, 19. yüzyıla kadar kullanılmıştır) (12).

6. Çocuk cerrahisi : Ponksiyon ve drenajla «İmperforatio ani» lerin, Cephal haematoma'ların, açılmış veya kötü açılmış «meatus» üri-naria'ların tedavisini anlatmış, sünnet metodlarını incelemiştir.

7. Doğum : Çeşitli normal ve anormal gelişleri, ikiz doğumları anlatmış, makadi gelişlerde kendi bulduğu yeni bir metodu uygulamıştır. Dış gebeliği ilk olarak Ebul-Kasım tanımlamıştır.

8. Fıtık ve fıtık bölgesi hastalıklarının tedavisi : Hidrosel tanının da ponksiyonu ve tedavisinde kanlı cerrahi metodları ilk olarak Ebul-Kasım kullanmıştır. Varikosel'de vena'ların rezeksiyon'unu, eğer bu yolla şifa sağlanamazsa kastrasyon'u önermiştir. Ebul-Kasım, kasık fıtıklarının etiopathogenesis'ini bir yırtılma veya peritonun torba biçiminde genişlemesiyle açıklamıştır. O çağlar için çok tehlikeli olan kasık fıtığında ameliyat endikasyonu çok nadir konmalıdır. Bu ameliyatlarda nüksü önlemek için testis'in alınması gereğini savunmuştur. Kasık fıtıklarının tedavisinde fıtık bandajını önermiş ve bu amaçla, her 10 günde bir yenilenen katranlı ve balık tutkalı emdirilmiş sert bandajları kullanmıştır. Bu bandajı, yumuşak Greko-Romen bandajından üstün olduğu için tercih etmekteydi. Bu ayrıntı da, Ebul-Kasım'ın çocukça bulduğu Greko-Romen tıbbını nasıl yeniden düzenlediğini, düzelttiği ve akla yakın bir hale getirdiğinin başka bir delilidir (17).

9. Ürolojik Cerrahi : Ebul-Kasım bu alanda boşaltıcı mesane katerizasyonu'nu, mesane lavajları'nı, litotri ve litotomi'yi kullanıyordu. Bu açıklamadan İbn Sina ve El-Razi ile Ebul-Kasım'ın ürolojilerinin aynı paralelde oldukları anlaşılmaktadır. Üç ünlü ve çağdaş İslâm hekimisi arasındaki bu paralelizm, Batı'nın her zaman ileri sürmeye ve herkesi inandırmaya alıştığı gibi aynı Batı kaynaklarının etkisinde kalmalarıyla değil, o çağlardaki Türk-İslâm tıp ilmi ve kültüründeki büyük gelişmeyle açıklanabilir (2,3,10,22).

10. Diğerleri : Ascites tedavisine ponksiyon ve drenajı getirmiştir. Hiç görmediği «Dracunculosis Medinensis» tedavisini teorik olarak tanımlamış olmasına karşılık günümüzde de birçok Doğu Ülkesinde başarıyla kullanılmaktadır. Varis'te uyguladığı «Stripping» metodu çağdaştır (21). Fistülize kemik iltihaplarında lokal kemik rezeksiyonları uygulamıştır. Vena'lardan kan almak için 30 ayrı yer bildirmiştir.

II. Bulduğu, geliştirdiği ve kullandığı cerrahi enstrüman'lar :

Bu enstrümanların bir bölümü kitabının 46., bir bölümü de diğer yerlerinde açıklanmıştır. Bunlar kurşun, liton, demir ve çelikten yapılmıştır. Batı'da o sıralarda çok kullanılan bronzu tercih etmemiştir.

Ebul-Kasım'ın kendi buluşu olan enstrüman'lar 4 kısımda incelenebilir :

- a. Sıkıştırıcı enstrüman'lar (Pens'ler).
- b. Delici enstrüman'lar (Trepan'lar).
- c. Kesici enstrüman'lar (Makas ve bistüri'ler).
- ç. Kemik enstrüman'ları.

Bazı enstrüman'ların materyeli (makas yapmak için Şam demiri veya Hint demiri gibi) veya kendisi (bakır ve seramik Çin vantuzları, Çin aynaları gibi) dışarıdan getirilmiştir.

12. Tedavide kullanılan materyal : Cerrahide pamuğu ilk defa Ebul-Kasım kullanmıştır. Kitaplarda da pamuktan söz eden ilk yazar odur.

C. Travmatoloji :

El-Tasrif'in travmatoloji bölümü Batı'yı en çok ilgilendiren bölüm olmuştur. Bu bölüm şu şekilde özetlenebilir;

1. Kafa kırıkları : Trepanasyon'u oldukça sık kullanmıştır ve endikasyonları geniştir. Trepanasyon'da, genellikle Dura altına kadar inmektedir.

2. Kapalı çevre kırıkları : Bu çeşit kırıklara redüksiyondan sonra yün, tahta, band ve sargılardan yapılan bir atelle retansiyon yapıyordu. Retansiyon için «Yumurta akı» kullanmıştır (Daha sonraları D. Larrey de aynı şekilde hareket etmiştir).

3. Pubis kırığı tedavisi : Kadınların pubis kırıklarının tedavisinde, redüksiyon'u kolaylaştırmak için, vagina yoluyla konulan pamuk taponlarından çok faydalanmıştır.

4. Femur ve humerus kırıkları : Açık eli omuza ve çıplak topuğu gluteus'a atel olarak tespit etmektedir.

5. Açık kırık tedavisi : Kırık uçları rezeke edildikten sonra bir pencere açılmış bandaj ile tespit edilir, buradan açık yara tedavisi yapılırdı. Bu teknik orjinaldir (13). Lister çağında bile Batı'da açık kırık tedavisinde ampütasyon yapılmasına rağmen mortalite'nin pek çok yüksek olduğu akla getirilirse Ortaçağ'daki Türk-İslâm cerrahisinin Batı'dan yüzlerce yıl önde olduğu kendiliğinden anlaşılır.

6. Hipertrofik callus tedavisi : Diğer metodlar etkisiz kalırsa callus'un rezeksiyonu'nu uygulamıştır.

7. Çıkıklar : Yeni ve eski, patolojik ve spontan ile habitüel çıkıkları birbirinden ayırmıştır. Kullandığı çıkık tedavisi metodları, çağımızda klasik olmuştur.

IV. EL - TASRİF'İN ORJİNAL NÜSHALARI :

A. Londra yazmaları :

1. Papaz Marsh yazması (1271 tarihli).
2. R. Huntington yazması (1415 tarihli).
3. Gotha yazması (1489 tarihli).
4. 2953, 5722 ve 6208 sayılı Milli Kütüphane yazmaları.
5. 3 yahudice yazma (Bodléienne Kütüphanesinde bulunmaktadır).

B. Fransız yazmaları :

1. Mns. Français (1316 tarihli) : Bibliothèque nationale.
2. Mns. Béarnais (1391 tarihli) : Montpellier Tıp Fakültesi yazması.

