

Hacettepe

Tıp Dergisi

Gastro-özofageal reflü hastalığı

Mesane tümörü tanısında
tümör belirleyicilerinin rolü

Jinekolojik kanserlerde tarama

Meme kanserinde meme koruyucu
tedavi yöntemleri

Kanserli hastalarda bulantı,
kusma ve antiemetik tedavi

Pigmente lezyonlara yaklaşım

Koloni uyarıcı faktörler

Telomeraz

Hipertansiyon tedavisinde yenilikler

Suçiçeği (Varisella) aşısı

Tıp eğitiminde
çağdaş yaklaşımlar

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



HACETTEPE TIP DERGİSİ 2000; 31 (1)

Editör

İskender Sayek

Editör Yardımcısı

Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu

Osman Abbasoglu (2003)
Okan Akhan (2001)
Murat Akova (2004)
Servet Arnoğul (2001)
Turgay Çoşkun (2001)
Metin Çakmakçı (2003)
Ali Ergen (2003)
M. Oguz Güç (2002)
İbrahim Güllü (2003)
Sedat Kiraz (2003)
Tezer Kutluk (2004)
Haluk Özen (2003)
Meral Özgüç (2001)
Selçuk Palaoglu (2002)
Ayşegül Tokatlı (2003)
Mürvet Tuncel (2003)
Ergül Tunçbilek (2003)
Serhat Ünal (2002)
Murat Yurdakök (2002)
Hakan Yaralı (2003)

Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından
yayınlanmaktadır.

Yazışma Adresi

Hacettepe Tıp Dergisi
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
06100 Ankara
Tel : (312) 324 3286
Fax : (312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı

Alp Ofset Matbaacılık
Ltd. Şti., Ankara
Tel : (312) 230 0997
Fax : (312) 230 7629

ISSN : 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den**.....99
İskender Sayek
- **Gastro-özofageal reflü hastalığı**.....100
Bülent Sivri
- **Mesane tümörü tanısında
tümör belirleyicilerinin rolü**.....109
Erim Erdem, Haluk Özen
- **Jinekolojik kanserlerde tarama**.....113
Z. Selçuk Tuncer
- **Meme kanserinde meme koruyucu tedavi
yöntemleri**.....121
Ataç Baykal, Demirali Onat
- **Kanserli hastalarda bulantı, kusma ve
antiemetik tedavi**.....132
Nilüfer Güler
- **Pigmente lezyonlara yaklaşım**.....148
Sedef Şahin
- **Koloni uyarıcı faktörler: GM-CSF ve G-CSF**.....152
Yener Koc
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **Telomeraz**.....158
Kevser Pişkin Özden
- NASIL TEDAVİ EDELİM**
- **Hipertansiyon tedavisinde yenilikler**169
Çetin Turgan
- BİRİNCİ BASAMAK**
- **Suçiçeği (Varisella) aşısı**.....177
Elif Özmert
- TIP EĞİTİMİ**
- **Tıp eğitiminde çağdaş yaklaşımlar ve
Türkiye'de mezuniyet öncesi tıp eğitimi**.....185
Şevkat Bahar Özvarış
- **YENİ KİTAPLAR**.....192
- **OKUYUCU ANKETİ**.....193
- **MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU**.....194

Hacettepe Tıp Dergisi

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.

Yazarlara açıklama

Hacettepe Tıp Dergisi, Hacettepe Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından yayınlanmakta ve tıbbın değişik disiplinlerinde çalışan hekimlere, klinik ve temel tıp bilimlerinde yeni gelişmeler, tartışmalı konular ve yeni tedavi yöntemleri gibi konularda güncel tıp bilgilerini sunmaktadır. Yılda dört sayı olarak yayınlanmakta, konusunda uzman kişilerden sadece davet yoluyla yazı kabul etmektedir. Dergiye gönderilen tüm yazılar Yayın Kurulu tarafından gözden geçirilecektir.

Yazışma adresi

Hacettepe Tıp Dergisi
Hacettepe Tıp Fakültesi Dekanlığı
06100 Hacettepe, Ankara
Tel : 312-324 3286
Fax : 312-310 0580

Yazının hazırlanması

Yazar, davet edildiği konudaki yazısını *Hacettepe Tıp Dergisi*'nin yayın kurallarına uygun şekilde, orjinal ve kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebattaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak kaynaklar dahil olmak üzere 15 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Ayrıca yazılar kullanımında olan bir yazılım programı ile diskette gönderilmelidir. Yazılar yazarlarının görüşlerini yansıtırlar, Editör ve yayıncılar yayınlanan bilgilerden sorumlu değildir. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazarın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England Journal of Medicine 1991; 324:

424-28'de yayınlanan kurallar kullanılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise üçüncü yazardan sonra 'et al.' sözcükleri kullanılmalıdır.

Örnekler

Dergi

Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, et al. Microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1216-21.

Kitap

Colson JH, Armour WJ. Sport injuries and their treatment. 2nd ed. London, S. Paul, 1986.

Kitap Bölümü

Morrow CS, Cowan KH. Mechanisms of antineoplastic drug resistance. In: *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). Philadelphia, JB Lippincott 1993:340-48.

Tablo, şekil ve resimler

Metin içinde geçtikleri sıraya göre arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Her tablo ayrı bir sayfada hazırlanmalı, başlığı olmalı ve tek başına bir anlam taşımalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Laser yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarında, yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonur resime zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.

İzin alınması

Yazılarda kullanılan şekil ve resimler için izin alınması yazarın sorumluluğundadır. Varsa, gönderilen yazılar izin yazıları ile birlikte gönderilmelidir. Alıntı şekiller '..... ve arkadaşlarından (Ref. No) izinizle basılmıştır' cümlesi ile beraber kullanılacaktır.

EDİTÖRDEN

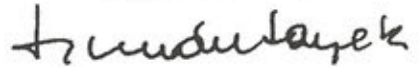
Merhaba,

2000 yılı ikinci sayısında sizlere yine ilginç konular ile seslenmek istiyoruz. Derlemeler bölümünde sık karşılaşılan, çok sayıda hastayı hekime başvurmaya zorlayan "Gastroözofageal reflü hastalığı" nı gündeme getirdik. Bu sayıda tanı yöntemleri ile birlikte sıklığı giderek artan çeşitli malignansiler farklı boyutları ile incelendi. "Mesane tümörü" ve " Jinekolojik kanserler" erken tanı olanakları açısından gözden geçirildi. "Meme kanseri" ise farklı bir tedavi yaklaşımı olan meme koruyucu tedavi yöntemleri açısından ele alındı. Kanserli hastalarda hastalığın lokalizasyonu veya uygulanan tedaviler ile ortaya çıkan bulantı ve kusma ile "Antiemetik tedavi" konusunda görüşler açıklandı. "Pigmente lezyonlara yaklaşım" konusunun pratik uygulamada yararlı olacağını düşündük. "Kolonli stimule edici faktörler" yeni gelişmeleri sunmak amacıyla gözden geçirildi.

Temel Tıptan Kliniğe bölümünde güncel bir konu olan "Telomeraz" konusu incelendi. Nasıl tedavi edelim bölümünde tüm hekimlerin ilgisini çekeceğini düşündüğümüz "Hipertansiyon tedavisinde yenilikler" konusuna yer verildi. Birinci basamak bölümünde "Suççeği aşısı" ile ilgili görüşler değerlendirildi. "Tıp eğitimi" bölümünde çağdaş yaklaşımlar ve Türkiye'de mezuniyet öncesi tıp eğitimi konusu gündeme getirildi. Sizlerin de desteği ile her geçen gün daha iyiye ve güzele ulaşacağımız ümidindeyiz.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek

Dekan

Gastro-özofageal reflü hastalığı

Yazarlar

Dr. Bülent Sivri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü Profesörü

Mide içeriğinin kardiyadan özofagusa doğru yer değiştirmesine gastro-özofageal reflü (GÖR) denilir. GÖR normal bireylerde de genellikle yemeklerden sonraki dönemlerde olmak kaydıyla günde 8-10 kez görülen fizyolojik bir olaydır. Ancak bu olay distal özofagus mukazasında iritasyon ve zedelenmeye yol açmış ise ya da hastada semptom ve bulgular ortaya çıkmışsa "Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı" adı verilir (1).

Gastro-özofageal reflü hastalığı (GÖRH) ve özofajit, hergün çok sayıda hastayı hekime başvurmaya zorlayan yaygın bir klinik problemdir. GÖRH tedavisine yönelik tedavilerde hedef asid sekresyonunun supresyonu olarak kabul edilmektedir. Oysa ki GÖRH'daki problem asidin fazla salgılanması değil, asidin bulunmaması gereken bir yerde yani alt özofagus sfinkter bölgesinin proksimali ve distal özofagusta normalden daha uzun süreli olarak bulunmasıdır.

Üst gastrointestinal endoskopi sırasında belirlenen reflü özofajit prevalansı, çalışmanın yapıldığı ülkelere bağlı olarak, % 0.5 ile % 22.8 arasında değişmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, normal bireylerin % 10' u hergün, % 40' ı ise ayda bir retrosternal bölgede yanma (Heartburn) tariflemektedir (1,3).

Patogenez:

Reflü fizyolojik bir olay olarak bilinmektedir. Ancak reflünün devamlılığı ve süresi oldukça önemlidir. Yani asidik materyalin özofagus mukozası ile kontakt süresi ve sıklığı önemlidir. Günümüzde, "asid kontakt zamanı" olarak bilinen bu kriterin özofagusta 24 saatlik pH ölçümü ile değerlendirilmesi mümkündür. Özofagus pH değerinin

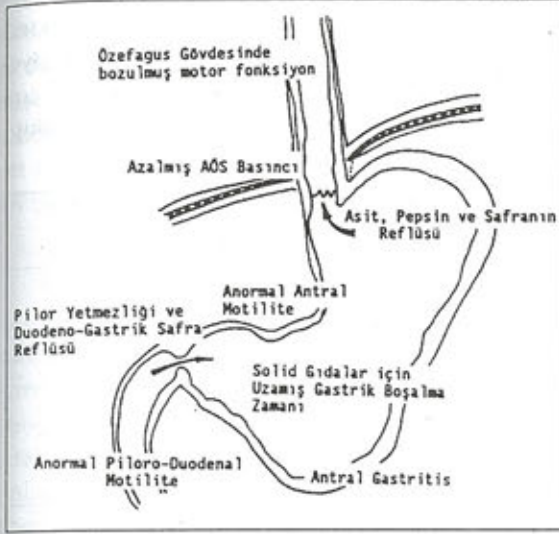
4'ün altında olduğu toplam süre, total izlem süresinin % 10' undan fazla ise reflü patolojik olarak değerlendirilir. Reflü olan materyalin irrite edici potansi de önemlidir. Gastrik materyalde bulunan maddeler hidroklorik asid, pepsin, safra tuzları ve tripsindir. Mide içeriğindeki hidroklorik asid proteini denatürasyonu yoluyla mukozal zedelenmeye yol açar. Ancak $pH < 3.5$ iken aktive olan pepsinin, reflü materyalinde çok az miktarlarda bulunduğu durumlarda dahi şiddetli özofajite yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca asid ve pepsin ile oluşturulan mukozal zedelenme safra tuzları varlığı ile daha da şiddetlenebilir (4,5).

Mide içeriğinin özofagusa doğru kaçışı, alt özofagus sfinkteri (AÖS), sfinkter ile aynı seviyede özofagus etrafını bant şeklinde çevirerek AÖS'e katkıda bulunan sağ diafragma krusu, kardio-özofageal bileşkenin açısı ve özofagusun diafragma altında kalan segmentinin uzunluğu gibi mekanik faktörlerce kontrol edilir. Bunlara rağmen reflü olan materyalin de özofagustan klerensini sağlayan primer ve sekonder özofageal peristaltik aktivite; hem yıkayıcı hem de nötralizan etkisi olan salya ve tükürük miktarındaki refleks artış ta reflüye karşı koruyucu rolü olan faktörlerdir (6,7).

Normal bireyler ile karşılaştırıldığında, reflü özofajiti olan hastalarda şu bozukluklar saptanmaktadır: (Şekil-1)

- AÖS fonksiyonları değişmiştir, sfinkter basıncı azalmıştır
- Reflü epizodlarının sıklığı daha fazladır
- Mide fonksiyonlarında anormallikler ve boşalmasında gecikme vardır

- Özofagus peristaltik aktivitesinde düzensizlik ve bu nedenle de özofagus klerensinde azalma mevcuttur
- Özofagus mukozal rezistansı azalmıştır (4,7,8).



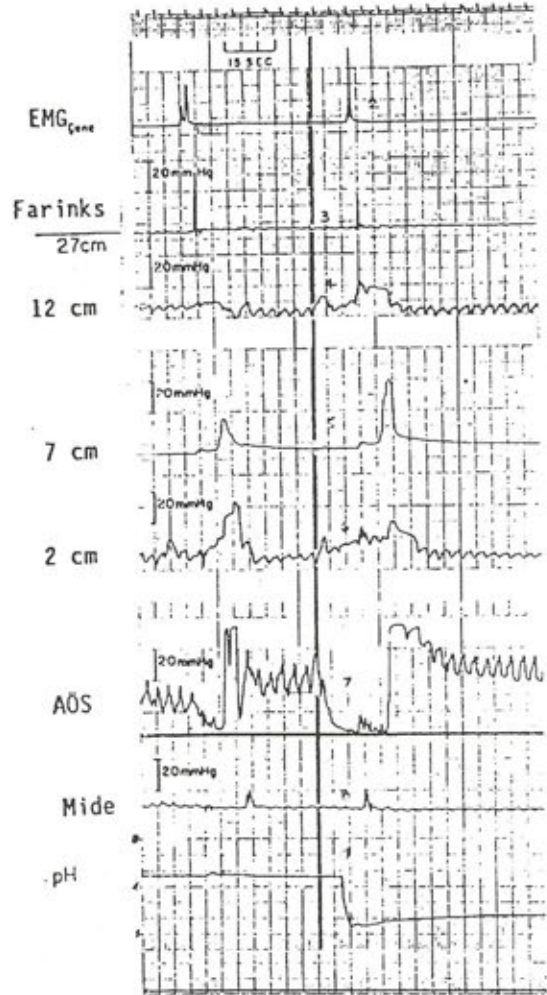
Şekil 1. GÖRH'nin multifaktöriyel fizyopatolojisi (3).

Reflüyü önlemede en önemli görev hiç şüphesiz AÖS'e aittir. Manometrik çalışmalar normal bireylerde 15 - 25 mmHg' lik bir AÖS basıncı gösterir. Bu basınç, sfinkter bölgesinde lümeni kapalı tutmaya ve gastrik içeriğin özofagusa doğru yer değiştirmesini önlemeye yeterlidir (4,6).

AÖS basıncının kontrolü miyojenik, nörojenik ve humoral olmak üzere oldukça karışık ve kompleks bir mekanizmadır. AÖS basıncını etkileyerek GÖR'e yol açan faktörler Tablo-1' de görülmektedir (3).

Gastroözofageal reflüyü önlemede en önemli bariyer alt özofagus sfinkteridir (AÖS). Düşük basınçlı zayıf bir sfinkter GÖR' yü önlemede yetersiz kalacaktır. Ancak gerek normal bireylerde postprandial dönemde gözlenen fizyolojik reflüden ve gerekse özofajit gelişmiş GÖRH olanlarda reflü epizodlarından sorumlu olan faktör, zayıf AÖS değil, geçici (transient) AÖS relaksasyonudur (TAÖSR). Burada yutkunma olmaksızın AÖS' nde geçici bir gevşeme söz konusudur (Şekil - 2). Bu gevşemenin nedeni bilinmemektedir. Mide fundusunun gaz ve gıdalarla distansiyonu önemli bir uya-

randır. Genellikle gövdede bir peristaltizm eşlik etmez ve sfinkter relaksasyon süresi 10 sn' den daha uzun süreli yani yutkunma ile indüklenen AÖS relaksasyonu süresinden daha uzundur. Normal bireylerde gözlenen fizyolojik reflü epizodlarının tamamından, GÖRH gelişmiş hastalarda ise % 70 - 75' inden sorumlu mekanizmadır. Bunun dışında hiatus hernisi de AÖS basıncında yetersizliğe yol açarak reflüyü kolaylaştırır (4,6,7,9).



Şekil 2. Transient alt özofagus sfinkter relaksasyonunu (TAÖSR) gösteren bir manometrik kayıt örneği. Dikey çizgi TAÖSR'nun başlangıcını gösteriyor. Hemen sonrasında reflüye bağlı olarak pH düşüşü izlenmektedir (3).

Tablo-1: AÖS basıncını azaltarak GÖR artışına yol açan faktörler

Miyojenik
Özofajit
Sistemik sklerozis
Akalazya tedavisi sonrası
Nöronal
Özofajit
Erken sistemik skleroz
Sigara
Alkol
Hormonal
Menstruasyon
Gebelik
Yağ / Çukulata
Kahve
İlaçlar
Kalsiyum kanal blokörleri
Teofilin
Prostaglandin E1 ve E2
Dopamin
Diazepam
Antikolinergikler

Hücre düzeyinde özofajit gelişimi, mukozal hücrelere hidrojen iyon difüzyonu ve buna bağlı olarak ta hücrel asidifikasyon ve nekrozis şeklindedir. Pepsin, safra asitleri, tripsin ve yiyeceklerle bağlı hiperozmolarite varlığı, özofagus mukozasındaki aside bağlı zedelenmenin şiddetini artırır. Ancak pepsinin mukozaya üzerindeki zararlı etkisi pH'ya bağlıdır ve izoenzimlerinin aktive olabilmesi için pH <3 olmalıdır. Asidik ortamda örneğin, pH 2' de pepsin mukozada hücrel bütünlüğü bozar, hidrojen iyonu geçirgenliğini artırır ve mukozada kanamalara neden olur. Safra tuzları da özellikle mide cerrahisi sonrasında duodeno gastrik reflünün arttığı hastalarda mukozaya da zedelenmeye yol açar. Özellikle 1 - 20 mmol/L konsantrasyonda mukozal bütünlüğü bozar ve hidrojen iyonuna geçirgenliği artırır (4,8,9).

Bulgular:

GÖRH semptomları çok sayıda ve çeşitlidir (Tablo-2). Retrosternal bölgede yanma (heartburn), hastaların genellikle boğaza doğru ekşi - acı

bir su gelmesi şeklinde tanımladıkları regürjitasyon ve disfaji hastalığın en yaygın semptomlarıdır. Klinik öyküde en yardımcı semptom retrosternal yanma (heartburn) ya da bir başka deyişle pirozistir. Bu semptom yemekle, öne eğilmekle ya da yatar pozisyonda ortaya çıkar. Baharatlı yiyecekler, portakal suyu, alkol, çukulata ve yağlı-salçalı yiyecekler hastanın şikayetini şiddetlendirir. Daha çok retrosternal bölgede yanma hissi şeklinde olup, bazen yukarıya boğaza doğru yayılır.

Tablo-2: GÖRH'nda görülen semptom ve bulgular

Genel
Retrosternal yanma
Regürjitasyon
Disfaji
Odinofaji
Göğüs ağrısı
Epigastrik yanma
Ağız ve Boğaz
Dişlerde erozyon
Hipersalivasyon
Globus
Ses kalınlaşması
Kronik larenjit
Pulmoner
Astım
Aspirasyon pnömonisi
Gastrik
Şişkinlik
Erken doyumluk
Gegirme
Bulantı
Diğer
Akut ve kronik GİS kanamaları
Hıçkırık

Antiasit alımı ile geçici olarak şiddetini kaybeder. Başka bir sık görülen semptom da, postural regürjitasyon, mide içeriğinin özofagus boyunca ağza doğru gelmesidir. Regürjite olan materyalin akalazya veya mekanik obstrüksiyonda görülen reflüden ayrılmında, asit içermesine bağlı olarak acı tadı ve sindirilmemiş yiyecekler yerine kimus şeklinde materyalin tarifenmesi yol göstericidir. Hipersalivasyon, bol miktarda hafif tuzlu ve berrak bir sıvının aniden ağza dolmasıdır. GÖR'ye bağlı

olarak tükürük bezlerinden salgılanan sıvıdır. Özofagusta klerensi sağlamak ve nötralizan etki amacıyla reflüks olarak ortaya çıkar. Diğer bulgular ise yutkunma ile ağrı ve sık sık geçirerek gaz çıkartmadır. Bunların yanı sıra bir de göğüs ağrısı, öksürük, ses kalınlaşması, boğaz ağrısı ya da yanma gibi bazı atipik semptomlarla da hastalar hekime başvurabilir. Çalışmalarda nonkardiak göğüs ağrılı hastaların % 50' sinde, ses kalınlaşmasından şikayet eden hastaların % 78' inde ve astımlı hastaların da % 82' sinde GÖRH gösterilmiştir (8,10).

Tanı:

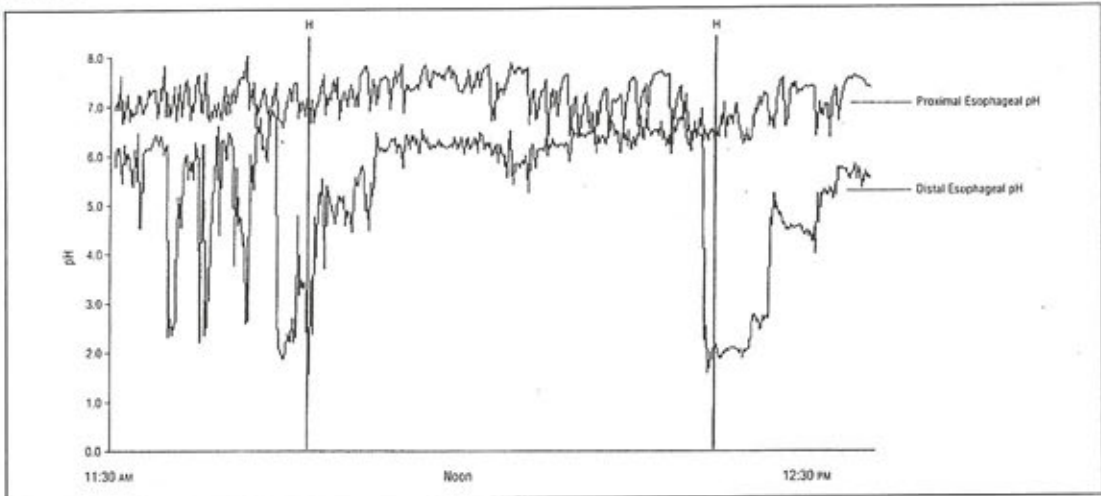
GÖRH tanısında detaylı alınmış bir hikaye, hastanın semptomlarının değerlendirilmesi ve sonrada bazı testlerin seçilerek uygulanması yardımcı olur. Genelde iyi alınmış bir öykü özellikle genç bir hastada tanı koydurucu olabilir ve ileri tetkiklere gerek kalmaksızın tedavi başlanabilir. Ancak hastada altta yatan başka bir sorun ya da komplikasyon gelişimine işaret edecek semptomlar varsa hastalar tetkik edilmelidir (Tablo-3) (1,9,11). Tanı koyarken seçilecek yöntemlerde başlıca şu sorulara cevap aranır:

1. Hastada gerçekten GÖR var mıdır?
2. Hastanın semptomlarından GÖR' mü sorumludur?
3. Hastalığın şiddeti nedir? Komplikasyon gelişmiş midir?

Tablo-3: Tanı için tetkik edilmesi gereken hastalar

45 yaş üzeri hastalar
Uyarı semptom ve bulguları
Odinofaji
Anemi
Gaytada gizli kan pozitifliği
Kilo kaybı
Anjina tipinde göğüs ağrısı
Yutma güçlüğü

Gerçek bir altın standart olmasa da, 24 saatlik pH monitorizasyonu günümüzde GÖRH tanısında en güvenilir test olarak kabul edilmektedir. Hastalarda reflü varlığını ve semptomlarla ilişkisini ortaya koyacak en önemli tetkik "24 saatlik pH monitorizasyonu" dur. Ambulatuvar pH monitorizasyonu fizyolojik şartlarda, reflü karakteri ve semptomların yemek, aktivite, pozisyon ve uyku ile ilişkisini açık bir şekilde göstermektedir (Şekil-3). AÖS' nin 5 cm üstüne yerleştirilen bir pH kateteri ile yapılan ölçümlerde pH'nın 4' ün altına düşmesi reflü epizodu olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte hastanın semptomları ile kaydedilen reflü epizodları arasındaki ilişki de açıkça ortaya konulmaktadır. Klinik açıdan pH' nın 4' ün altında olduğu zamanın yüzdesi yani mukozanın asitle temas süresi belki de hastalar ve normaler arasında belirlenebilecek en temel parametredir. Ayrıca 5 dakikadan daha uzun süreli reflü epizodlarının



Şekil 3. pH monitorizasyonu sırasında kaydedilmiş iki reflü epizodu, Her iki epizod retrosternal yanmaya (heartburn) (H) yol açmıştır.

sayısı da özofagus klerensinin bir göstergesidir. Bu tetkikle yapılan değerlendirmelerde dikkate alınması gereken parametreler ve cut-off değerleri ise şöyledir: (a) toplam zaman < pH 4 = %5; (b) ayakta sürede pH<4 olduğu zaman yüzdesi = % 8; (c) yatar pozisyonda pH < 4 olduğu zaman yüzdesi = % 3; (d) reflü epizodlarının sayısı = 50; (e) 5 dakikadan daha uzun süreli reflü epizodlarının sayısı = 3. Daha önceleri, pH 7' nin üzerindeki zaman, duodenogastrik reflünün göstergesi olarak kabul edilirdi. Ancak günümüzde ölçülen pH değerinin biliyer sekresyon konsantrasyonunun göstergesi olamayacağı gösterilmiştir. Bu nedenle de daha önceleri kullanılan "alkalen reflü" terminolojisi günümüzde artık kabul görmemektedir. Sensitivite ve spesifitesi oldukça yüksektir; % 90 - 100 arasında rakamlar rapor edilmiştir. Son yıllarda 24 saatlik pH monitorizasyonu ile yapılan çalışmalarda, asid sensitif özofagusu olan hastalarda, semptom ve reflü epizodu ilişkisi araştırılmış ve bu oranın % 75 civarında olduğu gösterilmiştir (1,5,11).

Endoskopi özofagus mukozasının direkt olarak değerlendirilmesinde ve biyopsilerin alınmasında, hastalığın şiddetinin evrelendirilmesinde ve özellikle alarm semptomları olan hastalarda da ayırıcı tanı için diğer hastalıkların varlığının değerlendirilmesinde yardımcı olur. Endoskopik olarak mukozada hiperemi, ödem, vasküler yapılar da belirginleşme, frajilite ve Z hattında irregülarite varsa hafif özofajit olarak değerlendirilir. Orta ve ağır şiddetteki özofajitte ise mukozada ülser veya erozyonlar, diffüz hemoraji, eksüda ve darlık oluşumu saptanır. Ancak bazı hastalarda tipik olarak GÖRH semptomları varken ve asid kontakt zamanı uzamış olmasına rağmen, endoskopik olarak hiçbir mukozal değişiklik gözlenmez. Ayrıca endoskopi özofagus mukozasında Barret metaplazi gelişiminin değerlendirilmesinde ve özellikle displazik gelişimin takibinde oldukça önemlidir (8,9,11).

Baryumlu özofagus grafileri mukozal ülserasyonları, gelişmiş darlıkları ve hiatus hernisi varlığını göstermede yardımcıdır. Ancak GÖRH özellikle hafif derecede ise tanıdaki değeri kısıtlıdır.

Daha önceleri GÖR ile hastalık semptomları arasındaki ilişkisini göstermede yaygın olarak kullanılan "asid perfüzyon testi" (Bernstein testi), sensitivite-

sinin düşük oluşu nedeniyle günümüzde yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Özofagus manometrik çalışmaları GÖRH için tanısal bir test değildir. Ancak cerrahi tedavi planlanan hastalarda uygulanmalıdır. Eğer özofagus gövdesinde peristaltik aktivite bozulmuş ise uygulanacak cerrahi yöntem açısından yol gösterici olabilir. Kronik GÖRH' nin motilite bulguları ise: azalmış AÖS basıncı ve özofagustaki kontraksiyon dalgalarının amplitüdünde düşüklüktür.

24 saatlik pH monitorizasyonu reflü materyalinin hidrojen iyonu konsantrasyonunu değerlendirirken, volümü hakkında hiçbir bilgi vermemektedir. Sintigrafik tetkiklerle bu mümkün olmaktadır. Klasik sintigrafik incelemelerde izlem süresi kısadır. Bu da değerlendirmede bazı kısıtlamalara neden olmaktadır. Günümüzde taşınabilir küçük gama kameralar kullanıma girmiştir. Bu kameralar göğüse yerleştirildikten sonra 24 saat boyunca reflü epizodları ve hatta mide boşalması hakkında değerli bilgiler edinmek mümkün olmaktadır. Ancak halen daha geliştirme çalışmaları devam etmektedir (9,11,12).

Son yıllarda GÖRH tanısında yüksek dozda PPI (proton pompa inhibitörleri) kullanılarak deneme tedavisine semptomatik cevabın değerlendirilmesi bir test olarak kullanıma girmiştir. Bu test için omeprazol (2 X 40 mg) veya lansoprazol (2 X 60 mg) 2 - 4 hafta süreyle verilir. Bu süre sonunda semptomlar dikkatle değerlendirilir. GÖRH tanısında sensitivitesi % 83 olarak bildirilmiştir. Ancak atipik semptomları olan ya da yüksek doz PPI testi negatif bulunan tüm vakalar mutlaka diğer metodlarla değerlendirilmelidir (13).

Hekime ilk kez tipik GÖRH semptom ve bulguları ile başvuran 45 yaş altındaki hastalarda tetkik gerekmez. Bu hastalarda uygun tedavi denenebilir. Ancak semptomlar sık tekrarlar ise, tedaviye cevap alınmaz ise, hematemez, kilo kaybı, yutma güçlüğü gibi semptomlar varsa ve hasta 45 yaş ve üzerinde ise tetkikler mutlaka yapılmalıdır.

Hastalığın ya da mukozal zedelenmenin şiddeti ile ilintili olarak hastaların semptomları ve kullanılan tetkiklerdeki bulgular arası ilişki Tablo-4' te özetlenmiştir.

Tablo-4: GÖRH şiddeti ve bulgular arasındaki ilişki

PARAMETRELER	Hafif derecede özofajit	Orta derecede özofajit	Şiddetli özofajit
Reflü semptomları	Seyrek	Sık	Devamlı
Endoskopide mukoza	- / +	++ / +++	+++ / ++++
pH<4 olduğu süre	% 10	% 10 - 30	> % 30
AÖS basıncı	Normal	Normal / Düşük	Düşük

(-) Normal mukoza; (+) fragilite ile birlikte olan ya da olmayan mukozal eritem; (++) 1-2 tane süperfişial lineer erozyon veya ülserasyon; (++) yaygın ya da çevresel derin ülserasyonlar; (++++) şiddetli mukozal zedelenme, derin ülserler, striktür ve deformasyonlar

Tedavi:

Genel olarak kabul edilen görüşe göre GÖRH tedavisinde üç temel amaç: (1) Semptomların kontrolü; (2) Özofagustaki lezyonların iyileştirilmesi ve (3) Rekürrens ve komplikasyonların önlenmesidir. Kullanılan tedavilerin çoğunda doktor için amaç akut tedavi sonrasında öncelikle özofajitin iyileştirilmesi iken; hastalar için asıl önemli olan günlük hayatını ve yaşam kalitesini etkileyen semptomların biran evvel düzeltilmesidir.

Diğer bir açıdan GÖRH kronik ve tekrarlayıcı bir hastalıktır. Eğer tedavi dozları azaltılacak olursa ya da ilaçlar kesildikten sonra vakaların çoğunda hızla semptomlar tekrar ortaya çıkar. Yapılan çalışmalarda düşük dozda idame tedavisi altındaki vakaların % 80' inde hastalığın tekrarladığı gösterilmiştir. Bu nedenle GÖRH tedavisi seçilecek ilaçlarla tedavi edici dozlarda ve uzun süreli olarak planlanmalıdır (14,15).

GÖRH tedavisi ve kullanılan farmakolojik ajanlar 4 evreye ayrılır (Tablo-5). GÖRH'nin kronik ve tekrarlayıcı bir hastalık olduğu göz önüne alınacak olur ise, hastaların yaşam tarzında yapacakları değişiklikle ilgili eğitim ve öneriler oldukça önemlidir. Bu öneriler Tablo-5' te özetlenmiştir. Hastaların, yatağın başucu ayakları altına konulacak 10 cm yüksekliğindeki takoz ile yatağın başucu yükseltilmiş olarak uyumaları, aşırı miktarda yemek yememeleri, yağlı yiyeceklerden kaçınmaları, yemeklerden sonraki iki saat boyunca ya ayakta ya da oturur pozisyonda olmaları oldukça önemlidir. Sadece bu Evre-1 önlemlere dikkat edilmesi hastaların % 25' inde semptomları kont-

rol etmeye yetmektedir (15,16,17).

H2 reseptör antagonistleri (H2RA)(cimetidine, ranitidine, famotidine ve nizatidin) veya prokinetik ajanların, özellikle de Cisaprid' in hastaların

Tablo-5: Gastro-Özofageal Reflü hastalığı tedavisi

<p>Evre-1 Yaşam tarzında değişiklikler Yatağın başucunun 10 cm. yükseltilmesi Aşırı yemekten ve yağlı yiyeceklerden kaçınılması Yemeklerden sonraki 2 saat sürede oturur ya da dik pozisyonda olunması Sigara içilmemesi ve alkol kullanılmaması Çukolata yenilmemesi Kahve tüketiminin azaltılması Antiasitler ve Alginic asit kullanımı</p>
<p>Evre-2 H2 reseptör antagonistleri veya Prokinetik ajanlar</p>
<p>Evre-3 Proton Pompa inhibitörleri veya Yüksek dozda H2RA ve prokinetik ajanların kombinasyonları</p>
<p>Evre-4 Cerrahi</p>

% 50' sinde uzun süreli remisyon sağladığı bilinmektedir. Son çalışmalar H2RA' nin dört dozda (günlerle birlikte ve yatarken) alınmasının optimal etki yaptığını göstermiştir. Prokinetik ajanlar mide boşalmasını hızlandırırken, AÖS basıncında da bir artışa yol açarlar. Bu grupta bethanechol, metoclopramide, domperidone ve cisapride gibi ilaçlar yer almaktadır. Ancak klinik uygulamalarda betha-nechol ve metoclopramid' in hem etkinliğinin daha az oluşu hem de yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kullanılmamaktadır. Son görüşlere göre Cisapride' in 2 X 20 mg dozda kullanılması en az dört dozda alınması kadar etkili olmaktadır. Yayımlanmış çalışmalara göre, H2RA veya prokinetik ajanların kullanımı düşük şiddetteki özofajitlerin tedavisinde aynı etkinliktedir. Bu nedenle erken dönemde endoskopi yapılarak tedavinin planlanması, tedavi maliyetlerini azaltmada önemli bir faktördür. Prokinetik ajanlarla tedavi edilen hastalarda dikkat edilmesi gereken bir husus, bu gruptan cisapride' in makrolid grubu antibiyotiklerle birlikte kullanılmasının kalpte ritm bozukluklarına ve aritmilere yol açacağını akılda tutmak ve birlikte kullanmamaktır (12,18,19,20).

Proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılarak 20-60 mg günlük dozlarla uygulanan tedavilerle özellikle orta ve şiddetli özofajit vakalarında oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. Literatürde uzun süreli (yaklaşık 5 yıla kadar) PPI kullanımı ile ilgili ça-

lışmalar mevcuttur. Bazı yayınlarda relapsı önlemedeki başarı % 100 olarak rapor edilmiştir. Ancak hastalarda uygun doz seçilebilmesi için bazı merkezlerde 24 saatlik pH çalışmaları ile hastalar değerlendirilmekte ve uygun doz tespit edilmektedir.

Anti-reflü cerrahi, özellikle de laparoskopik cerrahi uygulamaları oldukça başarılı sonuçlanmaktadır. Hastaların pek çoğu için fundoplikasyon, uygulanabilecek en iyi yaklaşımdır. Ancak cerrahi endikasyonları konusunda halen kesin kriterler mevcut değildir. Uygun medikal tedaviye cevapsızlık, en önemli endikasyondur. Diğer cerrahi endikasyonları ise, sık relaps gösteren genç hastalar, aşırı regürjitasyon varlığı, kanama, kanser gelişimi, tedaviye dirençli darlık gelişimi gibi komplikasyonların varlığı ve fizik egzersiz ile reflü oluşmasıdır. Deneyimli merkezlerde 10 yıllık takip sonucundaki başarı oranları % 70-90 olarak rapor edilmiştir (21).

Komplikasyonlar:

GÖRH komplikasyonları özofagusa yerleşik ya da özofagus dışında olabilir (Tablo-6). Özofageal komplikasyonların insidansları ise; erozyon ve ülserasyonlar % 25-40, striktür % 10' dan az, Barret metaplazisi % 15 ve Barret ülseri % 1' dir. Barret metaplazisinin adeno-kanser gelişimi için bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (1,8,22).

Tablo-6: Gastro-Özofageal Reflü Hastalığı Komplikasyonları

Özofageal	Kulak-Burun-Boğaz	Pulmoner
Erozyon ve ülserasyon Kanama Striktür Barret metaplazisi Barret ülseri Barret adenokarsinomu Göğüs ağrısı	Kulak ağrısı Oral ülserasyon Halitosis Gingivit Diş minelerinde zedelenme Sinüzit	Ses kalınlaşması Kronik larenjit Larenks kanseri Kronik öksürük Kronik bronşit Astım Tekrarlayan pnömoniler Pulmoner fibrozis Apne Ani infant ölümleri Sesli solunum

Helicobacter pylori ve Gastroözofageal Reflü Hastalığı

Son yıllarda GÖRH ve H pylori ilişkisi araştırmaların ilgi odağı haline gelmiştir. Araştırılan konuların başlıcaları ise şunlardır: (1) H pylori ve GÖRH arasında epidemiyolojik bir ilişki var mıdır? (2) H pylori' nin GÖRH patofizyolojisinde rolü var mıdır? (3) H pylori varlığı GÖRH tedavisi sonuçlarını etkilemekte midir? (23,24).

Epidemiyolojik çalışmalar, tüm dünyada peptik ülser ve gastrik kanserlerin batı ülkelerinde H pylori eradikasyonuna paralel olarak azaldığını, buna karşılık GÖRH ve özofagus ve kardiyakanserleri insidansının da dramatik olarak artmakta olduğunu ortaya koymuştur. Bu bulguların tesadüfi mi olduğu ya da H pylori enfeksiyonu ile bir ilişkinin varlığı bilinmemektedir. Batı ülkelerinde GÖRH olanların üçte birinin ya da yansının H pylori ile enfekte olmaları H pylori'nin GÖRH' da major bir rolü olacağı görüşünü desteklememektedir. Ayrıca Çin veya Japonya gibi cagA+ H pylori enfeksiyonunun yüksek (% 80) olduğu bölgelerde, GÖRH insidansı % 5 olarak bildirilmiştir. Bu konuda daha geniş sayıda denek içeren detaylı epidemiyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır (23).

H pylori' nin GÖRH etyopatogenezi konusunda pek çok görüş ileri sürülmektedir. H pylori enfeksiyonu ile asid sekresyonu arasındaki ilişki öteden beri bilinmektedir. Duodenal ülseri ve antral H pylori gastriti olanlarda bazal, yiyecekle stimüle edilen asid sekresyonu yüksektir ve GRP ile stimüle gastrin düzeyleri artmıştır. H pylori eradikasyonu ile asid sekresyonu normale dönmektedir. Buna karşılık gastrik korpusu H pylori ile enfekte hastalarda gastrik asid sekresyonu azalmıştır. Bu hastalarda H pylori eradikasyon tedavisi sonrasında asid sekresyonu normal düzeylere gelmekte ve hastalarda reflü semptomları oluşmaktadır. Buna ilaveten H pylori enfeksiyonunun vagal, hormonal ya da inflamasyona sekonder mediatörler aracılığı ile transient alt özofagus sfinkter relaksasyonu sıklığında bir artışa neden olup olmadığı konusunda da kesin görüşler yoktur. Ayrıca H pylori gastriti nedeniyle mide boşalmasındaki gecikme de gastroözofageal reflü oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Ayrıca Barrett özofagusu gelişmiş olanlarda bu bölgelerden alınan biyopsi örneklerinde H pylori

varlığı gösterilmiştir. Ancak adenokarsinoma gelişimi sıklığı açısından bir önemi olup olmadığı konusu bilinmemektedir. Sonuç olarak H pylori' nin etyopatogenezdaki rolü konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (23,24).

H pylori ile enfekte hastaların uzun süreli asid supresyon tedavisi almaları gerekmektedir. Kuipers ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma sonuçlarına göre, uzun süreli omeprazol ile asit supresyon tedavisi alan hastalarda H pylori enfeksiyonu mide korpusuna yayılmakta ve atrofik gastrit gelişimini ve arjirofil-hücre hiperplazisi takibetmektedir (25). Bu bulgu Avrupa H pylori çalışma grubunun Maastricht toplantısında tartışılmış ve konfirme edilmemiş olmasına rağmen uzun süreli asit supresyon tedavisi verilecek hastalarda öncelikle H pylori eradikasyon tedavisi uygulanması kararlaştırılmıştır. Ancak H pylori' nin başarılı bir şekilde eradikasyonu bazal asit sekresyonunu arttırarak omeprazol ile asit supresyon tedavisi etkinliğinde bir azalmaya yol açar. Verdu ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına göre H pylori ile enfekte olanlarda omeprazolün asidi suprese edici etkisi daha fazladır. Bu nedenle H pylori eradikasyonundan sonra bazı hastalarda proton pompa inhibitörlerinin dozunu arttırmak gerekebilir (26).

KAYNAKLAR:

1. Bennett JR, Dakkak M. Clinician's Manual on Gastroesophageal Reflux Disease. Life Science Communications, London, 1998.
2. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SI, et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population based study in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 1997; 112: 1448 - 56.
3. Sivri B. Gastroözofageal reflü hastalığı. In: Gastroenteroloji. Telatar H, Şimşek H, (eds). Ankara, Medikomat 1993: 171- 83.
4. Kahrilas PJ. GERD revisited: Advances in pathogenesis. Hepato-Gastroenterology 1998; 45: 1301-7.
5. Hewson EG, Sinclair JW, Dalton CB, Richter JE. Twenty-four hour esophageal pH monitoring: the most useful test for evaluating non-cardiac chest pain. Am J Med 1991; 90: 576-

- 83.
6. Mittal RK. Current concepts of the anti-reflux barrier. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 501-16.
 7. Sivri B, McCallum RW. What has the surgeon to know about pathophysiology of reflux disease. *World J Surgery* 1992; 16: 294-9.
 8. Sontag SJ. Rolling review: Gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 293 - 312.
 9. Tytgat GNJ, Janssens J, Reynolds JC, Wienbeck M. Update on the pathophysiology and management of gastroesophageal reflux disease: the role of prokinetic therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 603-11.
 10. Richter JE. Typical and atypical presentations of gastroesophageal reflux disease. The role of esophageal testing in diagnosis and management. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25: 75-102.
 11. Galmiche JP, Scarpignato C. Modern diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1308-15.
 12. DeVault KR, Castell DO. Current diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 867-76.
 13. Shindlbeck NE, Klauser AG, Voderholzer WA, et al. Empiric therapy of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1808-12.
 14. Castell DO, Johnson BT. Gastroesophageal reflux disease. Current strategies for patient management. *Arch Fam Med* 1996; 5: 221-7.
 15. Katz PO, Castell DO. Treatment of mild to moderate gastroesophageal reflux disease. *Practical Gastroenterology* 1997; 21: 46-53.
 16. Klinkenberg-Knol EC, Festen HPM, Meuwissen SGM. Pharmacological management of gastroesophageal reflux disease. *Drugs* 1995; 49: 695-710.
 17. Pace F, Bollani S, Porro GB. Current Pharmacological treatment of reflux esophagitis. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1316-27.
 18. Ramirez B, Richter JE. Proton pump inhibitors in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993; 7: 5-20.
 19. Kitchen LI, Castell DO. Rationale and efficacy of conservative therapy for gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1996; 110: 1982-96.
 20. Castell D, Sigmund C, Patterson D, et al. Cisapride 20 mg bid provides effective daytime and nighttime relief in patients with symptoms of chronic gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 1997; 112: A
 21. Stein HJ, Feussner H, Siewert JR. Antireflux surgery: a current comparison of open and laparoscopic approaches. *Hepato-Gastroenterology* 1998; 45: 1328-37.
 22. Singh P, Taylor RH, Colin-Jones DG. Prolonged remission of oesophagitis does not alter the magnitude of oesophageal acid exposure. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 11-6.
 23. Annase V, Fiorella S, Andriulli A. Gastroesophageal reflux disease and *Helicobacter pylori*. Does he Bug Matter? *J Dig Protection* 1999; 1: 4-8.
 24. Dent J. *Helicobacter pylori* and reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11(suppl 2): S51-S57.
 25. Kuipers EJ, Lundell L, Klingenberg-Knoll EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *New England J Med* 1996; 334: 1018-22.
 26. Verdu EF, Armstrong D, Fraser R, et al. Effect of *Helicobacter pylori* status on intragastric

Mesane tümörü tanısında tümör belirleyicilerinin rolü

Dr. Erim Erdem¹, Dr. Haluk Özen²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Profesörü²

Mesane kanseri yeni kanser tanıları içinde erkeklerde 4., kadınlarda ise 9. sırada yer almaktadır. Mesane kanserlerinin %99'u epitelyal kökenlidir. Değişici hücreli karsinom (DHK) epitelyal kökenli mesane kanserlerinin %95'ini oluştururken kalan %5'i ise adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır(1,2). Bu sebeple yazıda DHK'ya ait tanı yöntemleri incelenecektir.

DHK hastalığının seyri, tedavisi, morbidite ve mortalitesindeki farklılıklar sebebiyle yüzeysel ve kasa invaze olarak iki ana grupta değerlendirilebilir. Yüzeysel tümörlerde hastalığın lokal tedavisi ile yüz güldürücü sonuçlar alınırken kasa invaze ve metastatik tümörlerin seyri agresif tedaviye rağmen kötüdür. Başlangıçta DHK'nın %80'i yüzeysel olmakla birlikte bunların beşte biri zamanla invazif hale dönüşmektedir. Hastalığın başlangıcından kasa invaze hale gelmesine kadar geçecek sürede tanının konması ve tedaviye başlanması ile başarılı sonuçları almak mümkün olacaktır(3). Bu sebeple sitolojinin kullanıma girmesinden günümüze kadar birçok tanı yöntemi değerlendirilmiştir. Günümüzde altın standart halen sistoskopi olmasına karşın laboratuvar yöntemlerine göre daha invazif olması, hasta psikolojisine olumsuz etkileri nedeniyle tanı ve takipte sistoskopi sıklığını azaltmak amacıyla telomeraz, fibrin yıkım ürünleri (FDP), BTA ve NMP-22 üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

SİTOLOJİ

Sitoloji 1945 yılında Papanicolaou ve Marshall tarafından santrifüj edilmiş idrarda kanser hücrelerinin saptanmasına yönelik ilk test olarak

tanımlanmasından sonra mesane tümörü tanısında önemli yere sahip olmuştur. Kanserın sitoloji ile tanınabilmesi için birçok koşulun yerine gelmesi gereklidir; lezyon ile idrar temas halinde olmalı, kanser hücreleri düzenli olarak dökülmeli ve normal hücrelerden farklı olmalıdır. Grade, şekli (evre ve multisentrisite), ve yeri (üst ya da alt üriner sistemde olması) tümöre ait sonucu etkileyen faktörlerdir. Test değerlendirmeyi yapan kişiye bağımlı ve subjektiftir. Sitolojinin mesane kanseri tanısındaki sensitivitesi %40 olarak rapor edilmiştir(4).

TELOMERAZ

Telomerler ökaryodik kromozomların uç kısımlarında yer alarak genomik DNA'yı kırılma ve yapısını bozacak tekrar birleşmeden koruyan özelleşmiş yapılardır. Telomeraz ise telomer boyunu sabit tutarak hücreyi ölümsüz hale getirmektedir. Dolayısıyla telomeraz aktivitesine sahip olan hücreler telomer kaybını kompanze ederek bölünmeyi sürdürebilmektedirler(1). Lee ve arkadaşları normal ve malign mesane dokuları ile idrar örneklerinde 'telomeric repeat amplification assay protocol' (TRAP) ile yaptıkları çalışmada %95.7 pozitif sonuç bulurken aynı hasta grubunda sitoloji ile pozitif sonuç ise %69.7 olarak bulunmuştur(5). Benzer sonuçlar düşük evre ve grade'li tümörlerde de gözlenmiştir ancak Kavalier'in 104 mesane tümörlü ve hematürisi olmasına karşın tümörü olmayan 47 hastada yaptığı çalışmada grade 1,2,3 DHK ve karsinoma in situ'da pozitif sonuçlar sırasıyla %84, %87.5 ve %100 olarak bulunmuş sitoloji ise bu hastaların sadece %51'inde pozitif ola-

rak saptanmıştır(6). Fakat %34 hastada yalnızca pozitif sonuç saptanmıştır. "Revers transkriptase-PCR" tekniği kullanılarak yapılan çalışmada DHK'lı idrar örneklerinde telomeraz RNA'sı %83 oranında bulunurken %27'de yalnızca pozitif sonuç bulunur. Muller ve arkadaşları ise aynı metodu kullanarak sadece örneklerin %7'sinde pozitif sonuç bildirmişlerdir(7). Sonuçlardaki çelişkinin sebebi halen bilinmemektedir. Telomeraz enziminin dış faktörlere karşı çok hassas olması; ayrıca TRAP tekniği ile doğru sonuçlar alabilmek için elde edilen idrar örneğinde en az 10.000 hücre olması olası nedenler arasında ilk sırada düşünülmesi gerekenlerdir. Bu sonuçlar idrar örneklerinde saptanacak telomeraz aktivitesinin tanısal bir test olarak kullanılması için ümit verici olsa da TRAP tekniği için örnek alma ve saklama, RT-PCR tekniği içinse spesifikite sorunlarını çözecek gelişmelere ihtiyaç vardır(1).

BTA

İdrardaki malign hücreleri tanımaya yönelik testlerden bir diğeri de "Bladder Tumour Antigen" (BTA)'dir. İlk olarak kullanılmaya başlanan BTA yöntemi insan IgG'si ile niteliksel sonuçlar veren bir latex agglütinasyon testidir(4). Bu yöntemde bazal membranda oluşan parçalanma ile açığa çıkan tümör antijenleri belirlenmektedir. Murphy ve arkadaşlarının yaptığı ve DHK tanısı olan 67 hasta ile inflamatuvar mesane hastalığı olan 34 hastanın incelendiği çalışmada sitolojinin duyarlılığı %54, özgüllüğü %90, pozitif belirleyici değeri %68 olarak bulunmuşken BTA için bu sayılar sırasıyla %29, %78, ve %33'dür. Ancak karsinoma insitu'da sitoloji %54, BTA %29 pozitif sonuç vermiştir(8). Sitoloji yüksek grade'li tümörlerde, BTA ise yüksek evreli tümörlerde başarılıdır(1). Fakat her iki test de düşük evre ve grade'li tümörlerde yetersizdir. Daha sonra geliştirilen testlerden BTA Stat testi niteliksel sonuç verirken BTA Trak testi ile niteliksel sonuçlar alınmaktadır. Her iki test de idrarda insan kompleman H bağımlı proteini kullanmaktadır. Kompleman H kompleman C3b ile bağlanarak tümör membranına karşı oluşacak kompleks engellemektedir. Böylelikle kompleman H bağımlı protein oluşturan tümörler immün sistemden korunmaktadır(4). BTA Trak testinin sağlıklı

insanlarda özgüllüğü %97, genitouriner sistem hastalığı dışında sorunu olanlarda %100 olarak bulunmuşken farklı ürolojik hastalığı olan hastalarda %15-43 yükselmiş seviyeler saptanmıştır. BTA, BTA Stat, BTA Trak ve sitolojinin duyarlılığı sırasıyla %68, %74, %58, ve %25 olarak bulunmuştur(1,4).

NMP-22

Moleküler tanı yöntemlerin bir diğeri de "Nucleer Matrix Protein" (NMP-22)'dir. NMP-22; çekirdeğin iç yapısında yer alarak DNA replikasyonu, ribonükleik asit sentezi, hormon bağlanması ve gen ekspresyonunu sağlayan nükleer matriks proteinlerinin niceliksel ölçümünde kullanılan bir testtir(4). Bu testte nükleer mitotik aparat proteininin her iki zincirine karşı da antikolar kullanılmaktadır. Test imalatçı firma tarafından üretilen solusyonla fikse edilen idrar ile yapılmaktadır. Ölçüm için geceden sonra sabah yapılan ilk idrar yeterlidir. Soloway ve arkadaşları NMP-22'nin invazif ve invazif olmayan tümörlerde rekürrensi sırasıyla %71 ve %100 oranında belirlediğini bildirmişlerdir(9). Stampfer ve arkadaşları ise testin mesane tümörü tanısında rekürrensi belirlemekten daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Mesane tümörü nedeniyle takip edilen 231 hastada yapılan çalışmada referans değeri 6.4 U/ml olarak alındığında NMP-22'nin duyarlılığı %68, özgüllüğü %80 olarak bulunmuştur. NMP-22 ölçümünde Ta, T1 tümörler ile grade I,2,3 tümörler arasında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir. Sitoloji ile karşılaştırıldığında özgüllükleri benzer olmakla beraber NMP-22 daha duyarlıdır (%67'ye %40). Ancak düşük evre ve grade tümörler için duyarlılık halen düşüktür ve mesanedeki inflamasyon, daha önceki transüretal rezeksiyonlar hatalı pozitif sonuçlara yol açmaktadır(10).

FİBRİNOJEN/FİBRİN YIKIM ÜRÜNLERİ

Fibrin/fibrinogen yıkım ürünleri fibrinolitik sistemin (plazmin) fibrin ve fibrinogen üzerindeki yıkım etkileri ile ortaya çıkan protein parçacıklarıdır. Mesane kanser hücreleri bir anjiyogenetik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü üretmektedirler. Bu faktör damar geçirgenliğini artırarak plazma proteinlerinin (plasminogen, fibrinogen ve diğer pıhtılaşma faktörleri) damar dışına çıkma-

sını sağlar. Tümör tarafından salgılanan diğer faktörlerle birlikte bu pıhtılaşma faktörleri fibrinojen fibrin pıhtısı haline dönüşür. Plazmin ise bu pıhtıyı fibrin/fibrinojen yıkım ürünleri haline dönüştürür(11). Yapılan çalışmalar FDP'nin mesane kanseri varlığı ile paralellik gösterdiğini rapor etmektedirler. McCabe ve arkadaşları yükselmiş FDP'nin mesane kanseri olan hastaların %83'ünde saptandığını ve malign olmayan ürolojik hastalığı nedeniyle takip edilenlerde %98 özgüllüğü olduğunu rapor etmişlerdir(12). Üretilmiş olan hızlı immünassay testi fibrin/fibrinojen yıkım ürünlerine özgü monoklonal antikorlar kullanarak niteliksel sonuç vermektedir. Johnston ve arkadaşlarının çalışmasında FDP ve sitolojinin duyarlılığı sırasıyla %81 ve %35 olarak bulunmuştur(13).

HEMOGLOBİN DİPSTICK TESTİ

İdrarda eritrosit varlığı ciddi sağlık sorunları ve hasta morbiditesinin göstergesi olabilir. Hematüri üriner sisteme ait hastalık ya da travmada gözlemlenebileceği gibi taş, enfeksiyon, tümörler ve nefrotoksik ilaç kullanımıyla da ilişkili olabilir. Belirli yoğunluk ve pH değerinde idrardaki eritrositlerin yıkımı hemoglobüriye neden olmaktadır. Bu yıkım mesanenin içinde ya da idrar örneğinin alındığı kaptaki olabilir. Hemoglobinin psödoperoksidaz aktivitesinin hidrojen peroksit varlığında 7-dimetilamino-naftalene-1,2-dikarbonik asit-hydraside (7-DNH) ile reaksiyona girip spontan ışık emisyonu üretecek süperoksit radikalleri üretmesi esasına dayalı tarama testidir(4). Johnston'un yukarıda belirtilen çalışmasında hemoglobin dipstick testinin duyarlılığı %69 olarak bulunmuştur(13).

Schmetter ve arkadaşları FDP, sitoloji ve hemoglobin dipstick testinin duyarlılıklarını sırasıyla %68, %34 ve %41 olarak, özgüllükleri ise %80, %97 ve %87 olarak saptamışlardır(11).

Mesane tümörü belirleyicileri ile yapılan 4 çalışma Tablo 1'de özetlenmiştir. Yazıdaki çalışmalar değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlara ulaşılabılır:

1. Sitoloji; kullanımı özgüllüğü fazla olmasına karşın düşük duyarlılığı nedeniyle az farklılaşmış tümörü olan hastalarla sınırlıdır.

2. BTA, BTA Stat ve BTA Trak testlerinin duyarlılığı %40 ile 75 arasında değişmektedir.

3. NMP-22 üzerinde yapılmış çalışmalar duyarlılığının %48-%60, özgüllüğünün ise %70-80 arasında değiştiğini göstermektedir. Bu değerler düşük evre ve grade'li tümörlerde daha da azalmaktadır. Testle ilgili önemli problem inflamasyon ve önceki rezeksiyonların sonucu olumsuz etkilemesidir.

4. Basit bir test olan "Hemoglobin dipstick" testi daha pahalı ve gelişmiş testlerle karşılaştırıldığında benzer duyarlılık, özgüllük ve pozitif belirleyici değerleri vermektedir.

Testlerin kompleks olması, sonuçların alınabilmesi için zaman gereksinimi, yeterli özgüllük ve duyarlılıklarının olmaması ve maliyetleri nedeniyle DHK tümör belirleyicileri halen yaygın, günlük kullanıma girmemişlerdir. Bu sorunlar çözümlene kadar sistoskopi tanıda "altın standart" olmaya devam edecektir. Mesane tümörü belirleyicilerinin yoğun kullanıma girebilmeleri için çok merkezli, geniş ölçekli ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır(1).

Tablo 1: DHK tanısında kullanılan testler ile yapılan 4 çalışmanın sonuçları.

	SİTOLOJİ		NMP-22		Telomeraz		BTA		FDP		HDT	
	Duyarlılık %	Özgüllük %	Duyarlılık %	Özgüllük %	Duyarlılık %	Özgüllük %	Duyarlılık %	Özgüllük %	Duyarlılık %	Özgüllük %	Duyarlılık %	Özgüllük %
Landman ¹⁴	40	94	81	77	80	80	40*	73	-	-	-	-
Wiener ¹⁵	59	100	48	69	-	-	57*	68	-	-	-	-
Ramakumar ¹	4	95	53	60	70	99	74**	73	52	91	54	84
Schmetter ¹¹	34	97	-	-	-	-	-	-	54	86.2	41	87

HDT : Hemoglobin Dipstick Test

* : BTA Test

** : BTA Stat

KAYNAKLAR

1. Özen H. Bladder Cancer. *Current Opin Oncol* 1999; 11:207-12.
2. Young MJ, Soloway SS. Office evaluation and management of bladder neoplasms. *Urol Clin of North Am* 1998; 25(4):603-11.
3. Kryger JV, Messing E. Bladder cancer screening. *Semin Oncol* 1997; 23(5):585-97.
4. Ramakumar S, Bhuiyan J, Besse JA et al. Comparison of screening methods in detection of bladder cancer. *J Urol* 1999; 161:388-94.
5. Lee DH, Yang SC, Hong SJ. Telomerase: A potential marker of bladder transitional cell carcinoma in bladder washes. *Clin Cancer Res* 1998; 4:535-38.
6. Kaval E, Landman J, Chang Y, et al. Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity. *Cancer* 1998; 82:708-14.
7. Muller M, Krause H, Heicappell R, et al. Comparison of human telomerase RNA and telomerase activity in urine for diagnosis of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1949-54.
8. Murphy WM, Rivera-Ramirez I, Medina CA, et al. The bladder tumor antigen (BTA) test compared to voided urine cytology in the detection of bladder neoplasms. *J Urol* 1997; 158: 2102-6.
9. Soloway MS, Briggman JV, Carpinito GA, et al. Use of a new tumor marker, urinary NMP-22, in the detection of occult or rapidly recurring transitional cell carcinoma of the urinary tract following surgical treatment. *J Urol* 1996; 156:363-7.
10. Stamfer DS, Carpinito GA, Rodriguez-Villanueva J, et al. Evaluation of NMP-22 in the detection of transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998; 159: 394-8.
11. Schmetter BS, Habitch KK, Lamm DL, et al. A multicenter trial evaluation of fibrin/fibrinogen degradation products test for detection and monitoring bladder cancers. *J Urol* 1997; 158-801-5.
12. McCabe RP, Lamm DL, Haspel MV, et al. A diagnostic-prognostic test for bladder cancer using a monoklonal antibody-based enzyme-linked immunoassay for detection of urinary fibrin(ogen) degradation products. *Cancer Res* 1984; 44:5886.
13. Johnston B, Morales A, Emerson L, et al. Rapid detection of bladder cancer : A comparative study of point of care tests. *J Urol* 1998; 158: 2098-101.
14. Landman J, Chang Y, Kaval E, et al. Sensitivity and specificity of NMP-22, telomerase and BTA in the detection of human bladder cancer. *Urology* 1998; 52: 398-402.
15. Weiner HG, Mian C, Haltel A. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in management of bladder cancer? *J Urol* 1998; 159(6): 1876-80.

Jinekolojik kanserlerde tarama

Dr. Z. Selçuk Tuncer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Doçenti

JİNEKOLOJİK KANSERLER

Jinekolojik kanserler tüm kadın kanserlerinin yaklaşık olarak 1/5'ini oluştururlar(1). Jinekolojik kanserler içerisinde en sık görülenleri endometriyum kanseri, over kanseri ve serviks kanserleridir. Bunların dışında yer alan uterus sarkomları, vulva kanseri, vagina kanseri, tüp kanserleri ve malign trofoblastik hastalıklar nisbeten daha az görülürler. 1994 yılı Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistiklerine göre kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserleri takiben en sık görülen kanserler jinekolojik kanserlerdir (Tablo 1)(1). Uterus kanseri endometriyum ve serviks kanserini bir arada içerir. Serviks kanseri olguları tüm uterus kanserlerinin 1/3'ünü oluşturmaktadır. En çok ölüme yol açan kadın kanserleri içerisinde over kanseri diğer jinekolojik kanserlerin daha önünde yer almaktadır.

Tablo 1: Kadın kanserleri

En sık görülen kadın kanserleri	
1. Meme kanseri	%32
2. Akciğer kanseri	%13
3. Kolorektal kanser	%12
4. Uterus kanseri	% 8
5. Over kanseri	% 5
En çok ölüme yol açan kadın kanserleri	
1. Akciğer kanseri	%24
2. Meme kanseri	%18
3. Kolorektal kanser	%11
4. Lösemi & lenfoma	%8
5. Over kanseri	%6

Kadın kanserlerinin önemini ortaya koymak açısından ikinci bir yaklaşım hayat boyu risk de-

ğerleridir. Her üç kadından biri hayatı boyunca bir invazif kansere yakalanmakta ve üç en sık görülen jinekolojik kanserler açısından bu risk toplam olarak %5 civarında olmaktadır(1).

Tablo 2: Kadın kanserlerinde hayat boyu risk

1. Meme kanseri	%12.5	(1/8)
2. Kolorektal	% 5.9	(1/17)
3. Akciğer	% 5.1	(1/19)
4. Endometriyum	% 2.2	(1/45)
5. Over	% 1.8	(1/56)
6. Serviks kanseri	% 1.1	(1/91)
Tüm kanserler	%39.2	(1/3)

Görüldüğü gibi kadın kanserleri içerisinde jinekolojik kanserler önemli bir yer tutmaktadır. Bu kanserlerin taranması ve erken lezyonların belirlenebilmesinin potansiyel önemi açıktır. Günümüzde özellikle serviks kanseri ve over kanseri üzerinde çalışmalar yoğunlaşmış endometriyum kanseri içinse henüz çalışmalar yeni başlamıştır. Diğer kanserler için tarama, henüz etkili bir tarama yöntemi bulunamaması veya çok nadir görülmeleri nedeniyle, böyle bir çabanın maliyet etkinliğinin kısıtlı olması sonucu günümüzde uygulanamamaktadır.

SERVİKS KANSERİNDE TARAMA

Jinekolojik kanserler açısından tarama özellikle serviks kanseri için söz konusudur. Servikal kanserlerde invazif kanser gelişene kadar iyi tanımlanmış uzun bir preinvazif sürecin mevcudiyeti ve bu organın kolayca gözlenebilmesi kitlesel tarama programlarının başarılı olmasında başlıca

hususlar olmuştur.

Serviks kanseri büyük ölçüde önlenilebilir bir hastalık olarak değerlendirilebilir, çünkü sitolojik toplum tarama programları ile sıklıkla asemptomatik olan prekürsör lezyonlar tanınabilir ve bunlar etkili bir şekilde tedavi edilebilir(2).

Serviks kanserinde histolojik tip büyük çoğunlukla skuamöz kanserdir. İnvazif skuamöz kanserlerin preinvazif lezyonları servikal intraepitelial neoplazi (CIN) başlığı altında toplanır(3). CIN terimi serviksin skuamöz tipteki tüm preinvazif lezyonlarını tanımlamaktadır. CIN I, II ve III olmak üzere 3 kategoride incelenir ve servikste neoplastik sürecin daha hafiften şiddetliye doğru giden ve devamlılık arzeden bir yapıda olduğunu kabul eder. CIN III lezyonu şiddetli displazi ve in situ karsinom olgularını içerir. Son yıllardaki klinik, epidemiyolojik ve moleküler çalışmalar bu preinvazif hastalık spektrumunun iki alt gruptan oluştuğunu göstermiştir. Böylece low-grade skuamöz intraepitelial neoplazi (LSIL) ve high-grade skuamöz intraepitelial neoplazi (HSIL) terminolojisi histolojik tanı kategorileri olarak da yerini almış ve sitoloji ve histoloji arasında bir terim birliği de oluşmuştur(4). HSIL invazif kansere ilerleme yönünden ciddi risk taşıyan bir lezyon grubunu tarif ederken LSIL'in invazif kansere ilerleme riski belirsizdir ve yüksek oranda spontan regresyon gözlenebilmektedir(5,8).

Serviks kanserinde tarama servikal bölgeden alınan yaymanın sitolojik incelenmesine dayanır. Bu yöntemi ilk olarak ortaya koyan Dr. Papanicolaou'nun adının kısaltması ile anılmaktadır: Pap smear(9). İlk ortaya konulduğu yıllarda daha çok invazif kanserleri belirleyebilirken günümüzde preinvazif sürecin ortaya çıkarılması için kullanılmaktadır. Pap smear ideal bir tarama yönteminin özelliklerine sahiptir. Ucuzdur, kolay uygulanabilir, hastalar tarafından kabul edilebilir ve toplum tarama yöntemi olarak uygulanması ile serviks kanserinden ölümler yaklaşık %90 oranında düşmektedir(10,12).

Sitoloji tarama sıklığı açısından en sık kullanı-

lan program American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından belirlenmiştir (Tablo 3). Bu program 18 yaşında veya cinsel ilişkiyle başlayan pelvik muayene ve smear testlerinin 3 kez yıllık olarak yapılmasını daha sonra daha az sıklıkla devam etmesini öngörmektedir. Burada sıklık hastayı takip eden doktor tarafından bireyselleştirilmektedir. Genellikle birey epidemiyolojik parametreler açısından yüksek riskli ise yılda bir, eğer düşük riskli ise 3 yılda bir olarak hayat boyu devam etmektedir. Yüksek onkogenik potansiyelli Human Papilloma Virus infeksiyonu geçiren hastaları da bu yüksek riskli gruba dahil etmek gerekir.

Tablo 3: Serviks kanseri sitolojik tarama programı

Pelvik muayene ve servikal sitoloji 18 yaşında başlar

Birey daha önce cinsel yönden aktif olmuş ise tarama bu yaştan itibaren başlar

Üç kez yıllık muayene ve sitoloji negatif bulunursa bundan sonraki takipler bireyin risk durumuna göre daha az sıklıkla yapılabilir. Genellikle yüksek riskli grupta yılda bir, diğerlerinde 3 yılda bir yapılır.

Yüksek riskli kadın grubu:

Adolesan çağda cinsel yönden aktif olanlar (20 yaş öncesi)

Çok sayıda cinsel eşi olanlar

Smear digital muayeneden önce alınmalıdır. Muayeneden 24 saat öncesinden itibaren herhangi bir vaginal medikasyon yapılmamalıdır. Hastada vaginal kanama olmamalı ve belirgin bir infeksiyon belirtisi mevcut olmamalıdır. Ektoservikal bir kazıma nemiendirilmiş bir Ayres spatula ile alınmalı ve endoservikal bir sürüntü ise bir fırça yardımı ile elde edilmelidir. Materyaller bir ya da iki lam üzerine ince bir tabaka olarak yayılır ve hemen saç spreyi ile fikse edilir. Fiksasyonda gecikme kuruma artefaktlarına neden olur. Smear sonuçları Bethesda sistemine göre rapor edilir (Tablo 4)(13,14).

Tablo 4: Sitoloji sonuçlarının raporu için kullanılan Bethesda sistemi-TBS II

Spesimenin yeterliliği
Değerlendirme için yeterli
Yeterliliği kısıtlı
Değerlendirme için yetersiz
Genel kategorizasyon (Seçmeli)
Normal limitler içinde
Benign selüler değişiklikler
Epitelial hücre anormallikleri
Tanımlayıcı tanı
Benign selüler değişiklikler
İnfeksiyon
Diğer
Reaktif selüler değişiklikler
İnflamasyon
Atrofi ve inflamasyon
Radyasyon
Rahim içi araç
Diğer
Epitelial hücre anormallikleri
Skvamöz hücre
Önemi belirsiz atipik hücreler (ASCUS)
Skvamöz intraepitelial lezyon
Düşük grade
Yüksek grade
Skvamöz karsinom
Diğer hücre sel neoplazmlar

Günümüzde dünyada her yıl yaklaşık olarak 466.000 yeni invazif serviks kanseri olgusunun ortaya çıktığı hesaplanmaktadır(15). Bu sayının %80 kadarı gelişmekte olan ülkelerde ortaya çıkmakta ve bu ülkelerde kadın popülasyonunun sadece %5 kadarının son beş yıl içerisinde Pap smear ile değerlendirildiği bildirmektedirler(15). Batı ülkelerinde uygulamalar ile bugüne kadar elde edilen en başarılı kanser tarama programı olan Pap smear'in son yıllarda bazı kısıtlılıkları ortaya çıkmıştır. Uygulamada yalancı-negatiflik oranı %20-40 civarına kadar çıkabilmektedir(16,17). Bu normal bir sitolojiyi takiben kısa bir süre sonra serviks kanseri tespit edilen hastaları kapsamaktadır. Burada örnekleme ve değerlendirme hataları yarı yarıya etkin gözükmektedir. Eğer bir kadın ACOG tarafından önerilen tarama programına dahil olursa Pap smear testinden azami olarak istifade ede-

cektir. Ancak gelişmiş batı ülkelerinde bile bu programın uygulanma oranı arzu edilen seviyede değildir. Bu bakımdan daha az sayıda smear testi ile daha güvenli sonuçlar alınabilmesi açısından iki konuda gelişmeler gözlenmiştir (Tablô 5).

Tablo 5: Yeni Pap smear teknolojileri

Smear testinde preparat kalitesinin artırılmasına yönelik sıvı bazlı teknolojiler
ThinPrep
AutocytePrep
Smear preparatlarının belli bir kısmının tekrar gözden geçirilmesi (Rescreening)
Manüel
Otomatize
PapNet
AutoPap 300

Sıvı bazlı teknolojiler

Burada hücrelerin toplanma ve işlem metodları değiştirilerek tek tabaka bir preparat hazırlanır. Prezervatif sıvı kan elemanları ve mikrobiyolojik ajanları yok eder ve değerlendirme açısından çok daha uygun bir preparat elde edilir. Halen iki ticari sistem mevcuttur. Bunlar ThinPrep, Cytyc Corporation, Boxborough, Mass ve CytoRich, Roche Image Analysis Systems, Inc, Elan College, NC'dir. Bu gelişmelerin klinik sonuçlarını kısaca özetlemek gerekirse, ThinPrep teknolojisi ile LSIL tanısında %50-60 artış, HSIL tanısında %30-55 artış ve yetersiz sitolojide %50 azalma tespit edilmektedir(18-22).

Otomatize tekrar tarama (rescreening)

Sitolojik preparatların komputerize aletlerle analizi ile daha objektif ve tutarlı sonuçlar elde etmek mümkün olmaktadır(23). Bu sistemlerin kullanımı ile yalancı negatiflik oranında %50-90 azalma sağlanabilmekte ve böylece lezyonların birkaç yıl daha önce tanınabilmesi mümkün olabilmektedir(24-26). Klinik pratikte kullanılan iki sistem mevcuttur: PapNet (Neuromedical Systems, Suffern, NY) ve AutoPap 300 QC (NeoPath, Redmond, Wash). Bunlar konvansiyonel yöntemle değerlendirilmiş preparatları tekrar değerlendirmek için kullanılmaktadır. Birincil değerlendirmedeki yerleri halen gelişme safhasındadır.

OVER KANSERİNDE TARAMA

Günümüzde over kanseri en çok öldüren jinekolojik kanser olma özelliğini korumaktadır(27,28). Sitoredüktif cerrahinin gelişmesi ve etkin platin içeren kemoteraplilere rağmen ileri evre over kanserinde 5 yıllık yaşam %15-20 civarındadır(29). Bununla beraber evre I olgularda %90 üzerinde bir sağkalım elde edilebilmesi taramanın temelini oluşturur(30-32). Böylece, hastalığın peritoneal boşluğa yayılmadan yakalanabilmesinin mortalitede bir düşüşle sonuçlanması beklenir. Ancak tarama ve erken tanı iyi tarif edilmiş prekürsör lezyonların mevcut olmayışı ile sınırlanmıştır(33,34).

Over kanseri için risk faktörleri nulliparite, ilk doğumun 35 yaş üzerinde olması, intraperitoneal talk liflerinin mevcudiyeti, ovulasyon indiksiyonu, postmenopozal palpabl over sendromu, endometrial, kolon ve meme kanseri öyküsü, ve ailevi over kanseri öyküsüdür(30). 3 yıldan fazla oral kontraseptif kullananlarda, 25 yaş altında doğum yapanlarda ve laktasyon yapan kadınlarda over kanseri daha az görülür(30). Tüp ligasyonu veya histerektomi geçiren kadınlarda yine daha az görülür(31). Bütün bu bilinen özelliklere rağmen over kanseri için yüksek riskli populasyonlar güvenilir bir şekilde belirlenemez. Üstelik hastalığın erişkin kadın popülasyonda nisbeten nadir görülmesi taramayı zorlaştıran faktörler olarak öne çıkar. %100 sensitif ve %99 spesifik bir test kullanırsak I over kanserli hasta tespit edebilmek için 100 kadın hastada yalancı pozitiflik nedeniyle ileri tetkik gereklidir(35). Bununla beraber, en çok ölümlere yol açan jinekolojik kanser olması ve klinik şikayetlerle başvuran hastalarda genellikle tedavilere refrakter ileri evrede hastalık tespit edilmesi nedeniyle tarama çabaları devam etmektedir.

Over kanserinin taramasında kullanılabilecek mevcut yöntemler periodik pelvik muayene, tümör markerleri, ultrasonografi ve renkli Doppler görüntülemidir.

Pelvik muayene

Yıllık pelvik muayene asemptomatik kadınlarda over kanserinin yakalanması için yeteri kadar sensitif ve spesifik değildir.

Tümör markerleri

Over kanserinin erken teşhisi için bir çok tümör markeri geliştirilmiştir ancak bunların içinde en çok çalışılanı CA 125'dir. CA 125 kanser hücreleri tarafından salınan glikoprotein yapısında bir antijenik determinanttır(36). Seröz tipteki epitelial over kanserinde %80-85, müsinöz tipteki over kanserinde ise %50 oranında artış gösterir(27). CA 125 endometrial kanser, Fallop tüp kanseri, pankreatik kanser, endometriozis, peritoneal inflamasyon, pelvik inflamatuvar hastalık, gebelik, siroz ve perikardit gibi patolojilerde de artış gösterilir(36).

CA 125 ile over kanseri taramasında 3 büyük çalışma mevcuttur. Bunlar Stockholm, Janus ve Royal London Hospital çalışmalarıdır(37-39). Stockholm çalışmasında 5500 normal kadın çalışmaya alınmış, 175 tanesinde yüksek CA 125 seviyesi tespit edilmiştir. Bu hastalar değerlendirmeye alındığında 6 olguda over kanseri tespit edilmiştir. Bu olgulardan sadece iki tanesinde evre I hastalık tespit edilmiştir(37). Janus çalışmasında 39.300 Norveç'li kadında serum örnekleri retrospektif olarak çalışılmıştır. %25 olguda klinik over kanseri tanısından yıllar önce serum CA 125 yüksekliği tespit edilmiştir(38). Royal London Hospital çalışmasında 22.000 sağlıklı görünen postmenopozal kadın primer olarak CA 125 ile tarandı. Yüksek değere sahip kadınlarda (340 olgu) ultrasonografi ve gerekli olanlara (ovarian kitle) cerrahi yapıldı. 41 kadında cerrahi gerekli bulundu, bunların 11 tanesinde over kanseri (4 tane evre I) bulundu. Taramada negatif bulunan 3 kadın ise bir yıl içinde over kanseri ile başvurdu(39).

Bu üç çalışmanın sonucunda sensitivite %54-100, spesifisite %99 olarak bulundu. CA 125 ölçümü ultrasonografi ile takip edilirse pozitif prediktif değer %27 olarak tespit edildi. Genç olarak CA 125 ile tarama over kanserli olguları tespit edebilmekte ancak gereksiz laparatomilere de yol açabilmektedir. Bunu önlemek için birkaç tümör markerini bir arada çalışmak ve değişik cut-off seviyeleri kullanarak çalışmalar devam etmektedir(27).

Ultrasonografi

Transabdominal ultrasonografi ile over kanseri taraması özellikle benign ve malign ovarian kitleler arasında ayırıcı güçlük nedeniyle kısıtlı kalmıştır. Bu konuda daha çok transvaginal ultrasonografi ile çalışmalar yapılmıştır. Transvaginal ultrasonografi ile ovarian kitlelerin yapısı daha iyi incelenebilmekte ve papiller vegetasyon gibi morfolojik özellikler belirlenebilmektedir. Ovarian volüm, kist duvar kalınlığı, papiller vegetasyon, septasyon gibi kriterler bir morfolojik skor altında toplanarak değerlendirilmiştir(40,41).

Transvaginal sonografi tek başına veya diğer metodlarla kombine olarak kullanıldığında düşük pozitif prediktif değer bir sorun olarak ortaya çıkmaktadır ki bu postmenopozal kadınlarda %10 civarında bulunmuştur(41,42).

Intratümöral kan akımının renkli Doppler görüntülemesi malign over tümörlerinin tanısında kullanılabilir. Düşük impedans kan akımının morfolojik ultrasonografik bulgularla kombinasyonu over kanseri tanısı için öngörülmüştür(43). Ancak günümüzde renkli Doppler incelemenin transvaginal sonografi ile elde edilen morfoloji indeksine bir üstünlüğü olmadığı şeklindedir(44).

Genel olarak ultrasonografinin kullanıldığı yaklaşık 33000 kadını içeren over kanseri taraması çalışmaları 529 cerrahi girişim ile sonuçlanmış ve 21 over kanseri tespit edilmiştir. Özetle 1 over kanseri yakalamak için 21 cerrahi girişim yapmak zorunda kalınmıştır(27).

ENDOMETRİUM KANSERİNDE TARAMA

Endometrium kanseri özellikle Batı ülkelerinde en sık jinekolojik kanser olarak görülmektedir(45). Hastalık genellikle ileri yaşta, postmenopozal, obez ve düşük pariteli kadınlarda görülür(46). Hastaların yaklaşık %90'ında çoğunluğu postmenopozal olmak üzere anormal uterin kanama görülür ve erken ortaya çıkan bu semptom nedeniyle birçok olgu erken evrede yakalanabilir(47). Ancak %10 kadar olguda servikal stenoz nedeniyle kanama görülmez(48). Endometrium kanseri yaşa özgü insidansı 40 yaşında 4/100.000'den 65 yaşında 100/100.000 üzerine çıkar ve daha sonra düşmeye başlar(49). Serviks kanserinin insidansı ise erişkin kadınlarda

10/100.000 civarında seyrederek. Over kanseri insidansı ise 40 yaşında 6-7/100.000'den 75 yaşında 60/100.000'e kadar tedrici bir çıkış gösterir. Endometrial kanser genellikle adenokanser tabiatındadır. Özellikle atipik endometrial hiperplaziler bu hastalık için öncü lezyonlar olarak kabul edilir. Kesin teşhise endometrial biopsi ile gidilir.

Bugüne kadar ideal bir kitlesel tarama yöntemi belirlenmemiştir. Toplumun taranmasından ziyade belli yüksek riskli grubun taranması tercih edilir (Tablo 6)(50).

Tablo 6. Endometrium kanseri için tarama yapılacak grup

1. Hormon replasman tedavisi alan postmenopozal hastalar
2. Endometrium, meme, barsak, ve over kanseri için alle öyküsü olan hastalar
3. Obez postmenopozal hastalar
4. Menopoz 52 yaşından sonra giren kadınlar
5. Polikistik over gibi anovulasyon ile giden hastalık öyküsü olanlar

Bu gruptaki hastalarda endometrial biopsi veya dilatasyon ve küretaj invazif girişimler olduğundan transvaginal ultrasonografi primer tarama yöntemi olarak kullanılır(51). Endometrial doku kalınlığı 4 mm ve altında ise böyle bir hastada önemli bir endometrial patoloji olma olasılığı ihmal edilebilecek düzeydedir. Bu hastalarda mevcut endometrial histoloji atrofik olarak kabul edilebilir. Daha yüksek bir endometrial doku kalınlığı varsa bu hastalara endometrial biopsi yapılarak tanıya ulaşılır(52-54).

Servikal smearde normal veya anormal yapıda endometrial hücreler olması bir endometrial patoloji yönünden anlamlıdır. Normal hücrelerin varlığında %6, anormal hücrelerin varlığında %25 oranında endometrial kanser tespit edilmektedir(55,56). Ancak servikal tarama için kullanılan Pap smear endometrium kanser taramasında yeterli derecede anlamlı değildir. Endometrial smear alma girişimleri ise değerlendirme güçlükleri nedeniyle kısıtlı kalmıştır(57).

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Serviks kanseri: Pap smear testi serviks kanserinin taranmasında en etkin yöntem olarak yerini korumaktadır. Son yıllardaki Pap smear teknolojilerindeki gelişmeler bu testin daha etkin bir hale gelmesini sağlamıştır. HPV araştırılması, servikografi, polarprobe ve spekuloskopi gibi yöntemler serviks kanseri taramasında Pap smear kadar etkin olamamış ve güncel kullanıma girememiştir.

Over kanseri: Bugüne kadar yapılan çalışmaların ışığı altında over kanseri için tarama yüksek riskli gruplarda önerilmektedir. Familial over kanserli gruplarda veya yüksek genetik risk taşıyanlarda over kanseri taraması periodik marker tayini ve transvajinal ultrasonografi ile yapılmalıdır. Ailesini tamamlamış kişilerde ise profilaktik ooferektomi önerilmelidir. Rutin toplum taraması ise aşırı maliyet ve gereksiz cerrahi girişimlere yol açabilmesi nedeniyle önerilmemektedir.

Endometrium kanseri: Endometrium kanseri için özellikle obez, postmenopozal ve aile öyküsü olan hastalarda transvajinal sonografi ile endometrial kalınlık değerlendirilmesi ve 5 mm ve üstündeki hastalara ise endometrial biopsi en uygun yaklaşım olarak görülmektedir. Rutin bir toplum taraması için uygun bir tarama henüz geliştirilememiştir.

KAYNAKLAR:

1. Cancer facts and figures, New York, 1995, American Cancer Society, Inc.
2. Guidozi F. Screening for cervical cancer. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 51(4): 247-52.
3. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathology annual*. Vol 8. East Norwalk, Connecticut, Appleton-Century-Crofts, 1973, p301.
4. Richardt RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990;75:131-3.
5. Richardt RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 1968;10:748.
6. Nasiell K, Roger U, Nasiell M. Behaviour of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986;67:665.
7. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW et al. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64:634-8.
8. Champion MJ, McCance DM, Cuzick J et al. The progressive potential of mild cervical atypia: a prospective cytological colposcopic and virological study. *Lancet* 1986; 2:237-40.
9. Papanicolaou G, Traut HF. The diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. *New York Commonwealth Fund*. 1943.
10. Fidler HK, Boyes DA, Worth AJ. Cervical cancer detection in British Columbia. A progress report. *J Obstet Br Comm* 1968;75:392.
11. Canadian Task Force Report. *Can Med Assoc J* 1976;114:1005.
12. Johannesson G, Geitsson G Day N. The effect of mass screening in Iceland. 1965-1974, on the incidence and mortality of cervical cancer. *Int J cancer* 1978;21:418.
13. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *J Am Med Assoc* 1989;262:931.
14. The Bethesda system for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses-report of the 1991 Bethesda workshop. *J Am Med Assoc* 1992;267:1892.
15. Sherris ID, Wells ES, Tsu VD, Bishop A. Cervical cancer in developing countries: a situation analysis. Working Paper. Washington: The World Bank; 1993.
16. Hurt GW, Siverberg SG, Fable WJ et al. Adenocarcinoma of the cervix.: histopathologic and clinical features. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:304.
17. Yule R. False-negative cytology in a randomly selected group of women. *Acta Cytol* 1972;16:389-90.