C. En önemli latince tercümeleler :

1. Floransa'da : Cod. Laurent. 83,25 (13. yüzyıla ait).
2. Münih'te : Cod. Lat. 161 (13. yüzyıla ait).
3. British Museum'da : Manusc. Add. 36617 (13. yüzyıla ait).
4. E. Museo 19 (Bodléienne kütüphanesinde bulunmaktadır).

Ç. Yabancı dilde ilk baskıları :

1. Venedik : 1497, 1500; Strasburg : 1532; Bâle : 1541 latince baskıları.
2. Oxford : Arapça-Latince baskı : 1778.
3. Fransızca baskı : 1861.

V. İRDELEME :

A. El-Tasrif'in Resimleri :

Ebul-Kasım dünya tıp tarihinde İlk Olarak iç hastalıklarından ayrı bir cerrahi kitabı yazmış ve her el yazması nüshasında değişik sayıda bulunan 175-200 resimle ilk defa resimlendirmiştir. Kendinden önce yazılmış bazı cerrahi kitaplarında, örneğin Bizans'ta Kition'lu Apollonius'un el yazmalarında birkaç kırık ve çıkık redüksüyonu şekli vardı. Fakat ilk olarak, kendi bulduğu ve kullandığı enstrümanların bol ve metodlu olarak çizilmiş resimlerini Ebul-Kasım vermiştir. Bazı sahifelerde yazıdan çok resim bulunmaktadır (25). Ortaçağ cerrahisi üzerine yapılan bütün çalışma ve incelemelerde Ebul-Kasım'ın cerrahi kitabı örnek olarak alınmaktadır (7,15,20).

Bütün Ortaçağ boyunca ameliyat ve enstrüman resimleri, hiçbir cerrahi bilgisi ve tecrübesi olmayan «kopyacı»lar tarafından yapılmıştır. Bu yüzden de gerçek çok az yansıtılmış olmakta, bazı fan-tezi kaprisler yüzünden bir çok enstrüman'ın ne olduğu kesinlikle anlaşılamamaktadır. Ebul-Kasım'ın enstrüman resimleri 1788'de J. Channing, 1728'de J. Leclerc (15) ve 1937'de M.S. Spink (18) tarafından incelendi. Bu incelemelerden L. Leclerc'in ki nisbeten en doğru ve en tam olanıdır. Daha sonra Vedrennes (24) ve Hilton-Simpson (10) onun eksikliklerini tamamladılar. M. Dhayaya 1913'te Yunan, Arap, Hint ve Avrupa'da Eski ve Ortaçağlarda kullanılan cerrahi enstrüman'ları karşılaştırmıştır (5). Fakat gene de incelenen materyel az ve eksiktir; ayrıca cerrahi fikirler ve ameliyat prensiplerinin incelenmesi de gerekir. Bu da ancak konuya gerçekten hakim ve ilgi duyan bir cerrah tarafından yapılmalıdır.

B. Ebul-Kasım'ın Faydalandığı Kaynaklar :

Batı, her zaman yaptığı gibi, Ebul-Kasım'ın da eski Greko-Romen kaynaklarını Arapça'ya tercüme ettiğini iddia etmiş ve etmeye de devam edecektir. Batı'ya göre bu çok ünlü cerrahın faydalandığı temel kaynak Paul d'Egine'in 4. kitabıdır (11,13).

7. yüzyılda yaşamış olan P. d'Egine 7 ciltlik bir tıp ilmi özeti yazmıştır. Bu, hem derleme, hem de orijinal bir mediko-şirürjikal seridir. Celsus'un kitabıyla bu seri, Greko-Romen ve Bizans çağına ait tam olarak günümüze kadar gelebilen tek cerrahi kitabıdır. P. d'Egine'in bu serisi, 11.7.1607 tarihli Fakülte Kurulu Kararıyla 18. yüzyıla kadar Paris Tıp Fakültesinde ders kitabı olarak okutulmuştur. Aynı seri 1532'de Albanus Torinus ve Cauthier d'Andernach tarafından arapça'ya çevrildi. Celsus'un ansiklopedisinin cerrahiye ayrılmış olan 6. cildi ise çok geç dönemlerde, yani ancak Papa 5. Nicolas (1397 - 1455) zamanında bulundu ve basılan ilk tıp kitabı oldu (1478). Bu gecikme yüzünden Ortaçağda az tanınmış ve az etkili olmuştur (13).

Bu Batı iddialarına karşı Ebul-Kasım şu cevabı vermektedir (23) :

«... Bildiğim, metodlu bir şekilde ve durmaksızın Herşeyi okumakla öğrendiğimdir; sonra bunları, bütün hayatımın gözlem ve tecrübele-rini ekledim. Nihayet, size gereksiz ayrıntılardan kurtarılmış, mümkün olduğu kadar açık ve net bir şekilde anlatılan bilgilerimi ve bütün tecrübelerimi ihtiva eden bu kitabı yazdım.»

Ebul-Kasım, Ortaçağın en büyük cerrahlarından biridir ve Batı Tıp Dünyasında yazılan bütün cerrahi kitaplarının ana kaynağı olmuştur. Durum, Batının yapmak ve yaptırmak istediği Kültür Sava-

şı'nın amaçlı olarak yozlaştırılmış gerçek dışı iddialarının tamamen aksidir (14).

C. El-Tasrif'in Batı Tıbbına Etkileri :

1. Ebul-Kasım'ın koterizasyon metodu Batı'da Babrica d'Acquapendente (1537-1619), M.-A. Severino (1580-1656), Cl. Pounteau (1725-1775), P. Alpini (1533-1617) tarafından yaygın biçimde kullanılmış ve tanıtılmıştır (13).

2. Batı'da cerrahi, Roger Salerno'nun 12. yüzyılın sonlarında yayınladığı «Pratica Chirurgica» adlı kitabıyla başlamıştır. Bu kitabın, El-Tasrif'in latince tercümesinin yayınlanması ve okunmasından sonra yazılmış olması, herhalde ilginç bir rastlantı olarak kabul edilemez. (4).

3. 13. yüzyılın başlarında Rolando di Parma (Beyindeki Rolando sulcus'una adı verilmiştir), Kafa kırıkları ve saçlı deri yaralanmalarının tedavisinde Ebul-Kasım'dan aldığı Yenilikleri ve Keşifleri uyguladı, ameliyattan önce elleri temizlemek gerektiğine de, Ebul-Kasım'a uyararak dikkati çekti. Çünkü o çağlarda hıristiyanlar temizlik anlayışına sahip değillerdi; İslâm'ın getirdiği temizlik anlayışı bugün de hıristiyanlıkta yoktur (1,6,19).

4. 13. yüzyılda yaşamış olan Guillermo de Salicato da Ebul-Kasım'dan ilk etkilenen Batı cerrahlarından biridir. Özellikle Ebul-Kasım'ın Hydrocephalus tedavi metodunu, yani daha 10. yüzyılda tanımladığı koterizasyon'la (kanamayı önlemek ve temiz çalışmak için) (13) kafa tasında Liquor cerebrospinalis'in cilt altından drenajını sağlayacak bir pencere açmak metodunu, çok kullanmıştır (9).