18. Bur M, Krowles K, Pekow P, Corral O, Donovan J. Comparison of ThinPrep preparations with conventional cervicovaginal smears: practical considerations. *Acta Cytol* 1995;39:631-42.
19. Wilbur DC, BuBeshter B, Angel C, Atkinson KM. Use of thin layer preparations for gynecologic smears with emphasis on cytopathology of high grade intraepithelial lesions and carcinomas. *Diagn Cytopathol* 1996;14:201-11.
20. Sheets EE, Constantine NM, Dinisco S, Dean B, Cibas ES. Colposcopically directed biopsies provide a basis for comparing the accuracy of ThinPrep and Papnicolaou smears. *J Gynecol Technol* 1995;1:27-34.
21. Wilbur DC, Edmund CS, Merritts S, James LP, Berger BM, Bonfiglio TA. ThinPrep processor: clinical trends demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimens. *Am J Clin pathol* 1994;101:209-14.
22. Sprenger E, Schwarzmann P, Kirkpatrick M, Fox W, Heinzerling RH, Geyer JW et al. The false negative rate in cervical cytology comparison of monolayers to conventional smears. *Acta cytol* 1996;40:81-9.
23. Spitzer M. Cervical screening adjuncts: recent advances. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:544-56.
24. Colgan TJ, Patten SF, Lee JSJ. A clinical trial of the AutoPap 300 QC system for quality control of cervicovaginal cytology in the clinical laboratory. *Acta Cytol* 1995;39:1191-8.
25. Koss LG, Lin E, Schreiber EP, Mango L. Evaluation of the PapNet cytologic screening system for quality control of cervical smear. *Am J Clin Pathol* 1994;101:220-29.
26. Lee JSJ, Wilhelm P, Kuan L, Ellison DG, Lei X, Oh S et al. AutoPap system performance in screening for low prevalence and small cell abnormalities. *Acta Cytol* 1997;41:56-74.
27. Guiozzi F. Screening for ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv* 1996;51(11):696-701.
28. Scheffner M, Munger K, Byme JC et al. The state of the p53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci (Wash)* 1991;88:5523.
29. Oram DH, Jacobs IJ, Prys-Davies A. Early diagnosis of ovarian cancer. *Br J Hosp Med* 1990;44:320.
30. Barber HRK. Prophylaxis in ovarian cancer. *Cancer* 1993;71:1529.
31. Herbst AL. The epidemiology of ovarian carcinoma and the current status of tumor markers to detect disease. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1099.
32. Gallion HH, Bast Jr RC. National Cancer Institute Conference on investigational strategies for detection and intervention in early ovarian cancer. *Can Res* 1993; 53:3839.
33. Puls LE, Powel DE, De Priest PD et al. Transition from benign to malignant epithelium in mucinous and serous ovarian cystadenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1992; 47:53.
34. Resta L, Russo S, Colucci GA et al. Morphologic precursors of ovarian epithelial tumors. *Obstet Gynecol* 1993;82:181.
35. Smith LH, Ol RH. Detection of malignant ovarian neoplasms: A review of the literature. II. Laboratory detection. *Obstet Gynecol Surv* 1992; 39:329.
36. Jacobs I, Bast Jr RC. The CA 125 tumor-associated antigen: A review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1.
37. Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC et al. Prospective evaluation of serum Ca 125 levels for the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:14.
38. Zurawski VR, Knapp RC, Einhorn N et al. An initial analysis of preoperative serum Ca 125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1988;30:7.
39. Jacobs I, Davies AP, Bridges J et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Br Med J* 1993; 306:1030.

40. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease. Evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:491.
41. De Priest PD, Shenson D, Fried A et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7.
42. De Priest PD, van Nagell JR, Gallion HH et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol Oncol* 1993;51:205.
43. Fleischer AC, Jones III HW. Color Doppler sonography of ovarian masses: the importance of a multiparameter approach. *Gynecol Oncol* 1993;50:1.
44. Bromley BB, Goodman H, Benacerraf A. Comparison between sonographic morphology and Doppler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994;83:434.
45. Boring CC, Squires TS, Tony S. Cancer statistics, 1994. *Ca-Cancer J Clin* 1994;44:7.
46. Gallup DG, Stock RJ. Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984;64:417.
47. Parazzini F, LaVecchia C, Boccolone L, Francheschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991;41:1.
48. Smith M, McCartney AJ. Occult, high risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;22:154.
49. Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Hargis A, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1991, Tables and Graphs, Bethesda, MD: Surveillance Program, Division of Cancer Prevention and Control, National Cancer Institute, NIH Pub No. 1994;94-2789.
50. Hacker NF. Uterine Cancer. In *Practical Gynecologic Oncology*. Berek JS, Hacker NF (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1994:286.
51. Blumenfeld MI, Turner LP. Role of transvaginal sonography in the evaluation of endometrial hyperplasia and cancer. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39(3):641-55.
52. Goldstein SR, Nachtigall M, Snyder JR, Nachtigall L. Endometrial assessment by vaginal ultrasonography before endometrial sampling in patients with postmenopausal bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:119-23.
53. Varners RE, Sparks JM, Camron CD, Roberts LL, Soong SJ. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991; 78:195-9.
54. Shipley CF III, Simmons CL, Nelson GH. Comparison of transvaginal sonography with endometrial biopsy in asymptomatic postmenopausal women. *J Ultrasound Med* 1994; 13:99-104.
55. Zucker PK, Kasdon EJ, Feldtein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985;56:2256.
56. Cherkis RC, Patten SF, Andrews TJ et al. Significance of normal endometrial cells detected by cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1988;71:242.
57. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG et al. Screening of asymptomatic women for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1981;57:681.

Meme kanserinde meme koruyucu tedavi yöntemleri

Dr. Ataç Baykal¹, Dr. Demirali Onat²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti¹, Doçenti²

Yaklaşık bir asır önce Halsted, meme kanserinde modern cerrahi tedavi çağını başlatmıştır. O dönemde meme kanseri biyolojisi hakkında bilinenler cerrahi tedavi yönteminin seçiminde belirleyici olmuştur. Özellikle önemli görüşlerden biri kanser hücrelerinin trombozisi uyardığı ve trombozisin de kanser hücrelerini yok ettiği veya zararsız hale getirdiğiydi. Tümör hücreleri lenfatiklerde embolizasyonla değil, doğrudan uzanmayla yayılmaktaydı (1). Virchow'un bölgesel lenf nodlarının etkin filtreler olduğu yolundaki görüşü de benimsenmişti. Büyüyen bir tümör köken aldığı yerde bir süre lokalize kalır ancak büyümesinin belli bir evresinde lenfatiklerde tümör hücre invazyonu ve bölgesel lenf nodlarına yayılım olur. Lokalize kaldığı bu süre sonunda ise tümörün boyutu arttıkça sistemik yayılım meydana gelir. Bütün bu hipotezler kanser cerrahisinin 'anatomik' bir temeli olduğu görüşünün benimsenmesine yol açmıştır. Tümör yayılımında belli bir düzen olduğu ve klinik olarak bulgu veren düzeydeki kanser daha çok bir lokal-bölgesel hastalık olarak düşünüldüğü için o bölgenin mümkün olduğu kadar geniş temizlenmesi prensibi benimsenmiştir (1). Lenfatik anatomisinin diseksiyonuna radikal kanser ameliyatı adını Lord Moynihan vermiştir. Böylece kanser ne kadar küçükse cerrahinin sınırları da o kadar geniş olmalıdır görüşü benimsenmişti. Dolayısıyla lokal veya bölgesel rekürrenslere yetersiz cerrahi tekniğin bir sonucu olarak kabul edilirdi. Bir lenf nodu daha fazla çıkartılması ile pekçok kanser

vakasında kür sağlama şansının olduğu düşünülürdü. 1950'li yıllardan itibaren yukarıda tanımlanan bakış açısı doğrultusunda radikal mastektominin yeterli olup olmadığı sorgulanmaya başlandı. Bu durum, bir dönem daha da radikal ameliyatlara denemesine yol açmıştır.

Ancak zamanla kanser biyolojisinin daha farklı olduğuna ilişkin kanıtlar oluşmaya başlamıştır. Herşeyden önce lenfatik ve kan dolaşımının çok yakından ilişkili olmaları nedeniyle tümör yayılımında farklı yollar olarak değerlendirilmelerinin doğru olmadığı görüşü ortaya atılmıştır (2). Virchow'un önerdiği gibi lenf nodlarının tümöre karşı bariyer oluşturduğu görüşünden uzaklaşmıştır. Tümör hücrelerinin lenf nodlarından kan sistemine lenfatik venöz bağlantılar yoluyla geçtiği gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda lenf nodlarının biyolojik önemi gösterilmiş ve bunların tümör immünitesindeki rolleri kavranmıştır. Lenf nodlarının tümör hücrelerini yoketme yeteneklerinin gösterilmesi negatif lenf nodlarının tümör hücrelerini öldürdükleri için mi negatif oldukları sorusunu akla getirmiştir.

Tümör yayılım şeklinin yalnızca anatomik yolla belirlenmediği, tümör hücrelerinin kendi özelliklerinin, yayıldıkları organlardaki iç faktörlerin ve konakçı savunma mekanizmalarının da rol oynadığı karmaşık bir etkileşimin tümör yayılımında rol oynadığı anlaşılmıştır. Sonuç olarak tümör yayılımının düzgün bir sırası olmadığı düşünülmektedir.

Bütün bu çalışmalar lokal rekürrenslere

yetersiz cerrahi teknikten değil, sistemik olarak yayılmış hücrelerin bir travma bölgesinde yerleşme ve büyümelerinden kaynaklandığı görüşünü ortaya çıkarmıştır ve meme kanserinin başlangıcından beri sistemik bir hastalık olduğu hipotezi kabul görmeye başlamıştır. Tümör biyolojisine olan bakış açısındaki bu değişiklik özellikle Fisher tarafından popülerize edilmiştir ve meme kanseri tedavisinde daha sınırlı ameliyatlara sonuçlarının sınırdığı bir dizi araştırmaya yol açmıştır.

Bugünkü bilgilerimiz ışığında meme kanseri genellikle puberteden sonraki on yıl içinde gelişmeye başlar (3). Olguların yaklaşık %70'inde tümör hacmi her 2 ile 9 ayda bir iki katına çıkar. Kanser tek hücreden başlayıp memede palpasyonla farkedilebileceği 1 cm. çapa gelene kadar yaklaşık 30 ikilenme süresi geçer. Bu durumda en hızlı büyüyen tümörde bile, tümörün klinik olarak palpe edilebilmesi için en az 5 yıllık bir süre geçmesi gerekir. Yaklaşık 20. iki katına çıkma süresinde tümör kitlesi kendi kan damarlarına ve kapiller ağına sahip olur. Böylece daha önce doku aralığına dökülüp lenfatik dolaşıma geçen kanser hücreleri doğrudan kan dolaşımına da geçmeye başlarlar. Klinik gözlemlerden elde edilen ampirik bilgiye göre meme kanseri 0.5 cm. çapa ulaşmadıkça metastatik hücrelerin implantasyonu başarılı olmaz. Aksillada klinik olarak lenf nodüllerinde metastaz olmadığı sanılan durumlarda %40 oranında; memede ele kitle gelmeyen karsinom olgularında da %20 oranında aksillada mikroskopik metastazlar bulunur. Meme kanseri aksilladaki lenf nodüllerine kademeli olarak, önce en dıştaki lenf nodüllerinden başlayarak metastaz yapmaz. Metastazlar, aksillada önce santral lenf nodüllerinin alt bölümünü sonra da vena aksillaris grubunu ve aksilla apeksini tutarlar. Bu nedenle aksilla lenf tutulumunu değerlendirmek için yapılan örneklemede yanılma olasılığı vardır (3).

Günümüzde meme kanserinde cerrahi yaklaşıma yön veren görüşler kabaca Halstedian ve Fisherian olarak ikiye ayrılır (Tablo 1). Yapılan araştırmalarla desteklenen Fisherian görüş giderek ağırlık kazanmaktadır ve günümüzde baskın olan görüştür. Fisherian görüşü ilk destekleyen araştırma olan National Surgical

Adjuvant Breast Project (NSABP) B-04 deneşmesinde radikal mastektomi, total mastektomi ve radyoterapi ile total mastektomi ve klinik olarak pozitif olan lenf nodlarının çıkartılması yöntemleri arasında tedavi başarısızlığı, uzak metastazlar veya yaşam süreleri bakımından 18 yıllık izlemde hiçbir fark bulunmamıştır (4).

1990'da erken meme kanserinin tedavisi için toplanan National Institute of Health uzlaşma konferansında varılan sonuçlardan biri de şudur: Meme koruyucu tedaviler evre I ve II meme kanseri olan kadınların çoğunda uygun bir tedavidir ve total mastektomiye tercih edilebilir çünkü hem meme korunmaktadır, hem de total mastektomi ve aksilla disseksiyonuna eşdeğer bir yaşam süresi sağlamaktadır (5). Bu konferanstan sonra ABD'de cerrah tercihlerinin zamanla nasıl değiştiği 109 880 evre I veya II meme kanseri olan kadında araştırılmıştır. 1985-1989 arasında evre I kadınların %35'ine, evre II kadınların %19'una koruyucu cerrahi yapılırken, 1995 yılında evre I kadınların %60'ı ve evre II kadınların %39'una koruyucu cerrahi yapılmıştır (6). Bu oranlar meme hastalıkları konusunda özelleşmiş merkezlerde daha da yüksektir. Meme kanserinde erken tanının giderek artması ve erken evre meme kanseri olgularının yükselmesi ile sınırlı cerrahi giderek yaygınlaşmaktadır.

AMELİYAT TEKNİKLERİ

Meme koruyucu ameliyatlara amaçları kozmetik görüntü, kadınlık özelliklerinin korunması ve rahat cinsel ilişkidir. Bu amaçları sağlamak üzere kullanılan iki cerrahi teknik vardır: kadrantektomi ve lumpektomi (segmental mastektomi). Her iki yöntemde aksilla disseksiyonu da eklenir. Kadrantektomide amaç memenin bir kadranının cilt ve pektoralis majör kasının yüzeysel fasyasıyla, tümör ve 2-3 cm. kadar normal doku ile birlikte çıkartılmasıdır. İnsizyon, biopsi insizyonundan 2 cm. kadar uzakta ve elips şeklinde yapılır. Eğer tümör üst dış kadrantaysa eliptik insizyon çizgi şeklinde bir insizyonla aksillaya uzatılır. Eğer tümör üst iç veya alt kadrantadaysa aksilla disseksiyonu için ayrı bir insizyon yapılır. Lumpektomide areolaya paralel yuvarlak bir

Tablo 1. Cerrahi Açıdan Tümör Biyolojisinin İki Farklı Hipotezi (1)

Halstedian

Tümör mekanik bir şekilde düzenli olarak yayılır

Tümör hücreleri lenf nodlarına lenfatikleri geçerek direkt yayılımla uzanım gösterirler, bu nedenle blok halinde lenf nodu disseksiyonu gereklidir

Pozitif lenf nodu, tümör yayılımının bir göstergesidir ve metastazın öncüsüdür

Bölgesel lenf nodları tümör hücrelerinin geçişini engelleyen bariyerlerdir

Lenf nodlarının anatomik önemi vardır

Tümör yayılması açısından kan dolaşımının önemi çok azdır

Tümör konakçıdan bağımsız davranış gösterir

Opere edilebilir meme kanseri lokal bir hastalıktır

Hastada prognozu belirleyen esas faktör yapılan ameliyatın genişliği ve tekniğidir

Tümör multisentrisitesinin bir önemi yoktur

Fisherian

Tümör hücreleri yayılımının belli bir düzeni yoktur.

Tümör hücreleri lenfatikleri embolizasyonla geçerler, bu nedenle tam blok halinde lenf nodu disseksiyonunun yaran şüphelidir

Tümör hücreleri lenfatikleri embolizasyonla geçerler, bu nedenle tam blok halinde lenf nodu disseksiyonunun yaran şüphelidir

Pozitif lenf nodu konakçı ile tümör arasında metastaz gelişmesi ilişkisine işaret eden bir göstergedir, uzak metastazın öncüsü değildir

Bölgesel lenf nodları tümör hücrelerinin yayılımına bariyer görevi göremezler

Lenf nodlarının biyolojik önemi vardır

Tümör yayılmasında kan dolaşımı çok önemlidir

Karmaşık tümör-konakçı etkileşimleri hastalığın her boyutunu etkiler

Opere edilebilir meme kanseri sistemik bir hastalıktır

Lokal veya bölgesel tedavideki değişikliklerin yaşam süresine önemli bir etkisi olması olasılığı azdır

Multisentrik tümör odakları ileri evre bir kanser olacağı göstergesi değildirler

Tablo 2. Meme koruyucu tedavinin klinik çalışmaları (39)

PROTOKOL (Kaynak)	Hasta sayısı	Tedavi	Cerrahi Sınırlar	% Yaşam (Mastektomi)	% Yaşam (LpRT)
NSABP B-06 (40)	1845	MRM vs LpRT	Mikroskobik negatif	82 (N-)	92
Milan (41)	701	RM vs Kadr	2-3 cm.	66 (N+)	75
NCI (42)	237	TM vs Eks Bio	Şart değil	83	85
EORTC (43)	903	MRM vs LpRT	1 cm.	85	89
IGR (44)	180	MRM vs LpRT	2 cm.	73	79
Danimarka (45)	1153	MRM vs LpRT	Mikroskobik negatif	91	95
				82	79

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast Project; NCI: National Cancer Institute; EORTC: European Organization for Research and Treatment in Cancer; IGR: Institut Gustave-Roussy; MRM: modifiye radikal mastektomi; RM: radikal mastektomi; LpRT: lumpektomi ve radyoterapi; Kadr: Kadrantektomi; N (-): negatif lenf nodları; N (+): pozitif lenf nodları; TM: total mastektomi; Eks Bio: Eksizyonel Biopsi

insizyon yapılır. Amaç tümörün tamamını, sınırlarında normal meme dokusu olacak şekilde çıkarmaktır (7). Burada tümörden 1 mm. uzaklık bile yeterli kabul edilmektedir.

Kadrantektomi ile lumpektomi hem cerrahi teknik ve hem de kullanım felsefesi açısından çok farklıdır. Kadrantektomi yapmak için tümörün 2-3 cm.'den daha büyük olmaması gerekir. Özellikle küçük memelerde kozmetik sonuçlar tatminkar olmayabilir. Lumpektomide cilt veya fasya çıkartılmaz. Yine birden fazla tümör olması veya tümör büyüklüğünün 4-5 cm.'ye ulaşması durumlarında da tatminkar kozmetik sonuç ve tümör sınırlarının normal gelmesi sağlanabilecekselümpektomi yapılabilir. Kadrantektomi, radikal mastektomi, modifiye radikal mastektomi, basit mastektomi şeklinde gelişim gösteren cerrahi yaklaşım değişikliği sürecinin bir aşaması olarak kabul edilebilir. Diğer bir deyişle Halstedian yaklaşımın bir versiyonudur. Lumpektomide ise Halsted anlayışının tüm kavramları terkedilmiştir.

LOKAL REKÜRRENS ve YAŞAM SÜRESİ

Radikal mastektominin gereksiz olduğu görüşü ilk ortaya atıldığında şiddetli tartışmalara neden olmuştur. 1950-60'lı yıllarda ortaya atılan bu görüşlerin savunucuları, yaptıkları çalışmalar-

daki grupların yanlı seçilmeleri nedeniyle eleştirilmişlerdir (8). Bu eleştirilerde haklılık payı olmakla birlikte daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda bu durum söz konusu değildir.

Meme koruyucu ameliyatlarda özellikle memenin non-invaziv lezyonları ve erken meme kanserlerinde uygun görülmektedir. Erken meme kanserinin tanımı konusunda bir görüş birliği yoktur. Bu tanım genel olarak insitu karsinomlar, evre I ve 2 cm.'nin altında olan evre II tümörleri içermektedir. Meme koruyucu ameliyatlarda kimi cerrahların çekince göstermesi ve benimseyememesinin başlıca nedeni lokal rekürrens şansının daha yüksek olduğunun ve bunun da uzak organ tutulumuna yol açtığı düşünülmesidir.

Lokal rekürrensin iki temel nedeninin olduğu düşünülmektedir: Biri kanserin biyolojik davranışdır ve bu lokal tedavi için uygulanan yöntemlerden bağımsızdır. Diğer ise memede yaygın tutulum veya radyoterapiye dirençtir. Peritümöral lenfatik tutulumu (9), hasta yaşının genç olması (9,10) gibi faktörler ister koruyucu cerrahi yapılsın, ister mastektomi yapılsın lokal rekürrenste risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir.

Meme koruyucu yöntemlerin etkinliğini

araştırmak üzere 6 tane prospektif randomize klinik çalışma başlatılmıştır ve bunların hepsinde radikal cerrahi ile meme koruyucu yöntemlerin yaşam süresi üzerinde eşit sonuçlar sağladığı gösterilmiştir (Tablo II). NSABP B-06 çalışmasının 15 yıllık sonuçlarının verildiği bir güncelleme çalışmasında(11) tedavi yöntemlerinde alınan sonuçların eşitliği tekrar doğrulanmıştır. Bu çalışmada yapılan bir multivaryan analizde, diğer prognostik faktörler de dikkate alındığında metastaz bağlı riski, lokal rekürrens olduğu durumda 3 kat artmaktadır (12). Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gösterilmiştir (13).

Radikal mastektomi yapılmış 40 mastektomi spesimeninin histopatolojik incelemesinde bu hastalara yalnızca lumpektomi yapılması durumunda %48'inde tümör kalacağı gösterilmiştir (14). Ancak bu çalışma aksillada tutulmuş lenf nodlarını da içermektedir. İki cm.'nin altında olan ve radikal mastektomi ile tedavi edilen bu tümör grubunda hesaplanan 30 yıllık yaşam süresi %86 kadardı. Bu oldukça yüksek bir rakamdır ve 2 cm.'nin altında olup da koruyucu yöntemlerle tedavi edilen tümörlerde hedef alınması gereken bir yaşam oranıdır.

Halstedian görüşü savunuların vurguladıkları bir konu da tümörün multisentrik olmasıdır. Multisentrisite farklı serilerde %9 ile 75 arasında değişmektedir. Bu farklılığın nedeni özellikle tümörün lokal invazyonu mu yoksa yeni bir odak mı olduğunun bilinmemesidir. Birçok çalışmayı inceleyen bir derlemede multisentristenin gerçek prevalansının %25 ile 50 oranında olduğu belirtilmektedir (15). Bu veriler koruyucu mastektomi sonrasında verilen radyoterapi dozlarının artırılmasına yol açmıştır.

Koruyucu tedavi uygulanan hastalarda post-operatif radyoterapi alanlarla almayanlar arasında lokal rekürrens bakımından önemli bir fark olduğu gözükmemektedir. Ancak, ilginç olarak uzak metastazların ortaya çıkması ve yaşam süresi bakımından gruplar arasında hiçbir fark saptanmamıştır. Büyük tümörlerde primer olarak veya preoperatif kemoterapi ile tümör küçültüldükten sonra koruyucu meme ameliyatları uygulamasında da uzak organ tutulumu veya yaşam süresi bakımından bir fark gösterilmemiştir (16).

Fisherian görüşe göre lokal rekürrens uzak organ tutulumuna yol açmamaktadır, ancak uzak organ tutulumu riskinin yüksek olduğunun bir göstergesidir.

Diğer taraftan radyoterapinin meme kanserinde lokal rekürrensi azalttığını ve yaşam süresini uzattığını gösteren iki prospektif çalışma vardır (17,18). Bunlardan birinde mastektomi ve kemoterapiye radyoterapinin eklenmesinin yaşamı uzattığı, dolayısıyla lokal kontrolün yaşam üzerinde etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak bu çalışmada hastaların çoğu ileri evredeydi ve hiçbir hastaya meme koruyucu ameliyat yapılmamıştı (17). Diğer çalışma ise erken evre meme kanserlerinde göğüs duvarı ve lenf nodu alanlarına radyoterapi verilmesinin yaşam süresini uzattığını göstermiştir. Radikal cerrahi yöntemleri ile tümör rekürrensini azaldığı ve bunun 10 yıldan sonraki yaşam sürelerine yansıdığı da bildirilmiştir (19). Diğer bir çalışmada lokal kontrolde başarısızlık olan hastalarda uzak metastazın çıkması cerrahi sonrasında ortalama 1650 günken, lokal kontrolü başarılı olan hastalarda ortalama 1050 gün olarak bulunmuştur ($p<0.00$). Bu zamansal fark nedeniyle lokal başarısızlığın uzak metastazın yalnızca bir göstergesi değil kaynağı olduğu hipotezinin desteklendiği belirtilmiştir (20).

Yukardaki çalışmaların tersine yüksek lokal rekürrens oranının meme kanseri mortalitesini etkilemediği (21) veya aynı tarafta tümör rekürrensi olan hastalarda bile ikinci ameliyat olarak mastektomi ile koruyucu cerrahi arasında yaşam süresi açısından fark olmadığı, seçilmiş hastalarda koruyucu cerrahinin tekrar yapılabileceği de bildirilmiştir (22).

Bütün bu çalışmalardan çıkan sonuç lokal rekürrens ile yaşam süresi arasındaki ilişkinin net olarak bilinmediğidir. Lokal rekürrens ve metastazların farklı zamanlarda olan ve birbirlerinden ancak kısmen bağımsız olaylar oldukları düşünülmektedir. Bu nedenle meme koruyucu ameliyatlarda lokal kontrolün optimal düzeyde sağlanması artık genel kabul gören bir hedeftir. Bunun gerçekleştirilmesi için iki nokta önem taşımaktadır: radyoterapi ve cerrahi sınırlarda tümör olmaması. Meme koruyucu cerrahiden son-

ra radyoterapi uygulaması geçmişteki bazı uygulamaların tersine artık rutin olarak yapılmaktadır. Konservatif cerrahi sonrasında negatif sınırın ne kadar olması gerektiği bilinmemektedir. Yakın zaman önce 1262 hastalık bir serinin incelenmesinde 5 yıllık izlemde negatif, yakın ve pozitif sınırlar arasında lokal rekürrens açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir. Ancak izlem süresi 10 yıla çıktığında tümör sınırı 2 mm.'nin üstündeysen rekürrens şansı çok düşük olmakta (10 yılda %7), 2 mm. veya altındaysa rekürrens riski pozitif sınırdaki kadar olmaktadır (23). Yine başka bir çalışmada yakın sınırlarla negatif sınırlar arasında bir fark bulunmazken pozitif sınır olduğu durumda lokal rekürrens riski artmaktadır ve bu hastalarda radyoterapi planlansa dahi reeksiyon önerilmektedir (24). Bu sonuçlar minimal bir tümörsüz alanın lokal kontrol için yeterli olduğunu düşündürmektedir.

Özetle, erken evre invaziv kanserlerde yapılan meme koruyucu ameliyatlardan sonra ipsilateral memede tümör rekürrensi 10 yıl sonunda hastaların yaklaşık %15'inde gerçekleşmektedir. Negatif sınırların olması bu riski azaltmaktadır. Erken evre meme kanserlerinde optimal lokal kontrol uzun süreli yaşam potansiyelini artırmak için önemlidir.

Lokal rekürrens riskinin yüksek olabileceği düşünülen infiltratif lobüler meme karsinomunda da koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile sonuçlar başarılıdır. Yapılan bir çalışmada koruyucu yöntemlerin kullanıldığı evre I ve II infiltratif lobüler karsinomda 10 yıllık lokal rekürrens oranı %7 olarak bulunmuştur (25).

Memenin noninvaziv lezyonları duktal karsinoma insitu (DKİS) ve lobüler karsinoma insitudur (LKİS). DKİS tanısı günümüzde mammoğrafinin yaygınlaşmasıyla giderek daha sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. DKİS mastektomi ile %100 oranında tedavi edilebilir. Ancak fiziksel ve psikolojik morbiditeye yol açan bu ameliyatın yerine meme koruyucu yöntemler giderek daha yaygın olarak kullanılmaktadır. DKİS'da koruyucu cerrahi yapılan hastalarda lokal rekürrens riskinin belirleyicilerini araştıran bir metaanalizde yalnızca koruyucu cerrahi yapılan grupta %22.5 (yarısı invaziv kanser olarak ortaya çıkmıştır), koruyucu cerrahi ve rad-

yoterapi yapılan grupta %8.9 ve mastektomi yapılan grupta %1.4 oranında rekürrens oranları saptanmıştır (26). Koruyucu cerrahiye radyoterapinin eklenmesi rekürrens oranını yarı yarıya azaltmaktadır. Nekroz, yüksek dereceli sitolojik özellikler veya komedo alt tipleri olan hastalar koruyucu cerrahiye radyoterapinin eklenmesinden en fazla yarar görenlerdir. Bu sonuçlar yakın zaman önce yayınlanan yazılarla da desteklenmiştir (27).

LKİS günümüzde meme kanserine yol açan yüksek riskli bir lezyondan ziyade meme kanseri riskinin yüksek olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. LKİS olan lezyonlarda meme kanseri aynı taraftaki memede olduğu kadar karşı taraftaki memede de gelişebilir. Ayrıca aynı taraftaki memede gelişen kanserler çoğunlukla LKİS tanısının konulduğu bölgeden farklı bir bölgede gelişirler. Bu bilgiler ışığında LKİS olan bir hastada koruyucu mastektomi veya tek taraflı mastektomi yapmak sözkonusu değildir, çünkü meme kanseri gelişme riski bütün meme dokusu için aşağı yukarı aynıdır.

HASTA SEÇİMİ:

Meme koruyucu yöntemlere uygun hasta seçiminde tümörün iyi bir kozmetik sağlayıp sağlayamayacağı, lokal rekürrens riski, hastanın tercihi gözönünde bulundurulmalıdır. Meme koruyucu ameliyatlara mutlak ve bağıl kontrendikasyonları vardır. Tablo III'de belirtilen kontrendikasyonlar 1991 yılında American College of Surgeons, American College of Radiology, College of American Pathologists ve Society of Surgical Oncology gruplarının temsilcileri tarafından belirlenmiştir (28).

Kesin kontrendikasyonlar konusunda genel bir uzlaşma olmakla birlikte bağıl kontrendikasyonlar tartışmalıdır. Büyük tümör/meme oranı kötü bir kozmetik sonuç yaratsa da bu durumlarda meme koruyucu ameliyatlara yapılması bazı faktörlere bağlıdır. Memenin alt yarısındaki büyük lezyonlar ve subkütan yağ dokusunu koruyarak çıkartılabilen tümörlerde iyi kozmetik sonuç elde edilebilir. Ayrıca kozmetik sonuç mükemmel olmasa da hastanın duyusu sağlam kalmış bir

meme dokusuna sahip olması azımsanmamalıdır. Pekçok çalışma hastaların kozmetik sonuçları doktorlarının değerlendirmelerine göre daha olumlu değerlendirdiklerini göstermiştir (29,30,31). Eğer tümör meme başının altındaysa hastanın meme başının alınacağını bilmesi ve kabul etmesi durumunda meme koruyucu ameliyatlara yapılabilir. Sonuçta hastada duyu hissi olan bir meme kalacaktır ve istenirse radyoterapiden sonra meme başı rekonstrüksiyonu yapılabilir. Radyoterapi ile doz ayarlaması uygun bir şekilde yapılarak tüm memenin eşit bir şekilde ışınlanması sağlanabileceksa çok büyük meme olması bir kontrendikasyon değildir.

Tablo 3. Meme koruyucu yöntemlerin mutlak ve bağıl kontrendikasyonları(46)

MUTLAK KONTRENDİKASYONLAR

Hamileliğin birinci veya ikinci üç ayı
Memenin farklı kadranslarında iki veya daha fazla gross tümör.

Diffüz ortada veya malign görünüşlü mikrokalsifikasyonlar

Memeye terapötik radyoterapi öyküsü

BAĞIL KONTRENDİKASYONLAR

Tümör/meme oranının büyük olması

Kollajen doku hastalığı öyküsü

Memenin büyük olması

Meme başının altında tümör olması

Konnektif doku hastalıklarında radyoterapiye şiddetli fibrotik bir reaksiyon geliştiği bildirilmiştir ve bu nedenle kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (32-35). Diğer taraftan radyoterapinin kullanıldığı başka bir seride komplikasyon insidansı daha yüksek bulunmamıştır (36).

Erken evre meme kanseri olan 456 hastanın prospektif değerlendirildiği bir çalışmada (37) meme koruyucu ameliyatlara medikal kontrendikasyonlar %26 hastada bulunmuştur. En sık medikal kontrendikasyon multifokaliteydi. Burada multiple primer tümörleri olan hastalar, diffüz mikrokalsifikasyonlar veya histolojik olarak negatif sınırlar vardı. İkinci en sık kontrendikasyon tümörün büyüklüğü nedeniyle kozmetik olarak kabul edilebilir bir sonuç alınamayacağıydı.

Koruyucu tedavinin seçiminde en önemli faktörlerden biri hastanın tercihidir. Koruyucu cerrahiye uygun olan hastaların yaklaşık %80'i meme koruyucu yöntemi tercih etmektedirler (37,38). Meme kanseri tedavisi uzun süreli klinik araştırmalardan çıkan yeni sonuçlar, mammografi ile erken meme kanseri tanısı insidansının artması ve hücresele prognostik göstergelerin ortaya çıkması ile giderek daha karmaşık bir hale gelmektedir. Meme kanseri tedavisindeki seçeneklerin artmasıyla cerrahın görevi hastayı tedavi seçenekleri konusunda eğitmeye dönmüştür. Her hastayı mastektomi, mastektomi ve hemen rekonstrüksiyon ile meme koruyucu tedavi konusunda bilgilendirmek gerekir. Eğer tıbbi kontrendikasyonlar varsa bunlar tartışılmalıdır ve her hastaya karar verme aşamasına katılma şansı verilmelidir.

SONUÇ

Meme koruyucu cerrahi tedavi yöntemleri erken evre meme kanserlerinde yerleşmiş bir tedavi seçeneğidir. Radyoterapi verilmesi ve cerrahi sınırların tümörsüz olması koşullarının sağlanmasıyla mastektomi ile sağlanan lokal rekürrens ve yaşam süresi sonuçlarına ulaşılmaktadır. Giderek daha fazla benimsenen koruyucu meme ameliyatlara, erken evre meme kanserlerinin oranlarının artmasıyla daha da yaygın olarak kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Fisher B. Lumpectomy (segmental mastectomy) and axillary dissection. In: The Breast. Bland KI, Copeland EM (eds). Philadelphia, WB Saunders Company. 1998: 917-39.
2. Fisher B, Fisher ER. The interrelationship of hematogenous and lymphatic tumour dissemination. Surg Gynecol Obstet 1966; 122: 791-8.
3. Onat D. Operabl Meme Kanseri Tedavisi. Temel Cerrahi. Sayek I (ed.). Güneş Kitabevi, Ankara, 2. Basım. 1996: 873-81.
4. Fisher B, Redmont C, Fisher ER, et al. Ten year results of a randomized clinical trial

- comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without irradiation. *N Engl J Med* 1985; 312: 674-81.
5. Early stage breast cancer. Consensus Statement 1990; 8:1-19.
 6. Lazovich D, Solomon CC, Thomas DB, Moe RE, White E. Breast conservation therapy in the United States following the 1990 National Institutes of Health Consensus Development Conference on the treatment of patients with early stage invasive breast carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 628-37.
 7. Fisher B, Wolmark N, Fisher ER, Deutsch M. Lumpectomy and axillary dissection for breast cancer: surgical, pathological and radiation considerations. *World J Surg* 1985; 9: 692-8.
 8. Anglem TJ, Leber RE. The dubious case for conservative operation in operable cancer of the breast. *Ann Surg* 1972; 176: 625-32.
 9. U Veronesi, E Marubini, M Del Vecchio, et al. Local recurrences and distant metastases after conservative breast cancer treatments: partly independent events. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 19-27.
 10. Kim SH, Simkovich-Heerd A, Tran K, et al. Women 35 years of age or younger have higher loco regional relapse rates after undergoing breast conservation therapy. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 94-5.
 11. Fisher B, Anderson S, Redmont CK. Reanalysis and results after 12 years of follow up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456-61.
 12. Fisher B, Anderson S, Fisher E et al. The significance of local recurrence following lumpectomy. *Lancet* 1991; 338: 327.
 13. Whealn T, Clark S, Reoberts R, et al. Ipsilateral breast tumor recurrence post-lumpectomy is predictive of subsequent mortality: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 11.
 14. Pickren JW, Satchidanand YK, Warren WL, Haagensen CD. Lumpectomy for mammary carcinoma. *Cancer* 1984; 54: 1692-5.
 15. McDivitt RW. Breast cancer multicentricity. In: McDivitt RW, Oberman HA, Ozello L, Kaufman N (eds). *The Breast*. Baltimore, Williams and Wilkins, 1984, p 139.
 16. Fisher B, Brown A, Mamounas E, et al. Effect of preoperative radiotherapy on locoregional disease in women with operable breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2483-93.
 17. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 1997; 337: 949-55.
 18. Ragaz J, Jackson S, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337: 956-62.
 19. Shukla HS, Melhuish J, Mansel RE, Hughes LE. Does local therapy affect survival rates in breast cancer? (see comments) *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 455-60.
 20. Fortin A, Larochelle M, Laverdière J, Lavertu S, Tremblay D. Local failure is responsible for the decrease in survival for patients with breast cancer treated with conservative surgery and postoperative radiotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 101-9.
 21. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320: 822.
 22. Salvadori B, Marubini E, Miceli R, et al. Re-operation for locally recurrent breast cancer in patients previously treated with conservative surgery. *Br J Surg* 1999; 86: 84-7.
 23. Freedman G, Fowble B, Hanlon A, et al. Patients with early stage invasive cancer with close or positive margins treated with conservative surgery and radiation have an in-

- creased risk of breast recurrence that is delayed by adjuvant systemic therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 1005-15.
24. Obedian E, Haffty BG. Negative margin status improves local control in conservatively managed breast cancer patients. *Cancer J Sci Am* 2000; 6: 28-33.
 25. Francis M, Cakir B, Bilous M, Ung O, Boyages J. Conservative surgery and radiation therapy for invasive lobular carcinoma of the breast. *Aust N Z J Surg* 1999; 69: 450-4.
 26. Boyages J, Delaney G, Taylor R. Predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Cancer* 1999; 85: 616-28.
 27. Kestin LL, Goldstein NS, Martinez AA, et al. Mammographically detected ductal carcinoma in situ treated with conservative surgery with or without radiation therapy: patterns of failure and 10-year results. *Ann Surg* 2000; 231: 235-45.
 28. Joint Committee of the American College of Surgeons, American College of Radiology, College of American Pathologists, and Society of Surgical Oncology. (Winchester D, Cox J. Standards for breast conservation treatment. *CA Cancer J Clin* 1992; 42: 134)
 29. Harris J, Levene M, Svensson G, et al. Analysis of cosmetic results following primary radiation therapy for stages I and II carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5: 257.
 30. Clarke D, Martinez A, Cox R. Analyses of cosmetic results and complications in patients with stage I and II breast cancer treated by biopsy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 1807.
 31. Boyages J, Barraclough B, Middledorp J, et al. Early breast cancer: Cosmetic and functional results after treatment by conservative techniques. *Aust NZ J Surg* 1989; 58: 111.
 32. Robertson J, Clarke D, Pevzner M, et al. Breast conservation therapy: severe breast fibrosis after radiation therapy in patients with collagen vascular disease. *Cancer* 1991; 68: 502.
 33. Fleck R, McNeese M, Ellerbroek N, et al. Consequences of breast irradiation in patients with pre-existing collagen vascular disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 829.
 34. Urtasun R. A complication of the use of radiation for malignant neoplasia in chronic discoid lupus erythematosus. *J Can Assoc Radiol* 1971; 22: 168.
 35. Ransoma D, Cameron F. Scleroderma: A possible contraindication to lumpectomy and radiotherapy in breast carcinoma. *Australas Radiol* 1987; 31: 317.
 36. Ross J, Hussey D, Mayr N, et al. Acute and late reactions to radiation therapy in patients with collagen vascular diseases. *Cancer* 1993; 71: 3744.
 37. Morrow M, Quiet C, Hellman S, et al. Treatment selection in breast cancer: are our biases correct? *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:99.
 38. Foster R, Farwell M, Costanza M. Breast conserving surgery for invasive breast cancer: patterns of care in a geographic region and estimate of potential applicability. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 275-80.
 39. Margolese RG. Surgical considerations for breast cancer. *Surg Clin North Am* 1999; 79: 1031-46.
 40. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five year results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1985; 312: 665-73.
 41. Veronesi U, Sacrozi R, Del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med* 1981; 305: 6-11.
 42. Jacobson JA, Cowan KH, D'Angelo T, et al. Ten year results of a comparison of conservation with mastectomy in the treatment of Stage I and II breast cancer. *N Engl J Med*

- 1995; 332: 907-11.
43. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentimen IS, et al. Randomized clinical trial to assess the value of breast-conserving therapy in stage I and II breast cancer, EORTC 10801 Trial. *Monogr Natl Cancer Inst* 1992; 11: 15-18.
44. Sarrazin D, Le M, Arrigada R, et al. Ten year results of a randomized trial comparing a conservative treatment to mastectomy in early breast cancer. *Radiother Oncol* 1989; 14: 177-84.
45. Blichert-Toft M, Rose c, Anderson JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservative therapy with mastectomy. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11: 19-25.
46. Harris JR, Marrow M. Treatment of Early Stage Breast Cancer. In: *Diseases of the Breast*. Harris JR, Lippman ME, Marrow M, Hellman S. Lippincot Williams and Wilkins, 1998. Chapter 17 (CD-ROM).