5. Guy de Chauliac (1300-1367), Ebul-Kasım'ın etkilendiği ilk Fransız cerrahıdır. Bu cerrah «La pratique en chirurgie» adlı kitabında Ebul-Kasım'dan 200 bölümde söz etmektedir. Bu kitap 1348 tarihinde Lyon'da Fransızca, 1360 tarihinde Venedik'te latince olarak basılmıştır. Avignon'da papalık özel cerrahi olan Chauliac, Ebul-Kasım'ın pomat, ilaç, enstrüman ve ameliyat metodlarını aynen kullanmıştır (9).

6. Ebul-Kasım'ın buluşlarından Batı'da en çok kullanılanlar arasında el cerrahisi (El-Tasrif'in 49. bölümü) ve lepra'nın kozmetik cerrahisi metodları vardır (9,26). Ünlü fizyolog Haller, en büyük İslâm cerrahlarından biri olan Ebul-Kasım'ın eserlerinin 14. yüzyıldan sonra yetişen bütün batı cerrahlarının faydalandıkları «Çok Değerli Or-

tak Bir Kaynak» olduğunu yazmıştır (8). Çağımızda kullanılmakta olan birçok cerrahi enstrüman da ilk olarak Ebul-Kasım tarafından düşünülmüş, çizilmiş, gerçekleştirilmiş ve kullanılmıştır (23).

VI. EBUL-KASIM'IN GETİRDİĞİ DİĞER CERRAHİ VE TIBBİ YENİLİKLER (9,16,24) :

A. A. Benedictus (1539), F. de Hilden, Ph. Hochsletter (1674), Fordyce (1784), Reeve (1789) ve Otto (1802) dan önce hemophilie'yi tanımlanmış, önemini ve herediter bir hastalık olduğunu ilk defa göstermiştir.

B. İlk defa kardiak hastalarda ekstrasistol varlığını ve gode bırakan ödem meydana geldiğini bulmuş, ascites'in tipik ve patognomik perküsyon bulgularını tanıtmıştır.

C. Historemtri ve vaginal tuşe'yi sistematik olarak ve belirli amaçlarla kullanan ilk hekimdir.

Ç. Gebelikle benzeri hastalıkların kesin ayırımını ilk defa Ebul-Kasım yapmıştır.

ÖZET

Ünlü İslâm cerahı Ebul-Kasım (936-1035) İspanya Emevi Halifeliği çağında Cordoba'da doğmuştur. Orta çağın en büyük cerrahlarından biridir, bir çok buluşları olduğu gibi birçok cerrahi enstrüman da icat etmiştir. Gerçekte 30 ciltlik bir ansiklopedi olan «El-Tasrif» adlı kitabı, dünya'da yazılan ilk resimli cerrahi kitabıdır. Bu kitap 12. yüzyılın ortasında latince'ye çevrilmiş ve yüzlerce yıl Batı'da yazılan cerrahi kitaplarının ana kaynağı olmuştur.

RESUME

Sur Ebul-Kasım le célèbre chirurgien de l'âge moyent El-Tasrif le Premier manuserif chirurgical illustré du monde.

D'Ebul-Kasım le célèbre chirurgien d'islam est né à Cordou Califat d'Emevi d'Espagne (936-1039). Il est l'un des plus grand chirurgien de l'Âge Moyen, a plusieurs découverts dans le domanine de la médecine et de la chirurgie et en même temps est créateur d'un nombre considérable des instruments chirurgicaux. Son livre intitulé «El-Tasrif» Qui est en réalité une encyclopédie de 30 volumes est le premier manuscip chirurgical illustré dans le monde. Ces livres sont traduits en latin vers le milieu de 12. siècle et sont devenus la source principale des livres chirurgicaux écrits en Occident pendant plusieurs centaines d'années.

KAYNAKLAR

1. Bardakçı, İ., Paris Elçimizin macerası, Tercüman, 16.6.1983.
2. Berksan, F.K., Die Urologie in der Türkei vor Jahrhunderten, Zeitschr. Urol., 29 : 434, 1935.
3. —————, Cerrah Sabuncuoğlu Şerafeddin eserinin Ebul-Kasım Zührevi eseri ile mukayesesi, Türk Tıp Tarihi Ark., 3 : 96-101, 1939.
4. Crombie, A.C., The history of science from Saint Augustin to Galileo, Pinguin Books ,Middelsex 1959.
5. Dhayaya, G.M., The surgical instruments of the Hindus with a comparative study of the surgical instruments of the greek, roman, arab and the modern Surgeons, Calcutta Univ., Calcutta : 1913.
6. Garaudy, R./Şehsuvar, N., Sosyalizm ve İslâm, Genç San'at, Ankara : 1984.
7. Gurlt, E., Geschichts des chirurgie, Cilt : 1, sa : 620-649, Berlin : 1898.
8. Haller, Artis medicae principes, 1769-74.
9. Hayek, S., How Al-Zuhravî reached the Occident? The Islamic World Med. J., 1 : 49-52, No. 4, 1984.
10. Hilton-Simpson, Arab Medicine and Surgery, Oxford U. Press, Oxford : 1922.
11. Hirschberg, J., Die Augenheilkunde der Aitus as Amide, Leipzig : 1899.
12. Huard, P. ve Wong, M., Cautérisation ignée et moxas, Historie de la Médecine, 8 : 7-41, 1958.
13. Huard, P. ve Grmek, M.D., : Le premier manuscrit chirurgical Turc, R. Dacosta, Paris : 1960.
14. Huntington, Ch., Abulcasis de chirurgia, Axonii : 1778.
15. Leclerc, L., Histoire de la médecine Arabe, 2 cilt, E. Leroux, Paris : 1876.
16. Makhluf, T., L'oeuvre chirurgical d'Abul-Cassim Khalaf İbn Abbassez-Zahrawi dit Abulcasis, M. Lac, Paris : 1930.
17. Radbill, S.X., The first treatrice of pediatrics, Am. J. Dis. Child., 122 : 369, 1971.
18. Spink, M.S., Arabian gynecological, obstetrical and genito-urinary practice illustrated from Abulcasis, Proeed. Roy. Soc. Medicine, 30 : 653-670, 1937.
19. Sprenger, A., Das Leben und die lehen der Muhammed, 3 cilt, Berlin : 1861.
20. Sudhoff, K., Ein Beitrag zur geschichte Anatomia in mittelalter spezielle der anatomischen graphik, Studien zur geschichte der Medizin, 4 : 1-94, 1908.
21. Summers, J.E., Ann. Surg., 1953.
22. Terzioğlu, A. ve Uzluk, F.N., Krankenhausebauten der Ilkhane der Türkmenistanische Akkoyunludunastie und der timurischen in Kleinasien, Persien und Afghanistan Ann. Univ. d'Ankara 10 : 1-22, 1964.
23. Ünver, A.S. ve Usman, H., Meşhur Arap Cerrahi EbulKasım Zehravî ve onun kitabı-ül cerrahiye'si, Tedavi Serir. ve Labor. Mec., 5 : 188-190, 1935.
24. Ünver, A.S., Another medical report belonging to Ebulbekir Razi, History of Med. and Allied Sciences, No. 2, 1948.
25. Vedrenne, Les trepanateurs de l'Aures, Rev. Chir., 1885.
26. Vernet, J., Hispano-Arab culture on the Orient and Occident, Ariel Historia, Madrid : 1978.