Bazı anlar
sadece kadınlara
özeldir... **O an**

fra yolları ve üriner sistemin
azm ve ağrılarında
et sancılarında



Buscopan®
plus

ÖN BİLGİLER:
Buscopan Plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hiyosin-N-butilbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistem ve kadın genital organlarının düz kaslarındaki spazmları. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki gazozitmal ağrıları, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spastik sindirim. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Erkekler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Ender olarak deri kızamıkları olabilir. Daha ender olarak, ekzanem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve ender olarak alerjik bronşit/asteni ya da lökopeni görülebilir. Predispozite astimli hastalarda bronko-spazm görülebilir. Kserostomi, taşikardi distidroz, akomodasyon bozuklukları ve idrar retansiyonu gibi antikolinergik yan etkiler görülebilir. **ÖZEL ETKİLER:** **ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Trisiklik antidepresanlar, antihistaminikler, kinidini, sınırlı miktarda disipramin, metaklopramid, beta-adrenergik ilaçlar, antipsikotikler, rifampisin, propantelin, metaklopramid, klerofenikol, AIT ile ilaç etkileşimleri olabilir. **KONTRENDİKASYONLARI:** İçindeki maddelere aşırı duyarlılık gösteren kişiler, megakolon, myasthenia gravis. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Karaciğer işlev bozukluğu, böbrek işlev bozukluğu, dar açılı glaukom, veya üriner obstrüksiyon ve taşı-antimi, Gilbert sendromu gibi durumlarda Buscopan Plus yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı, gerekirse göz azaltılmalı ya da dozlar daha seyrek verilmelidir. Hiyosin-N-butilbromürün emilimi kadınlarda daha güvenlidir bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. **TICARET TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MÜKTEVASI:** 20 film tabletlük ambalajlarda. Reçete ile satılır.

ingelheim İlaçları ile
birlikte üretimi yapan
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

İç Eczacıbaşı

Kanserli hastalarda bulantı-kusma ve antiemetik tedavi

Dr. Nilüfer Güler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bölümü Doçenti

Kanserli hastalarda bulantı ve kusma uygulanan tedaviler veya hastalığın lokalizasyonuna bağlı olarak sıklıkla görülen ve hastanın psikolojik durumu, beslenmesi, sosyal ilişkileri, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Mekanizmanın iyi bilinmesi ve etkili bir tedavi uygulanması yaşam kalitesini olumlu yönde etkiler. Kanserli hastalardaki bulantı-kusma nedenleri:

- 1- Kemoterapiye bağlı
- 2- Radyoterapiye bağlı
- 3- Narkotik analjezik kullanımına bağlı
- 4- Araya giren diğer nedenlere ikincil bulantı ve kusmalar
- 5- Anestezi ve cerrahiye bağlı bulantı ve kusmalar olarak sıralanabilir (1-3).

BULANTI VE KUSMANIN MEKANİZMASI:

Kusma refleksi esas olarak toksik maddelerin absorpsiyonunu engellemeye yönelik bir savunma mekanizmasıdır. Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Tek bir antiemetik rejimin her zaman etkili olmaması nedeniyle farklı ajanların farklı bölgeleri etkiledikleri düşünülmektedir. İzla bölgeyi etkilediği düşünülmektedir. emoterapinin neden olduğu bulantı/kusmada ağdaki mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (3,4):

- Kemoreseptör tetik bölgesinin (Chemoreceptor Trigger Zone: CTZ) stimülasyonu
- Periferik mekanizmalar
- Gastrointestinal mukozanın zedelenmesi

- Barsaktaki nörotransmitter reseptörlerinin stimülasyonu
- c) Kortikal mekanizmalar
- Direkt serebral aktivasyon
- İndirek-psikojenik
- d) Vestibüler mekanizmalar
- e) Tat ve koku değişiklikleri

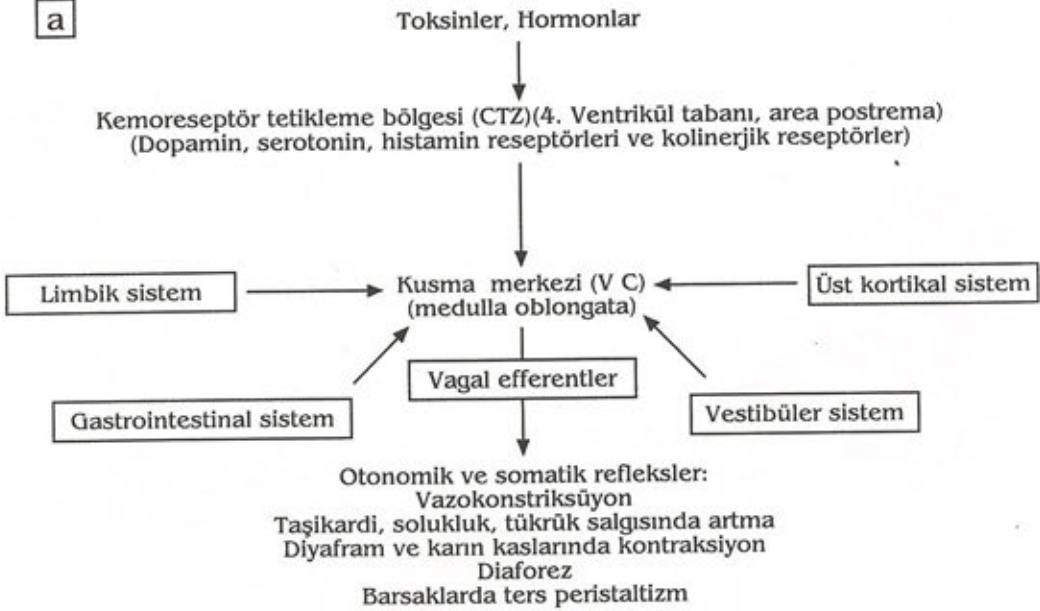
CTZ, dördüncü ventrikül tabanında ve iki taraflı olan area postrema (AP) lokalizedir. AP kan-beyin bariyerinin dışında yer almaktadır. Kanlanma ve nöral elemanlar yönünden çok zengindir. Bu nedenle kemoterapötik ajanlar ve metabolitleri, diğer ilaçlar ve hormonlar tarafından direkt olarak aktive edilebilir. Kusma merkezi (Vomiting center VC), medulla oblongata-da yer almaktadır. VC, CTZ'dan, limbik sistemden, yüksek kortikal merkezlerden, vestibüler sistemden afferent uyanlar alır. VC gastrointestinal sistemden de viseral afferent uyanlar almaktadır. Limbik sistem ve kortikal merkezlerle bağlantılı olmasının beklenti emezisini açıklayabileceği belirtilmektedir. Vagus siniri içindeki efferent nöronal yol aracılığıyla da bulantı ve kusmadaki otonom ve somatik refleksler ortaya çıkmaktadır (vazokonstrüksiyon, taşikardi, solukluk, tükürük salgısında artma, diaforez, diyafram ve karn kaslarında kontraksiyon, barsaklardaki ters peristaltik hareketler gibi) (1-4) (Şekil 1).

Kusma refleksinde çeşitli nörotransmitterler rol oynamaktadırlar. CTZ ve kemoterapi etkileşimi sonucu çok sayıda nörotransmitter açığa çıkmak-

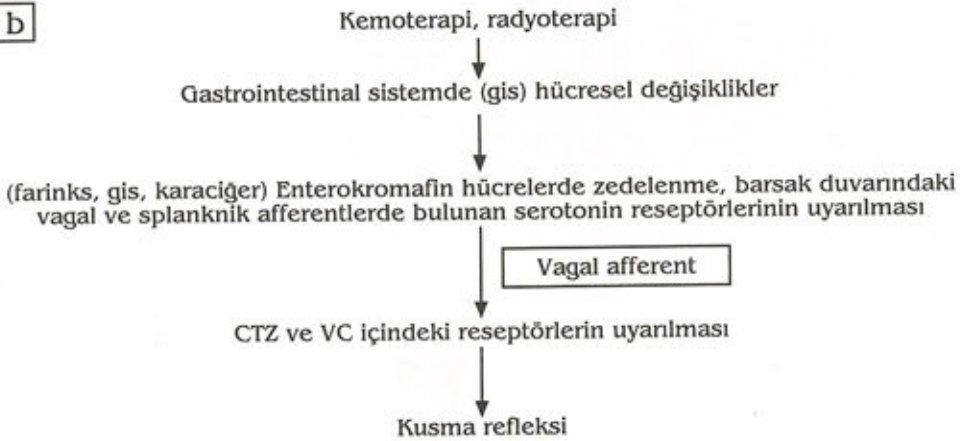
ta ve VC'ı etkilemektedir. Bunların başlıcaları, dopamin, serotonin, histamin, norepinefrin, apomorfın, nörotensin, anjiyotensinII, vazoaaktif intestinal peptid, gastrin, vazopressin, tiotropin releasing hormon, lökin-enkefalin ve substans P'dir (1). Serotonin ve 5-HT (5 Hidroksi Triptamin) ke-

moterapiye bağlı akut emeziste esas etkili olan nörotransmitterlerdir. Klinik verilerle desteklenen son bir hipoteze göre yüksek emetojenik kemoterapi ve radyoterapi gastrointestinal sistemde hüresel değışikliklere neden olmaktadır. Üst gastrointestinal sistemde enterokromafin hücrelerin

a



b



Şekil 1: Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın a) Santral b) Periferik mekanizmaları

İdrar yolu enfeksiyonlarında
akılda kalıcı **E**tki...

Enoksetin



- Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere karşı geniş spektrumludur.
- Pseudomonas aeruginosa'ya etkilidir.
- Penisilin, sefalosporin ve diğer antibiyotiklere dirençli patojenlerin çoğuna etkilidir.
- Vücutun doğal savunma sistemiyle sinerjik etki gösterir.
- Plazmid yoluyla direnç gelişmez.
- Vücut doku ve sıvılarına dağılımı çok iyidir.
- Hastalar tarafından iyi tolere edilir.

Enoksetin®
Enoksisin

DANIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.
İlacını ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuzu ziyaretiniz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Enoksetin, idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmamalıdır. Enoksetin, vücutta hızla absorbe edilerek, plazma proteinlerine bağlanır. %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. TİCARİ ŞEKLİ: Enoksetin tablet 400 mg, 10 tabletlik ambalajlarda.
Enoksetin, idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmamalıdır. Enoksetin, vücutta hızla absorbe edilerek, plazma proteinlerine bağlanır. %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. TİCARİ ŞEKLİ: Enoksetin tablet 400 mg, 10 tabletlik ambalajlarda.
Enoksetin, idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılmamalıdır. Enoksetin, vücutta hızla absorbe edilerek, plazma proteinlerine bağlanır. %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. TİCARİ ŞEKLİ: Enoksetin tablet 400 mg, 10 tabletlik ambalajlarda.

Neuvitan, Tiamin
(B₁ vitamini)
türevi ve
riboflavin
(B₂ vitamini)
içeren
bileşimdir.¹
**Bileşim sayesinde
yağda çözünen
Neuvitan, ince
barsaklardan
diğer tiamin
preparatlarından
çok daha etkili ve
hızlı bir şekilde
emilir.¹**

Yüksek emilim oranı
Yüksek doku afinitesi
Uzun etki süresi

Püf Noktası



Neuvitan®

Tiamin, riboflavin

F Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı



TAKİLSİZLER: B1 vitamini levodopaminin etkilerini antagoneze eder. Bu nedenle büyükte kullanılmamalıdır. KULLANIS ŞEKLİ: Büyüklere günde ortalama 50-100 mg. Doz hastanın yaşına ve durumuna göre azaltılır ya da artırılır. Özellikle evrenit, neevital, siner telen gibi siner ilaçları kullanırken, tiamin ve riboflavin miktarını artırdığından, Neuvitan drajetlerine %10 oranında riboflavin katılmıştır. Reçete ile satılır. AYRILMAKTA: 1. Neuvitan prospektüsü bilgileri.

zedelenmesi, lokal serotonin salınımı ve barsak duvarındaki vagal ve splanknik afferent liflerdeki serotonin reseptörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu viseral afferentler CTZ ve VC'deki reseptörleri aktive ederek kusma refleksini başlatmaktadır (3) (Şekil 1).

Kemoterapi sonrası tat ve koku duyusunda oluşan değişiklikler de bulantı-kusmaya neden olabilmektedir (1).

ANTIEMETİK TEDAVİ:

Bulantı-kusma tedavisinde kullanılan ilaçlar tedavi etkinliklerine göre üç grupta toplanabilirler (5-7) :

1. Yüksek terapötik indekse sahip olan ilaçlar:
 - Serotonin reseptör antagonistleri
 - Kortikosteroidler
2. Düşük terapötik indekse sahip olan ilaçlar:
 - Dopamin reseptör antagonistleri

- Butirofenonlar
 - Fenotiazinler
 - Kannabinoidler
3. Yardımcı ilaçlar:
 - Antihistaminikler/antikolinergikler
 - Benzodiazepinler

Yüksek terapötik indekse sahip olan ilaçlar:

Serotonin reseptör antagonistleri: Tip 3 serotonin reseptörlerini (5-hidroksitriptamin reseptörleri) periferde vagal sinir terminallerinde, santralde CTZ 'da bloke ederek etkilerini gösterirler. Bu grupta yer alan ilaçlardan dört tanesinin ticari formu mevcuttur (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron). Bir kısmının da (bernesetron, zatoksetron, zakoprid, renzaprid) klinik ve deneysel çalışmaları devam etmektedir (6-8). ASCO'nun (American Society of Clinical

Tablo 1. ASCO antiemetik tedavi kılavuzunun kanıt ve öneri derecelerinin açıklaması

Seviye	Kanıtlanmışlık derecesi
I	Kanıtlar çok sayıda, iyi düzenlenmiş, kontrollü çalışmaların meta-analizi sonucu elde edilmiştir. Randomize çalışmalarda düşük yalancı-negatif ve yalancı-pozitif hatalar oluşmuştur (yüksek güçte)
II	Kanıt, iyi düzenlenmiş en az bir deneysel çalışma sonucu elde edilmiştir. Randomize çalışmalarda yüksek yalancı pozitif ve yalancı-negatif hatalar görülmüştür (düşük güçte)
III	Kanıt, iyi düzenlenmiş yarı-deneysel çalışmalardan (nonrandomize, kontrollü, tek grup, pre-post, kohort, zaman veya eşleştirilmiş vaka-kontrol çalışmaları) elde edilmiştir.
IV	Kanıt, iyi düzenlenmiş deneysel olmayan çalışmalardan (karşılaştırmalı veya korelasyonel tanımlayıcı veya vaka çalışmaları) elde edilmiştir
V	Vaka raporları ve klinik örneklerden elde edilen kanıt
Seviye	Önerilebilirlik derecesi
A	Tip I kanıt veya tip II, III, IV çok sayıda çalışmada tutarlı sonuçlar
B	Tip II, III, IV kanıt ve veriler genellikle tutarlı
C	Tip II, III, IV kanıt, fakat veriler tutarsız
D	Sistematik empirik kanıt yok veya çok az

Oncology) antiemetik ilaç kullanım kılavuzuna göre (5) (Tablo 1):

Eşdeğer dozlardaki serotonin reseptör antagonistleri, eşdeğer ilaç emniyetine ve klinik etkinliğe sahiptir. Kullanım kolaylığı maliyet ve sağlanabilme gibi faktörler gözönüne alınarak birbirinin yerine kullanılabilirler.

Bütün ilaçların etkinliği kanıtlanmış dozlarının kullanımı önerilir.

Antiemetik tek dozu etkilidir. Kullanım kolaylığı ve maliyet açısından tercih edilir.

Oral yoldan kullanılan ilaçlar, biyolojik bakımdan eşdeğer dozlarda, intravenöz antiemetikler kadar etkili ve güvenilirdir. Oral yoldan kullanılan ilaçlar hemen her zaman için daha ucuz, kullanımı daha kolay preparatlardır; bu nedenle de intravenöz formulasyonlara tercihen kullanılmaları önerilir.

Doz ve ticari formlar: (Tablo 2)

Ondansetron (Zofran, Zofer):

Tropisetron (Navoban):

Granisetron (Kytril):

Dolasetron (Ansetmet):

Yan etkiler: Hafif baş ağrısı, geçici asemptomatik transaminaz yüksekliği, kabızlık, ishal, karın ağrısı veya kramplar, EKG değişiklikleri, sedasyon ve yorgunluk, ışık hassasiyeti ve baş dönmesi (5,7,8).

Kortikosteroidler: Steroidlerin antiemetik etki mekanizmaları bilinmemektedir. Düşük emetik ajanlarda tek başlarına, yüksek emetjenik ilaçlarda ise serotonin reseptör antagonistleri ile birlikte etkili bir emetik kontrol sağlarlar. Eşdeğer dozlardaki kortikosteroidlerin ilaç emniyeti ve etkinliği de eşdeğerdir; bu nedenle de birbirlerinin yerine kullanılabilirler. Tek doz olarak kullanılmaları önerilir (5-7).

Doz ticari formlar: (Tablo 2)

Deksametazon (Decort, onadron, decadron):

Metilprednisolon (Medrol, Prednol):

Yan etkiler: Uykusuzluk, hipertansiyon, hiperglisemi, iştah artması, psikoz, peptik ülser, osteoporoz, bulantı, kusma, eklem ağrıları (5-7).

Düşük terapötik indekse sahip olan ilaçlar:

Dopamin antagonistleri: Bu gruptaki ilaçlar dopamin 2 reseptörlerinin antagonistidirler. Yüksek konsantrasyonlarda 5-HT₃ reseptörlerini de bloke ederler. Bu grupta metoklopramid ve trimethobenzamid yer almaktadır (5-7).

Doz ve ticari formlar: (Tablo 2)

Metoklopramid (Methpamid, Reglan):

Trimethobenzamid (Tigan):

Oral: 250 mg , günde 3-4 kez

IM, rektal: 200 mg., günde 3-4 kez

Yan etkiler: Distonik reaksiyon, akatizi, sedasyon, hipotansiyon, baş ağrısı (5-7)

Butirofenonlar: Antidopaminerjik etki ile emesisi engellerler. Bu grupta haloperidol ve droperidol yer alır. Antiemetik etkileri metoklopramid'den azdır (5-7).

Doz ve ticari formlar:

Haloperidol (Haldol): Her 12 saatte bir 1-5 mg.; tablet, IV, IM, likid form

Droperidol (Inapsin): Her 4-6 saatte bir 2,5-5 mg.

Yan etkiler: Sedasyon,ekstrapiramidal yan etkiler, hipotansiyon, ağız kuruması, taşikardi, bulantı, hipertansiyon (5-7).

Fenotiyazinler: Antidopaminerjik etki ile emesisi engellerler. Hafif semptomları olan hastalarda faydalıdır. Ucuz oldukları için uzun süreli kullanıma uygundur. Bu grupta klorperazin, proklorperazin, prometazin ve perfenazin yer almaktadır (5-7).

Doz ve ticari formlar:

Klorperazin (Torazin):

10-25 mg. gerektiğinde her 4-6 saatte bir. Tablet, likit ve yavaş salınan kapsül şekli mevcuttur.

IV, IM: 25-50 mg. gerektiğinde her 4-6 saatte bir

Rektal: 50-100 mg. gerektiğinde her 6-8 saatte bir

Perfenazin (Trilafon):

Oral: 8-16 mg./gün bölünmüş dozlarda

IM: Her 6 saatte bir 5-10 mg.; 30 mg.'a kadar

IV: 1-5 mg.

Proklorperazin (Kompazin):

Tablo 2. Antiemetik ilaçlar, uygulama şekli ve dozları

Antiemetik ajan	Doz	Uygulama şekli (ek bilgi yoksa akut emezis için)	Kanıt ve öneri derecesi
<i>Serotonin reseptör antagonistleri</i>			
Dolasetron	100 mg veya 1,8 mg/kg IV	KT öncesi tek doz	I, A
Dolasetron	100 mg. po	KT öncesi tek doz	II, A
Granisetron	1 mg. veya 0,0 mg/kg IV	KT öncesi tek doz	I, A
Granisetron	2 mg. po	KT öncesi tek doz	I, A
Ondansetron	8 mg. veya 0,15 mg/kg IV	KT öncesi tek doz	I, A
Ondansetron	12-24 mg/gün po	KT öncesi tek doz	II, B
		(geç emezis ve RT'ye bağlı kusmada günde 2-3 kez 8 mg.)	
Tropisetron	5 mg. IV	KT öncesi tek doz	III, B
Tropisetron	5 mg. po	KT öncesi tek doz	III, B
<i>Kortikosteroidler</i>			
Deksametazon	20 mg. IV	KT öncesi tek doz	II, B
Deksametazon	4-8 mg. po, tek doz	KT öncesi tek doz	III-IV, B-D
Deksametazon	8 mg., günde 2 kez; 3-4 gün	Gecikmiş emezis için	
Metilprednizolon	40-125 mg.	KT öncesi tek doz	V, D
<i>Dopamin reseptör antagonistleri</i>			
Metoklopramid	2-3 mg/kg IV	KT'den önce ve KT'den 2 saat sonra	I, A
Metoklopramid	20-40 mg. veya 0,5 mg/kg günde 2-4 kez; 2-3 gün	Gecikmiş emezis için	IV, D
Proklorperazin	10-30 mg. IV	Her 3-4 saatte bir	II, B
Proklorperazin	10-20 mg. po	Her 3-4 saatte bir	III-IV, C

KT: Kemoterapi; RT: Radyoterapi

Oral, IM, IV: 2,5 – 10 mg., günde 3 veya 4 kez

Rektal: 25 mg., günde iki kez.

Prometazin (Fenergan):

Oral, IM, IV, rektal: 12,5-25 mg., gerektiğinde her 4 saatte bir.

Kannabinoidler: Bitki ekstreleridir. Tetrahidro-kannabinol derivelere olan dronabinol ve nabilon orta derecede etkili antiemetik ilaçlardır. Yan etkileri nedeniyle, diğer ilaçların etkisiz kaldığı durumlarda veya diğer ilaçlara intolerans durumlarında kullanılırlar(5-7).

Doz ve ticari formlar:

Dronabinol (Marinol): Oral: 5-7,5 mg./m2, gerektiğinde her 2-4 saatte bir

Nabilon (Cesamet): Oral: 1-2 mg., gerektiğinde günde 2 veya 3 kez.

Yan etkiler: Ortostatik hipotansiyon, taşikardi, ağız kuruluğu, halüsinasyon, disoryantasyon, uyuklama, ruhsal durumda değişiklik (5-7).

Yardımcı ilaçlar:

Antihistaminikler: Tek başlarına bulantı-kusma kontrolünde etkisizdirler. Dopamin antagonistlerinin neden olduğu distonik reaksiyonların önlenmesinde etkilidirler. Difenhidramin, hidrokizin ve benztropin en sık kullanılan ajanlardır (5-7).

Doz ve ticari formlar:

Difenhidramin (Benadril): Oral, IM, IV, süspansiyon: 10-50 mg., gerektiğinde her 4-6 saatte bir.

Yan etkiler: Baş ağrısı, bulantı, kusma, sedasyon, iştah artması, ağız kuruluğu, uykusuzluk, idrar retansiyonu (5-7).

Antikolinergikler: Zayıf antiemetik ilaçlardır. Genellikle dopamin antagonistlerinin neden olduğu ekstrapiramidal yan etkileri azaltmak amacıyla kullanılırlar (5-7).

Doz ve ticari formlar:

Skopolamin (Transderm-skop): Transdermal peç: 0,5 mg., gerektiğinde her 72 saatte bir.

Yan etkiler: Görme bulanıklığı, uyuklama, ağız kuruluğu, kabızlık, konjesyon (5-7).

Benzodiazepinler: Tek başlarına antiemetik etkileri yoktur. Antiemetiklere yardımcı ilaçlardır.

Bu grupta lorazepam ve alprazolam yer almaktadır. Anksiyolitik etkileri mevcuttur (5-7).

Doz ve ticari formlar:

Lorazepam (Ativan): Oral, IV: 0,5-2 mg., gerektiğinde her 4-6 saatte bir.

Alprazolam (Xanax): Oral: 0,25-0,50 mg., gerektiğinde günde 2-3 kez

Yan etkiler: Solunum depresyonu, uyuklama, bulantı, kusma, taşikardi, bradikardi, hipotansiyon (5-7).

ASCO, 1999 yılında, 1998 yılı temmuz ayına kadar yayımlanan tüm antiemetik çalışmalarını gözden geçirerek bir antiemetik ilaç kullanım kılavuzu hazırlamıştır (5). Bu kılavuzun hazırlanması sırasındaki verilerin kanıtlanmışlık ve önerilebilirlik dereceleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu yazıda da çoğu antiemetik tedavi önerisinde ASCO kılavuzu kullanılmıştır.

Seviye I veya II kanıt varlığında tedavi tavsiye (recommendation) edilmektedir; seviye III, IV veya V kanıt varlığında tedavi önerilmektedir (suggestion). Veri yoksa veya panel üyeleri arasında görüş birliği yoksa öneride bulunulmamaktadır (5).

KEMOTERAPİYE BAĞLI BULANTI VE KUSMA

Bulantı ve kusma kemoterapinin en rahatsız edici yan etkilerinden birisidir. Sıklığı ve şiddeti uygulanan ilaç, doz, şema ve hasta özelliklerine göre değişir. Kemoterapi uygulanan hastaların yaklaşık %70 ile %80'inde bulantı ve kusma görülmektedir (1,4,5,7). Bulantı ve kusmanın yeterince kontrol edilememesi hastanın tedaviyi reddetmesine neden olabilmektedir. Kemoterapi sonrası görülen bulantı ve kusma üç çeşittir (1,2,5,7):

- 1- Akut emezis: Kemoterapinin 0-24. Saatleri arasında görülen bulantı ve kusmalar
- 2- Gecikmiş emezis: 24 saatten sonra görülen bulantı ve kusmalar
- 3- Beklenti emezisi

Kemoterapötik ajanlar yaptıkları bulantı/kusmanın şiddetine göre üç grupta toplanırlar (5,9):

- 1- Yüksek emetik riskli ilaçlar :
- a) Sisplatin: Hastaların %99'dan fazlasında eme-

sis görülür

b) Nonsispatin: Hastaların %30 ile %90'dan fazlasında emesis görülür.

2- Ara riskli ilaçlar: Hastaların %10 ile %30'unda emesis görülür.

3- Düşük riskli ilaçlar: Hastaların %10'dan azında emesis görülür.

Emetik risklerine göre kemoterapötik ilaçların sınıflandırılması Tablo 3'te gösterilmiştir.

Akut emezis:

Kemoterapinin ilk 24 saati içinde görülen bulantı ve kusmalardır. Bulantı ve kusmayı etkileyen hasta özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir (1-3,5-7): Yaş, cins, alkol kullanımı, anksiyete, performans status, motivasyon seviyesi, hareket hastalığı, ke-

moterapi öncesi uyku miktarı, kemoterapi öncesi yemek alımı, gebelikte şiddetli bulantı ve kusma, daha önceki kemoterapide emezis olması, aynı odada kemoterapi alan bir hastada bulantı ve kusma gözlemlenmesi ve performans status durumu bulantı ve kusmayı etkileyen başlıca hasta özellikleridir.

Yaş, antiemetik tedaviye yanıt için bir kriter olarak kullanılamaz. Ancak bazı çalışmalarda yaşlılarda daha iyi kontrol sağlandığı belirtilmektedir. Yaş, bazı antiemetiklerin yan etkileri açısından önemlidir: Dopamin reseptörlerini bloke eden ilaçlar (fenotiyazin, butirofenon, benzamidler gibi) 30 yaş altındaki hastalarda daha fazla akut distonik reaksiyonlara (trismus, tortikollis gibi) sebep olmaktadır. Serotonin veya 5-HT₃ reseptör anta-

Tablo 3. Kemoterapötik ilaçların emetik risklerine göre sınıflandırılması

Yüksek emetojenik riskli ilaçlar	Ara emetojenik riskli ilaçlar	Düşük emetojenik riskli ilaçlar
Sisplatin	Irinotekan	Vinorelbin
Dakarbazin	Mitoksantron	Fluorourasil
Aktinomisin - D	Paklitaksel	Methotreksat
Mustargen	Dosetaksel	Thioguanin
Streptozotosin	Mitomisin-C	Merkaptopürin
HMM	Topotekan	Bleomisin
Karboplatin	Gemsitabin	L-asparaginaz
Siklofosfamid	Etoposid	Vindesin
Lomustin	Teniposid	Vinblastin
Karmustin		Vinkristin
Daunorubisin		Busulfan
Doksorubisin		Klorambusil
Epirubisin		Melfalan
darubisin		Hidroksiurea
İtarabin		Fludarabin
fosfamid		2-klorodeoksiadenozin
		Tamoksifen
		Interferon

Tablo 4. Kemoterapi sonrası görülen bulantı ve kusmanın sıklık ve kontrolunu etkileyen hasta özellikleri

Daha önce uygulanan kemoterapide bulantı-kusma olması
Yaş
Cins
Anksiyete
Şiddetli yan etki beklentisi
Aynı odada bulantı-kusma deneyimi
Motivasyon seviyesi
Performans status
Kemoterapi öncesi yemek alımı
Kemoterapi öncesi uyku miktar
Gebelikte şiddetli emezis
Hareket hastalığı

gonistlerinin bu yan etkileri yoktur, çocuklar ve genç erişkinlerde tercih edilecek ilaçlardır.

Geçmişte veya halen sürekli ve fazla miktarda (günlük 100 gm. veya beş karışık içki) alkol tüketilmesi emetik kontrolü pozitif yönde etkilemektedir. Bir prospektif çalışmada, yüksek emetojenik tedavi uygulanan ve fazla alkol tüketimi olan hastaların %93'ünde antiemetik tedaviye tam yanıt elde edilmiştir. Bu özellik pekçok prospektif çalışmada bir prognostik faktör olarak alınmaktadır. Kadınlarda bulantı-kusma daha fazla gözlenmektedir. Bunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Kadınlarda alkol tüketiminin erkeklere göre daha az olması ve kadın kanserlerinde yüksek emetojenik ilaç veya ilaç kombinasyonlarının daha sık kullanılması bunun nedeni olabilir.

Hareket hastalığı veya gebelik sırasında fazla bulantı-kusması olan hastalarda, kemoterapi sonrası da bulantı-kusma daha fazla olmaktadır. Genel durumu iyi olan, iyi motive olmuş hastalarda bulantı-kusma azalmaktadır. Kemoterapi öncesi yeterli uyuması, hafif yemek alınması kemoterapiye bağlı bulantı-kusmayı azaltabilir. Anksiyete artırmaktadır.

İlk kemoterapi uygulaması sırasındaki bulantı-

kusma, daha sonraki siklulardaki bulantı-kusmayı etkilemektedir. İlk siklusta yetersiz antiemetik kontrol gecikmiş emezis ve beklenti emezisini artırmaktadır. Bu nedenlerle, özellikle ilk siklusta yeterli antiemetik tedavi önemlidir.

Akut emezis tedavisi (ASCO önerileri)(5):

- I. Yüksek risk:
 - a) Sisplatin: Kemoterapi öncesi bir 5-HT₃ antagonist + bir kortikosteroid kombinasyonu
 - b) Non-sisplatin: Kemoterapiden önce bir 5-HT₃ reseptör antagonisti + bir kortikosteroid
- II. Ara risk: Bu grup hastalarda bir kortikosteroid kullanımı önerilir.
- III. Düşük risk: Kemoterapi öncesi antiemetik kullanımı rutin olarak önerilmez.
- IV. Kombine kemoterapi: Kombinasyondaki en fazla kusma riskine sahip kemoterapötikler için uygun olan antiemetiğin verilmesi önerilir.
- V. Ardarda günlerde kemoterapi uygulaması: Risk grubuna uygun olan antiemetiğin, her kemoterapi günü uygulanması önerilir.
- VI. Yüksek doz kemoterapi: Bir 5-HT₃ reseptör antagonisti + bir kortikosteroid kullanılması önerilir.

Tablo 5. Risk gruplarına göre akut ve gecikmiş emezis tedavisi

Risk grubu	Akut emezis tedavisi (Kanit ve öneri derecesi)	Gecikmiş emezis tedavisi (Kanit ve öneri derecesi)
Yüksek-sisplatin	Tedavi öncesi: Bir 5-HT3 reseptör antagonisti + bir kortikosteroid (I, A)	Oral kortikosteroid + oral metoklopramid veya oral 5-HT3 reseptör antagonisti, 2-3 gün(I,A)
Yüksek-nonsisplatin	Tedavi öncesi: Bir 5-HT3 reseptör antagonisti + bir kortikosteroid (II-III, A-B)	Oral kortikosteroid; Oral kortikosteroid + oral metoklopramid veya oral 5-HT3 reseptör antagonisti, 2-3 gün (III-IV, B-D)
Ara risk	Tedavi öncesi: Oral kortikosteroid (III-IV,B-D)	Rutin antiemetik kullanımı önerilmez (V, D)
Düşük risk	Tedavi öncesi rutin antiemetik kullanımı önerilmez (V, D)	Rutin antiemetik kullanımı önerilmez (V, D)

Risk gruplarına göre akut emezis tedavisi Tablo 5'te gösterilmiştir.

Gecikmiş emezis:

Gecikmiş emezis, kemoterapiyi takiben 24 saat geçtikten sonra görülen emezistir (1-7,10). Nörofarmakolojik mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Gecikmiş emezis için en önemli risk faktörü akut emezis kontrolünün yetersiz olmasıdır. Akut emezise benzer şekilde cins, daha önceki kemoterapilerde emezis olması ve az miktarda alkol tüketimi geç emezis için de prediktif faktörlerdir. Gecikmiş emezis te sisplatin tedavisinde en fazla görülmektedir. Önleyici tedavi yapılmadığı takdirde sisplatin alan hastaların %60 ile %90'ında görülmektedir (5). Görülme oranı sisplatin dozu arttıkça artmaktadır. Gecikmiş emezis hem tek gün hem de çok gün sisplatin uygulamalarında görülmektedir. Antiemetik tedavi ile %50 ile %70 oranında tam kontrol sağlanabilmektedir. Kontrolde en sık kullanılan ilaçlar kortikosteroidler, metoklopramid ve serotonin reseptör antagonistleridir. Oral kortikosteroid (deksametazon 8 mg. günde 2 kez, 2-4 gün) ile birlikte oral metoklopramid (20-40 mg. veya 0,5 mg/kg

günde 2-4 kez, 3-4 gün) veya oral 5-HT3 reseptör antagonistleri (2-3 gün) önerilen kombinasyonlardır. Metoklopramidli kombinasyon eşdeğer etkide olup maliyeti çok düşüktür (5,10).

Siklofosamid, antrasiklinler, karboplatin veya bu ilaçların kombinasyonlarında profilaktik antiemetik tedavi uygulanmadığında gecikmiş emezis oranı %20 ile %30 arasında değişmektedir. Bu gruptaki ilaçlarla yapılan gecikmiş emezis çalışmaları yeterli değildir (III-V,B-D). Önerilen ilaçlar sisplatin için önerilen dozlarda tek ajan oral kortikosteroid; oral kortikosteroid ile birlikte oral metoklopramid veya oral 5-HT3 reseptör antagonisti kombinasyonudur. Daha düşük dozlar ve daha kısa süreli kullanım yeterli olabilir, yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (5,10).

Ara ve düşük emetojenik riskli ilaçların gecikmiş emezisi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Bu grup ilaçlarda antiemetiklerin profilaktik kullanımı önerilmemektedir. Antiemetik kullanmak gerektiğinde düşük doz oral deksametazon, oral metoklopramid veya dopamin reseptör antagonistleri kullanılabilir (5).

Tablo 6. Radyoterapiye bağlı emezis: Emetik risk grupları ve önerilen antiemetik tedaviler

Risk grubu	Radyasyon alanı	Antiemetik tedavi	Kanıt ve öneri derecesi
Yüksek risk	Tüm vücut ışınlama	Her fraksiyon öncesi: 5-HT3 reseptör antagonisti	II, III/B, C
Ara risk	Yarım vücut ışınlaması	Her fraksiyon öncesi: 5-HT3 reseptör antago- nisti veya dopamin reseptör antagonisti	II, III/B
	Üst abdomen		
	Abdominopelvik		
	Mantle		
	Kraniospinal		
	Kranium (radiosurgery)		
Düşük risk	Yalnız kranium	Gerekirse: Dopamin reseptör veya 5-HT3 reseptör antagonisti	IV, V/D
	Meme		II, III, IV/B, D
	Baş-boyun		
	Ekstremiteler		
	Pelvis		
	Toraks		

Beklenti emezisi:

Beklenti emezisi genellikle kemoterapinin başlamasından 24 saat önce görülür. Semptomlar hastane dışında, kemoterapi hakkında konuşulduğunda, bazı tat ve kokularda, serum görüldüğünde ortaya çıkar. Psikolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. İlk kemoterapi uygulamasında şiddetli akut ve gecikmiş emezis görülmesi en önemli prediktif faktörlerden birisidir. Uzun süreli kemoterapi uygulamalarında daha sık görülmektedir. Tümör tipi ve evresi, anksiyete, depresyon, yaş ve hareket hastalığı etyolojide sorumlu tutulan diğer faktörlerdir (1-3,5-7,11).

Beklenti emezisini önlemede en etkili yöntem,

akut veya gecikmiş emezis tedavisinde, en etkili antiemetiklerin, hastanın etkisi daha az olan antiemetik ilaçlara olan cevabı değerlendirilmeden, ilk kemoterapi uygulamasında kullanılmasıdır. Tedavide sistematik desensitizasyonla birlikte davranış tedavisi etkilidir ve önerilir. İlaçlardan benzodiazepinler, özellikle lorazepam etkili olabilir (1,5).

RADYOTERAPİYE BAĞLI BULANTI VE KUSMA

Radyoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Kemoterapiye bağlı bulantı-kusmada olduğu gibi periferik ve santral mekanizmaların sorumlu olduğu sanılmaktadır. Bulantı-kusmanın derecesi radyoterapi sahasının büyüklüğü, radyoterapi

Tablo 7. Narkotik analjeziklerle tedavi edilen hastalarda antiemetik tedavi

İlaç	Doz
Parenteral uygulama	
Haloperidol	1-2 mg. SC
Klorpromazin	25 mg. I.M.
Proklorperazin	10 mg. I.M.
Metoklopramid	10 mg. I.M.
Oral uygulama	
Proklorperazin	5-10 mg. 4 saatte bir
Metoklopramid	10 mg. 4-6 saatte bir
Haloperidol	1-2 mg. 12 saatte bir
Dimenhidrinat	50-100 mg. 4 saatte bir
Ondansetron	8 mg. 12 saatte bir

Sc:Subkutan; IM: Intramuskuler

uygulanan bölge ve fraksiyon başına düşen dozla orantılıdır. Buna göre üç risk grubu tanımlanmıştır (5):

1) Yüksek risk: Tüm vücut ışınlanması; Hastaların %90'ında bulantı-kusma görülür.

2) Ara risk: Yarım vücut ışınlanması, üst abdomen, abdominopelvik, mantle, kraniospinal ışınlama ve kranial radio cerrahi: Hastaların %50-%80'inde bulantı-kusma görülür.

3) Düşük risk: Hastaların %0-%30'unda bulantı-kusma görülür. Yalnız kranial ışınlama, meme, baş-boyun, ekstremiteler ve pelvis ve toraks ışınlamaları

Yüksek risk grubundaki hastalara her fraksiyon öncesi 5-HT₃ antagonisti verilmesi, ara risk grubundaki hastalara her fraksiyon öncesi 5-HT₃ veya dopamin reseptör antagonisti, düşük risk grubundaki hastalara da gerekirse dopamin veya 5-HT₃ reseptör antagonisti verilmesi önerilmektedir (5). Tablo 6'da radyoterapi emetik risk grupları ve önerilen tedaviler özetlenmiştir. Radyoterapiye bağlı bulantı-kusma tedavisi çok ayrıntılı çalışılmamıştır. Fraksiyone radyoterapilerde ilk 1 haftadan sonra 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin etkisi azalabilmektedir. Profilaktik antiemetik tedavinin optimum süresi bilinmemektedir.

Antiemetik kombinasyonları yeterince denenmemiştir. Yeni prospektif-randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

BULANTI VE KUSMA YAPAN DİĞER NEDENLER:

Kanserli hastalarda görülen bulantı ve kusmaların en sık nedeni kemoterapi ve radyoterapi olmakla birlikte, araya giren başka rahatsızlıklar da bulantı ve kusmaya neden olurlar. Bunlar: hiperkalsemi, volüm azlığı, su intoksikasyonu, adrenal kortikal yetmezlik, santral sinir sistemi (SSS) metastazları, karaciğer metastazları, peritonit, üremi, barsak obstrüksiyonu, psikolojik stres, koku ve tat duygusu bozuklukları olarak sıralanabilirler (1-3,5-7). Tedavi etyolojiye yönelik olmalıdır. SSS metastazlarına bağlı bulantı-kusmalarda kortikosteroidler etkilidir.

NARKOTİK ANALJEZİKLERE BAĞLI BULANTI VE KUSMALAR

Narkotik analjezikler kanserli hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaçlara bağlı bulantı-kusma santral (CTZ'ü etkileyerek) ve periferik (mide boşalmasının yavaşlaması ve kabızlık) mekanizmalarla açıklanabilir. Kadınlarda erkeklerden ve hastane dışında olan hastalarda, hastanede yatan hastalardan daha fazla görülmektedir. Narkotik ilacın verilme şekli de bulantı-kus-

mada etkilidir: IV morfin, IM morfinden daha az bulantı/kusmaya neden olmaktadır. Hayvan deneylerinde çeşitli nörotransmitterlerin (histamin, serotonin, endojen opiatlar, dopamin) bulantı/kusmadaki rolü gösterilmiş olmakla beraber hangisinin en önemli olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle antiemetik ilaç kullanımı kontrollü çalışmaların sonuçlarından çok kişisel deneyimlere dayalıdır (2). Tablo 7'de narkotik analjeziklerle tedavi edilen hastalara önerilen antiemetik ilaçlar ve dozları özetlenmiştir.

OPTİMUM PROFLAKSİYE RAĞMEN BULANTI-KUSMA GÖRÜLMESİ:

Bu durumda aşağıdaki yaklaşımlar önerilir (V, D) (5):

1) Risk, antiemetik, kemoterapi, tümör ve mevcut diğer hastalıklar/kullanılan diğer ilaçlar gibi faktörler dikkatle değerlendirilmelidir.

2) Hasta için en uygun antiemetik tedavinin uygulanıp uygulanmadığı kontrol edilmelidir

3) Tedavi programına bir anksiyolitik eklenmesi düşünülmelidir

4) 5-HT₃ reseptör antagonisti yerine yüksek doz metoklopramid gibi bir dopamin reseptör antagonisti kullanmaları (veya tedavi programına bir dopamin antagonisti ilave etmeyi düşünmeleri) önerilir.

Kemoterapi adjuvan amaçlı kullanılıyorsa ilaçların değiştirilmesi düşünülemez. Palyasyon amacıyla kullanılıyorsa daha az emetik ilaçlar kullanılabilir, infüzyon süresi uzatılabilir, çok günlük kemoterapi kaldırılabilir. Antiemetikler oral yolla kullanılmışsa IV uygulamaya geçilebilir. Tümöre bağlı intestinal obstrüksiyon, kranial metastaz gibi durumların olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastanın birlikte kullandığı diğer ilaçlar (ağrı kesiciler, bronkodilatörler gibi) gözden geçirilmelidir. Eşlik eden gastrit, infeksiyon gibi durumlar ekarte edilmelidir (1,5).