OKULER MALİGN MELANOMA

Özden Tulunay*

Nimet Kuyucu**

Malign Melanoma (MM) en sık kutanöz, sonra mukozal lokalizasyonda gelişmektedir. Diğer primer lokalizasyonlar içinde ön sırayı göz oluşturmaktadır. Gözde gelişenler, palpebra ve konjonktivada olmak üzere **ekstaokuler**, anterior ve posterior uveada olmak üzere **intraokuler** gelişebilmektedir.

Bilindiği gibi, Türkiye'de diagnostik patoloji uygulamaları çoğunlukla genel patoloji çerçevesinde yürümektedir. Oysa MM konusunda çok belirgin olduğu gibi, bir kısım antiteler göz lokalizasyonlarında genel özelliklerinden farklı özellik ve davranış göstermektedir. Bu farklılıkların bilinmesi diagnostik patolojide çalışanlar için uygulamanın hatasız ve eksiksiz yapılabilmesi için kaçınılmazdır.

İnsan organizmasında, melanin yapımıyla görevli MELANOSİT'lerin dağılma yerlerine göre **epidermal**, **meningeal**, **uveal** olmak üzere ayrılabilirdiği görülmektedir. Bu hücrelerin MELANOBLAST, MELANOFAJ VE PİGMENTLİ BASAL HÜCRELERden ayrılması gerekmektedir. Melanoblastlar melanin yapma yeteneğindeki embryoner hücrelerdir. Melanofajlar ise pigment fagosite etmiş hücrelerdir (28).

Normal gözde melanositik hücreler üç gruba ayrılır : (24).

1. Pigment epiteli
2. Konjonktival melanositler
3. Uveal melanositler

1. PİGMENT EPİTELİ : Retina, korus silyare ve irisin pigmentli epitelidir. Embryoner hayatta beş-altıncı haftada, optik vezikül hücrelerinden gelişir ve ileri decede nadir MM geliştirirler. Hatta geliştirmezler. Melanin yapımları erken embryoner hayattadır ve miktarı değişken değil, sabittir. Diğer iki tip melanositte olduğu gibi, çeşitli durumlarda pigment konsantrasyonları değişiklik göstermez.

* AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** AÜTF Patoloji Anabilim Dalı Uzmanı

2. **KONJONKTİVAL MELANOSİTLER** : Konjonktival epitelde bulunur, nöral krestten gelişirler. Bileşik, junctional nevüs ve melanoma geliştirebilirler.

3. **UVEAL MELANOSİTLER** : İris, korus silyare ve koroid stroması boyunca dağılan hücrelerdir. Bunlar nadiren skleral emisseryalarda ve hatta episkleral dokuda bulunabilirler. Bu hücrelerin dansitesi iris ve koroidea rengini oluşturur. Bu tip hücrelerin benign özelliklere sahip olanlarının teşkil ettiği tümöral yapılar nevüs, malign karakterde olanlarının geliştirdiği tümörler ise **melanoma** olarak isimlendirilir.

Deri ve konjonktiva melanositleri gibi, uveal olanlar da nöral krestten gelişerek, erişkinde bulunacakları yerlere göç ederler. Pigment epitelinin erken embryoner hayatta pigment yapmasına karşın, uveal melanositler geç embryoner hayata kadar pigment oluşturmazlar, hatta doğumda bile uveal pigment yoktur veya azdır.

Gözde MM konusunu intraokuler ve ekstraokuler olmak üzere iki grupta incelemek mümkündür. Ekstraokuler melanomayı oluşturan konjonktival ve palpebal melanomaların ufak farklarla benzer tiplere ayrıldığı bilinmektedir.

PALPEBRA : Nevüs içerebilir. Junctional ve bileşik nevüs tiplerinden melanoma geliştiği görülür. Nodüler pigmentli melanoma lezyonunun iyice büyük kitle oluşturabildiği tespit edilir (18).

KONJONKTİVA : En sık bulber konjonktiva veya limbusda gelişir (3). Palpebral konjonktiva ve karunkül olağan dışı lokalizasyonlardır. Gri veya siyah, çok kolay kanayan tümörlerdir. Limbusda saplı, sklerayı invaze etmeyen, kanamalı kitle yaparlar. Bu lokalizasyonda melanomaların Noduler Melanoma (NM), Superficial Spreading Melanoma (SSM) ve Lentigo Maligna Melanoma (LMM) olmak üzere tiplerinin bulunabildiği görülmektedir (2). Nevüsten, de novo veya prekanseröz melanozisten gelişebilirler. Prekanseröz melanozisten geliştiğinde, yaygın melanoma söz konusudur. Bu durumda, palpebrayı ve onunla devam eden bulber konjonktivayı yaygın şekilde tutabilir. Reese (19) ve Zimmerman (33) prekanseröz melanozisi Hutchinson'un melanotik freckle'nin karşıtı, yani LM olarak kabul etmektedirler. Melanomaya dönüşmenin % 17 oranında olduğu (19) ve seyrinin bilinen LMM dan çok, SSM uyduğu, mortalitesinin yüksek (% 40) bulunduğu, bildirilmektedir (14,19). Bunda hücre tipinin de prognostik anlamından bahsedilir. De novo gelişmede de mortalite bu orandayken, nevüsten gelişenlerde daha düşük (% 20) mortalite tespit edil-

mektedir. Buna karşılık nevüsten gelişenlerde radyosansitivitenin azaldığı görülmektedir (14,19).

Konjonktival melanomada derinin LMM ve SSM olarak bilinen lezyonlarına benzer tipte gelişme gözlenebilirken, Radyer Büyüme Fazı göstermeyen ve NM ya uyduğu düşünülen tipin, derinin NM sırdan farklı olarak, fuziform hücreli ve çok uniform özellikte geliştiği tespit edilmektedir (3,18).

Intraokuler melanomaların ise, uveal melanoma olduğu ve iris, korpus silyare, posterior uvea (koroidal) melanomalar olarak geliştiği görülmektedir. Buna göre :

İRİS MELANOMASI :

Uveal melanomaların % 3-10 kadarını oluşturur (12). Kadın ve açık renkli insanlarda daha sıktır. İlk iki dekada görülebilirse de en sık gelişme 40-47 yaşlar arasındadır (1,5). 3 mm den büyük çap, 1 mm den fazla kalınlık gösteren pigmentli iris lezyonunun, histopatolojik teyid olmasa bile klinik melanoma kabul edilmesi gerektiği belirtilmektedir (24). İris inferiorunda gelişmeğe büyük meyilden bahsedilmekte, superior lokalizasyonlu lezyonun şüphayle karşılanması gerektiği belirtilmektedir (22).

Lokal Melanoma : En az 3x3 mm lik bir iris stromasını tutar. İrregüler, yüksek, iyi sınırlı bir kitledir. Satellit lezyon içerebilir (32).

Diffüz Melanoma : Daha seyrek ve tanınması güç olan şekildir. Bu tip gelişme, ağrısız glokom ve giderek, rengi tümnden koyulaşan irisle karakterlidir. Bu nedenle, akkiz unilaterale hiperkromik iris heterokromisi ve aynı tarafta şikayete yol açmayan glokoma sahip her vakanın iris melanoması yönünden dikkate alınması gerekmektedir. Lokalizasyonun özelliği olarak, erken farkedilebilmeleri, iris melanomalarında 15 yıllık mortalitenin % 2-5 gibi bir oranda kalmasına imkan vermektedir (12).

KORPUS SİLYARE MELANOMASI :

Koroidea melanomalarının % 4 kadarıdır. Çoğu asemptomatiktir. Daha sonra da ağrısız görme bozukluğu yapar. Amelanotik olduğu gibi bol pigmentli de olabilmektedir.

Noduler Melanoma : Tümörlü gözde açıklanamayan intraokuler basınç ilk bulgu olabilir. İyi sınırlı bir kitledir.

Diffüz Melanoma : Diffüz bir kalınlaşma şeklindedir. 360 derece devam ederse, Halka (ring) melanoma denir. Bu daha invazivdir. Tra-

beküler ağı invaze etmek suretiyle, sekonder glokom oluşturma meylinindedir. Nodulardan daha malign hücre içerme, daha sık ekstraokuler yayılma meylinindedir. Buna uygun olarak da prognozu daha kötüdür (3,24).

POSTERİOR UVEA (KOROİDAL) MELANOMASI :

Uvea melanomlarının % 93 kadarını oluşturur. Ayrıca, intraokuler malignitelerinin başında gelir. Tanıya kadar daha uzun bir süre geçer. İris melanomasına göre biraz daha ileri yaşta tespit edilir. Noduler, diffüz gelişme dışında, nadiren multisentrisite tespit edilir.

Noduler Melanoma : İyi sınırlı koroidea kalınlaşması şeklindedir. Daha geliştiğinde, Bruch membranını parçalayarak, mantar şeklini alır. İki loblu, multilober görünüm alabilir.

Diffüz Melanoma : Oftalmoskopik tanısı güç olabilir. Belirgin bir yükseklik kazanmaz. Sebep olduğu retinal dekolman noduler tipte gelişenden daha şiddetlidir. Daha malign görünümde, daha sık ekstrakleral yayılma meylinde, daha kötü prognoza sahip özelliktedir. On beş yıllık mortalite % 40-50 oranındadır (12). Optik sinir başına uzanma ve sinir posterioruna invazyon meyli vardır.

Uveal melanomaların gelişmesinde predispozan kabul edilen hastalıklar bilinmektedir. Bunlar **okuler melanozis** (7,10), **okulo-dermal melanozis** (10,11), **nörofibromatozis** (29,30) dir. Son zamanlarda uveal melanomaların klinik değerlendirme ve tedavilerinde ortaya çıkan önemli değişiklikler nedeniyle bu hastalıkların takibi de önem kazanmaktadır. Konjenital episklere ve uvea hiperpigmentasyonu olan melanozis, ekseri unilateraldir. Unilateral şekil **heterokromia koroidalis**, lokal şekil ise **sektör nevüs** olarak bilinmektedir. Bunlardan koroidea ve korpus silyare melanomaları gelişebilmektedir. Episkleral pigmentasyon maligniteye neden olmaktadır. Optik diskde yükselmeye karakterli **melanositoma** da sıklıkla melanoma ile karıştırılan bir hiperpigmente lezyondur (34,35). Bu nedenle ayırıcı tanı özelliklerinin bilinmesi önem kazanmaktadır. Optik sinir liflerini invaze etmek melanomada genellikle bir özellik değilken, tipik fibriler görünüm oluşturan bu tip invazyon melanositomada karakteristiktir. Ayrıca koyu siyah melanositoma rengine karşılık melanoma, noktacıklı, gri, sarı-beyaz renktedir. Melanomanın büyük boyut ve mantar görünümü kazanması da siktir.

Göz çevresi derisinde ve episklerada hiperpigmentasyonla karakterli okulo-dermal melanozisin doğu ülkelerinde ve zencilerdeki

sıklığına rağmen sıklıkla beyaz ırkta melanoma gelişimine yol açan bir özellik gösterdiği izlenmektedir. Hiperpigmentasyonla aynı tarafta deri, iris, korus silyare, koroida, orbita ve meninksde melanoma gelişebilmektedir.

Uveal nevüs ve melanoma insidansı yüksek olan nörofibromatozisde iris melanoması en sıktır. Melanomaya predispoze eden bu hastalıklardan başka dermal melanomada predispozan faktörler olarak bilinen güneş ve gebeliğin okuler melanomada da rolü olabileceği düşünülmektedir. Güneşin etkili olduğu tam bilinmemekle beraber, gebelikte koroidal melanoma gelişiminin arttığı ve hızlandığı konusunda gözlemler bulunmaktadır (8).

HİSTOPATOLOJİ

Göz melanomalarında histopatolojik değerlendirme Callender'in 1931 de ortaya koyduğu hücre özelliklerine dayanan bir sınıflamaya göre yapılagelmıştır (4). Melanomaların 5 sınıfa ayrıldığı bu sınıflamada Spindle A, Spindle B, Mikst, Nekrotik ve Epiteloid tiplerin bulunduğunu görmekteyiz. Bazen ayrıca fasiküler tip olarak bilinen bir diğer tipin de dahil edildiği tespit edilmektedir. Çoğunlukla bu tipin gereksiz olduğu, spindle hücrelerin damarlar çevresinde veya aralarında trabeküler dizilimler oluşturmasıyla geliştiğinden, hücre ve prognoz özelliğiyle spindle tiplerle aynı tutulması gerektiği düşüncesi vardır. Nekrotik tipde hücresel değerlendirmeye olanak veremeyecek kadar nekrozan zengin bir tümör ifade edilmektedir. Bruch membranını parçalayan koroidal melanomalar bunlara örnek oluşturmaktadır.

SPINDLE A TİPİ, Spindle A olarak tanımlanan hücrelerden gelişen tümörlerdir. Bunlar, uzun, silendirik, kıvrıntılı hücrelerdir. Benzer basıklaşmış nukleuslara ve nukleus boyunca uzanan koyu kromatin çizgisine sahiptirler. Bu çizginin nukleer membranın içe kıvrıntısı ile oluştuğu gösterilmektedir. Nukleoller görülmez, mitoz içermezler.