SONUÇ

Kanserli hastalarda yeterli antiemetik tedavi uygulaması hastanın tedaviyi reddetmemesi ve yaşam kalitesi açısından önemlidir. Son 20 yılda antiemetik tedavide önemli bir yol katedilmiş olmakla birlikte, sisplatin dışı kemoterapötik

ilaçların akut emetik kontrolü, gecikmiş emezis ve beklenti emezisinin tedavisi ve radyasyona bağlı emezis tedavisi ile ilgili veriler yetersizdir. İyi planlanmış prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antiemetik tedavi planlanırken tedavinin (kemoterapi veya radyoterapi) risk grubuna uygun tavsiye ve öneriler dışında, hastanın bireysel özellikleri mutlaka değerlendirilmeli ve, en etkin ve en ekonomik tedavi planlaması yapmaya özen gösterilmelidir.

KAYNAKLAR:

- Berger AM, Clark-Snow RA. Nausea and Vomiting. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer Principles & Practice of Oncology (5th ed), Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997:2705-14.
- Tonato M, Roila F. Management of nausea and vomiting. In: Klastersky J, Schimpff SC, Senn H-J (eds). Handbook of Supportive Care in Cancer. New York, Marcel Dekker Inc, 1995: 99-123.
- Lembersky BC, Posner MC. Gastrointestinal toxicities. In: Kirkwood JM, Lotze MT, Yasko JM (eds). Current Cancer Therapeutics (2nd ed), Philadelphia, Churchill Livingstone, 1996:326-28.
- Naylor RJ, Rudd JA. Mechanism of chemotherapy/radiotherapy induced emesis in animal models. Oncology 1996; 53 (suppl 1): 8-17.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999; 17:2971-94.
- Wadibia EC. Antiemetics. Southern Med Journal 1999;92: 162-65.
- Gralla RJ. Antiemetic therapy. Semin Oncol 1998;25: 577-83.
- Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Drugs 1998;55: 173-89.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15: 103-9.
- Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. Drugs 1996;52: 639-48.
- Morrow GR, Rosenthal SN. Models, mechanisms and management of anticipatory nausea and emesis. Oncology 1996;53 (suppl 1): 4-7.

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antiinflamatuvar

BİLGİSİ:

Krem ve spray. **FORMÜLÜ:** Her bir gram kremde ve spray formun her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Exoderil geniş spektrumlu bir antimitotiktir. Etken maddesi naftifindir. Naftifin, deri mantarlarına (trikofiton, mikrosporum ve epidermofiton türleri gibi dermatofitler), bakterilerine (Candida türleri, Pityriasis versicolor), küf mantarlarına (Aspergillus türleri) ve diğer mantarlara (örn. Sporothrix Schenkii) etkilidir. **ENDİKASYONLARI:** 1. Derinin ve deriden kaynaklanan dokuların (kıl, tırnak) aşağıdaki türlere bağlı dermatofit enfeksiyonlarında: Tricophyton türleri, Microsporum türleri, Dermophyton türleri. 2. Yüzeysel kandidiazis 3. Onikomikozis 4. Pityriasis versicolor. Bu endikasyonlar, meme altı, parmak arası, gluteus arası ve bacak arası bölgelerde kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sadece haricen kullanılmalıdır. Aşırı reaksiyon geliştiğinde tedaviye son verilmelidir. Kesin gereklilik olmadıkça emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Seyrek olarak deride kuruma, kızarma ya da yanma gibi yerel etkiler görülebilir. Yan etkiler geriye dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Bildirilmemiştir. **ŞEKLİ VE DOZU:** Exoderil günde bir kez, tercihan akşamları enfekte bölgeye uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin bir yerde saklanmalıdır. **TİCARİ İSİM VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Exoderil spray her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür bulunan 20 mL'lik ambalajlarda, Exoderil krem ise 15 ve 30 g'lık ambalajlarda.



Biochemie, Ges. m. b. H. Kundl, Avusturya
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri:

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

M Eczacıbaşı

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



MÜLÜ: Her tablette, Kolloidal bizmut subsitrat 300 mg (120 mg Bi_2O_3 eşdeğeri). Literatürde etkin madde, çoğunlukla koordinasyon bileşiği olarak tripotasyum disitrat-bizmutat (TDB) adıyla geçmektedir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** De-Nol tabletinin yutulmasından sonra midede gastrik asidin etkisiyle bizmut iyonları çökeltilir ve bu çökeltilerin oluştuğu gösterilmiştir. Bu çökeltiler özellikle ülser bölgesinin üzerine sıkıca bağlanmaktadır. Mide ve duodenum üzerindeki hastaların tedavisinde De-Nol yüksek orandaki iyileştirici etkililiği klinik araştırmalarla kanıtlanmıştır. De-Nol'un antibakteriyel etki, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve duodenum üzerindeki gastrit ve mide mukozasındaki kronik enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Ağır böbrek yetmezliği. **Gebelikte ve Çocuklarda Kullanım:** Gebelikte, süt veren annelerde ve çocuklarda kullanım tavsiye edilmez. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** De-Nol kullanımı sırasında yarım saat önce ve yarım saat sonra antiasit ilaçlar ve süt alınmamalıdır. Çünkü ülser üzerindeki konuyu tabakasının oluşumu için gastrik asit gereklidir. Tedavi sırasında alkol alınmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bizmut sülfid oluşumu nedeniyle dışkı siyah renkte olabilir. Dilde esmerleşme, bulantı ve kusma görülebilir. Bu yan etkiler, tehlikeli değildir ve tedavinin bitiminden sonra kaybolur. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORunuza BAŞVURUNUZ İLAÇ KULLANIMINI DİZİLENTİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Tedavi sırasında diğer bizmutlu bileşimlerin kullanımı ya da alkol alınması tavsiye edilmez. Birlikte kullanıldığında tetrasiklinlerin etkisini inhibe eder. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Aç karnına günde iki kez 2 tablet sabah kahvaltısından yarım saat önce ve 2 tablet akşam yemeğinden yarım saat önce veya aç karnına günde 4 kez birer tablet alınmalıdır. Bu durumda, tabletler 3 ana öğünden yarım saat önce veya yarım saat sonra ve yatmadan önce yemeye bile De-Nol tableti alınmalıdır. Ağrılar azalsa dahi, doktorun önerdiği miktarda süre değiştirilmemelidir. **DOZ AŞIRILI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Doktor tarafından belirlenen doz aşımı halinde spesifik bir antidotu yoktur. Durumda destekleyici tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** De-Nol oda sıcaklığında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:** **AMBALAJ MUHTEVASI:** De-Nol Yurtma Tableti: 60 tabletlük ambalajlarda. Gist-Brocades, Hollanda lisansı ile üretilmektedir. PERAKENDE SATIŞ FİYATI/PSF) KDVL: 5.828.000 TL. Reçete ile satılır. ® Tesol editmiş marka

Brocades, Hollanda
Eczacıbaşı İlaç
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Pigmente lezyonlara yaklaşım

Dr. Sedef Şahin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Doçenti

Yirmi yaşından büyük erişkinlerin yaklaşık %60'ında en az bir adet pigmente melanositik nevüs vardır. Bunların çoğu zararsız olmakla birlikte bu lezyonların melanomlardan (malign melanom) ayırıldılması veya melanom öncüsü olabileceğinin belirlenmesi biz hekimlere sık başvuru nedenlerinden biridir. Deri melanomu olan hastaların %18 ila 85'i melanomun bulunduğu bölgede öncesinde pigmente bir lezyon olduğunu belirtmişlerdir. Hastalar tarafından yapılan bu gözlem gerek hekimler gerekse hastalar için bir ikilem oluşturmuştur. Hangi pigmente lezyonlarda melanom riski artmıştır? Bu makalede amaç, hekimlerin melanom riski olan pigmente lezyonları tanımasını kolaylaştırmak, melanom için bilinen öncü lezyonları tanıtmaktır. Ayrıca bu tip pigmente lezyonlarla karşılaşıldığında izlenmesi gereken yaklaşımlara değinilecektir.

ABCD Kuralı

ABCD kuralı hekimlerin yanısıra hastaların denlerine bakarken ne gibi özellikleri dikkate almaları gerektiğini vurgulayan bir yol göstericidir.

A : Asimetri (lezyonun bir yarısı diğer yarıya benzemiyorsa)

B : Border (lezyon sınırlarının düzensiz olması; girintili çıkıntılı olması)

C : Color (lezyonun renginin homojen olması; kahverengi, siyah, gri, kırmızı, beyaz gibi renklerin iki veya daha fazlasının birarada bulunması; alacalı görünüm)

D* : Diameter (lezyonun çapının 5mm'den büyük olması; kabaca silgili bir kurşun kalem silsinin çapından daha büyük bir lezyon)

Bu çaptan daha küçük melanomların varlığının gösterilmesinden sonra bu kriter eski önemini yitirmiştir.

Konjenital Melanositik Nevüsler

Konjenital melanositik nevüsler (CMN), doğumdan itibaren varlığı ana veya baba tarafından belirtilen, yenidoğan kayıtlarına ya da bebeklik döneminde çekilen fotoğraflara bakılarak saptanan nevüsler grubudur. Bu nevüsler, boyutlarına göre küçük (<1.5cm), orta (1.5-19.9cm), büyük (≥20cm) olarak veya primer olarak eksize edilebilen (küçük) ya da edilemeyen (büyük) olarak sınıflandırılırlar. CMN'lerdeki en önemli sorun henüz tam fikir birliğine varılamamış olan malign potansiyelleri ve tedavi yaklaşımlarıdır. Büyük CMN'lerdeki malign potansiyelin varlığı kabul edilmiştir. Büyük CMN'leri olan hastalarda görülen melanomların ise %70'inin puberteden önce ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu nedenle, bu lezyonların mümkün olan en erken sürede eksize edilmeleri gerekir; ancak anestezi ve cerrahi riskleri azaltmak için bu girişim ilk 6 aydan sonra yapılmalıdır. Eksize edilemeyecek kadar geniş alanı kaplayanlar veya buldukları anatomik bölge nedeniyle çıkarılması mümkün olmayanlarda ise izlem önerilmektedir.

Küçük ve orta boy CMN'lerdeki melanom gelişme riski en tartışmalı olan konudur. Bu soruya en iyi yanıt ancak küçük ve orta boy CMN'i olan hastaların yaşam boyu izlendiği bir kohort çalışma ile mümkün olabilir. Gerçekleşmesi oldukça güç olan böyle bir analiz elde edilene dek CMN'i olan hastalarda şu öneriler gözönünde bulundurulmalıdır:

- Tüm benler doğumdan hemen sonra fotoğraflanmalıdır; bu hem ebeveyn hem de hekimin bendeke değişiklikleri gözlemlemesi bakımından önemlidir. İzlem sırasında nevüs çocuğun bedeninin büyümesi ile birlikte yüzey, boyut, renk ve kıllanma gibi doğal evrimsel değişikliklere uğrayacaktır; deneyimli bir klinisyen bura-

daki sıradışı olan değişikliği farkederek gerekli girişimleri yapacaktır.

- Atipik görünümlü olanlar (ABC kuralı) profilaktik olarak eksize edilmelidir.
- Saçlı deri, pubis gibi izlemi güç olan bölgelerde yerleşmiş nevüsler veya ailenin sosyoekonomik düzeyi nevüs takibini yapmaya uygun değilse yine nevüsün profilaktik eksizyonu planlanabilir. Eksizyon için en ideal zaman, -melanom riskinin artması 12 yaşından sonra olduğu gözönünde bulundurulursa- puberteden önce olmalıdır.
- Süt çocukluğu veya erken çocukluk döneminde "benign görünümlü" bir nevüsün çıkarılmasına hiç gerek yoktur. Sadece yılda bir kez takibi önerilmelidir.

Edinsel Melanositik Nevüsler

Edinsel melanositik nevüslerin çoğunluğunun çıkarılmasına gerek yoktur. Çıkarılmasına ilişkin yol gösterici noktalar aşağıda sıralanmıştır. Ancak yine de her nokta hastaya göre özelleştirilmelidir.

- **Kozmetik amaçlı eksizyon.** Bir hastanın benini çıkarttırma isteği eksizyon için yeterli bir endikasyondur.
- **Sürekli iritasyon.** Sürekli fiziksel olarak iritasyona maruz kalan ve periodik olarak büyüme ve/veya renk değişikliği gösteren nevüslerin çıkarılması uygundur. Ancak kemer bölgesi, süt-yen askısı veya yaka bölgesindeki benlerin, semptom vermiyor ve benign görünümde iseler çıkarılmaları gerekmemektedir.
- **Saklı bölgeler.** Kişinin takibini güçleştiren yerleşimdeki (örneğin: saçlı deri, perine gibi) nevüsler özellikle çok koyu pigmente iseler veya aile fertlerinden birinde melanom öyküsü varsa, eksize edilmelidir.
- **Atipik görünüm.** Beyaz tenli bir kişide çok koyu pigmente bir lezyon veya dağınık pigmentasyon gösteren veya ABCD kuralından biri ortaya çıkması eksizyon önerilmesi için yeterli nedendir.
- **Kanama ve/veya ülserasyon.** Travma olmaksızın pigmente bir lezyondaki kanama veya ülserasyon lezyonun eksizyonunu gerektirir.
- **Anatomik bölge.** Nevüsün sadece anatomik yerleşimine bakarak çıkarılması gerektiği görüşü artık kabul edilmemektedir. Ancak akril ve mukozal yüzeylerde görülen çok koyu pigmen-

te nevüsler ırk ayrımı yapılmaksızın şüphe ile karşılanmalı ve gerekli değerlendirmeler yapılmalıdır. Tırnak yatağında hızlı büyüme gösteren bir pigmente nevüs, özellikle proksimal tırnak kıvrımını tutan bir pigmentasyon varsa çocukluk yaş grubunda dahi histopatolojik inceleme yapmak üzere eksize edilmelidir.

Edinsel nevüslerin büyük çoğunluğu zararsızdır, vücudun büyümesine paralel olarak büyüme gösterirler.

Deri Melanomu Gelişimindeki Risk Faktörleri

Bu risk faktörleri Tablo-1 'de gösterilmiştir.

Özellikle bu risk faktörlerinden herhangi bir veya birkaçını taşıyan kişilerin ayda bir kez "doğumgünü giysisi" (çırılçıplak) ile aynanın karşısında belirli bir sıra ile tepeden tırnağa derilerini gözden geçirmeleri ve yılda bir kez bu işlem için bir hekime başvurmaları önerilmektedir.

Pigmente Lezyonların Eksizyonu Nasıl Yapılmalı?

Bir pigmente nevüsün çıkarılması ya eliptik eksizyonla ya da "shave" eksizyon ile yapılmalıdır. Ancak lezyonda melanom şüphesi varsa daima eksizyonel biyopsi tercih edilmelidir. Lezyonun çok büyük olduğu veya lezyonun anatomik yerleşiminin eksizyonel biyopsiye uygun olmadığı durumlarda insizyonel veya "punch" biyopsi yapılabilir. Melanom şüphesi olan lezyonlarda insizyonel veya punch biyopsinin tercih edilmeme nedeni "seeding" olasılığı değil, bu yöntemlerle melanomun gerçek kalınlığının saptanamamasıdır. Çünkü, artık biliyoruz ki Breslow kalınlığı melanom evrelendirmesi, tedavi planı, ve sağkalım oranının kestirilebilmesinde en önemli prognostik faktördür.

Melanositik nevüslerin tedavisinde destrüktif tedavi yöntemleri (elektrodesikasyon, kriyoterapi, dermabrazyon ve lazer gibi) kullanılmamalıdır. Bu yöntemlerin en önemli sakıncası histopatolojik tanıya engel olması ve lezyonun yinelemesi durumunda melanomla karışabilecek histopatolojik tablolara (psödomelanom) yol açabilmeleridir.

Sonuç olarak, pigmente melanositik lezyon veya lezyonlarla başvuran hastanın muayenesinde ABC kuralı gözönünde bulundurularak gereken yaklaşımda bulunulmalıdır. Kişilere deri incelemesi ve ABCD kuralı öğretilerek kendi derisindeki

Tablo-1: Deri melanomundaki risk faktörleri

RİSK FAKTÖRÜ	RÖLATİF RİSK*
1. Yeni bir ben veya değişiklik gösteren eski ben	Çok yüksek
2. Erişkinlik (≥15 yaş)	88
3. Özgün bir ben paterninin varlığı	
a) Displastik nevüs, melanom öyküsü, ailesel melanom	500
b) Displastik nevüs, melanom öyküsü (-), ailesel melanom	148
c) Displastik nevüs, melanom öyküsü (-), ailesel melanom(-)	7-27
d) Konjenital nevüs	2-21
e) Çapları ≥2mm 50 veya daha fazla ben	4-54
f) Çapları ≥5mm 12 adet ben	41
g) Çapları ≥5mm 5 adet ben	7-10
4. Beyaz ırk (siyah ırka göre)	20
5. Deride melanom öyküsü	9
6. 1° akrabasında deri melanomu	8
7. İmmünsüpresyon	4
8. Belirgin çillenme (güneş gören yerlerde)	4
9. Güneşe duyarlılık	3
10. Aşırı güneş maruziyeti	3

* Risk faktörü olmayan kişiye göre risk faktörü olan kişideki tahmin edilen risk. Rölatif risk 1.0 ise risk artışı yok demektir.

değişikliklerin farkına varması sağlanmalıdır. Böylece, ülkemizde de melanomların daha erken yakalanmasına katkıda bulunabiliriz.

KAYNAKLAR

1. Dedavid M, Orlow SJ, Provost N et al. Neurocutaneous melanosis: clinical features of large congenital melanocytic nevi in patients with manifest central nervous system melanosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 529-38.
2. Friedman RJ, Rigel DS, Heilman ER. The relationship between melanocytic nevi and malignant melanoma. *Dermatol Clin* 1988;6: 249-56.
3. Marghoob AA, Schoenbach SP, Kopf AW et al. Large congenital melanocytic nevi and the risk for the development of malignant melanoma. *Arch Dermatol* 1996; 132: 170-75.
4. Rhodes AR. Benign neoplasias and hyperplasias of melanocytes. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen FK, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB, editors. *Dermatology in General Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999: 1018-59.
5. Rhodes AR. Melanocytic precursors of cutaneous melanoma. *Med Clin N Am* 1986; 70: 3-37.
6. Sahin S, Levin L, Kopf AW, et al. Risk of melanoma in medium-sized congenital melanocytic nevi: A follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 428-33.
7. Swerdlow AJ, English JSC, Qiao Z. The risk of melanoma in patients with congenital nevi: A cohort study. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 595-99.
8. Tucker MA, Hapern A, Holly EA, et al. Clinically recognized dysplastic nevi. A central risk factor for cutaneous melanoma. *JAMA* 1997; 277: 1439-44.

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin®

IM/IV-IM sefazolin sodyum



ÜRÜN BİLGİSİ: Cefamezin 500 IM, ve 1000 IM, Enjektablı Flakon. **BİLEŞİMİ:** Her flakonda 500 veya 1000 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum, 2 veya 3 mL'lik her çözücü ampulde, enjeksiyonluk suda %0.5 hidroklorür ve sodyum hidroksit, (pH'si 5.0-7.0'ye ayarlayacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Yan-sentetik bir sefalosporin C türevidir. **ENDİKASYONLARI:** Septemsi ve subakut bakteriyel endokardit, solunum enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklemler enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kulak burun boğaz enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunulması. **RENDEKASYONLARI:** Sefalosporin C türelerine ve amid grubu lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefamezin, ilaçlara karşı alerjisi olan hastalarda hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Cefamezin uygulamadan önce hastanın penisilin ve sefalosporin türeleri ilaçlara aşırı duyarlılığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Alerji durumlarında antibiyotik uygulaması durdurulmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Sefazolin kullanımı sırasında diyare gelişen hastalarda psödömembranöz enterokolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Sefazolin, başta kolit olmak üzere mide-barsak hastalığı öyküsü olan hastalarda diğer sefalosporin türeleri ilaçlar gibi dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda sefazolin çok yüksek dozlarda uygulanırsa konvülsiyonlar gelişebilir. Sefazolinin etkinliği ve güvenilirliği prematürler ve 1 ayıktan küçük bebeklerde saptanmamıştır. Cefamezin, gebelikte kullanılmamalıdır. Emziren annelerde kullanırken dikkatli olunmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Aşırı duyarlılık: İlaça bağlı ateş, deri döküntüsü, kaşıntı, eozinofili ve anafaksi, Steven-Johnson sendromu, lösemi, trombositopeni ve direkt ve indirekt Coombs testinde pozitif reaksiyon. Renal: BUN düzeyinde geçici yükselmeler nadiren interstiyel nefrit ve diğer böbrek hastalıkları. Hepatik: Nadiren, AST, ALT ve alkalik fosfat düzeyinde geçici yükselmeler, hepatit ve kolestatik sarılık. Gastro-intestinal: Psödömembranöz kolit, bulantı, kusma, iştahsızlık, mide krampı, diyare, oral kandidoz. Lokal reaksiyonlar: Enjeksiyon bölgesinde flebit bazen görülebilir. Diğer: Genital ve anal kaşıntı, genital moniliyaz, vajinit. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Probenesid, sefalosporin kan konsantrasyonunun daha yüksek olmasına ve daha uzun zaman devam etmesine neden olur. Glukoz testlerinde, Fehling ve Benedict reaksiyonları ile yanlış pozitif reaksiyon verir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefamezin 500 ve 1 g IM, sadece intramüsküler yoldan kullanılmaktadır. Cefamezin, erişkinlere genellikle günde 1 g (500 mg) dozlar halinde intramüsküler yoldan uygulanır. Nadir durumlarda günde 12 grama kadar uygulanabilir. Çocuklara günde üç veya dört eşit dozda toplam 25-50 mg/kg dozunda uygulanan sefazolin hafif ve orta şiddetli enfeksiyonların çoğunda etkili olur. Şiddetli enfeksiyonlarda toplam günlük doz 100 mg/kg'a arttırılabilir. Kreatinin klirensi 55 mL/dakika ya da daha yüksek olan erişkin hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda doz ve doz aralığının ayarlanması gerekir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ıktan korunarak saklanmalıdır. Cefamezin, uygun şekilde sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat, 4°C'de 10 gün süreyle stabildir. **TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 500 mg veya 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain HCl içeren 2 veya 3 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. **PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ:** Cefamezin 500 Flakon: 500 mg sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk su 4 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefamezin 1000 Flakon: 1 g sefazolin aktivitesine eşdeğer miktarda sefazolin sodyum içeren 1 flakon ile enjeksiyonluk su içeren 4 mL'lik 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. **ÜRETİM SAHİBİ PERAKENDE SATIŞ FİYATI:** Cefamezin 500 mg.: 1.033.500.-TL, Cefamezin 500 mg. IM: 1.118.000.-TL, Cefamezin 1000 mg.: 1.448.000.-TL, Cefamezin 1000 mg. IM: 1.523.000.-TL (Ekim 1999 itibarıyla). Reçete ile satılır.

Pfizer Pharmaceuticals Co., Ltd.
Osaka, Japan

İstanbul'da geliştirilmiştir.
İtaliya'da üretilmiştir.
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Koloni uyarıcı faktörler: GM-CSF ve G-CSF

Dr. Yener Koç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Doçenti

Memeli dokuları çevresel uyanılara yüksek derecede reaksiyon verebilme kapasitesine sahip hücrelerden oluşmuştur. Kan hücrelerinin kullandığı uyanı iletim sistemlerinden birisi de sitokin ağıdır. Kan yapımını (hematopoez) içinde interlökin (IL) ve koloni uyarıcı faktörlerin (CSF) de bulunduğu çeşitli sitokinler regüle eder. Hematopoietik büyüme faktörleri ve IL'lerin biyolojisinde temel ortak noktalar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu yazıda myeloid serinin oluşumu ve fonksiyonelliğine katkıda önemli rolleri olan iki sitokinden; Granülosit-Makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) ve Granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF)'ün yapısal ve fonksiyonel özellikleri yanısıra klinikteki kullanım alanlarına değineceğiz.

GM-CSF

Glikoprotein yapısında olup 5. kromozomun uzun kolunda kodlanan bu sitokinin molekül ağırlığı glikozilasyon derecesine bağlı olarak 14-35 kD arasında değişmektedir. Keşfinden kısa bir süre sonra bu glikoproteininin sadece lökosit üretiminde

değil, aynı zamanda bu hücrelerin kemik iliğinden salınımı, nötrofil ve monositlerin fonksiyonlarının regülasyonunda da rol oynadığı belirlenmiş(1) ve 1991 yılında G-CSF ile birlikte Amerika Birleşik Devletlerinde ilaç ruhsatlandırılması işlemlerini yürüten Food and Drug Administration (FDA) kurumu tarafından nötropeni tedavisi amacı ile kullanımı onaylanmıştır. GM-CSF in vitro ve in vivo olarak fagositozu uyarır, nötrofilleri daha etkin bir cevap için hazırlar, nötrofil ve eozinofillerin antikor ile kaplı hedeflere karşı sitotoksitesini artırır. Bu etkiler matür nötrofiller üzerindeki GM-CSF reseptörleri aracılığı ile gerçekleşir (2). GM-CSF salınımı TNF- α , IL-1, lipopolisakkarid, forbol esterleri ve kalsiyum iyonoforu A23187 tarafından uyanılmaktadır. Salgılandığı hücreler ve etkili olduğu hematopoietik progenitör ve diferansiye hücre grupları Tablo 2'de özetlenmiştir. GM-CSF reseptörü spesifik olan alfa ve IL-3 ve IL-5 ile paylaşılan beta sübünitlerinden oluşan bir heterodimerdir(3).

Tablo 1. Hematopoietik büyüme faktörleri ve interlökinlerin biyolojisinde temel kurallar.

1. Hematopoietik büyüme faktörleri ve interlökinlerin multipl fonksiyonları vardır.
2. Her iki gruptaki glikoproteinlerin de progenitör kan hücrelerinin sayısını artırabilme (proliferasyon) yeteneğinin yanısıra terminal diferansiasyona uğramış hücrelerin fonksiyonel kapasitesini artırıcı özellikleri vardır.
3. Hematopoez üzerine etki direkt veya indirekt olabilir.
4. Diğer sitokinlerle sinerjistik olarak etki etme yetenekleri bulunmaktadır.
5. Hematopoezi regüle eden sitokinler belli bir hiyerarşi çerçevesinde birbirine bağımlı ve kompleks bir ağ oluştururlar.
6. Sitokin ağının belirli sinyal amplifikasyon sistemleri bulunmaktadır.
7. Hematopoietik büyüme faktörleri ve interlökinleri kodlayan genler ortak yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahiptir.
8. Hematopoietik büyüme faktörlerinin reseptörlerinin ortak yapısal ve fonksiyonel özellikleri bulunmaktadır.
9. Hematopoietik büyüme faktörleri veya reseptörlerinin yapısal anormallikleri hematopoezin azalmasına veya duraklamasına neden olabilir.

Tablo 2: Nötrofil ve Makrofajların üretimini regüle eden CSF'ler.

Faktör	Kromozom	Hüresel orijin	Hedef hücreler
GM-CSF	5q21-31	T-lenfosit Monosit Fibroblast Endotel hücreleri	CFU-Blast, CFU-GM CFU-G, M ve Eo CFU-Meg, BFU-E granülosit, eozinofil monosit
G-CSF	17q11.2-21	Monosit Fibroblast Endotel hücreleri	CFU-G granülositler
M-CSF	5q33.1	Monosit Fibroblast Endotel hücreleri	CFU-M Monocytes
IL-3	5q23-31	T-lenfositler	CFU-Blast, CFU-GM CFU-G, M ve Eo CFU-Meg, BFU-E Eozinofil, monosit

G-CSF

Protein yapısında olup 17. kromozomun uzun kolunda kodlanan bu sitokinin molekül ağırlığı 18 kD'dur. Bu protein granülosit progenitörlerinin (CFU-G) proliferasyonunu uyarır ve nötrofillerin fonksiyonlarının güçlendirici rol oynar. Granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) etkisi altında oluşan nötrofiller hafifçe daha büyük, çekirdekleri daha az segmente ve daha fazla primer granül içermektedir(4). Bu hücreler en az normal nötrofiller kadar fonksiyoneldirler(5). 1991 yılında GM-CSF ile birlikte FDA tarafından nötropeni tedavisi amacı ile kullanımı onaylanmıştır. G-CSF salınımı IL-1, TNF-alfa ve endotoksinler tarafından uyanılmaktadır.

Salgılandığı hücreler ve etkili olduğu hematopoietik progenitör ve diferansiye hücre grupları Tablo 2'de özetlenmiştir. G-CSF reseptörü 813 ve 840 aminoasitten oluşan polipeptid niteliğindedir(3).

CSF'LERİN KLİNİK UYGULAMALARI

Günümüzde CSF tedavisi çoğunlukla bir eksikliği yerine koyma tedavisinden çok farmakolojik dozda tedavi uygulaması şeklindedir. Bir çok kronik nötropenik hastalar nötrofil sayımları 200 ile 500 arasında ise sık enfeksiyon geliştirmemektedir(6). Enfeksiyon geliştiği zaman ise konakçıya çok sayıda efektör hücre gerekmektedir. Bu yüzden CSF kullanımının bir amacı da profilaktik kullanımdır (Tablo 3).

Tablo 3: CSF'lerin enfeksiyonlardan korunmak veya tedavi etmek amacı ile potansiyel olarak kullanıma elverişli olan klinik durumlar.

Kemoterapiye bağlı nötropeni	Konjenital nötropeni, Siklik nötropeni
Radyasyona bağlı nötropeni	MDS
Malignansiye sekonder nötropeni	Neonatal sepsis
HIV enfeksiyonu	Aplastik anemi
Kemik iliği nakli (engraftment için)	Debilizasyon,
Kronik nötropeni	Yanık ve cerrahiye sekonder nötropeni

CSF'LERİN İNFEKSİYON RİSKİNİ AZALTMAK AMACI İLE KULLANIMI

Bir çok infeksiyöz hastalığın prognozu konakçının fagositik hücrelerinin sayı ve fonksiyonuna bağlıdır. Ondokuzuncu yüzyıldan beri enfeksiyonlarda lökosit sayımının arttığı bilinmektedir. Birinci dünya savaşında nitrogen mustard gazının kullanımıyla birlikte gözlenen lökopeninin enfeksiyon riskini artırıcı etkisi daha iyi anlaşılmıştır. 1960'larda Dr. Bodey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda nötropehi süre ve derinliği ile enfeksiyon riski arasındaki direkt ilişki açıklığa kavuşturulmuştur(7). CSF'lerin konakçı nötrofil savunma mekanizmalarını kuvvetlendirmek amacı ile monosit ve makrofajların üretimini çabuklaştırma ve bu hücrelerin fonksiyonlarını artırmada kullanımı konusundaki çalışmalar günümüzde büyük destek görmektedir. Hızla biriken veriler CSF'lerin enfeksiyon hastalıklarından korunma ve tedavisi için belirlenen bazı klinik durumlarda kullanımını haklı göstermektedir(8). Şimdiye kadar yapılan çalışmalar CSF ile yapılan tedavilerin bazı potansiyel yararlanma işaret etmektedir (Tablo 4).

Tablo 4: CSF'lerin enfeksiyonların engellenmesi veya tedavisinde kullanıldığı zaman elde edilebilecek potansiyel yararlar.

- Infeksiyöz epizodların sayısı ↓
- Infeksiyöz epizodları şiddeti ↓
- Antibiyotik kullanımı ↓
- Hastanede yatış süresi ↓
- Doz-intensif myelosupresif kemoterapi rejimlerini kullanma fırsatı ↑

Kemoterapiye bağlı nötropeni

Küçük hücreli akciğer kanseri (SCLC) için CAV kemoterapi rejimi ile tedavi edilen hastalarda rG-CSF kullanıldığında nötropeni süresinin 6 günden 1 güne düştüğü gösterilmiştir(9). Buna ek olarak, antibiyotik verilme ve hastahane yatış süresi, konfirme edilmiş enfeksiyon sıklığının %50 oranında azaldığı bu çalışmada belirlenmiş, varılan sonuçlar benzer ikinci bir çalışmada yinelenmiştir(10). CSF kullanım süresinin kısaltılabileceğini, SF başlamadan önce kemoterapinin 8. gününe kadar beklenebileceğini gösteren çalışmalar vardır(11). Bu etkilerin rGM-CSF kullanımı ile de elde edilebileceği rapor edilmiştir(12,13).

Kemik iliği nakli

Lenfoma tanısı ile otolog ilik nakli olan hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda rG-CSF veya rGM-CSF kullanımının yararları rapor edilmiştir(14-17). Bu çalışmalardan birinde GM-CSF in 250 µg/m²/gün dozunda kullanımı ile hedeflenen nötrofil sayımına 7 gün erken ulaşılabildiği, enfeksiyon insidansının ve antibiyotik kullanımının azaldığı, hastanede yatış süresinin 6 gün kısaltıldığı rapor edilmiştir(15). M-CSF'in antifungal tedavide potansiyel kullanımı konusunda raporlar olmasına rağmen bu yayınlar kontrollü ve randomize olmadığı için M-CSF bu amaçla rutin klinik kullanıma geçmemiştir(18).

Primer nötropeniler

Konjenital, idiyomatik ve siklik nötropeni hastaları bu grup içine girer. Bu hastalarda hematopoietik stem hücre normaldir ancak ilikte matür nötrofil deposu bulunmamaktadır (storage pool defect) ve bu yüzden klinik tablo tekrarlayıcı enfeksiyonlar ile karakterizedir. Primer nötropenik hastalarda kronik rG-CSF kullanımının nötropeni süresi ve semptomların azaltılması yönünde belirgin etkisi bir randomize çalışma ile gösterilmiştir(19). Bu hastalarda ve özellikle tedavi edilen çocuklarda önemli bir yan etki gözlenmemiş, G-CSF büyüme ve gelişmeyi etkilememiştir(20).

Primer hematolojik hastalıklar

CSF'lerin nötrofil disfonksiyonu, kronik granümatöz hastalık, Chediak-Higashi Sendromu ve spesifik granül eksiklik sendromlarında etkisi henüz tanımlanmamıştır. MDS'li hastalarda rekombinant G-CSF veya GM-CSF kullanımı ile nötrofil sayısının artırabileceği rapor edilmiştir(21). Aplastik anemi'de CSF kullanımı ile hafif derecede etkilenmiş bazı olgularda nötrofil sayımlarının geçici olarak artırılabilceği gösterilmiştir(21,22). Seçilmiş hastalarda, başka bir deyimle sık enfeksiyonları olan hafif derecede etkilenmiş aplastik anemi olgularında, nötrofil ve eritrosit sayımlarını artırmak amacı ile kronik olarak G-CSF kullanılabilir(23).

Diğer hastalıklar

HIV hastalığında gözlenen nötropeni antiviral ajanların kullanımını engelleyerek sekonder enfeksiyon riskini artırmaktadır. CSF'ler HIV hastaların-

da nötrofil sayısını belirgin olarak artırmakla birlikte(24,25). CSF ile tedavi edilen hastalarda yaşam süresinin uzadığına dair bir rapor bulunmamaktadır. Yeni doğanlar sınırlı sayıda nötrofillere sahip olup sepsis'e yatkın durumdadırlar. Hayvan modellerinde nötrofil fonksiyon ve sayısının arttığına gösterilmesine dayanarak(26). CSF'lerin neonatal sepsis'in tedavisi veya engellenmesinde rolü olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu düşünce yakın zamanlarda yapılan çalışmalar tarafından desteklenmemiştir(27). Yanık ve cerrahiye sekonder nötropenilerde de CSF'lere cevap olabileceği düşünülmektedir.

SONUÇ

CSF'ler nötropeni ile komplike olan klinik durumlarda morbidite ve mortaliteyi düşürücü, yaşam kalitesini artırıcı potansiyele sahip biyolojik ajanlardır. Gelecekteki klinik araştırmalarda aşağıda belirtilen prensipler gözönüne alınmalıdır:

1. CSF'lere cevap olabilmesi için hematopoietik prekürsör hücrelerin sağlam olması gerekir. Aplastik anemi ve MDS gibi hastalıklarda kısıtlı ve ya gecikmiş bir cevap paterni beklenmelidir.

2. Hematopoez çeşitli uyarıcı ve inhibitör faktörlerin etkisi altında gerçekleşmektedir. Hala çoğu klinik çalışmada CSF'ler suprafizyolojik dozlarda kullanılmaktadır. Bu da gerçekte olması gereken dengelere uymamaktadır.

3. CSF kullanımının zamanlaması, alınan sonuçlar üzerinde önemli rol oynamaktadır. CSF verilmesini takiben nötrofillerde görülen erken-akut artış kemik ilgindeki nötrofillerin hızlanmış salınımına sekonderdir. CSF'e bağlı olarak kemik iliğinde üretim artışı en az 5-6 gün almaktadır. Bu nedenle tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalı, 1-3 gün gibi kısa süreli nötropenilerde infeksiyon riski düşük olduğu için CSF kullanılmamalıdır.

Tablo 5. American Society of Clinical Oncology CSF kullanım rehberi özeti(28).

Klinik durum

Afebril hastalar
Febril hastalar
Kemoterapi doz yoğunluğunu artırmak için
Mobilizasyon, Otolog kök hücre nakli
Allojenik kök hücre nakli
AML hastalarında kemoterapi

MDS'a sekonder nötropeni

Kemoterapi sonrası

Kemoterapi sonrası başlama zamanı
Kemoterapi sonrası ne zaman kesilmeli
Eşzamanlı kemo-radyoterapi uygulamaları
Verilecek doz (SQ veya IV)

CSF kullanımı konusunda öneri

CSF kullanımı tavsiye edilmiyor
Veriler rutin CSF kullanımını desteklemiyor
Protokol dahilinde kullanımı gerekli
Kullanım endikasyonu var
Gecikmiş 'engraftment' için kullanılabilir
Etkinliği ispatlanmamış, 55 yaşın üzerinde kullanılabilir
Ağır nötropeni ve tekrarlayıcı infeksiyonların varlığında kullanılabilir
Beklenen ağır nötropeni riski % 40'ın üzerinde ise CSF kullanılabilir. Primer profilaktik CSF kullanımı rutin olarak uygulanmamalı. Sekonder kullanım (bir önceki kürde febril nötropeni gözlemlendikten sonra CSF kullanımına bir sonraki kürde başlanması) doz yoğunluğunun önemli olduğu küratif tedavilerde tavsiye edilmekte.
Kemoterapiden 24-72 saat sonra
Beyaz küre sayımı 10.000'e ulaşınca
CSF kullanımından kaçınılmalı
GM-CSF için 250 µg/m² , G-CSF için 5 µg/kg*

* GM-CSF ve G-CSF'in eşdeğer dozları henüz karşılaştırmalı çalışmalar ile belirlenmemiştir.

4. CSF'lerin hemen görülen ve hücre fonksiyonları üzerine olan etkilerinin belirlenmiş olmasına rağmen bu fonksiyonel etkinin klinik anlamı, CSF'lerin hücre sayısı üzerine olan etkisine göre daha azdır.

5. CSF'ler antibiyotikler ile *in vivo* sinerjistik etki gösterirler. Belirlenmiş enfeksiyonların tedavisinde antibiyotikler ile kombine edilmeleri gerekir.

6. CSF'ler relatif olarak non-toksiktirler, tedavi sırasında iyi tolere edilirler. Etkinliklerinin kanıtlandığı durumlar için yaygın kullanıma uygun ilaçlardır.

7. CSF kullanımının pahalı olması, bu ilaçların kullanımını ciddi enfeksiyon riski olan klinik durumlar ile sınırlandırmalıdır.

CSF'lerin hastalarda morbidite ve mortalite oranlarının artmasına izin vermeden uygun kullanımında rehber olmak üzere 1994 yılında American Society of Clinical Oncology (ASCO) grubu tarafından bir rehber yayınlanmıştır (28). Bu rehberin içeriği 1996 ve 1997 yıllarında küçük revizyonlardan geçirilmiştir. ASCO rehberinde CSF kullanımını rasyonel bir tabana oturtmak amacı ile belirlenmeye çalışılan ana prensipler Tablo 5'te özetlenmiştir. CSF'lerin klinikte kullanımı önümüzdeki yıllarda yapılacak kontrollü klinik çalışmalar ile daha da netleşecektir.

KAYNAKLAR

- Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (2). *N Engl J Med* 1992; 327(2):99-106.
- Jaswon MS, Khwaja A, Roberts PJ, Jones HM, Linch DC. The effects of rhGM-CSF on the neutrophil respiratory burst when studied in whole blood. *Br J Haematol* 1990; 75(2):181-7.
- Bagby GC, Segal GM. Growth factors and control of hematopoiesis. In: Hoffman R, Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H, Silberstein L, eds. *Hematology. Basic Principles and Practice*, ed. 2nd Edition. New York: Churchill Livingstone, 1995; 212.
- Yuo A, Kitagawa S, Ohsaka A, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as an activator of human granulocytes: potentiation of responses triggered by receptor-mediated agonists and stimulation of C3bi receptor expression and adherence. *Blood* 1989; 74(6):2144-9.
- Kerrigan DP, Castillo A, Foucar K, Townsend K, Neidhart J. Peripheral blood morphologic changes after high-dose antineoplastic chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor administration. *Am J Clin Pathol* 1989; 92(5):280-5.
- Fleischman RA. Clinical use of hematopoietic growth factors. *Am J Med Sci* 1993; 305(4):248-73.
- Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64(2):328-40.
- Dale DC. *Treatment of serious infections in the 1990's*. New York: Chuechill Livingstone, 1992.
- Dale DC, Guerry Dt, Wewerka JR, Bull JM, Chusid MJ. Chronic neutropenia. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58(2):128-44.
- Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (see comments). *N Engl J Med* 1991; 325(3):164-70.
- Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993; 3:319-24.
- Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7(10):1554-62.

13. Herrman F, Schulz G, Wieser M, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on neutropenia and related morbidity induced by myelotoxic chemotherapy. *Am J Med* 1990; 88(6): 619-24.
14. Nemunaitis J, Rabinowe SN, Singer JW, et al. Recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after autologous bone marrow transplantation for lymphoid cancer. *N Engl J Med* 1991; 324(25):1773-8.
15. Gerhartz HH, Stern AC, Wolf-Hornung B, et al. Intervention treatment of established neutropenia with human recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) in patients undergoing cancer chemotherapy. *Leuk Res* 1993; 17(2):175-85.
16. Taylor KM, Jagannath S, Spitzer G, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease (published erratum appears in *J Clin Oncol* 1990 Mar;8(3):567). *J Clin Oncol* 1989; 7(12):1791-9.
17. Brandt SJ, Peters WP, Atwater SK, et al. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988; 318(14):869-76.
18. Sheridan WP, Morstyn G, Wolf M, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1989; 2(8668):891-5.
19. Nemunaitis J, Meyers JD, Buckner CD, et al. Phase I trial of recombinant human macrophage colony-stimulating factor in patients with invasive fungal infections. *Blood* 1991; 78(4):907-13.
20. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW, et al. A randomized controlled phase III trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993; 81(10):2496-502.
21. Ganser A, Seipelt G, Hoelzer D. The role of GM-CSF, G-CSF, interleukin-3, and erythropoietin in myelodysplastic syndromes. *Am J Clin Oncol* 1991; 14(Suppl 1):S34-9.
22. Antin JH, Smith BR, Holmes W, Rosenthal DS. Phase I/II study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 1988; 72(2):705-13.
23. Nissen C, Tichelli A, Gratwohl A, et al. Failure of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy in aplastic anemia patients with very severe neutropenia. *Blood* 1988; 72(6):2045-7.
24. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, Matsuyama T. Cyclosporine and recombinant granulocyte colony-stimulating factor in severe aplastic anemia (letter). *N Engl J Med* 1990; 323(13):920-1.
25. Groopman JE, Mitsuyasu RT, DeLeo MJ, Oette DH, Golde DW. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myelopoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987; 317(10):593-8.
26. Miles SA, Mitsuyasu RT, Moreno J, et al. Combined therapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin decreases hematologic toxicity from zidovudine. *Blood* 1991; 77(10):2109-17.
27. Cairo MS, Agosti J, Ellis R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prophylactic recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reduce nosocomial infections in very low birth weight neonates. *J Pediatr* 1999; 134(1):64-70.
28. Anonymous. American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1994; 12(11):2471-508.