SPINDLE B TİPİ ise, Spindle B olarak tanımlanan hücrelerin tümörüdür. Spindle B hücreleri Spindle A hücrelerine göre daha oval ve polihedral hücrelerdir. Nukleuslar da daha şişkin ve ovaldir belirgin nukleolle karakterlidirler. Spindle A dan daha kompakt hücresel yapı gösterir ve nadir mitoz içerirler.

EPİTELOİD TİP ise, epiteloid hücrelerden oluşan tümörlerdir. Epiteloid hücreler yuvarlaktan polihedrale değişen, bol eozinofilik stop-

lazmalı hücrelerdir. Spindle hücrelerden daha koheziv ve daha belirgin sitoplazmik sınırlıdırlar. Büyük ve yuvarlak nukleuslar, belirgin nukleol içerirler. Mitoz oldukça sıktır. Spindle ve epitelooid hücreleri birlikte içeren vakalar MİKST TİP tümör sınıfında toplanır. Bütün hücre tiplerinin de değişen oranda melanin içerdiği gözlenir.

İntraokuler nevüslerin klinik olarak tanınabilmelerine ait gayretler, melanoma vakalarında gözlenen beklenmedik iyi prognozların tespiti, Callender sınıflamasında değişiklik ihtiyacı doğurmuştur (9, 16). Böylece 1978 de Mc Lean, Zimmerman ve Evans MM sınıflamasındaki Spindle A tipi yerine üç ayrı tipi geçirmek suretiyle yeni bir sınıflama oluşturmuşlardır (16). Eskiden Spindle A olarak bilinen tipe ait tümörlerin bir kısmının benign seyirli ve nevüs karakterinde olduğu tespit edilerek, **Spindle cell nevus** olarak tanımlanmışlardır. Ayrıca **Spindle cell melanoma** ve **Mixt cell melanoma** olarak iki grup tarif etmişlerdir. Spindle hücreli melanomada eski sınıflamanın Spindle B tipi ile kompozisyon ve prognoz birliği tespit edilmiştir. Ancak spindle hücrelerin A veya B olarak ayrılması gerekmediği her ikisinin birlikte bulunduğu tespit edilmiştir. Böylece, bu iki tipin veya eski Spindle B tipinin Spindle hücreli melanoma olarak sınıflanması gerektiği sonucuna ulaşmışlardır. Diğer grup olan mikst hücreli melanoma ise spindle ve epitelooid hücreleri birlikte içeren vakaları ifade için uygun bulunmuştur.

Bu araştırmacıların özellikle vurguladıkları, maligniteyi ekarte etmede kullanılacak kriterler şöyle özetlenebilir : Nukleus/sitoplazma oranı küçüklüğü, nukleusda ince kromatin, nukleol yokluğu veya küçük nukleol, 10 mm den küçük çap, 3 mm den küçük yükseklik, skleral invazyon yokluğu, Bruch membranı sağlamlığı, mitoz ve nekroz bulunmayışı.

İntraokuler melanomaların incelenmesi sırasında özellikle ekstraokuler yayım durumunun araştırılması gerekmektedir. Bu sırada tehlikelerden biri, birçok patolojinin yanlış olarak ekstraokuler yayım olarak kabulü ihtimalidir (24). Bu patolojilerin başında, konjonktival MM, stafilom, subkutan konjonktival nevüs, okuler melanositozis gelmektedir. İntraokuler melanomalarla ilgili yanlışlık sadece yayım konusunda olmayıp, özellikle koroidal melanomalarda % 10 oranına ulaşan, hatalı negatif, daha da yüksek oranda (% 19-20) hatalı pozitif tanı şeklinde seyretmektedir (6,27). Hatalı pozitif tanıda rol alan ve **psödomelanoma** olarak bilinen lezyonların çok çeşitlilik gösterdiği tespit edilmektedir (24,25). Yeterince ince ve kombine tek-

nikler kullanılarak, hatalı pozitif tanı oranının % 1-9 a düşürülebildiği gözlenmektedir (26).

Özellikle koroidal melanoma tanısında, hatalı negatif ve pozitif sonuçtan kaçınma kadar, prognoz tayininde önemli olan özelliklerin de göz önünde tutulması önemlidir (15,23). Prognozda en önemli özellikler içinde lezyonun sklerayla temastaki en büyük çapı, Bruch membranının sağlamlığı, tümör ön sınırının yeri, hücre tipi, pigmantasyon oranı ve skleral infiltrasyon durumunun yer aldığı görülmektedir (4,23,24). Ayrıca enükleasyon sırasındaki hasta yaşı da önemli olmaktadır. Epiteyal hücreden zenginlik, diffüs gelişme kötü seyri ifade ederken, spindle hücreli ve noduler oluş, iris lokalizasyonu iyi prognoz işareti olmaktadır. Son zamanlarda iris lezyonlarıyla ilgili olarak, gerek melanoma, gerek nevüslerde klinik uygulamalar ve ele alınışta önemli değişiklikler gelişmiştir. İris nevüslerinde cerrahi girişim şart olmayıp, periodik muayene ve fotoğraflarla belgelenen takip önerilmektedir (24). Böylece büyüklüğün kontrolü sağlanmaktadır. Melanomalarında bile enükleasyon gerekmediği, iridektominin küratif olduğu görülmüştür (20,22). Hatta cerrahi tekniklerin gelişmesiyle, silyer cisme yayılan iris melanomalarının bile, enükleasyonsuz iridosiklektomi veya modifikasyonlarıyla tedavi edilebildiği bildirilmektedir. Diğer lokalizasyonlu benign melanositik lezyonlarda da fundus takibi ve bunların fotoğraflarla belgelenerek yapılması, ancak katarakt, glokom gibi sonuçları varsa cerrahi girişim önerilmektedir. Koroidal nevüslerde uygulanacak takibin, şüpheli vakalarda çok daha yakın takip şeklinde sürdürülmesi gerektiği ifade edilmekte, bu tür takiplerle bunların müteakip 5 yılda büyüme gösterdiklerine dair deliller bulunduğu belirtilmektedir (17). Büyüme gösteren vakalarda sık takip dışında, fotografiye ilave fluoressen angiografi önerilmektedir. Böylece klinikte malignite kararına kadar herhangi bir cerrahi girişim önerilmemektedir. Bu tür uygulamaların yaygınlaşması halinde, malign olmayan lezyonlara ait erken histopatolojik bulguların giderek, azalacağı, bilgi ve değerlendirmelerin daha çok klinik bulgulara dayanmak durumunda kalacağı anlaşılmaktadır. Diğer taraftan iris lokalizasyonlu malign vakalarda da enükleasyon önerilmediğinden, prognozla ilgili faktörlerin de yakın gelecekte yeniden değerlendirilmesi ve modifikasyonu gerekecek görülmektedir.