TEMEL TIPTAN KLİNİĞE

Telomeraz

Dr. Kevser Pişkin Özden

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı Profesörü

Kromozomların uçlarının (telomerler) sentezi ile ilgili olan telomeraz, özgün yapısı, yaşlanma ve kanser ile olan ilişkisi nedeniyle son yılların en yoğun araştırma konularından birini oluşturmaktadır. Bu makalede telomerazın yapısı, işlevi, incelenmesinde kullanılan yöntemler, hücre yaşlanması (senesans) ve ölümsüzleşmesi (immortalizasyon) ile kanser açısından önemi tartışılmaktadır.

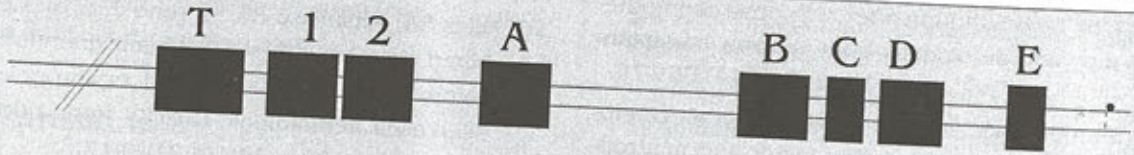
Telomerazın Yapısı

Telomeraz yaklaşık 550 kDa boyutundadır, en az üç alt birimden oluşmaktadır ve RNA'yı kalıp olarak kullanarak DNA sentezleyebilen enzimler (revers transkriptazlar) grubunda yer alır. Telomerazın yapısını oluşturan alt birimlerden katalitik aktivite gösteren hTERT'in (insan telomerik revers transkriptazı) geni klonlanmış ve yedi ekson içerdiği belirlenmiştir (Şekil 1).

Eksonlardan birincisi (T), telomeraza özgü olup diğer eksonlar başka revers transkriptazlarla benzer yapıdadır. Enzimin aktif bölgesinde yer alan üç tane aspartat grubu kataliz işlevi için önem taşımaktadır (1-5).

Telomerazı diğer revers transkriptazlardan farklı kılan kendine ait RNA alt birimini (hTR: insan telomerik RNA'sı) kalıp olarak kullanmasıdır. hTR, yaklaşık 450 baz büyüklüğündedir. Molekülün 5'-CCCUAA-3' dizisinin tekrarları şeklinde olan ve telomeraz DNA'sına komplementer olan 8-30 bazlık bir bölümü sentezde kalıp olarak kullanılır (6-8).

Üçüncü alt birimde telomer ucundaki tekrar dizilere bağlanan proteinler (TRF 1 ve TRF 2) yer almaktadır. TRF'ler (Telomerik tekrara bağlanan faktörler), DNA çift sarmalına bağlanabilen ve bağlanma bölgelerinin yapısı myb onkoproteinlerine benzeyen proteinlerdir. TRF 2, TRF 1'den



■ : Şifreleyen bölgeler (ekson)

□ : Şifrelemeyen bölgeler (intron)

• : Dur kodonu

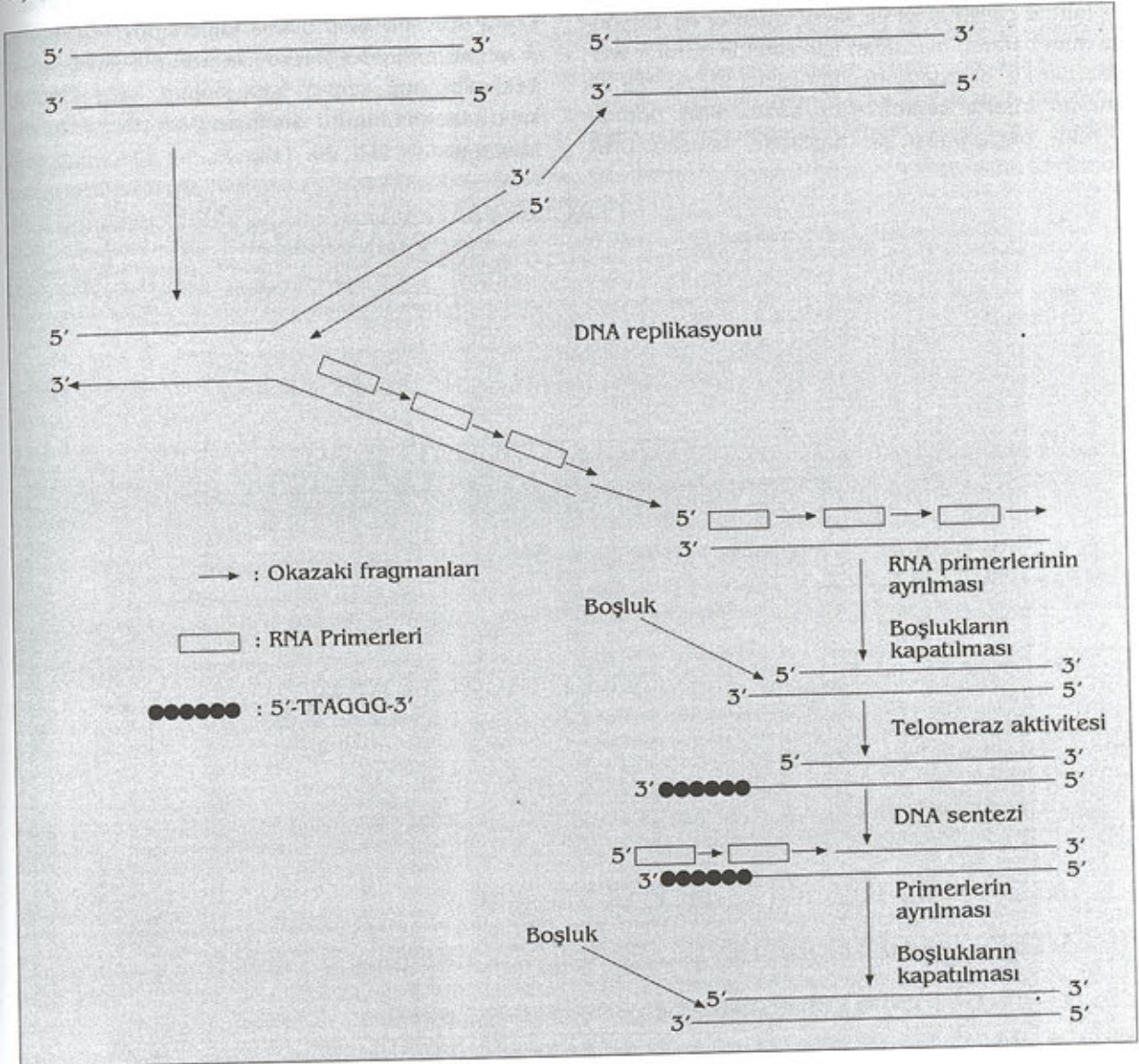
ŞEKİL 1: Telomerazın katalitik alt biriminin (hTERT) geni. T eksonu moleküle özgü, diğer eksonlar 1, 2, A, B, C, D ve E) diğer revers transkriptazlarla benzer yapıdadır. Üçüncü ve dördüncü eksonlarla intronik bölgelerdeki delesyon ve insersiyonlarla bazı hTERT varyantları oluşmaktadır.

farklı olarak, amino ucunda asidik değil bazik amino asitler bulundurmaktadır. TRF 1, telomeraz aktivitesini baskılayıcı yönde etki ederken TRF 2 telomerleri kıvrarak ve diğer telomere yapışmasını engelleyerek korur (6, 9-13).

Telomerazın İşlevi

Telomerler, DNA tamir mekanizmalarınca tanınmayı, rekombinasyonu, diğer kromozomların uçlarına yapışmayı önleyerek kromozomun

kararlılığını sağlarlar. Telomerlerin 3' ucuna doğru 2-230 baz uzunluğunda TTAGGG dizisinin tekrarları yer almaktadır. Tüm ökaryotik canlıların telomerlerinde görülen bu tekrarlanan diziler farklı da olsalar hepsi guanince zengindirler. Bu bölümdeki guaninlerin Watson-Crick dışı baz eşleşmeleriyle dörtlü yapılar (G kuartet) oluşturdukları ve telomer kararlılığını sağladıkları düşünülmektedir. Telomer uzunluğu hücreye göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, gametlerde 10-15 kb, periferik

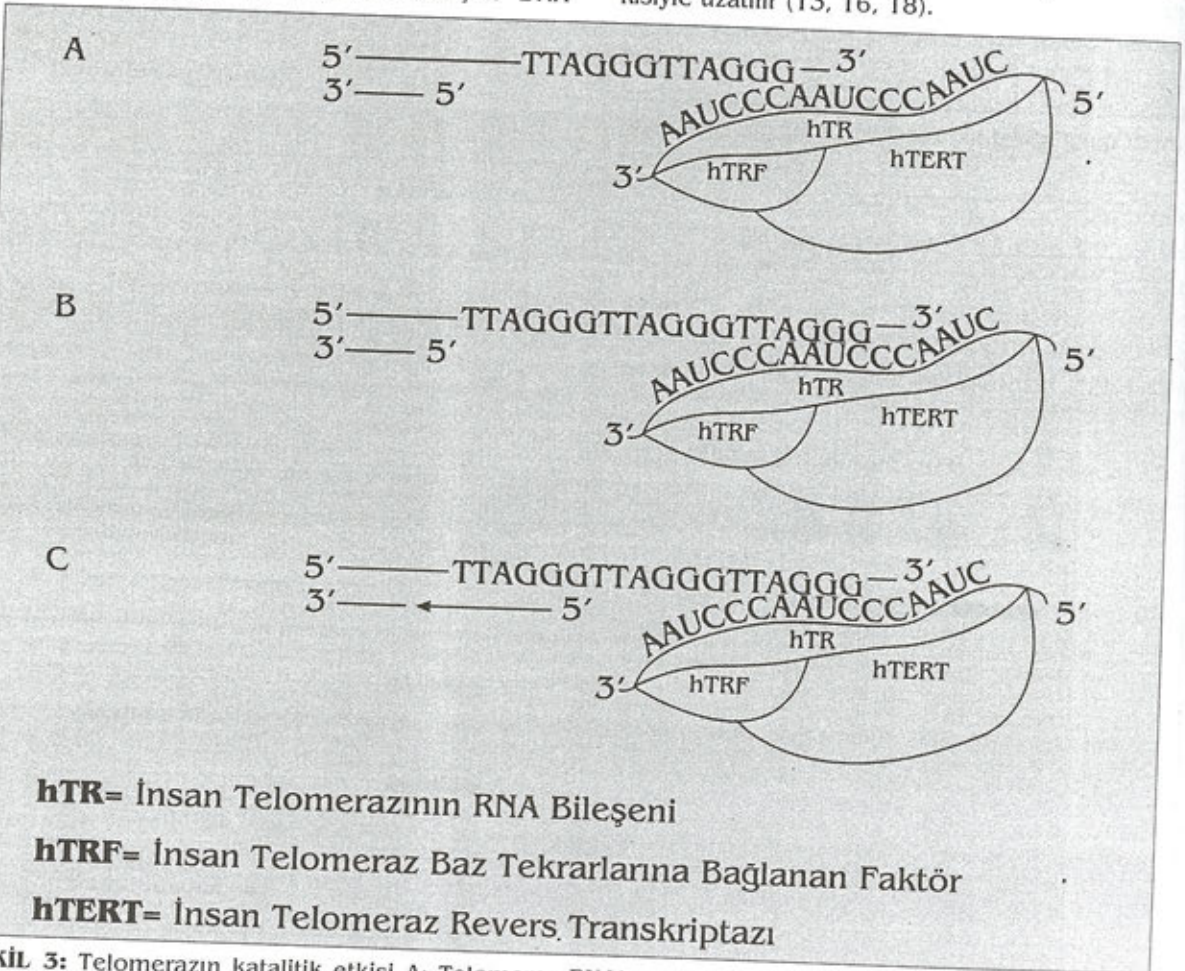


ŞEKİL 2: Telomer DNA'sının kopyalanması ve telomerazın rolü.

lökositlerde 5-12 kb uzunluğundadırlar. Erişkin insanda gamet hücreleri dışındaki somatik hücrelerde yaşlandıkça, kültürde üretilen hücrelerde ise hücre bölündükçe telomer boyu kısalmaktadır. Telomerin 3' ucundaki tekrarlanan dizilerin 12-20 bazlık ucu tek zincirli DNA çıkıntısı şeklindedir. Bu bölüm telomerazın tutunduğu yerdir (14-17).

Bölünmeye hazırlanan hücrelerde DNA'nın kopyalanması (replikasyon) çift sarmalın açıldığı bölgelerde DNA polimerazca 5'→3' yönünde yapılan sentezle gerçekleşir. Enzim 3'→5' yönünde çalışmadığı ve yavru zincirler de zıt yönlü (anti paralel) olacakları için zincirin birinde sentez sürekli, diğerinde değildir (Şekil 2). Sürekli olmayan tarafta sentez 8-12 bazlık RNA primerlerinin bağlanması ile başlatılır. Oluşan DNA

parçaları (Okazaki fragmanları), RNA primerlerinin ayrılmasıyla oluşan boşlukların DNA polimeraz tarafından örülmesiyle kapatılır. Ancak, telomerin kopyalanmasında bir sorun vardır. İlk tutunan primerin ayrılmasıyla oluşan boşluk telomerin 3' ucunun gerisinde yeni primerin tutunabileceği bir baz dizisi olmadığı için doldurulamaz ve yeni zincir kısa kalır. Böylece her bölünme telomerin giderek kılmasına neden olur (15,16). Uç replikasyonu problemi olarak bilinen bu durum telomerazın etkisiyle çözülmektedir. Telomeraz, kendi RNA'sını kalıp olarak kullanarak telomerin 3' ucunu primerler yardımıyla uzatır. Şekil 2 ve 3' deki gibi yeni sentezlenen bölüm karşı zincire kalıp olacağından bu zincir de DNA polimeraz etkisiyle uzatılır (13, 16, 18).



ŞEKİL 3: Telomerazın katalitik etkisi A: Telomeraz RNA'sının (hTR) tekrarlanan dizilerle eşleşmesi B: Telomeraz revers transkriptazının (hTERT) telomerin 3'ucunu uzatması C: Telomerazın kayması ve DNA polimerazın diğer zincirdeki boşluğu doldurması.

Hücrelerde telomeraz aktivitesinin düzenlenmesi ile ilgili bilgiler yetersizdir. Ancak, katalitik alt birimin ekspresyonunun düzenlenmesi, TRF 1 ve üçüncü kromozomda genleri bulunan bazı proteinlerin telomeraz aktivitesi üzerinde kontrol edici etkileri olduğu bilinmektedir (16, 19-21).

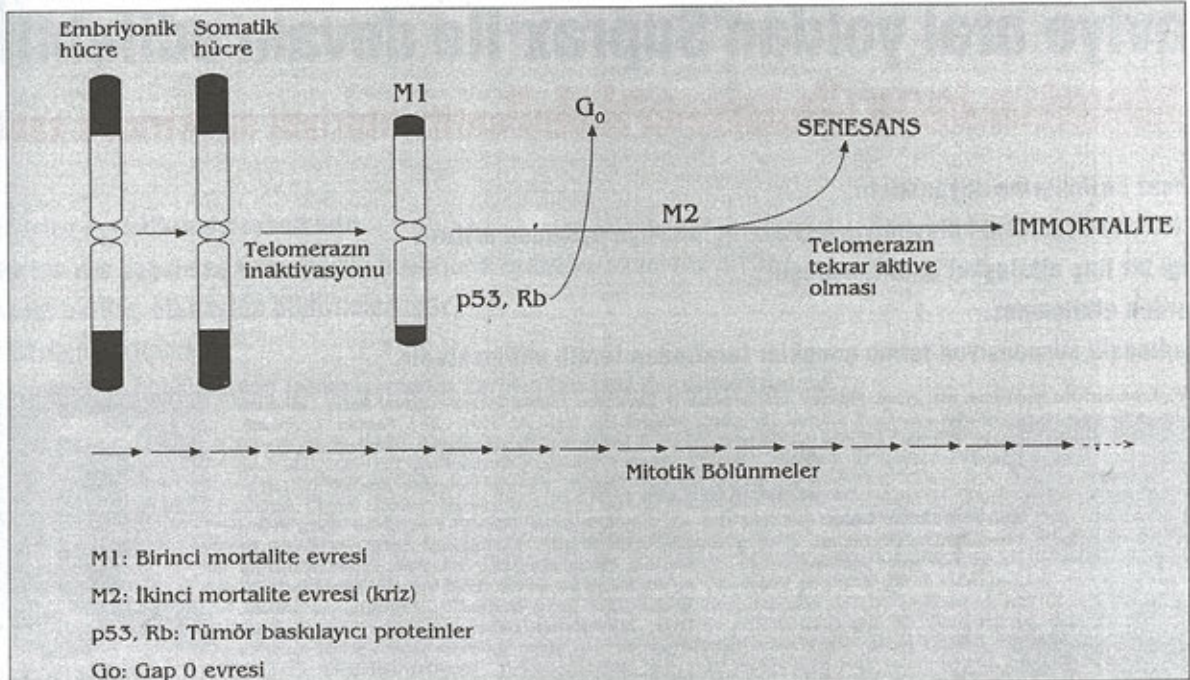
Telomeraz Aktivitesinin İncelenmesi

Telomeraz aktivitesinin çeşitli hücrelerde incelenmesi TRAP (telomerase repeat amplification procedure) yönteminin geliştirilmesiyle yaygınlaşmıştır. Bu yöntem için 100 hücrelik örnek yeterli olmakta ve aktivite yarı kantitatif biçimde saptanabilmektedir. Telomerazın ürünü olan TTAGGG dizisi, PCR (polymerized chain reaction) ile çoğaltılmakta ve oluşan altı baz ve katlarının oluşturduğu DNA merdiveni şeklindeki ürünler elektroforetik olarak saptanmaktadır. Bazı dokularda Taq polimeraz inhibitörlerinin varlığı ve vücut sıvılarındaki ölçümlerde TRAP yöntemi yanıltıcı sonuçlar verebilmektedir. Bu durumda telomeraz RNA'sının DNA'ya çevrilip PCR yöntemiyle çoğaltılması esasına dayanan RT-PCR (reverse transcriptase -PCR) yöntemi önerilmektedir (22-24). Telomerazı incelemek için diğer bir yön-

tem de in-situ hibridizasyondur. Özellikle dokuda tümör sınırını saptamakta yarar sağlayan bu yöntemde, hTR veya hTERT RNA'sına komplementer probalar kullanılmaktadır (25).

Telomeraz, Senesans ve İmmortalizasyon

Telomer boyunun hücrenin kaç kez bölündüğü ve bölünebileceği konusunda bilgi verebileceği (mitotik saat) kabul edilmektedir. Şekil 4'de açıklanan bu teoriye göre, somatik hücreler mitoz bölünmeler sonucunda telomerlerinin kısalmasıyla birinci mortalite evresine (M1) ulaşırlar. Hayflick sınırı olarak da bilinen bu evrede hücreler ölmez ama çoğalma potansiyelleri azalır. Senesansa (hücre yaşlanması) ulaşan bu hücreler p53 ve Rb (retinoblastoma proteini) gibi tümör baskılayıcı proteinlerin etkisiyle sessiz evreye (G₀) geçerler veya G₁ evresinde tutulurlar. Eğer hücreler SV40 (Simian virus) ile enfekte edilirse p53 ve Rb baskılanacağından hücreler ikinci bir evreye ulaşana kadar ömürlerini uzatabilirler. İkinci mortalite evresi veya kriz olarak adlandırılan bu evrede apoptoz veya başka bir yolla ölürler. Telomerazını yeniden aktifleştirip devreye



ŞEKİL 4: Hücre yaşlanması (senesans) ve ölümsüzleşmesinde (immortalizasyon) telomerazın önemi.

Suprax®

sefiksim

GÜN
TEK
DOZ

3. Kuşak Oral Sefalosporin

Kuşak parenteral bir sefalosporin ile başlanan tedaviye oral yoldan **Suprax®** ile devam edilebilir...

sefiksim, sefotaksim ve seftriaksona benzer antibakteriyel spektruma sahiptir.

beta-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

yanlış bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

diğer ilaçlerden etkilenmez.

3 yaş ve üzerindeki çocukların tedavisinde kullanılan oral süspansiyon formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

1) F. Vogel and the Multicenter trial group. "Efficacy and Tolerance of Cefotaxime followed by oral Cefixime versus Cefotaxime patients with lower respiratory tract infections", Current Therapeutic Research, 55, (suppl A), 1994. 2) J. Ramirez, L. Spinab, and K. Raff, "Switch Therapy with oral Cefixime after administration of intravenous broad-spectrum cephalosporins for the treatment of community-acquired pneumonia", Prog. 18 th Congr. Chemother. (Recent Advances Chemother) 42, 1993. 3) D. E. Low, "Evaluation of the in vitro activity of Cefixime for the use in Switch Therapy", Current Therapeutic Research; 55 (suppl. s. J., 1991, 10.: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** **Suprax®** pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg sefiksim 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir ilaçtır. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda 10 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında ilaç etkileşimi bildirilmemiştir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı duyarlı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle yaşlı hastalarda başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. **Zararlı olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır.** **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksim 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.



Pharmaceutical Co., Ltd.

geliştirilmiştir.

ve üretim yeri

İstanbul

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

Suprax®

GÜNDE
TEK
DOZ

β-laktamaz üreten mikroorganizmalar
tedavide başarısızlığa yol açabilir¹

Direnç Bariyerini Suprax® ile Aşın...

β-laktamaz direnci artmaktadır²

β-laktamaz enzimlerine dayanıklıdır.

Günde tek doz uygulama kolaylığıyla hastaların tedaviye uyumunu artırır.

Herhangi bir ilaç etkileşimi bildirilmemiştir.

Besinlerden etkilenmez.

Çilek tadındaki süspanسیون formu çocuklar tarafından tercih edilmektedir.³

YAK: 1) Bluestone C., "Review of cefixime in the treatment of otitis media in infants and children", *Pediatr. Infect. Dis. Journal*, 1993, 12 (1), 75-82. 2) Sunderland R., "Cefixime vs. Co-Amoxiclav in the treatment of pediatric upper respiratory tract infections and otitis media" *Curr. Therapy Res.*, 1994, 55 (Suppl.A) 22-30. 3) Ruff M.E., "Antimicrobial drug suspensions: a blind comparison of fourteen common pediatric drugs", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, 10.: 30-33. **KISA ÜRÜN BİLGİSİ:** Suprax® pediyatrik oral süspanسیون ve tablet. Bileşimi: 5 mL'lik bir ölçekte 100mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Yetişkinler ve 12 yaşından büyük çocuklarda, günde 400 mg tek doz ya da iki eşit dozda uygulanabilir. Çocuklarda günde 8 mg/kg toplam doz, bir veya iki defada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bugüne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşime bildirilmemiştir. Benedict ya da diğer çilek tatlıları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere karşı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/Önlemler:** Özellikle penisilin başta olmak üzere başka ilaçlara duyarlılığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Zorunlu olmadıkça gebelerde kullanılmamalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda gereken doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 mL'sinde (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 mL'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan
Türkiye'de temsilcisi:

İlaç sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı



sokan hücreler M2'den de kaçıp ölümsüzleşirler (19, 26-29). Burada, etkisiz olan telomeraz yeniden uyarılmaktadır oysa antijen-mitojen uyarımıyla lenfositlerde gözlenen telomeraz aktivitesi bazal düzeydeki enzimin indüklenmesiyle gelişmektedir ve bir ölümsüzlük söz konusu değildir (30-33).

Telomeraz ve Kanser

Çok çeşitli tümör dokusunda ve tümör hücre hatlarında telomeraz aktivitesi incelenmiştir. Retinoblastoma, liposarkom ve fibröz histiyositom gibi bazı yumuşak doku tümörleriyle küçük hücreli olmayan akciğer tümörlerinde belirli bir telomeraz aktivitesi saptanamazken incelenen diğer tüm kanser hücrelerinde %90 oranında telomeraz aktivitesi belirlenmiştir (35-37).

Gamet hücreleri dışında kalan somatik hücrelerde telomeraz aktivitesi bulunmaz. Çoğalma potansiyeli olan hücrelerde (saç folikülü, dermis, proliferatif evredeki endometriyal hücreler, hematopoietik kök hücreler ve lenfosit) düşük düzeyde aktive bulunmaktadır. Prekanseroz dokular ve iyi huylu tümörlerdeki telomeraz aktivitesi kötü huylu tümörlere göre oldukça azdır. Bu veriler telomerazın kanser tanısında kullanılmasını desteklemektedir (38-42).

Nöroblastom, malin melanom, kolorektal, servikal, nazofarenjyal kanserler ve mesane kanserlerindeki telomeraz aktivitesi evreye paralel olarak artış göstermektedir (37,43-46). Malin ipteki beyin tümörleri ve meme kanserinde de telomeraz aktivitesi prognostik korelasyon göstermektedir (39, 42, 47, 48).

Kanser tedavisinde telomerazı hedef olarak eçme düşüncesi, kemoterapi gibi tüm bölünen hücreler değil öncelikli olarak telomeraz düzeyi yüksek hücreler etkileneceğinden çekici görünmektedir. Telomeraz, RNA'sına komplementer ansens oligonükleotitler, baz analogları ve üçüncü omozom mikroenjeksiyonuyla baskılanabilmektedir. Ancak, telomerin korunmasında telomeraz alternatif mekanizmaların olabilmesi, hücrelerde telomeraz aktivitesindeki endojen farklılıklar bu konudaki çalışmalarda güçlük oluşturabilmektedir (5, 49-52). Ayrıca, telomerlerin kritik düzeyde

kısalması belirli bir süre gerektirmektedir. Sonuç olarak, anti-telomeraz tedavisinin uygulanabilmesi için daha çok araştırmalar yapılması gerekmektedir. Ancak son yıllardaki çalışmaların yoğunluğu bize sonucun çok uzaklarda olmadığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Lorel MC, Reddel RR. Telomere maintenance mechanisms and cellular immortalization. *Curr Opin Genet Dev* 1999, 9:97-103.
2. Nakamura TM, Cech TR. Reversing time: origin of telomerase. *Cell* 1998, 92:587-90.
3. Schnapp G, Rodi HP, Rettig WJ. One-step affinity purification protocol for human telomerase. *Nucleic Acid Res* 1998, 13:3311-13.
4. Nakamura TM, Morrin GB, Chapman KB, et al. Telomerase catalytic subunits from fission yeast and human. *Science* 1997, 277:955-59.
5. Nugent CI, Lundblad V. The telomerase reverse transcriptase components and regulation. *Genet Dev* 1998, 12:1073-85.
6. Muniyappa K, Kironmai M. Telomere structure replication and length maintenance. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1998, 33(4):297-336.
7. Feng J, Funk WD, Wang SS. The RNA component of human telomerase. *Science* 1995, 269:1236-41.
8. Zalkian VA. Life and cancer without telomerase 1997, 91:1-3.
9. Smith S, De Lange T. TRF1 a mammalian telomeric protein. *Trend Genet* 1997, 13(1):21-4.
10. Chong L, van Steensel B, Broccoli D. A mammalian telomeric protein. *Science* 1995, 270:1663-66.
11. Parkinson EK. Do telomerase antagonists represent a novel anti-cancer strategy. *Br J Cancer* 1996, 73:1-4.
12. Van Steensel B, Smogorzewska A, de Lange T. TRF2 protects human telomerase from end to end fusions. *Cell* 1998, 92:401-13.
13. Bryan TM, Cech T. Telomerase and the maintenance of chromosome ends. *Curr Opin Cell Biol* 1999, 11:318-24.
14. Wellinger RJ, Sen D. The DNA structures at

- the ends of eukaryotic chromosomes. *Eur J Cancer* 1997, 33(5):735-49.
15. Zakian V. Telomeres: beginning to understand the end. *Science* 1995, 270:1601-6.
 16. Hawley RS. Unresolvable endings defective telomeres and failed separation. *Science* 1997, 275:1441-43.
 17. Allsopp R, Chang E, Kashefi-Azzam M, et al. Telomere shortening is associated with cell division in vitro and in vivo. *Exp Cell Res* 1995, 220:194-200.
 18. Igarashi H, Sakaguchi N. Telomerase activity is induced in peripheral B lymphocytes by the stimulation to antigen receptor. *Blood* 1997, 89(4):1299-1307.
 19. Oshimura M, Barrett JC. Multiple pathways to senescence role of telomerase repressors. *Eur J Cancer* 1997, 33(5):710-15.
 20. Ulaner G, Hu JF, Vu TH. Telomerase activity in human development is regulated by human telomerase reverse transcriptase hTERT transcripts. *Cancer Res* 1998, 58:4168-72.
 21. Meyerson M, Counter CM, Eaton EN, et al. hEST2 the putative human telomerase catalytic subunit gene is up-regulated in tumor cells during immortalization. *Cell* 1997, 90:785-95.
 22. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994, 266:2011-15.
 23. Krupp G, Kuhne K, Tamm S. Molecular basis of artifacts in the detection of telomerase activity and a modified primer for a more robust TRAP assay. *Nucleic acid Res* 1997, 25(4): 919-21.
 24. Muller M, Krause H, Rudiger H, et al. Comparison of human telomerase RNA and telomerase activity in urine for diagnosis of bladder cancer. *Clin Cancer Res* 1998, 4: 1949-54.
 25. Soder A, Hoare SF, Muir S. Amplification increased dosage and in situ expression of telomerase RNA gene in human cancer. *Oncogene* 1997, 14:1013-21.
 26. Bodnar AG, Oulette M, Frolkis M, et al. Extension of life span by introduction of telomerase. *Science* 1998, 279:349-52.
 27. Johnson FB, Marciniak A, Guarente L. Telomeres the nucleolus and aging. *Curr Opin Cell Biol* 1998, 10:332-38.
 28. Slijepcevic P. Telomere length regulation a view from the individual chromosome perspective. *Exp Cell Res* 1998, 244:268-74.
 29. Tanaka H, Horikawa I, Kugoh H, et al. Telomerase independent senescence of human immortal cells induced by microcell mediated chromosome transfer. *Mol Carcinog* 1999, 25:249-55.
 30. Hiyama K, Hirai Y, Kyoizumi S. Activation of telomerase in human lymphocytes and hematopoietic progenitor cells. *J Immunol* 1995, 155:3711-15.
 31. Weng NP, Lewine BL, June CH, et al. Regulation of telomerase RNA template expression in human T lymphocyte development and activation. *J Immunol* 1997, 158:3215-20.
 32. Hu BT, Lee SC, Marin E, et al. Telomerase is up regulated in human germinal center B cells in vivo and can be re-expressed in memory B cells activated in vitro. *J Immunol* 1997, 157:1068-71.
 33. Yui J, Chiu CP, Landsdorp PM. Telomerase activity in candidate stem cells from fetal liver and bone marrow. *Blood* 1998, 9:3255-62.
 34. Yan P, Coindre JM, Benhattar J, et al. Telomerase activity and human telomerase reverse-transcriptase mRNA expression in soft tissue tumors correlation with grade histology and proliferative activity. *Cancer Res* 1999, 59:3166-70.
 35. Soder AI, Going JJ, Kaye SB, et al. Tumour specific regulation of telomerase gene expression visualized by in situ hybridization. *Oncogene* 1998, 16:979-983.
 36. Shay JW, Bacchetti S. A survey of telomerase activity in human cancer. *Eur J Cancer* 1997, 5:787-91.
 37. Shay JW, Wright WE. Telomerase activity in human cancer. *Curr Opin Oncol* 1996, 8:66-71.
 38. Park TW, Riethdorf S, Riethdorf L, et al.

PEN-OS®

(benzatin fenoksümetil penisilin)

1000 Tablet
400 Süspansiyon
750 Süspansiyon

Bakteriyel Tonsillofarenjit
tedavisinde ve akut
romatizmal ateş
profilaksisinde
endikedir.



İsisi:
1 ve 750 Oral Süspansiyon, 1000 Tablet. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksümetil penisilin, her tablette 1.000.000 İÜ Benzatin fenoksümetil penisilin. **Farmakolojik**
arak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjenital veya
p kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **Kullanım şekli ve dozu:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 Ü/kg, çocuklarda ise 80.000-100.000 Ü/kg'dir. **Yan etkiler/advers**
syonlar daha seyrekdir ve genellikle parenteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyreder. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimleri:** Eş zamanlı olarak kullanılan
tromatizmal ve antipiretik ilaçlarla (özellikle indometazin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetitif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Penisiline
olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görülüyorsa ilacın alınması son verilmelidir. Stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde bakteri
ri gerekli olabilir. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksümetil içeren 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tabletlük

iemie

ibi ve üretim yeri
İbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluğumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 30710 Levent, İstanbul

İlEczacıbaşı

- Differential telomerase activity expression of the telomerase catalytic subunit and telomerase RNA in ovarian tumors. *Int J Cancer* 1999, 84:426-31.
39. Nakatani K, Yoshimi N, Mori H. The significant role of telomerase activity in human brain tumors. *Cancer* 1997, 80:471-6.
 40. Dhaenne K, Vancoillie G, Lambert J, et al. Absence of telomerase activity and telomerase catalytic subunit mRNA in melanocyte cultures. *Br J Cancer* 2000, 82 (5):1051-57.
 41. Mutirangura A, Sriuranpong V, Termrungaunglert W, et al. Telomerase activity and human papillomavirus in malignant premalignant and benign cervical lesions. *Br J Cancer* 1998, 78(7):933-39.
 42. Sano T, Asai A, Mishima K, et al. Telomerase activity in 144 brain tumours. *Br J Cancer* 1998, 77(10):1633-37.
 43. Maitra A, Yashima K, Rathi A, et al. The RNA component of telomerase as a marker of biologic potential and clinical outcome in childhood neuroblastic tumours. *Cancer* 1999, 85:741-9.
 44. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, et al. Rapid detection of mycn gene amplification and telomerase expression in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 1999, 5:601-9.
 45. Shoji Y, Yoshinaga K, Inoue A, et al. Quantification of telomerase activity in sporadic colorectal carcinoma. *Cancer* 2000, 88:1304-9.
 46. Dome JS, Look AT. Three molecular determinants of malign conversion and their potential as therapeutic targets. *Curr Opin Oncol* 1999, 11:58-67.
 47. Cheng RYS, Yuen PW, Nicholls JM et al. Telomerase activation in nasopharyngeal carcinomas. *Br J Cancer* 1998, 77(3):456-60.
 48. Hoos A, Hepp HH, Kaul S, et al. Telomerase activity correlates with tumor aggressiveness and reflects therapy effect in breast cancer. *Int J Cancer* 1998, 79:8-12.
 49. Pahn KB, Pai B, Kukhanova M, et al. Telomerase from human leukemia cells properties and its interaction with deoxynucleoside analogues. *Cancer Res* 1998, 58:1909-13.
 50. Horikawa I, Oshimura M, Barrett C. Repression of the telomerase catalytic subunit by a gene on human chromosome 3 that induces cellular senescence. *Mol Carcinog* 1998, 22:65-72.
 51. Bisoffi M, Chakerian AE, Fore ML, et al. Inhibition of human telomerase by a retrovirus expressing telomeric antisense RNA. *Eur J Cancer*, 34(8):1242-49.
 52. Tao M, Miyano-Kurasaki N, Takai K. Specific inhibition of human telomerase activity by transfection reagent FuGENE6-antisense phosphorothioate oligonucleotide complex in HeLa cells. *FEBS Lett* 1999, 454:312-6.

NASIL TEDAVİ EDELİM

Hipertansiyon tedavisinde yenilikler

Dr. Çetin Turgan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

Hipertansiyonun etkin bir tedavi ile kontrol altına alınmasının kardiyovasküler, serebrovasküler ve renal komplikasyonları önemli ölçüde önlediği ve bu hastalıklar ile ilgili morbidite ve mortaliteyi azalttığı uzun süreli, geniş kapsamlı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), 1980 yılı sonrasında daha etkin bir antihipertansif tedavi uygulaması ile inmelelerde %59, koroner kalp hastalığında %53 azalma olduğu bildirilmiştir (1).

ABD'de "Joint National Committee" (JNC)'nin 1997 yılında yayınladığı VI. raporu(2) ile Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Hipertansiyon Derneği (ISH)'nin hazırladığı WHO/ISH-1999 Hipertansiyon Tedavi Kılavuzu(3), hipertansiyon tedavisi ile ilgili hekimleri yönlendirmede yol gösterici olmaktadır. Her iki raporda da antihipertansif tedaviye başlanılmasında ve ilaç seçiminde; 1-Kan basıncı yüksekliği ve derecesini, 2-Kardiyovasküler risk faktörlerini, 3-Hedef organ hasarı ve eşlik eden klinik durumları göz önüne alan tedavi stratejileri önerilmektedir. Kan basıncı yüksekliğinin sınıflandırılması, major kardiyovas-

küler risk faktörleri, hedef organ hasarı, hipertansiyon ile ilgili klinik durumlar ve risk gruplarına göre tedavi planları Tablo-1,2,3,4,5'te gösterilmiştir.

I-YAŞAM ŞEKLİ DEĞİŞİKLİĞİ

Az tuzlu diyet:

Deneysel, epidemiyolojik ve klinik çalışmalar diyetteki tuz miktarı ile kan basıncı yüksekliği arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Siyah ırktan olanlar, yaşlı hastalar, kronik hipertansifler ve diyabetik hastalar tuz kısıtlanmasına daha iyi yanıt vermektedir. Hipertansiyon tedavisinde, orta derecede tuz kısıtlaması (100 mmol NaCl; 6 gr NaCl veya 2.4 gr Na+) genellikle yeterlidir (4).

Zayıflatıcı Diyet:

Vücut kitle indeksi ile hipertansiyon arasında sıkı bir korelasyon vardır. Fazla yağın özellikle karının üst kesimlerinde birikmesi (abdominal obesite) ile hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin dirençli, diyabet ve koroner arter hastalığı arasında sıkı bir ilişki mevcuttur. Kilo kaybı, kan basıncında

Tablo 1: Kan Basıncının Sınıflandırılması (WHO/ISH-1999)

	Sistolik (mmHg)	Diastolik (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
Yüksek,normal	130-139	85-89
Grade-I (hafif)	140-159	90-99
Subgrup (borderline)	140-149	90-94
Grade-II (orta)	160-179	100-109
Grade-III (şiddetli)	≥180	≥110
İzole sistolik HT	≥140	<90
Subgrup (borderline)	140-149	<90

Tablo-2: Major Risk Faktörleri

- Sigara kullanımı
- Dislipidemi
- Diabetes mellitus
- Yaş (>60 yaş)
- Seks (erkek veya postmenapozal kadın)
- Kardiyovasküler hastalık öyküsü (erkeklerde < 55 yaş, kadınlarda < 65 yaş)

Tablo-3: Hedef Organ Hasarı

- Sol ventrikül hipertrofisi
- Proteinüri veya plazma kreatinin seviyesinin hafif yükselmesi (1.2-2.0 mg/dl)
- Aterosklerotik plaklar (karotid, iliak, femoral arterler ve aorta)
- Renal arterlerde daralma

düşme yanında antihipertansif ilaç etkinliğini de artırır (5).

Düzenli Fizik Egzersiz

Normotansif sedanter hayat yaşayan kişilerde hipertansiyon gelişme riskinin düzenli fizik egzersiz yapanlara göre %20-50 daha fazla olduğu bildirilmektedir. Hızlı yürüyüş, düşük tempolu koşu, yüzme, bisiklete binme gibi egzersizlerin kan basıncını düşürücü etkisi vardır. Haftanın 3-4 gününde, 30-45 dakikalık bir hızlı yürüyüş genellikle yeterlidir. Yorucu egzersizlere başlamadan önce hastaların kardiyak durumları incelenmelidir. Fizik egzersiz yapanlarda kan basıncında düşme yanında kardiyovasküler hastalık riskinde ve toplam mortalite oranlarında azalma sağladığı bildirilmiştir (6).

Bol Potasyumlu Diyet

Diyetle bol miktarda potasyum alınmasının kan basıncını düşürücü etkisi vardır. Hastalara günde 90 mmol üzerinde potasyum içerecek şekilde sebze ve meyveden zengin bir diyet önerilmelidir.

Ayrıca hastalara kalsiyum ve magnezyum içeriği yüksek bir diyetin tedaviye eklenmesi yararlı olacaktır.

Alkol Tüketiminin Kısıtlanması:

Akut veya kronik olarak aşırı miktarda alkol alınması kan basıncının yükselmesine neden olur. Aşırı alkol tüketimi antihipertansif tedaviye direnç oluşturur ve inme riskini artırır. Günde 30 ml'den az (kadınlar için <15 ml) etanol içecek miktarda alkolün kan basıncı üzerine olumsuz etkisi yoktur (5).

Diğer Faktörler:

Emosyonel stres kan basıncını yükseltir. Bu durumlarda hastanın stresini azaltacak yaklaşımlara gereksinim olabilir.

İçilen her sigaranın kan basıncını bir miktar yükseltici etkisi vardır. Bunun yanında sigara, önemli bir bağımsız kardiyovasküler risk faktörüdür. Hastalar sigara içiminden vazgeçmeleri için ikna edilmelidirler.

Hastaların diyetinde doymuş yağlar ve kolesterol kısıtlanmalı, doymamış/doymuş yağ oranı artırılmalıdır (7).