Göz lenfatik içermediğinden okuler melanomaların sadece skleral emisseryalar yoluyla hematojen yayımı söz konusudur. Lenfatik yokluğuna rağmen melanomaların sıklıkla metastaz yaptığı gözlen-

mektedir. Ancak enukleasyon öncesi metastaz mutad dışıdır (36). E nukleasyonu takiben ise, ilk yılda % 15, ilk beş yılda % 45 oranında, en sık ve öncelikle karaciğerde metastaz geliştiği tespit edilmektedir (13). Akciğerler, kemik, böbrek, beyin diğer sık metastaz yerleridir (31). Subkutan doku da genellikle bu gruptadır. Otuz beş yıl sonra bile yaygın metastazlarla ölüm bildirilmiştir.

Okuler melanomaların klinikopatolojik işbirliği ile ele alınması halinde Türkiye'de de yukardaki özelliklerin ne olduğu, varsa farklılıkları ve nedenleri ortaya konabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Ashton N. : Primary tumors of the iris. Br. J. Ophthalmol 48 : 650, 1964.
2. Bernardino Jr. VB, Naidoff MA, Clark Jr. WH. : Malignant melanomas of the conjunctiva. Am. J. Ophthalmol 82 : 383, 1976 .
3. Bernardino Jr. VB, Naidoff MA, Clark Jr. WH. : Malignant melanoma of the conjunctiva. In : Human malignant melanoma. Clark Jr. WH, Goldman LI, Mastrangelo MJ. (Eds) Grune Stratten New York 1979.
4. Callender GR. : Malignant melanotic tumors of the eye : a study of histologic types in 111 cases. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol 36 : 131, 1931.
5. Duke JR, Dunn SN. : Primary tumors of the iris. Arch. Ophthalmol 59 : 204, 1958.
6. Ferry AP. : Lesions mistaken for malignant melanoma of the posterior uvea. Arch. Ophthalmol 72 : 463, 1964.
7. Fitzpatrick TB, Zeller R, Kukita A, Kitamura H. : Ocular and dermal melanocytosis. Arch. Ophthalmol 56 : 830, 1956.
8. Frenkel M, Klein HZ. : Malignant melanoma of the choroid in pregnancy. Am. J. Ophthalmol 62 : 910, 1966.
9. Gamel JW, McLean IW. : Quantitative analysis of Callender's classification of uveal melanomas. Arch. Ophthalmol 95 : 686, 1977.
10. Gonder JR, Shields JA, Shakin JL, Albert DM. : Bilateral ocular melanocytosis with malignant melanoma of the choroid. Br. J. Ophthalmol 65 : 843, 1981.
11. Halasa A. : Malignant melanoma in a case of bilateral nevus of Ota. Arch. Ophthalmol 84 : 176-1970.
12. Jensen OA. : Malignant melanomas of the human uvea. Acta Ophthalmol (Suppl) 75 : 17, 1963.

13. Jensen OA. : Malignant melanomas of the posterior uvea : a recent follow-up cases in Denmark, 1943-1952 *Acta Ophthalmol* 48 : 1113, 1970.
14. Lederman M. : Discussion of pigmented tumors of the conjunctiva. In : *Ocular and Adnexal tumors*. Bonink M (Ed.) SV Mosby. St Louis, 1964. pp : 24.
15. Mc Lean IW, Foster WD, Zimmerman LE. : Prognostic factors in small malignant melanomas of the choroid and ciliary body. *Arch Ophthalmol* 95 : 48, 1977.
16. Mc Lean IW, Zimmerman LE, Evans M. : Reappraisal of Callender's spindle A type of malignant melanoma of the choroid and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 86 : 557, 1978.
17. Mims J, Shield JA. : Follow-up studies of suspicious choroidal nevi. *Ophthalmology* 85 : 929, 1978.
18. Naidoff MA, Bernardino Jr WB, Clark Jr WH. : Melanocytic lesions of the eyelid skin and conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 82 : 371, 1976.
19. Reese AB. : Precancerous and cancerous melanosis of the conjunctiva. *Am J Ophthalmol* 39 : 96, 1955.
20. Reese AB, Cleasby GW. : The treatment of iris melanomas. *Am J Ophthalmol* 47 : 118, 1959.
21. Reese AB, Jones IS, Cooper WC. : Surgery for tumors of the iris and ciliary body. *Am J Ophthalmol* 66 : 173, 1968.
22. Rones B, Zimmerman LE. : The prognosis of primary tumors of the iris treated by iridectomy. *Arch Ophthalmol* 60 : 195, 1958.
23. Shammas HF, Blodi FC. : Prognostic factors in choroidal and ciliary body melanomas. *Arch Ophthalmol* 95 : 63, 1977.
24. Shields JA. : *Diagnosis and management of intraocular tumors*. The C.V. Mosby Co. St. Louis, 1983.
25. Shields JA, Augsburger JJ, Brown GC, Stephens RF. : The differential diagnosis of posterior uveal melanomas. *Ophthalmology* 87 : 518, 1980.
26. Shields JA, Mc Donalds PR. : Improvements in the diagnosis of posterior uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 91 : 259, 1974.
27. Shields JA, Zimmerman LE. : Lesions simulating malignant melanoma of the posterior uvea. *Arch Ophthalmol* 89 : 466, 1973.
28. Sober AJ, Fitzpatrick TB. : The melanin pigmentary system in man. In : *Human malignant melanoma*. Clark Jr WH, Gidman LI, Mastrangelo MJ (Eds) Grune Stratton New York, 1979.

29. Wiznia RA, Freedman JK, Mancini AD, Shields JA. : Malignant melanoma of the choroid in neurofibromatosis. *Am J Ophthalmol* 88 : 684, 1978.
30. Yanoff M, Zimmerman LE. : Histogenesis of malignant melanoma of the uvea. III. The relationship of congenital ocular melanocytosis and neurofibromatosis to uveal melanomas. *Arch Ophthalmol* 77 : 331, 1967.
31. Zakka KA, Foos RY, Omproy CA, Straastma BR. : Malignant Melanoma : analysis of an autopsy population. *Ophthalmology* 87 : 459, 1980. c
32. Zimmerman LE. : Clinical pathology of iris tumors. The Ward Burdick Award Contribution. *Am J Clin Pathol* 39 : 214, 1963.
33. Zimmerman LE. : Discussion of pigmented tumors of the conjunctiva. In : *Ocular and Adnexal Tumors*. Boniuk M (Ed) CV Mosby Co., St Louis, 1964, pp. 24.
34. Zimmerman LE. : Melanocytes, melanocytic nevi and melanocytomas : the Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture. *Invest Ophthalmol* 4 : 11, 1965.
35. Zimmerman LE, Garron LK. : Melanocytoma of the optic disc. *Int Ophthalmol Clin* 2 : 431, 1962.
36. Zimmerman LE, McLean IW. : Metastatic disease from untreated uveal melanomas. *Am J Ophthalmol* 88 : 524, 1979.

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 iki kopya halinde gönderilmelidir. Yazı ve resimlerin kaybirdan Fakülte sorumlu tutulamaz; bu nedenle araştırmacıların bunlara ait bir kopyayı almamaları tavsiye edilir.

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

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

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

6 — MAKALE BAŞLIĞI : 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 çalıştığı yer, yazarlarının altına yazılmalıdır.

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

METOD : Daha önce literatüre geçmemiş yeni bir yöntem denemişse geniş surette verilmeli, aksi halde sadece literatüre atıf yapmakla yetinmelidir.

METİN YAZIMI : ANKARA TIP FAKÜLTESİ MECMUASI'nda yayınlanmak üzere gönderilen yazılar 21 X 30 cm boyutlarında standart daktilo kağıdına çift aralıklı olarak daktilo ile yazılmalı, sayfa sol yanında 3 cm. sağ yanında ise 2 cm. boşluk bırakılmalıdır. Her sayfa üst-sağ köşesine yazar (birden fazla kişiye ait makalelerde ilk yazar) adı, soyadı yazılmalıdır.

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

Aynı satırda değişik puntolu veya karakterli dizime (Beyaz-italik-siyah) çoğu basımında 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 numara değil, yazı ile yazılmalıdır (Örnek : 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel... yerine Bu araştırmanın materyeli 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşmaktadır veya Kırk sekiz hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel...). Genellikle I - 10 arasındaki rakamlar metin içinde de olsa yazı ile yazılmalıdır (Örnek : Bu seri içindeki hastalardan 4 ü... yerine Bu seri içindeki hastalardan dördü...). Ancak bu sayılar diğer bir rakamla karşılaştırmalı olarak kullanılmışsa rakamla yazılabilir (Örnek : Bu yöntemle tedavi ettiğimiziz 26 hastadan 7 si tam düzelmeye göstermiş olup...).

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

Her şekil altında açıklayıcı kısa bir lejand bulunmalıdır. Şekil numaraları Arabik olarak (1, 2, 3...) yazılmalı ve lejand aşağıdaki örnekteki benzer şekilde noktalanmalıdır :

Şekil 4 : Hastanın ameliyat öncesi dönemde yapılmış karaciğer sintigrafisinde sol lobde hipoaktif bölge görülüyor.

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

Klişe yapılacak Şekillerin tümü ayrı bir zarf içinde sunulmalı, hiçbir şekil monte edilmemelidir. Şekillerin arkasına yazar ve makale kısa adı, şekil numarası yumuşak kurşun kalemle yazılmalı, klişenin üstte gelecek yanı ÜST yazılarak işaretlenmelidir.

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

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

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

Tablo IV : Karaciğer absesinde mortalite oranları

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

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

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

Araştırma sonuçlarını sunan makalelerde tezlerdeki gibi gözden geçirilen tüm kaynakların verilmesi yerine en önemli, yeni ve çalışmayı doğrudan ilgilendirenlere yer verilmelidir. MECMUA'da yayım 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 Pob, Oxford, sayfa : 47)

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, birbirini izleyen yazıları referans olarak gösterilirse kullanılmalıdır.

11. Shehadi WH : Clinical radiology of the biliary tract, 2. bası, 1963, Mc Graw - Hill Co, N Y, sayfa : 41

YAYINLANAN KİTAPLAR
A. Ü. TIP FAKÜLTESİ TARAFINDAN

- 402 - İNGUNAL VE FEMORAL FITIKLARIN CERRAHİ TEDAVİSİ
(Prof. Dr. Demir Ali Uğur) 160 Sayfa 90 TL.
- 414 - TÜRK İSTİKLAL SAVAŞI VE CUMHURİYET TARİHİ
(Doç. Dr. Yücel Özkaya) 335 Sayfa 200 TL.
- 415 - TIPTA İSTATİSTİK YÖNTEM VE UYGULAMALARI
(Dr. Yaşar Heperkan) 890 Sayfa 570 TL.
- 417 - TEMEL NÜKLEER TIP
(Doç. Dr. Asm Akin) 519 Sayfa 370 TL.
- 423 - DERİ HASTALIKLARINDA ÖN BİLGİLER (PROPEDÖTİK)
(Prof. Dr. Atif Taşpınar) 154 Sayfa 100 TL.
- 427 - SİNİR HASTALIKLARI SEMİYOLOJİSİ
(Prof. Dr. Sami Gürün, Prof. Dr. Adnan Çüvener, Prof. Dr. Öge, Prof. Dr. V. Kırçak, Prof. Dr. İ. Çağlar, Prof. Dr. K. Bilgin, Prof. Dr. Korkut Yaltkaya) 608 Sayfa 450 TL.
- 430 - TEMEL MEDİKAL GENETİK
(Prof. Dr. Bekir Sıtkı Şaylı) 494 Sayfa 445 TL.
- 343 - GEBELİK ve SİSTEMİK HASTALIKLAR
(Prof. Dr. Ahmet Esendal) 723 Sayfa 800 TL.
- 433 - GENEL ŞİRÜRJİDE KARIN YARALANMALARI
(Prof. Dr. İsmail Ş. Kayabalı) 469 Sayfa 470 TL.
- 434 - ANATOMİ TERİMLERİ (NOMINA ANATOMICA)
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaittin Elhan) 275 Sayfa 660 TL.
- 435 - ORTOPEDİ-TRAVMATOLOJİ ve CERRAHİSİ
(Prof. Dr. Zeki Kerkusuz) 206 Sayfa 500 TL.
- 436 - GENİTAL SİSTEM PATOLOJİSİ
(Prof. Dr. Orhan Bulay) 161 Sayfa 250 TL.
- 437 - GASTROENTEROLOJİYE GİRİŞ PROPEDÖTİK
(Prof. Dr. Zafer Paykoç, Prof. Dr. Hamdi Aktan) 208 Sayfa 520 TL.
- 438 - LENFATİK SİSTEM
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaittin Elhan) 75 Sayfa 520 TL.
- 440 - TESTİS TÜMÖRLERİ TEŞHİS ve TEDAVİLERİ
(Prof. Dr. Mahmut Kafkas) 102 Sayfa 750 TL.
- 441 - İŞ SAĞLIĞI ve MESLEK HASTALIKLARI
(Dr. Cahit Erkan) 534 Sayfa 1610 TL.
- 442 - DOĞUM OPERASYONLARI
(Prof. Dr. Ali Gürgüç) 504 Sayfa 1840 TL.
- 443 - KÜÇÜK CERRAHİ TEKNİĞİ
(Prof. Dr. Demir A. Uğur) 113 Sayfa 160 TL.
- 444 - Eklemler
(Prof. Dr. Demir A. Uğur) 88 Sayfa 300 TL.
- 445 - Temel Odyoloji
(Prof. Dr. Nimetullah Esmer) 78 Sayfa 480 TL.
- 448 - Acil Psikiyatri
(Dr. Işık Sayıl) 149 Sayfa 700 TL.

Yukarıdaki Kitaplar A.Ü. Tıp Fakültesi Kitap Satış Bürosundan Temin Edilebilir.