Tablo-4: Hipertansiyona Eşlik Eden Klinik Durumlar

1. Serebrovasküler Hastalık

- İskemik inme
- Serebral kanama
- Geçici iskemik atak

2. Kalp Hastalığı

- Myokard infarktüsü
- Angina pectoris
- Koroner revaskülarizasyon
- Konjestif kalp yetmezliği

3. Böbrek Hastalığı

- Diabetik nefropati
- Böbrek yetmezliği ($P_{cre} > 2.0$ mg/dl)

4. Vasküler Hastalık

- Dissekan anevrizma
- Semptomatik arteriyel hastalık

5. İlerlemiş Hipertansif Retinopati

- Kanama veya eksuda
- Papil ödemi

Tablo-5: Risk Gruplarına Göre Tedavi

KAN BASINCI SINIFI	Risk Grubu-A (RF ve HOH yok)	Risk Grubu-B (RF (+); DM, HOH, EKD yok)	Risk Grubu-C RF +/-; DM, HOH, EKD bir veya birkaçı var)
Yüksek-normal	Yaşam şekli değişikliği	Yaşam şekli değişikliği	İlaç tedavisi
Grade-I (hafif)	Yaşam şekli değişikliği (12 aya kadar)	Yaşam şekli değişikliği (6 aya kadar)	İlaç tedavisi
Grade-II-III (orta şiddetli)	İlaç tedavisi	İlaç tedavisi	İlaç tedavisi

RF: Risk faktörü, DM: Diabetes Mellitus, HOH: Hedef organ hasarı.
EKD: Eşlik eden klinik durum.

II-İLAÇ TEDAVİSİ

Orta veya şiddetli hipertansiyonu ve/veya birden fazla risk faktörü, diyabeti, hedef organ hasarı veya eşlik eden klinik hastalığı bulunan hastalarda yaşam şekli değişikliği ile birlikte ilaç tedavisine hemen başlanmalıdır (Tablo-5). Yaşam şekli değişikliklerine rağmen kan basıncı kontrol altına alınamayan hafif hipertansiyonlu hastalarda da ilaç tedavisine başlanmalıdır.

İlaç Tedavi Prensipleri

İlaç tedavisine düşük dozlarda başlanmalı ve uzun etkili günde tek doz kullanılabilen ilaçlar tercih edilmelidir. Hastanın yaşına, ilaç gereksinimine ve elde edilen yanıtı göre doz ayarlanmalıdır. Bir ilacı yüksek dozlarda kullanmak yerine kombine ilaç tedavisi tercih edilmelidir(2,3). Böylece düşük dozda, birbirinin etkisini arttırıcı (additive) ilaç kombinasyonları ile maksimal bir antihipertansif yanıt elde edilirken yan etkilerin de minimalde kalması sağlanacaktır.

Başlangıç ilaç seçiminden sonra hedef kan basıncına ulaşılmamışsa burada iki durum söz konusu olabilir. Birincisi, ilaca yanıt yoktur veya tolere edilemeyen yan etkiler mevcuttur. Bu durumda ilaç kesilir ve farklı sınıftan bir antihipertansif ilaca başlanır. İkinci durum, ilaca yeterli olmayan bir yanıt vardır fakat hasta ilacı iyi tolere etmektedir. Bu durumda farklı sınıftan ikinci bir ilaç

tedaviye eklenir. Bu değişikliklere rağmen hedef kan basıncına ulaşılmamışsa farklı sınıftan ilaç ilavesine devam edilir ve hasta hipertansiyon ile ilgili bir merkeze refere edilir.

Hedef Kan Basıncı

Antihipertansif tedavide hedef kan basıncı genelde 140/90 mmHg'nın altındaki değerlerdir. Genç ve orta yaşlı hastalarda kan basıncının optimal veya normal düzeylerde, yaşlı hastalarda yüksek-normal böbrek hastaları ve diyabetik hastalarda 130/85 mmHg'nın altındaki değerlerde tutulması hedeflenmelidir (Tablo-1) (2,3). Diyabetik veya diyabetik olmayan proteinürik (günde > 1 g)

Tablo-6: Zorunlu İndikasyonlar

Diabetes Mellitus (özellikle tip-1), proteinüri

- ACE inhibitörleri

Kalp Yetmezliği

- ACE inhibitörleri
- Diüretikler

İzole Sistolik Hipertansiyon (yaşlılarda)

- Diüretikler
- Uzun etkili DHP sınıfı Ca++-antagonistleri

Myokard İnfarktüsü

- Beta blokerler (non-ISA)
- ACE inhibitörleri (sistolik disfonksiyon varsa)

Tablo-7: Spesifik İndikasyonlar

<u>Eşlik Eden Klinik Durum</u>	<u>İlaç Seçenekleri</u>
Angina	Beta blokerler Kalsiyum antagonistleri
Atrial taşikardi/fibrilasyon	Beta blokerler Kalsiyum antagonistleri (non-DHP grubu)
Siklosporine bağlı HT	Kalsiyum antagonistleri
Diabetes Mellitus (tip-1,2), proteinüri	ACE-inhibitörleri Kalsiyum antagonistleri
Dislipidemi	Alfa blokerler ACE-inhibitörleri Kalsiyum antagonistleri
Esansiyel Tremor	Beta bloker (kardiyoselektif olmayan)
Hipertiroidizm	Beta blokerler
Migren	Beta blokerler (kardiyoselektif olmayan) Kalsiyum antagonistleri (non-DHP)
Myokard Infarktüsü	Kalsiyum antagonistleri (non-DHP)
Osteoporoz	Tiyazid diüretikler
Preoperatif HT	Beta blokerler (kardiyoselektif)
Benign Prostat Hipertrofisi	Alfa blokerler
Periferik Damar Hastalığı	Kalsiyum antagonistleri
Gebelik	Alfa metil dopa Hidralazin
Seksüel Disfonksiyon	Kalsiyum antagonistleri ACE-inhibitörleri Alfa bloker
Demans	Kalsiyum antagonistleri

Tablo-8: Antihipertansif ilaçlarda Kontrindikasyonlar

KOAH	Beta blokerler
Depresyon	Beta blokerler Santral alfa-2 agonistler
Diabetes Mellitus (tip-1,2)	Beta blokerler Yüksek doz diüretikler
Gut	Diüretikler
Kalp Bloğu (2 ve 3. derece)	Beta blokerler Kalsiyum antagonistleri (non-DHP)
Kalp Yetmezliği	Beta blokerler (Carvedilol hariç) Kalsiyum antagonistleri (non-DHP ve kısa etkili DHP)
Karaciğer Hastalığı	Metil dopa Labetolol
Periferik Damar Hastalığı	Beta blokerler
Gebelik	ACE-inhibitörleri All reseptör antagonistleri
Böbrek Yetmezliği	Potasyum tutan diüretikler
Renovasküler HT	ACE-inhibitörleri All-reseptör antagonistleri

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

hastalarda ise hedef kan basıncı 125/75 mmHg'dir (2,3).

III-BAŞLANGIÇ İLAÇ SEÇENEKLERİ

JNC-VI (1997) ve WHO/ISH-1999 raporlarına göre; komplike olmayan hipertansiyonda eğer başka bir ilaç için indikasyon yoksa veya bu ilaçların kullanılması için sakıncalı bir durum bulunmuyorsa diüretik ve beta blokerler ilk ilaç olarak seçilmelidir. Çok sayıda, uzun süreli ve randomize kontrollü çalışmalarda bu ajanların hipertansiyon ile ilgili morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (2,3).

Hastaların özel durumuna, risk faktörlerine ve eşlik eden klinik sorunlarına göre ilaç seçiminde zorunlu indikasyonlar (Tablo-6) ve spesifik indikasyonlar (Tablo-7) önerilmektedir. JNC-VI ve WHO/ISH-1999 raporlarında önerilen ilaç seçenekleri; ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri, alfa blokerler, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve diüretiklerdir (2,3).

Diüretikler

Diüretikler, akut dönemde damar içi volümü azaltarak kan basıncını düşürür. Kronik kullanımda ise hücre içi Na⁺ ve Ca⁺⁺ konsantrasyonlarını azaltarak periferik damar direncini düşürür ve antihipertansif etkinliğini sürdürür.

Yan etkileri; hipovolemi, hiperürisemi, glukoz intoleransı, hiperkolesterolemi, HDL kolesterolde düşme, hipertrigliseridemi, impotans, hiponatremi, hipokalemi, hipomagnezemi, istenmeyen yan etkiler genellikle yüksek doz kullanımlarda görülür. Antihipertansif tedavide diüretik kullanılmamasında günümüzdeki yaklaşım düşük dozların kullanılmasıdır. Ayrıca düşük dozda diüretiklerin uygun ilaçlarla kombinasyonu (Tablo-9) antihipertansif etkinliği artırır. İndapamidin tiazidlerden farklı olarak kan lipidleri üzerine önemli bir yan etkisi yoktur. Diüretikler özellikle sistolik hipertansiyonlu yaşlı hastaların ve siyah ırktan olan hastaların tedavisinde tercih edilmelidir (8).

Tablo-9: Antihipertansif Kombinasyonlar

Diüretik + Beta Bloker
ACE-inhibitörü + Diüretik
Kalsiyum Antagonisti + ACE-inhibitörü
Kalsiyum Antagonisti (DHP) + Beta Bloker
Alfa Bloker + Beta Bloker
Alfa Bloker + Diüretik
ACE-inhibitörü + Alfa Bloker

Beta Blokerler

Böbreklerden renin salınımında inhibisyon ve beyinden sempatik akımda azalma yaparak kan basıncını düşürürler.

Yan etkileri; bradikardi, halsizlik, uykusuzluk, hipertrigliseridemi, kabus görme, HDL kolesterolde düşme, impotans, bronkospazmdir. Beta blokerler; astım, kalp yetmezliği, kalp bloğu ve periferik damar hastalığı bulunan hastalarda kontraindikedir. Spastik ya da varyant anginayı ağırlaştırabilirler. İntrinsik semptomimetik aktivitesi (ISA) olan beta blokerlerin kan lipidleri üzerine olumsuz etkileri yoktur.

Kalsiyum Antagonistleri:

Kalsiyumun hücre içine girmesini bloke ederek damar düz kaslarında gevşeme ile periferik damar direncini düşürürler.

Yan etkileri; baş ağrısı, ayak bileği ödemi, konstipasyon (verapamil), taşikardi, yüzde sıcaklık hissidir. Dihidropiridin grubu olmayan kalsiyum antagonistleri (verapamil ve diltiazem), kalp yetmezliği ve bloklarında kullanılmamalıdır.

Kalsiyum antagonistleri, kan basıncını düşürmede etkin ve iyi tolere edilen ilaçlardır. Sistolik hipertansiyonlu yaşlı hastalarda inme gelişimini önlemedeki yararı gösterilmiştir. Uzun etkili kalsiyum antagonistleri (felodipin, amlodipin) tercih edilmeli, kısa etkili olanları kullanılmamalıdır.

Anjiotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörleri:

Anjiotensin oluşumunu bloke ederler. ACE in-

hibisyonu sonucu kan bradikinin düzey artışı ve aldosteron düzeylerindeki düşme kan basıncının düşmesine katkıda bulunur.

Yan etkileri; öksürük, bronkospazm, anjiödem (nadir), tat alma bozukluğu, hiperkalemi. Öksürük, sık görülen bir yan etkidir ve artmış bradikinin düzeyi ile ilişkilidir. Teratojenik etkileri nedeniyle gebelerde kontraindikedir.

ACE inhibitörleri, efferent arteriolar dilatasyon yaparak glomerül içi basıncı düşürür. Bu durum, perfüzyon artışı ve hiperfiltrasyonun geliştiği diyabetik hastalar için yararlı bir etkiye dönüşür. Ancak bilateral renal arter darlığı veya soliter böbrek renal arter darlığı olan hastalarda böbrek yetmezliğine neden olabilir. Yaşlı aterosklerotik hastalarda ACE inhibitörleri başlandıktan sonra böbrek fonksiyonları yakından kontrol edilmelidir. ACE inhibitörleri, kan basıncını düşürmekte etkin ve güvenilir ilaçlardır. Ayrıca kalp yetmezlikli hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttıkları, özellikle proteinürik insüline bağımlı diyabetik hastalarda böbrek hastalığının progresyonunu yavaşlattıkları gösterilmiştir.

Anjiotensin-II (AII) Antagonistleri:

AII antagonistleri, AT1 reseptörlerini selektif olarak bloke eder ve anjiotensinin etkisini önlerler. Yeni bir major antihipertansif gruptur. Çoğu özellikleri, renal ve hemodinamik etkileri ACE inhibitörlerinininkine benzer. Bu gruptan losartanın ürkozürik etkisi de vardır.

Yan etkileri çok azdır. ACE inhibitörlerinin en sık görülen yan etkisi öksürük, AII antagonisti kullananlarda plaseboya eşdeğer düzeydedir. AII antagonistleri, ACE inhibitörlerinin indike olduğu durumlarda kullanılabilirler.

Alfa Blokerler:

Alfa blokerler, periferik vasküler yataktaki I adrenerjik reseptörleri selektif olarak bloke eder. Böylece arteriol ve venüllerde dilatasyon sağlayarak periferik damar direnci düşürürler.

En önemli yan etkileri postural hipotansiyondur. Bu durum özellikle yaşlı hastalar için sorun yaratılabilir. İlk dozda kan basıncında ani bir düşme olabilir (ilk doz senkopu).

Alfa blokerlerin kan lipidlerini düşürme ve

glukoz intoleransında iyileşme gibi olumlu metabolik etkileri de vardır. Ayrıca, alfa blokerler benign prostat hipertrofisi olan hastaların semptomlarında önemli iyileşme sağlar.

Diğer ilaçlar:

Santral 2 reseptör agonistlerinden alfa metil dopa gebe hipertansif hastalarda en güvenilir antihipertansif ilaç olarak güncelliğini korumaktadır.

Direkt vazodilatör ilaçlar olan hidralazin ve minoksidil yan etkileri (baş ağrısı, taşikardi, su ve sodyum retansiyonu) nedeniyle tercih edilmemektedir. Hidralazin gebe hipertansif hastalarda kullanılabilen alternatif bir ilaçtır.

Yeni Antihipertansif ilaçlar:

İmidazolin reseptör agonistleri (rilmenidin, monoksidin), imidazolin reseptörlerini (I1) uyarak santral sempatik akımı baskırlar. Ayrıca böbreklerde bulunan I1 reseptörlerinin uyarılması ile su ve sodyum atılımını artırır. En önemli yan etkileri yorgunluk ve sersemlik hissidir. Metabolik olumsuz etkileri yoktur. Diğer sınıflardan ilaçlar ile kombine edilebilirler.

Nötral endopeptidaz inhibitörleri (NEP), özellikle atrial natriüretik peptidin yıkılımını önler. Böylece bu peptidin vazodilatör ve natriüretik etkisini artırarak kan basıncını düşürürler (9).

Vazopeptidaz inhibitörleri (omapatrilat), hem nötral endopeptidaz enzimini hem de ACE'yi inhibe eder. NEP ve ACE inhibisyonu ile AII oluşumu engellenir, kanda bradikinin ve diğer kinin peptid düzeylerinde artış görülür, natriüretik peptid yıkılımı azalır. Böylece natriürez, vazodilatasyon ve kan basıncında düşme sağlanır. Böyle bir etki mekanizmasının kan basıncını düşürmesinin yanı sıra, hedef organları koruyucu özelliği de vardır (9).

Dopamin agonistleri (fenoldopam), dopamin-1 (D1) reseptörlerini uyarak periferik vazodilatasyon oluşturur. Natriüretik etkileri vardır. Selektif dopamin reseptör agonistleri acil hipertansiyonun ve perioperatif hipertansiyonun parenteral tedavisinde iyi bir seçenektir (10).

Selektif aldosteron antagonistleri (eplerenone), plazma aldosteron düzeylerinin yüksek olduğu durumlarda etkindir. Ayrıca damar çevresi ve

myokardial interstisyel dokuda kollagen birikimini ve fibrozis gelişimini de baskırlar (11).

Potasyum kanal açıcılar (Nikorandil), ATP'ye duyarlı potasyum kanallarını aktive ederek vazodilatasyon oluşturur ve kan basıncını düşürürler (12).

İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar (thiazolidinedione'lar), yeni bir farmakolojik gruptur. Kan şekeri düşürmeleri yanı sıra kan basıncını düşürücü özellikleri vardır. Karaciğer toksisitesi (özellikle troglitazone) kullanımlarını sınırlayan en önemli yan etkidir (13).

Renin inhibitörleri (enalkiren, ramikiren) bir diğer aday antihipertansif gruptur. Anjiotensin oluşumunu inhibe ederek etki gösterirler (14).

Endotelin reseptör antagonistleri (bosentan), bilinen en güçlü endojen vazopressör molekül olan endotelinin etkilerini bloke ederek etkilerini gösterir. Kan basıncını düşürücü etkileri yanı sıra vasküler ve renal hasarı önlemede de yararlı olabilecekleri düşünülmektedir (15).

Vazopressin reseptör antagonistleri. V1A reseptör antagonisti ajanlar kan basıncını düşürür, V2 antagonistleri ajanların su diürezini artırıcı etkisi vardır. Kombine etkili antagonistler (V1A ve V2 etkili), hipervolemik ve hipertansif hastalarda yararlı olabilirler (16).

Tablo-10: Dirençli Hipertansiyon Nedenleri

- Tedaviye uyumsuzluk
- Uygun olmayan kombinasyon
- Obesitenin artması
- Aşırı alkol kullanımı
- Progressif renal hasar
- Panik atakları
- Belirlenememiş sekonder hipertansiyon nedeni
- İlaç etkileşimleri

NSAI-ilaçlar
Sempatomimetikler
Kokain
Adrenal steroidler
Oral kontraseptifler
Meyan kökü (licorice)
Cyclosporin-A, tacrolimus
Eritropoetin

NSAI: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar

Bu ajanlar dışında daha birçok deneysel aşamada hazırlanması süren bileşik (fosfodiesteraz inhibitörleri, nöropeptid Y antagonistleri, ouabain benzeri faktör antagonistleri) bulunmaktadır.

IV-DİRENÇLİ HİPERTANSİYON

Üçlü ilaç kombinasyon (bir tanesi diüretik) rejimine ve bu ilaçların maksimuma yakın dozlarda kullanımına rağmen kan basıncının 140/90 mmHg altına düşmemesi durumunda dirençli hipertansiyon söz konusudur. Sistolik hipertansiyonlu yaşlı hastalarda ise üçlü tedaviye rağmen sistolik kan basıncının 160 mmHg'nın altına düşmediği durumlarda dirençli hipertansiyondan bahsedilir. Dirençli hipertansiyon nedenleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

KAYNAKLAR:

- 1- Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26: 60-69.
- 2- The Sixth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997; 152: 2413-46.
- 3- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-83.
- 4- Cutler JA, Follman D, Alexander PS. Randomized controlled trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (2 Suppl S): 643S-51S.
- 5- Puddey IB, Parker M, Belling LJ, et al. Effects of alcohol and caloric restriction on blood pressure and serum lipids in overweight men. *Hypertension* 1992; 20: 533-41.
- 6- Jennings GLR. Exercise and blood pressure: walk, run or swim? *J Hypertens* 1997; 15: 567-69.
- 7- Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 45.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-53.
- 8- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al., for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
- 9- Burnett JC Jr. Vasopeptidase inhibition: a new concept in blood pressure management. *J Hypertens Suppl* 1999; 17: S37-43
- 10- Oparil S, Aronson S, Deeb GM, et al. Fenoldopam: a new parenteral antihypertensive: consensus roundtable on the management of perioperative hypertension and hypertensive crisis. *Am J Hypertens* 1999; 12: 653-64.
- 11- Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT. Anti-aldosterone treatment and the prevention of myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. *J Mol Cell Cardiol* 1993; 25: 563-75.
- 12- Kawata T, Mimuro T, Onuki T, et al. The K(ATP) channel opener nicorandil: effect on renal hemodynamics in spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats. *Kidney Int Suppl* 1998; 67: S251-33
- 13- Benson S, Wu J, Padmanabhan S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-expression in human vascular smooth muscle cells: Inhibition of growth migration and c-fos expression by peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-activator troglitazone. *Am J Hypertens* 2000; 13: 74-82.
- 14- Himmelmann A, Bergbrant A, Svensson A, et al. Remikiren (Ro 42-5892) an orally active renin inhibitor in essential hypertension. Effects on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Am J Hypertens* 1996; 9: 517-22.
- 15- Montanari A, Biggi A, Carra N, et al. Endothelin-A blockade attenuates systemic and renal hemodynamic effects of L-NAME in humans. *Hypertension* 2000; 35: 518-23.
- 16- Matsuhisa A, Kikuchi K, Sakamoto K, et al. Nonpeptid arginine vasopressin antagonists for both V1A and V2 receptors. *Chem Pharm Bull* 1999; 47: 329-39.

Suçiçeği (Varisella) aşısı

Dr. Elif N. Özmert

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Ünitesi, Pediatri Doçenti

Suçiçeği (Varisella) Aşısı

Suçiçeği hastalığına Herpes virus grubundan bir DNA virusu olan Varisella Zoster virusu (VZV) neden olmaktadır. Suçiçeği, belirgin olmayan bir prodromal dönemden sonra ateş ve kaşıntılı döküntü ile ortaya çıkar. Döküntüler makül, papül ve veziküller şeklinde gelişir ve sonunda krutlanır. Döküntüler çoğunlukla gövde, saçlı deri ve yüzde olmakla birlikte mukozaları da tutabilir. Hastalık genellikle 5-7 gün sürer (1). Sağlıklı çocuklarda döküntü sayısı 250-500 arasında değişmektedir (2). Hastalık bu şekilde hafif bir seyir göstermekle birlikte çeşitli komplikasyonlara da yol açabilmektedir. Bunlar arasında sekonder bakteriyel enfeksiyonlar, ensefalit, pnömoni, artrit, apandisit, hepatit, glomerulonefrit, perikardit, orşit (1) rapor edilmiştir. Ayrıca Reye sendromu da VZV enfeksiyonu sonrası görülebilir. İmmün yetmezliği olan çocuklarda ise hastalık daha ağır seyretmekte ve yaygın-illerleyici (progressive varicella) suçiçeği görülmektedir (1,3). Bu vakalarda hastalık ölümle de sonuçlanabilmektedir. Hastalık özellikle bir yaşın altında ve erişkin dönemde daha ağır seyretmektedir. Gebeliğin ilk 20 haftası süresince geçirilen hastalık ekstremitelerde atrofisi, ekstremitelerde cildinde skar, santal sinir sistemi ve göz bulguları ile giden varisella embriyopatisi ve konjenital varisella sendromuna yol açmaktadır (1).

Virusun diğer bir özelliği de latent kalması ve latent VZV aktivasyonu ile zostere yol açmasıdır. Bunun sonucu dissemine zoster, post herpetik nö-

ralji görülmektedir. Özellikle immünsuprese kişilerde ve ileri yaşlarda reaktivasyon daha sıktır (1).

İnsanlar virusun tek kaynağıdır ve hastalık direk temas veya hava yoluyla bulaşmaktadır. En çok kış ve baharda görülür. Bulaştırıcılık döküntüler çıkmadan birkaç gün önce ve döküntüler çıktıktan hemen sonraki günlerde daha da yüksek olmaktadır. İkincil atak hızı %90 civarındadır. Bu nedenle kabaca bir yılda görülecek vaka sayısının, o ülkedeki, doğum sayısı kadar olması beklenmektedir (1). Bu durumda dünyada yılda 60 milyon vaka beklenmektedir (4) (ülkemiz için bu sayı yaklaşık olarak 1-1.3 milyon civarındadır). Hastalık her yaşta görülmekle birlikte en sık 3-6 yaş arasında olmaktadır (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde tahmin edilen komplikasyon hızları ise şöyledir: ensefalit 1.7/105, hastaneye yatırma 1.7/103, ölüm 2/105 ve zoster 20-60/106, erişkinlerde ise bu sayılar sırasıyla 15/105, 18/103, 50/105 ve 1.3/103 olarak saptanmıştır. Zoster, lösemisi olanlarda %15 ve kemik iliği transplantasyonundan sonra ise %30 sıklığında görülebilmektedir (6). Sonuç olarak suçiçeği hastalığı masum gibi görülmekle birlikte sıklığı, atak hızının yüksekliği ve komplikasyonları nedeni ile önemli bir sorun olabilmektedir. Sağlıklı çocuklarda suçiçeği ve komplikasyonlarının önlenmesi, dolaşan VZV azaltılması ve yüksek riskli kişilerin korunması ve zoster insidansının azaltılması için suçiçeği aşılması önerilmektedir (7).

Canlı atenüe Oka suşu (aşının geliştirildiği virusun elde edildiği çocuğun soyadı) suççeği aşısı ilk defa 1971 yılında Takahashi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir ve 1974 yılında da ilk kez kullanılmıştır (8). Aşı 1986 yılından bu yana Japonya'da, 1988 yılından itibaren Kore'de ve 1995 yılından itibaren de Amerika Birleşik Devletlerinde lisanslı olarak rutin çocukluk çağı aşı programında yer almaktadır (9). Amerikan Pediatri Akademisi 1995 yılından bu yana bir yaşından sonra (15 aylık) veya 11-12 yaşlarda aşılama önermektedir (10).

Aşı vahşi virusun insan embriyonik akciğer hücre kültürü, guniea pig embriyonik hücre kültürü, insan embriyonik diploid akciğer hücre kültürü ve son yıllarda da insan embriyonik akciğer fibroblast kültüründe pasajlanması ile elde edilmektedir. Aşı ayrıca az miktarda jelatin ve neomisin de içerir (9).

Önerilen aşı dozu 0.5 ml içinde >1350 plak oluşturan ünite (pfu) (aşının son kullanma tarihinde) (üretim sırasında 3300-10.000 pfu içeren) virüs içeren aşıdır ve subkütan uygulanır (9,11).

Immunojenisite: Oniki ay ile 12 yaş arasındaki çocuklarda bir doz aşı sonrası %97 serokonversiyon görülürken (11), 9-12 ay arasındaki çocuklarda anneden geçen antikorların varlığına karşın yeterli serokonversiyon saptanamamaktadır (12). Onüç yaş ve üstündeki erişkinlerde bir doz aşidan sonra %78-83, ikinci dozdan sonra ise %99 serokonversiyon olmaktadır (11).

Etkinlik: Aşı lisans almadan önceki dönemlerde yapılan çalışmalarda, etkinliğinin tüm vakalar için %70 ve ağır suççeği vakalarını önlemek içinse etkinliğinin %95 olduğu bildirilmiştir (13,14). Lisans sonrası saha çalışmalarında ise eviçi temas sonrası aşının tüm suççeği vakalarına karşı koruyuculuğunun %73-%92 arasında olduğu şiddetli enfeksiyona karşı koruyuculuğunun ise %100 olduğu (15-17) bildirilmektedir.

İmmüntenin süresi: Amerika Birleşik Devletleri ve Japonya'da yapılan çalışmalarda immüntenin 20 yıl devam edeceği belirtilmektedir (18,19). Aşı yapılanlarda azalan bir immünite rapor edilmemiştir. Özellikle vahşi virusun ortamda

bulunması sürekli subklinik enfeksiyona yol açmakta ve rapel etkisi yapmaktadır. Bununla birlikte aşılananlar arasında her yıl % 2-4 sıklığında "breakthrough varicella" görülmektedir (20). Bu hız aşılamanın üzerinden geçen süre ile artmaktadır. Yapılan bir çalışmada aşılamanın yaşı (<14 ay) ve aşındaki virus miktarının düşük olması "breakthrough varicella" ihtimalini artıran faktörler olarak bulunmuştur. Yine de aşı sonrası görülen suççeği hafif ve az döküntü ile seyretmektedir (21).

Yapılan maliyet-etkinlik çalışmaları hastalığa bağlı tüm direk ve dolaylı maliyetler göz önünde bulundurulduğunda aşının etkin olduğunu ortaya çıkarmaktadır (22).

Suççeği epidemiyolojisi üzerine etkisi:

Suççeği aşılması ile ilgili önemli bir çekince de aşılama ile vakaların erişkin dönemde ortaya çıkacağı ve daha ağır geçirileceği düşüncesidir. Aşılamanın geliştiği güzel yapılması bu sonuca yol açabilir. Oysa çocukların % 90'ından fazlasının aşılamanın sağlanması ile her ne kadar vakalar daha ileri yaşlarda görülecek ise de toplam vaka sayısı ve hastalığın yükü azalacaktır (23). Bu durum çocukluk çağında aşılması yapılan hemen tüm diğer enfeksiyonlar için de geçerlidir.

Diğer aşılar ile birlikte uygulanabilirliği:

Aşı kızamık-kızamıkçık-kabakulak (MMR) aşısı ile aynı anda fakat farklı kollardan yapılabilir (11). MMR-V kombine aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda aynı anda farklı kollardan yapılan MMR ve suççeği aşısının oluşturduğu antikor yanıtının farklı zamanlarda yapılan aşılama daha düşük olduğu fakat bunun klinik öneminin olmadığı belirtilmekte ve bir yıl içinde görülen "breakthrough varicella" vaka sayısı farklılık göstermemektedir (24). Aşılamanın aynı anda yapılmaması halinde MMR ve suççeği aşıları bir ay ara ile yapılmalıdır. Öte yandan suççeği aşısının difteri, tetanoz, boğmaca ve H. influenzae aşıları ile aynı anda yapılması antikor yanıtını değiştirmemektedir. Hepsi için çalışmalar olmamakla birlikte suççeği aşısının, hepatit, polio gibi diğer çocukluk çağı aşıları ile de aynı anda yapılabilmesi kabul edilmektedir (11).

Aşılama öncesi ve sonrası serolojik inceleme: Erişkin ve çocuklar için güvenilir bir hastalık öyküsünün olması kişinin hastalığı geçirdiğinin yeterli bir göstergesidir. Bununla birlikte erişkinler öykü olmamasına karşın %70-90 sıklığında hastalığı geçirmiş olabilirler. Bu nedenle 13 yaşın üstündekilerde aşılama öncesi serolojik inceleme yararlı olabilir. Aşının serokonversiyon oranı çok yüksek olduğu için aşı sonrası teste gerek yoktur. Aşı öncesi test yapılamayan durumlarda önceden hastalığı geçirmiş bir kişinin aşılmasında da sakınca yoktur (22).

Aşı yan etkileri: Aşılama sonrası vakaların %5-35'inde bir yan etki görülmektedir. Bunların çoğunluğu aşı yerinde ağrı, kızarıklık ve şişliktir. Döküntü %3-5 vakada olmaktadır ve genellikle lezyonlar 2-5 adet olup daha çok makulopapular tarzdadır. Lezyonlar aşılamadan 5-26 gün sonra görülmektedir (25). Aşı sonrası oluşan bu döküntülerden aşı virusu izole edilebilmekte ve bulaştırıcı olabilmektedir. Bugüne kadar bu şekilde aşı virusunun bulaştığı 3 vaka bildirilmiştir (9). Bunlardan biri gebe bir annedir ve enfeksiyon sonrası annenin isteği ile kürtaj yapılmış fakat fetusdan virus DNA'sı izole edilememiştir (26). Döküntü olmayan vakalarda aşı virusunun bulaşması söz konusu değildir. Bu nedenle evde gebe veya immünsuprese kişi olması aşılama için kontraendikasyon oluşturmamakta fakat aşı sonrası döküntü ortaya çıkması halinde bu kişilerin direk temasının kesilmesi önerilmektedir. Bugüne kadar yanlışlıkla aşı yapılmış olan 300 gebenin takibinde bebeklerde konjenital varisella sendromuna rastlanmamıştır (22). Aşı sonrası döküntüsü olanlara VZIG önerilmemekle birlikte bazı araştırmacılar lösemi olan ve aşı sonrası döküntüsü olanlara asiklovir önermektedir (22).

Suçiçeği aşılması sonrası ensefalit, ataksi, eritema multiforme, Steven Johnson sendromu, pnömoni, trombositopeni, konvülsiyon, nöropati de rapor edilmiştir (22). Bunlar kesin olarak aşılama bağlanamamıştır.

Zoster tablosuna aşı sonrası daha seyrek rastlanmaktadır. Yirmi yaşın altındakilerde zoster insidansı 100.000 kişi yılında 68 iken (27) aşı yapılanlar arasında 100.000 aşı dozunda 2.6 (22) ve 100.00 kişi yılında 18 (11) bulunmuştur. Aşılama

miş çocuklarda lösemi ve böbrek transplantasyonu sonrası zoster insidansı 5-7 kez azalmaktadır (28,29). Erişkinlerin aşılama ile de zoster ve postherpetik nöraljinin önlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir (30).

Aşının saklanması: Aşının -15°C derecede veya daha soğuk ortamlarda saklanması ve buzdolabında en fazla 72 saat tutulabileceği belirtilmekle birlikte şimdi geliştirilen aşılar buzdolabında (2-8°C) 2 yıl süre ile saklanabilen aşılardır. Aşı sulandırıldıktan sonra 30 dakika içinde kullanılmalıdır (11).

Suçiçeği aşılama önerileri: Amerikan Pediatri Akademisi 1995 yılında suçiçeği aşı uygulaması ile ilgili ilk önerilerini yayınlamış ve rutin çocukluk çağı aşı programına almıştır. Buna göre (10):

Aşının 12-18 ay arasındaki çocuklara rutin olarak yapılması önerilmektedir. Bunun dışında 13 yaşına kadar olan çocuklara da tek doz aşı önerilmektedir. Onüç yaşından sonra ve erişkinlerde ise 4-8 hafta ara ile iki doz aşı önerilmektedir.

Bunlara ek olarak 1999 yılında ACIP suçiçeği aşısı ile ilgili aşağıdaki önerileri geliştirmiştir (31):

- Kreş ve okullara başlarken öğrencilerin suçiçeği geçirdiğini veya aşılandığını belgelemeleri önerilmektedir.

- Suçiçeği teması sonrası 3-5 gün içinde aşılama yapılması önerilmektedir.

- Özellikle 13 yaşından büyük hastalığı geçirme veya başkasına bulaştırma riski yüksek kişilerin (çocuk sahibi kişiler, öğretmenler, doktorlar, kreş çalışanları, yatılı kurum çalışanları, askeri personel, gebe olmayan kadınlar ve uluslararası seyahat edenler) mutlaka aşılama önerilmektedir.

- HIV (+) vakalarda asemptomatik veya hafif semptomatik olanlarda eğer CD4+ T-lenfosit oranı yaşına göre \geq %25 ise aşı yapılabileceği (2 doz) belirtilmektedir. Immünsupresyonu olan diğer kişilerde aşılama halen önerilmemektedir.

Aşı Kontraendikasyonları (11):

Orta ve ağır derecede hasta kişilerde aşının ertelenmesi önerilmektedir.

Neuvitan, Tiamin
(B₁ vitamini)
türevi ve
riboflavin
(B₂ vitamini)
içeren
bileşimdir.¹
Bileşim sayesinde
yağda çözünen
Neuvitan, ince
barsaklardan
diğer tiamin
preparatlarından
çok daha etkili ve
hızlı bir şekilde
emilir.¹

Yüksek emilim oranı
Yüksek doku afinitesi
Uzun etki süresi

Püf Noktası



Neuvitan[®]

Tiamin, riboflavin

 Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

 Eczacıbaşı



KAYNAKLAR: 1- Neuvitan prospektüs bilgileri.

Cefizox® IM/IV-IM

seftizoksım sodyum

ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DESTEĞİNİZ TAM OLMALI



ÜRÜN BİLGİSİ: FORMÜLÜ: Her flakonda, 500 mg veya 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum seftizoksım. Her çözücü ampulde, 2 veya 3 mL enjeksiyonluk suda % 0.5 lidokain hidroklorür sodyum hidrokisit (pH'i 5.0-7.0'ye ayarlanacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Intramüsküler yoldan kullanılmak üzere hazırlanmış, steril, apirojen, yan sentetik, geniş spektrumlu, beta-laktamaz enzimlerine karşı, sefalosporin grubundan bir antibiyotiktir. **ENDİKASYONLARI:** Alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, gonore, kanıncı enfeksiyonlar, septisemi, derinin yüzeysel ve derin enfeksiyonları, kemik ve eklemler enfeksiyonları, menenjit. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox® 500 mg ve 1 g IM, sefalosporin türü antibiyotiklere ve lokal anesteziyelere ve lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefizox® 500 mg ve 1 g IM, düşük konsantrasyonlarda anne sütü yoluyla atılır. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefizox® IM, yalnız intramüsküler yoldan kullanılır. Damar içine uygulanmaz. **ERİŞKİNLER:** Ortalama doz 8-12 mg/kg vücut ağırlığına göre 1-2 gramdır. Uygun dozaj, hastanın durumuna, enfeksiyonun şiddetine ve etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre belirlenir. **PEDİYATRİK KULLANIM:** Cefizox® IM, 6 ayıktan büyük çocuklara günde 50 mg/kg 2 veya 3 dozda uygulanır. **İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Diğer sefalosporinler ve aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksik reaksiyonlar bildirilmiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Cefizox® IM, aşırı ıslak ve 30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmıdır. Ancak hemen kullanılmak mümkün değilse oda sıcaklığında 12 saat, buzdolabında (2°C-8°C) 48 saat saklanabilir. **TİCARİ İZİNLER:** Cefizox® 500 mg IV/IM, Enjektablı Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 500 mg IM, Enjektablı Flakon: 500 mg seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 1 g IM, Enjektablı Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 1 g IM, Enjektablı Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, apirojen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözücü ampul bulunan ambalajlarda. 13.01.2000 tarihi itibarı ile Cefizox® 500 mg IM, ve IV/IM, perakende satış fiyatı: 2.394.000 TL- Cefizox® 1 g IM, ve IV/IM, perakende satış fiyatı: 4.282.000 TL. Reçete ile satılır.

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.

Osaka, Japan

İstanbul'da geliştirilmiştir.

Üretim ve dağıtım için

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Bu broşürün telif hakları

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama'ya aittir.

Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen ya da değiştirilerek kullanılamaz.

Eczacıbaşı

İmmün yetmezliği olan veya immünsuprese tedavi alanlarda aşı kontraendikedir. Sadece halen araştırma şeklinde yürüyen bir protokol ile bazı durumlarda akut lenfoblastik lösemi hastalarına aşılamaya yapılabilir. Ayrıca asemptomatik veya CD4+ T-lenfosit oranı \geq % 25 olan HIV vakalarına da aşı yapılabilir. Evde immün yetmezliği olan bir kişinin olması aşı için kontraendikasyon değildir.

Sistemik ve 2 mg/kg/gün dozundan yüksek steroid alanlarda aşı steroid tedavisinin tamamlanmasından 1-3 ay sonra yapılmalıdır. Düşük doz steroid alan çocuklarda aşılamaya yapılabilir.

Akut lenfoblastik lösemi vakalarında bir yıldır tam remisyonda olan, lenfosit sayımı \geq 700/mm³ ve trombosit sayımı \geq 100.000/mm³ olan çocuklara çalışma protokolü çerçevesinde aşılamaya yapılabilir.

Gebelere, aşı ve aşılamaya sonrası en az bir ay gebelik, önerilmemektedir.

Aşının içinde bulunan neomisin veya gelatine inaktif tarzda allerjisi olanlara aşılamaya yapılmalıdır. Neomisine karşı kontakt dermatit aşı için kontraendikasyon değildir.

İmmünglobulin veya kan/kan ürünleri (yıkamış eritrosit hariç) kullanımından sonraki beş ay aşı yapılmamalıdır. RSV-IVIG alanlarda aşı 9 ay sonra yapılabilir.

Aşı ve Reye sendromu ilişkisi tam bilinmekle birlikte aşı sonrası 6 hafta salisilat verilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

Gershon AA, LaRussa P. Varicella -zoster virus infections. In : Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilfert CM (eds). Infectious Diseases of Children (9th ed). St Louis: Mosby Year Book:1992:587-614.

Ross AH, Lencher E, Reitman G. Modification of chickenpox in family contacts by administration of gamma globulin. N Engl J Med 1962; 267:369-76.

Feldman S, Hughes W, Daniel C. Varicella in children with cancer: 77 cases. Pediatrics 1975;80:388-97.

4. Plotkin SA, Arbliter AA, Starr SE. The future of varicella vaccine. Postgrad Med 1985; 61:155-62.
5. Rivers TM, Eldridge LA. Relation of varicella to herpes zoster. I. Statistical observations. II. Clinical and experimental observations. J Exp Med 1929;49:899-917.
6. Takahashi M, Gershon AA. Varicella vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA (eds). Vaccines (2nd ed). Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994:387-417.
7. Gershon A. Varicella: to vaccinate or not to vaccinate? Arch Dis Child 1998;79:470-1.
8. Takahashi M, Okuno Y, Otsuka T. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. Lancet 1974;2:1288-90.
9. Watson B, Rothstein E. Varicella vaccine: progress 4 years after licensure. Pediatr Ann 1999;28:516-29.
10. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine. Pediatrics 1995;95:791-96.
11. American Academy of Pediatrics. Varicella Zoster Infections. 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases (24th ed). Elk Grove Village, IL. 1997; 573-85.
12. Kanra G, Ceyhan M, Özmert E. Safety and immunogenicity of live varicella vaccine in 9 months old children. Pediatrics International 2000;6: (in press).
13. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, et al. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7 year follow-up studies. Vaccine 1999;9:643-47.
14. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, et al. Live attenuated varicella vaccine: efficacy trial in healthy children. N Engl J Med 1984;310:1409-15.
15. Izurieta HS, Strebel PM, Blake PA. Postlicensure effectiveness of varicella vaccine during an outbreak in a child care center. JAMA 1997;278:1495-99.

16. Shapiro ED, LaRussa PS, Steinberg SP, Gershon AA. Protective efficacy of varicella vaccine. In: Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America; Denver, CO; November 12-15, 1998, Abstract 78
17. Tabony L, Kilgore P, Pelosi J, et al. Varicella vaccine effectiveness during a child care center outbreak, Travis County, Texas 1998. In: Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America; Denver, CO; November 12-15, 1998, Abstract 79
18. Asano Y, Suga S, Yashikawa T, et al. Experience and reason: twenty-year follow-up of protective immunity of the Oka strain live varicella vaccine. *Pediatrics* 1994;94:524-26.
19. Johnson CE, Stacin T, Fattlar D, Rome LP, Kumar ML. A long-term prospective study of varicella vaccine in healthy children. *Pediatrics* 1997;100:761-66.
20. Clements DA. Modified varicella-like syndrome. *Infect Dis Clin North Am* 1996;10:617-29.
21. Lim YJ, Chew FT, Tan AYS, Lee BW. Risk factors for breakthrough varicella in healthy children. *Arch Dis Child* 1998;79:478-80.
22. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics* 2000;105:136-41.
23. Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol* 1994;140:81-104.
24. Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of concomitant injections in separate locations of MMR-II, Varivax and Tetramune in healthy children vs. concomitant injections of MMR-II and Tetramune followed six weeks later by Varivax. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:980-5.
25. Feder HM Jr, LaRussa P, Steinberg S, Gershon AA. Clinical varicella following varicella vaccination: don't be fooled. *Pediatrics* 1997;99:897-99.
26. Salzman MB, Sharrar RG, Steinberg S, LaRussa P. Transmission of varicella-vaccine virus from a healthy 12 month-old child to his pregnant mother. *J Pediatr* 1997;131:151-54.
27. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, Kurland LT. Population based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986;78:723-27.
28. Hardy I, Gershon AA, Steinberg SP, LaRussa P. The incidence of zoster after immunization with live attenuated varicella vaccine. A study in children with leukemia. *N Engl J Med* 1991;325:1545-50.
29. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long term results of vaccination. *Pediatrics* 1997;99:35-9.
30. Hayward AR, Herberer M. Lymphocyte responses to varicella-zoster virus in elderly. *J Clin Immunol* 1987;7:174-78.
31. Centers for Disease Control. Prevention of Varicella. Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48(RR-6): 1-5.

İdrar yolu enfeksiyonlarında
akılda kalıcı **E**tki...

Enoksetin



- Gram pozitif ve Gram negatif patojenlere karşı geniş spektrumludur.
- Pseudomonas aeruginosa'ya etkilidir.
- Penisilin, sefalosporin ve diğer antibiyotiklere dirençli patojenlerin çoğuna etkilidir.
- Vücudun doğal savunma sistemiyle sinerjik etki gösterir.
- Plazmid yoluyla direnç gelişmez.
- Vücut doku ve sıvılarına dağılımı çok iyidir.
- Hastalar tarafından iyi tolere edilir.

Enoksetin[®]
Enoksasin

 **DINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.**
İsano ile
Rahat sahibi ve stresin yeri
Eczacıbaşı İlaç

Deha fazla bilgi için konularımıza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Boydere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

 **Eczacıbaşı**

Enoksetin, 7-14 gün süre ile günde 2 defa 400 mg olarak alınır. Tedavi süresi 10 gündür. Enoksetin, diğer kinolon türevi ilaçlar, amikasin, teikoplanin ve diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılabilir. Enoksetin, diğer kinolon türevi ilaçlarla birlikte kullanıldığında, diğer kinolon türevi ilaçların etkisini azaltır. Enoksetin, diğer kinolon türevi ilaçlarla birlikte kullanıldığında, diğer kinolon türevi ilaçların etkisini azaltır. Enoksetin, diğer kinolon türevi ilaçlarla birlikte kullanıldığında, diğer kinolon türevi ilaçların etkisini azaltır. Enoksetin, diğer kinolon türevi ilaçlarla birlikte kullanıldığında, diğer kinolon türevi ilaçların etkisini azaltır.

Tıp eğitiminde çağdaş yaklaşımlar ve Türkiye'de mezuniyet öncesi tıp eğitimi

Dr. Şevkat Bahar Özvarış

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doçenti

GİRİŞ

21. yüzyıla girerken Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), "21. yüzyılda Herkes İçin Sağlık (HİS)" hedeflerini belirlemiştir. 1995 yılında Dünya Sağlık Asamblesi, "HİS" hedefine yönelik tıp eğitiminin ve uygulamalarının yeniden düzenlenmesi için bir karar almış ve üye ülkelerden, sağlık hizmetlerinde eşgüdümlü reform yapmalarını, sağlık çalışanlarının eğitim ve uygulamalarında da buna paralel olarak gerekli değişiklikleri yapmalarını istemiştir(1).

Sağlığı fiziksel, ruhsal ve sosyal açıdan tam bir iyilik hali olarak gören DSÖ, HİS hedefine ulaşabilmek için, geleceğin sağlık çalışanlarını ve özellikle doktorları özel formasyonda "profesyoneller" olarak tanımlamaktadır. DSÖ, "beş yıldızlı doktorlar" terimini kullanarak geleceğin doktorlarının yetilerini şu şekilde sıralamaktadır(2). DSÖ'ne göre geleceğin doktorları:

• **Hizmet Sunucu:** Hastayı, hem bir birey hem de ailenin ve toplumun bir üyesi olarak bütüncül bir yaklaşımla gören, uzun dönemli güvene dayanan bir ilişki içinde yüksek kalitede, tam, sürekli ve kişisel hizmet sunan bir hizmet sunucu olmalıdır.

• **Karar Verici:** Sunduğu hizmeti geliştirirken hangi teknolojinin uygulanmasının etik ve maliyet-etkili olduğu seçimini yapan bir karar verici olmalıdır.

• **İletişimci:** Etkili bilgilendirme ile sağlıklı yaşam tarzlarının benimsenmesini sağlayabilen, böylece bireylere ve gruplara kendi sağlıklarını korumaları ve geliştirmeleri için güç veren bir iletişimci olmalıdır.

• **Toplum Lideri:** Aralarında çalıştığı insanların güvenini kazanarak bireyin ve toplumun sağlık gereksinimlerini uzlaştırabilen ve toplum yararına eylem başlatan bir toplum lideri olmalıdır.

• **Yönetici:** Elde edilebilen sağlık verilerini uygun bir şekilde kullanarak; hastaların ve toplumun ihtiyaçlarını karşılamak için, sağlık hizmet sisteminin içinden ve dışından bireylerle ve organizasyonlarla uyumlu çalışabilen bir yönetici olmalıdır.

Dünya Hekimler Birliği de tıp eğitiminin amacını; "hasta ve toplum için kaliteli koruyucu ve tedavi edici hizmet vermeyi sağlayan bilgi, beceri, değerler ve davranış biçimlerinde yetenekli ve yeterli olan hekimleri yetiştirmek" şeklinde belirtmektedir(3).

1988 yılında yayınlanan, tıp eğitimi konusunda en önemli belgelerden biri olan "Edinburg Bildirgesi" ise, tıp eğitiminin amacını; "tüm insanların sağlık düzeylerini yükseltecek hekimler yetiştirmek" olduğunu belirtmiştir. 1988 yılındaki Edinburg Bildirgesi'nde reform yapılması önerilen ana konular arasında şunlar bulunmaktadır(4):

1. Uygun eğitim ortamının sağlanması,
2. Ulusal sağlık gereksinimlerine uygun eğitim içeriği(müfredat) hazırlanması,
3. Hastalıkları önleyici ve sağlığı geliştirmeye yönelik çalışmaların vurgulanması,
4. Yaşam boyu aktif eğitim
5. Yeterliğe dayalı eğitim(competency-based training)
6. Eğiticilerin eğitimi
7. Bilim ve klinik uygulamaların entegrasyonu

8. Tıp öğrencilerinin seçiminde bütünsel yaklaşım(entellektüel özelliklerinin yanı sıra diğer faktörlerin de gözönüne alınması)
9. Tıp eğitimi ile sağlık hizmetleri arasında eşgüdümün sağlanması
10. Uzman ve pratisyen sayılarının dengelenmesi
11. Multidisipliner eğitim
12. Sürekli tıp eğitimi

1993 yılında yine Edinburg'da biraraya gelen Dünya Tıp Eğitimi Zirvesi'nde tıp eğitimi için 22 eyem önerisi içerisinde; "varolan sağlık sistemine uygun olmayan ve ulusal gereksinimleri karşılamayan tıp eğitiminin başarılı sayılamayacağı" belirtilmiştir. Ayrıca; "tıp eğitiminin toplumun yaygın hasalık örüntüsünü temsil etmeyen ve üçüncü basamak sağlık hizmeti işlevinin ön planda olduğu hastanelere bağımlı olmaktan çıkarılması, öğrencilerin toplumun sağlık sorunlarını ve yaşayan sağlık stemini daha yakından inceleyip değerlendirebilecekleri mekanlarda, yani gerçek koşullarda eğitilmelerinin" gerekliliği vurgulanmaktadır(3,5).

DÜNYADA TIP EĞİTİMİ

Dünyada tıp eğitiminin değişen koşullara ve rekensinimlere paralel olarak geliştirilmesi gerekli i 1980'lerde belirginleşmeye başlamıştır. Bu gelişmeleri izleyerek ilk kez Kanada'da McMaster Üniversitesi'nde tıp eğitiminde reform niteliğinde işlemler olmuş ve kısa zamanda dünyanın çeşitli bölgelerinde yankı uyandırmıştır. Uzun ve sancılı bir hazırlık döneminden sonra, İsveç'te 39'dan itibaren geleneksel tıp eğitimi modelini uygulayan Linköping Üniversitesi'nde, 1986 yılın probleme dayalı aktif tıp eğitimi uygulamasına ilmiştir. Başlangıçta İsveç'teki diğer tıp fakültelerden sert eleştirilen alan bu uygulamanın başarılı olduğu görüldüğü için, bu yöntemi zamanla ülkedeki diğer tıp fakülteleri de benimsemiştir. 1992'de Lund Üniversitesi de aktif tıp eğitimi yöntemine uygun bir şekilde müfredatını yenilemiştir).

Günümüzde tıp eğitimi ile ilgilenen uluslararası kuruluşların başında Dünya Sağlık Örgütü gel-

mektedir. Yukarıda da değinildiği gibi, DSÖ, 21. yüzyılda "Herkes İçin Sağlık" hedefine uygun ulusal tıp eğitimi politikaları belirlenmesi gerekliliğini vurgulamaktadır. DSÖ üye ülkelere bu kapsamda; sağlık ve eğitim sektörlerinin yakın işbirliği yapmasını, sağlık meslek birlikleriyle işbirliği yapılarak hizmet içi eğitim programlarının yürütülmesini ve tıp eğitiminin her aşamasında sağlık hizmeti veren tüm kuruluşların kullanılmasını önermektedir(3).

Tıp eğitimi konusunda Birleşmiş Milletler düzeyinde temsil edilen uluslararası bir kuruluş da Dünya Tıp Eğitimi Birliği(World Federation for Medical Education)dir. Dünya Hekimler Birliği, tıp eğitiminin yeniden düzenlenmesi amacıyla DSÖ, UNICEF ve UNESCO ile işbirliği yapmakta ve 6 bölgesel birlikten oluşmaktadır. Türkiye bu bölgelerden biri olan Avrupa bölgesine bağlıdır. Avrupa bölgesi içinde Avrupa Tıp Fakülteleri Dekanlar Birliği de bulunmaktadır.

Merkezi Hollanda'nın Maastricht kentinde bulunan; topluma dayalı tıp eğitimi veren fakülteler ağı(Network of Community Oriented Educational Institutions for Health Sciences), topluma dayalı ve probleme dayalı tıp eğitimi veren tıp fakültelerinin biraraya gelerek oluşturdukları bir kuruluştur(3).

Son yıllarda giderek artan tıp eğitimi reformu tartışmalarında, eğitim strateji ve yöntemlerinde; probleme dayalı eğitim, topluma dayalı eğitim, aktif eğitim, öğrenci merkezli eğitim, yeterliğe dayalı eğitim gibi yaklaşımlar önemli bir yeri tutmaktadır. 1993 yılında Edinburg'da Dünya Tıp Eğitimi Zirvesi'nde de desteklenmesi gerektiği belirtilen bu yaklaşımlar, özellikleri ve dünyada uygulayan tıp fakültelerinden örnekler ile kısaca aşağıda sunulmuştur:

Norveç-Tromso Tıp Fakültesi ve İsveç-Linköping Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim sürecinde kullanılan **probleme dayalı tıp eğitimi**; öğrenci merkezlidir ve öğrencinin kendi öğrenme sürecine aktif olarak katıldığı, problem çözmeye dayalı bir eğitimidir. Linköping Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi 11 yarıyıldan oluşmaktadır(İsveç'te bu eğitimi tamamlayan öğrencinin lisans alabilmesi için ek olarak 2 yıl internlik yapması gereklidir) ve öğrenim görmek üzere yılda iki kez her yarı yıl için 45'er öğrenci kabul edilmektedir. Bu fakültede öğ-

renciler ilk 7 yarıyıl boyunca 6-7 kişiden oluşan küçük gruplar halinde eğitim görmektedirler. Tıp eğitimi 3 dönemden oluşmaktadır. Toplam 5 yarıyıl olan Dönem 1 ve 2 boyunca organ sistem yaklaşımı ön plandadır. 6 yarıyıl süren Dönem 3'de ise değişik departmanlardaki klinik çalışmalar temel sağlık hizmetleriyle bütünleştirilir. Probleme dayalı eğitim sistemi, yukarıda belirtilen 3 dönem boyunca benzer konulara tekrar tekrar geri dönecek şekilde, yani sarmal bir yapıda planlanmıştır. Böylece bilgi açığının gözden kaçması olasılığı en aza indirgenmiştir. Tüm eğitimin içeriği; temel klinik bilimler, klinik çalışmalar ve toplum sağlığı hizmetlerinin entegrasyonu paralelinde düzenlenmiştir. Bu tür eğitim öğrencinin sentez yeteneğini geliştirmektedir. Öğrencilerin iletişim becerileri, sağlığa bütünsel bakış açısı ve tıbbi problemlerle altta yatan nedenleri, hücreden-topluma geniş anlamda değerlendirebilme yetileri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Eğitim sisteminin amacıyla uyumlu bir şekilde sınav ve değerlendirme yapılmaktadır. Yeni sistemle yetiştirilen öğrencilerin, kişisel becerilerinin daha gelişmiş, daha fazla sorumluluk alan, olaylara bütüncül bir bakış açısı getirebilen bireyler olduğu belirtilmektedir. Eski eğitim sistemlerinde sadece son 2,5 yıl hastalarla karşılaşan öğrenciler, yeni sistemde eğitimlerinin neredeyse tümü boyunca hasta ve toplumla içindedir. Bu sayede, öğrencilerin mezun olduklarında kendilerine daha güvenli ve daha başarılı oldukları belirtilmektedir(6).

Hollanda-Maastricht Tıp Fakültesi'nde uygulanan **topluma dayalı tıp eğitimi**; belirli bir coğrafi bölgede hizmet veren bir fakültenin, o coğrafi bölgedeki tüm sağlık kuruluşlarından yararlanarak eğitimini sürdürmesidir(Linköping Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitim de aynı zamanda topluma dayalıdır). Hollanda'da temel tıp eğitimi 6 yıldır, bunun 1,5 yılı internlik için ayrılmıştır. Maastricht Tıp Fakültesi'nde de eğitim öğrencinin aktif katılımını hedeflemektedir ve problem çözmeye dayanmaktadır. Beceri laboratuvarı kullanılarak tüm tıbbi uygulamalar, hastadan önce maket üzerinde öğrenilmektedir. Ayrıca simülasyon hastaları öğrencilerin hasta-hekim ilişkilerini öğrenmeleri amacıyla kullanılmaktadır. Maastricht Tıp Fakültesi'nde eğitimin her aşaması topluma dayalı mode-

le göre planlanmıştır ve öğrenciler çok erken dönemden itibaren hasta ve toplumla içindedir. Tıp eğitiminin 1. yılı; tıbbi çalışmalara giriş, metabolizma, interaksiyon ve regülasyon, atak ve savunma, denge-dengesizlik, sağlık bakımının sınırları ve hücre büyümesi gibi modüller işlenmektedir. 2. yıl; algı, bilinçlilik ve emosyon, lokomasyon, büyüme ve farklılaşma, doğum ve büyüme, yaşlanma, bilimsel araştırmanın temelleri, 3. yıl; nefes darlığı ve göğüs ağrısı, yetersizlikler, mental ve davranışsal sorunlar, ağrı, ateş, ateş-infeksiyonlar ve yangı, hastalıkların görünüm ve dışavurumları işlenmektedir. 4. yıl ise; üreme ve cinsellikle ilgili sorunlar, abdominal yakınmalar, kan kaybı, bulantı ve kilo kaybı, aciller işlenmektedir. Son iki yıl ise klinik stajlara ayrılmıştır(3).

Edinburg Bildirgesi'nde önerilen reform başlıklarından biri de; tıp eğitiminde öğrenme stratejisi olarak **yeterliğe dayalı eğitimin**(YDE) desteklenmesi konusudur. YDE, klinik beceri alanında, yaparak öğrenmeye dayanan, aşırı bilgi yüklenmesinden çok, beceriyi temellendirecek kadar bilgi ile öğrencinin performansını geliştirmeyi dikkate alan, beceride yeterlik kazandıran bir eğitimidir. Öğrenci merkezli olan bu strateji "tam öğrenme"(mastery learning) yaklaşımına dayanır. "Tam öğrenme" yaklaşımı; öğrencilerin kendi öğrenme süreçlerine hakim olarak öğrenmelerini yönlendirmelerini sağlar. Bu süreçte eğitici de "kolaylaştırıcı"(facilitator), "rehber" rolünü üstlenir. Planlı öğrenim ve olumlu eğitim ortamı, öğrenme için yeterli zaman, interaktif yöntemlerle öğrencilerin derse katılımının sağlanması, sürekli geribildirim, bir ünite öğrenilmeden diğerine geçilmemesi gibi koşulları olan "tam öğrenme" yaklaşımında, sürekli değerlendirme esastır ve her ünite sonunda izleme ve tamamlama testleri uygulanır. Böylece "tam öğrenme" yaklaşımı üstün başarıyı hedefler ve bu yaklaşımla eğitimde yüksek başarı gösteren öğrenci sayısı arttırılır. YDE'de standart bir eğitim paketi vardır, eğitim materyalleri, bilgi ve beceride yeterli hale gelmeyi destekleyecek şekilde hazırlanır. YDE'de, modeller (maketler) ile çalışma esastır. Klinik beceri eğitiminde, her bir beceri için; işlem basamaklarının yazılı olduğu öğrenme rehberleri(learning guide)ve değerlendirme için de kontrol listeleri(check-list) eğitimin ayrılmaz araçlarıdır.

odeller ile çalışma sonucunda, öğrencilerin beceri öğrenmenin ilk adımı olan "beceri kazanma" düzeyini tamamlayıp, ikinci adım olan "beceride yeterlik" düzeyinin başlangıcına ulaşmasından sonra, hasta üzerinde uygulama yapmalarına izin verilir. YDE'de üçüncü ve son adım olan "beceride talaşma" hasta üzerinde çalışma ile sağlanabilir(7).

Tıp eğitiminin etik yönü de uluslararası tıp eğitimi kongrelerinde tartışılan konulardan birini oluşturmaktadır. 1993 Edinburg Dünya Tıp Eğitimi vesivinde, hem klinik ortamda hem de topluma yönelik uygulamalarda etik kuralların gözönünde bulundurulması önerilmektedir(5). Tıp fakültelede klinik eğitimi yürütürken, daha insancıl(hümanistik) eğitim tekniklerinin kullanılması gereği vurgulanmaktadır. **Hümanistik eğitim tekniği** temel özelliklerinden biri; insan bedenine çok yaklaşan anatomik modellerin kullanılmasıdır. Anatomik modellerle çalışma; öğrenmeyi kolaylaştırır ve eğitim zamanını kısaltacağı gibi, en önemlisi öğrencinin maruz kalacağı riski en aza indirir. Bu nedenle eğitimin kalitesini artırmada modellerin etkin bir şekilde kullanılması çok önemlidir(7).

Tıp eğitimi tartışmalarında ele alınan bir konu eğitiminin planlama ve değerlendirilmesine öğrencilerin katılımının sağlanmasıdır. Eğitimin her aşamasında; amaçların ve müfredatın belirlenmesi, fakülte yönetiminde, eğitimin ve sonuçların değerlendirilmesinde öğrenci katılımının sağlanması gereği belirtilmektedir(4).

Dünya Tıp Eğitimi Zirvesi'nde biçimlendirilen önerilerinde de belirtildiği gibi, günümüzde eğitimi geliştirmek için eğitimcilerin eğitimi büyük önem taşımaktadır(5). Tıp fakültelerindeki öğrenci üyeleri çoğu zaman klinik ve bilimsel çalışmaları, eğitim işlevlerine göre ön planda tutmaktadırlar. Ayrıca, eğitim işlevlerini etkin bir şekilde yerine getirecek beceri ve eğitime yeterince sahip olmaktadırlar. Tıp eğitiminde kullanılan eğitim yöntemlerinin ve tekniklerin yıllar içinde gelişmesi ve tıp eğitiminde yeni yaklaşımların ortaya çıkması nedeniyle, bunların öğretim üyelerine aktarılması ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Tıp eğitimi geliştirmek için tüm akademik personele bu teknikleri konusunda temel bilgilerin ve becerilerin kazandırılması gerekir. Bunu sağlamak

zaman zaman yapılan eğitimlerle değil, fakültelerin bünyesinde sürekli eğitim etkinlikleriyle mümkün olabilir. Bunun için de sürekli eğitimin tıp fakültelerinde içerisinde "kurumsallaşması" gerekir. Bunun yanı sıra, eğitim sürecinde başarılı öğretim üyelerinin ödüllendirilmesi gerekir. Ayrıca, eğitimcilerin değerlendirilmesinde öğrenci katılımının sağlanması da bugün dünyada kabul gören bir yaklaşımdır.

TÜRKİYE'DE TIP EĞİTİMİ

Türkiye'de 1998-1999 öğretim döneminde GATA dahil 47 tıp fakültesi bulunmaktadır. Bu fakültelerden 6'sı Vakıf Üniversiteleri'ne bağlıdır. Halen mevcut olan tıp fakültelerinden 26 tıp fakültesi mezun vermektedir.

1991 yılında TBMM Araştırma Komisyonu tarafından yapılan "Türkiye'de Tıp Eğitimi" konulu araştırmada, ülkemizdeki tıp eğitiminin amacı; "tıp öğrencisini, insandaki hastalıkların tedavisi ve bu hastalıklardan korunma konusunda biyoloji ve davranış bilimlerindeki gelişmeleri kullanmak üzere yetiştirmek" olarak tanımlanmıştır(8).

Türk Tabipleri Birliği(TTB) tarafından hazırlanan bir rapora göre ise, Türkiye'de tıp eğitiminin temel amacı, "tüm toplumun sağlık düzeyini yükseltebilecek, nitelikli hekimler yetiştirmektir"(9).

Bu amaçlar dikkate alındığında, Türkiye'de mezuniyet öncesi tıp eğitimi tamamlayan hekimlerin aşağıdaki temel nitelikleri kazanmış olması beklenir(9,10):

- Birinci basamakta bireye ve çevreye yönelik koruyucu hekimlik yapabilmek
- Toplumda sık görülen hastalıkları tanımak ve tedavi edebilmek
- Ekip çalışmasına önem vererek bir ekibi yönetebilecek ve yönlendirebilecek bilgiye sahip olup, multidisipliner ve multisektörel çalışabilmek
- Toplumla iletişim kurabilmek ve toplum katılımını sağlayabilmek
- Ülkenin sağlık sorunlarını bilmek ve bunlara çözüm aramak
- Sürekli tıp eğitiminin önemini ve bilgiye nasıl ulaşabileceğini bilmek, bilimsel araştırma planlayabilmek, yürütmek ve bilimsel doğruları aramak

• Uzmanlık eğitimi ve akademik çalışma yapılabilmesi için gerekli olan güncel ve bilimsel ön bilgi ve becerilere sahip olmak.

TTB'nin 1997 yılında "Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi"ni değerlendirmek ve güncel verileri toplamak amacıyla 1996-97 döneminde eğitim vermekte olan 35 tıp fakültesinin dekanına anket göndererek yaptığı bir durum saptaması çalışması sonucunda; 1980'den günümüze kadar geçen dönemde hızla artarak 41'e ulaşan tıp fakültesi sayısının olumsuzluğundan bahsedilmektedir. Tıp fakültelerindeki öğrenci sayılarının 1985-86'da en yüksek değeri olan 5555'e çıktığı, 1986-1987 öğretim döneminden başlayarak tıp fakültelerine alınan öğrenci sayısındaki azalma eğiliminin ise çok yetersiz olduğu belirtilmektedir(9,10).

Bu çalışmada; 1996 yılı itibarıyla tıp fakültesinde 5538 öğretim elemanı olduğu, öğretim görevlileri hariç tutulduğunda bunların %44'ünün profesör, %28'inin doçent ve %28'inin yardımcı doçent olduğu, profesörlerin %81'inin tam zamanlı çalıştığı saptanmıştır. Son yıllarda tam zamanlı çalışma ile ilgili yapılan yeni düzenlemelerden dolayı bu oranın giderek düşmüş olabileceğine dikkat çekilmektedir(9,10). TBMM Araştırma Komisyonu'nun yaptığı çalışmada da profesör-doçent-yardımcı doçent oranları benzer bulunmuş ve "piramidin tersine döndüğü" belirtilmiş bunun da gelecekte sıkıntı yaratacağı vurgulanmıştır(8).

TTB'nin yaptığı çalışmada; 1997 yılı itibarıyla öğrenci almakta olan 32 tıp fakültesinde bir öğretim elemanı başına ortalama 6 öğrenci düştüğü bulunmuştur. Bu fakültelerin sadece 7 (%22) tanesinde bütün anabilim dallarında profesör ya da doçent bulunduğu, toplam 33 tıp fakültesinin %88'inde kütüphane, %85'inde anatomi laboratuvarı, %82'sinde acil servis ve %48'inde uygulamalı halk sağlığı eğitim-araştırma bölgesi olduğu saptanmıştır. Mezun veren 25 tıp fakültesinde 1 hasta yatağı başına düşen öğrenci sayısı ortalama 1.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, halen öğrenci alan 31 tıp fakültesinin %68'inde "entegre", %32'sinde klasik eğitim yapılmakta olduğu belirtilmiştir(9,10). 1997 yılından itibaren Dokuz Eylül Tıp Fakültesi "probleme dayalı" eğitim sistemi ile aktif tıp eğitimine geçmiştir.

Bu raporlarda yer alan veriler incelendiğinde; ülkemizde yeterli bir alt yapıdan ve öğretim üyesinden yoksun çok sayıda tıp fakültesi olduğu görülmektedir. Bunlar hazırlanmadan açılan tıp fakültelerinin, niteliği düşük hekimlerin mezun olmasına yol açtığı son derece açıktır.

Nitekim aynı dönemleri yansıtmaya bile, TBMM'nin 1991 yılında, 1507 son sınıf tıp öğrencisini(intern), 1927 öğretim üyesini ve 23 tıp fakültesi dekanını kapsayan anket çalışmasında; eğitimin kalitesi açısından genel olarak Türkiye'deki tıp eğitiminin "orta'ya yakın derecede başarılı olduğu belirtilmiştir(8). Bu çalışmada; internlerin, tıp eğitiminde kullanılan stetoskop, pansuman seti, refleks çekici, otoskop, oftalmoskop vb. araçları kullanmayı "çok iyi" derecede öğrendikleri belirtilmiştir. Hastadan öykü alma, sistemlerin fizik muayenesi, damara girme ve damar içine sıvı ve ilaç uygulama, adale içi, deri altı, deri içi enjeksiyonların uygulanması, dikiş atma ve alma, kan sayımı, periferik kan yayması ve formül bakma, akciğer ve kanın grafisi okuma gibi becerileri ise "iyi" derecede öğrendikleri belirtilmiştir. Ancak; internlerin çoğunluğunun trakeostomi, göğüze tüp konulması, cut-down açma gibi hayat kurtarıcı uygulamaları ve otopsi yapma gibi becerileri öğrenemediklerini ve yapamayacaklarını belirttikleri saptanmıştır(8).

Sözü edilen çalışmada 25 tıp fakültesinin dekanları, öğretim üyesi başına düşen öğrenci sayılarının 15-58 arasında değişik aralıkta belirtmişlerdir. Ayrıca, mikroskop başına düşen ortalama 3, kadavra başına ortalama 25, klinik staj ve internlikte ise hasta başına 2-8 öğrencinin düştüğünü belirtmişlerdir. Özellikle yeni kurulan tıp fakültelerinin dekanlarının büyük bir çoğunluğu anatomi, anesteziyoloji, biyofizik, biyoistatistik, biyokimya gibi temel tıp bilim dallarında hiç profesör bulunmadığını belirtmişlerdir(8).

1999 yılında Türkiye'de sağlık personelinin mezuniyet öncesi ve sonrası Halk Sağlığı eğitimini incelemek üzere yapılan çalışmada da, dekanların yanı sıra(%53.8), öğrenci sayılarının fakültelerindeki eğitim ve öğretim olanaklarına uygun olmadığını belirtmişlerdir. Bu sorun altında sınıf, laboratuvar, eğitim materyali ve öğretim üyesi sayısının azlığı eğitimi engelleyici faktörler olarak belirtilmiştir.

Tıp fakültesinde mezuniyet öncesi eğitimin amaçlarını sıralarken, dekanların mezuniyet öncesi tıp eğitiminde "Birinci basamak sağlık hizmeti vermede yeterli hekim yetiştirmek" amacını öncelikle, ancak toplam 5 puan üzerinden 3.9 puan kadar ("iyi"ye yakın)gerçekleşebildiğini belirttikleri saptanmıştır. Bu değerlendirmenin devamı olarak, dekanların %34.6'sı fakültelerindeki müfredat programının, amaçlardaki önceliklerine uygun olmadığını belirtmişlerdir. Bunun nedenlerini ise, öğrenci sayısının fazlalığı, teorik derslerin yoğunluğu, Üniversitelerin Sağlık-Eğitim-Araştırma(SEA) Bölgelelerinin olmaması nedeni ile birinci basamak hekimliğe yönelik pratiklerin yaptırılmaması olarak belirtmişlerdir. Ayrıca, genel beklentinin öğrenciyi TUS'a hazırlamaya zorlaması konusu üzerinde durulmuştur. Dekanların büyük bir çoğunluğu (%73.1) ülkenin gereksinimlerini karşılayabilmek için tıp eğitiminde değişiklik yapılmasının gerektiğini belirtmişlerdir. Bu araştırmada ayrıca saptanan önemli bir bulgu da dekanların %61.5'inin öğretim üyelerinin part-time çalışmasının eğitimde başarıyı olumsuz etkilediği görüşünde olmalarıdır(11).

1990 yılından bu yana, TTB tarafından pratisyen hekimlerin sorunları meslek örgütü içerisinde ele alınmış ve ülke genelinde pratisyen hekimler arasında geniş yankı uyandırmıştır. Bu amaçla 1990 yılından itibaren düzenli olarak yapılan "Pratisyen Hekimlik Kongreleri"nde; ülkenin güncel ve öncelikli sağlık sorunları, bu sorunların çözüm yolları ve pratisyen hekimlerin bu çözümlere katkıları ve pratisyen hekimliğin sağlık hizmetlerindeki yerinin tartışıldığı platformlar olmuştur. Pratisyen hekimliğin tıp fakültelerinden yeterli bilgi ve beceri ile mezun edilmemeleri ve saha çalışmalar sırasında da hizmet-içi eğitimlerle desteklenmemeleri gerekçesi ile yeterli düzeyde hizmet verememe sorunları üzerinde durulmuş ve pratisyen hekimliğin giderek statü kaybı ve bu sorunların çözümlerini tartışılmıştır(12-14).

SONUÇ

Ülkemizde tıp fakültelerindeki öğrenci sayısının fazlalığı ve bu nedenle fakültelerdeki eğitim öğretim olanaklarının yeterli olmadığı bilinen gerçektir. Özellikle yeni kurulan tıp fakültele-

rinde sınıf, laboratuvar, eğitim materyali ve öğretim üyesi sayısının azlığı eğitimi engelleyici faktörlerdir.

Toplumun yaygın hastalık örüntüsünü temsil eden ve öğrencilerin, toplumun sağlık sorunlarını ve yaşayan sağlık sistemini daha yakından inceleyip değerlendirebilecekleri mekanlarda, yani gerçek koşullarda eğitim görmelerini sağlamak açısından üniversitelerin eğitim ve araştırma bölgeleleri özel bir önem taşımaktadır. Ancak, ülkemizdeki tıp fakültelerinin çoğunda Halk Sağlığı eğitiminde laboratuvar işlevi gören *Sağlık Eğitim ve Araştırma Bölgeleleri*'nin eksikliği ve yetersizliği söz konusudur. Bu nedenle, yönetimi tıp fakültelerince yürütülen, Sağlık Bakanlığı ve Üniversiteler arasında uygun-kalıcı protokollere dayalı eğitim-araştırma bölgelelerinin oluşturulması tıp eğitimi için yaşamsal öneme sahiptir.

Ülkemizdeki tıp fakültelerinde, Edinburg Bil-dirgesi ışığında tıp eğitimine ve Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımladığı "geleceğin beş yıldızlı doktorların" yetiştirmeye hazırlanmak için, ulusal sağlık gereksinimlerine uygun eğitim içeriği(müfredat) hazırlanması, tıp eğitiminde dünyada uygulanan *çağdaş eğitim yöntem ve stratejilerinin* benimsenmesi, hastalıkları önleyici ve sağlığı geliştirmeye yönelik eğitim ve uygulamalara *"katılarak öğrenmenin"* temel alınması gerekir. Ancak bunlardan da önce yapılması gereken, tıp fakültelerindeki öğrenci sayılarının azaltılması ve ülkemizdeki genel sağlık politikası ve uygulamalarının tıp fakültesi öğrencisini, eğitimde "TUS'a endekslî" öğrenmeye itmemesi için çözümler geliştirilmesidir.

KAYNAKLAR

1. Developing Public Health in the European Region, EUR/RC48/13-EUR/RC48/Conf. Doc./9, WHO, Geneva, 1995.
2. Doctors for Health "A WHO Global Strategy for Changing Medical Education and Medical Practice for health for all", WHO Publication Geneva, 1996.
3. Saçaklıoğlu F. Dünyada Tıp Eğitimi, Toplum ve Hekim, Cilt: 12, Sayı: 79, s: 35-39, Ankara, Mayıs-Haziran 1997.

4. Edinburg Decleration, World Federation for Medical Education, Edinburg, 1988.
5. Fidan D, Aksakoğlu G. Tıp Eğitimine Alternatif Yaklaşımlar, Dünya Tıp Eğitimi Zirvesi, Edinburg 1993, Toplum ve Hekim, Cilt: 12, Sayı: 79, s: 32-34, Ankara, Mayıs-Haziran 1997.
6. Fidan D, Aksakoğlu G. Aktif Tıp Eğitiminde Linköping Deneyimi, Toplum ve Hekim, Cilt: 12, Sayı: 79, s: 40-44, Ankara, Mayıs-Haziran 1997.
7. Şahin N N, Özvarış Ş B. Tıp Eğitimcileri İçin Eğitim Becerileri Rehberi(Çev.), Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı, Yayın No: 99/14, s: 1-11, 53-59, 98-101, Ankara, 1999.
8. TBMM Araştırma Komisyonu, Türkiye'de Tıp Eğitimi (Özet Rapor), TBMM Araştırma Komisyonu Yayını, Ankara, 1991.
9. Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitimi Raporu, Ed. İ. Sayek, B. Kılıç, TTB Yayını, Ankara, 1997.
10. Kılıç B, Sayek İ. Türkiye'de Mezuniyet Öncesi Tıp Eğitiminde Varolan Durum, Toplum ve Hekim, TTB Yayını, Cilt: 12, Sayı: 79, pp. 11-20, Ankara, Mayıs-Haziran 1997.
11. Akın A ve ark. Türkiye'de Halk Sağlığı Eğitimi ve Bu Alandaki Araştırma-Projeler, Hacettepe Üniv. Tıp Fak. Halk Sağlığı Anabilim Dalı(Çoğaltılmış Rapor), Ankara, 1999.
12. TTB I. Pratisyen Hekimlik Kongresi Kitabı, 12-13 Mayıs 1990 Ankara, TTB Yayını, 1991/1, Ankara, 1991.
13. TTB III. Pratisyen Hekimlik Kongresi Kitabı, 20-23 Ekim 1994 Mersin, TTB Yayını, Ankara, 1994.
14. Genel Pratisyenin Mesleki Eğitimi El Kitabı, TTB-Pratisyen Hekimler Kolu Yayını, Ankara, 1994.

YENİ KİTAPLAR

Bronş Astması ve Analjezik İntoleransı

Editör: A.Fuat Kalyoncu

Ankara 2000. Bilimsel Tıp Yayınevi

ISBN 975-94702-2-5

Bronş astması en sık görülen bir kaç kronik hastalıktan birisidir. Ülkemizde erişkin nüfus içinde astma görülme sıklığının %2-4, çocuklarda ise %5-8 olduğu kabul edilirse, yaklaşık toplam 2.5 ila 4 milyon arasında astmalı olduğu tahmin edilebilir. Güvenilir istatistik verilerine sahip ülkelerde bu hastalığın prevalansının giderek artmakta olduğu gösterilmiştir.

Erişkin astmalıların %10'u analjezik intoleransı olan kişilerdir. Astmalıların genelde üçte ikisi hafif klinik tabloda iken, kalan kısım zaman zaman ciddi sorunlarla karşı karşıya gelmektedir. Tedavideki ilerlemeler hastane yatışlarını ve acil servis başvurularını azaltmakta, yaşam kalitesini eskiye göre iyileştirmekte ancak mortalite konusunu henüz etkilemez görünmektedir. Bu açıdan bakıldığında analjezik intoleransı olan astmalılar riskli bir grup olarak kabul edilebilir. Toplumda izole analjezik intoleransının görülme sıklığı ise %0.3-0.9 arasındadır. Analjezikler ise en sık kullanılan ilaç grubudur. Eczetelerin ortalama yansında yer almaktadır. Bu bilgiler ışığında hastalar incelendiğinde, kendilerine özgü bir özel sorunlarının olduğu görülecektir. İşte elinizdeki kitap bu düşünceden yola çıkarak yazılmıştır.

İlerleyen laboratuvar olanakları, analjezik duyarlı astmalıların lökotrien mekanizmalarında bozuk olduğunu göstermiştir. Bazı metabolik, endokrin hastalıklar, allerjik ve idyopatik vaskülit tabloları bu hastalarda daha sık görülmektedir. Bu konu ile ilgilenen araştırmacılar "European Network on Aspirin Induced Asthma" topluluğunu oluşturmuştur. Adı geçen bilimsel organizasyonun başkanı olan Prof. Dr. A. Çeliker de bu kitaptaki bölümünde tecrübelerini aktarmıştır.

Kitap sadece Göğüs, Allerji ve İç Hastalıkları uzmanlarının değil analjezik ve nonsteroid antiinflamatuar ilaçları kullanan tüm meslekdaşlarımız için yararlı bir kaynak niteliğindedir.

Doç. Dr. Reyhan ÇELİKER

OKUYUCU ANKETİ

Dergimiz içeriği konusunda siz okurlarımızın değerli görüşlerini almak, ayrıca sizlere gönderdiğimiz dergilerin elinize ulaştığından emin olmak ve adres listemizi güncelleştirmek istiyoruz.

Bu nedenle aşağıdaki formu eksiksiz doldurarak, faks, posta veya size dergiyi ulaştıran arkadaş aracılığı ile bize gönderiniz.

Katkılarınız için teşekkür ederiz. Saygı ve sevgilerimizle

Yayın Kurulu

1. Dergi elinize nasıl ulaşıyor?
 a. Adresime posta ile gönderildi
 b. İlaç firması aracılığı ile elden
 c. Diğer (açıklayınız)

2. Dergide en çok ilginizi çeken bölümler hangileridir?

- a. Derleme yazılar
 b. Panel
 c. Nasıl tedavi edelim
 d. Birinci basamak
 e. Bir konu iki görüş
 f. Sorun vaka
 g. Temel tıptan kliniğe
 h. Radyoloji
 i. İlaç derlemesi
 j. Tıp ve mizah
 k. Tıbbi istatistik
 l. Haberler

3. Dergide yer almasını istediğiniz konular nelerdir?

4. Dergi hakkında iletmek istediğiniz düşünce ve görüşleriniz nelerdir?

ADI SOYADI:

ÜNVANI:

MEZUNİYET YILI:

MEZUN OLDUĞU OKUL:

VARSA UZMANLIK ALANI:

UZMANLIK ALDIĞI YER:

ÇALIŞTIĞI KURUM:

.....

.....

İŞ TEL:

EV TEL:

FAKS:

E-MAIL:

POSTA ADRESİ:

.....

.....

.....

Adres:

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı

Hacettepe Tıp Dergisi Editörlüğü

06100 Ankara

Faks: 0(312) 310 0580

e-mail: tip.dekanlik@hacettepe.edu.tr

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

Tıp Fakültemizden mezun olan ve/veya uzmanlık almış olanlarla sosyal ve bilimsel ilişkileri geliştirmek ve sürdürmek üzere kurulan Mezunlar Derneği ve Fakültemiz Dekanlığınca oluşturulan çalışma grubunun aktiviteleri için aşağıdaki adrese faks veya posta ile en kısa zamanda gönderilmesi rica olunur.

Adres : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı
Mezunlar Derneği Sekreteryası 06100 Ankara
Tel : (0.312) 305 11 88 - 305 18 91 • Fax : (0.312) 311 21 45

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI :

OKULDAKİ SOYADI :

MEZUNİYET YILI :

İŞ ADRESİ :

İŞ TELEFONU :

EV ADRESİ :

EV TELEFONU :

E-MAIL ADRESİ :

UZMANLIK DALI :

UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :

Baba Adı :

Ana Adı :

Doğum Yeri :

Doğum Tarihi :

Nüfus Kayıtlı Olduğu İl :

İlçesi :

Bulunduğu Mahalle / Köy :

Kimlik No :

Nüfus Cüzdanı No :

Yaşadığı Nüfus İdaresi :

Doğum Tarihi :

.....

Bazı anlar
sadece kadınlara
özeldir... **o an**

Safra yolları ve üriner sistemin
spazm ve ağrılarında
Adet sancılarında



Buscopan®
plus

ÜRÜN BİLGİSİ: İspan plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hiyosin-N-bütülbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistemin kasılmaları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spazm için giderir. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki gereksiz sancılar, safra ve üriner sistemin kasılmaları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spazm için giderir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Eriskinler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Enjeksiyon olarak kızamıklı olabilir. Daha az olarak, ekzantem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve kızamık olabilir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Eriskinler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Enjeksiyon olarak kızamıklı olabilir. Daha az olarak, ekzantem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve kızamık olabilir. **Diğer etkiler olarak allerjik duyarlılığına ya da kokuşu görülebilir. Predispoze astımı hastalarda bronkospazm görülebilir. Kararlılık, taşikardi, dihidroz, akomodasyon bozukluğu ve idrar retansiyonu gibi antikolinergik yan etkiler görülebilir. Bu etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Özellikle derin reaksiyonları olmak üzere çok seyrek olarak alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Bronşiyal astım ve alerji hikayesi bulunan hastalarda çok ender olarak disare görüldüğü bildirilmiştir. Bronşiyal astım ve alerji hikayesi bulunan hastalarda çok ender olarak disare görüldüğü bildirilmiştir. Bronşiyal astım ve alerji hikayesi bulunan hastalarda çok ender olarak disare görüldüğü bildirilmiştir. Bronşiyal astım ve alerji hikayesi bulunan hastalarda çok ender olarak disare görüldüğü bildirilmiştir.**

Hacettepe

Tıp Dergisi

Karaciğer transplantasyonu

Solunum yetmezliği

Total parenteral nutrisyon

Silikon meme protezleri

Çocukluk çağı göz sorunlarında
erken tanı

Klinik mikolojide gelişmeler

Etik bir yükümlülük olarak hasta
hakları

Onikomikoz tedavisinde
yenilikler

Gebelikte kullanılan tarama
testleri

Obezite tedavisinde kullanılan
ilaçlar

Ardışık antimikrobiyal tedavi

Laktik asidozlar

Columna vertebralis gelişimi

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi

