

ISSN 1300-8404

cilt 32 • sayı 4 • 2001

Hacettepe

Tıp Dergisi

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Adolesansda klinik değerlendirme

Gut

İmmünonütrisyon

Hekim-Endüstri ilişkileri

Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu

Duktal karsinoma insitu

DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı

Antinötrofil sitoplazmik antikorlar

Meta-analizinde istatistiksel yöntemler

Sorun vaka

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



Solunum yolu enfeksiyonlarında

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt 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 delada verilir. **Yan Etkiler/Advers Etkiler:** Mide barsak bozuklukları, baş ağrısı, baş dönmesi, deri döküntüleri, kaşıntı, eklem ağrıları görülebilir. **İlaç Etkileşimleri ve Diğer Etkileşimler:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı 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 önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: Suprax® 400 Tablet: 8,548,100.-TL, Suprax® Süspansiyon: 5,995,100.-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990

“aşmak için”



Fujisava 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

İİEczacıbaşı

HACETTEPE TIP DERGİSİ
2001; 32(4)

Editör
İskender Sayek

Editör Yardımcısı
Reyhan Çeliker

Yayın Kurulu
Osman Abbasoğlu (2003)
Murat Akova (2004)
Macit Anyürek (2004)
Ali Ergen (2003)
M. Oğuz Güç (2002)
İbrahim Güllü (2003)
Sedat Kiraz (2003)
Tezer Kutluk (2004)
Haluk Özen (2003)
Asuman Özkara (2004)
Selçuk Palaoğlu (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 yayımlanmaktadır.*

Yazışma Adresi
Hacettepe Tıp Dergisi
Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
06100 Ankara
Tel : (0.312) 324 3286
Fax : (0.312) 310 0580

Hazırlık ve Baskı
Alp Ofset Matbaacılık
Ltd. Şti. Ankara
Tel : (0.312) 230 0997
Fax : (0.312) 230 7629

ISSN: 1300-8404

İÇİNDEKİLER

- **Editör'den**291
İskender Sayek
- **Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yeni tedaviler**292
Mustafa Cankurtaran, Serap Arslan
- **Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Human papillomavirus enfeksiyonu**298
Z. Selçuk Tuncer
- **Adolesansda klinik değerlendirmenin temel prensipleri**302
Orhan Derman, Nuray Öksüz Kanbur
- **Gut**309
Zeynep Özbalkan, İhsan Ertenli
- **İmmünonütrisyon**313
Turgay Coşkun
- PANEL**
- **Hekim-Endüstri ilişkileri**331
Bülent Eczacıbaşı, Haluk Özen, Ergül Tunçbilek
- BİRİNCİ BASAMAK**
- **Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu**342
Yeşim Çetinkaya Şardan
- RADYOLOJİ**
- **Duktal karsinoma insitu: Radyolojik yaklaşım**347
Meltem Gülsün, Macit Anyürek
- TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**
- **DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı**352
İncilay Sinici, Asuman Özkara
- **Antinötrofil sitoplazmik antikorlar: Güncel yaklaşım**357
Mustafa Cankurtaran, Sedat Kiraz
- BİYOİSTATİSTİK**
- **Meta-analizinde istatistiksel yöntemler**362
Mehtap Akçil Temel, Ergun Karaağaoğlu
- SORUN VAKA**
- **Bir olgu nedeniyle inflamatuvar bel ağrısına yaklaşım**372
Sule Apraş Bilgen
- **HACETTEPE DEN HABERLER**378
- **YENİ KİTAPLAR**379
- **DUYURU**379
- **YAZAR İNDEKSİ**381
- **KONU İNDEKSİ**382
- **OKUYUCU ANKETİ**383
- **MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYE FORMU**384

*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 ebatındaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak kaynaklar dahil olmak üzere 15 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Ayrıca yazılar kullanımda olan bir yazılım programı ile diskette gönderilmelidir. Yazılar yazarlarının görüşlerini yansıtır, Editör ve yayıncılar yayınlanan bilgilerden sorumlu değildirler. 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 Practise 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 sayfaya hazırlanmalı, başlığı olmalı ve tek başına bir anlam taşımalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda lazer 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 pozisyonu 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) izinle basılmıştır' cümlesi ile beraber kullanılacaktır.

Merhaba,

Bir önceki sayıda sözüne ettiğim yeniliği 2001 yılının son sayısında da yinelemek istiyorum. Geçen sayı ile birlikte çağın gereklerine ayak uydurarak dergimizi internet ortamında da yayınlamaya başladık. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi web sayfasından (www.tip.hacettepe.edu.tr) dergimizde yayınlanan makalelere tam metin olarak erişebilirsiniz.

2001 yılı dördüncü sayısında farklı alanlarda ilginizi çekeceğini umduğumuz konular gündeme getirdik. Obesitenin yaygınlaşması ile giderek artan ve önemli gelişmeler gözlenen bir sağlık sorunu olması göz önüne alınarak "Nonalkonik karaciğer hastalığında yeni tedaviler" ele alındı. Çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olan adolesan dönemindeki hastaya yaklaşım konusunda yaşanan zorluklar "Adolesansda klinik değerlendirmenin temel ilkeleri" kapsamında sunuldu. Sık görülmeleri ve uzun süreli komplikasyonlara yol açmaları nedeniyle her zaman önemini koruyan "Kadınlarda cinsel yolla bulaşan hastalıklar" incelendi. "Gut hastalığı" tanısı ve tedavi yöntemleri açısından sunuldu. Primer hastalığı ne olursa olsun hastalara yeterli beslenme desteği verilmesi gerekliliği, malnutrisyonun yol açabileceği olumsuz etkilerin ortadan kaldırılabilmesi için önerilen "İmmünonütrisyon" başlığı altında irdelendi.

Panel bölümünde dünyanın bir çok ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de gündemde olan "Hekim-endüstri ilişkileri" her iki yönü ve farklı boyutları ile değerlendirildi. Birinci basamak kısmında en çok tüketilen, gereksiz ve uygun olmayan kullanımı en yaygın olan ilaçlardan "Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu" ele alındı ve temel ilkeler vurgulandı. Radyoloji bölümünde mamografik taramanın yaygınlaşmasının bir sonucu saptanma oranı belirgin olarak artan "Duktal karsinoma in situ: radyolojik yaklaşım" açısından değerlendirildi ve sunuldu.

Temel tıptan kliniğe bölümünde son yıllarda büyük gelişmelerin gerçekleştiği ve mikroçipe dayalı sistemlerin kurulduğu genetik analiz alanına yer verildi ve "DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı" başlığı altında bu heyecan verici gelişmelerden söz edildi. Ayrıca son yıllarda otoimmün hastalıklar ile ilgili çalışmalarda önemli rol oynadığı gösterilen "Antinötrofil sitoplazmik antikörler" incelendi. İstatistik kısmında ise daha önceki sayılarda genel kavramların verildiği "Meta analizinde istatistiksel yöntemler" konusu ele alındı. Sorun vaka bölümünde ise "Bir olgu nedeni ile inflamatuvar bel ağrısına yaklaşım" gözden geçirildi. Yeni yılda her şeyin gönlünüzce olması dileği ile dergimizin içeriği konusundaki görüş, öneri ve desteklerinizi bekliyoruz.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yeni tedaviler

Mustafa Cankurtaran¹, Serap Arslan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Gastroenteroloji Ünitesi Profesörü²

Genel Yaklaşım

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH), obesitenin yaygınlaşması ile giderek artan, tanısı ve tedavisinde yeni gelişmeler içeren önemli bir sağlık sorunudur. Hastalık obesite, tip2 Diabet Mellitus (DM), hiperlipidemi, sendrom-X ile ilişkilidir. Halkın hastalık konusunda bilgilendirilmesi, insanların beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi yönünde eğitime önem verilmesi, obesitenin kontrolü, hastalıkta erken tanı genel yaklaşımda önceliklidir. Hastalığın yalnız steatoz, veya steatohepatit gibi progresyon gösteren farklı formlarla seyri sebebi ile kliniği belirleyebilecek prognostik faktörlerin ve risk faktörlerinin saptanarak, tedavisinin planlanması gerekli ve önemli görülmektedir. NAYKH seyrindeki prognostik faktörler Tablo-1'de gösterilmiştir.

Özellikle ayıncı tanıda alkol ile ilişkili karaciğer hastalığı kişisel ve aile görüşmeleri ile ayırtedilmeli ve alkol kullanımı mutlaka yasaklanmalıdır. Diğer kronik karaciğer hastalıkları, özellikle seyrinde steatozda saptanılan HCV enfeksiyonu mutlaka ayırtedilmeli, ilaç ve benzeri hepatotoksik ajanlar sorgulanmalı ve durdurulmalıdır.

NAYKH hastalarında obesite ve diyabetin birlikteliği sık görüldüğü için tedavide diyet ve egzersiz önemli görülmektedir (1,2). Egzersiz ile hastalarda obesitenin kontrolü, yağ oksidasyonunun artması ve kas ve adipoz dokularda lipolizin artması hedeflenmektedir (3). Haftada en az üç gün 30-45 dakikalık tempolu yürüyüş veya yüzme önerilen egzersizlerdir.

Nonalkolik steatohepatit(NASH) olgularından siroza giden, prognozu ciddi olanlarda karaciğer transplantasyonu düşünülebilecek tedavi seçeneğidir. Ancak özellikle jejunioileal bypass sonrası oluşan NASH olmak üzere, transplantasyon sonrası rekürrens bildirilen olgular vardır (4,5). NASH'de lipid metabolizmasında sistemik bir bozuklukla açıklanabilen bu sonuçlar nedeniyle transplantasyon NASH tedavisinde uygun görülmemektedir.

Bu makalede NAYKH tedavisindeki görüşler konusunda literatür gözden geçirilerek özetlenmiştir.

Diyet, Egzersiz ve Metabolik Faktörlerin Düzeltilmesi

Bugün için NAYKH ile ilişkili en sık görülen metabolik hastalıklar DM ve obesitedir. Bu sebeple hastalığın tedavisinde obesitenin kontrolü ve hipergliseminin önlenmesi önemli yer tutar (6).

Tablo 1: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı prognostik kriterleri

Bağımsız kriterler	Diğer kriterler
Obesite	Vücut kitle indeksi
DM	Hipertansiyon
AST/ALT oranı	İnsülin rezistansı
Yaş	Ferritin
Hipertrigliseridemi	Açlık c-peptid düzeyi
Bel-kalça oranı	Ko-morbid karaciğer hastalığı

Kilo verilmesi ile NAYKH'nın bulgular düzelebilir. Ancak hızlı kilo kaybının hastalık progresyonunu olumsuz etkileyebileceği de gösterilmiştir (7). Bu nedenle hastada kilonun azalmasında uygun bir program yapılmalı ve haftada ortalama 1 kilo kaybı önerilmelidir. 39 obez NAYKH ile yapılan bir çalışmada (8) hastaların vücut kilolarının 10%'unu kaybettiklerinde belirgin biyokimyasal iyileşme sağlandığı gösterilmişse de bu olgularda histolojik değerlendirme yapılmamıştır. 41 hasta ile yapılan bir başka çalışmada (9) hastalar 400 kalori/gün gibi bir diyetle takibe alınmış, ortalama haftada 3-4 kg kilo kaybı ve USG'de yağlanmada azalma saptanmış, fakat yalnız 5 hastanın histopatolojik değerlendirilmesinde portal inflamasyon ve fibrozis geliştiği görülmüştür, çalışmada haftada 1.6 kilonun altında kilo veren hiçbir hastada fibrozis gelişmediği ve tüm hastalarda histolojik iyileşmeden bağımsız olarak belirgin bir biyokimyasal düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu bilgilerden varılan sonuçta NAYKH tedavisinde yavaş ve uzun dönemde sağlanan kilo kaybı ideal görünmektedir. Özellikle şiddetli karaciğer yağlanması olduğu bilinen hastalarda kilo kaybının fibroziste artışla sonuçlanması, uzun süreli aç kalan hastalarda da fibrozisin ilerlediğinin bilinmesi, diyet ve egzersiz tedavisinin detayları ile ilgili sonuçlarda belirsizliklere sebep olmaktadır.

Bugün için önerilen hastaların diyet ve egzersiz tedavilerinin her hasta için bireyselleştirilmesidir. Obesite yanında DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi gibi sorunları olan hastalarda diyet ve egzersiz tedavisi ayrı düşünülmesi, hastalarda diğer metabolik hastahklarnın regülasyonu bozulmayacak şekilde klasik lipid ve kolesterolden fakir bir diyet veya diyabetik bir diyet uygulanmalı ve hastalarda haftada 1 kilo kaybı hedeflenmelidir (10). Morbid obesite sorunu varsa hastalar bir endokrinolog ile konsülte edilmelidir, hastalar bu ilaçların yapabileceği yan etkiler açısından düzenli takip edilmelidir. Özellikle DM olan hastalarda hipergliseminin kontrolü ile karaciğer fonksiyon testlerinin düzeleceği bilinmelidir (11).

Obesite cerrahisinde uygulanan bazı cerrahi yaklaşımlar, (gastrik veya intestinal bypass) sonucunda NAYKH geliştiği için bugün önerilmemektedir (2). Başka nedenlerle yapılan bu tip bir cerrahi sonrası NAYKH gelişen hastalarda, enteral ve parenteral aminoasit solüsyonları ve bakteriyel aşırı gelişimi önleyebilecek metranidazol gibi antibiyotiklerin kullanımı önerilmektedir (13).

Total parenteral nutrisyon uygulanan hastalarda gelişen NAYKH tedavisinde kolün eksikliğinin giderilmesi, polimiksinB ve metranidazol gibi antibiyotikler ile lipopolisakkaridler ve endotoksinlere bağlı hasarın önlenmesi mümkündür.

Medikal Tedavi

Kontrolsüz kilo verilmesi ile hastalarda fibrozis artışının görülmesi medikal tedaviye olan ilgiyi arttırmıştır. Ancak son birkaç yıldır NAYKH ile ilgili yapılan tedavi çalışmalarının çoğu açık uçlu, kontrol grupsuz ve sonuçları kesin olmayan çalışmalardır. Bugüne kadar NAYKH tedavisinde üzerinde çalışılan ilaçlar Tablo-2'de gösterilmiştir.

Hangi hastaların medikal tedaviye alınması gerektiği tam olarak tanımlanmamış olsa bile bugün için kabul edilen görüş tüm hastaların düzenli bir diyet tedavisi ve egzersiz programına alınması, kilo hedeflerinin bireyselleştirilmesi ve klinik ve biyokimyasal parametreleri açısından düzenli takibinin yapılması gerekliliğidir. Karaciğer yağlanması şiddetli olan, diyet tedavisi ile 3-6 ayda karaciğer fonksiyon testleri düzelmeyen, karaciğer biyopsilerinde şiddetli steatoz ve steatohepatit bulguları olan hastalar medikal tedaviye alınmalıdır. Medikal tedavide, eşlik eden metabolik hastalıklarının tedavisi esas alınmalıdır. NAYKH tıbbi tedavisinde ursadeoksikolik asit(UDKA), vitamin-E ve insülin sensitivitesini düzenleyen ilaçlar ile ilgili çalışmalar vardır. Glutamin infüzyonu ve glukagon ile birkaç vakada tedavi denenmiş (14) ancak yeterli sonuç alınamamıştır. Bugün için hiçbir ilaçla yapılmış kontrollü, biyopsi takipli, yeterli hasta sayısı içeren sonuçlanmış bir çalışma yoktur. Çalışmalarda kullanılan ilaçlar ve etkileri kısaca gözden geçirilecektir.

Tablo 2: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı tedavisinde üzerinde çalışılan ilaçlar

Ursadeoksikolik asit	Betain
Klofibrat	Troglitazon
Gemfibrozil	Metformin
Statinler	Pentoksifilin
Vitamin-E	Metranidazol
N-asetil sistein	Glutamin
AntiTNF antikörleri	PolimiksinB
Silymarin	Flebetomi

Ursadeoksikolik asit

Ursadeoksikolik asit(UDKA) bir kenodeoksikolik asit epimeridir. Hepatotoksik safra asitlerinin yerini alarak etki gösterir. NASH tedavisinde günümüze kadar en sık kullanılmış ve üzerinde çalışma yapılmış ilaçtır. Bugün için NASH'deki etki mekanizması bilinmemektedir. UDKA'in membran stabilize edici ya da sitoprotektif özelliklerinin NASH'de karaciğer enzimlerinde, yağlanmanın derecesinde ve histolojik iyileşmede rol oynadığı düşünülmektedir (15). Uygulamada kullanılan doz 15mg/kg/gündür. Tedavinin süresi konusunda kabul gören bir görüş yoktur. 2 yıllık çalışmalar halen devam etmektedir. Bu dozda hastalarda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

Guma (16) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NAYKH tanısı olan hastalardan bir gruba az yağlı diyet verilmiş, diğer gruba az yağlı diyet ek olarak 10mg/kg/gün UDKA verilmiştir. Hastaların 6 aylık takip sonunda ALT, GGT ve pseudokolinesteraz düzeylerinde her iki grupta da düzelme olmuş ancak UDKA alan grupta sonuçların istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı çıktığı bildirilmiştir.

Laurin(17) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise NAYKH tanısı olan, 12 ay takip edilen 40 hastadan klofibrat alan grupta hiçbir klinik ve biyokimyasal düzelme görülmezken, 15mg/kg gün UDKA alan grupta ALP-ALT-GGT-karaciğer yağlanmasında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler saptanmıştır.

Bektaş(18) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 6ay 10mg/kg/gün dozunda NAYKH olan 16 hastada biyokimyasal iyileşme gözlenirken, 6 ay sonunda histolojik iyileşme olmadığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada tedavi süresine yönelik eleştiriler yoruma açıktır.

Antioksidan Tedaviler

NASH etyopatogenezinde özellikle iki vuruş hipotezinde ikinci vuruş olarak lipid peroksidasyonları, diyet kaynaklı, genetik yatkınlıkla da ilgili ve sitokin etkileri sonucu oluşan oksidatif hasar ve glutatyon-sülfat tüketimine bağlı antioksidan kapasitenin azalması üzerinde durulmaktadır. Vitamin-E ve C, Selenyum, N-asetil sistein, Silymarin gibi antioksidatif etkinlikleri bilinen maddelerin NASH tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar dikkat çekmektedir.

Son yıllarda NASH tedavisinde ve profilaksisinde vitamin-E etkinliğini araştıran çalışmalar oldukça fazladır. Vitamin-E diğer vitaminler ve antioksidan maddelere göre yan etkisi az olduğu bilinen bir maddedir. Yağda çözünür, kolay bulunan bir ilaçtır. Serum düzeyi normal dahi olsa NAYKH'larında verilmesi önerilmektedir, vitamin-E'nin karaciğerde saptanan lokal etkileri bu değerlendirmede esas

alınmaktadır. Vitamin-E'nin karaciğer yıldız hücrelerinde mRNA prokollajen-I ekspresyonunu ve fibrogenezde temel rol oynayan TGF- üretimini azalttığı bildirilmiştir (19). Vitamin-E ayrıca TNF supresyonu yaptığı ve IL-1-6-8 ekspresyonunu azaltır(20). Strauss ve arkadaşları obez çocukların normal kilolu çocuklara göre belirgin olarak düşük vitamin-E ve karoten düzeyleri olduğunu göstermişlerdir(21). Vitamin-E ile ilgili çalışmalar arttıkça vitaminin gerçek tedavi değerinin ve belki de profilaksi değerinin anlaşılacağı ortadadır. Lavine(22) ve arkadaşlarının 16 obez, serum vitamin-E seviyeleri normal, NASH'li çocukta yaptıkları bir çalışmada 400-1200IU/gün vitamin-E tedavisi ile 4-9 ay takip sonunda karaciğer enzimlerinde anlamlı bir düşüş sağlamışlar ancak karaciğer yağlanmasının şiddetinde azalma olmadığını bildirmişler ve bunu da çocukların hiç kilo vermemesine bağlamışlardır. Çocukların vitamin-E tedavisi kesildikten sonraki takiplerinde karaciğer enzimlerinin yeniden yükseldiğini gözlemişlerdir. Zayıflama diyeti ve egzersiz ile beraber vitamin-E replasmanının da tüm NASH'li hastalara önerilmesi tavsiye edilmektedir.

Selenyum antioksidan bir enzim olan glutatyon peroksidaz için kofaktördür. Özellikle beyin, karaciğer ve endokrin dokularda önemli antioksidan görevleri vardır. Her zaman vitamin-E ile sinerjistik olarak, hem intraselüler hemde interselüler etkileri olduğu gösterilmiştir. Dokulardaki vitamin-E ve selenyum düzeyleri poliansature yağ asidi konsantrasyonuna bağlıdır (23). Yılmaz (24) ve arkadaşları intraperitoneal selenyum ve vitamin-E uyguladıklarında karaciğer ve kas dokusundaki sature yağ miktarının azaldığını göstermişlerdir. E-vitamin ile selenyumun birlikte kullanıldığı insan çalışmaları yoktur.

N-asetil sistein karaciğerde glutatyon düzeylerini arttırarak karaciğeri oksidatif hasardan koruyan bir proilaçtır. Gülbahar (25) ve arkadaşları 11 NASH hastasına 1gr/gün 3 ay N-asetilsistein vermişler ve karaciğer fonksiyonlarında belirgin bir düzelme olduğunu bildirmişlerdir. Pamuk ve arkadaşlarının yaptıkları bir başka çalışmada ise N-asetil sistein grubu ile kontrol grubu arasında karaciğer fonksiyon testleri ve yağlanma açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Silymarin sütozundan elde edilen bir flavanoiddir. Antioksidan, antifibrotik ve membran stabilize edici etkileri vardır. NAYKH tedavisinde kullanılabileceği görüşünde olan yayınlar vardır, ancak çalışmalar yetersizdir (26).

Antihiperlipidemikler

NASH etyopatogenezinde karaciğerde yağlanma, özellikle trigliseridlerin birikimi ve yağların

peroksidasyonu sonucu oluşan toksik maddeler üzerinde durulmaktadır. Son yıllarda NASH tedavisinde hastalarda hiperlipidemi olmasa da antihiperlipidemik ilaçların kullanımının etkisini araştıran az sayıda çalışma yapılmıştır.

Klofibratin teorik olarak hayvan deneylerinde karaciğer trigliserid içeriğini azalttığı ve bu etkisiyle karaciğer yağlanması ve hasarında etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak yapılan birkaç çalışmada klofibrat ile NASH hastalarında biyokimyasal veya histolojik bir düzelme olmadığı bildirilmiştir (17).

Knobler (27) ve arkadaşlarının 48 NAYKH ile yaptığı bir çalışmada %86 hastada hiperlipidemi bulunmuş, 8 hastaya (5 hasta statin-3 hasta fibrinolitik asit derivesi olmak üzere) antihiperlipidemik tedavi verilmiş ve bu 8 hastada trigliserid ve kolesterol değerlerinde belirgin azalma ve iki hasta dışında karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme sağlandığı bildirilmiştir. Ancak vaka sayısı sınırlı ve kontrol grup içermediği için çalışma sonucu yeterli değildir. Bugün için lipid düşürücü ilaçlar ile NASH tedavisinin sağlandığını bildiren yayın yoktur.

Başaranoğlu(28) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 46 NASH'li hastanın yarısı 600mg/gün gemfibrozil ile tedaviye alınmış, diğer yarısı tedavisi izlenmiştir, tedavisi gruba göre gemfibrozil alan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin bir düzelme saptanmıştır. Çalışmada ileri analizler, sonuçların trigliserid değerlerinden bağımsız olduğunu göstermiştir.

Antibiyotikler

Lipopolisakaridler yani endotoksinler ve bunlar vasıtası ile artan sitokinler NASH etyopatogenezinde yer alır. Özellikle TPN ve gastrik bypass sonrası gelişen NASH tedavisinde polimiksine B ve metranidazol kullanımını ile başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.(12).

Pentoksifilin

Tuncer(29) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NASH tedavisinde UDKA ve pentoksifilin mukayese edilmiştir. Her ikisinde de karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme ve yağlanmada azalma saptanmış ve anti-TNF özellikleri olan Pentoksifilin ile daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılması önerilmiştir.

Metformin

Biguanid grubu bir oral antidiyabetik olan metformin insülin sensitivitesini artırması, hastaların kilo vermesine yardımcı olması, kan şekeri kontrolünü sağlaması gibi etkileri ile diyabetli olguların NASH tedavisinde önerilebilen ilaçlardandır. Ancak bu konuda literatürde kontrollü bir çalışma mevcut değildir.

Betain

Betain methionin siklüsünün bir üyesidir ve S-adenozil methionin seviyelerini artırır. S-adenozil methionin karaciğerde etanole bağlı trigliserid depolanmasını önler. 20gr/gün dozunda verilen betain 8 hastalık bir çalışmada bir yıl sonunda karaciğer hasarında, steatozda, karaciğer fonksiyon testlerinde ve fibroziste belirgin düzelme saptandığı bildirilmiştir (30).

Troglitazon

İnsülin rezistansı etyopatogenezde temel rol oynadığından son yıllarda insülin sensitivitesini arttıran antidiyabetik ilaçlar NASH tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak insülinin yağ ve glukoz metabolizmalarındaki etkin serum düzeyleri farklı olduğundan bu ilaçların hangi dozda faydalı olacağı konusu tartışmalıdır.

Thiazolidinedionlar lipid ve glukoz metabolizmasını düzenleyen steroid reseptör transkripsiyon faktörleri süperailisindendir. Troglitazon, rosiglitazon, piaglitazon bu gruba girerler. Temel etkileri karaciğerde, adipositte, kas dokusunda insülin sensitivitesini artırılması yoluyla olur(31). Adipositlerin proliferasyonu, differensiasyonunda da rol oynayarak yağ asitlerinin ve trigliseridlerin miktarını azaltırlar(32). Bunun yanında lipid peroksidasyonunu azaltırlar, hücre kültürlerinde mitokondrial kitleyi arttırlar, yağasidine bağlı apoptozisi inhibe ederler, antiTNF özellikleri vardır, leptini azaltırlar, unkuoupling protein-2 ekspresyonunu artırırlar. Tüm bu etkileri ile aslında NASH tedavisinde ideal ilaç gibi görünmektedir ancak yeterli sayıda kontrollü çalışma yapılmamıştır ve ilacın hepatotoksik etkileri nedeni ile toplatılması sonucu birçok çalışma yarım bırakılmıştır. Caldwell ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 10 hastanın 7'sinde karaciğer enzimlerinde düzelme saptanmış ve bu düzelmenin tip2 DM varlığı ile ilgili olmadığı gösterilmiştir(32). Aynı çalışmada hastalarda histolojik düzelme biyokimyasal düzelme ile korelasyon göstermemiştir. Hastalarda AST/ALT oranında düzelme görüldüğü bildirilmiştir.

Yapılan çalışmalarda Troglitazon Zuckerin diyabetik ratlarında karaciğer ve iskelet kası trigliserid birikimini önleyememiş, KRP-297 isimli başka bir insülin sensitivitesini arttıran molekül ile bunlar baskılanmıştır (33). Troglitazon verilen hastalarda nekroinflamatuvar aktivite gerilememekle birlikte tam bir düzelme sağlanamamıştır. Troglitazon tedavisi ile karaciğer yağ birikiminde bir azalma ve steatozda gerileme olması teorik olarak beklenir ancak bu konuda kontrollü geniş hasta sayılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut çalışmalarda troglitazon ile fibroziste istatistiksel olarak anlamlı bir gerileme

sağlanamamıştır. Ancak biyopsi takipli çok sayıda hasta ile yapılan yeni çalışmalar sürmektedir. Troglitazon ile ilgili bir başka sorunda ilacın hepatotoksik olduğunu bildiren yayınların varlığı nedeni ile ilacın toplatılmış olmasıdır(34). Daha yeni bir ilaç olan piaglitazonun karaciğer toksisitesi olmadığı kabul edilmekte ancak bu ilaçla NASH'de yapılmış çalışma mevcut değildir.

Gelecekteki tedaviler

Endotoksin hasarını açıklamaya çalışan hayvan modellerinde Interferon gamma mRNA ekspresyonunun arttığı ve IL-10 mRNA ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir. Böylelikle gelecekte intestinal dekontaminasyon üzerinde daha çok durulacak, soluble sitokin reseptörleri, nötralizan antisitokin antikörler ve antiTNF özellikleri olan ilaçlar NASH tedavisinde kullanılacaktır.

Steatozlu hastalarda hepatosit ATP depoları azalmıştır(35). Bu sebeple ileride bu ATP depolannın korunması üzerinde tedaviler geliştirilmeye çalışılacaktır. Yine bazı diyet modifikasyonları ile cyp2E1 aktivitesinin azaltılacağı, tedavi hedefleri üzerinde durulmaktadır (36).

Aşırı demir depolanması olan NASH hastalarında flebotomilerle karaciğer fonksiyon testlerinde düzeltilmeler olduğu bildirilmiştir(37).

KAYNAKLAR

- Saksena S, Elias E. Diet and exercise in Nash. *Hepatology* Nov 1999;30(5):abstracts of AASLD meeting.
- Takoto Ueno. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatology* 1997;27:103-7.
- Sutedja D, Saksena S, Jackson J. NASH and exercise. *Falk symposium 121:Steatohepatitis. 2000;60.*
- Requarth JA, Buchard KW, Colacchio TA, et al. Long term morbidity following jejunoileal bypass. *Arch Surg* 1995;130:318-25.
- Kim WR, Poterucha JJ, Porayka MK. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802-5.
- Angulo P, Keach JC. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
- Rozenthal P, Biava C, Spencer H, et al. Liver morphology and function tests in obesity and during total starvation. *Acta Med Scand* 1986;220:83-8.
- Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990;99:1408-13.
- Andersen T, Gluud C. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese patients. *J Hepatology* 1991;12:224-9.
- Kanders BS, Blackburn GL. Obesity: pathophysiology and treatment. *Obesity* 1994: 197-215.
- Lin HZ. Metformin reverses fatty liver disease in obese leptin deficient mouse. *Nat Med* 2000;6:998-1003.
- Dewind LT, Payne JH. Intestinal bypass surgery for morbid obesity. Long term results. *JAMA* 1976;236:2298-301.
- Drenick EJ, Fisler J, Lohanson D. Hepatic steatosis after intestinal bypass. Prevention and reversal by metranidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 1982;82:535-48.
- Wolfe RR, O'Donnell TF. Investigation of factors determining the optimal glucose infusion rates in total parenteral nutrition. *Metabolism* 1980;29:892-7.
- Angulo P, Keith D. Treatment of nonalcoholic fatty liver. *Semin Liver Disease* 2001;21:81-8.
- Guma C, Viola M, Thame M. Ursadeoxycholic acid in treatment of NASH. *Hepatology* 1997;20:387.
- Laurin J, Lindor K, Crippin J, et al. Ursadeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol induced steatohepatitis. *Hepatology* 1996; 23:1464-67.
- Bektaş A, Beyler A. Nonalkolik steatohepatitte ursadeoksikolik asit tedavisi. *AÜTF Mecmua* 1998; 51:197-201.
- Dufuoar J. -Tocopherol and antioxidants in the treatment of NASH. *Falk symposium 121: Steatohepatitis. 2000;59.*
- Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, et al. Long and short-term d-Tocopherol supplementation inhibits liver collagen-1 expression. *Hepatology* 1997;26:250.
- Strauss R. Comparison of serum concentrations of -Tocopherol and -carotene in a cross-sectional sample of obese and non-obese children. *J Pediatr* 1999;134:160-5.
- Lavine JE. Vitamin-E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatrics* 2000;136:734-8.
- Çelik S, Yılmaz Ö, Aşan T, et al. Influence of dietary selenium and Vitamin-E on the levels of fatty acids in brain and liver tissues of lambs. *Cell Biochemistry Function* 1999;17:115-21.

24. Yılmaz Ö, Celik S, Çay M. Protective role of intraperitoneally administered vitamin-E and selenium on the level of total lipid, total cholesterol and fatty acid composition of muscle and liver tissues in rats. *J Cell Biochem* 1997;64:233-41.
25. Gülbahar O, Karasu ZA, Ersöz G, et al. Treatment of nonalcoholic fatty acids with N-acetylcystein. *Gastroenterology* 2000;118:A1444
26. Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B. Herbal products for liver disease. *Hepatology* 1999; 30:1099-104.
27. Jaurin J. Clofibrate and other lipid lowering drugs for treatment of NASH. *Falk symposium* 121: Steatohepatitis 2000;57.
28. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrosil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997;26:387A.
29. Tuncer I, Uygan İ, Dülger H, et al. Nonalkolik hepatosteatozda ursadeoksikolik asit ve pentoksifillinin biyokimyasal parametreler üzerine karşılaştırmalı etkileri. 4. Ulusal Hepatoloji Kongre Kitabı s64.
30. Abdelmalek M, Angulo P, Jorgensen RA, et al. Betain for patients with NASH; a promising new agent. *Gastroenterology* 2000;118:A973.
31. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type-2 diabetes. *Ann Int Med* 1998;128:176-85.
32. Stephen H, Caldwell MD, Elisabeth E, et al. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in NASH. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519-25.
33. Sreenan S, Keck S, Fuller T, et al. Effects of troglitazone on substrate storage and utilisation in insulin resistant rats. *Am J Physiol* 1999;276:1119-29.
34. Forman LM, Simmons DA, Diamond RH. Hepatic failure in a patient taking rosiglitazone. *Ann Int Med* 2000;132:118-21.
35. Cortez H, Chatham J. Alterations in liver ATP homeostasis in human NASH. A pilot study. *JAMA* 1999;282:1659-64.
36. Weltman MD, Farrel GC. Hepatic cytochrome-p-450 2E1 is increased in patients with NASH. *Hepatology* 1998;27:128-33.
37. Mendler MH, Turlin B, Moirand R. Insulin rezistance associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999;117:1155-63.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: human papillomavirus infeksiyonu

Dr. Z. Selçuk Tuncer

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Doçenti

Kadınlarda genital sistem infeksiyonları cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve vajinal ekosistemin bozulması ile indüklenen endojen ajanlarla oluşan hastalıklar olmak üzere başlıca iki başlık altında incelenirler. Kadınlarda cinsel yolla bulaşan hastalıklar kapsamında öncelikle Chlamydia Trachomatis, Neisseria Gonorrhoeae, Trichomonas Vaginalis, Candidiasis, Treponema Pallidum (Syphilis), Genital Herpes ve Human Papillomavirus ön sıralarda yer almaktadır. Human Immunodeficiency virus (HIV) ve hepatit infeksiyonları diğer konu başlıklarında incelenmiştir.

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar sık görülmeleri ve önemli bir maliyet ve morbidite nedenleri olmaları yanı sıra uzun süreli sağlık sorunlarına da yol açabilirler. Bunlar infertilite, ektopik gebelik, kronik pelvik ağrı, gebelik kaybı, neonatal morbidite ve mortalite ve nihayet jinekolojik kanser gelişimidir. Cinsel yolla bulaşan infeksiyonların içinde en ciddi komplikasyonlara yol açabilmesi açısından Human Papillomavirus (HPV) infeksiyonları öne çıkmaktadır. HPV infeksiyonları akut dönemde kondilom (sigil) adı verilen proliferatif lezyonlara yol açabilirler ve uzun sürede ise serviks kanseri patogeneğinde yer alırlar.

Kadın genital bölgesinde sigillerin varlığı çok eski yıllardan beri bilinmesine karşın bunun ayrı bir cinsel yolla bulaşan hastalık olarak tanınması 20. yüzyılda olmuştur. Papillomaviruslar Papovaviridae ailesine mensup papillomavirus genus üyeleridir (1).

Bu virüsler yaklaşık olarak 55 nm çapında zarfsız küçük DNA virüslerdir. Kapsid ikosahedral yapıdadır ve 72 kapsomer içerir. Genom yaklaşık olarak 8.000 bp içeren sirküler çift sarmal DNA'dır. Genom başlıca 3 bölgeye ayrılmıştır, bunlar geç (L), erken (E), ve kodlama yapmayan (NC) bölgelerdir.

Günümüzde DNA sekanslaması ile tarif edilmiş yüzü aşkın HPV tipi belirlenmiştir. Bunların ancak

35 tanesi kadınlarda anogenital mukozayı tutmaktadır. Serviks kanserinin infeksiyöz bir etyolojiye sahip olabileceği ilk olarak 1842 yılında ortaya atılmıştır (2). Bu ilişkinin HPV ile olduğu ise ilk olarak 1974 yılında zur Hausen tarafından bildirilmiştir (3). Günümüze kadar yayınlanan birçok epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bilgiler serviks kanseri ve öncü lezyonlarının gelişiminde HPV infeksiyonunun en önemli basamaklardan biri olduğunu ortaya koymuştur (2,4-8).

Kadınlarda anogenital mukozayı tutan ve malign veya premalign lezyonlarla görülen HPV tipleri düşük-riskli ve yüksek-riskli olarak iki ana kategoriye ayrılır (9). Bunların içerisinde HPV 16 en sık gözlenen tiptir ve invazif serviks kanserlerinin en az %50'sinde gözlenir (10). 18, 31, 33, 35 nisbeten sık gözlenen diğer yüksek riskli (onkojenik potansiyeli yüksek) tiplerdir. Günümüzde bu grup 12 tipten oluşmaktadır (Tip 16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68). Düşük riskli grup ise 5 HPV tipinden oluşmaktadır (6,11, 42, 43, 44).

Serviks kanserinde iyi tarif edilebilmiş uzun bir preinvazif sürecin (SIL) varlığı hastalığın bu aşamada tespit edilerek nisbeten basit ve ucuz yöntemlerle tedavi edilmesini olanaklı hale getirmektedir. Sitolojik tarama programları (Pap smear) preinvazif lezyonların yakalanması için en önemli metod olarak uzun yıllardır yerini korumuştur. Sitolojik tarama programının başarılı olması iyi yetişmiş sitoteknoloj ve patolojlara, kalite kontrolü yapabilen gelişmiş altyapıya sahip laboratuvarlara, sitolojik materyalin transportu için uygun sisteme ihtiyaç gösterir. Böylece sitolojik tarama programının son yıllarda kısıtlılıklarının ortaya çıkması üzerine etkinliğinin daha da artırılması için servikal kanserinin etyolojisine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalardan elde edilen bilgiler serviks

kanseri ve öncü lezyonlarının gelişiminde HPV enfeksiyonunun en önemli basamaklardan biri olduğunu ortaya koymuştur (4). İnvazif serviks kanserinde ve bunun öncü skuamöz lezyonları olan düşük grade'li ve yüksek grade'li skuamöz intraepitelyal lezyonlarda (LSIL ve HSIL) yüksek oranda HPV varlığı tespit edilmiştir (5). Yine HPV DNA'sı pozitif olan ancak henüz servikal preinvazif lezyon tespit edilmemiş kişilerde de takipte preinvazif servikal lezyon geliştirme oranı çok yüksektir (6-8). Yine preinvazif lezyonların hangilerinin invazif aşamaya ilerleyeceğini önceden kestirmek virusların lezyonda tespiti ile mümkün olabilmektedir. HPV aşılı ile özellikle preinvazif servikal lezyonların tedavisi ve önlenmesi gündemdedir (11). HPV ile serviks kanseri arasında bu ilişki ortaya konmuşken HPV DNA'sını araştıran yöntemlerin serviks kanseri taraması kapsamına alınması çalışmaları yapılmaktadır. HPV DNA'sının güvenilir ve kolay uygulanabilir laboratuvar metodları ile tespiti ile birlikte servikal smear materyalinde HPV araştırılması sitolojik tarama programlarından daha da başarılı sonuçlar vermiştir.

HPV enfeksiyonunun tespiti için geleneksel yöntem smear veya histolojik materyallerde koilositozun

tespitidir. Ancak bu yöntem yeteri kadar hassas olmadığından günümüzde moleküler tespit yöntemlerine başvurulmaktadır. Bunlar filtre hibridizasyon, in situ hibridizasyon, polimeraz zincir reaksiyonu, southern blot gibi yöntemlerdir. En çok kullanılan yöntem ise hybrid capture II sistemidir. Hybrid capture II yöntemi nükleik asit sinyal amplifikasyonu temeline dayanan bir testdir. Kemoluminasyon yolu ile tespit esasına dayanır ve temel olarak 5 basamakta çalışır.

1. Nükleik asitin denatüre olması ve salınması
2. Hedef DNA ile RNA probunun hibridize olması
3. RNA:DNA hibridlerinin solid faza geçirilmesi
4. Yakalanan hibridlerin multiple antikor konjugatları ile reaksiyonu
5. Kemoluminasyon sinyallerinin tespiti

Bu test bir çok çalışma ile HPV tespiti açısından başarılı bulunmuş, kolay uygulanabilmesi, güvenilir sonuç vermesi, birçok HPV tipinin birarada çalışılabilmesi hızlı sonuç vermesi ile diğer yöntemlere üstünlük sağlamıştır (12-18).

HPV'nin doku üzerindeki etkileri başlıca 3 değişik enfeksiyon türü olarak görülmektedir. Bunlar latent enfeksiyon, prodüktif ve nonprodüktif enfeksiyonlardır.

Tablo 1: Genital sigiller için tedavi seçenekleri

İndikasyon	Primer tedavi	Alternatif tedavi
Dış genital/perianal kondilom	Podofilox %0.5 solüsyonu İmiquimod %5 krem Krioterapi Podofilin tentürü %10-25 Triklorasetik asit %80-90 Cerrahi ekzizyon	Intralezyonal interferon Lazer cerrahi
Servikal kondilom	Displazi ekarte edildikten sonra tedavi	
Vajinal kondilom	Krioterapi Triklorasetik asit %80-90 Podofilin tentürü %10-25	
Üretral kondilom	Krioterapi Podofilin tentürü %10-25	
Anal kondilom	Krioterapi Cerrahi ekzizyon	
Oral kondilom	Triklorasetik asit %80-90 Krioterapi Cerrahi ekzizyon	

Notlar: İmiquimod, podiflox ve podofilin gebelikte kontrendikedir. Tedavi sonucu hipo veya hiperpigmentasyon oluşabilir. Bir tedavi metodu sonrası persistans olursa diğer bir tedavi metodu seçilir. Birden fazla metodun kombine kullanılması tedavi etkinliğini arttırmaz ancak komplikasyon oranını artırır. Reinfeksiyon riski minimal olduğundan cinsel partnerin muayenesi önerilmez. Gebelikte cerrahi ekzizyon uygulanabilir.

Latent enfeksiyon safhasında çok sayıda virus partikülünün epitelyal çatlaklar yoluyla bazal hücrelere ulaşmasını ve hücreleri infekte etmesi aşamasını içerir. Bu aşamada virus hücre içinde ayrı bir sirküler DNA fragmanı (episom) olarak yer almaktadır. Bu dönemde infekte hücreler histolojik olarak tespit edilemez. Birkaç hafta ile yıllar arasında değişen bir inkübasyon periyodu sonrasında viral replikasyon başlar. Hücrelerde karakteristik koilositoz lezyonu görülürken papillomatöz çıkıntılar kondilom adı verilen lezyonları meydana getirir. Bu kondilomlar çıplak gözle görülebilen overt lezyonlar olabildiği gibi sadece kolposkopi ile görülebilen subklinik enfeksiyonlarda olabilir. Kondiloma lezyonları vulva, vagina ve serviks yerleşebilir bazen dev bir büyüklüğe ulaşabilir. Kondilom lezyonlarında daha çok Tip 6 ve 11 HPV tespit edilir (19). Yüksek onkojenik potansiyelli HPV tipleri ile enfeksiyonda infekte hücreler diferansiye olamazlar ve viral siklusun tamamlanabilmesi mümkün olmaz. Bu safhada yüksek grade'li displazi ve invazif kansere kadar ilerleyen neoplastik değişimler görülür. HPV ile temas sonrası hangi tür enfeksiyonun gelişeceği birçok kofaktörün etkisine bağlıdır çünkü tüm HPV enfeksiyonlarının sadece %10 kadarı kondiloma olarak klinik belirti verirken %1'den az bir kısmı ise neoplastik değişikliklere ilerler.

HPV enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan kondilomlarda tedavi bu lezyonların eradikasyonu esasına dayanır. Lezyonların ortadan kaldırılması akut semptomları ortadan kaldırmasına rağmen subklinik enfeksiyonu ortadan kaldıramaz. Tedavide kullanılan yöntemler hasta tarafından uygulanan ve hekim tarafından uygulananlar olarak iki grupta incelenir. Bu konudaki yöntemler Tablo 1'de özetlenmiştir (20-22).

HPV enfeksiyonunun uzun sürede oluşabilecek komplikasyonu serviks kanseridir. Bu komplikasyonun önlenmesine yönelik olarak akut dönemde kondilomların eradike edilmesi yeterli bir korunma sağlayamaz çünkü tedavi alternatifleri genellikle subklinik enfeksiyona karşı yetersiz kalırlar. Bu hastaların servikal neoplazi geliştirme riski açısından yakın takip edilmelerine ek olarak yeni bir yöntem HPV aşılardır (23,24). Bu konuda son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Etkili bir aşı geliştirilmesi halinde serviks kanserine yönelik tarama programlarının da uygulanmasına gerek kalmayabilir.

Aşılar başlıca profilaktik ve terapötik olmak üzere iki konuda geliştirilmektedir. Profilaktik aşılar HPV enfeksiyonu gelişmesini engeller. Bu aşılar L1 ve/veya L2 proteinlerini içeren virus-like partiküllerle (VLP) geliştirilmektedir. Bu aşının uygulanması ile nötralize edici antikorlar oluşur ve bu antikorlar servikal sekresyonda dahi bulunarak HPV enfeksiyonunun oluşmasını engeller (25,26). VLP

aşılar nazaran nispeten hazırlanması kolay ve ucuz olan aşı türü ise DNA aşılardır. Bunlar yapısal proteinleri kodlayan genleri içeren plazmidlerdir (27).

Terapötik aşılar profilaktik aşıların aksine infekte olmuş hastaların tedavisi için kullanılırlar. Virus replikasyonu E1 ve E2 proteinlerine bağlıdır, bu nedenle bu proteinleri içeren aşılar virusun gelişmesini süprese eden bir hücre immüniteyi indüklerler. Böylece virus lezyonları geriler (28). HPV enfeksiyonuna bağlı neoplastik süreçte E6 ve E7 proteinleri rol oynar. Bu bakımdan servikal neoplastik olgularda bu proteinleri içeren aşılar kullanılmaktadır (29). Bu konudaki çalışmalar halen devam etmektedir.

Sonuç olarak HPV enfeksiyonu gerek ortaya çıkardığı kondilom lezyonları gerekse uzun dönemde servikal kansere yol açabilmesi açısından cinsel yolla bulaşan hastalıklar arasında en çok öneme sahiptir. Tedavi konusundaki gelişmelerin bu hastalığın tamamen eradikasyonu ile sonuçlanabilecek bir süreci başlattığı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Kaufman RH, Adam E, Vonka V. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma. Clin Obstet Gynecol 2000; 43(2):363-380.
2. Vernon SD, Unger ER, Reeves WC. Human Papillomavirus and cervical cancer. Curr Probl Obstet Gynecol Fertil 1998; 21(4):104-24.
3. zur Hausen H, Meinhof W, Scheiber W, Bornkamm GW. Attempts to detect virus-specific DNA sequences in human tumors: nucleic acid hybridization with complementary RNA of human warts virus. Int J Cancer 1974; 13:650-6.
4. International Agency for Research on Cancer (IARC). Human papillomaviruses. Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Lyon (France): IARC; 1995.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189:12-9.
6. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. N Engl J Med 1992; 327:1272-8.
7. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338:423-8.
8. Rozendaal L, Walboomers JM, van der Linden JC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Helmerhorst TJ.

- et al. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytomorphologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996;68:766-9.
9. zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events. *Lancet* 1982; 2:1370-2.
 10. Reeves WC, Rawls WE, Brinton LA. Epidemiology of genital papillomaviruses and cervical cancer. *Rev Infect Dis* 1989; 11:426-39.
 11. Schiller JT, Okun MM. Papillomavirus vaccines: current status and future prospects. *Adv Dermatol* 1996; 11:355-81.
 12. Ferenczy A, Franco E, Arseneau J, Wright TC, Richart RM. Diagnostic performance of Hybrid Capture human papillomavirus deoxyribonucleic acid assay combined with liquid-based cytologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:651-6.
 13. Wright TC Jr, Lorincz A, Ferris DG, Richart RM, Ferenczy A, Mielzynska I, et al. Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:962-6.
 14. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 946-54.
 15. Cuzick J: Human papilloma Virus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA* 2000; 283(1):108-9.
 16. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh-Nga J, Kurman RJ, Ransley JE, Fetterman BJ, Hartinger JS, McIntosh KM, Pawlick GF, Hiatt RA. Identifying women with cervical neoplasia: Using Human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 2000; 281(17):1605-10.
 17. Clavel C, Musure M, Bary JP, Putand I, Mangeanjean C, Lorenzato M, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Hybrid Capture II-based Human papilloma virus detection. A sensitive test to detect routine high-grade cervical lesions. A preliminary study on 1518 women. *Brit J Cancer* 1999; 80(9):1306-11.
 18. Kuhn L, Denney L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC. Human Papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource setting. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(10):818-25.
 19. Campion MJ, Franklin EW, Stacy LD et al. Human papillomaviruses and anogenital neoplasia: a fresh look at the association. *South Med J* 1989; 82:35.
 20. Centers for disease control and prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR. Morbid Mortal Wkly Rep* 1998; 47:1.
 21. Beutner KR, Ferenczy A. Threapeutic approaches to genital warts. *Am J Med* 1997; 102:28.
 22. Swinehart JM, Sperling M, Philipps S, et al. Intralesional fluorouracil/epinephrine injectable gel for treatment of conyroma accuminata : a phase 3 study . *Arch Dermatol* 1997; 133:67.
 23. Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Cancer Biol* 1996; 7:373-82.
 24. Bell JA, Sundberg JP, Ghim SJ, Newsome J, Jenson AB, Schlegel R. A formalin-inactivated vaccine protects against mucosal papillomavirus infection: A canine model. *Pathobiology* 1994; 62:194-8.
 25. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89:1280-4.
 26. Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL et al. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995; 69: 3959-63.
 27. Donnelly JJ, Martinez D, Jansen KU, Ellis RW, Montgomery DL, Liu MA. Protection against papillomavirus with a polynucleotide vaccine. *J Infect Dis* 1996; 173; 314-20.
 28. Selvakumar R, Borenstein LA, Lin Y-L, Ahmed R, Wettstein FO. Immunization with nonstructural proteins E1 and E2 of cottontail rabbit papillomavirus stimulates regression of virus-induced papillomas. *J Virol* 1995; 69:602-5.
 29. Borysiewicz LK, Fiander A, Nimako M, et al. A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18 E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet* 1996; 347:1523-7.

Adolesansda klinik değerlendirmenin temel prensipleri

Dr. Orhan Derman¹, Dr. Nuray Öksüz Kanbur²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatri Yardımcı Doçenti¹, Öğretim Görevlisi²

Adolesans; çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Hayatın en dinamik olduğu dönemlerden biridir. Adolesansda üç tane temel ögenin tamamlanması gerekmektedir.

- 1) Fiziksel Büyüme
- 2) Cinsel Gelişme
- 3) Psikososyal Olgunlaşma

Adolesans ile puberte arasındaki temel fark; pubertede sadece fiziksel büyüme ve cinsel gelişmenin tamamlanması, ama psikososyal olgunlaşmanın olmamasıdır. O halde pubertal dönem Adolesans içinde 2-3 yıl kadar süren bir dönemdir (1).

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO)'a göre:

Adolesan 10-19 yaş arası

Genç 15-24 yaş arası (fiziksel ve seksüel gelişmeyi tamamlamış ergenler)

Gençlik 10-24 yaş arasıdır.

Adolesanlara yaklaşımdaki temel zorluk, ergenlerin her üç dönemi aynı anda yaşamamalarıdır. Hekim, çocuk ve erişkin hastalar ile bu zorluğu yaşamaz. Adolesan hastalardaki temel zorluk, fiziksel olarak gelişmiş bir ergenin psikososyal gelişimini henüz tamamlamadığından çocuksu hareketler gösterebilmesidir.

Adolesanlarla iletişim kurarken dikkat edilmesi gereken bazı önemli noktalar vardır:

Anne ve babanın; adolesanın düşünce, istek ve duygularını dikkate almadan, ona yeterli ve makul açıklamada bulunmadan, çocukluk günlerindeki gibi onu elinden tutup bir sağlık kurumuna götürebileceklerini zannetmeleri,

Adolesandaki bu değişikliğe karşılık, anne ve babanın halen ondan sorumlu kimseler olarak, onun hastalık ve tedavisi ile yakından ilgilenerek, görevlerini yapmayı istemeleri,

Adolesana söz hakkı vermeden, katılımını sağlamadan sağlık hizmetlerini yürütebilmenin olanaksızlığı,

Sağlık hizmeti veren kişinin, iki tarafı aynı amaç etrafında birleştirmeye çalışması.

Adolesansda bedensel ve cinsel gelişme bakımından hoşnut olunacak bir beden algısına sahip olmak ve korumak en önemli ihtiyaçlardan birisidir. Bu aynı zamanda benlik saygısının (self esteem) oluşması ve kimlik (identity) gelişimi bakımından da önem taşımaktadır (2).

Adolesans, genellikle iyi sağlık ile karakterize bir periyoddur. Milyonlarca adolesanda, bu yıllar önlenbilir morbidite, mortalite ve kötü sağlık alışkanlıkları ile beraberdir (3).

Adolesanlarda en önemli üç mortalite sebebi;

- 1) Kasıtsız kazalar
- 2) İntihar düşüncesi ve teşebbüsü
- 3) Cinayet

En önemli morbidite sebepleri;

- 1) Seksüel davranışlar:
 - a) Seksüel bulaşıcı hastalıklar
 - b) Gebelik
 - c) Düşük
- 2) Madde Bağımlılığı
 - a) Alkol
 - b) Yasak ilaç
 - c) Sigara kullanımı

Ülkemizde de adolesanlarda en sık gördüğümüz sağlık sorunları;

- 1) Kasıtlı ve kasıtsız kazalar
- 2) Tütün kullanımı
- 3) İlaç ve alkol kullanımı

- 4) Beslenme alışkanlıklarının bozukluğu
- 5) Fiziksel ve seksüel gelişme gerilikleri
- 6) Seksüel davranış bozuklukları

Adolesandan Hikaye Alınırken Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

İletişim kurarken adolesanın yaş ve gelişme düzeyine dikkat etme

Sosyokültürel farklılığa ve bireyselliğe duyarlı olma

Muayenede gizlilik ilkesini sağlama

Ailenin bu hizmette nasıl olması gerektiğini ortaya koyma

Konuşma veya anket ile iletişim kurma

Bugün niçin buradasın sorusuna cevap verme

Sistem muayenelerini gözden geçirme

Bütün hastalara; fiziksel büyüme, seksüel gelişim ve psikososyal risk faktörleri ile ilgili soruları sorma, bütün hastalara bu soruları sorduğunu söyleme (4,5).

Adolesanlarla İlgilenen Sağlık Ekibinin Dikkat Etmesi Gereken Noktalar:

Konuşmaya en az kişisel sorular ile başlama

Bu andaki şikayetlere odaklanma

Adolesanı DİNLEME

Adolesanı değil, aktiviteyi eleştirme

Pozitif ilgi çekici olaylar ile örnek verme

Adolesana belli bir düşünceyi kabul ettirme gayreti içinde olmadan, onunla beraber doğru seçenekleri belirleme

Gençlerin ihtiyaçlarını belirlemede daha duyarlı olma (6).

Fiziksel Muayenede Dikkat Edilmesi Gereken Noktalar:

Ölçüm ve standart çizelgesi kullanarak adolesanın boyu ve ağırlığını belirleme

Şişman ve zayıf adolesanlarda Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index) = $\frac{\text{Ağırlık(kg)}}{\text{Boy (m)}^2}$, ideal ağırlık oranı = ağırlık/boyun 50 persentil ağırlık karşılığı X100 ve deri kıvrım kalınlığının ölçümleri.

Seksüel gelişmişlik oranları için Tanner sınıflandırılmasından yararlanma

Kız ergenler için, memelerini kendi kendilerine muayene etmeleri için bilgilendirme, adet düzenlerini sorgulama, vücutlarından androjene duyarlı deri bölgelerinde kıllanma fazlalığını sorma, seksüel aktif olanlarda Pap smear yapma.

Erkek ergenlerde, jinekromastiyi değerlendirme, kendi kendilerini testis ve herni için muayene edebilmeyi öğretme.

Görme muayenesi

Duyuma muayenesi

Diş problemlerini sorgulama

Akne ve sık dermatolojik problemler ile ilgilenme Skolyoz, kifoz gibi postür bozuklarını belirleme.

Osgood-Schlatter, spondilolizis, fibromiyalji konusunda sorgulama

Kötü muamele bulgularını, aile dinamiğini, arkadaşları ile ilişkisini, okul veya iş ortamındaki durumunu, yeme ve yatma düzenini, kendine ve çevresine bir zarar verme potansiyelini ortaya çıkarma

Eğer herhangi bir risk faktörü varsa, tüberküloz (PPD), kan basıncı, Hct ve hiperlipidemi takibi

Hepatit B; kızamıkcık, kabakulak ve kızamık; tetanoz ve difteri aşılı konusunda değerlendirme

Erken adolesansda (12-14 yaş arası), orta adolesansda (14-18 yaş arası) ve geç adolesansda (>18 yaş) en az 1 kez olmak üzere klinik muayene (7,8).

Adolesandaki kötü bir davranışı belirlemek için GAPS algoritmi kullanılır:

G: (Gather information / Bilgi toplama): Ofis konuşmaları, anketler

A: (Assess further / Daha ileri bilgilendirme) : Riskin seviyesini belirleme

P: Problem Identification / Problemi tanımlama): Risk (hedef için adolesanın iznini arama, değişiklik ile adolesan ilgili mi, adolesan ne yapmayı arzu ediyor)

S: (Solutions / Çözümler): Kendi kendine yeterlilik, engelleri çözme

Örnek: Sigara içme

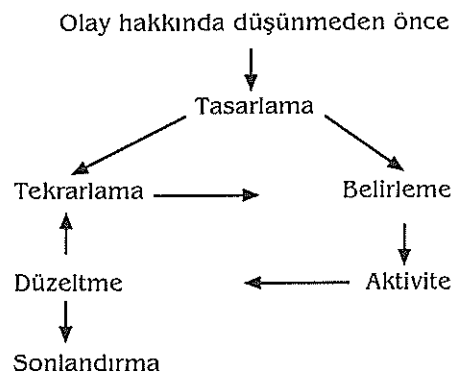
G: Hasta sigara içiyor mu?

A: Sigaraya başlama yaşı, sigarayı bırakma için gayret göstermiş mi, PPD yapılmış mı?

P: Sigarayı bırakma için seçenekleri ortaya koyma, sigaranın niçin bir problem yarattığını belirleme

S: Sigarayı bırakma tarihini belirleme. Sigara ile olan aktiviteleri engelleme (9,10,11,12).

Adolesanın kötü davranışı nasıl değiştirilir?



Olay hakkında düşünmeden önce, sorulardaki davranışların, bir problem olabileceği ve sağlığı ne bir risk altına aldığı ne de bu problemleri ortaya çıkardığı düşünülmez.

Tasarlama döneminde, sağlık sonuçları hakkında bilgilendirme sağlanır ve değişiklikler için faydalı davranışlar ortaya konulur.

Belirleme veya hazırlık döneminde, adolesan değişiklikleri kabul eder ama davranışlarını değiştirmeden devam eder.

Aktivite döneminde, adolesan aktif olarak davranışlarını değiştirir.

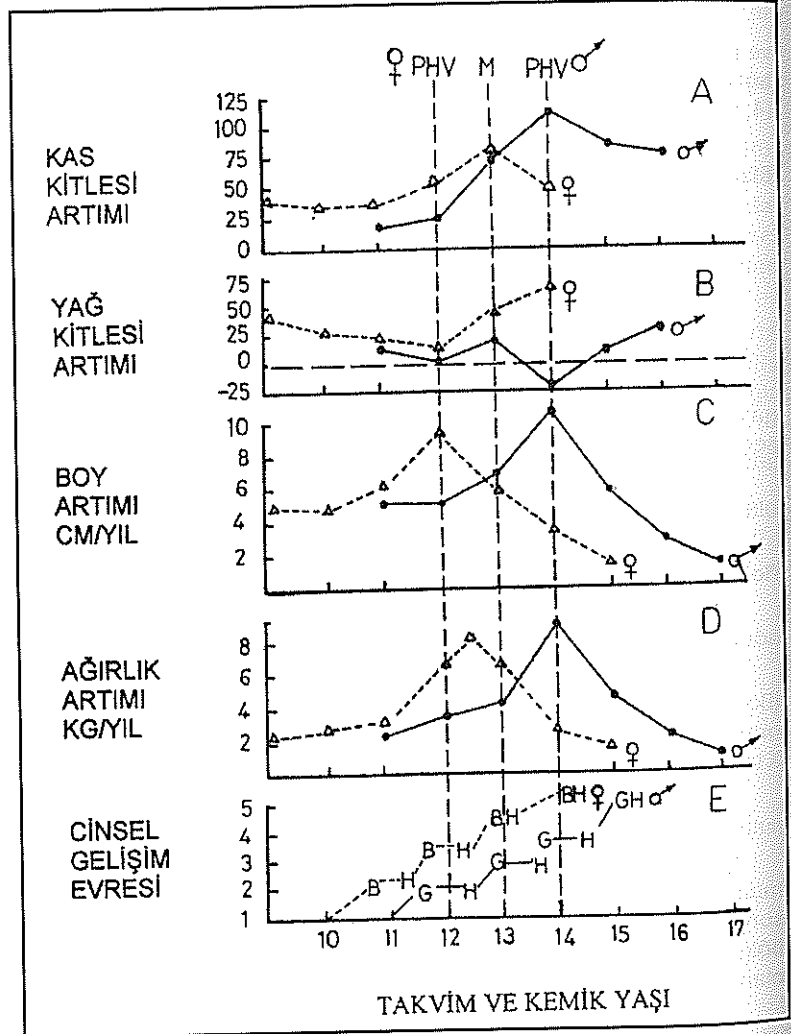
Düzelmeleri devam ettirme döneminde, adolesan riskli davranışlardan uzak durur ve değişiklikleri yapabileceği güvenindedir.

Bütün davranış değişiklikleri ya devamlı **düzelme** şeklinde sonlanır ya da başka bir değerlendirme için **tekrara** yol açar (13).

Adolesanlarda fiziksel gelişim pubertal dönemde çok hızlı bir değişim süreci geçirir. Fiziksel gelişimi değerlendirebilmek için adolesanın takvim yaşı bizi çok iyi yönlendiremez. Aynı takvim yaşında olan ergenleri, farklı pubertal dönemlerde görebiliriz. Biyolojik maturasyonun en iyi göstergesi kemik yaşıdır. Adolesanı değerlendirirken mutlaka takvim, kemik ve boy yaşını tespit etmeliyiz. Büyüme hızlarını gözeterak fiziksel gelişimleri konusunda değerlendirme yapmalıyız. Adolesanlarda büyüme ve gelişme belirgin bir hızlanma gösterir. 11-16 yaşları arasında herhangi bir yaş diliminde başlayıp genellikle 2-3 yıl süren bu büyüme hızlanmasına "Büyüme Atağı" (Pubertal Growth Spurt) denir. Fiziksel gelişim vücudun her kısmında aynı şekilde olmaz. Kemik, iç organ, salgı bezleri, yağ, kas kitleleri hızlı olarak büyürken, baş ve beyin 10 yaşında, erişkinin %96 değerine ulaştığı için adolesansda fazla bir değişim göstermez, lenfoid dokularda ise (timus, tonsiller, adenoidler) bu dönemde hızlı bir küçülme görülür. Pubertal dönem sonunda kız ve erkek ergende fiziksel büyümenin %98'i tamamlanmıştır. 2-3 yıllık bir sürede kız ergenler 18-23 cm., erkek ergenler 25-30 cm. dolaylarında uzamışlardır.

Büyüme atağı sırasında boy artışı maksimuma ulaşır ve buna boy uzama hızı doruğu (PHV-Peak Height Velocity) denir. Kızlarda PHV 12 yaşında görülür, ortalama 9 cm/ yıl uzarlar. Erkeklerde, PHV 14 yaşında görülür, ortalama 10.3 cm/yıl uzarlar. Büyüme vücudun her yerinde aynı anda başlamaz, periferden merkeze doğru bir sıra izler. Önce ayaklar büyür, bunu bacaklar ve gövde takip eder. Gövde bacaklardan bir yıl sonra fiziksel olarak gelişir.

Ağırlık artımı kızlarda PHV den 6 ay sonra, erkeklerde PHV ile birlikte, kas dokusundaki artış, kızlarda menarşta, erkeklerde PHV ile görülürken, yağ dokusunda azalış, kız ve erkeklerde PHV ile görülür. Yağ dokusundaki artış PHV den sonra hızla olur, özellikle kızlarda gluteal alanda toplanan yağ



Şekil 1: Normal kız ve erkek adolesanlarda cinsel gelişme evreleri ve buna göre kas kitlesi, yağ kitlesi, boy ve ağırlıktaki değişiklikler. PHV (Peak Height Velocity; Boyca uzama hızı doruğu), M (Menarşe), G (Genital), B (Breast) Kızlarda göğüs gelişme evresi, P (Pubic Hair) her iki cinste pubic kıllanma evresi.

dokusu, kız ergenlerin fenotiplerini belirgin hale getirir. Adolesanlarda hızlı fiziksel değişim sonunda, erişkin hayattaki boyunun %15'i, ağırlığının %50'si bu dönemde kazanılır (Şekil 1) (1,14-17).

Seksüel gelişmenin değerlendirilmesi Tanner sınıflandırılmasına göre yapılır. Erkeklerde orşidometre ile yapılan testis volümünün 4 cm'den fazla olması, kızlarda memedeki glandüler gelişimin başlaması gonodotropin stimülasyonu ile cinsel gelişimin başladığının göstergesidir. Erkeklerde ilk bilinçli ejakülasyon ortalama takvim yaşı 14.3, kemik yaşı 13.5 da olur. Kızlarda, menarştan sonra 1-1,5 yıl kadar anovulasyon görünür. Bu dönemde adet düzensizliği olabilir. Menarştan 1 yıl önce vajinal floraya laktobasiller egemen olur ve pH aside döner. Deskuame epitel hücrelerinden oluşan fizyolojik bir lökore, servikal mukus gelişir. Bunun için perimenarşyal başlangıçlı berrak, beyaz akıntılarını fizyolojik olabileceği unutulmamalıdır. Göğüs gelişiminin tek taraflı başlayıp, 6 ay sonra da diğerinin gelişmemesi durumunda meme dokusunda östrojen duyarsızlığı veya geçirilmiş bir travma düşünülmelidir (7,15,18).

Kızlar ve erkekler için Tanner sınıflandırılması gösterilmiştir (Şekil 2a ve 2b).

Adolesanlarda Psikososyal Gelişim ve Risk Faktörleri

ERKEN ADOLESAN

12 – 14 yaşlar arasındaki bir dönemdir.

Hızlı büyüme ve cinsel gelişmeye aynı hızla psikososyal gelişim ayak uyduramaz.

Egoları artar, gerçekçi olmayan istemlerde bulunurlar.

Kendilerini aileden mümkün olduğu kadar soyutlamaya çalışırlar.

Duygu ve davranışlarında yorum ve ifade biçimlerinde aşırıdır.

1 – 3 yaş çocukluğundan sonra ikinci ayrışma ve bireyselleşme dönemidir.

Somut düşünce dönemini aşabilmiş, geleceği soyut olarak kavramış değildirlir.

Cinsellik konusunda ilgileri artmış olmakla beraber, aynı cinsleri ile arkadaşlık ederler.

Ailede ise, gençlerin arkadaş grubu oluşturma durumu, ailenin reddi, sorumsuzca davranışlar gibi algılanır.

ORTA ADOLESAN

15 –18 yaşlar arası süren bir dönemdir.

Hızlı pubertal gelişmenin yavaşlaması, gencin bedenine alışması dönemidir.

Gençlerin % 30-50 'si soyut düşünce yeteneğini kazanırlar.

Arkadaş grubu ile daha bütünleşme, karşı cinse ilgi artar. Seksüel kimlik oluşur.

Düşünme ve davranışlarını daha iyi değerlendirme, pişmanlık veya utanç, güvensizlik veya çekingenlik duygularına neden olabilir.

Ailede ise, otoriter tutuma karşı davranışlar karşısında öfke ve cezalandırma, adolesanın gençliğine ve enerjik yapısına karşı duyulan kıskançlık ve kızgınlık.

GEÇ ADOLESAN

18 yaştan sonra

Büyüme ve cinsel gelişmenin tamamlanması ile bu konudaki endişeler sona ermiştir.

Kimlik bulgusu; seksüel kimliğe, mesleki ve sosyal kimliğin eklenmesi ile tamamlanır.

Ben – merkezilik azalmış, yakınlarını ve başkalarını daha çok düşünmeye başlamıştır.

Sosyal ilişkiler, arkadaş grubundan kişisel ilişkilere yönelmiştir.

Soyut düşünce yeteneğinin gelişmesi ve gelecekle ilgili daha realistik hedefler belirleme.

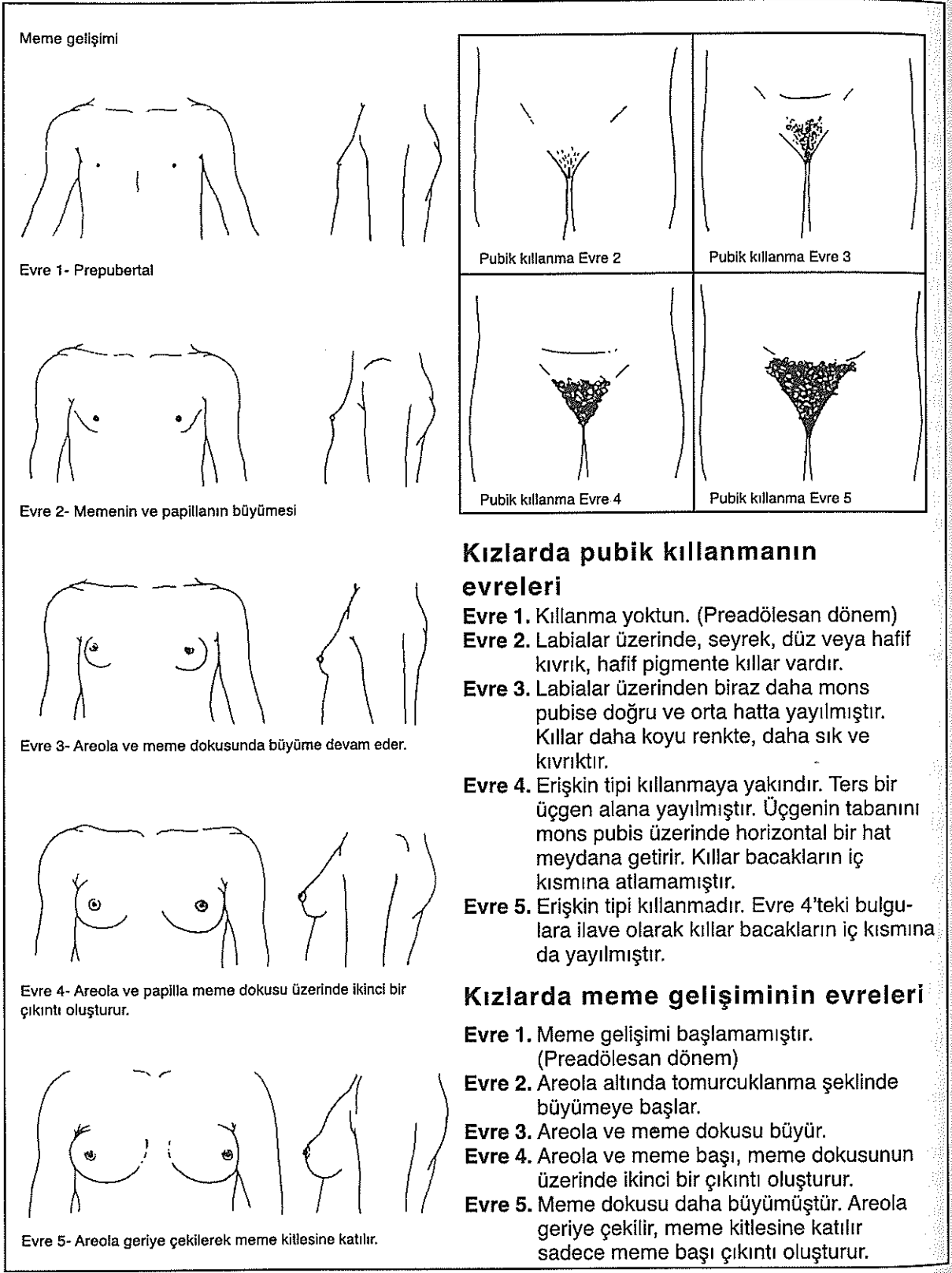
Büyüklerden yardım isteme ve akıl danışmadan rahatsızlık duymama

Ailede ise, adolesanın meslek edinip kendini geçindirecek duruma gelmesi, okuma yolunu seçip evden uzaklaşması " Boş Yuva Sendromu" oluşturacaktır.

Psikososyal Davranışların Değerlendirilmesi

Adolesan psikososyal değerlendirmeden geçerken mutlaka risk faktörleri göz önünde tutulmalıdır. Adolesanların risk altında olduğunu gösteren erken belirtiler şöyle sıralanabilir:

- 1- Okul başarısında düşme
- 2- Aşırı okul devamsızlığı veya derslere girmeme
- 3- Sık veya sürekli psikosomatik yakınmalar
- 4- Uyku veya yemek yeme alışkanlıklarında düzensizlikler
- 5- Dikkatini toplama güçlüğü veya sürekli sıkılma
- 6- Depresyon , aşırı stres veya anksiyete bulguları da belirtileri
- 7- Arkadaş veya aileden uzaklaşma ya da yeni bir arkadaş grubuna girme
- 8- Alışılmamış derecede şiddet veya isyan ifade eden davranışlar ya da temel kişilik değişikliği
- 9- Aile içi ilişkilerde bozukluk (ebeveynler arası çatışma, ebeveyn/adolesan çatışması, boşanma/ayrı yaşama, alkolizm)
- 10- Cinsel davranış



Şekil 2a: Kızlar için Tanner sınıflandırılması

Erkeklerde pubik kıllanmanın evreleri

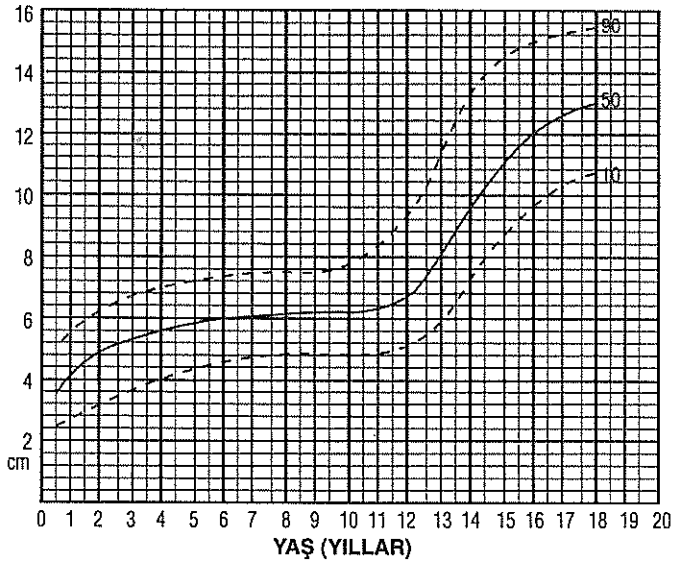
- Evre 1.** Pubik kıllanma yoktur. (Preadölesan dönem)
Evre 2. Penis tabanında seyrek, düz veya hafif kıvrık, hafif pigmente kıllar vardır.
Evre 3. Kıllar pubise doğru yayılır, daha koyu renkte, daha sık ve kıvrıktır.
Evre 4. Erişkin tipi kıllanmaya yakındır. Kıllar bacağıın iç kısmına atlamamıştır.
Evre 5. Erişkin tipi kıllanmadır. Evre 4'teki bulgulara ilave olarak kıllar bacağıın iç kısmına da yayılmıştır.

Erkeklerde penis ve testislerin gelişimi

- Evre 1.** Penis, skrotum ve testislerde büyüme başlamamıştır. (Preadölesan dönem)
Evre 2. Skrotum ve testislerde büyüme başlar. Skrotum cilt rengi koyulaşır. Peniste henüz büyüme yoktur.
Evre 3. Penis uzamaya ve kalınlaşmaya başlar, skrotum ve testisler büyümeye devam eder.
Evre 4. Glansın büyümesi ve kalınlaşması ile penisin büyüklüğü artar, skrotum cildi daha da koyulaşır.
Evre 5. Testisler, skrotum ve penis erişkin erkek boyutundadır.

Uzatılmış Penis Boyu

Pubo-penil cilt bileşkesinden glans ucuna kadar ölçülür. (Schonfeld and Beebe, *J. of Urology* 48, 759-777, 1942).



Şekil 2b: Erkekler için Tanner sınıflandırılması

11- Yasalara karşı gelme
12- İntihar düşüncesi veya ölümle ilgili konulara aşırı ilgi

13- İlaç ve alkol kullanımı

14- Evden kaçma

Bir veya birden fazla risk faktörü tespit edildiğinde mutlaka psikolog ve psikiyatrist düzeyinde konsültanlık hizmeti istenmelidir (1,19).

KAYNAKLAR

- Kaplan DW, Katheen AM. Adolescence. In: Hathaway WE, Grootuis JR, Hay WW; Paisey JW (eds). Current Pediatrics Diagnosis and Treatment Vol I (10th ed) New York: Appleton Lange, 1991:216-27; 728-57.
- Kınık E. Adolesan hastaya yaklaşım. Katkı 2000; 21: 713-9.
- Beach RK. Priority Health Behaviors in Adolescents. Health Promotion in the Clinical Setting. Adolescent Health Update, 1991,3:1-7.
- Elster AB, Kuznets NJ. AMA Guidelines for Adolescent Preventive Services. Recommendations and Rationale. Williams and Wilkins, Philadelphia, 1994.
- Green M. (Ed) Bright Future – Guidelines for health supervision of infants, children, and adolescents. National Center for Education in Maternal and Child Health. Arlington VA 1994, 2nd edition 2000.
- Emans SJ. Preventive Health Care for Teens. Guidelines for Adolescent Preventive Services (GAPS) and Bright Futures. Adolescent Medicine 2000, 1-11.
- Barnes HV. Physical growth and development during puberty. Med Clin North Am. 1975;1305-17.
- Tanner JM, Davies PSW. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. J Pediatr 1985;107:317-25.
- Mazur T, Clopper RR. Pubertal disorders psychology and clinical management. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;20:211-27.
- AMA. GAPS Implementation and Resource Manual. 1995.
- AMA. Clinical Evaluation and Management Handbook. 1995.
- Knishkowsky B, Palti H. GAPS (AMA Guidelines for Adolescent Preventive Services) Where are the GAPS? Arch Pediatr Adolesc Med 1997; 151(2):123-8.
- AMA, Guidelines for Adolescent Preventive Services (GAPS). Department of Adolescent Health, AMA, 1993 (312-464-5570, single copies free)
- Tanner JM. Growth at Adolescence. Oxford: Blackwell;1962:1-54.
- Gallagher JR, Heald FP, Garell DC. Medical Care of the Adolescent (3rd ed).New York: Appleton-Century-Crofts;1976.
- Cara JF. Growth hormone in Adolescence. Endocrinol Metab Clin North Am 1993;3:533-45.
- Prader A. Pubertal Growth. Acta Pediatr Jpn 1992;34:222-35.
- Wheeler MD. Physical changes of puberty. Endocrinol Metab Clin North Am 1991;1:1-14
- Çuhadaroğlu F. Adolesansda Psikolojik Gelişim Özellikleri. Katkı 1996; 17:783-8.

Gut

Dr. Zeynep Özbalkan¹, Dr. İhsan Ertenli²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi Uzmanı¹, Doçenti²

Gut, antik çağlardan beri "kralların hastalığı, hastalıkların kralı" olarak bilinen bir hastalıktır. Gut hakkında ilk bilgiler Babilon'a kadar gider. İlk tanımlama Hipokrat tarafından yapılmıştır. Gut (zehirli nokta) ilk defa bu hastalık için 15. yy. da kullanılmaya başlanmıştır. Sydenham 1683 yılında ilk modern tanımlamasını yapmıştır. 19. yy. da Garrod ürik asit ile olan ilişkisini göstermiştir. Sidney Smith hastalıkların indeksini yaparken gut için "gutum varken kendimi göz küreklerimin üzerinde yürüyor gibi hissediyorum" demiştir. Garrod aynı zamanda gut kliniğinin düzensizliğinden de bahsetmiştir. Tanımlamalarında "dalgalanan gut", "atonik gut", "baskılanmış gut" gibi terimlere yer vermiştir. Celsus zamanından beri zenginlerin hastalığı olarak bilinen gut romatolojinin başarılarından biridir. Hastalık hem tedavi edilebilir, hem de atak oluşumu engellenebilir. Ancak kısa süreli de olsa kişinin fonksiyon kaybına ve iş kısıtlamasına neden olabilir.

Gut, ürat (mono sodyum ürat) kristallerinin eklemde toplanmasının neden olduğu bir klinik tablodur. Eklemde akut inflamatuvar yanıt oluştururken kıkırdak gibi yumuşak dokularda toplanması inflamatuvar yanıtı neden olmayabilir.

Klinikte kendini pek çok vakada ani başlayan periferik eklem yerleşimli monoartrit ile gösterir. Kendiliğinden gerileyip sonra tekrar ortaya çıkabilir. 10 yıllık bir süreden sonra eklem, tendon ve bursalarda tofus gelişebilir. Gut ile beraber hiperürisem görülebilir ancak artrit atağı olmadan görülen asemptomatik hiperürisemi bir hastalık değildir.

Yapılan çalışmalarda Amerika'da 13,6/1000 erkekte, 6,4/1000 kadında görülmektedir. Genelde yetişkin erkeklerin hastalığıdır. En fazla görüldüğü yaşlar 50-60 yaş civarıdır. 30 yaş altındaki erkeklerde, premenopozal kadınlarda ve çocuklarda nadirdir.

Son yıllarda mevsimsel görülme sıklığı ve lunar siklus üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Tipik olarak 4 aşamadan geçerek klinik seyreder.

- 1- asemptomatik hiperürisemi
- 2- akut gut artriti
- 3- interkritik dönem(ara dönem) akut ataklar arasındaki intervaller
- 4- kronik toföz gut

Kabul gören gut tanı kriterleri arasında eklem sıvısında ürat kristallerini göstermek, tofus kliniği ve yükselen serum ürik asit seviyesi bulunmaktadır. Erkeklerde yaşla ürik asit seviyesi yükselir. Pubertede 3,5 mg/dl olan ürik asit seviyesi yaşla 4,5 mg/dl kadar çıkar. Kadınlarda östrojenin ürik asit atılımını renal düzeyde artırdığı düşünülmektedir. Bu yüzden premenopozal kadınlarda gut çok fazla görülmemektedir. Post menopozal kadınlarda NSAİİ ve diüretik kullanımı ürat seviyelerini artırmaktadır. %40 vakada serum ürik asit seviyesi normal olabilir ve erişkin nüfusta hiperürisemi sıklığı %5 kadardır. Ancak gut asemptomatik hiperürisemik bireylerin 1/4'ünde görülür.

Basit ve üniform olması için "ürat" terimi "ürik asit" yerine kullanılır. Çünkü fizyolojik pH da %99 molekül ürat formundadır. Sadece idrar yolunun bir kısmında pH 5.7 indiği için moleküllerin çoğu ürik asit formuna dönüşür, bunun nedeni de ürik asit kristallerinin çözülebilirliğine duyulan ihtiyaçtır.

Patogenezi:

Ürik asit, pürin bileşiklerinin son ürünüdür. Bir atık üründür, fizyolojik rolü yoktur. Monosodyumürat 37°C derecede 6,7mg/dl dek çözülebilir. Eğer kanda çözünürlüğü 8 mg/dl veya üzerine çıkılmaya başlarsa dokularda çökmeye başlar. Farklı genetik ve çevresel faktörler ürik asit oluşumunu ve taşınmasını ve

yıkımını düzenler. Serum ürat konsantrasyonunu düzenleyen çevresel faktörler içinde vücut ağırlığı, diyet, sosyal sınıf, yaşam alışkanlıkları, cıva düzeyi yer almaktadır. %20 kadar hastada ailevi Gut bulunur. Gut hastalarının ailelerinde %25 oranında hiperürisemi görülebilir. Pürin sentezinde 5- fosforibozil-pirofosfat'a bağlanan glutaminden, inosinik asit, inosin, hipoksantin, ve ksantin üzerinden ürik asit oluşur. Vücuttaki ürat havuzunun 2/3 ü günlük olarak dönüşür. 3/4'ü renal yolla 1/4'ü GIS yolu ile atılır. Renal atılımda, glomerülden %100 filtrasyon, proximal tübülden %98 reabsorbsiyon, %50 tübüler sekresyon, %40-45 tübüler reabsorbsiyon, %5-10 ekstraksiyon gerçekleşir. Üricase enzimi ürik asiti daha suda çözülebilen allantoina çevirir. Böylece ürik asit toplanması da engellenmiş olur. GIS den atılımda barsakta ürat oksidasyona uğrayarak atılır. Serum ürik asit konsantrasyonunda artış ya fazla yapıma , ya da az atılıma bağlı olur.

Normal bir erkekte pürin- free diyet ile 24 saatte 600 mg ürik asit atılımı olur. 800mg/24 saat ten fazla ürat atılımı, fazla yapımı gösterir. Yapım ya nükleik asit dönüşümünün fazla arttığı, myeloproliferatif , lenfoproliferatif hastalıklarda , hemolitik anemi, paget hastalığı, psöriasisde görülür; ya da bazı hastalarda da ürik asit sentez enzimi fosforibozilpirofosfat sentetazın artmış aktivitesi veya yıkım enzimi olan hipoksantin guanin fosforibozil transferazın (HGFRT)azalmış aktivitesi görülür. HGFRT enziminin azalmasının prototipi Lesch Nyhan sendromudur. Bu olgularda ürik asit seviyeleri doğumdan itibaren artmaya başlar. Çocuklukta gut geçirirler, ve erken yaşta renal yetmezlikten kaybedilirler. Korea atetoz, spastisite, mental ve gelişme geriliği eşlik eden bulgulardır.

İkinci eşlik eden mekanizma ürik asit atılımında azalmadır. %90 hastada gut az atılım sonucu oluşur. Renal kan akımının azalması, Ürat atılımının azalması, kronik böbrek yetmezliği durumlarında hiperürisemi ortaya çıkar. Ancak az bir kısmında gut gelişir. Bazı ilaçlar ürik asit tübüler sekresyonunu azaltarak hiperürisemiye neden olabilirler. Diüretikler, ekstraselüler sıvıyı azaltır ve tübülüsler etki ederek hiperürisemi yapar. Aspirin ve diğer salisilatlar analjezik dozda (2-3gr/gün) atılımı azaltır. Antinflamatuar dozda (4 gr üzeri) artırırlar. Diabetik ketoasidoz , açlık, laktik asidoz alkalizm, ürik asit atılımını azaltırlar. Asidozda β hidroksi bütirik asit ile etkileşerek atılım azalır. Cıdalarla fazla alımda hiperürisemi yapabilir. Ürat kristalleri santral sinir sistemi dışında her yere çökebilir. Vücut ısı ürik asit çözülebilirliği için önemlidir. Bu da neden artrit periferik eklemlerde daha fazla görüldüğünü açıklar.

Travmayı takiben gut atağı gelişimi proteoglikan yıkımına bağlanmıştır. Normalde proteoglikanlar

üratın dokuya çökmesini engeller. Ancak dokuda proteoglikan havuzunda azalma olduğu durumlarda ki travma bir nedenidir ürat kristallerinde çökme olur. Akut alevlenmeler sırasında sinovial sıvıda görülen ürat kristalleri sinovial tofuslerden serbestleşebilirse de denova da oluşabilir. Anti-hiperürisemik ilaçlar akut atakta verildiğinde bu kristallerin tofusden serbestleşmesini artırıp olayı aktive edebilir.

Patolojik incelemede Tofüs monosodyum ürat kristallerinin yabancı cisim olarak algılanması ile oluşan bir granülomatöz iltihaptır. Çevrede dev hücreler, fibrosis ve kronik inflamasyon vardır. Ürat kristalleri normal eklemlerde de akut inflamasyon geliştirebilirler. Kristallerin ortamda bulunmasına bağlı arashidonik asitin lipooksijenaz metabolitleri , lizozomal proteazlar, IL-1, IL-6, IL-8, TNF α gibi stokinler, ve C5a bradikinin kalikrein gibi mediatörler, nötrofil, sinoviosit ve monosit makrofajlardan salınır. Non spesifik sinyal ileti mekanizmaları membran G proteini , kalsiyum mobilizasyonu, ve tirozin kinaz aktive olur. Akut gut artritinde patolojik olayları nötrofil göçü başlatır. Kolşisin bu aşamada nötrofil adhezyonunu engellediği için önemli rol oynar. IL-1 , IL-6, TNF α gibi mediyatörler ateş lökositoz ve akut faz yanıtından sorumludurlar.

Klinik Bulgular:

1. Aseptomatik Hiperürisemi: Hiperürisemi serum ürat konsantrasyonunun erkeklerde 7mg/dl , kadınlarda 6mg/dl nin üzerinde olması durumudur. Ürat atılımında azalma üretiminde artmadan daha önemli bir faktördür. Ürat seviyesi arttıkça gut gelişme riski de artar. Aseptomatik hiperüriseminin böbrek üzerinde etkisi olabilir, ancak klinik bulgular yoktur. Hipertansiyon, obesite, hiperlipidemi, ve hiperinsülinemi hiperürisemi ile beraber olabilir. Hematolojik malignensilerle bağlı radyoterapi veya kemoterapi verilmiyorsa ürat azaltıcı tedavi önerilmez. Diyet egzersiz, kilo verme , alkol tüketimini azaltma önerilir. Ürat azaltıcı ilaçlar gut atağı gelişmeden önerilmez.

2. Akut Gut Artriti: %75-90 alt ekstremitte monoartriti olarak başlar, tekrarlayıcıdır. %50 I. metatarsofalangeallerde (MTF) görülür (podogra). Bunun dışında ayak bileği , intertarsal eklemler , topuk, diz, el bilek, dirsek eklemlerinde de artrit gelişebilir. Ağrı çok şiddetlidir. Artrit genelde gece sabaha karşı başlar. Tutulan eklemler koyu kırmızı- vişne rengidir. Eklemin etrafında selülit erizipel bulgusu olabilir. Öyküde travma , alkol, diüretik kullanımı, ameliyat, hızlı kilo verme, enfeksiyon sorgulanmalıdır. Genelde erkeklerde görülür. Kendi kendini sınırlar. 2- 15 gün arasında geçer. Halsizlik, üşüme gibi genel belirtileri vardır. Kolşisine dramatik yanıt verir.

3. İnterkritik Dönem: Atak sonrası interkritik dönem denen ara döneme girilir. %70 hasta 6 ay 2 yıl arası tekrar atak geçirir. Hastalık eskidikçe ataklar arası kısalmaya başlar. Poliartiküler bulgular eşlik eder. Kronik poliartiküler form romatoid artrit ile karışabilir. Farkı el fonksiyonlarının devam etmesidir.

4. Kronik Gut : Kronik gut aşamasında tekrarlayan oligo veya poliartiküler ataklar vardır. Asimetriktir, deformite bırakabilir. Romatoid artrit ile karışabilir. Tendon, kıkırdak ve bursalarda tofuslar gelişir. Kulak kepçesi, parmaklar, avuç içleri, dirsek, aşil tendonu, olekranon bursasında en fazla görülürler. Ağrısızdırlar ancak eklemde şekil bozukluğu yaparlar. Cilde ülsere olurlarsa sarı beyaz akıntı görülür. Tofüs üzerine bir lam bastırıldığında sarı ise sebace kist , beyaz ise tofus, rengi değişmiyor ise kıkırdaktır. Antiürisemik ilaçlar ile küçülürler. Bu evrede böbreklerde urat taşları oluşabilir ve buna bağlı kronik böbrek yetmezliğine gidiş olabilir.

5. Atipik Gut: %3-6 hastada 25 yaş öncesi ilk atak görülebilir. Aile öyküsü pozitifdir. Antihiperürisemik tedavi gerekir. Aşkar gut atağı çıkması 6 ay-4 yılı bulabilir. Beraberinde kullanılan diğer ilaçlar nedeni ile klinik hafif geçer. Premenopozal kadınlarda gut atağı geliştiğinde ailevi hiperürisemik nefropati ve X e bağlı pürin metabolizma defekti araştırılmalıdır. Ataklar arası salınan ACTH , ürikozürük etki ile serum ürik asitini düşürebilir. Alkol, aspirin, steroid ve kumadin ürik asit seviyesini düşürebilir. Bu hastalarda atak olsa bile serum ürik asit seviyesi normaldir.

Laboratuvar:

Akut gut artriti sırasında Eritrosit sedimentasyon hızı artar, beyaz küre artar, C-reaktif protein artar, plazma vizkozite artışı görülebilir. Kan ürik asit seviyesi bakılır. 7mg/dl üzerindeki değerler hiperürisemiyi gösterir. Alınan serum örneğinin aç karnına alınması ve fazla bekletilmeden çalışılması gerekir. Yoksa ürik asit eritrositlere geçer. Kafein, C vitamini, Parasetamol ölçümlerin bozulmasına yol açar. Ürikaz metodu enzimatik olarak ürik asidi ölçer. Daha spesifik otoanalitik metot ise Na fungustat ile urat redüksiyonudur. 1 mg ve üstü artışlarda yol gösterir. 24 saatlik idrarda atılan ürik asit miktarı tedavi tercihi açısından önemlidir.

Sinovial sıvı incelenmesi en önemlisidir. 1000-50000/mm³ hücre görülebilir, polarize mikroskopla negatif kırılma veren nötrofiller tarafından fagosite edilmiş urat kristalleri görülebilir. Gram boyama %78 sensitif , %100 spesifiktir. Islak preparat incelemesi ise %62,5 sensitiftir.

Serum ürik asit seviyelerini gösterme de son yıllarda geliştirilen yeni metotlar ise, tükrük bezi urat örneklemeye yöntemi ve saçta ürikas ile ürik asit

taşlarını göstermektir (saç ayda 10 mm. büyüdüğü için bir evvelki aya ait ürik asit seviyesi hakkında bilgi verir.).

Radyoloji:

Akut gut artritinde yumuşak doku şişliği görülür. Kronik tofus döneminde 3 önemli değişiklik vardır.

1. Yumuşak dokuda tofus varlığına uyan bölgede yuvarlak tümefaksiyonu
2. Epifiz bölgelerinde kistler (punch-out lezyonlar) ekleme yakın kemikte görülür.
3. Subkondral ve kortikal erozyonlar.

Radyolojik olarak üç formdan bahsedilebilir.

1. Yumuşak doku , tofus ve iri kistlerin olduğu klasik form
2. Osteoartroz bulgularının olduğu tofussüz form
3. Romatoid artrit ile karışabilen küçük kistik form.

Gut da osteoporoz olmaması da önemli bir bulgudur.

Gut; septik artrit, romatoid artrit , psödogut ve osteoartritten ayırt edilmelidir. Bunun için sinovial sıvı kültürü ve gra.n boyaması , ve patolojik olarak tofus / romatoid nodül ayırımı yapılmalı, direkt grafilerde kondrokalsinosis görülmeli, kolşisine dramatik yanıt izlenmeli ve akut faz cevabın yüksek oluşuna dikkat edilmelidir. Varsa böbrek taşları biyokimyasal analize gönderilmelidir.

Tedavi:

1. Asemptomatik Hiperürisemi dönemi: Bu dönemde hastalara yaşam tarzlarında değişiklik önerilmelidir. Pürinden fakir diyet verilmeli, alkol alımı azaltılmalı, ve düzenli egzersiz ile kilo kontrolü sağlanmalıdır. Pürinden zengin gıdalar: tüm et ve et ürünleri , deniz ürünleri , bira ve diğer alkoller, fasulye, bezelye, ıspanak, mercimek, karnıbahar, mantar, kuşkonmaz, yapay meyve sularında bulunmaktadır. Pürinden fakir gıdalar: pasta ve türevleri, süt, süt ürünleri, tereyağı, şeker, meyve ve diğer yeşil sebzelerdir.

2. Akut Gut Artriti Tedavisi: İnflamatuvar olayın durdurulması ve sebep olduğu şiddetli ağrının giderilmesi için ilk tercih edilen ilaç kolşisindir. Akut atakta, 1 mg oral başlangıç dozunu takiben 2 saatte bir 0.5 mg verilmesi uygundur. Total 8 mg doza ulaşıncaya veya hastada karın ağrısı ishal gelişince tedavi durdurulur. Uzun süreli kullanımda lökopeni, alopesi, miyopati, azospermi, deri döküntüleri ve nadiren B12 absorpsiyon azalmasına bağlı megaloblastik anemi görülebilir. IV kolşisin sistemik yan etkileri nedeni ile tercih edilmez. NSAİİ de hızlı

etkilidir. İndometasin, 150-300 mg/gün, naproksen 550-1100mg/gün, ve ibuprofen 1200-2400mg/gün gibi kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda birinin diğerine üstünlüğü yoktur.

3. İnterkritik Dönem: Amaç yeni atak oluşmasını engellemektir. Bunun için ilk tercih kolşisin 0.5 –1 mg dozudur. Ürat azaltıcı bir ilaç da verilebilir. Yine diyet çok önemlidir.

4. Kronik Tofüslü Gut: Bu dönemde diyet yanında ürat azaltıcı ilaçlardan ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinol, hipoksantin ve ksantinin ürik aside dönüşümünü engeller. Tedaviye 100mg/gün dozunda başlanıp, 2 haftada bir 100 mg artırılır; 300 mg/gün total doza kadar çıkılabilir. Kreatin klerensi 20 ml/dk kadar bu dozda kullanılabilir, ancak toksisite riski kreatinin klerensi düştükçe artar (agranülositoz, döküntü, vaskülit). Etkisi 2 saatte başlar. 1/4'ü değişmeden atılır. GIS yan etkileri aşırı duyarlılık reaksiyonları baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Jinekoma ve lökopeni gelişebilir.

Ürikozürük ilaçlar daha az tercih edilir. Üratın tübüler reabsorpsiyonunu engellerler. Bu amaçla probenesid, 250 mg/gün başlanıp, 1-1.5gr/güne kadar çıkılabilir. Dokularda birikir, ürat ve tofusü mobilize ettiğine inanılır. Böbrek yetmezliği olanlarda, ürat taşı olanlarda ve 24 saatlik idrarda 900mg/gün ürik asit atılımı olanlarda kullanılmamalıdır. Beraberinde diürez ve gerekiyorsa Sodyum bikarbonat verilerek tübüllerde ürat çökmesi engellenmelidir. Sülfon pirazon da tübüllerden ürik asit geri emilimini engeller. Günde 200-400 mg başlanıp doz artırılabilir.

Bazen büyük ve yerleşim yeri nedeni ile hastaya sıkıntı veren tofusler cerrahi olarak çıkarılabilirler.

Prognoz:

Uygun tedavi ile gutun prognozu çok iyidir. Hastaların yaşam kalitesi etkilenmez; ancak uygun tedavi planlanamaz veya zamanında uygulanmazsa kronik deformiteli bir artrit ve böbrek yetmezliği gelişebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Ryan LM, Terkeltau RA, Edwards NL, et al. Crystal arthropaties. In: primer on the rheumatic disease. Eds. Klippel JH. Arthritis foundation, Atlanta 1997: 226-43.
- 2- Wyngaarden JB. Gout. In: Cecil: Textbook of Medicine Eds. Wyngaarden and Smith. Saunders, Philadelphia 1992: 1107-15
- 3- Becker M. Clinical gout and the pathogenesis of hyperuricemia. In: Arthritis and Allied Conditions Eds. Koopman W. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2001. 2281-313.
- 4- Lawrens ES. Management of hyperuricemia. In: Arthritis and Allied Conditions Eds. Koopman W. Lippincot Williams and Wilkins, Philadelphia 2001. 2314-28.
- 5- Emmerson TB. The management of gout. New Eng J Med 1996; 334: 445-51.
- 6- Bynum B. Irregular gout. The Lancet 2000; 356: 9. 948.
- 7- Doornum S, Ryan P. Clinical manifestations of gout and their management. MJA 2000; 172 493-97.
- 8- Pittman J, Bross M. Diagnosis and management of gout. Am Fam Phys 1999; 59(7): 1799-05.
- 9- Schlesinger N, Baker D, Schumacher R. How well have diagnostic tests and therapies for gout been evaluated. Curr Opin Rheumatol 1999; 11(5): 441-5.
- 10- Mikulecky M, Rovensky J. Gout attacks and lunar cycle. Medical hypotesis 2000; 55(1): 24-5.
- 11- Hill J. Gout: Its causes, symptoms and treatment. Nursing times 1999 ; 95(47): 48-9.
- 12- Li-Yu J, Clayburne G, Sieck M, et al. Treatment of chronic gout. Can we determine when urate stores are depleted enough to prevent attacks of gout? J Rheumatol 2001; 28.3: 577-80.

İmmünonütrisyon

Dr. Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nütrisyon Metabolizma Ünitesi Profesörü

Son on yılda sağlıklı olma ve hastalık durumları ile beslenme arasındaki ilişkiye ait bilgilerimizde önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişmeye karşın 21. yüzyıla adım attığımız şu sırada hastaneye yatan hastaların %40'ında malnütrisyon bulunmaktadır. Malnütrisyonun durumu kritik ve özellikle de cerrahi girişimde bulunulmuş hastalardaki kas işlevlerinin azalması, immün yanıtın ve yara iyileşmesinin bozulması, postoperatif morbidite ve mortalitenin artması şeklindeki olumsuz etkileri de iyi bilinmektedir (1,2).

Gastrointestinal cerrahi uygulanan hastaların yaklaşık olarak üçte birinde orta derecede malnütrisyon saptanmaktadır (2). Malnütrisyon ve kilo kaybının hücre fizyolojisi ve organ fonksiyonlarında değişikliklere neden olduğu ve bu değişikliklerin özellikle cerrahi hastaları için çok önem taşıdığı iyi bilinmektedir (2). Malnütrisyonun immün yanıt üzerindeki olumsuz etkileri travma, sepsis ve cerrahi girişim gibi eşlik eden durumlarda daha da artırılır (1). Travma, yanıklar ve büyük cerrahi girişimler hastaları jeneralize bir immünoşüpresyon tablosu içine sokar (3). Bu nedenle, cerrahi hastalarda beslenme durumunun düzeltilmesi ve kilo kaybının önlenmesi için girişimlerde bulunulmalıdır. Bütün bu değişikliklerin klinik yansımaları: ventilatöre uzun süre bağlanma, yoğun bakım ünitelerinde uzun süre kalma ve nozokomial enfeksiyon riskinin artmasıdır. Enfeksiyonlar yoğun bakımdaki hastalarda önemli bir mortalite nedenidir ve yakın gözlem ve antibiyotik tedavisine rağmen hastalarda komplikasyonlar ve enfeksiyonlar gelişir septik şok ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanır(4).

Primer hastalıkları ne olursa olsun, hastalara yeterli beslenme desteği verilebilmesi önemlidir. Hastalık nedeniyle besin öğelerine gereksinim; eşlik

eden ateş, kusma ve ishal nedeniyle de kayıplar artmıştır. Yeterli beslenme desteği verilememesi halinde enfeksiyonlara karşı direnç azalmakta, enfeksiyonlar daha ağır ve uzun geçirilmektedir. Kötü beslenme, enfeksiyon kısır döngüsü bazen ölümle sonuçlanabilmektedir (5).

Malnütrisyonun enfeksiyonlara karşı direnci düşürdüğü çok eski yıllardan beri bilinmektedir. Malnütrisyonlu hastalarda gecikmiş hipersensitivite yanıtının azalmış olduğunun saptanması, bunun beslenme durumu değerlendirilmesinde bir test olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır (6-8). Malnütrisyon daha çok T hücreli aracılıklı işlevleri olumsuz yönde etkilemektedir. Malnütrisyonlu hastalarda görülen immünolojik bozukluklara "NAIDS" (nutritionally acquired immune deficiency syndromes) adı verilmektedir. Genelde malnütrisyonu düzeltmeye yönelik girişimlerle immün fonksiyonlardaki bozukluklar da düzeltilmektedir (8).

Ağır sepsisi veya sepsis sendromu olan hastalarda akut malnütrisyon olmadan da immünoşüpresif değişiklikler görülebilir. Enteral veya parenteral beslenme desteği ile hastaların kilo kaybetmesi önlenebilirse de mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmak her zaman mümkün olmayabilir. Yakın zamana kadar bu hastalarda beslenme desteğinin temel hedefi vücut hücre kitlesinin korunması olmuştur. Ancak travma, sepsis, cerrahi girişim, kanser ve yanıklı hastalarda mortalite ve morbiditeyi arttıran başlıca faktörlerden birinin immün fonksiyonlardaki değişikliklere neden olduğu anlaşılmaya başlamıştır (9,10). Uzun süre ağızdan beslenemeyen hastalarda gastrointestinal sistemde atrofi gelişir, lenfoid dokudaki atrofi de buna eşlik eder ve geçirgenlik artar. Mikroorganizmalar veya antijenik yapıları barsak duvarından kolayca sistemik dolaşıma geçerler (translokasyon). Makrofajlar stimüle

olur, sitokinler interlökin-1, interlökin-2 (IL-1, 2) ve tümör nekrotizan faktör (TNF) salınmaya başlar ve hipermetabolik bir durum ortaya çıkar. Sitokinler hipoksi ve çoklu organ işlev bozukluklarına neden olurlar (10-12).

Bu nedenle, ağır stress altındaki bu hastalarda klinik gidişi olumlu yönde etkileyebilecek bir beslenme şekline gereksinim vardır. Kritik şekilde hasta olanlarda bazı temel besin öğelerinin yeterli miktarlarda verilebildiği takdirde böylesi etkilerinin olduğunun gösterilmesi bu yönde daha çok araştırma yapılmasını cesaretlendirmiştir. Beslenme vücut hücre kütlelerinin devamlılığı için enerji ve nitrojen sağlanması olarak düşünülür. Oysa son çalışmalar beslenmenin hücre işlevleri bu arada immün fonksiyonların düzenlenmesinde de rolü olduğuna işaret etmektedir (13). Glisin, glutamin, arjinin, nükleotidler ve ω 3 yağ asitlerinin immün düzenleyici etkilerinin olduğu saptanmıştır. Günümüzde protein, karbohidrat ve yağların yanısıra sadece besleyici olmayıp immüniteyi düzenleyen besin öğelerinin varlığı araştırılmaktadır (1).

Yüksek miktarlarda arjinin, ω -3 yağ asitleri, nükleik asitler ve glutamin içeren özel enteral diyetler geliştirilmiştir. Bütün bu besin öğeleri konakçının immün yanıtını korumakta ya da güçlendirmekte ve/veya abartılı ve zararlı enflamatuvar yanıtı baskılamaktadır (14-16). Buna "immünonütrisyona" (nütrisyona farmakoloji, nütrisyona immünoloji, hedeflenmiş nütrisyona), immün fonksiyonları modüle eden besin öğelerine de "immünonütrientler" denilmektedir. Immünonütrientler nükleik asit metabolizmasını, protein metabolizmasını ve diğer bazı spesifik konakçı mekanizmalarını etkileyerek immün fonksiyonlarda değişiklikler meydana getirirler. Arjinin, glutamin, omega-3 yağ asitleri, nükleotidler, çinko, A, C ve E vitaminleri immünonütrientler arasında önemli olanlardır (9,17-21). İlk kez 1980 yılında diyet içeriğinde yapılacak değişikliklerin yanıklı hastalarda immün fonksiyonları etkilediği ve hayatta kalma şansını arttırdığı bildirilmiştir (22,23). Diyetin sadece protein içeriğinin %15'den %23'e çıkarılması serum total proteini, transferrin, kompleman C3 komponenti, IgG ve opsonik indekste artmaya neden olmuştur (22).

Sistemik enflamatuvar yanıtın ortaya çıkmasında barsaklardaki bariyer fonksiyonunun ortadan kalkması sorumlu tutulmaktadır. Bu yönden barsaklardaki lenfoid doku önem taşımaktadır. Barsakların lenfoid dokusu Peyter plakları, apendiks mukozaya dağılmış lenfoid folliküllerden oluşmaktadır. Oral olarak verilen glutamin desteği Peyter plakları ve dalakta lenfosit sayısını arttırmakta, diğer

immünonütrientlerin de eklenmesi bu artışa katkıda bulunmamaktadır (13).

Renal transplant uygulanan hastalarda immünonütrisyona rejeksiyonu önlemekte ve hipertansiyona gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemektedir (24).

Baş-boyun kanseri olan hastalarda immün sistemin etkilenmesi sıklıkla görülür. Bu hastalara arjinin destekli enteral beslenme verildiğinde postoperatif immün yanıtı güçlendirmiştir (25).

Çalışmalar cerrahi girişimde bulunmuş ya da yoğun bakım ünitelerinde yatmakta olan hastalarda immünonütrisyona enfeksiyöz komplikasyonların %70, hastanede kalma süresinin %20 azaltılabileceğini göstermektedir (16,21,22).

Immüniteyi güçlendirici beslenme rejimlerinin etkinliğini ortaya koyma amacı ile bunları standart enteral beslenme rejimleri ile karşılaştıran metaanalizler yapılmaktadır (1).

Birinci metaanalizde; sepsisi olan, malignansi nedeni ile ciddi abdominal cerrahi girişimde bulunmuş (çoğunluğu üst gastrointestinal sistem tümörü nedeni ile) ve ciddi travması olan 1009 hastanın sonuçları değerlendirilmiştir. Immün destekli enteral beslenme uygulanan hastalarda enfeksiyöz komplikasyon (yara yeri enfeksiyonu, pnömoni, intraabdominal abse, sepsis) oranı önemli derecede az bulunmuştur. Total olarak hastanede kalma sürelerinde 2.5 gün kadar bir azalma saptanmıştır (26).

İkinci bir metaanalizde de 12 çalışmadan 1482 hasta dahil edilmiştir. Enfeksiyon, hastanede kalma süresi, yoğun bakımda kalma süresi, ventilatöre bağlı kalma süresi ve mortalite karşılaştırılmıştır. Enfeksiyon gelişme riski, hastanede kalma ve ventilatöre bağlı kalma sürelerinde azalma saptanmıştır. Mortalite oranları her iki grupta farklı bulunmamıştır. Immünonütrisyona cerrahi hastalarda daha etkili olduğu saptanmıştır (27).

İMMÜNÖNÜTRİENTLER

Bazı besin öğeleri çeşitli immün fonksiyonları güçlendirerek özellikle postoperatif dönemdeki cerrahi hastalarda ve kritik derecede hastalarda olumlu etkiler yapmaktadır. Bazı besin öğeleri ise immün sistem aktivitesinde azalma ve baskılanmaya neden olur ki bu bazı durumlarda bazı hastaların yararına olan bir değişikliktir (1).

İMMÜN SİSTEMİ GÜÇLENDİREN BESİN ÖGELERİ

Cerrahi girişimin, kan transfüzyonu, ağrı, narkotik ve anestetik ajanların postoperatif dönemde konakçının müdafaa mekanizmalarını baskıladığı bilinmektedir. Immünosupresyon postoperatif

dönemde enfeksiyöz komplikasyonları artırır. Bu bakımdan bazı besin öğeleri ile immünitenin güçlendirilmesi önem taşımaktadır. Aşağıdaki besin öğeleri immün sistemi güçlendirici özelliklere sahiptir:

GLUTAMİN

L-glutamin vücutta bol miktarda bulunan nonesansiyel bir amino asittir. Cerrahi girişim, sepsis ve travma varlığında hücreler ve plazmada L-glutamin miktarı azalır. L-glutamindeki azalmanın derecesi ve hastadaki fatal gidiş arasında bağıntı vardır. Pürin ve pirimidin sentezi, lenfosit ve makrofaj fonksiyonları, gastrointestinal sistemin bütünlüğünün ve barrier fonksiyonunun devamlılığı için L-glutamin gereklidir. Gastrointestinal sistemde enterosit işlevlerini stimüle eder, gerek dolaşımdaki ve gerekse sabit immün hücrelerin işlevlerini etkiler. Hücre bölünmesi sırasında enerji kaynağı ve DNA ve RNA sentezi için nitrojen donörü olarak gerekli olan bir amino asittir (5,23,28).

Glutaminden zenginleştirilmiş beslenmenin ince barsak atrofisini azalttığı, gastrointestinal sistemde lenfoid atrofiyi önlediği, bakteriyel translokasyonu azalttığı ve gastrointestinal immün fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Yanık meydana getirilmiş deney hayvanlarında glutamin içeren diyet bakteriyel translokasyonu azaltmakta, transloke olabilen bakterilerin öldürülmesini kolaylaştırmakta ve glutamin almayan hastalara göre survivali uzatmaktadır (28). Enterositler üzerinde trofik etkisi vardır, böylece villöz atrofiyi önler. Safrada IgA konsantrasyonunu artırır, barsaklarda T ve B hücre popülasyonunu koruyarak translokasyonu azaltır. Endotel hücrelerini serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur (10,11). Fizyolojik koşullarda ve postoperatif dönemde temel glutamin tüketim yeri barsaklardır. Glutaminin barsaklar üzerinde bazı etkileri vardır: abdominal irradiasyon sonrası bakteriyel translokasyonu azaltır, malnütrisyonlu sıçanlarda barsakların büyüme ve absorpsiyon kapasitesini, dirençli bakteriyel peritonitlerde bakterilerensini artırır. Endotoksemili farelerin barsaklarında Peyer plaklarında lenfosit sayısı azalmakta glutamin desteği ile Peyer plaklarındaki bu değişiklikler önlenabilmektedir (29).

Kemik iliği transplantasyonu uygulanan ve glutamin içeren diyetle beslenen hastaların aynı miktar nitrojen ve kalori içeren standart diyetle beslenenlere göre nitrojen dengelerinin daha iyi, enfeksiyon oranlarının azalmış olduğu, mikrobiyal kolonizasyonun daha az olduğu ve hastanede kalma sürelerinin kısalmış olduğu saptanmıştır (28,30).

Glutamin postprandial olarak iskelet kasından salınan başlıca amino asittir (iskelet kası intraselüler

serbest amino asitlerinin %70'i) (11,23). Doğa kaslardan dolaşıma devamlı glutamin akışını garanti altına almıştır. Bu nedenle, iskelet kaslarını vücudun "glutamin infüzyon torbası" olarak düşünebiliriz (29).

Stresle ve elektif operasyonlardan sonra barsaklarda glutamin kullanımı artmaktadır. Bunun sonucu olarak plazma ve kaslarda glutamin düzeyi azalır. Plazma glutaminindeki azalma yoğun bakımdaki hastalarda katabolizmanın arttığı ve mortalitenin yüksek olacağı bir işarettir. Postoperatif dönemdeki hastalarda glutamin desteği ile nitrojen dengesinin düzeltilebileceği gösterilmiştir. Strese bağlı makrofaj aktivitesinin süpresyonunda glutamin konsantrasyonunun azalmasının rolü olduğu düşünülmektedir. Glutamin nonesansiyel bir amino asit olarak bilinmesine karşın stres durumlarında gereksinimin arttığı belirli şartlarda esansiyel olan bir amino asittir. Aralarında lenfosit ve makrofajların da bulunduğu immün hücreler için glutamin bir substrat ve/veya enerji kaynağıdır. İn vitro lenfosit farklılaşması için glutaminin gerekli olduğu gösterilmiştir (11).

Çözünürlüğü az ve ısı ile sterilizasyona dayanıksız olduğundan (ısı etkisi ile glutamin amonyak ve piroglutamik aside parçalanmaktadır) total parenteral nütrisyon sıvılarına daha önceleri glutamin katılmamakta idi. Glutaminin yararlı etkileri ortaya konulduktan sonra dipeptid şekilleri (glisin veya alaninle) total parenteral sıvılarına katılarak kullanılmaya başlanmıştır (11,31-33).

Kolesistektomi ve malign hastalık için cerrahi uygulanan hastalarda L-glutamin desteğinin nitrojen kaybını azalttığı görülmüştür. Aynı zamanda iskelet kası glutamin konsantrasyonunda da artma olmaktadır (1).

Kemoterapi almakta olan hastalarda glutamin desteği ile stomatit şiddeti ve süresi azaltılabilmektedir (1).

ARJİNİN

L-arjinin nonesansiyel bir amino asit olup stres varlığında (sepsis ve travma gibi) yariesansiyel duruma gelir. L-arjinin birçok metabolik olayda anahtar role sahiptir. Nitrik oksit, poliaminler, proteinler ve kreatinin sentezi için gereklidir (1).

Kollajen sentezini artırarak yara iyileşmesini kolaylaştırır (1,28). Deney hayvanlarında travma sonrası arjinin desteği ile T hücresi fonksiyon bozukluğunun azaldığı ve immünitenin güçlendiği gösterilmiştir. Total kalorisinin %2'sini karşılayacak şekilde arjinin destekli diyet alan yanıklı hastalarda mortalitenin azaldığı, gecikmiş hipersensitivite yanıtının düzeldiği bulunmuştur. Sıçanlara arjinin verildiğinde timusta selülarite ve ağırlık ve T hücresi

blastogenezi artmaktadır. Bu şekildeki destek postravmatik timus involusyonu ve T hücre supresyonunu azaltır. Timusu çıkarılmış farelere arjinin desteği verildiğinde T hücre sayısı artmakta, gecikmiş tip hipersensitivite cevabı güçlenmekte olup arjininin timusa bağlı olmayan etkisinin de olduğuna işaret etmektedir. Arjinin ve metabolitleri makrofaj ve polimorfonükleer lökositlerin işlev ve etkileşimi için gereklidir. Erişkin gönüllülere oral yolla 30 gr arjinin verildiğinde lenfositlerin blastojenik transformasyonunda artış olmaktadır. Arjininin T hücrelerinin üzerindeki interlökin (IL-2) reseptörlerini ve IL-2 yapımını arttırdığı gösterilmiştir (11,12,19-21,23,32,34-39).

Arjinin nitrik oksit yoluyla bakteri öldürme fonksiyonlarını da düzenler (10). Pütresin, spermin ve spermidin gibi büyüme faktörleri için de arjinin prekürsördür. Büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü, prolaktin ve insülin salınımını artırır. Bazı olumlu etkileri bu yolla, bazı etkileri de nitrik oksit üzerinden olabilir (1). Hücre büyüme ve bölünmesinde gerekli protein ve poliaminlerin prekürsörü olmasının da etkilerinin ortaya çıkmasında rolü vardır. Bu hormon ve büyüme faktörleri barsak mukozası üzerindeki etkileriyle bakterilerin translokasyonunu önlerler (10-12,20,23,32,34-36,38).

L-arjininin postoperatif nitrojen kaybını azalttığı (yaklaşık olarak %50) bundan 20 yıl kadar önce gösterilmiştir. L-arjininin bu etkisi nitrojen kaybının arttığı sepsis, yanık ve travmalı hastalarda çok önemlidir (2).

L-arjinin desteğinin erektil disfonksiyonu düzelttiği, Raynaud fenomeni hastalarda semptomatik düzelleme sağladığı ve mukosilier fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir. Bu etkilerini nitrik oksit üzerinden yaptığı düşünülmektedir (2).

Meme kanserli hastalarda L-arjinin desteğinin tümör metabolik aktivitesini artırarak neoadjuvan kemoterapi yanıtını güçlendirdiğini göstermiştir. Bu etkiyi açıklayan bir diğer mekanizma da L-arjininin nitrik oksit yoluyla tümör dokusundaki damarlarda vazodilatasyon sağlaması ve tümör dokusuna ulaşan sitotoksik ilaç konsantrasyonunu artırması olabilir (2).

Arjinin zararlı ve ekzajere enflamatuvar yanıtı baskılar. İnsan ve deney hayvanlarında yürütülen çalışmalar 5-12 g/1000 Kcal arjinin desteğinin T hücre aktivitesini arttırdığını göstermektedir (39).

NÜKLEOTİDLER

Nükleotidler nükleik asit öncüleri, fizyolojik mediatör, enzim komponenti ve hücresel enerji kaynağı olarak rol oynarlar. Nükleotidlerin yapısında nitrojen içeren bir baz, bir şeker (pentoz) ve bir ya

da birden fazla fosfat grubu vardır. Nitrojen içeren baz bir pürin ya da bir primidindir. Bir pürin ya da bir primidin bir pentoz ile oluşturduğu yapıya nükleozid denir. Pentoz ise riboz veya deoksiribozdur. Riboz ve deoksiriboz sırasıyla RNA ve DNA yapısına girerler (40).

Nükleotidler (NT) endojen olarak da sentezlenebildiklerinden esansiyel değildirler. Diyetle bulunan NT'nin immün sistemi, ince barsakların büyüme ve gelişmesini, lipid metabolizması ve hepatik fonksiyonları etkilediği bildirilmektedir. NT "yarı-esansiyel" ya da belli koşullarda esansiyel olabilen bir besin ögesi oldukları söylenebilir. Diyetle bulunmadığında belirli bir klinik tablo ortaya çıkmazken, endojen yapım yetersiz kaldığında diyetle alınan NT esansiyel özellik kazanmaktadır (40).

Diyette bulunan NT immün yanıtın devamlılığında rol oynar. Gerçek mekanizması bilinmemekle beraber, diyetle alınan NT'nin stimüle edilmiş lökositlerin kullanımına hazır NT havuzuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Prolifere olan lenfositlerin optimum fonksiyon görmeleri için NT desteğine gereksinimleri vardır (21,32,34-37,40-42).

Nükleik asit içeren bileşiklerin immüniteyi düzenlediği 30 yıl kadar önce hayvan deneyleri ile gösterilmiştir. Sentetik poliribonükleotidler geliştirilmeye başlanmıştır. Sentetik poliribonükleotidlerden poliadenilik poliüridilik asit (PAPU) deneylerde yaygın olarak kullanılmıştır. Sepsisi bulunan deney hayvanlarına sentetik poliribonükleotidler verildiğinde survival artmıştır (1).

Farelere NT içermeyen diyet yerine NT içeren diyet verildiğinde şu immün parametrelerde artma saptanmıştır: graft versus host hastalığı mortalitesi, allogeneik graft rejeksiyonu, gecikmiş deri hipersensitivitesi, alloantijen-induced lenfoproliferasyon, malnütrisyon ve açlığa bağlı gelişen immünoşüpresyonun geri dönüşümü, natural killer hücre aktivitesi ve makrofaj aktivasyonu, S. aureus ve C. albicans'a direnç, makrofaj fagositoz kapasitesi, dalak hücrelerinde IL-2 yapımı ve IL-2 reseptör ekspresyonu, T hücreleri bağımlı immünglobulin yapımı. Nükleotidler natural killer aktivite, makrofaj aktivitesini arttırmakta ve helper T-cell fonksiyonlarını düzenlemektedir. Gastrointestinal sistem atrofisini önlemekte, villus yüksekliğini, mukozal jejunal yaş ağırlığı, protein ve DNA içeriğini arttırmaktadır (28,42).

Nükleotid destekli mama ile beslenen çocuklarda H. influenza aşısından sonra antikor yanıtı anne sütü veya NT desteksiz mama ile beslenenlere göre daha yüksek olmuştur (43).

Kanserli hastalara PAPU verildiğinde immüno-regülatuar sitokin üretiminde artma ve T ve B lenfosit fonksiyonlarında stimülasyon görülmüştür. Doğal sitotoksisiteyi uyarır. Perioperatif dönemde verildiğinde postoperatif dönemde doğal müdafaanın baskılanmasını azaltır. Bu etkilerini ne yolla gerçekleştirdiği bilinmemektedir. Büyük olasılıkla membran sinyallerini güçlendirerek veya nükleozid monofosfatları atırarak enzim sistemlerinde değişiklik yapıyor olabilir. Bütün bunların sonucu olarak anahtar rolü olan immüno-regülatuar sitokinler (IL 1, 2, 6) ve TNF-alfa salınımı artar ve immün sistem güçlenir. Meme ve mide kanserli hastalarda PAPU verilmesi survivalı uzatmaktadır. Kolorektal kanserli hastalarda PAPU'nun böyle bir etkisi saptanmamıştır (1).

İMMÜN SİSTEMİ BASKILAYAN BESİN ÖGELERİ

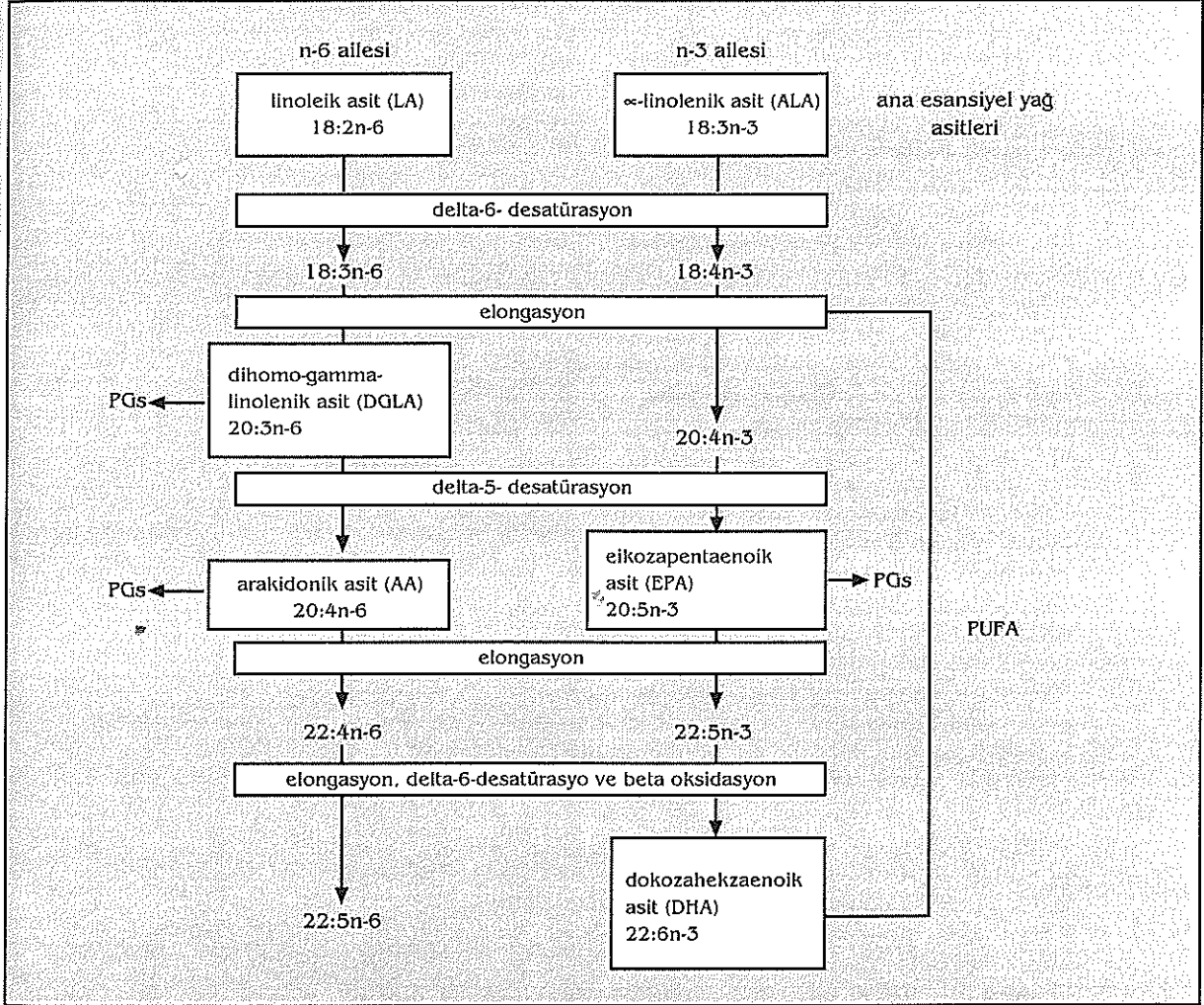
Sistemik enflamatuvar cevap sendromu, çoklu organ yetmezliği ve genel septik tablosu olan

hastalardaki semptom ve bulgular konakçının kendi enflamatuvar yanıtının etkilendiğini göstermektedir. İmmünoütrisyon patolojik enflamatuvar yanıtı olan bu hastalarda prostaglandin gibi mediatörlerin kompozisyonunu değiştirerek ve immün sistemi güçlendirerek enfeksiyon riskini azaltır (2).

ESANSİYAL YAĞ ASİTLERİ

Normal organ işlevleri ve sağlık için diyetle bulunması gerekli yağ asitleridir. Roller arasında hücre membran yapı ve fonksiyonlarının ve reseptörlerin korunması vardır. Ayrıca esansiyel yağ asitleri metabolitleri (lökotrien ve prostaglandinler) birçok metabolik olayda ve hücre içi messenger sistemlerinde düzenleyici rolü olan moleküllerdir (1,10,15,17-20).

Başlıca iki grup esansiyel yağ asitleri vardır: ω -3 yağ asitleri (balık yağında bulunur) ω -6 yağ asitleri (bitkisel yağlarda bulunur). Diyetle yağ asidi



Şekil 1. Omega-6 ve omega-3 yağ asitlerinin temel metabolik yolu.

PGs: prostaglandinler, PUFA: poliansatüre uzun zincirli yağ asitleri

kompozisyonu değişikliğe uğradığında farklı esansiyel yağ asitleri membran yapısına girer ve membran reseptör ekspresyon ve fonksiyonları değişir (1).

Hücre aktivasyonu sırasında membran fosfolipidlerinden arakidonik asit salınır, siklooksijenaz yoluyla prostaglandinlere ve tromboksanlara, 5-lipoksijenaz yoluyla da lökotrienlere metabolize olur. Meydana gelen bu yeni ürünler (prostaglandin E2 gibi) aralarında immün sistemin de bulunduğu birçok biyolojik sistemi regüle ederler (Şekil 1) (44). Düşük konsantrasyonlarda prostaglandin E2 lenfositlerin T hücrelerine dönüşümünü hızlandırırken yüksek konsantrasyonlarda immüno-supresif etkiye sahiptir (15). Prostaglandin E2 nin fazla yapılması halinde mitojenlere yanıt, klonal proliferasyon, lenfokin yapımı (IL-2), migrasyon ve sitotoksik hücre oluşumu

gibi T hücreleri fonksiyonları bozulur. Monositlerin sitotoksik aktivitesi de inhibe olur (11,23,32,34-36). Omega-3 yağ asitleri ise arakidonik asit yapımını baskılayarak omega-6 yağ asitlerinin immüno-supresif etkilerini ortadan kaldırırlar (11,12,19,21,23,32-38,44). Verilen diyetle ω -6/ ω -3 yağ asitleri oranı iyi ayarlanmalıdır (ω -6/ ω -3 = 3/1, linoleik asit; total enerjinin >%22'si, linolenik asit; total enerjinin >%0.7'si).

Enerji sağlamaları, yağda eriyen vitaminlerin emilimini kolaylaştırmaları yanısıra diyetle bulunan yağların spesifik ve nonspesifik immünite üzerinde etkileri vardır. İmmün sistem hücrelerinin esansiyel yağ asitlerine gereksinimi vardır (11,23,32-36,45). Lipidler hücre fonksiyon ve immünite üzerinde çeşitli etkilere sahiptir. Ağır sepsisi olan ve stres altındaki hastalarda ω -6 yağ asitleri 2-serisi

Tablo 1: Çinkonun immün fonksiyonlar üzerine etkileri (19).

Çinko eksikliğinin etkileri

- Timik involüsyonun azalması, timusta timosit sayısında azalma
- Serum timulin düzeyinde azalma
- Gecikmi hipersensitivitede azalma
- Periferik T hücreleri sayısında azalma
- Fitohemaglutinine T hücreleri proliferatif yanıtında azalma
- Sitotoksik T hücreleri yanıtında azalma
- Natural killer hücre aktivitesinde azalma
- Makrofaj fonksiyonlarında azalma (fagositoz, intraselüler öldürme)
- Azalmış nötrofil fonksiyonları (oksijen "burst"ü, kemotaksis)
- Antikor üretiminde azalma (timosit verilmesi ile geri dönebilir)

Çinko verilmesinin etkileri

In vivo

- Timik involüsyonun geri dönmesi
- Serum timulin düzeyinde artma
- Yukarıda belirtilen immün bozuklukların düzelmesi
- Fitohemaglutinine proliferatif T hücre yanıtında artma
- AIDS II hastalarda CD4+ hücre sayısında artma
- AIDS II hastalarda fırsatçı enfeksiyon sıklığında azalma
- Rheumatoid artritli hastalarda klinik yararlanım
- Soğuk algınlığında klinik yararlanım (viral penetrasyonu azaltarak, INF- ∞ yı arttırarak, viral kapsid oluşumunda rolü olan proteazları inhibe ederek)

In vitro

- Lenfosit blast transformasyonunda artma
- Nötrofil fonksiyonlarında artma
- Lökosit kültürlerinde interferon alfa yapımında artma
- Periferik kan mononükleer hücrelerinde sitokin (IL-1, IL-6, TNF- ∞ ve TNF- γ) yapımında artma
- Lenfosit reseptör ekspresyonunda artma (yüksek afiniteli IL-2R)
- LPS-induced sitokin salınımında artma
- Çinko bağımlı süperantijenler ile uyarı sonucu sitokin salınımında azalma

prostanoidler (prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar) ve 4-serisi lökotrienlerin yapımında prekürsör rol oynarlar, bunlar sitotoksik T lenfosit fonksiyonlarını ve sitokin salınımı, fagosit fonksiyonlarını ve retiküloendotelial klerensi bozarak immün sistemi baskılar. ω -6 yağ asitleri böbrek transplantasyonu uygulanan hastalarda immünosüpresyonu güçlendirir ve transplant rejeksiyon oranını düşürür. ω 3 yağ asitleri ise süratle membran yapısına girerler ve siklooksijenaz ve lipoksijenaz ile yanşır. Sepsis seyrinde 3-serisi prostaglandin ve 5-serisi lökotrienlere metabolize olur, bunlar ω -6 yağ asidi metabolitlerine göre daha az inflamatuvar ve immünosüpresiftir. Sepsisli hayvan modellerinde ω -3 yağ asitleri survivali artırır, otoimmün hastalık ve psoriasis baskılar (28).

Hayvan modellerinde ω desteği ile ciddi yanık sonrası survivalin arttığı gösterilmiştir. ω -3 yağ asitlerinden zengin diyetle beslenen hayvanlardan izole edilen makrofajlar endotoksin ile muamele edildiğinde eikosanoid sentezi azalmaktadır. Eikosanoidlerin potent bir immünosüpresör olduğu bilindiğinden ω -3 yağ asidi desteği ile bu süpresyonun azaldığını söyleyebiliriz. Hayvan deneylerinden bu sonuçlar alınırken insanlarda esansiyel yağ asit desteğinin immünosüpresyon yaptığı saptanmıştır. Örneğin, kolon kanserli hastalarda esansiyel yağ asidi desteği mitojenlere lenfosit yanıtını suprese eder, doğal sitotoksikiteyi bozar ve bazı temel sitokinlerin (IL 1, 2, 6, TNF) salınımını baskılar. Sağlıklı gönüllülerden elde edilen lenfositlerle yürütülen çalışmalarda ω -3 ve ω -6 yağ asitlerinin bazı immün fonksiyonları baskıladığı gösterilmiştir (1).

Çeşitli hastalıklarda immün reaktiviteyi azaltarak hastalık aktivitesini azaltmak hedeflenir. Bunlar arasında enflamatuvar barsak hastalıkları, tümöre bağlı kaşeksi ve mastalji sayılabilir. ω -3 yağ asitleri desteği ile enflamatuvar barsak hastalığının aktivitesi ve hastanın şteroid gereksinimi azaltılabilmektedir. Son senelerde IL-6 gibi proinflamatuvar sitokin verilen hayvanlarda doku kaybı ve kaşeksi geliştiği ve yine kanserli hayvan modellerinde IL-6 ya karşı monoklonal antikor kullanımının kaşeksiyi geriye döndürdüğü gösterilmiştir. Sitokin yapımını baskılayıcı etkiye sahip esansiyel yağ asitlerinin de kaşeksi üzerinde olumlu etkilerinin olması beklenir. Pankreas kanserli hastalarda esansiyel yağ asitlerinin bu etkisi ortaya konulmuştur (2).

Benign ve malign hücrelerde esansiyel yağ asitleri metabolizmasının farklı olması nedeni ile esansiyel yağ asitleri bir antitümör ajan olarak da hareket edebilir. Esansiyel yağ asitlerinin bazı kemoterapötik ilaçlara tümör hücrelerinin duyarlılığını artırması da söz konusudur. Anti kanser etki tümör dokusunda

lipid peroksidasyonu veya membran yapısının değişmesi ve tümör hücresi içerisinde daha çok kemoterapötik ajan bulunmasına bağlı da olabilir (2).

Bazı hastalar siklik ya da nonsiklik mastalji yakınması ile meme cerrahisi kliniklerine başvurumaktadırlar. Bu şekilde yakınması olan hastalara gama-linolenik asit verildiğinde mastaljide belirgin azalma görülmüştür (2).

DİĞER İMMÜNÖNÜTRİYENTLER

Selenyum

Selenyum insanlar için esansiyel bir eser element olarak 20 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Glutasyon peroksidazın (SeGSH-Px) aktif bölgesinin bir bileşeni olmakla önemli bir antioksidandır. Selenoenzimler hidrojen peroksit ve diğer bazı organik hidroperoksitlerin daha az toksik bileşiklere indirgelediği reaksiyonları katalizler. Ayrıca enflamatuvar olaylarda doğrudan düzenleyici görevi de vardır (46).

Sistemik enflamatuvar cevap sendromu, hastalığı ciddi olan bireylerde hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu sendromda aralarında siklooksijenaz ve lipoksijenazın da bulunduğu bir dizi metabolik yol aktive olur. Serbest radikaller açığa çıkıp sadece mikroorganizmalara değil konakçının da hücre membran ve komponentlerine zarar verir. Malondialdehid ve izoprostan gibi oldukça toksik lipid peroksidasyon ürünleri açığa çıkar ve enflamasyonu daha da ağırlaştırır. Önemli bir serbest radikal yakalayıcısı ise selenyuma bağımlı glutasyon peroksidazdır (GSH-Px). Selenyum desteği fagositer, natural killer aktivite, T hücre çoğalması ve immüno globulin sentezini artırır (47).

Çinko

Çinko immün sistem için esansiyel bir eser elementtir. Çinko eksikliğinin klinik semptomları arasında timus atrofisi ve bakteri, virus ve fungus enfeksiyonlarının sıklığının artması sayılabilir. Hemen her hücre alt grubu çinko eksikliğinden etkilenmektedir (Tablo I) (6,7,11,48).

Çinko bir mitojen olarak da kabul edilebilir. Çinko eksikliğinde mitojen stimülasyonuna yanıt olarak T hücre proliferasyonunda azalma olmaktadır. Fitohemaglutinin ile stimüle olmuş lenfositlerin çoğalması ve bu lenfositlerden sitokin salınması, gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritleri (LPS) ve gram pozitif bakterilerin süperantijenlerinin immüno stimülan etkileri çinko ile etkilenmektedir. Bu maddelerin stimüle edici kapasiteleri farklı şekillerde etkilenebilir. "Substimülatif" konsantrasyonlarda bile çinko LPS ile sinerjistik etki eder. Sepsis gelişmesinde (özellikle gram negatif

enfeksiyonlarda) LPS'nin çok önemli rolü olduğundan farmakolojik dozlarda çinko verilmesi ile olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu görüşü destekler şekilde sepsisli hastalara parenteral çinko verildiğinde akut faz yanıtında artma saptanmıştır. Tersine, sepsis hayvan modellerinde profilaktik çinko verilmesinin stres proteinlerini arttırdığı ve enflamatuvar yanıtı azalttığı bulunmuştur. Bu nedenle, çinko desteği sepsis riski olan çocuklarda yararlı olabileceken, sepsis geliştirmiş olan çocuklarda uygun olamayabilir (6,7,11,23).

Vitamin A

Vitamin A'nın immün fonksiyonlar üzerindeki etkisi tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Ancak immün fonksiyonlar için gerekliliği konusunda ipuçları epidemiyolojik, in vitro, klinik ve deneysel çalışmalardan elde edilmektedir. İnsanlardan elde edilen veriler altı ana başlık altında toplanabilir (49): 1) enfeksiyon hastalıklarının vitamin A eksikliği ile birlikteliği, 2) enfeksiyon hastalıklarından artmış morbidite ve mortalite ile vitamin A eksikliği ilişkisi, 3) vitamin A eksikliği seyrinde spesifik immün fonksiyonlarda değişiklik olması, 4) vitamin A ve metabolitlerinin T ve B hücrelerin büyümesi için gerekliliği, 5) vitamin A desteğinin immüniteyi güçlendirmesi, 6) vitamin A desteğinin enfeksiyon hastalıklarından morbidite ve mortaliteyi azaltması. Bugüne kadar elde edilen bilgiler ışığında vitamin A'nın lenfosit havuzunun devamlılığında önemli rolü olduğunu söyleyebiliriz. Sıçanlarda vitamin A eksikliği ile timus korteksinde timositler, dalakta germinal merkezler azalmaktadır. Bu sıçanların dalak lenfositlerinin konkanavalin A (ConA) ve fitohemaglutinine (PHA) olan yanıtları zayıf bulunmuştur. Vitamin A eksikliği olanlarda lenfosit sayıları düşüken, vitamin A eksikliği olan insan ve hayvanlara veya retinolu düşük olanlara retinoik asit verildiğinde dolaşım ve dalakta lenfosit sayı ve/veya yüzdesi artmaktadır. Bu değişikliklerin birkaç gün içerisinde meydana gelmesi vitamin A'nın lenfosit seri öncülerinin çoğalma ve farklılaşmasını etkilediğini düşündürmektedir. Retinoik asit verilen hayvanlarda B ve T lenfositleri ile CD4+ ve CD8+ subsetleri eş zamanlı olarak artmaktadır. Benzer şekilde, vitamin A eksikliği ile azalmış olan "natural killer" (NK) hücre sayısı, retinoid verilmesi ile normal değerlere ulaşmaktadır (49,50).

Vitamin A'nın T hücre aracılıklı yanıtlarda da rolü vardır. Araştırmalarda vitamin A eksikliğinde hücresel immün yanıtta azalma, T hücresi aracılıklı ve T hücreleri tarafından idare edilen antijenlere antikor yanıtında azalma saptanmıştır. Vitamin A verilmesi ile bu fonksiyonlar normale dönmektedir. Vitamin A eksikliğinde total antikor düzeylerinde

değişiklik olmamaktadır. Antijen spesifik ve total antikor üretimindeki bu farklılık vitamin A'nın immünooglobulin yapımı ve sekresyonu için şart olduğuna işaret etmektedir. Vitamin A eksikliği olan hayvanlarda uygun stimülasyonla sitokin yanıtının alınması yanıt mekanizmalarının tümüyle bozulmadığını göstermektedir. T hücresi aracılıklı antijen spesifik yanıtlardaki azalma muhtemelen antijen spesifik hücrelerin proliferasyon ve klonal genişlemesi ile ilişkili antijen spesifik yanıtların aktive edilmesinde vitamin A'nın sinyal verici rol oynadığını düşündürmektedir (49,50).

Vitamin A makrofaj aktivasyonu gibi mekanizması henüz anlaşılammış bir yoldan nonspesifik immüniteyi de uyarmaktadır. Deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi ve ürogenital sistemde epitel bütünlüğü ve mukus sekresyonunun devamlılığını sağlayarak da bakteri invazyonunu önlemektedir (34,35).

Glisin

Glisin ile de çalışmalar sürdürülmektedir. Glisin desteğinin çeşitli olumlu etkileri olabilir: iskemi-reperfüzyon zararından korur, hipoksiye karşı korur, serbest radikalleri inhibe eder, TNF yapımını bloke eder, çoklu organ fonksiyon bozukluğuna karşı koruyarak survivali artırır (51).

Enteral beslenme solüsyonlarına eklenen antioksidan vitaminler iyi bir şekilde absorbe olmaktadır. Vitamin A, C ve E desteği antioksidan müdafaayı arttırmaktadır (52).

Vitamin E

Hücre membranı yapı ve devamlılığını sağlayan bir antioksidandır. Altmış yaş üzerindeki yaşlılara günde tek doz halinde 800 IU vitamin E 30 gün süreyle verildiğinde bir dizi antijene deri yanıtında, fitohemaglutinine kan lenfositlerinin proliferasyon yanıtında ve IL-2 yapımında artma olduğu gösterilmiştir. T helper hücre sayısı, immünooglobülin düzeyleri ve IL-1 yapımında değişiklik olmamıştır (6).

Sıçanlarda vitamin E eksikliği yaratıldığında ConA'ya dalak hücrelerinin proliferatif yanıtında azalma, NK hücre aktivitesinde artma saptanmıştır. NK hücre aktivitesinin bir antioksidan olan vitamin E yokluğunda in vivo oluşan serbest radikaller dolayısı ile arttığı düşünülmektedir. Farelere yüksek doz vitamin E verildiğinde koyun kırmızı küreleri, tetanoz toksoidine antikor yanıtı ve enfeksiyonlara dirençte artma olmaktadır (6).

Vitamin B₆ (Pridoksin)

Vitamin B₆ eksikliği olan deney hayvanlarında immün sistemde önemli değişiklikler saptanmıştır. Vitamin B₆ eksikliği olan kobaylarda lenfosit sayısı

azalırken, nötrofil sayısında artma olmaktadır. Sıçanlarda vitamin B6 eksikliği timus ve dalakta atrofiye, fitohemaglutinine yanıt olarak dalak lenfosit proliferasyonunda azalmaya, koyun eritrositlerine karşı antikor yanıtında azalmaya neden olmaktadır (6,7,53).

Vitamin C (Askorbik Asit)

Ağır vitamin C eksikliğinin insanlarda lenfosit sayısı ve proliferatif yanıtlar üzerinde önemli olumsuz etkileri saptanmamıştır. Yüksek dozlarda (1-3 gr/gün) vitamin C alındığında ise PHA ile uyarı verildiğinde vitamin C verilmeden önceki döneme göre lenfosit proliferasyonunda 2-3 kat artma olmaktadır (6).

Kobaylarda vitamin C eksikliği sonucu deri garftleri daha uzun kalıcı olmakta ve hücre sel sitotoksiste bozulmaktadır. Vitamin C esas etkisini fagositer hücreler üzerinde göstermektedir. Klinik ve deneysel skorbütte muhtemelen tubulin yapısının gerçekleşmemesi sonucu lökosit lokomasyonu bozulmaktadır. Hayati öneme sahip bir intraselüler protein olan tubulin hücrelerin biçim değiştirmeleri ve hareketleri için gereklidir. Tubulin olmayınca fagositer hücreler enfeksiyonun bulunduğu bölgeye hareket edemezler. Hümmoral immünitede bir değişiklik olmamaktadır (6,7).

Folik Asit

Folik asit eksikliği bulunan gebelerde dinitrokloro benzene (DNCB) deri yanıtında ve lenfosit proliferasyonunda azalma olduğu ve her iki bozukluğun da folat tedavisi ile normale döndüğü gösterilmiştir. İnsanlarda folik asit eksikliği nötrofillerin fagositoz ve bakterisidal kapasitesini etkilememektedir. Sıçanlarda folik asit eksikliği oluşturulduğunda dalak ağırlığı, periferik kan ve timusta T hücre sayısı, dalak lenfositlerinin PHA'e yanıtı ve sitotoksik T hücresi aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır (6).

Bakır

Bakır eksikliği olan bireylerde T ve B hücreleri sayısı ya normal ya da normalin alt sınırında bulunmuştur. Mitojenlere lenfositlerin proliferatif yanıtı normal veya azalmıştır. İmmünoglobulin düzeyleri, S. typhi'ye antikor yanıtı, C3 ve C4 düzeyleri normaldir (6).

Hayvan deneyleri bakırın immün sistem üzerinde etkili olduğuna işaret etmektedir. Farelerde bakır eksikliği sonucu timusta atrofi ve splenomegali gelişmektedir. Lenfosit diferansiyasyonu için gerekli olan timulinin serum düzeylerinde azalma olmaktadır. Total lenfosit yüzdesi, T helper hücreler, daha az olmak üzere süpresör T hücrelerinde azalma olmaktadır. Dalak hücrelerinin PHA ve ConA'ya

proliferatif yanıtı azalmaktadır. Bakır yetersizliği bulunan sıçan ve farelerde NK hücre sitotoksitesisi, T hücre aracılıklı antikor yanıtı ve fagositer hücrelerin mikrobisidal aktivitesi belirgin şekilde düşmektedir. Bakırın hücre sel immüniteyi ne şekilde etkilediği tam olarak bilinmemektedir. Bakır süperoksit dismutaz yapısında bulunmakta ve oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında rol oynamaktadır (6,7).

Demir

Demir eksikliği bulunan çocuklarda periferik kan absolüt lenfosit sayısı, absolüt veya relatif T lenfosit sayısı, mitojen ve çeşitli antijenlere proliferatif yanıtta azalma olduğu bildirilmiştir. Birçok çalışmada demir eksikliğinden başlıca hücre sel immünitenin etkilendiği gösterilmiştir. Nötrofillerin bakterisidal kapasitesi azalmaktadır. Diğer besin öğelerinin alınımında bir düzenleme yapmadan sadece demir desteği ile bütün bu bozukluklar 3 ay içerisinde düzelmektedir (6,7).

Dolaşımdaki B lenfositleri, immünoglobulin düzeyleri, tetanoz ve difteri toksinlerine yanıt ve C3 düzeylerinde değişiklik olmamaktadır. Demir eksikliği olan hastalarda nadiren immünoglobulin düzeylerinde artma da rapor edilmiştir. Demir eksikliği olan çocukların çoğunda eşlik eden diğer besin öğelerinin eksikliği de olduğundan saptanan immün fonksiyon bozukluklarının hangisinden spesifik olarak demirin sorumlu olduğunu söylemek güçtür (6,7).

Hayvanlarda izole demir eksikliği oluşturulduğunda hücre sel immünitenin bozulduğu gösterilmiştir. Bozulan immün fonksiyonlar şunlardır: DNCB e deri yanıtı, PHA, ConA ve bakteri LPS e dalak hücreleri proliferatif yanıtı, T hücresi mitojenlerine timositlerin proliferatif yanıtı, NK ve killer hücre aktivitesi, allogenik tümör hücrelerine karşı T hücresi sitotoksitesisi, IL-1 ve IL-2 yapımı, tetanoz toksoidine karşı antikor yapımı, koyun eritrositlerine karşı antikor yapımı, makrofaj fonksiyonları, lökosit myeloperoksidaz ve bakterisidal kapasitesi. Demir eksikliğine bağlı immün fonksiyon bozuklukları demir içeren ve demire bağımlı enzimlerin fonksiyon bozukluğu ile açıklanmaktadır (6,7).

Travma ve cerrahi müdahale geçirmiş, yanıklı ve kanserli hastalarda immünonütrisyon uygulaması için arjinin, nükleotid ve ω -3 yağ asitleri içeren ürünler geliştirilmiştir. Bunlardan Impact ve Stresson®'un içeriği Tablo II'de verilmiştir. Impact®'ın güvenli bir şekilde çocuklarda kullanılabilmesine işaret eden bir çalışma da mevcuttur (54).

İmmünonütrisyonun riskli hastalarda enfeksiyon riskini azalttığı iyi bilinmesine karşın ağır sepsisi ve birçok organ yetmezliği gelişmiş hastalarda böyle yararlı bir etkisi yoktur, zararlı da olabilir (22). Ayrıca

Pediyatrik enfeksiyonların tedavisinde

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediyatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksİM. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt 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:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı 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 önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksİM içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksİM içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Raçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax® 400 Tablet:** 8,548,100,-TL, **Suprax® Süspansiyon:** 5,995,100,-TL. (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



Fujisava Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
tarafından geliştirilmiştir.
Ruhsat Sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

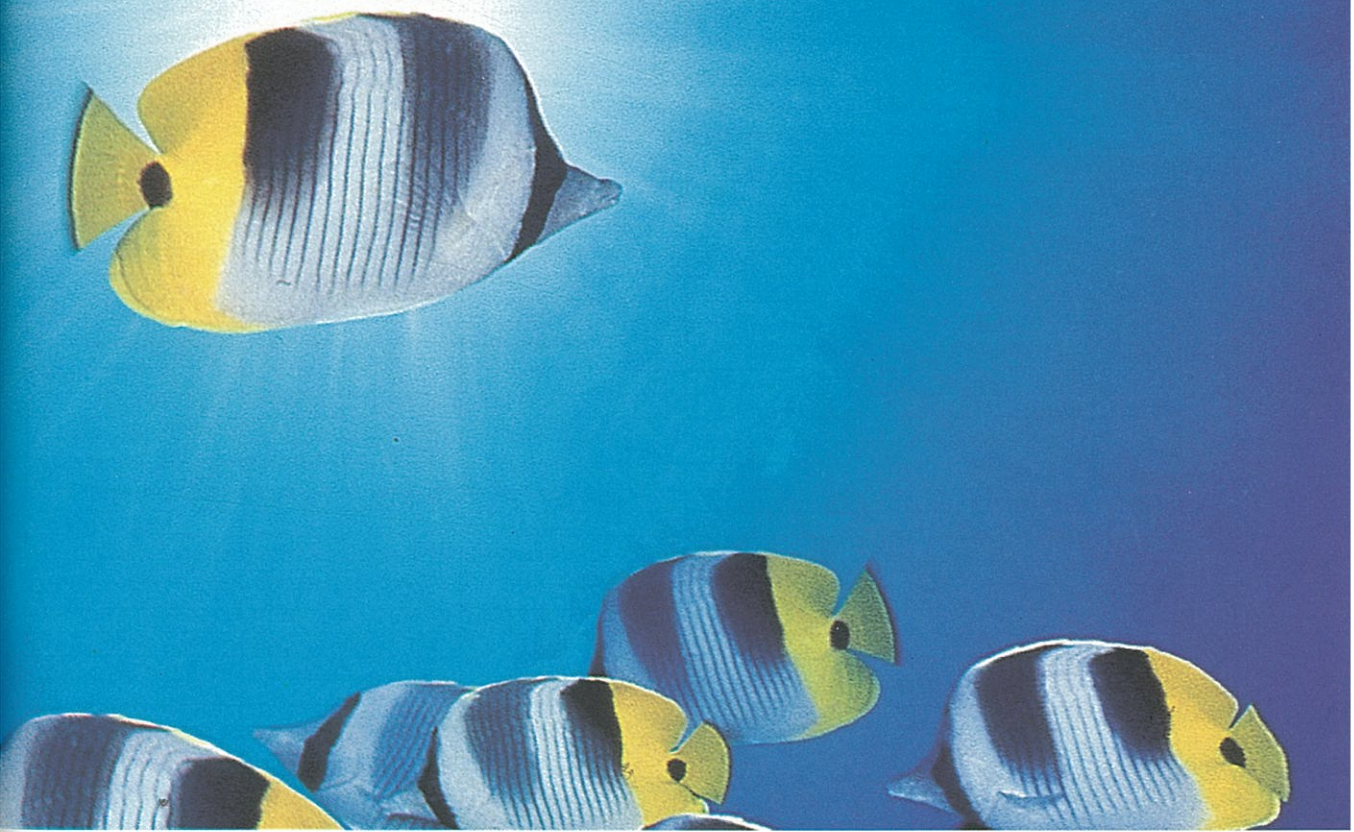
Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185-80710 Levent-İstanbul

İlEczacıbaşı

Enfeksiyon tedavisinde orijinal bir çözüm...



Cefamezin[®]
IM/IV-IM sefazolin sodyum



ÜRÜN BİLGİSİ: Cefamezin 500 IM. ve 1000 IM. Enjektabl 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'ı 5.0-7.0'ye ayarlayacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Yarı-sentetik bir sefalosporin C türevidir. **ENDİKASYONLARI:** Septemisi ve subakut bakteriyel endokardit, solunum enfeksiyonları, safra yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, kulak burun boğaz enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlardan korunulması. **TRENDİKASYONLARI:** Sefalosporin C türevlerine ve amid grubu lokal anesteziye aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefamezin, ilaçlara karşı alerjisi olan hastalarda hastalara dikkatle uygulanmalıdır. Cefamezin uygulamadan önce hastanın penisilin ve sefalosporin türeveli ilaçlara aşırı duyarlılığı olup olmadığı araştırılmalıdır. Alerji durumlarında antibiyotik uygulaması durdurulmalı ve uygun tedavi başlanmalıdır. Sefazolin kullanımı sırasında sonrasinda diyare gelişen hastalarda psödomebranöz enterokolit olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır. Sefazolin, başta kolit olmak üzere mide-barsak hastalığı öyküsü olan hastalarda diğer sefalosporin türeveli ilaçlar gibi dikkatli kullanılmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalara sefazolin çok yüksek dozlarda uygulanırsa konvülsiyonlar gelişebilir. Sefazolinin etkinliği ve güvenilirliği prematürler ve 1 aylıktan küçük bebeklerde saptanmamıştır. Cefamezin, gebelikte kullanılmamalıdır. Emziren annelerde kullanırken dikkatli olunmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Aşırı duyarlılık: ilaca bağlı ateş, deri döküntüsü, kaşıntı, eozinofili ve anafilaksi, Steven-Johnson sendromu. **Metabolik:** Nötropeni, lökopeni, trombositopeni ve direkt ve indirekt Coombs testinde pozitif reaksiyon. Renal: BUN düzeyinde geçici yükselmeler nadiren interstisyel nefrit ve diğer böbrek hastalıkları. Hepatik: Nadiren, AST, ALT ve en fosfotaz düzeyinde geçici yükselmeler, hepatit ve kolestatik sarılık. Gastro-intestinal: Psödomebranöz kolit, bulantı, kusma, iştahsızlık, mide krampı, diyare, oral kandidoz. Lokal reaksiyonlar: Enjeksiyon bölgesinde flebit bazen reaksiyon görülebilir. Diğer: Genital ve anal kaşıntı, genital moniliaz, vajinit. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Probenesid, sefalosporin kan konsantrasyonunun daha yüksek olmasına ve daha uzun zaman devam etmesine sebep olur. Glukoz testlerinde, Fehling ve Benedict reaktifleri ile yalancı pozitif reaksiyon verir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefamezin 500 ve 1 g IM. sadece intramüsküler yoldan kullanılmaktadır. Cefamezin, erişkinlere genellikle günde 1 g bölünmüş 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 artırılabilir. Kreatinin klirensi 55 mL/dakika ya da daha yüksek olan erişkin hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği olan enfeksiyonlu hastalarda doz ve doz aralığının ayarlanması gerekir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ışıktan korunarak saklanmalıdır. Cefamezin, uygun şekilde sulandırıldıktan sonra oda sıcaklığında 24 saat, buzdolabında 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 çözücü ampul bulunan ambalajlarda. **PIYASADA 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. Dahil perakende satış fiyatı: 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.

Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.
Osaka, Japan
Türkiye'den geliştirilmiştir.

Patent sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

Tablo 2: Tüple beslenme için Impact®, Oral Impact®, tüple beslenme için Stresson® ve Stresson Multifiber®'m içeriği

	IMPACT Tüple beslenme için 100 ml	IMPACT Oral 74 gr 303 ml	STRESSON Tüple beslenme için 100 ml	STRESSON Multifiber Tüple beslenme için 100 ml
Üretici firma	Novartis		Nutricia	
Enerji (kcal)	101	303	125	125
Protein (%)	22	22	24	24
Karbonhidrat (%)	53	53	46	46
Yağ (%)	25	25	30	30
PROTEİN (gr)	5.6	16.7	7.5	7.5
Serbest L-ARJİNİN (gr)	1.3	3.7	0.67	0.67
GLUTAMİN (gr)			1.30	1.30
RNA (gr)		0.45		
YAĞ (gr)	2.8	8.3	4.17	4.17
MCT (gr)	0.61	2.3	1.72	1.72
Bilgisel yağ (soya, kanola)			2.27	2.27
Hayvansal yağ (balık)			0.14	0.14
Linoleik asit (ω-6)		0.9	1.08	1.08
α-Linolenik asit (ω-3)	1.7	1.0	0.19	0.19
Dokozahexaenoik asit (ω-3)			0.03	0.03
Elkozapentenoik asit (ω-3)			0.08	0.08
ω-6 / ω-3			3.45 / 1	3.45 / 1
Satüre yağlar	1.6	4.6		
Monoansatüre	0.58	1.7		
Poliansatüre	0.33	1.9		
KARBONHİDRAT (gr)	13.4	40.2	14.54	14.50
Glukoz			0.17	0.17
Laktoz	0.01		0.01	0.01
Maltoz			0.35	0.35
Polisakkaritler	13.4	40.2	13.34	13.34
ÇÖZÜNEBİLİR LİP	0	3		0.90
OZMOLARİTE (mOsm/L)	298	477 (kahveli)	380	380
MİNERALLER				
Kalsiyum (gr)	80	240	67	67
Fosfor (mg)	72	216	67	67
Magnezyum (mg)	23	80	20	20
Sodyum (mg)	110	3250	115	115
Potasyum (mg)	134	402	233	233
Klorür (mg)	120	480	125	125
Demir (mg)	1.2	3.6	1.0	1.0
Çinko (mg)	1.5	4.5	1.0	1.0
İyot (µg)	15	45	10	10
Bakır (mg)	0.17	0.5	0.1	0.1
Mangenez (mg)	0.2	0.6	0.3	0.3
Flor (mg)	0.17	0.5	0.1	0.1
Selenyum (µg)	4.7	14.0	5	5
Krom (µg)	10	30	7	7
Molibden (µg)	16	60	8	8
VİTAMİNLER				
A (RE, µg)	100	300	133	133
β-Karoten (µg)		150	400	400
D3 (µg)	0.57	2	0.5	0.5
E (mg TE)	3	4	4.92	4.92
K (µg)	6.7	20	4	4
C (mg)	5	20	13.3	13.3
B1 (mg)	0.12	0.36	0.1	0.1
B2 (mg)	0.17	0.52	0.11	0.11
Niasin (mg)	1.6	4.8	1.2	1.2
B6 (mg)	0.15	0.44	0.13	0.13
Folik asit (µg)	7	60	13.3	13.3
B12 (µg)	0.4	1.2	0.2	0.2
Pantotenik asit (mg)	0.8	2.4	0.4	0.4
Biotin (µg)	6.7	30	10	10
Kolin (mg)	27	80	20	20

immünonütrisyona ilgili bazı soruların yanıtları halen aranmaktadır (1,2):

1. İmmün destekli enteral beslenme yoğun bakımda yatmakta ve kritik derecede hasta olan hastaların hepsinin tedavilerinin bir parçası olmalı mıdır?

2. İmmün sistemin uyanılmasının uygun olmadığı ve istenmediği durumlar var mıdır? Örneğin, septik ve inflamatuvar patolojileri bulunan ve hastalığı ciddi olan bir kimsede, immün ve inflamatuvar yanıtlar bir anarşi içerisinde çalışmakta iken immün yanıtı daha da güçlendirmek yerinde ve gerekli midir ve böyle bir yaklaşım bu hastalara zararlı olabilir mi?

3. Hastanın hastalık öncesi beslenme durumu ve malnütrisyonu varsa bunun derecesi immünonütrisyon için bir kriter olabilir mi?

4. Kullandığımız diyetin kompozisyonu optimal mi? Hangi bileşenin ne oranda etkili olduğu konusunda güvenilir bilgilere sahip miyiz?

5. Bütün hastalara immünonütrisyon uygulamasının getireceği ekonomik yük enfeksiyon riskinin azaltılması ve hastanede kalma süresinin kısaltılmasına karşı değerlendiriliyor mu?

6. Destek ne zaman ve ne kadar süreyle verilmelidir?

7. Destek için hangi yol kullanılmalıdır?

Bu sorulara kısmi yanıtlar son "consensus" raporunda bulunmaktadır (55).

İmmünonütrisyondan ne gibi sonuçlar almayı bekliyoruz?

Enfeksiyöz komplikasyonların azalması ve bunun sonucu olarak hastanede kalma süresi, antibiyotik kullanım süresi, ventilatöre bağlı kalma süresi ve çoklu organ yetmezliği gelişme riskinin azalması beklenmektedir. Mortalite üzerinde etkisi gösterilememiştir.

İmmünonütrisyon ne süreyle uygulanmalıdır?

Bu konuda tam bir fikir birliği yoktur. Genelde, bu sürenin minimum 5 gün, maksimum 10 gün olması gerektiği belirtilmektedir. Azot yükünü kaldıramayan karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar ve gastrointestinal intoleransı olan hastalarda süre kısa tutulmalıdır. Bazı otörler de immünonütrisyonun hastanın yoğun bakım ünitesinde kaldığı sürece veya enfeksiyon riski azalana kadar devam etmesi görüşündedir. İmmünonütrisyona son verebilmek için objektif kriterler: enflamatuvar proteinlerde (C-reaktif protein ve fibronektin) azalma ve prealbumin düzeyinde artmadır.

İmmünonütrisyon ne şekilde uygulanmalıdır?

. Kolay ve güvenilir olması ve hastalarca iyi tolere edilmesi dolayısı ile intragastrik beslenme yeğlenmelidir.

. Hastanın başı yatakla 30 - 45 açı yapacak şekilde yukarıda tutulmalı ve formula sulandırılmadan verilmelidir.

. Mümkünse gastrik boşalmayı geciktiren ajanlardan kaçınılmalıdır.

. Gerekiyorsa prokinetik ajanlar erken dönemde ve agresif bir şekilde kullanılmalıdır.

. Bolus yerine devamlı beslenme yeğlenmelidir.

. Verilen formül miktarı her 8 veya 12 saatte 25 ml artırılarak hedeflenen miktara ulaşılmalıdır.

. Gastrik rezidü 200 ml veya daha çok ise formülün verilme hızı azaltılmalı veya beslenme kesilmelidir.

. Gastroparezisi olan hastalarda Treitz ligamanının ötesine yerleştirilen bir tüple tercihan çapı küçük bir jejunostomi tüpü ile beslenme uygulanmalıdır.

İmmünonütrisyon hangi hastalara uygulanmalıdır?

. Elektif gastrointestinal cerrahi uygulanacak hastalar

Major üst gastrointestinal cerrahi (özefagus, mide, duodenum ile birlikte veya birlikte olmaksızın pankreas ve hepatobilier sistem cerrahisi) uygulanacak orta ve ağır malnütrisyonlu hastalar (serum albumin < 3.5 gr/dl)

Alt gastrointestinal sisteme cerrahi uygulanacak ağır malnütrisyonlu hastalar (serum albumin < 2.8 gr/dl)

. Künt veya delici torso travması olan hastalar
Travma skoru 18 olan hastalar. Biri ciddi olmak üzere iki veya daha çok vücut sisteminde travma bulunanlar (karın, göğüs, kafa, spinal kord, ekstremiteler veya temel vücut bölgelerinin yumuşak doku travması)

Abdominal travma indeksi ≥ 20 olan hastalar. kolon travmaları (grade 4 veya 5), pankreas ve duodenum travmaları (grade 4-5), karaciğer travmaları (grade 4-5) ve gastrik içeriğin üst abdominal kesime yaygın kontaminasyonu ile birlikte mide travmaları (grade 4-5).

. Çok sayıda intraabdominal organın ciddi olan veya olmayan kombine travmaları.

İmmünonütrisyonun yararlı olabileceği hastalar

. Elektif cerrahi
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan ve ventilatörde uzun süre kalacağı tahmin edilen aortik rekonstrüksiyon ameliyatı uygulanacak hastalar.

Malnütrisyonu olan ve baş-boyun bölgesine major ameliyat uygulanacak hastalar

. Ciddi kafa travması olan hastalar (Glasgow koma skalası 8 ve kranial beyin tomografisi bulguları normal olmayan hastalar)

. Yanıklar ≥ 30 (üçüncü derece)

EXODERIL®

Naftifin HCl

KREM/SPRAY

▶ Antifungal

▶ Antibakteriyel

▶ Antienflamatuvar

KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

Exoderil krem ve spray. **FORMÜLÜ:** Her bir gram kremde ve spray formun her mL'sinde 10 mg naftifin hidroklorür. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Exoderil krem, haricen kullanılan bir antimikotiktir. Etkin maddesi naftifindir. Naftifin, deri funguslarına (trikofiton, mikrosporum ve epidermofiton türleri gibi dermatofitler), maya mantarlarına (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, M.crosporun türleri, Epidermofyton türleri. 2. Yüzeysel kandidiazis 3. Onikomikozis 4. Pityriasis versicolor. Bu endikasyonlar, meme altı, parmak arası, gluteus arası, ve inguinal bölgedeki deri kıvrımları arasındaki mikozları kapsar. **KONTRENDİKASYONLAR:** Exoderil'in bileşiminde bulunan maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Sadece haricen kullanılmalıdır. Aşırı reaksiyon geliştiğinde tedaviye son verilmelidir. Kesin gereklilik olmadıkça gebelerde ve emziren kadınlarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Seyrek olarak deride kuruma, kızarma ya da yanma gibi yerel tahriş belirtileri görülebilir. Yan etkiler geriye dönüşümlüdür ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Bildirilmemiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Exoderil günde bir kez, tercihan akşamları enfekte bölgeye uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin bir yerde saklanmalıdır. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Exoderil spray her mL'inde 10 mg naftifin hidroklorür bulunan 20 mL'lik ambalajlarda, Exoderil krem ise 15 ve 30 gramlık tüplerde.



Biochemie, Ges. m.b.H. Kundli, 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

İlEczacıbaşı

. Enfeksiyöz mortalitesi yüksek ve ventilatöre bağımlı nonseptik cerrahi veya cerrahi olmayan hastalar

. İmmünonütrisyona öncesi sepsisi olan hastalarda immünonütrisyona uygulamalarının sonuçları çelişkilidir: İki çalışmada mortaliteyi arttırdığı, bir çalışmada da azalttığı bulunmuştur.

İmmünonütrisyona yararlı olmayacağı düşünülen hastalar

. Beş gün içerisinde iştahı ölçüsünde ağızdan beslenmesi olası hastalar

. Yoğun bakım ünitesinde sadece monitorizasyon için tutulan hastalar

. Kateterin distalinde intestinal obstrüksiyonu bulunan hastalar

. Resüsitasyonu tam yapılmamış veya splanknik hipoperfüzyonu olan hastalar

. Endoskopik olarak görünür damarı olan peptik ülser veya varis kanaması olan hastalar

İmmünonütrisyona ne zaman başlanmalıdır?

İmmünonütrisyona girişimlerden önce başlatılmalıdır. Örneğin, majör elektif bir cerrahi girişimden 5-7 gün önce başlatılan immünonütrisyona daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Preoperatif başlanması mümkün olmadı ise ve gastroparezi gelişeceği tahmin ediliyorsa hastanın durumu elverişli hale geldiğinde ince barsaklara ulaşan bir tüple (nazoenterik tüp, transgastrik jejunostomi gibi) beslenme başlatılmalıdır.

İmmünonütrisyona dozu ne olmalıdır?

Yavaş yavaş artırılarak hasta için hesaplanan besin gereksinimlerinin %50-60'ı karşılanabilmelidir.

İmmünonütrisyona tolerans ne şekilde değerlendirilmelidir?

Sıklıkla karşılaşılan intolerans belirtileri nonspesiftir: gaz, bulantı, abdominal distansiyon ve kramplar ve ishal.

Doku perfüzyonu sınırda olan hastalarda (oligüri ve vazokonstriksiyon) başlangıç doz ve arttırmalar düşük hacimlerde olmalıdır.

Enteral beslenme uygulanırken asidozu gelişen ve intravenöz sıvı verilmesi ve ince barsaklara infüzyonun kesilmesi gerekli hastalar

Kateter ucuna Treitz ligamanının ötesinde olduğu halde mideye geri kaçıışı olan hastalarda beslenme sonlandırılmalı

İmmünonütrisyona yararlı etkisi olabilir mi?

İmmün sistem üzerinde etkisi olan besin öğelerinin bu etkileri dikkatle izlenmelidir. Teorik olarak bazı zararlı yan etkiler beklenebilir. Örneğin yüksek dozlarda L-arginin ve L-glutamin bazı meme kanser hücrelerinin çoğalmasını hızlandırabilir. Nitrik oksit yoluyla yaratacağı vazodilatasyon sonucu septik şok gelişimini kolaylaştırabileceği de düşünülmüş

ve septik koyun modelinde böyle bir etki gösterilmiştir. Ancak bu deneyde kullanılan dozlar insanlar için çok yüksek dozlar olmadığından pratikte böyle bir zararlı etkisine rastlanmamıştır (56).

KAYNAKLAR

1. Heys SD, Wahle KWJ. Targeted nutrition in the critically ill: a therapeutic modality for the new millennium? *Nutrition* 2001;17:57-8.
2. Heys SD, Gardner E. Nutrients and the surgical patient: current and potential therapeutic applications to clinical practice. *J R Coll Surg Edinb* 1999;44:283-93.
3. DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:465-481.
4. Galban C, Montejo JC, Mesejo A, et al. An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000;28: 643-8.
5. Coşkun T. İmmünonütrisyona. In: Özalp I, Yurdakök M, Coşkun T (Editörler) *Pediatride Gelişmeler*. Ankara: Sinem Ofset, 1999:319-31.
6. Sorensen RU, Leiva LE, Kuvibidila S. Malnutrition and the immune response. In: Suskind RM, Lewinter-Suskind L (eds) *Textbook of Pediatric Nutrition* (2nd ed). New York: Raven Press Ltd., 1993:141-60.
7. Chandra RK. 1990 McCollum Award Lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1087-101.
8. Beisel WR. Nutrition and immune function: overview. *J Nutr* 1996;126:2611S- 2615S.
9. Poulin E. Prophylactic nutrition. *Can J Surg* 1991;34:555-9.
10. Gennari R, Alexander JW. Arginine, glutamine, and dehydroepi-androsterone reverse the immunosuppressive effect of prednisone during gut-derived sepsis. *Crit Care Med* 1997;25:1207-14.
11. O'Leary MJ, Coakley JH. Nutrition and immunonutrition. *Br J Anaesth* 1996;77: 118-27.
12. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Cestari A, Bisagni P, Di carlo V. Artificial nutrition after major abdominal surgery: impact of route of administration and composition of the diet. *Crit Care Med* 1998;26:24-30.
13. Manhart N, Vierlinger K, Akomeah R, Bergmeister H, Spittler A, Roth E. Influence of enteral diets supplemented with key nutrients on lymphocyte

- subpopulations in Peyer's patches of endotoxin-boostered mice. *Clin Nutr* 2000;19:265-9.
14. Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, Konstantinides F, Shronts EP, Holman R. Effect of enteral nutrient on in vitro tests of immune function in ICU patients: a preliminary report. *Nutrition* 1990;6:84-7.
 15. Cerra FB, Lehman S, Konstantinides N, et al. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA, and menhaden oil is independent of nitrogen balance. *Nutrition* 1991;7:193-9.
 16. Senkal M, Mumme A, Eickhoff U, et al. Early postoperative enteral immunonutrition: clinical outcome and cost-comparison analysis in surgical patients. *Crit Care Med* 1997;25:1489-96.
 17. Baskin WN. Advances in enteral nutrition techniques. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1547-53.
 18. McClave SA, Lowen CC, Snider HL. Immunonutrition and enteral hyper-alimentation of critically ill patients. *Dig Dis Sci* 1992;37:1153-61.
 19. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
 20. Senkal M, Kemen M, Homann HH, Eickhoff U, Baier J, Zumtobel V. Modulation of postoperative response by enteral nutrition with a diet enriched with arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients with upper gastrointestinal cancer. *Eur J Surg* 1995;161:115-22.
 21. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic, and clinical outcome. *Surgery* 1992;112:56-67.
 22. Alexander JW, Ogle CK, Nelson JL. Diets and infection: composition and consequences. *World J Surg* 1998;22:209-12.
 23. Alexander JW. Immunoenhancement via enteral nutrition. *Arch Surg* 1993;128: 1242-5.
 24. Alexander JW. Role of immunonutrition in reducing complications following organ transplantation. *Transplant Proc* 2000;32:574-5.
 25. Riso S, Aluffi P, Brugnani M, Farinetti F, Pia F, D'Andrea F. Postoperative enteral immunonutrition in head and neck cancer patients. *Clin Nutr* 2000;19:407-12.
 26. Heys SD, Walker LG, Smith I, Eremin O. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with clinical illness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Surg* 1999;229:467-77.
 27. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari D. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
 28. DeWitt RC, Kudsk KA. The gut's role in metabolism, mucosal barrier function, and gut immunology. *Infect Dis Clin North Am* 1999;13:465-81.
 29. Roth E. Oral glutamine: does it make sense? *Nutrition* 2001;17:52-3.
 30. Blecker U, Mehta DI, Davis R, Sothorn MS, Suskind RM. Nutritional problems in patients who have chronic disease. *Pediatrics in Review* 2000;21:29-34.
 31. Ziegler TR, Bye RL, Persinger RL, Young LS, Antin JH, Wilmore DW. Effects of glutamine supplementation on circulating lymphocytes after bone marrow transplantation: a pilot study. *Am J Med Sci* 1998;315:4-10.
 32. Schears GJ, Deutschman CS. Common nutritional issues in pediatric and adult critical care medicine. *Crit Care Clin* 1997;13:669-90.
 33. Jian ZM, Cao JD, Zhu XG, et al. The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23(5 Suppl):S62-S66.
 34. Cerra FB. Nutrient modulation of inflammatory and immune function. *Am J Surg* 1991;161:230-34.
 35. Lieberman MD, Shou J, Torres AS, et al. Effects of nutrient substrates on immune function. *Nutrition* 1990;6:88-91.
 36. Bower RH. Nutrition and immune function. *Nutr Clin Pract* 1990;5:189-95.
 37. Kemen M, Senkal M, Homann HH, et al. Early postoperative enteral nutrition with arginine-w-3 fatty acids and ribonucleic acid-supplemented diet versus placebo in cancer patients: an immunologic evaluation of Impact. *Crit Care Med* 1995;23: 652-9.
 38. Daly JM, Weintraub FN, Shou J, Rosato EF, Lucia M. Enteral nutrition during multimodality therapy in upper gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg* 1995;221:327-38.
 39. Efron DT, Barbul A. Arginine and immunonutrition: a reevaluation. *Nutrition* 2000;16:73-4.
 40. Carver JD. Nucleotides in milk. *Annales Nestle* 1996;54:88-97.
 41. Kulkarni AD, Rudolph FB, Van Buren CT. The role dietary sources of nucleotides in immune

- function: a review. *J Nutr* 1994;124:1442S-1446S.
42. Carver JD. Dietary nucleotides: cellular immune, intestinal and hepatic system effects. *J Nutr* 1994;124(Suppl 1):144S-148S.
 43. Pickering LK, Granoff DM, Erickson JR, et al. Modulation of the immune system by human milk and infant formula containing nucleotides. *Pediatrics* 1998;101:242-9.
 44. Yamashita N, Maruyama M, Yamazaki K, Hamazaki T, Yano S. Effect of eicosa- pentaenoic and docosahexaenoic acid on natural killer cell activity in human peripheral blood lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;59:335-45.
 45. Cerra FB, Holman RT, Bankey PE, Mazuski JE, LiCari JJ. ω 3 polyunsaturated fatty acids as modulators of cellular function in the critically ill. *Pharmacotherapy* 1991;11:71-6.
 46. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536-44.
 47. Angstwurm MWA, Schottdorf J, Schopohl J, Gaertner R. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807-13.
 48. Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. The immunobiology of zinc. *Immunol Today* 1997;18:519-21.
 49. Semba RD. Vitamin A, immunity, and infection. *Clin Infect Dis* 1994;19:489-99.
 50. Ross AC. The relationship between immunocompetence and vitamin A status. In: Sommer A, West KP Jr (eds). *Vitamin A Deficiency: Health, Survival, and Vision*. New York: Oxford University Press, 1996:251-73.
 51. The Nordic Symposium on Immunonutrition, Stockholm 1999. (<http://www.novartismedicalnutrition.com/newsletter/pdfs/immunonutrition-newsletter.pdf>)
 52. Preiser J-C, Gossum AV, Berre J, Vincent J-L, Carpentier Y. Enteral feeding with a solution enriched with antioxidant vitamins A, C, and E enhances the resistance to oxidative stress. *Crit Care Med* 2000;28:3828-32.
 53. Talbott MC, Miller LT, Kerkvliet NI. Pyridoxine supplementation: effect on lymphocyte responses in elderly persons. *Am J Clin Nutr* 1987;46:659-64.
 54. Taylor RM, Baker A, Cheeseman P, Preedy V, Bartlett, Grimble G. Can adult enteral formulae be given to critically ill paediatric patients. *J Intensive Care Med* 1997;23 (Suppl 1):140 (Abst. No. 91B).
 55. Consensus Recommendations From the U.S. Summit on Immune-Enhancing Enteral Therapy. *JPEN* 2001;25:S61-S62.
 56. Schloerb PR. Immune-enhancing diets: products, components, and their rationales. *JPEN* 2001;25:S3-S7

Hekim-endüstri ilişkileri

Katılımcılar : Bülent Eczacıbaşı¹, Dr. Haluk Özen², Dr. Ergül Tunçbilek³

Eczacıbaşı Holding Yönetim Kurulu Başkanı¹,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Profesörü²,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik Ünitesi Profesörü³,

1. Bilim teknoloji politikası için akademi-endüstri işbirliği

Bülent Eczacıbaşı

Üniversite ile sanayi arasında verimli bir işbirliği bulunmasının, bilim, sanayi ve ülke ekonomisi için olumlu sonuçlar sağladığını kalkınmış ülkelerin deneyimleri açıkça ortaya koyuyor. Bugün, sekiz gelişmiş ülkede, yalnızca ilaç sektöründe, üniversite-sanayi işbirliği içinde yürütülen Ar&Ge çalışmalarının yıllık bütçesi, 35-40 milyar doları bulmaktadır. İletişim ve biyo-teknoloji alanlarında ise bu bütçe çok daha büyük boyutlara varmaktadır. Bu ilişkide sanayi, araştırma sonuçlarından yararlanmakta ve maliyeti yüklenmekte, üniversite ise, kavuştuğu finansman olanakları ile bilim üretmekte ve araştırmaları yürütmektedir.

Akademi ile sanayinin birbirinden yararlanmasının geçmişi aslında Rönesans'a kadar dayansa da, yoğunlaştığı dönem, 19. yüzyıl sonlarında başlıyor. Bu tarihlere kadar bilimin uyguladığı amacı taşımadan geliştiğini, teknolojinin ise gereksinimlerin belirlediği icatlara dayalı olarak ilerlediğini, sonraları ise, bilim ve teknolojinin iç içe girmesiyle, üniversite ile sanayi arasında kaçınılmaz bir işbirliğinin başladığını görüyoruz.*

19. yüzyıldan itibaren ortak çalışma, esas olarak, üniversitelerin teknoloji geliştirmeye yönelik araştırma enstitüleri kurmaları biçiminde oluyordu. Bunlar ya Avrupa'daki gibi, devlet tarafından finanse ediliyordu, ya da Amerika'daki gibi, yapılacak araştırmaların sonuçlarını değerlendirmeyi amaçlayan kuruluşların yardımları ile kuruluyorlardı. Daha 1880 'lerin sonlarında ABD'nde eyalet üniversitelerinde tarımsal deney istasyonları açılmaya başlamıştı. Almanya'da 1911'de çalışmaya başlayan, teknoloji geliştirme amaçlı Kaiser Wilhelm Enstitüleri ise, kamu destekli araştırma kurumlarının ilk örneklerindendi.

İkinci Dünya Savaşı sırasında askeri ve tıbbi gereksinimleri karşılamak için geliştirilen teknolojilerin ticari amaçla değerlendirilmesi çalışmaları, savaş sonrasında, akademi-endüstri ilişkilerinde yeni bir aşamayı da birlikte getirdi. Bu dönemde Amerika'da kurulan Ulusal Bilim Vakfı (National Science Foundation), üniversitelerin iş yaşamına katkı niteliğindeki çalışmalarının, özel kesimden toplanan kaynaklarla, belirli bir bütçesi olan projeler halinde yürütülmesini sağlamıştır. Bu dönemin önemli özelliği, üniversitelerin iş dünyasına olan katkılarının teknoloji geliştirmenin ötesine geçmesidir. Aynı zamanda, bir bilim dalı haline gelmeye başlayan iş yönetimi (management)de bu ilişki kapsamına girmiştir. Üniversite bugün artış iş dünyasına, eğitim-öğretim faaliyeti ile nitelikli eleman yetiştirmekte, konferanslar ve kurslarla ileri eğitim sağlamakta, danışmanlık hizmetleri vermekte ve sözleşmeli araştırmalar (contract research) yürütmektedir. Üniversitelerin temel bilim alanındaki çalışmaları ise, muhtemel kullanıcı sektörlerde yeralan kuruluşlarca, "rekabet öncesi" (pre competitive) bir etkinlik olarak desteklenmektedir.

Yine bu dönemden başlayarak, üniversitelerde, şirketlere verilen hizmetlerin geliri ile finanse edilen, lisansüstü eğitim okulları, "bilim parkları" (science parks), "yenilik merkezleri" (innovation centers), "kuluçka merkezleri" (incubation centers) gibi kurumları görüyoruz. Böylece, üniversite-sanayi işbirliğinin temel kurum ve kuralları oluşmuş bulunuyor. Ancak, iş dünyasından bazı varlıklı kişilerin üniversitelere ve araştırma kurumlarına yaptıkları, doğrudan doğruya toplumsal katkı amaçlı yardımların da, özellikle temel bilimlerde ve toplumsal bilimlerde

önemli bir işlevi olduğunu unutmamak gerekiyor. Varlıklarının orijini bakımından çoğunlukla sanayici olan bu kişilerin katkılarını da akademi-sanayi ilişkileri çerçevesinde değerlendirebiliriz.

Bu süreç, son 30 yılda, ileri ülkelerde bilimin olağanüstü bir hızla gelişmesini sağlarken bir de nitelik değişimine yolaçmıştır. Teknoloji artık üretimle ilgili sorunları çözmek amaçlı icatlarla değil, bilimsel ilerlemenin sağladığı olanakların üretime uygulanmasıyla gelişmektedir. Bu nedenle, temel bilimlerde sağlanan gelişmeler, doğrudan doğruya teknolojiye aktarılabilmekte ve orada da hiçbir zaman ulaşılamamış hızda bir ilerlemeye yolaçmaktadır. Bu gelişme sonucunda üretimin sorunları bir bir çözülmekte, önündeki teknolojik engeller ortadan kalkmaktadır. Ürünlerin bileşimindeki hammadde ve sermaye payı azalmakta, "bilgi"nin ve nitelikli emeğin payı artmaktadır. Bugün, bu gelişmenin birçok önemli sonucu ile karşı karşıya bulunuyoruz. Artık, "bilgi" ve nitelikli emek temel rekabet faktörleri haline gelmiştir. Ticari kuruluşlar için, rekabette üstün gelmenin, böylece varlığını korumanın ve gelişmenin koşulu, "bilgi" ve "nitelikli işgücü"dür. Kuruluşlar, bu faktörlere sahip oldukları ölçüde yenilikler yapabilmektedirler. Ürünün niteliğinde tüketici beklentilerini aşan yenilikler yapamayanlar, ya da yeni yöntemlerle ürün ve hizmetlerin maliyetini düşüremeyenler piyasadan çekilmek zorunda kalmaktadırlar. Artık bilgi en pahalı üretim faktörüdür ve ona rakipler ulaşmadan ulaşabilmek, her kuruluş için vazgeçilmez önceliktir. İşte bu önceliğin bilincine varılması, akademi-endüstri ilişkilerinde bugün geçerli yöntemlerin gelişmesini de sağlamıştır.

Artık kuruluşların, bir bilimsel araştırmayı başlatıp yıllarca sonra sonuçlarını alarak yeni ürün ve hizmetler sunmaya vakitleri yoktur; eğer "bugün" bir yenilik yapamazlarsa, "rakipleri yapacaktır". O halde, bilim adamları sürekli olarak bazı buluşları hazırda bulundurmalı, kuruluşlar da bunlardan ihtiyaçları olanları bedelini ödeyip ticarileştirerek piyasaya sunabilmelidir. Bir anlamda, bilimsel araştırma kimin için yapıldığını bilinmeden sürdürülmeli, sonuçları bir cins "açık artırma" ile sahiplerini bulmalıdır. "Piyasa", bu sonuçların, onları en verimli biçimde kullanabilecek olanların eline geçmesini sağlayacaktır. Bu koşullarda bilimsel araştırma özellikle elektronik, biyoteknoloji, ilaç gibi gelişmenin çok hızlı olduğu sektörlerde, çok büyük ölçüde, bağımsız araştırmacılar tarafından yürütülmektedir. Genç ve üstün nitelikli bu araştırmacılar, kendi kurdukları küçük şirketlerde başlattıkları projelerin finansmanını, yeni yöntemlerle sağlamakta ve sonuçlarını, kullanıcılara devretmektedirler.

Bu alanda geçerli iki yöntemden çok kullanılanı, Türkçe'ye "risk sermayesi" şeklinde çevrilen "venture

capital"dir. Bu uygulamada mali yatırımcılar, araştırmacıları, yüksek faizle borçlandırmakta, proje başarılı olursa yüksek kazanç sağlamaktadırlar. Hisse karşılığı öz sermaye verilmesi anlamında kullanılan "equity capital" uygulamasında ise, finansal yatırımcılar, araştırma amacıyla kurulan şirkete ortak olarak gerekli sermayeyi koymaktadırlar. Her iki uygulamada da, başarılı halinde proje uygulamacı sanayi kuruluşuna devredilirken, büyük kazanç sağlanmaktadır.

Bu tür uygulamalar ABD'de esas olarak özel finans kuruluşları tarafından yürütülmektedir. Ancak, birçok eyalette, özel kuruluşların sağladığı fonların kamu bütçesi kaynakları ile desteklendiği modeller de uygulanmaktadır. Avrupa ülkelerinde ise, kamu ağırlıklı kurumlar eliyle ve karma kaynaklarla finanse edilen uygulamalarla dahası karşılaşılmaktadır. Bu uygulamalar sayesinde, bilim ile üretim arasındaki işbirliğinde ileri düzeylere ulaşılmıştır.

Bugün bu işbirliği, ileri ülkelerde ekonomik gelişmenin motoru haline gelmekte ve aynı teknoloji düzeyine ulaşamayan ülkeleri rekabet dışında kalmaya zorlamaktadır. Türkiye'nin de bu endişeyi daha derinden hissetmesinin zamanı çoktan gelmiştir.

Ülkemizdeki duruma gözetirken, akademi-endüstri işbirliği alanındaki bazı önemli girişimler bulunduğunu unutmamalıyız. Böylece, konunun bizim için yabancı olmadığını, başarılı örneklerin biraz gayretle çoğaltılmasının mümkün olduğunu da kavrayabiliriz. Ancak, gerek üniversitemizin, gerekse sanayimizin bu alanda yeni ve yaratıcı yaklaşımlara ihtiyacı olduğu da açıktır. Yeni yaklaşımın özü ise, ortak çıkarları hizmet eden bir ortamın yaratılmasıdır. İşbirliğinin, taraflarının ortak çıkarları açısından, bugünkü katkısını değerlendirdiğimiz zaman görünüm şudur:

Üniversitemiz, öncelikle sanayinin gereksinimi olan nitelikli işgücünün eğitiminde, giderek yükselen bir başarı göstermektedirler. Köklü bir geçmişe sahip olan üniversitemiz ve bunlara son yıllarda büyük kaynaklar ve özenli çalışmalarla eklenen bazı "vakıf üniversiteleri", eğitim alanında ileri bir düzeye ulaşmışlardır. daha çok kısa vadeli politik amaçlarla kurulmuş bulunan ve gerçek anlamda üniversite olmanın çok gerisindeki kurumların ise, işlev ve olanakları bakımından gözden geçirilmeleri şarttır. Eğer böyle bir gözden geçirme yapılmazsa, bu kuruluşlar hem yetersiz mezunlar vermeyi hem de başarılı üniversitelerde çok daha verimli biçimde değerlendirilebilecek kaynakları heba etmeyi sürdürecektirler.

Araştırma alanındaki çalışmaları değerlendirirken, bunların endüstrinin talebi ölçüsünde gelişebileceğini unutmamamız gerekiyor. Böyle bakıldığında, özellikle uygulamalı bilim alanındaki araştırma çalışmalarının yetersizliğinin nedeni ortaya çıkmaktadır. Nitekim,

temel bilimler alanında, dünya ölçüleri düzeyine ulaşmasa da giderek daha fazla yayının olması, üniversitelerimizin kendi olanakları ölçüsünde araştırma çalışmalarını ciddiyetle sürdürdüklerini göstermektedir. Bu çalışmaların sayısı ve kalitesi, aynı zamanda, endüstrinin talebinin efektif hale gelmesi durumunda, üniversitenin onu başarılı bir biçimde karşılayabileceğinin de kanıtıdır.

İşbirliğinin diğer tarafı olan sanayinin durumuna bakınca, dünya rekabetine açık konumdaki sanayimizin, rekabette üstünlük sağlayabilmek için, akademi desteği ile yapacağı yeniliklere son derece gereksinimi bulunduğunu görüyoruz. Ancak, bu objektif gereksinimin bilincine varılmasının ve karşılanması için girişimde bulunulmasının, birçok koşula bağlı olduğu anlaşılıyor.

Başta gelen sorun, bu tür bir işbirliğine en çok gereksinimi olan orta ölçekli kuruluşların, bilinç ve finans düzeyleridir. Bu kuruluşlarımız, uluslararası rekabette karşı karşıya olduklarını bilmekte, fakat, bununla başa çıkabilmek için kapasite artışına birinci önceliği vermekte ve zaten sınırlı olan kaynaklarını bu alana yönlendirmektedirler. Büyük ölçekli kuruluşlarımızın, dünya pazarları ile daha yakın bir ilişki içinde bulunmaları nedeni ile, Ar&Ge konusundaki bilinç düzeyleri daha yüksek olmakla birlikte, bu gereksinimi uluslararası ortaklarının olanaklarından yararlanarak karşılamak eğilimi ağır basmaktadır; fakat bir noktadan sonra, uluslararası ortakların "know how"ını kullanarak uluslararası pazarlarda, hatta Türkiye'de onlarla rekabet mümkün olmamaktadır.

Bu sorunların temelinde, ülkemizde etkin biçimde işleyen bir bilim ve teknoloji sisteminin olmaması, yatmaktadır. Oysa, ileri sanayi ülkelerine bakıldığında, uzun yılların uygulamalarıyla oluşmuş, temel aktörleri olan üniversitelerin ve sanayinin tam anlamıyla benimsediği bir bilim ve teknoloji politikasına sahip oldukları görülüyor. Bilim ve teknoloji politikalarını, konumuzun dışına çıkarmamak için amaçlarını bir yana bırakarak, sadece "akademi-endüstri ilişkileri"nin kurum ve kuralları açısından yakından incelediğimizde şunları görüyoruz:

- Ekonomik kaynakların rekabet düzeni tarafından yönlendirmesi esas alınmış, iç piyasanın korunması sonucu verebilecek uygulamalarda bile, bu ilkenin zarar görmemesine özen gösterilmiştir.
- Bilim ve teknoloji politikaları, genel ekonomik politikaların ayrılmaz bir parçası olarak, "bilim ve teknoloji bakanlıkları" tarafından yönetilmektedir.
- Uluslararası pazarlarda üstünlük sağlamaya yönelik olmak esas alınmıştır.
- Bu bakanlıklar, üniversiteler, sanayi ve finans kesimlerinin temsilcileri ile çoğunlukla

örgütlenmiş biçimde ve sürekli diyalog içindedirler.

- Devletin imalat sanayiine girmemesi, teknolojinin gelişmesi için gerekli ortamın oluşması bakımından da geçerli bir ilke olarak kabul edilmiştir.
- Kamu alımlarının Ar&Ge faaliyetleri için bir finansman olanağı yaratmasına önem verilmiş, satınalma programları ve şartnameler, önceden ilan edilerek çalışma süresi tanınmıştır.
- Temel ilkelere mutabakata dayanılarak, gerektiğinde sektör ve alt sektör hedeflenmesinden çekinilmemiştir.
- Öncelikle alanlarda, özel sektör, üniversite ve kamu kesiminin işbirliğini sağlayacak kurumlar oluşturulmuştur.
- Nitelikli insan kaynaklarının yetiştirilmesi temel önceliklerden biridir.
- Özel sektörün araştırma çalışmalarına yönlendirilmesi için uygulanan, özel faiz oranı, özel vergi koşullarının yanı sıra, kamu kaynaklarından "matching funds" esaslı parasal destek dahi sağlanmaktadır.
- Risk sermayesi ve hisse karşılığı özsermaye tahsisi için uygun hukuk altyapısı mevcuttur.

Tüm bu politikaların, kalıcı istikrara kavuşmuş, küreselleşmeye ayak uydurmak için gerekli ilke kararlarını almış, saydamlığı kurumsallaştırmış bir ekonomide etkin biçimde uygulanabileceği kuşkusuzdur. Ancak, ne var ki, küreselleşen dünya ekonomisinde yer alabilmek, rekabette ezilmemek için, bu ilkelerin bir an önce uygulamaya konması da şarttır. Kaldı ki, ülke ekonomisinde arzulanan değişimi sağlayacak politikalarla, doğru bir bilim ve teknoloji politikasının etkileri karşı değil, aynı yönlüdür ve bunlar birbirlerini desteklerler.

Türkiye'nin bugün bulunduğu noktada, birçok alanda olduğu gibi bilim ve teknoloji alanında da ilerleyebilmemiz, bir dizi reformun gerçekleşmesine bağlı görünmektedir. Bu durumda, güvenebileceğimiz tek itici etken, sivil toplumun konuyu ele alması, etkin çözüm önerileri üretmesi ve ısrarlı isteği olabilir. Bu alanda toplumsal hedefleri birleşen iki sivil toplum kesimi, akademi ve sanayidir; dolayısıyla, önderlik işlevi de onlara düşmektedir. Böyle bir işbirliğinin bir maddi temele, somut bir ortak çıkar alanına ihtiyacı olduğu da kuşkusuzdur. Öte yandan, sanayi, Ar&Ge çalışmalarının yapılabilmesi için uygun koşulları bekleme lüksüne sahip değildir; çünkü, rakiplerden "mola istemek" olanaksızdır. O halde, endüstrimizin, imkansızlıklar olmayan alanlarda, bu zorunlu fakat fedakarlık gerektiren atılımı yapabilmek için, öncülük etmesi gerekmektedir. Akademi ve sanayi bakımından ortak çıkar üreten süreçler oluşturulduğunda, hiçbir zaman ara verilmeyecek işbirliği de kurulmuş olacaktır.

2. Doktorlar ile ilaç ve tıbbi alet endüstrisi ilişkileri etiği

Dr. Haluk Özen

Hekimlik sanatı ve Etik:

Etik; Webster sözlüğüne göre moral değerler ve sorumluluklar açısından iyi ve kötüyü ayıran disiplin olarak tanımlansa da günlük pratikte tıbbi etik yaptıklarımıza daha eleştirel gözle bakmamızı sağlayan ve hergün bizi 'iyi' ve 'dürüst' doktorluk için daha neler yapılması gerektiğini düşündüren moral değerler topluluğudur. Etik kurallar ahlında iyi niyetli çoğunluk için gereklidir çünkü onlara yol gösterici ve neyin doğru neyin yanlış olduğunu bildirmek yeterlidir. Bu konuların tartışılmasına platform sağlaması için kişisel görüşlerimi sizlerle paylaşmak istiyorum. Böylesine kurallar manzumesi ancak TTB veya mesleki derneklerimizin beklentileri ve kuralları ortaya koyması halinde yaygın kabul görebilir ve uygulanabilir. Bu yazı böylesine bir gelişmeye katkıda bulunmak amacı ile hazırlanmıştır.

Tüm dünyayı saran serbest pazar ekonomisi düşüncesinin yaygınlaşması, hekimlik uygulamalarını sosyal bir fonksiyon olmaktan ticari bir meta olmaya zorlamaktadır. Pazarda alınıp satılan bir mal veya hizmet haline dönüşen tıp uygulaması bizleri elbette diğer ticari alanlarla, onların kuralları ile ilişkiye de zorlamaktadır.

Kanımcı, hekimlik bir bilim olduğu kadar sanattır. Sanatı sanat yapan özelliklerinden biri sanatçının hayal, enerji ve yaratıcılık özellikleri ile ortaya koyduğu eseri 'satmak için' değil 'sunmak için' yapmış olmasında yatmaktadır. Hekimliğin sanat yönü, bu ilişkinin basit bir maddi ilişkinin ötesine geçmesine yol açmıştır. Bu yaklaşım hastaların şükran duygularını ifade eden 'hediye ilişkisini' doğurmuştur. Ancak ticarileşen sağlık sistemi doğal olarak bu konuya çok yabancıdır. Hediyein bazı özelliklerinin olması gerektiği sosyologlar tarafından ifade edilmektedir. Hediye her şeyden önce bir şey beklenmeden verilen ve alıcının da bunu elinde tutarak bir kişisel yatırım aracı olarak değerlendirmedeği sosyal bir iletişim biçimidir. Hekimlikte hediye kültürü hem bizim toplumumuzda hem de batı kültüründe yeni olmayıp eski Yunan kültürüne dek uzanmaktadır. Ancak günümüzde tıp eğitiminin bu kadar masraflı olduğu, ilaç şirketlerinin ilaç pazarlamak için yılda ortalama 11 milyar dolar harcadığı ve uluslar arası dev

firmaların kıyasıya rekabet ettiği bu ortamda hekimlik sanatının ve uygulamalarının sadece hediye bazı ilişkilerle yürüyebileceğini düşünmek saflık olur. Sorun bu ilişkilerin varlığının sorgulanması değil; etik bir platformda yürütülüp yürütülmediğidir.

İlaç firmalarının bütçe harcamalarını biraz daha derinleştirirsek olayın boyutları daha net olarak ortaya çıkmaktadır. ABD'de her doktora yılda bu tür faaliyetlerde 8000-13000 dolar harcanmaktadır. Bu harcamaların ilaç gelişimi ile ilgisi yoktur, ve ilacın tanıtım ve pazarlanması için kullanılmaktadır. Bu miktarların önemli bir kısmı eğitsel faaliyetlere gittiği söylenmektedir. Bu şekilde doktorların ve toplumun yeni ilaçları ve hastalıkları öğrendiği savlanmaktadır. Aslında dünyada maalesef hekimlerin önemli bir kısmı yeni ilaçlarla ilgili bilgileri ilaç firmalarının tanıtım broşürlerinden öğrenmektedir. Ülkemizde de 1993 yılında yapılan bir çalışmada ilaçlarla ilgili bilgileri %58 hekim ilaç firmasının temsilcilerinden aldıklarını ifade etmişlerdir. Ancak bu şekilde bağımsız bilgi kaynaklarına kavuştuğunu sanmak ile, bira şirketlerinin alkolizm konusundaki yayınlarına inanmak arasında önemli bir fark yoktur. Ülkemizdeki rakamlar bir miktar mütevazî olması dışında farklı değildir. 1999'da Türkiye'deki ilaç pazarının 2.5 milyar dolar olarak gerçekleştiği ifade edilmektedir.

Promosyon çalışmalarının ilaç satışlarının %5'ini geçmeyecek biçiminde bir yasal sınırlama olmasına rağmen ülkemizde bu oranın en az %10 düzeyinde olduğu tahmin edilmektedir. Buradan çıkılarak hekim başına promosyon harcamalarının yılda en az 3000 dolar düzeyinde olduğu düşünülebilir. Resmi kuruluşlarda çalışan bir hekimin yıllık maaşlarının toplamının 4-6000 dolar olduğu hatırlanırsa olayın gerçek boyutu hakkında fikir sahibi olunabilir.

Hekimlik sanatı en gelişmiş ülkelerde bile çok yakın zamana kadar büyük oranlarda ticarileşmemiştir. Ülkemizde bunun ötesinde hekimlere sosyal görevler de biçilmektedir. Bu konu ile ilgili bazı kanıtları kısaca özetlemek istiyorum:

1. Sağlık hizmetleri halen ülkemizde devletin vermesi gereken hizmet olarak algılanmaktadır. Bu hizmetin alınıp satılan bir mal olduğu görüşü yaygınlık kazanmamıştır.

2. Hekimliğin belli yetenek beceri ve kişilik özellikleri olanlar tarafından yapılması gerektiği yani 'sanat' yani halen vurgulanmaktadır.

3. Hekimler mesleklerini öğretmek için dünyada çok nadir olarak ücret almaktadır. Hekimler hasta bakmak, araştırma yapmak ve idareci olmak gibi işlevleri ile eğitim görevlerini desteklemektedirler. Bu yaygın yaklaşım aslında Hipokrat yemine tam bir uygunluk göstermektedir.

4. Hekimler sağlık hizmetini ödeyemeyecek olanların tedavisini uzun zamandır tam anlamıyla gerçekleştirmektedirler.

5. Dünyanın pekçok yerinde ama özellikle ülkemizdeki hekimler parasal anlamda çalışmalarının karşılığını almamaktadırlar. Bu eksikliğin yerine duygusal ve entelektüel doyum, hasta ve sahiplerinin şükran duygularının ifadesi, 'saygıdeğer bir sosyal konum' ve 'toplumda güvenilir olma duygusu' gibi manevi değerler konmakta ve hekimler bunları onurla kabul etmektedirler. Ancak böylesine bir konum verilen hekimlerin tüm ilişkilerinde bu güveni kaybetmemek için özel bir dikkat harcamalıdır. Bu noktada sağlık hizmetlerinin ticarileşmesinin, geleneksel moral değerlerimizde de erimeğe sebep olacağı gerçeği unutulmamalıdır.

Tip bilimi uygulayıcıları ile farmasötik endüstri arasındaki üretken ve sorumlu işbirliğinin tip biliminin ilerlemesi için gerekli olduğu bilinen bir gerçektir. Ancak bu iki topluluk arasındaki her ilişkiyi bu sınıfa sokmanın zorluğu hepimizce bilinmektedir. Bu tip ilişkilerin genellikle başlangıç noktası sürekli tip eğitimi ile ilgili tarafların birlikte gerçekleştirdikleri eğitimsel toplantılar, çağdaş tip biliminin sunulduğu kongre ve toplantılar ve ilaç geliştirme programları olmaktadır.

Özellikle ülkemiz gibi bu konulara kaynak ayırması sınırlı olabilecek ülkelerde sürekli tip eğitimini ilgilendiren toplantılar ve kongre katılımları konusu ayrı bir formatta irdelenmelidir. Örneğin maaşının toplamı ile bir kongreye kayıt ve konaklama ücretlerini ödeyemeyen bir hekimin bu tür toplantılara katılma olanağı ancak ilaç endüstrisinin desteği ile olabiliyorsa bu girişimi kategorik olarak red etmek yerine etik kurallara uygun yürütülmesini sağlayacak kuralları ve uygulamaları kurumsallaştırmalıyız. Ancak son zamanlarda yapılan geniş bir araştırmada ilaç firmalarının yaptığı sürekli tip eğitim toplantılarının, konferans ve kongrelere katılım desteklenmesinin doktor davranışlarında etki yaptıklarını ortaya koymuştur. Endüstrinin kongrelere destekleri ve yemek davetleri ilaçlarının reçete edilme sıklığını artırmaktadır. Öte yandan hekimlik ücretlerinin dünya standartlarında olmamasına rağmen yurt içi kongrelerde kayıt

ücretlerinin dünya standartlarında olması kongre düzenleyen mesleki derneklerin kar peşinde koşmalarından gerçekleşmektedir. Uzmanlık dernekleri ve kongre düzenleyenleri bu yaklaşımı da ciddi olarak sorgulanmalıdır. Bu bağlamda Türk Tabipleri Birliği Uzmanlık Dernekleri Koordinasyon Kurulu (TTB-UDKK) son genel kurulunda uzmanlık derneklerine katılım ücretleri, her yılın Ocak ayı belirlenen 1. dereceden uzman hekimin net maaşının üçte birini geçmemeli ve Türk lirası olarak belirlenir şeklinde tavsiye kararı almıştır. Ayrıca, sürekli tip eğitimi ile ilgili toplantıların organizasyonu bağımsız hekimler tarafından yapılmalı ve konuşmacılar ve konular baskı görmeksizin oluşturulmalıdır.

ÖZEL DURUMLAR VE ETİK YÖNDEN TARTIŞMALI UYGULAMALAR

İlaç ve tıbbi malzeme şirketlerinden alınan hediyeler:

Hediyeler doğrudan veya dolaylı olarak hasta bakımında yararlı olmalı ve hekimlerin bağımsız karar vermelerini zorlaştıracak düzeyde pahalı olmamalıdır. Kesin olarak eğitimsel olan kitap, CD, mecmua aboneliği, endüstri bursları, laboratuvar aletleri dışındaki rakam belirlenebilir. A.B.D. de 100 dolar olan sınırın Türkiye'de ne olabileceği tartışılabilir.

Kanımcı kişisel pahalı eğitimsel özellikleri de olan databank, palm, eğitimsel özellikleri olmayan klima, buzdolabı, kahve makinesi gibi hediyeler kabul edilir sınıfa girmemelidir. Ayrıca eğitim toplantıları olmadan yapılan eğlence ağırlıklı yemek ve davetler de etik anlamda uygun değildir. Bu noktada çuvaldızı yine kendimize batırmamız gerektiğini vurgulamak istiyorum. Son 5 yıldır ülkemizin tüm aydınları gibi bizlerde temiz toplum kampanyalarına aktif destek vermekteyiz. Ancak ABD'de yapılan bir araştırmadaki gibi asistanların %85'nin politikacılar hediye verilmesinin uygunsuz olduğunu söylerken aynı asistanların doktorların ilaç firmalarından hediye almasının doğru ve etik olmadığını ifade edenlerin oranının %46 olmasının çelişmesini de yaşamamalıyız.

Hediyelerin çeşitliliği göz önüne alındığında bu noktada 'aldığınızın toplum tarafından bilinmesini ister miydiniz?' sorusu etik olarak kabul edilebilen ile uygunsuzu ayırt edebilir düşüncesindeyim.

Toplantıların organizasyonu ve davet

Uluslararası meslek birlikleri tarafından gerçekleştirilen toplantılara davet:

Ülkemiz gibi eğitime kaynak ayıramayan ülkelerin hekimlerinin ilaç firmaları tarafından bu tür bilimsel toplantılara davet edilmesi kanımcı ülkemiz ve mesleğimiz açısından olumludur. Son yıllarda

ülkemizde tıp alanındaki gelişmenin önemli bir sebebi de bu tür bilgi alışverişi yapılan toplantılara çok sayıda hekimin ilaç firmalarının desteği ile katılmasıdır. Ancak bu isimler belirlenirken toplantıdan fayda sağlayacak ve Türkiye'ye geri döndüğünde bu faydayı paylaşacak hekimler ve bu bağlamda eğitim görevinde olanların katılımının öncelikle düşünülmesi gereklidir. Bunların dışında ümit veren başarılı genç hekimler ve kongrede bilimsel sunusu olan hekimlerin katılması seçim kriteri olarak değerlendirilmelidir. Bu kriterlerin dışındaki uygulamalar eşlerin daveti, kongrede makul sayılmayacak derecede masraflı yemek, eğlence ve gezi organizasyonları etik değildir. Kongre süresince firmaların gezi ve alışveriş için turlar düzenlemeleri esas amacın tam tersine sonuç doğurduğu için kesin olarak önlenmelidir. Belli bir ilacın geçmiş bir dönemde yazılma sıklığı veya gelecekteki bir dönemde belli bir sayı üzerindeki antlaşmalar yapılmasının kongreye götürme kriteri olarak kullanılması asla kabul edilmemelidir. Bu tip önermelerde bulunan taraf kadar bunu kabul eden ve uygulayan da eşit düzeyde etik kuralların dışına çıktıkları için sorumludur.

Kongreye firma davetlisi olarak katılımlar konusu ülkemizin kangrenleşen bir etik sorunu olmaya başlamıştır. Hediyein hediye olabilmesi için ucunda bir 'ip' olmamalıdır. Diğer bir deyişle bir firmanın dilediğince hekimi güncel bilgileri edinebilmesi amacı ile saygın kongrelere davet etmesinde etik olmayan bir durum yoktur. Aynı biçimde bir hekimin ister fikir lideri olduğu için, ister saygın eğitici kişiliği nedeni ile ister de ilaç firmasının duyduğu yakınlık nedeni ile davet edilmiş olsun bu daveti kabul etmesinde de etik dışı bir durum söz konusu değildir. Ancak bu hekimlerin seçiminde firmanın ilacın reçete etme sıklığı dışında hiçbir kriter kullanmıyorsa bu tıp etiği açısından kabul edilemez bir olgudur. Departman kapılarında heyet raporlarını toplayarak 'tamam kontenjanı doldurdunuz biraz daha gayret 2. adamı da ABD'deki kongreye götürebiliriz' mentalitesine biz hekimlerin izin vermemesi gerekmektedir. Firma yetkililerine sorulduğunda 'bizim böyle bir politikamız yok' derken bölgedeki çalışanın yükselmesini satılan ilaç sayısına bağlamanın indirek sonucunun bu olacağını bilmezden gelmektedirler. Bu konuda en kısa yoldan daha fazla ilaç satmayı amaç haline getirmiş bir mentalite ile etik standartlarda buluşmayı beklemek saflık olarak addedilebilir. Bu noktada meslek birliklerimizin bu konudaki 'beklentileri ve kuralları' oluşturup yaşama geçirerek, güçlerinden gelen yaptırımları uygulamalıdır. En az bunun kadar önemli olarak devletimizin veya sağlık kuruluşlarının

başarılı hekimlere bu olanakları sunarak bu yozlaşan ilişkileri tekrar olması gereken noktaya oturtması gerekmektedir. 'Tango yapmak için iki kişi gerekir' kuralı gereği ilaç firmalarının da bir araya gelerek kendi kuralları konusunda anlaşarak hayata geçirmelidirler. Burada çuvaldızı kendimize batırarak toplumumuzda hekimlerin sosyal konumunun kolay elde edilemeyecek bir noktada olduğunu her zaman hatırlayarak hareketlerimizi ona göre ayarlamamız gereğini bir kez daha vurgulamak istiyorum.

İlaç firmalarının hazırladığı bilimsel toplantılara katılım

Bu tür toplantıların gerçek anlamda eğitici özelliklerinin üst düzeyde olması için 2 temel şartın yerine getirilmiş olması gerekmektedir. Firma toplantısının içeriğine ve konuşmacıların kimliğine etki edilmemelidir. Bunların dışında konuşmacılar firmalar ile olan ilişkilerini özgeçmişlerinde veya tanıtım programlarında açıklamalı ve konuşmalardan sonra serbest tartışma zamanı verilmelidir. Bu şekilde organize edildiği takdirde makul düzeyde gerçekleşecek yemek ve seyahat ücretlerinin firmaca karşılanmasında da etik anlamda bir sorun yoktur.

İlaç firmalarının hazırladığı bilimsel toplantılarda seminer konferans vermek:

Toplantılar yukarıdaki kriterler eşliğinde gerçekleştirilmiş ve firma konuşmanın içeriğine hiçbir şekilde etki edilmemiş ise bu konuşmanın yapılmasında ve konuşmanın karşılığında bir ücret 'honorarium' alınması ve firmanın seyahat ve otel ücretlerini ödemesinde etik-dışı bir durum yoktur. Aslında bu konuda farklı düşüncelerin halen tartışıldığını ifade etmeliyim.

İlaç firmalarının öğlen veya akşam yemeklerine katılım:

Bu tür etkinliklerde eğitici bir amaç olmadığı için bunlara katılımın cesaretlendirilmemesi gerekmektedir. Bu tür uygulamalar ABD'de yaygın olarak gerçekleşmekte ve tüketilen alkol nedeni ile 'karaciğer partileri' adını almıştır. Bu noktada yaygın olarak dillendirilen 'bu destekler olmazsa toplantılar gerçekleşemez' görüşüne cevap vermek gerekir. Bugün için bu söylem kısmen de doğru olsa bile bu tip toplantılara katılıp belirli kredileri almanın zorunlu olacağı dönemlerde süre gitmesi olanaklı görülmemektedir. Bu nedenle sürekli tıp eğitimini bir 'hobi' değil bir yasal gereklilik haline getirecek Tababet Uzmanlık Tüzüğü'nün çıkarılması için çabalarımızı arttırmamız gerekmektedir. Ayrıca hangi hekim arkadaşımızın kendi cebinden bir pizza ve bira almağa gücü yetmemektedir? Biz meslekte güncelleşme gerekliliğimizi bilmeyecek kadar sadece kendi kısa erimli çıkarlarını düşünen meslek üyeleri miyiz? Bazı ufak etik-dışı veya sınırdaki davranışlara

göz yummanın toplumun bu konudaki değer yargılarında erozyona ve daha büyük olumsuzlukları da görmezlikten gelmesine sebep olduğunu düşünmekteyim.

Hekimlerin ilaç firmalarına konsültanlık yapmaları:

Bu konuda kişi eğer ülkesinin vergi kurallarına uyuyorsa ve çalıştığı kurumu bu görevi konusunda bilgilendirmiş ise ve konferanslarda ilk slayt olarak 'disclosure' ile böylesine bir konsültanlık yaptığını açıkça ortaya koyarsa etik anlamda bir sorun olmayabilir. Ancak ülkemizde gerçek anlamda bilimsel anlamda konsültanlık yapabileceklerin sayısının çok az olduğunu bildiğimden eğer konsültanlık duyduğum kadar yaygın ise firmalar bu kişileri başka amaçlarla çalıştırıyorlar düşüncesi beni rahatsız etmektedir. Bunun yanı sıra konsültanlık önerilen eğiticilerin öğrencileri (asistanlar ve genç uzmanlar) için örnek oluşturacak yüksek standartlı bir doktor-endüstri ilişkisini kendi yaşamlarında ortaya koymalıdır prensibini de unutmamak gereklidir.

Klinik araştırmalarda hekimlerin aldığı ücret:

İlaç şirketleri dünyada kendilerini pazarlama stratejilerine yardımcı olması ve evrensel bilime katkıda bulunması için birçok klinik çalışmayı desteklemektedirler. Özellikle yurt dışında bu konunun giderek daha büyük bir sorun oluşturduğu görülmektedir. İlaç şirketleri klinik çalışmaların hızlanması için hekimlere belirli maddi olanaklar sunmaktadır. Bu parasal kaynakların araştırmacıları mı yoksa departmanlara mı gitmesi gerektiği halen dünyada tartışılmaktadır. Ancak ülkemiz gibi kurulların henüz netleşmediği ülkelerde bu kaynağın departmanların gelişmesi ve eğitisel anlamda kullanılması gerektiğini düşünüyorum. Böylesine bir uygulama söylentilerin önüne geçeceği gibi diğer insanların rasyonalizasyon açısından kullanacağı bir bulguyu da ortadan kaldıracaktır. ABD'de bu konudaki etkin isimlerin yılda 500.000-1.000.000 dolar kazandıklarından bahsedilmektedir. Elbette ki bu denli büyük rakamların var olduğu bir arenada hastaların her zaman birinci derecede düşünülen grup olduğunu savlamak mümkün değildir.

Tüm hekim-endüstri ilişki biçimlerini örneklendirmek mümkün olmayabilir. Ancak belki de ortada kalınan ve karar verilemeyen ilişkilerde 'bu ilişkinin toplum tarafından özelde asistanlarımız veya çocuklarımız tarafından duyulmasını ister miydiniz? Sorusuna olumlu cevap verilebilen etkileşimler genelde etik anlamda sorunlu değildir sonucuna varabiliriz.

Yukarıda değindiğimiz etik problemler uyulması gereken kurallar, etik dışı davranışların tanımı ve

önlenmesi konularının mezuniyet-öncesi ve mezuniyet-sonrası dönemlerde özellikle seminer ve interaktif karşılıklı tartışma modelleri ile öğretilmelidir. Aynı eğitim programları farmasötik sanayi kurumlarında ve üniversite ile ortak tertiplenecek seminerlerde de tartışılmalıdır. Etik kurallara uyum bireyin kişilik özelliklerinin içine entegre edilmeli, bireyler davranışlarını 'oto-kontrol' düzeni içinde belirleyerek 'örnek hekim' olmak sorumluluğunu taşımalıdır. Hepimizin bildiği bir Anadolu deyişini belki burada bir kez daha yinelemek gerekebilir: 'Halkımız Hekim ile Hakim'in konuşmalarını dinler ve örnek alır!..'

Bu yazının ülkemizde tüm meslektaşlarımızı rahatsız etmeye başlayan hekim-farmasötik endüstri ilişkilerini gündeme getirip bu konunun tartışılması için bir platform görevi görmesi dileği ile.....

KAYNAKLAR

1. Davidoff F. Medicine and Commerce. 2: The gift. Ann Intern Med 1998; 128: 572.
2. Bailey JE. Asklepios; ancient hero of medical caring. Ann Intern Med 1996; 124: 257.
3. Palmisano P, Edelstein J. Teaching drug promotions abuses to health profession students. J Med Educ 1980; 55: 453.
4. Wazana A. Physicians and pharmaceutical Industry. Is a gift ever just a gift? JAMA 2000; 282: 273.
5. FDA sets policy on industry-sponsored educational programs. Am J Health-Syst Pharm 1998; 55.
6. Waud DR: Pharmaceutical promotions- A free lunch? New Engl J Med 1992; 327: 351.
7. Ethical issues in clinical research: An issue for all internists. Am J Med 2000; 109: 82.
8. J Hone. Ethics Committees and the question of judgement. Scrip Magazine 1994.
9. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Tıbbi İlaç Tanıtım İlkeleri. 2001.
10. Sosyal ve Ekonomik Yönleri ile İlaç. Türk Tabipleri Birliği Yayınları 1998.
11. Sağlık Bilinci ve Medya. TTB ve Eğitim ve Sağlık Muhabirleri Derneği ortak yayını 2001.

TEŞEKKÜR

Yazımı inceleyerek değerli katkılarda bulunan Dr. Emin Kansu, Dr. Erdal Akalın, Dr. Ferruh Zorlu, Dr. İlker Gelişen, Dr. Oğuz Güç, Dr. Seza Özen ve Can Özen'e teşekkürlerimi sunarım.

3. Klinik araştırmalarda bioetik

Dr. Ergül Tunçbilek

Doktorların ilaç firmalarının pazarlama stratejilerine bilerek veya bilmeyerek katıldığı, endüstri ve doktorluk mesleği arasında bazı etkileşimlerin olduğu gibi iddialar son yıllarda tıp dergilerinde sıkça işlenmekte, hatta günlük basında da tartışılmaktadır. Bu yazı kapsamında bu etkileşimin oldukça az dikkati çeken bir şekli olan klinik araştırmalar üzerinde durulacaktır.

Menfaat çatışması (conflict of interest) birincil menfaatin, ikincil menfaatten aşırı derecede etkilenmesi olarak tanımlanabilir ve yaşamın her alanında karşımıza çıkabilir (1). Bir doktorun da hasta bakımı, araştırma ve eğitim gibi sayılabilecek temel sorumluluk alanları, para veya prestij kazanma gibi daha ikincil bir menfaatten etkilenebilir, hatta bu ikincil kazanım birincinin önüne geçebilir. Klinik anlamda doktorların birinci derecede sorumlu oldukları kişi hastalarıdır. Araştırma söz konusu olduğunda ise birincil menfaat bilimsel bilgiye ulaşmaktır. Bu konuda da ikincil menfaat parasal olabileceği gibi her zaman bu kadar açık olmayıp şahsi prestij, akademik ilerleme ve başarı da bu bağlamda değerlendirilebilir. Hastaların araştırmalara katıldığı durumlarda araştırmanın amacı ile hastanın amacı genelde uyumlu olmakla birlikte araştırma hasta için klinik bakıma göre ikincil bir olay olup, bazen bu iki uygulamanın, yani tedavi ile araştırmada yapılan uygulamaların çatışması söz konusu olabilir. Hatta klinisyen olan bir kişinin aynı zamanda araştırıcı olduğu durumda da bir dereceye kadar bu menfaat çatışması görülebilir. Hasta ve doktorun güçleri arasındaki dengesizlik bu konuda suistimale açık, doktorun bakımına muhtaç ve ona güven duymak zorunda olan hastanın korunmasını gerektirmektedir. Pek çok başka meslekte de menfaat çatışması ve bu konuda düzenlemeler olmasına karşın hekimlikte bu konu ancak 1980 lerden sonra sistematik olarak incelenmeğe başlanmıştır.

Saygın tıbbi dergilerde yayınlanan klinik denemelerle ilgili yazıların objektif ve tarafsız olması beklenir. Bu kural tıbbi bilimsel uygulamalarda hayati bir öneme haizdir. Çünkü klinik denemeler çok önemli ve güçlü araçlar oldukları için her güçlü araç gibi dikkatli kullanılmalıdır. Klinik deneyler biyolojik

hipotezleri hastalarda test etmeye imkan verdiği gibi, bakım standartlarında değişiklik yapma potansiyelleri de vardır ve doktorun tedavisini yönlendirebilirler, hatta sağlık politikalarında değişikliğe neden olabilirler. Bu nedenlerle objektif ve tarafsız olarak yapılmış olmaları çok önemlidir. Bu deneylerin ikincil etkileri ise ekonomiktir. Saygın dergilerde yayınlanan iyi organize edilmiş çalışmalar ilaç ve aletlerin pazar payını arttırabilir ve dolayısı ile çalışmayı destekleyenler bundan ekonomik kazanç sağlayabilirler. Bu güçlü etkileri nedeni ile klinik çalışmaları, pazarlamanın bir aracı olarak kullanmak en hafif deyimini ile faydalı ve güçlü bir aracı hatalı kullanmak olarak isimlendirilmelidir. Yakın zamanlara kadar bu tip çalışmalar, bağımsız klinik araştırıcılar tarafından planlanırken, ekonomik baskılar ve endüstri dışından araştırmalara finans sağlama olanaklarının çok az olması bu uygulamaları değiştirmiş ve araştırmaların yönlendirilmesi, organizasyonu ve geliştirilmesini sıklıkla endüstri yönlendirir olmuştur. Sonuçta klinik deneylerin çoğu belirli bir bilimsel hipotezin denenmesinden çok belli bir alet veya ilacın onanması işlemini kolaylaştırıcı şekilde organize edilmekte ve sunulmaktadır (2).

Bu konuda yapılmış çalışmalar araştırma sonuçlarının araştırmayı destekleyen kaynaktan etkilendiğini göstermektedir. Yeni ilaç denemesi şeklinde organize edilen 100 den fazla klinik çalışmayı karşılaştıran bir analiz ilaç firmaları tarafından desteklenen araştırmaların tarafsız olma ihtimalinin düşük olduğunu göstermekte ve negatif çalışmaların yayınlanmamasının önemli bilgi kaybına sebep olduğunu ileri sürmektedir (3). Stelfox ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada da 1995 Mart-1996 Eylül tarihleri arasında İngilizce literatürde kalsiyum kanal antagonistleri ile ilgili olarak yapılan çalışmalar toplanmıştır. Makaleler kalsiyum kanal antagonistleri hakkında destekleyici, tarafsız veya kritize eden çalışmalar olarak sınıflandırıldığında, sonuçlarla araştırmayı yapan kişinin ilaç endüstrisi ile parasal ilişkisinin olup olmaması arasında kuvvetli bir bağ görülmüştür (4). Campbell ve arkadaşlarının çalışması da pek çok araştırıcının ilaç endüstrisinden hediye kabul ettiğini, endüstrinin de bunların bir dönüşü

olmasını beklediğini göstermektedir (5). Örneğin, hediye kabul edenlerin %32 si hazırlanan yazının yayınlanmadan önce donör tarafından görülmek istendiğini ifade etmiştir (5). Bu bulgular sürpriz olmayıp ilaç endüstrisi de doktor-ilaç endüstrisi ilişkisinin belirli bir sonucu olmasını beklediğini ifade etmektedir. Örneğin, bir çalışma reklam amaçlı akşam yemeklerinin reklamı yapılan ilacın satışını %80 arttırdığını göstermektedir (6).

İlaç geliştirme sırasında kullanılan işlemlerin ve klinik deneylerin maliyeti ilacın da maliyetini yükseltmektedir. Örneğin ABD de bir ilacın pazara çıkmasına kadar geçen sürede ortalama 500 milyon dolarlık bir harcama yapılmaktadır (7). Bu maliyetin azaltılması için ilaç firmaları klinik çalışmaları akademik olmayan bazı araştırma grupları ile yapmayı ve maliyeti düşürmeyi arzu etmektedirler. Bu durumlarda firmanın araştırmanın organizasyonuna müdahale etme imkanı daha da artmaktadır. Bu çalışmalarda araştırmacıların araştırmanın yapısına müdahale etmek olanakları olmadığı gibi işlenmemiş bulguların tümüne ulaşamama, bulguların yorumlanmasına katılımlarının kısıtlı olması gibi problemler de buna eklenmektedir. Daha ileri aşamalarda da bütün buralarda problem olmasa bile, tamamlanmış çalışmaların sonuçları araştırmayı parasal olarak destekleyen kurumun arzu ettiği şekilde gelişmemişse araştırma yayına sunulmamaktadır (8).

Bütün bu nedenlerle saygın tıp dergilerinin editörleri New England Journal of Medicine'de yayınladıkları bir yazı ile bundan böyle bu tip çalışmalarda yazarlardan çalışmada sponsorun rolünün açıkça belirtilmesini, yazarların yazının bütün sorumluluğunu kabul edip çalışmanın işlenmemiş bilgilerinin ve yayınlanma kararının kendilerinde olduğunu ifade eden bir metni imzalamalarını isteyeceklerini ilan etmişlerdir (7). Bu editörler, sponsorun yayınlanmadan önce yazıyı belirli bir süre (örneğin 30-60 gün) inceleme haklarının bulunduğunu ancak söz konusu ilaç veya malzeme bakımından olumsuz bile olsa çalışmanın bütün sonuçlarının neşredilmesinde hiçbir şekilde doğrudan veya dolaylı etkilerinin olmaması gerektiğini belirtmektedirler.

Doktor, ilaç endüstrisi ilişkisi pek çok yönden olduğu gibi klinik çalışmalar yönünden de

tartışmalıdır. İlaç endüstrisi şüphesiz verdiği bu parasal destekle hem tıp eğitimine hem araştırmaya önemli maddi kaynak sağlamaktadır. Ancak çok iyi bilinmeyen konu ilaç endüstrisinin sağladığı bu desteğin doktorun görüş ve davranışını nasıl etkilediği veya bazı olumsuzlukların dile getirilmesini önleyip önlemediğidir. Bu nedenle yalnız yukarıdaki metni yayınlayan editörlerin dergilerinde değil, bu tip çalışmaların yayınlanacağı diğer dergilerde de yazarların sponsorları ile olan parasal ilişkilerini, araştırmanın organizasyonu, ham bilgiye ulaşma ve kullanma imkanlarını, yorumları kendilerinin yapması ve yayınlanması kararını kendilerinin vermesi konularına açıklık getirmeleri uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1- Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med* 1993; 329: 573-6.
- 2- Lemmens T, Singer PA. Bioethics for clinicians: 17. Conflict of interest in research, education and patient care. *CMAJ* 1998; 159: 960-5.
- 3- Davidson RA. Source of funding and outcome of clinical trials. *J Gen Intern Med* 1986; 1: 155-8.
- 4- Stelfox HT, Chua G, O' Rourke K, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998; 338: 101-6.
- 5- Campbell EG, Louis KS, Blumenthal D. Looking a gift horse in the mouth: Corporate gifts supporting life sciences research. *JAMA* 1998; 338:101-6.
- 6- Randall T. AMA, Pharmaceutical Association form "solid front" on gift-giving guidelines. *JAMA* 1991; 265: 2304-5.
- 7- Davidoff F, De Angelis CD, Drazen JM, et al. Sponsorship, Authorship, and Accountability. *N Engl J Med* 2001;345:825-6.
- 8- Blumenthal D, Campbell EG, Anderson MS, Causio N, Louis KS. Withholding research results in academic life science: evidence from a national survey of faculty *JAMA* 1997; 277: 1224-8.

Cefizox® IM/IV-IM

Seftizoksım sodyum

ENFEKSİYON TEDAVİSİNDE DESTEĞİNİZ TAM OLMALI



KISA ÜRÜN BİLGİSİ: FORMÜLÜ: Her flakonda, 500 mg veya 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ajiroyen sodyum seftizoksım. Her çözöcü ampulde, 2 veya 3 mL enjeksiyonluk suda % 0.5 lidokain hidroklorür ve sodyum hidrokisit (pH'ı 5.0-7.0'ye ayarlanacak miktarda) bulunur. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Intramüsküler yoldan kullanılmak üzere hazırlanmış, steril, ajiroyen, yarı sentetik, geniş spektrumlu, beta-laktamaz enzimlerine dirençli, sefalosporin grubundan bir antibiyotiktir. **ENDİKASYONLARI:** Alt solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, gonore, karn-ıçi enfeksiyonları, septisemi, derinin yüzevel ve derin enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, menenjit. **KONTRENDİKASYONLARI:** Cefizox® 500 mg ve 1 g IM. sefalosporin türü antibiyotiklere ve lokal anesteziyelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Cefizox® IM. tedavisine başlamadan önce, hastanın daha önce sefalosporinlere, penisilinlere ya da başka ilaçlara aşırı duyarlılık reaksiyonu gösterip göstermediği araştırılmalıdır. Penisiline aşırı duyarlı olan hastalarda bu preparat büyük bir dikkatle kullanılmalıdır. Herhangi bir maddeye ve özellikle ilaçlara alerjik olan hastalara antibiyotik verilirken dikkatli olunmalıdır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Genelde iyi tolere edilir. %5'den düşük olmak üzere kızamık, baş ağrısı, diare, bulantı, SGGT ve SGPT ile alkalin fosfatazda geçici yükselme görülebilir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Cefizox® IM. yalnız intramüsküler yoldan kullanılır. Damar içine uygulanmaz. **ERİŞKİNLER:** Ortalama doz 8-12 saatte bir 1-2 gramdır. Uygun dozajı, hastanın durumuna, enfeksiyonun şiddetine ve etken mikroorganizmanın duyarlılığına göre belirlenir. **PEDİATRİK KULLANIM:** Cefizox® IM. 6 aylıktan büyük çocuklara günde 50 mg/kg 2 veya 3 eşit doza uygulanır. **İLAC ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Diğer sefalosporinler ve aminoglikozitlerle birlikte kullanıldığında nefrotoksik reaksiyonlar bildirilmiştir. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Cefizox® IM. ajiroyen sodyum seftizoksım 500 mg IV/IM. Enjektabl Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ajiroyen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk su içeren 1 adet çözöcü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 500 mg IM. Enjektabl Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ajiroyen sodyum içeren 1 flakon ile 2 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözöcü ampul bulunan ambalajlarda. Cefizox® 1 g IM. Enjektabl Flakon: 1 g seftizoksım aktivitesine eşdeğer miktarda steril, ajiroyen sodyum içeren 1 flakon ile 3 mL enjeksiyonluk suda %0.5 lidokain hidroklorür içeren 1 adet çözöcü 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.

Fujiwara 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

Bu broşürün telif hakları
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama'ya aittir.
Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen ya da
değiştirilerek kullanılamaz.

Eczacıbaşı

PEN-OS® 1000 Tablet

(benzatin fenoksimetil penisilin)

400 Süspansiyon

750 Süspansiyon

Bakteriyel Tonsillofarenjit tedavisinde ve akut romatizmal ateş profilaksisinde endikedir.



SA ÜRÜN BİLGİSİ: PEN-OS® 400 ve 750 Oral Süspansiyon, 1000 Tablet. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin, her tablette 1.000.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin. **Farmakolojik özellikleri:** PEN-OS® enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Davi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjenital veya romatizmal kalp 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/jadvers etkiler:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare halı genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjiyönotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle parenteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyreder. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Eş zamanlı olarak kullanılan tifiyojistik, antiromatizmal ve antipiretik ilaçlarla (özellikle indometazin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetitif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Penisiline iri duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınmasına son verilmelidir. Stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde bakteri yararlılığı testleri gerekli olabilir. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksimetil içerden 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tablettik sterde. Reçete ile satılır.

Biochemie
İsatis ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu

Dr. Yeşim Çetinkaya Şardan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Doçenti

Antibiyotikler tüm dünyada en çok tüketilen, gereksiz ve uygun olmayan kullanımları en yaygın olan ilaçlardır (1, 2). Yaygın ve uygunsuz antibiyotik kullanımının bakterilerde direnç gelişimine ve dirençli bakterilerle enfeksiyon gelişmesine yol açmak, ilaç yan etkilerinin görülme sıklığını ve tedavi maliyetini arttırmak gibi çok önemli olumsuz etkileri vardır (1, 2). Bu nedenle uygunsuz antibiyotik kullanımı her zaman tıp dünyasının gündeminde kalmayı başaran konulardan biri olmuştur. Uygun antibiyotik kullanımının temel ilkeleri şunlardır:

1. Antibiyotik tedavisinin gerekçesinin saptanması:
 - a. Kanıtlanmış bir bakteriyel enfeksiyonun varlığı
 - b. Empirik antibiyotik tedavisi
 - c. Profilaktik antibiyotik tedavisi
2. Enfeksiyon etkeni olabilecek patojenle ilgili bilginin bulunması
3. Kullanılacak antibiyotığın seçimi
4. Antibiyotik tedavisinin yeterliliğinin veya başarısının izlenmesi
5. Antibiyotik tedavisinde başarısızlığın değerlendirilmesi

Bu ilkelerden de anlaşılacağı gibi bir hastaya antibiyotik reçetesi yazarken dikkat edilmesi gereken birçok nokta vardır. Doğru endikasyonda, doğru antibiyotik seçilmiş olsa bile hasta mutlaka tedavinin yeterliliği yönünden izlenmeli ve başarısız sonuç alındığında bunun nedenleri araştırılmalıdır. Bu aşamada karşılaşılan en büyük sorunlardan biri hasta uyumsuzluğudur.

Hasta uyumsuzluğunun tedavi başarısızlığında rol oynayan en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir (3). Her yıl sadece önerilen tedavi

rejimine uyulmaması nedeniyle yaklaşık 125.000 ölümün meydana geldiği tahmin edilmektedir (3). Tedavi uyumsuzluğunda genellikle farklı davranış paternleri gözlenir (ilacın hiç alınmaması, günde iki kez alınması gereken ilaçların bir kez alınması, günde üç veya daha fazla kez alınması gereken ilaçlarda doz atlanması, nadiren ekstra doz alınması, vb.). Değişik hasta popülasyonlarında antibiyotik tedavisine uyumu değerlendirmek amacıyla dokuz ülkede yapılan bir çalışmada ortalama uyum oranı %69 olarak bulunmuştur (4). Uyum oranının, çocuklarına ilaç veren annelerde en yüksek, çalışan erişkinlerde ise en düşük olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 1). Yine aynı çalışmada antibiyotik tedavisine uyum oranları arasında ulusal farklılıklar olduğu da gözlenmiştir (Tablo 2).

Hastanın uyumunun iyi olması tedavi başarısı (enfeksiyonun kısa sürede rezolüsyonu) ve rekürrens insidansının azalması ile yakından ilişkilidir (5). Finney ve arkadaşları tarafından antibiyotik tedavisine uyumun direnç gelişimini azaltacağı ileri sürülmüştür (6). Tedaviye uyumu etkileyen faktörlerin belirlenmesi oldukça güçtür. Bu konuda yapılan araştırmalar uyumu etkileyen dört interaktif faktörün bulunduğunu göstermiştir: doktor, hasta, altta yatan hastalığın ağırlığı ve tedavi şeması.

Hasta-Doktor İletişimi

Değişik çalışmalarda reçeteyi yazan hekime duyulan güvenin tedaviye uyumu etkileyen en önemli faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (7, 8). Ettlinger ve Freeman hastaların reçeteyi yazan doktoru iyi tanıdığı durumlarda antibiyotik tedavisine uyumun %92 olduğunu göstermiştir (9). Reçeteyi yazan doktoru iyi tanımayan hastalarda ise tedaviye uyum oranı %44 olarak saptanmıştır (9).

Doktorun hastaya gereken zamanı ayırması, kendisiyle ve hastalığıyla ilgilenildiğini hissettirmesi

ve ilaç tedavisine uyumun önemini anlatması önerilen tedavi rejimine uyumu arttır (5). Başarılı bir doktor-hasta görüşmesi hastaya odaklanmalı ve hastanın önerilecek tedavinin uygulanabilirliği dahil olmak üzere birçok konuda görüşü alınmalıdır (8). Ancak, Cockburn ve arkadaşları tarafından incelenen 201 konsültasyonda hasta sorularının hasta-doktor iletişiminin yalnızca %2'lik bölümünü oluşturduğu saptanmıştır (10). Doktorların çoğunun (%75) hastalarına antibiyotik dozu ve tedavi süresiyle ilgili bilgi verdikleri dikkati çekmiştir. Ancak hastaların ancak %46'sına antibiyotik adı söylenmiş ve %10'una muhtemel yan etkiler hakkında bilgi verilmiştir (10). Değişik çalışmalarda tedaviye uyumu arttırmak amacıyla farklı taktikler denenmesi (hastanın yaşam stiline uygun bir tedavi rejimi seçilmesi, ilaç saatini hatırlatacak telefon görüşmeleri, küçük notlar, takvim üzerinde işaretleme, vb.) yararlı bulunmuştur (11-13). Bu tip uygulamalar özellikle günde iki kezden fazla kullanılması gereken ilaçlar ve pediatrik hasta grubu için faydalıdır (11). Önerilen

ilaçın kullanım şekliyle ilgili yazılı bilgi verilmesi kısa süreli tedaviler için uyumu arttırır. Ancak uzun süreli tedaviler için aynı ölçüde etkili değildir (14).

Hasta

Hastalığının ciddi olduğuna ve önerilen tedavi rejiminin iyileşme sağlayacağına inanan hastalarda tedaviye uyum oranı daha yüksektir (5, 6). Kronik hastalık veya sakatlık nedeniyle işsiz olan kişilerin tedaviye uyum oranlarında azalma olduğu bildirilmiştir (15). Aynı çalışmada hastalıklarının akut ve tedavi edilebilir bir durum olarak değerlendiren hastalarda uyum oranı daha yüksek bulunmuştur (15). Hastaya verilen bakımın kalitesi, hastalığın ağırlığının hasta tarafından algılanması ile ilişkili sosyoekonomik faktörlerin de tedaviye uyumu etkilediği bilinmektedir (5).

Küçük çocuklar, adölesanlar ve yaşlılar, antibiyotik tedavisine uyumun en kötü olduğu yaş grupları olarak dikkati çekmektedir. Küçük çocuklarda önerilen tedavi rejimine uyum annenin

Tablo 1: Antibiyotik Tedavisine Uyum Oranlarının Kişilere göre Dağılımı (4)

Ankete Yanıt Veren Kişi	Tedaviyi Uyum Oranı (%)	
	Tedavinin Tamamlanması	Tüm Dozların Alınması
Anne	76	78
Yaşlı	70	79
Çalışan erişkin	60	67
Genel	69	75

Tablo 2: Antibiyotik Tedavisine Uyum Oranlarının Ükelere göre Dağılımı (4)

Ülke	Ankete Katılan Kişi Sayısı	Tedaviye Uyum Oranı (%)
İngiltere	593	90
Fransa	608	82
Belçika	611	82
Türkiye	600	70
İtalya	601	65
Fas	630	62
Kolombiya	630	59
İspanya	597	55
Tayland	626	53

solunum yolu enfeksiyonlarında

Bakteri direncini, hasta uyumsuzluğunu,
etkinlik sorununu, yüksek tedavi maliyetini

aşmak için!



Suprax® GÜNDE
SEFİKSİM TEK
DOZ

“aşmak için”

Kısa Ürün Bilgisi: Suprax® pediatrik oral süspansiyon ve tablet. Bileşimi 5ml'lik bir ölçekte 100 mg ve her tablette 400 mg sefiksim. **Farmakolojik Özellikleri:** Geniş spektrumlu, bakterisit etkili, beta-laktamaz enzimlerine dirençli bir sefalosporindir. **Endikasyonları:** Üst solunum yolları enfeksiyonları, alt 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:** Bu güne kadar diğer ilaçlar arasında belirgin bir etkileşme bildirilmemiştir. Benedict ya da Fehling solüsyonları ile yapılan idrar glikoz testlerinde yalancı pozitif reaksiyon görülebilir. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporinlere aşırı 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 önlemler ve doz ayarlaması yapılmalıdır. **Takdim Şekli:** 5 ml'sine (bir ölçek) 100 mg sefiksim içeren 50 ml'lik şişelerde ve her tablette 400 mg sefiksim içeren 5 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır. Perakende Satış Fiyatı: **Suprax®** 400 Tablet: 8,548,100,-TL, **Suprax®** Süspansiyon: 5,995,100,-TL, (21.04.2000 tarihi itibarıyla) Ruhsat no'su ve tarihi: Suprax 400 Tablet: 153/87 23.11.1990 Suprax Süspansiyon: 153/88 23.11.1990



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

İİEczacıbaşı

(ya da bakım veren kişinin) motivasyonu ile yakından ilişkilidir (5, 16). Annelerle yapılan görüşmeler sonucunda çocuklarının tedaviye uyumunun üç faktör tarafından etkilendiği saptanmıştır: annenin hastalığın ağırlığını algılama düzeyi, annenin sağlığı ve annenin stres düzeyi (5). Uzun süreli antistreptokokkal profilaksi alması gereken adölesanlarda, anne-babadan bağımsızlık düzeyi, kendine güven, uygunluk düzeyi ve sosyoekonomik faktörler tedaviye uyumu etkilemektedir (5). Yaşlı hastalarda medikasyon hatalarıyla sık karşılaşılır (17). Hastaneye yatırılan 315 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada olguların %11.5'inde hospitalizasyon nedeninin tedavi uyumsuzluğu olduğu saptanmıştır (18). Bu çalışmada düşük uyum oranları ile ilişkili olduğu gözlenen faktörler şunlardır: kadın hastalar, mental kapasitenin azalmış olması, reçete edilen ilaç sayısı, sürekli doktor kontrolünün olmaması, ilaç fiyatı (18).

Tedavi Rejimleri

Hem tedavi süresi hem de doz aralığı uyumu etkileyen önemli faktörlerdir (5). Bu problem özellikle hastaneden taburcu edilirken kompleks tedavi rejimleri önerilen hastalar için daha büyük önem taşımaktadır. Doz sıklığı arttıkça tedaviye uyum azalmaktadır (12, 13). Girenberg tarafından derlenen 100 çalışmada günde bir kez ve iki kez alınması gereken antibiyotiklere uyumsuzluk oranları sırasıyla %27 ve %30, günde üç kez ve dört kez alınması gereken antibiyotikler için ise uyumsuzluk oranları sırasıyla %48 ve %58 olarak bulunmuştur (19). Üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde günde iki kez 200 mg trimetoprim ile günde dört kez 250 mg sefalekssin kullanımını karşılaştıran bir çalışmada tedaviye uyum oranları sırasıyla %93 ve %67 olarak bildirilmiştir (20). Günde tek doz ve günde iki doz uygulanan tedavi rejimlerini karşılaştıran çalışmalarda iki rejim arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (3).

Tedavi süresiyle uyum arasındaki ilişki de çok sayıda çalışmayla değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların ortak sonucu kısa süreli tedavi rejimlerinde uyum oranının daha yüksek olduğudur (12, 13). Streptokokkal farenjit ve otitis media için konvansiyonel 7-10 günlük oral penisilin tedavisine uyumu değerlendiren iki çalışmada tedavinin ilk 3-5 gününde %50 civarında olan uyumsuzluk oranının 6-7. gün sonrasında sırasıyla %71 ve %81'e çıktığı gözlenmiştir (21, 22).

Doz aralığı ve tedavi süresiyle ilgili tüm çalışmalar daha basit tedavi rejimlerine uyum oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu nedenle antibiyotik kullanımının temel ilkelerine bağlı kalarak etkinliğin kanıtlanmış olduğu her durumda daha basit

tedavi şemaları (günde bir veya iki doz, kısa süreli) tercih edilmelidir.

Antibiyotik tedavisine uyumsuzluk, tedavi başarısızlığı ile yakından ilişkilidir. Bu nedenle sıklıkla ek konsültasyonlara, ek tedavilere ve ek diagnostik girişimlere ihtiyaç duyulur. Sonuç olarak antibiyotik tedavisine uyumsuzluk beraberinde ciddi bir ekonomik yük getirir (3). Tedavi uyumsuzluğunun diğer bir sonucu düşük plazma ve doku antibiyotik konsantrasyonlarıdır. Bu konsantrasyonlarda bakterilerin eradikasyonunu sağlamak çoğu zaman mümkün olmaz ve direnç gelişimi için uygun bir ortam sağlanmış olur (23).

KAYNAKLAR

1. Wilkowske CJ, Herman PE. General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:789-98.
2. Çetinkaya Y. Antibiyotik kullanımının temel ilkeleri. *İnfeksiyon Hastalıkları Serisi* 2000;3(1):5-10.
3. Ma MY, Rho JP. Considerations in antimicrobial prescribing. *Med Clin North Am* 1995;79(3):537-49.
4. Pechere JC. Parameters for short course therapy. *J Int Med Res* 2000;28 (Suppl 1):2A-12A.
5. Grob PR. *Scand J Infect Dis* 1992;Suppl. 83:7-14.
6. Finney JW, Friman PC, Rapoff MA, Christophersen ER. Improving compliance with antibiotic regimens for otitis media: influence on subsequent middle ear effusion. *Pediatrics* 1981;68:619-22.
7. Garrity T. Medical compliance and the clinician-patient relationship. A review. *Soc Sci Med* 1981;15E:215-22.
8. Stewart MA. What is a successful doctor-patient interview. *Soc Sci Med* 1984;19:167-75.
9. Ettliger PRA, Freeman GK. General practice compliance study: is it worth being a personal doctor? *Br Med J* 1981;282:1192-94.
10. Cockburn J, Reid AL, Sanson-Fischer RW. The process and content of general practice consultations that involve prescription of antimicrobial agents. *Med J Aust* 1987;147:321-24.
11. Cockburn J, Reid AL, Sanson-Fischer RW. The process and content of general practice consultations that involve prescription of antimicrobial agents. *Med J Aust* 1987;147:324-28.

12. Sanson-Fischer R, Bowman J, Armstrong S. Factors affecting nonadherence with antibiotics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1992;15(4 Suppl):103S-109S.
13. Sclar DA, Tartaglione DA, Fine MJ. Overview of issues related to medical compliance with implications for outpatient management of infectious diseases. *Infect Agents Dis* 1994;3(5):266-73.
14. Ley P. Giving information to patients. In: Eiser JR, ed. *Social Psychology and Behavioral Medicine*. New York, John Wiley 1983:120-25.
15. Cockburn J, Gibberd RW, Reid AL. Determinants of noncompliance with short-term antibiotic regimens. *Br J Med* 1987;295:814-18.
16. Finney JW, Hook RJ, Friman PC, Christopherson ER. The overestimation of adherence to pediatric medical regimens. *Child Health Care* 1993;22(4):297-304.
17. Hurd PD, Butkovich SL. Compliance problems and the older patient: assessing functional limitations. *Drug Intell Clin Pharm* 1986;20:228-30.
18. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication non-compliance and adverse drug reactions in hospitalizations in elderly. *Arch Intern Med* 1990;150:841-45.
19. Greenberg RN. Overview of patient compliance with medication dosing: a literature review. *Clin Ther* 1963;6:592-99.
20. Cheung R, Sullens CM, Seal D, et al. The parado. Of using a 7 day antibacterial course to treat urinary tract infections in the community. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:391-95.
21. Bergman AB, Werner RJ. Failure of children to receive penicillin by mouth. *N Engl J Med* 1963;268:1334-38.
22. Mohler DN, Wallin DG, Dreyfus EG. Studies in the home treatment of streptococcal disease I. Failure of patients to take penicillin by mouth as prescribed. *N Engl J Med* 1955;252:116-18.
23. Finney JW, Friman PC, Rapoff MA, et al. Improving compliance with antibiotic regimens for otitis media. Randomized trial in a pediatric clinic. *Am J Dis Child* 1985;139:89-95.

Duktal karsinoma in situ: radyolojik yaklaşım

Dr. Meltem Gülsün¹, Dr. Macit Anyürek²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanı¹, Profesörü²

Meme kanserlerinin %90'ı duktus epitelinden, %10'u ise lobül epitelinden köken alır. Duktal karsinoma in situda (DKİS) malign hücreler sadece laktiferöz duktal sistem içinde yer alırlar; yani bazal membranı infiltre etmezler. Duktal sistem boyunca devamlılık göstererek ya da sıklıkla devamlılık göstermeden yayılırlar. Bu nedenle DKİS genellikle multisentriktriktir. En sık 40-60 yaşları arasında görülür (1). Mamografik taramanın yaygınlaşmasının bir sonucu olarak DKİS saptanma oranı belirgin olarak artmıştır (2). Bunun esas nedeni, mamografi ile saptanan DKİS olgularının çoğunda mikrokalsifikasyon bulunmasıdır. DKİS'nin tüm meme karsinomlarına oranı, sadece klinik bulgusu olan hastalarda %3-5 iken günümüzde bu oran tarama grubunda %20-30'lara ulaşmıştır (3). Ayrıca klinik semptomu olan hastalarda, semptomu bulunmaksızın mamografik tarama ile saptanan DKİS olgularına oranla tutulumun daha yaygın olduğu bildirilmiştir (4).

DKİS'de histolojik olarak beş tip tanımlanmıştır (Tablo 1). Fakat genel olarak komedo ve non-komedo DKİS (diğer dört tipi kapsayan) şeklinde gruplandırılırlar.

Tablo 1: Duktal karsinoma in situnun histolojik sınıflaması ve insidansları

Komedokarsinom	% 30-50
Solid karsinom	% 9-22
Kribriform karsinom	% 20-28
Mikropapiller karsinom	% 8-14
Papiller karsinom	% 4-7

Komedokarsinomda nekroza giden santral hücreler kalsifiye olur. Duktuslar kesildiklerinde, deri komedomları gibi hafif bir bası ile dışarı fıskıran peynirimsi nekrotik tümör dokusu ile karşılaşılır. Bu benzerlikten dolayı DKİS'nin bu tipine komedokarsinom adı verilmiştir. Komedokarsinom, diğer tiplere göre daha anaplastik görünümündedir (1).

Nonkomedokarsinomların solid subtipi ve kribriform karsinom çoğunlukla tek kadranda yerleşimli ve iyi derecede diferensiyedirler. Mikropapiller karsinomlar genellikle birden çok kadranda yayılırlar ve yüksek oranda multisentrik büyüme gösterirler. Papiller karsinoma in situ, tipik duktusla sınırlı DKİS ve intrakistik papiller DKİS olarak ikiye ayrılır (1).

Tüm intraduktal kanserlerin zamanla invazif duruma almalarının kaçınılmaz olup olmadığı henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bazı yayınlarda DKİS'lerin yaklaşık %70'inin invazif hal aldığı ileri sürülmektedir (5). Geri kalanların zamanla invazif olup olmayacağı tartışmalıdır.

Çoğunlukla geleneksel histopatolojik sınıflandırma kabul edilse de bahsedilen subtipilerin beklenen ve gerçek klinik davranış ve prognozları arasında uyumsuzluklar bulunmaktadır. Bu nedenle yeni sınıflamalar ileri sürülmüştür. Bunların hiçbirisi mükemmel değildir, ancak Van Nuys sınıflandırması sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Bu sınıflamada belirleyici kriter olarak nükleer derecelendirme ve nekroz esas alınmaktadır (6). Taramalarda DKİS lezyonlarının sadece %10'u klinik olarak belirgindir. Klinik bulgular genellikle palpabl anomallik, nadiren de patolojik akıntı veya meme başının Paget hastalığı şeklinde görülür. DKİS çok nadiren tek taraflı ve menstrüel siklusla ilişkisi olmayan lokalize ağrı ile kendini gösterebilir.

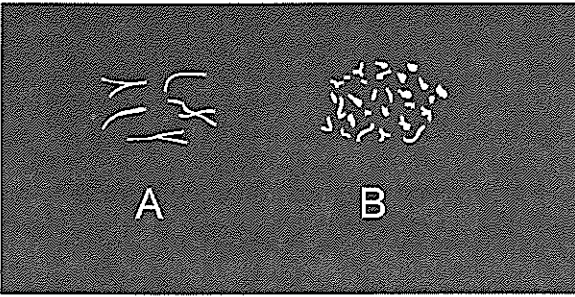
DKİS'nin radyolojik tanısında en sık mamografi kullanılır. Bunun yanında ultrason ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) de tanıda yeri bulunmaktadır.

Mamografi:

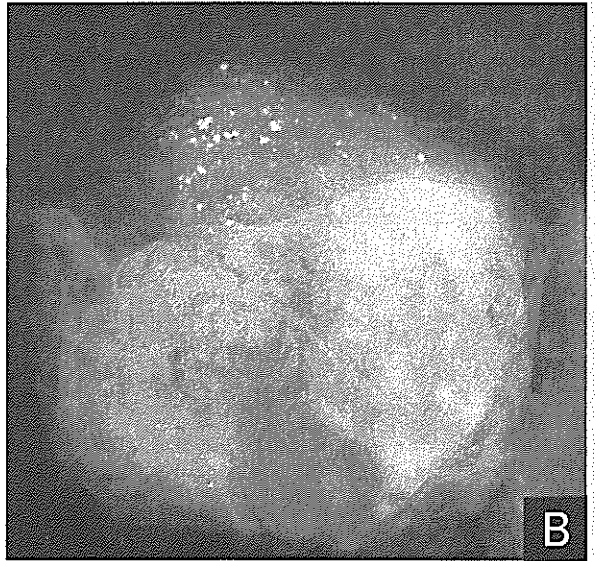
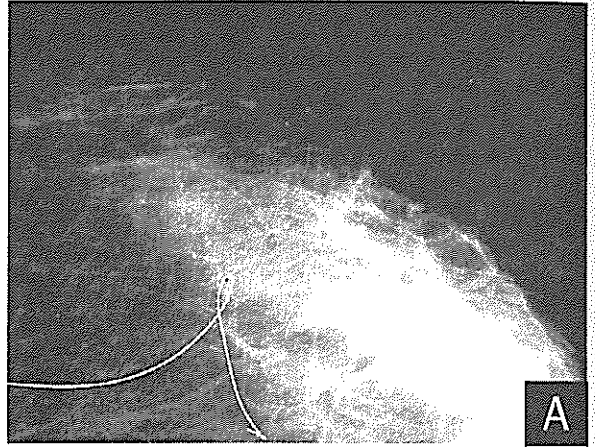
Mamografi ile saptanan DKİS lezyonlarının yaklaşık %80'inde mikrokalsifikasyonlar tek bulgudur (7). Duktuslar içinde biriken tipik çizgisel, dallanan, pleomorfik kalsifikasyonlar DKİS'nin mamografik olarak saptanabilmesini sağlarlar (Çizim 1 ve Resim 1). Mikrokalsifikasyonlar nadiren yumuşak doku dansitesi ile sarılıdır. Çevresel yumuşak doku dansitesi invazif komponenti temsil edebileceği gibi,

invazyon olmayan bazı DKİS olgularında reaktif periduktal fibrozis olarak açıklanabilir.

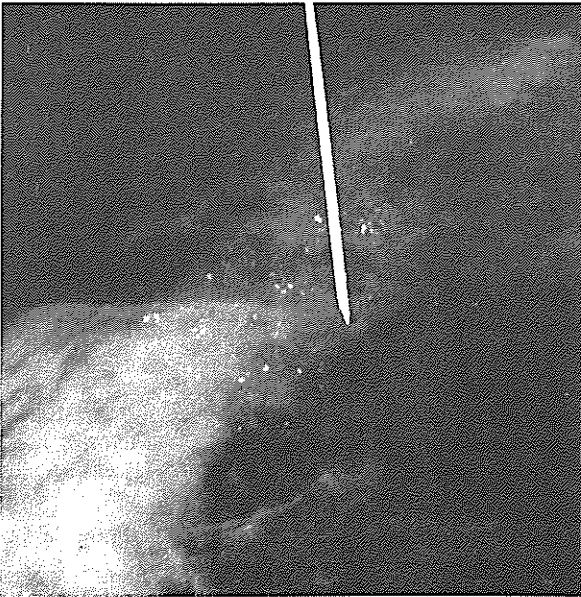
DKİS'de bulunan mikrokalsifikasyonlar bazı lezyonlarda göreceli karakteristik patern gösterirken, diğer olgularda benign kalsifikasyonlardan ayırtedilemezler (Resim 2a ve 2b). DKİS'yi temsil edebilecek tüm kalsifikasyonların cerrahi olarak çıkarılması ya da biyopsi ile değerlendirilmesi, DKİS'nin saptanmasındaki sensitiviteyi arttıracak, fakat kabul edilemeyecek düzeyde yüksek biyopsi oranına sebep olacaktır (saptanan her DKİS için 10'dan fazla benign bulgunun eksize edilmesi gibi). Mamografik kalsifikasyonların detaylı analizi ve



Çizim 1: DKİS'de mamografik olarak izlenen mikrokalsifikasyonların görünümü. A. Çizgisel ve dallanma gösteren, B. Pleomorfik mikrokalsifikasyonlar.



Resim 2A ve B: Sağ meme üst dış kadranda yer alan pleomorfik mikrokalsifikasyonlar (A). Tel ile işaretleme işlemi sonrasında elde edilen spesimen grafisi (B). Histolojik tanı: fibrokistik değişiklikler ve atipik duktal hiperplazi.



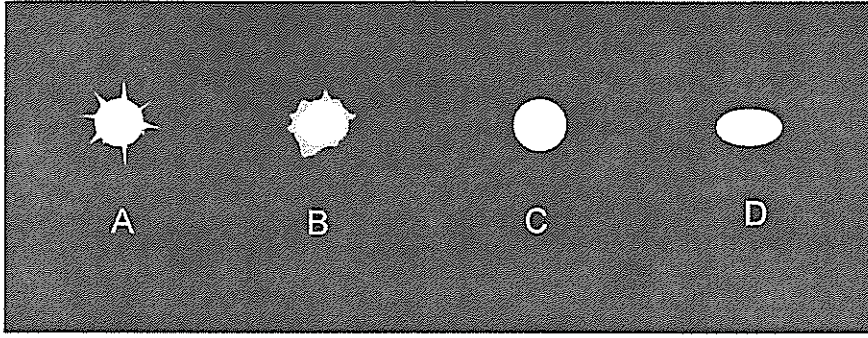
Resim 1: Sol meme üst dış kadranda yer alan pleomorfik mikrokalsifikasyonlar. Tel ile işaretleme işlemi sırasında elde edilen grafi. Histolojik tanı: Komedo tip DKİS.

yardımcı yöntemlerin sınırlamaları göz önünde bulundurularak uygun sensitivite ve spesifisite elde edilebilir.

Mikrokalsifikasyonlar, mamografilerde en az iki projeksiyonda izlenmelidir. Gerekirse 90 derece mediolateral projeksiyonda (özellikle benign kalsifikasyonlardan kalsiyum sütünün seviyelenmesini göstermek amacıyla) grafler alınmalıdır. Magnifikasyon grafisi, kalsifikasyonların morfolojisinin ve miktarının incelenmesi açısından çok önemlidir.

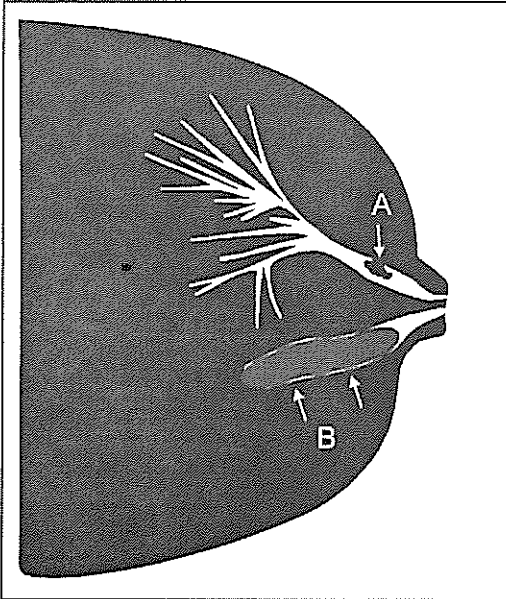
DKİS, mamografide mikrokalsifikasyonlar dışında spiküler kitle (%10), irregüler kenarlı kitle (%5), iyi sınırlı nodüler kitle (<%5), çok nadiren sadece kalınlaşmış bir kanal ya da galaktografide dolmuş

defekli veya ampüte kanal şeklinde izlenebilir (7,8) (Çizim 2 ve 3). Mamografik olarak belli bir subtip karar vermek, sadece bazı olgularda mümkün olmaktadır. Ayrıca bir subtip nadiren tek başına bulunur. Ek olarak, bazal membran mamografik olarak görülemediği ve bazı saf DKİS olgularında bir kitle (DKİS'nin kendisini ya da bunun komşuluğundaki reaktif komponenti temsil eder) bulunabileceği için, görüntülemeye dayanarak DKİS invazif karsinomdan ayırt edilemez (Resim 3). Bu nedenle kalsifikasyonların mamografik görünüşleri esas alınarak ya da bir kitlenin veya dansitenin varlığına dayanılarak invazyon tahmin edilmeye çalışılmamalıdır.

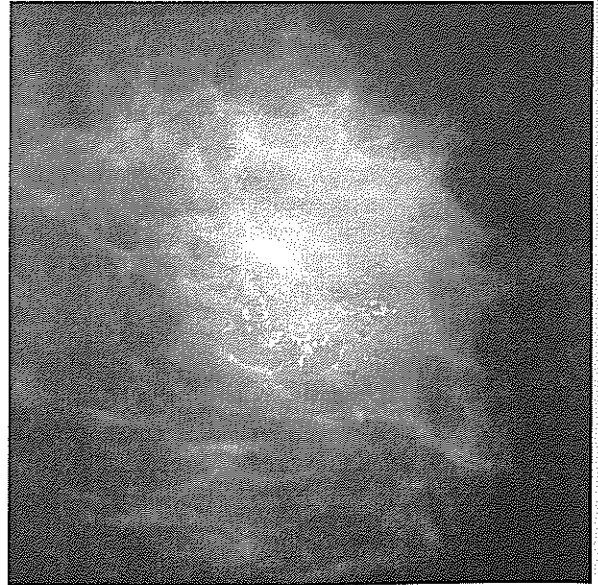


Çizim 2: DKİS'de mamografik olarak görülebilen spiküler (A), düzensiz konturlu (B), düzgün konturlu yuvarlak (C) veya oval (D) nodüler lezyonlar.

Mamografi, DKİS'nin saptanmasının yanında mikrokalsifikasyonlar sayesinde yaygınlığı hakkında da bilgi sağlamaktadır. DKİS'nin tam olarak çıkarılması tedavi açısından önemlidir. Ancak DKİS'nin kalsifiye olmayan kısımları genellikle mamografik olarak görülmezler. Bu da intraduktal karsinomların büyüklüğünün mamografik olarak sıklıkla olduğundan



Çizim 3: DKİS'nin galaktografideki dolmuş defekli (A) ya da ampüte, genişlemiş kanal görünümünün (B) şematik çizimi.



Resim 3: Mediolateral oblik grafide sağ memede grup oluşturan pleomorfik mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir. Biyopsi sonrası histolojik tanı: invazif duktal karsinom.

daha az tahmin edildiği anlamına gelir. Büyüklüğün en iyi şekilde tahmin edilebilmesi için, optimal tekniklerle (magnifikasyon), preoperatif mamografi ve spesimen radyografisinin rutin olarak kullanılması ve bütün mikrokalsifik odakların spesimen üzerinde patoloğ için işaretlenmesi gerekmektedir. Meme koruyucu cerrahi uygulandıktan sonra cerrahi bölgenin mamografisinin çekilmesi ise rezidüyu saptamada önemlidir.

Ultrasonografi:

DKİS çoğu olguda mikrokalsifikasyon şeklinde görüldüğünden ve mikrokalsifikasyonlar da genellikle sonografik olarak normal meme dokusundan ayırdedilemediğinden, ultrasonografinin DKİS'nin saptanmasında ve ayırıcı tanısında önemli bir yeri bulunmamaktadır. Yoğun meme dokusu içinde yer alan, bu nedenle mamografide görülemeyen kitle şeklindeki DKİS'ler ise ultrasonografi ile yoğun doku içinde saptanabilirler (9).

MRG:

MRG'nin DKİS'nin tanısındaki potansiyel yeri hala araştırma sürecindedir. Değişik araştırmalarda sensitivite %50-90 arasında değişmektedir (10,11). MRG, diğer yöntemlerle görülemeyen DKİS'leri saptayabilir. MRG'nin preoperatif lokal evrelemede DKİS'nin yaygınlığını ve multisantrikliğini araştırmak üzere kullanılması tartışmalıdır. Kontrastlı MRG ile şu andaki deneyimler sınırlıdır. MRG'nin mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde yeri bulunmamaktadır.

Perkütan Biyopsi:

Konvansiyonel perkütan biyopsinin doğruluğu DKİS'de invazif karsinoma oranla daha düşüktür (12). Bunun nedeni, DKİS'nin devamlılık göstermeden büyüebilmesi ve DKİS'yi gösteren mikrokalsifikasyonların malign hücrelerden uzakta olabilmesidir. Böylece örnekleme hatası oluşabilir. Daha fazla doku örneklemesine olanak sağlayan biyopsi yöntemlerinin (vakum biyopsisi ve 'advanced breast biopsy instrumentation'=ABBI gibi) bu problemi azalttıkları görülmektedir (13).

Kitle şeklinde izlenen DKİS, konvansiyonel perkütan biyopsi veya vakum biyopsisi ile stereotaksi ya da sonografi kılavuzluğunda değerlendirilebilir. Biyopsi sonucu mamografik görünüm ile uyumlu değilse, mamografide izlenen lezyonun biyopsi ile çıkarılamamış olması ihtimali düşünülüp, biyopsi tekrarlanmalıdır.

Tel ile İşaretleme:

Mamografik kalsifikasyonlar DKİS'nin en sık bulgusu ve preoperatif tel ile işaretlemenin en yaygın endikasyonudur. Cerrahin amacı tüm anormal alanı eksize etmek ya da anormal alandan sadece örnek almak olabilir (14). Mamografide izlenen lezyonların

eksizyonuna kılavuzluk etmek üzere değişik tel ile işaretleme teknikleri kullanılmaktadır. Bazen yaygın kalsifikasyon alanları bulunur. Bu durumda geniş lezyonların çıkarılmasında birden fazla iğne kullanılabilir.

Tedavi:

DKİS için standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Günümüzde bazı DKİS olguları aksiller diseksiyon yapılmaksızın basit mastektomi ile tedavi edilmektedir. Aksiller lenf bezi örnekleme sadece bulgular yaygınsa önerilmektedir. Mastektominin tedavideki başarısı %100'e yakındır.

Birçok araştırma DKİS'nin meme koruyucu cerrahi yaklaşımla başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini belirtmektedir. İlave radyoterapinin gerekli olup olmadığı tartışmalıdır.

İlk tanı ve tedavi anındaki yaygınlıkla lokal rekürren hastalık gelişme olasılığı arasında bir ilişki bulunmaktadır. Lagios ve arkadaşları 25mm'den küçük ve büyük çaplı DKİS'si olan hastaları karşılaştırmışlar, multisantrik olma oranında %14'ten %46'ya; gizli invazyonda %0'dan %46'ya ve aksiller lenf bezi tutulumunda %0'dan %4'e artış bulmuşlardır (15).

Tedavi Sonrası Görüntüleme:

Meme koruyucu cerrahi sonrası radyoterapiye başlanmadan ilk olarak kalsifikasyonlarla ortaya çıkan lezyonlar için lumpektomi bölgesinin magnifikasyon görüntüsü alınmalıdır. Radyoterapi öncesi çekilen mamografi sayesinde operasyon bölgesinde postoperatif rezidüel kalsifikasyonlar ile cerrahi veya radyoterapi tarafından oluşturulan kalsifikasyonların ayırımı yapılabilir. Rezidüel kalsifikasyonların görülmesi, patoloğun spesimenin kenarlarını tekrardan daha dikkatli incelemesini ve radyoterapiye başlanmadan yeniden eksizyonu gerekli kılabilir (14).

Hasta, lumpektomi sonrası alınan magnifikasyon grafisini takiben ilk iki veya üç sene 6 aylık aralarla, daha sonra en az yılda bir mamografilerle takip edilir. Meme koruyucu tedavi sonuçlarını bildiren geniş serilerde rekürrensin ortalama süresi yaklaşık 3-4 yıl bulunmuştur (15,16). Rekürren DKİS'lerin yaklaşık üçte biri sadece mamografik olarak saptanabilir (17). Üçte ikisinde ise sadece klinik veya klinik ve mamografik bulgularla tanı konur. DKİS genellikle orijinal cerrahi bölgesinde veya bunun yakınında tekrarlar. Orijinal lezyon kalsifikasyon göstermese de, lumpektomi bölgesindeki yeni kalsiyum birikintileri erken rekürrensin en yaygın mamografik bulgusudur (17). Sonuç olarak mamografi DKİS'nin tanısında olduğu gibi tedavi sonrası takibinde de en önemli görüntüleme yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Robbins SL, Kumar V. Tumors of the breast. In: Basic Pathology. 4th ed. W.B. Saunders Philadelphia 1982; pp:662-9.
2. Feig SA. Ductal carcinoma in situ: implications for screening mammography. Radiol Clin North Am 2000; 38:653-8.
3. Stomper PC, Conolly JL. Ductal carcinoma in situ of the breast: correlation between mammographic calcification and tumor subtype. AJR 1992; 159:483-5.
4. Evans AJ, Pinder S, Ellis IO, et al. Screening-detected and symptomatic ductal carcinoma in situ: mammographic features with pathologic correlation. Radiology 1994; 191:237-40.
5. Editorial. Intraductal carcinoma of the breast. Lancet 1984; 2:24-7.
6. Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast: a proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erb B 2 protein expression. Mod Pathol 1994; 7:257-62.
7. Ringberg A, Andersson J, Aspergren K, Linell F. Breast carcinoma in situ in 167 women: incidence, mode of presentation, therapy and follow-up. Eur J Surg Oncol 1991; 17:466-76.
8. Evans AJ, Wilson AR, Burrell HC et al. Mammographic features of ductal carcinoma in situ (DCIS) present on previous mammography. Clin Radiol 1999; 54:644-6.
9. Skaane P. The additional value of US to mammography in the diagnosis of breast cancer. A prospective study. Acta Radiol 1999; 40:486-90.
10. Gilles R, Zafrani B, Guinebretiere JM, et al. Ductal carcinoma in situ. MR imaging: histopathologic correlation. Radiology 1995; 196:415-9.
11. Orel SG, Medonca MH, Reynolds C et al. MR imaging of ductal carcinoma in situ. Radiology 1997; 202:413-20.
12. Liberman L, Dershaw DD, Glassman JR, et al. Analysis of cancers not diagnosed at stereotactic core breast biopsy. Radiology 1997; 203:151-7.
13. Jackman RJ, Marzoni FA, Nowels KW. Percutaneous removal of benign mammographic lesions: comparison of automated large-core and directional vacuum assisted biopsy techniques. AJR 1998; 171:1325-30.
14. Stomper PC, Margolin FR. Ductal carcinoma in situ: the mammographer's perspective. AJR 1994; 162:585-91.
15. Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR. Mammographically detected duct carcinoma in situ: frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. Cancer 1989; 63:618-24.
16. Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, et al. Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer 1992; 70:2468-74.
17. Stomper PC, Recht A, Berenberg AL, et al. Mammographic detection of recurrent cancer in the irradiated breast. AJR 1987; 148: 39-43.

DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı

Dr. İncilay Sinici¹, Dr. H. Asuman Özkara²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı¹, Doçenti²

Son yıllarda klinik laboratuvar yöntemlerinde iki önemli gelişme olmuştur. Bunlardan biri maliyeti daha düşük ve sağlık sisteminin yükünü azaltacak yeni teknolojilerin organize edilmesi, yenilenmesi ve uygulanması; diğeri akılcı yöntemlerin bulunup bunların genetik testlerden elde edilecek bilgilere uygulanmasıdır. Bu iki gelişme sayesinde moleküler biyoloji ve mühendislik bilimleri biraraya gelmiş ve genetik analiz için mikroçipe dayalı sistemlerin kurulabilmesi mümkün olmuştur. Sonunda, genetik analiz tekniklerinde en heyecan verici gelişmelerden biri olan, DNA mikroçipleri ortaya çıkmıştır. Yakın bir gelecekte mikroçip teknolojisi moleküler araştırmalar ve klinikte tanıda standart bir araç olarak kullanılacaktır (1,2).

DNA mikroçipleri, aynı anda binlerce DNA molekülünün ölçümünün yapılabilirdiği, DNA molekülünün spontan olarak kendisini tamamlayan diziyi bulması ve buna özgül, tersinir bir şekilde bağlanması esasına dayanan mikrosistemlerdir. Deteksiyon sistemlerinde ileri teknolojinin tüm inceliklerinden yararlanılmıştır (2). Bu nedenle DNA mikroçipleri, geniş çaplı analizler, genlerin miktarının belirlenmesi ve gen ekspresyonu için radikal ve farklı bir yaklaşım sağlamıştır; genlerin fonksiyonlarının anlaşılmasına, hastalıkların patofizyolojisine ve sınıflandırılmasına, farmakoloji alanında ilaç geliştirilmesine yeni bir anlayış getireceği beklenmektedir. Değişik dokuların gen ekspresyon durumlarını çıkarmada, bunların normal ve hastalıklı dokularda karşılaştırılmasında, ilaç etkilerini ve mekanizmalarını incelemeye, genetik polimorfizm ve mutasyonlar ile ilgili bilgi toplamada, bir hastalığın farklı alttiplerinde gen durumunu belirlemede, tümör oluşumunda ve diğer hastalıklarda yer alan genetik değişiklikleri incelemeye, hastalığın seyri ile ilgili kesin ve doğru bilginin alınmasında, tedavinin optimize edilmesinde ve daha sayamayacağımız

kadar çok konuda bize kesin, doğru, hızlı ve kapsamlı bilgi sağlayacağı öngörülmektedir (3,4)

Mikroçiplerin kullanımı ilk olarak ekspresyon analizinde olmuştur. Bunu daha sonra DNA varyasyonları izlemiştir. Bu iki uygulamanın ortak tarafları olmasına rağmen, küçük farklılıklar iki farklı çipin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Varyasyon analizinde hedef DNA ile prob arasında oluşan reaksiyonun yanlış çiftleşmiş baz çiftini ayarabilecek özellikte olması önemlidir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar küçük prob kullanıp duyarlılığı fazla bir ayırım yapmak gerekir. Ekspresyon düzeyinin ölçülmesinde ise dizi ayırımı çok önemli değildir, kantitatif ölçüm önemlidir.

DNA mikroçip tipleri:

Sıklıkla kullanılan iki DNA çipi vardır: Oligonükleotid çipler ve cDNA çipleri. Bunlar nükleik asit dizilerinin büyüklüğü açısından farklılık gösterirler. Oligonükleotid çipler, 25 nükleotide kadar küçük nükleik asit bileşiklerini içerirler. cDNA mikroçipleri, genellikle 100 nükleotitten daha büyük nükleik asit bileşiklerini içerirler.(2,5).

Çip tipi ne olursa olsun kullanımda dört basamak esastır: 1. mikroçiplerin üretimi, 2. hibridizasyon, 3. çiplerin okunması, 4. verilerin analizi.

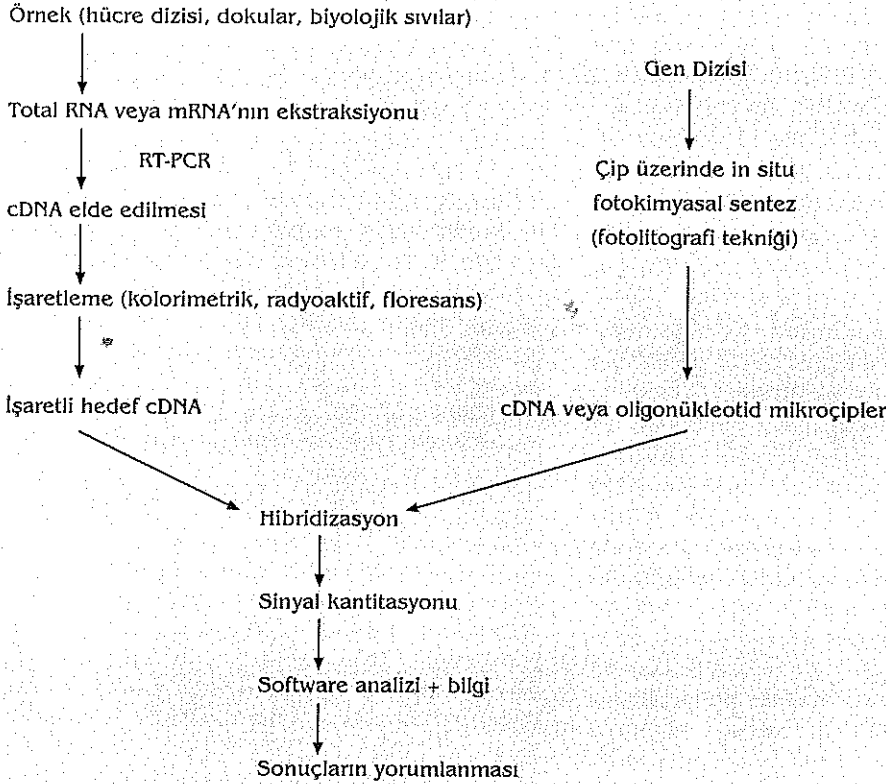
cDNA ve oligonükleotid çiplerin yapımı ve uygulanması:

Bu çipler cam yüzeylere, naylon membranlara, mikroskop 'slide'larına robotik bir hassasiyetle dizilmiş binlerce sentetik oligonükleotitten veya cDNA parçalarından oluşurlar. Oligonükleotid çiplerde kısa prob kullanılarak yanlış eşleşmiş tek bir baz çiftinin bile ayırımının sağlanacağı hassasiyet elde edilir ve bu çipler dizi analizi, ekspresyon analizlerinde kullanılır. Uzun problemlerin kullanıldığı cDNA çipleri daha çok ekspresyon çalışmaları için uygundur.

Hibridizasyon işlemi 'Southern blot'a benzer. Bu teknolojideki iki gelişme mikroçip teknolojisini geliştirmiştir. Bunlardan biri, cam gibi deliksiz katı yüzeylerin ve floresan bazı deteksiyon sistemlerinin kullanılmasıdır. Binlerce gen bir mikroskop 'slide' üzerine robotik olarak yerleştirilebilir ve cDNA çipleri için işaretli problemlerle hibridize edilebilir. Diğer ise, oligonükleotidlerin yüksek yoğunluklu sentezidir. Bunlar arasında fotolitografik maskeleyme teknikleri 20 mikrometrekarelik alana binlerce oligonükleotidin yerleştirilmesine adapte edilmiştir. Oligonükleotid çipler, küçük cam veya silikon yüzeylerde binlerce oligonükleotid içerirler. DNA'nın bir bölgesi için tek bir pozisyonu sorgulayacak 4 prob tasarlanmıştır. Bunlardan biri referans dizinin kısa bir bölgesine tamamlayıcı olarak tasarlanmıştır. Diğer üçü, birinciye benzer ancak şüpheli bölgede birinciden farklılık gösterir. Bu bölgeye diğer 3 bazdan biri yerleşmiştir. En güçlü sinyal, referans diziyi tamamlayan diziden alınacaktır. Dört probun 1 milyon çifti, dizinin 1 milyon bazını sorgulamak için paralel olarak kullanılabilir. 'Affymetrix' firması tarafından üretilen oligonükleotid çiplerde 1.28 cm² lik bir alanda

60.000 yer bulunur. Bunların her 50x50 mikron kare elementi 1-10 milyon nükleotid içerir. Bu çipler için oligonükleotidin fotolitografi veya katı faz DNA sentezi teknikleri kullanılarak in situ sentezi yapılabilmektedir. Fotolitografi tekniği, çiplerde çok fazla bilgi içeriğinin yapılmasına izin verir: 1.28cm²'lik çip alanına bir milyondan fazla prob dizilebilir. cDNA çiplerinde insitu sentez yerine dışarıda sentezlenmiş nükleik asitler (PCR ürünleri, klonlanmış DNA vs.) yüzeye robotik hassasiyetle yerleştirilir. Prob'ların in situ sentez veya yerleştirilmesi 20 µm²lik alana 'inkjet printer' ile 'print' edilerek yapılabilmektedir. Çiplerin üretiminde problemlerin seçimi önemlidir. Problemler, 'GenBank'(6), 'dbEST'(7), 'UniGene'(8), veya diğer veri tabanlarından (9) doğrudan seçilebilir. cDNA'nın tümü, protein yapısına yansıdığı bilinen baz dizilimine sahip cDNA'lar (expressed sequence tag, EST) veya ilgilenilen herhangi bir kütüphaneden rastgele seçilmiş cDNA'lar kullanılabilir. İnsan 'UniGene' veri tabanı klonların seçimi ve ekspresyon profillerini değerlendirmede ihtiyaç duyulan tüm bilgileri içerir ve çok iyi bir modeldir. Burası belirli bir genin

Şekil 1: Örneklerin hazırlanması, oligonükleotid çiplerin üretimi



fonksiyonunu, genomik yerleşimini, geni içeren klonları, diğer ilişkili veri tabanı ve bibliyografi kaynakları ile bağlantıyı içerir. Mikroçiplerin üretimi ve cDNA çiplerin üretkenliği robotiğin doğru çalışması, robotiğin parçaları olan 'printing pen'lerin kalitesi, 'printing' solüsyonlarının viskozitesi, nem, kir, slide kalitesi gibi birçok faktöre dayanır (2, 10, 11).

Araştırılacak örnekler oligonükleotid çiplerde fluoresan veya biyotin ile, cDNA çiplerinde fluoresan veya radyoaktif madde ile işaretlenir. Şekil 1'de ana hatları ile örneklerin hazırlanması ve sisteme girdikten sonra gerçekleşen olaylar, oligonükleotidlerin üretimi ve uygulaması gösterilmektedir. İşaretlenmiş nükleik asit örnekleri sisteme enjekte edilir. Çipteki tamamlayıcı oligonükleotidler ile hibridizasyon gerçekleşir. Her bir spesifik oligonükleotid veya cDNA çipi için oligonükleotidlerin veya cDNA'ların tasarınının ve hibridizasyon yöntemlerinin optimize edilmesi gereklidir. Hibridizasyon gerçekleşikten sonra yıkama ve boyama işlemleri yapılarak çip, tarayıcı tarafından okunabilir hale gelir. Epifloresans konfokal mikroskopisine dayanan bir tarayıcı ile fluorometrik okuma gerçekleşir (2, 10).

Oligonükleotid ve cDNA çiplerinden elde edilen oldukça büyük veriyi kontrol edebilmek için "Affymetrix"(5), "Biodiscovery"(12), "Scan Analyze"(13), diğer firmalar ve akademik gruplar tarafından çok özel karmaşık yapıları yazılımlar tasarlanmıştır. Bu yazılımlar ile davranış, fonksiyon, kromozomal yerleşim, metabolik yol, fenotip gibi farklı deneysel parametreler sorulabilir, çeşitlendirilebilir, kümelendirilebilir, görüntülenebilir. Aynı zamanda sonuçlar diğer bilgi veri tabanları ile de bağlantıya sokulabilir.

Mikroçiplerin uygulama alanları:

Oligonükleotid çipler, gen ekspresyonunun kantitatif analizi, polimorfik bölgenin belirlenmesi, cytP450, p53 mutasyonları veya HIV tanısı gibi analizler, insan genotiplendirmesi, belli genlerin mutasyon analizi için kullanılabilir. Bu işlemler için farklı oligonükleotid çipler üretilmiştir (10, 14).

İnsan genom projesi ile yaklaşık 19000 gen ve oldukça fazla sayıda da protein yapısına yansdığı bilinen baz dizileri (expressed sequence tag, ESR) tanımlanmıştır. Bu genlerin çoğu kısmen belirlenmiş ve büyük çoğunluğunun fonksiyonu da hala bilinmemektedir. cDNA mikroçip teknolojisi ile insan genomundaki tüm genlerin ekspresyonu tek bir gecelik hibridizasyon işlemi ile ölçülebilir hale gelmiştir (15). İnsan kanserlerinde birçok gen tanıma ve hastalığın seyrinin belirlenmesinde kullanılabilir. Bu teknoloji sayesinde lenfoma, lösemi, melanoma gibi malignensiler ile akciğer kanseri, kolon kanseri, ve over kanserlerinde moleküler düzeye dayalı alt

sınıflama oluşmaya başlamıştır (16, 17). Mikroçip analizi klinik davranışı önceden haber vermede kullanışlı olacak genleri de tanımlayabilmektedir. Bu tür bir çalışma ALL ve AML tanısında kullanılabilir belirlenmiş genlerin saptanması için yakın bir zamanda yapılmıştır (18, 19).

Mikroçiplerin uygulama alanları 3 gruba ayrılabilir:

1- Gen ekspresyon analizi: Dokular, sıvılar veya bakterilerden elde edilen RNA'lar mikroçiplere uygulanır. Bu yolla onbinlerce genin ekspresyon düzeyi elde edilebilir; bir genomdaki tüm genler izlenebilir.

Gen ekspresyon teknolojisi ile hücresel immunoloji, moleküler düzeyde daha geniş bir bakış açısı ile daha önce tahmin edilmeyen yönere doğru anlaşılmasına başlanmıştır. Lenfosit, monosit farklılaşma yolları, tolerans mı immünite mi kararı, B hücre transformasyonu gibi olaylarda bu teknoloji uygulanmıştır (20). Tolerogenik dendritik hücrelerde mRNA mikroçip profillerine bakılmış, T baskılayıcı hücrelerle uyandırılan olgun olmayan dendritik hücrelerin farklı bir fenotiple olgun dendritik hücrelere farklılaştığı tespit edilmiştir. Yeni tedavi stratejilerinin gelişiminde dendritik hücre farklılaşmasında T baskılayıcı ile indüklenmiş yolların tanımlanması önemlidir (21). Akut lösemi, B hücre lenfoması, melanoma ve meme kanserinde ekspresyon analizi, hastalığın aşamalarının belirlenmesi ve sınıflandırmada, tümörler veya hücre topluluklarında ekspresyon edilen genlerin bilgisine dayanan yeni yöntemlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Örneğin, akut lösemide akut lenfoid lösemi ve akut myeloid lösemisinin ayırımında 6817 genin ekspresyon profili kullanılmıştır. Herhangi bir histolojik veya histokimyasal tanı olmaksızın 38 lösemi hastasına ait kemik iliği veya periferik kandan elde edilen örneğin 36'sına doğru sınıflandırma yapılmıştır. Diğer iki örnek bu iki sınıftan herhangi birine dahil edilememiştir. Benzer çalışmalar metastatik ve metastatik olmayan melanoma, meme kanseri ve kolorektal kanserler için yapılmaktadır. Bu tür çalışmalar daha geniş bir kanser grubuna uygulanabilecektir. Böylece hem daha iyi hedeflenmiş bir tedavi sağlanabilecek, hem de bu hastalıkların moleküler patogenezinin anlaşılması ile yeni tedaviler geliştirilebilecektir (10).

Akut rejeksiyonu saptayabilmek için de ekspresyon analizi kullanılmıştır. İnsan allogreft rejeksiyonu sırasında 6800 genin ekspresyon analizi yapılmıştır. Akut rejeksiyonlu allogreft böbrek biyopsileri ile rejeksiyonsuz allogreft böbrek biyopsileri arasında genlerin ekspresyon durumları karşılaştırılmıştır. Akut rejeksiyona giden transplant yapılmış dokularda gen ekspresyon profillerinin

taranması yararlı bulunmuş ve hangi genlerin akut rejeksiyon ile ilgili olduğu tespit edilerek rejeksiyonun mekanizmalarına ve tanıya yeni anlayışların geleceği söylenmiştir (22).

Nörolojik hastalıkların anlaşılmasında da DNA mikroçiplerinden yararlanılabilir (5) Multiple sklerozun immün sistemde regulasyon bozukluğuna yol açan poligenik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkta oligonükleotid çipler kullanılarak 11000 genin ekspresyon profilleri araştırılmıştır (23)

Yine endokrin hastalıklardan otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerinin patofizyolojisinin araştırılmasında, soğuk tiroid nodüllerinin moleküler etyolojisinin aydınlatılmasında cDNA ekspresyon çipleri kullanılmıştır. Tiroid nodüllerinin fonksiyonları ile ilişkili 6 farklı sınıf proteinlerden 588 tane bilinen genin ekspresyon profili nodüllerde ve çevresini saran dokuda çalışılmış, farklı eksprese olan genlerin çoğunun sinyal iletim proteinlerinin genleri olduğu bulunmuştur. DNA bağlayan moleküllerin, stres cevap proteinlerin transkripsiyonlarında bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Otonom fonksiyon gören tiroid nodüllerinde dominant bir spesifik sinyal iletim yolu aktivasyonunun varlığı ortaya çıkmıştır (24).

Başka bir çalışmada ülkemizde insidansı yüksek olan Mycobacterium tuberculosis ile enfeksiyondan 1-6-12 saat sonra makrofajlarda oluşan gen ekspresyon profilleri incelenmiş, immün regülasyonda rol aldığı düşünülen 375 adet gen içeren mikroçip kullanılmıştır (25). M. tuberculosis, HIV ve diğer patojenler için geliştirilen mikroçipler, antibiyotiğe direnç genlerinin ekspresyonunu saptamada ve viral altıpları belirlemede yardımcı olmayı amaçlamaktadır.

Anjiogenezde regülatör ağda yer alan genlerin tanımlanmasında yine mikroçipler kullanılmıştır (26).

2- Genotip Analizi: Kan veya tükürükten elde edilen genomik DNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile çoğaltılır ve mikroçipe uygulanır. Tek bir hibridizasyonla bir gen üzerindeki yüzlerce veya binlerce genetik belirleyicinin genotipi saptanabilir. Bu hem araştırma, hem de klinik uygulamada risk değerlendirmesinde kullanılır (10).

DNA dizisindeki varyasyon, türler içinde ve türler arasında gözlenen farklılıkları belirler. Genotipteki farklılıkların yerini belirleme, tanımlama ve katologlandırma normal ve hastalıklı durumda fenotipik varyasyonla genetik varyasyonun ilişkisini belirlemede ilk basamaklardır (27).

Bin bazlık bir dizinin sorgulanması için bin tane 4 probuk set paralel olarak kullanılır. Referans dizisi ile ilişkili varyantların saptanması bu şekilde başlanır. Pozisyonu gösterir. Farklılıkları açığa çıkarır. Fakat

uzun polimorfizmlerin veya büyük delesyon ve insersiyonların araştırılmasında uygun değildir (1).

İnsan genomunda en sık rastlanan varyasyon tipi tek nükleotid polimorfizmleridir (SNPs). Aynı pozisyon için iki alternatif baz bulunur. İnsan popülasyonunda %1'in üzerinde bir sıklığı vardır. İnsan genom projesi son 2 yıldan fazla bir süredir 2 milyon tek nükleotid polimorfizmini genetik belirleyici olarak saptamıştır. Geleneksel jele dayalı dizi analizi ve oligonükleotid mikroçiplerin kombinasyonu tek nükleotid polimorfizmleri tanımlamada ve taramada yardımcıdır. Uygun sette problemler seçilip mikroçipte sentezlenirse insanlar arasındaki milyon tane bazdan oluşan dizideki varyasyonlar taranabilir. SNPs çipleri, linkage, heterozigot çalışmaları ve polimorfizmlerin taranmasında kullanılabilir.

Vücutta pek çok ilaç sitokrom P450 yolu ile metabolize edilmektedir. Sitokrom P450 genindeki polimorfizmler bazı ilaçların iyi metabolize edilmesine, bazılarının da yan etkilerinin belirginleşmesine neden olabilir. P450 mikroçipleri ile ilaçların farmakogenetiği izlenebilir (10).

3- Mutasyon saptama: Kandan elde edilen DNA çoğaltılır ve uygun bir mikroçipe uygulanır. DNA'nın binlerce baz çifti normal dizisi bilinen özgül genlerdeki mutasyonlar için tek bir mikroçip ile taranabilir. Bu karmaşık genetik hastalıklar ve tek gende doğru moleküler tanı için önemlidir. BRCA1 ve p53 gibi kanserden sorumlu genlerin mutasyonlarının saptanmasında tüm genin taranması mümkün olabilmektedir (14, 28-30).

Mikroçip teknolojisine dayalı pekçok test henüz gelişme aşamasındadır. Mikroçiplerle elde edilen klinik bilginin artması, gelecek üç beş yıl içinde bunların rutin klinik uygulamada kullanımını arttıracaktır. Sonuç olarak DNA mikroçip teknolojisi olgunlaşmada daha erken basamaklardadır, fakat çok hızlı bir gelişme göstermektedir. Temel araştırmalarda hücresel biyoloji bilginizi genişleteceği, yakın bir gelecekte rutin olarak klinikte çok geniş bir sahada kullanım alanına gireceği düşünülebilir. Birkaç yıl içinde tek bir çip üzerinde tüm insan genomu hedefi gerçeğe dönüşecektir. 'Laboratory on a chip' hayali olası gözükmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- McGlennen RC. Miniaturization technologies for molecular diagnostics. Clin Chem 2001;47(3): 393-402.
- 2- Sanchez-Carbayo M, Bornman W, Cordon-Cardo C. DNA microchips: Technical and practical

- considerations. <http://www.bentham.org/coc-sample/carbayo/carbayo.htm>
- 3- Greenberg SA. DNA microarray gene expression analysis technology and its application to neurological disorders. *Neurology* 2001;57(5): 755-61.
 - 4- Wilson K, Walker J. Principles and Techniques of Practical Biochemistry. 5th ed. Cambridge, 2000.
 - 5- <http://www.affymetrix.com>
 - 6- Benson DA, Boguski MS, Lipmann DJ et al. GenBank. *Nucleic Acids Res.* 1997;25: 1-6.
 - 7- Boguski MS, Lowe TM, Tolstoshev CM. DbEST—database for expressed sequence tag. *Nat Genet.* 1993; 4: 332-3.
 - 8- Schuler GD, Epstein JA, Ohkawa H et al. Entrez molecular biology database and retrieval system. *Methods Enzymol.* 1996;266: 141-62.
 - 9- Schuler GD, Boguski MS, Stewart EA et al. A gene map of human genome. *Science.* 1996;274(5287): 540-6.
 - 10- Altman TJ. DNA microarrays in medical practice. *BMJ* 2001;323:611-5.
 - 11- Southern EM. DNA chips: analysing sequence by hybridization to oligonucleotides on a large scale. *TIG* 1996;12(3):110-5.
 - 12- Biodiscovery image analysis software. <http://www.biodiscovery.com/software.html>
 - 13- Scan Analyze image analysis software. <http://www.bronzino.stanford.edu/scanalyze>
 - 14- Kricka LJ. Microchips, microarrays, biochips and nanochips: personal laboratories for the 21st century. *Clin Chim Acta* 2001;307: 219-23.
 - 15- Shoemaker DD, Schadt EE, Armour CD et al. Experimental annotation of the human genome using microarray technology. *Nature.* 2001;409(6822): 922-7.
 - 16- Alizadeh AA, Ross DT, Perou CM et al. Towards a novel classification of human malignancies based on gene expression patterns. *J Pathol.* 2001;195(1): 41-52.
 - 17- Tonin PN, Hudson TJ, Rodier F et al. Microarray analysis of gene expression mirrors the biology of an ovarian cancer model. *Oncogene.* 2001;20(45): 6617-26.
 - 18- Golub TR, Slonim DK, Tamayo P et al. Molecular classification cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999;286: 531-7.
 - 19- Strausberg RL. The cancer Genome Anatomy Project: new resources for reading the molecular signatures of cancer. *J Pathol.* 2001;195(1): 31-40.
 - 20- Glynne RJ, Watson SR. The immune system and gene expression microarrays—new answers to old questions. *J Pathol.* 2001;195(1): 20-30.
 - 21- Suciuc-Foca CN, Piazza F, Ho E et al. Distinct mRNA microarray profiles of tolerogenic dendritic cells. *Hum Immunol.* 2001;62(10): 1065-72.
 - 22- Akalin E, Hendrix RC, Polavarapu RG et al. Gene expression analysis in human renal allograft biopsy samples using high-density oligoarray technology. *Transplantation.* 2001;72(5): 948-53.
 - 23- Ibrahim SM, Mix E, Bottcher T et al. Gene expression profiling of the nervous system in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain.* 2001;124(Pt 10): 1897-9.
 - 24- Eszlinger M, Krohn K, Paschke R. Complementary DNA expression array analysis suggests a lower expression of signal transduction proteins and receptors in cold and hot thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(10): 4834-42.
 - 25- Ragno S, Romano M, Howell S et al. Changes in gene expression in macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*: a combined transcriptomic and proteomic approach. *Immunolgy.* 2001;104(1): 99-108.
 - 26- Peale FV, Gerritsen ME. Gene profiling techniques and their application in angiogenesis and vascular development. *J Pathol.* 2001;195(1): 7-19.
 - 27- Hacia J. Resequencing and mutational analysis using oligonucleotide microarrays. *Nat Genet* 1999;21: 42-7.
 - 28- Mayani H, Salcedo M. DNA microchips: a new tool in the molecular diagnosis of cancer. *Invest Clin* 2000;52: 600-2.
 - 29- Diamandis EP. Sequencing with microarray technology- a powerful new tool for molecular diagnostics. *Clin Chem* 2000;46(10): 1523-5.
 - 30- Kwok PY. Finding a needle in a Haystack: detection and quantification of rare mutant alleles are coming of age. *Clin Chem* 2000;46(5): 593-4.

Anti nötrofil sitoplazmik antikolarlar: güncel yaklaşım

Dr. Mustafa Cankurtaran¹, Dr. Sedat Kiraz²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı¹, Romatoloji Bilim Dalı Doçenti²

Antinötrofil sitoplazmik antikolar(ANCA) son 15 yıldır otoimmün bir çok hastalıkla ilgili literatürde giderek artan sıklıkta yer almaktadır. Değişik ANCA alt tiplerinin çeşitli hastalıkların patogeneğinde, teşhisinde, hastalık aktivasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir.

ANCA ilk olarak 1982 yılında Davies ve arkadaşları tarafından 8 segmental nekrotizan glomerülo nefritli hastada tanımlanmıştır(1). Van Der Woude ve arkadaşları Wegener hastalarında etanol ile fikse edilmiş nötrofillerde diffüz granüler sitoplazmik patern gösteren antikoların hastalık için spesifik olabileceğini yayınlamışlardır(2). Falk ve Jennet mikroskopik polianjitisli hastalarda (MPA) miyeloperoksidazın(MPO) temel hedef antijen olduğu ve bu hastalarda perinükleer sitoplazmik boyanan antikoların varlığını ilk kez göstermişlerdir(3). Son yıllarda yeni hedef antijenler ve hastalık ilişkileri üzerinde çalışılmaktadır.

ANCA -LABORATUVAR TANI YÖNTEMLERİ

Halen kullanılan 3 ANCA ölçüm tekniği vardır:

- 1- İndirekt immünfloresan (IIF)
- 2- Standart enzim linked immunosorbent assay(ELISA)
- 3- Sandviç ELISA

IIF yöntemi ile c- ANCA etanol ile fikse nötrofillerde sitoplazmik boyanan , kaba granüler, sitoplazmik floresan paternine denir. Burada antikolar temel olarak nötrofil azurofilik granüllerindeki serin proteazlardan biri olan proteinaz 3'e karşı oluşmuştur(4). Laboratuvar çalışma yöntemi ve tecrübesi Wegener hastalığındaki spesifik c- ANCA ile diğer diffüz sitoplazmik boyama paternine yol açan antijenleri (bakteriyel geçirgenlik arttırıcı protein BPI ve nadir olarak MPO) ayırt etmede belirleyicidir(5,6).

IIF yöntemi ile p-ANCA etanol ile fikse nötrofillerde perinükleer boyanan paterne denir(7). Gerçek bir p-ANCA ile diğer yüklü antijenlerin sebep olduğu antinükleer antikoların ayırımında nötrofiller ayrıca formalin ile fikse edilir. Formalin ile gerçek p-ANCA diffüz granüler sitoplazmik boyanırken antinükleer antikolar nükleer boyanır. Ancak bazı hastalarda p-ANCA ve ANA'nın birlikte pozitif olabileceği de unutulmamalıdır.

ANCA ile ilgili hedef antijenler Tablo-1 de gösterilmiştir. Elisa ile standart ya da sandviç yoluyla bu antijenler ve oluşan antikolar çalışılmaktadır. En sık miyeloperoksidaz olmak üzere elastaz(8), katepsinG(9), azuroksidin(10), laktoferin(11), lizozim(12), bakteriyel geçirgenlik arttırıcı protein(BPI) (13) ve nadiren proteinaz3(14) antijenlerine karşı p-ANCA oluştuğu gösterilmiştir. Şu aşamada önemli bir grup p-ANCA pozitif hastada hedef antijen belli değildir.

Standart elisa yönteminde hedef antijen direkt olarak plastik ile kaplanır. Bu sebeple antijen hazırlama şekli, protein yapısında kaplama sırasında olabilecek değişiklikler sonucu etkileyecektir. Bugün için proteinaz 3 için kullanılan direkt elisa yönteminin spesifite ve sensitivitesi düşüktür(15) ve rutin klinik uygulamada IIF ile yapılan ölçümlerin yerini almamıştır. Miyeloperoksidaz için yapılan direkt elisa yönteminin sonuçları ile ilgili yayınlanmış veriler yetersizdir ve özellikle IIF ile negatif olan hastalarda miyeloperoksidaz antijeninin varlığının direkt elisa yöntemi ile kaç hastada saptanabileceği çalışılmaktadır(16).

Sandviç elisa yönteminde ise antijen birçok farklı monoklonal antikolar ile yüzeye fikse edilmekte ve antijen yakalanmaya çalışırken sensitivite arttırılmaya çalışılmaktadır (17).

Tablo 1: ANCA - Hedef antijenler

Proteinaz 3	c-ANCA, nadiren p-ANCA
Miyeloperoksidaz	p-ANCA, nadiren c-ANCA
Elastaz	p-ANCA
KatepsinG	p-ANCA
Azurosidin	p-ANCA
Laktoferin	p-ANCA
Lizozim	p-ANCA
BPI	p-ANCA, atipik c-ANCA

ANCA- HASTALIK İLİŞKİLERİ

ANCA günümüzde sistemik vaskülitler başta olmak üzere otoimmün romatizmal hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hepatitler, ilaç reaksiyonları, diyabetes mellitus tanı ve patogenezinde kullanılmaktadır. Ancak ANCA tespit yöntemlerindeki yetersizlikler, oluşan farklı floresan paternleri, spesifik hedef antijenlerin saptanmasındaki zorluklar klinik kullanımı zorlaştırmaktadırlar.

1) Sistemik vaskülitler ve ANCA

Gösterilmiş en net ilişkiler Wegener hastalığıyla proteinaz 3 (PR3)ANCA arasındadır(18). Wegener hastalığındaki ANCA pozitifliğinin %85-95 c-ANCA'dır. %5-15 hasta miyeloperoksidaz varlığı ile p-ANCA pozitif olabilir(19).

MPA'da MPO-ANCA pozitifliği %40-80 arasındadır (20), antiMPO negatif hastalarda sıklıkla antiPR3 pozitifdir. Burada ki sorun mikroskopik polianjitis tanısını koymadaki problemidir. Bugün geçerli olan görüş MPA hastalarında ANCA pozitif, Poliarteritis nodozalı hastalarda negatiftir(21).

Son yıllarda sistemik vaskülitli hastalarda BPI-ANCA ve azurosidin-ANCA pozitifliği saptanmıştır, ancak bunların hastalık patogenezi ve aktivitesi ile ilişkileri açıklanamamıştır.

Churg-Strauss sendromlu(CSS) hastalarda ANCA negatif, PR3-ANCA pozitif, MPO-ANCA pozitif olabilir(22). Bu farklı sonuçlar CSS ile hipereozinofilik sendrom, MPA, Wegener aynının klinikte her zaman yapılamamasından kaynaklanmaktadır.

Henoch Schönlein Purpura hastalarında vaka raporları şeklinde ANCA pozitifliği bildirilmiştir. Ancak klinikte bir belirleyici olarak kullanılmamıştır. Behçet hastalığında ANCA ile ilişki kurulamamıştır(23).

2) Otoimmün romatizmal hastalıklarda ANCA

Romatoid artrit, Lupus, Sjögren, Polimiyozit, Dermatomiyoit, reaktif artrit ve antifosfolipid sendromu gibi birçok hastalıkta p-ANCA pozitifliği sıklıkla gösterilmiştir (24). Burada antijenler ve hastalıklar arasında bir korelasyon kurulamamıştır.

Sklerodermalı hastalarda ANCA pozitifliği son derece nadir olduğundan pozitif hastalarda tanıdan uzaklaşılmalıdır(25). Otoimmün hastalıklarda ki vaskülit gelişim sıklığı ile ANCA pozitifliğinin ilişkisi üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

ANCA pozitifliği sıklıkla primer sklerozan kolanjit, tip1 diyabet ve otoimmün tip1 hepatit gibi otoimmün hastalıklarda gösterilmiştir (26). Ancak primer biliyer siroz ile bir ilişki kurulamamıştır.

3) ANCA ve İlaçlar

Bugün için mekanizmaları ve kliniği anlaşılmış ilaçlar Tablo-2'de gösterilmiştir(27,28,29). İlaçlar kesildikten sonra semptomlar ve antikor titrelerinde azalma gösterilmiştir.

Tablo 2: ANCA ve İlaçlar

Hidralazin	AntiMPO ve antielastaz antikorları ile lupus benzeri klinik
Minosiklin	AntiMPO ve anti laktoferin antikorları ile vaskülit
Propiltiyourasil	AntiMPO ile ateş, artrit ve livedo retikularis
	PR3, MPO, elastaz ile vaskülit

4) ANCA ve enfeksiyonlar

ANCA ve enfeksiyonlar giderek önem kazanan bir ilişki haline gelmiştir. Endokarditli, solunum yolu hastalığı olan kişilerde ANCA pozitifliğine sık rastlanması sistemik vaskülit açısından hastanın değerlendirilmesi fikrini desteklemektedir (30). ANCA geçici bir enfeksiyon sırasında ortaya çıkıyor ve sonradan otoimmün bir hastalığa sebep oluyor hipotezi henüz doğrulanmamıştır.

Kistik Fibrozisli hastalarda BPI-IgG-ANCA %91, BPI-IgA-ANCA %83 pozitif bulunmuştur(31). Antikor titrelerinde bakteriyel hastalığın şiddetine paralel değişimler gösterilmiştir.

Kromomikozisli hastalarda atipik ANCA pozitifliği saptanmıştır. Buradaki ve Wegenerdeki bulguların benzerliği ortak bir patogenezi düşündürmektedir(32).

HIV pozitif hastalarda, malarya hastalarında katepsinG'nin hedef antijen olduğu atipik c ya da p-ANCA pozitifliği saptanmıştır(33,34).

İnvazif amebiyazis PR3-ANCA pozitifliğinin şu ana kadar gösterilebildiği tek enfeksiyon hastalığıdır (35).

ANCA-PATOGENEZ ÜZERİNE ETKİLER

ANCA hedef antijenlerinin görevleri Tablo-3'te gösterilmiştir. Bu hedef antijenlerin bir çoğu nötrofil

granüllerinin, özellikle azürofilik granüllerin elemanıdır. Aktif halde depo edilen proteazlardır. Ekstraselüler alana geçtiklerinde dolaşan ANCA'lar ile etkileşirler. PR3 için inaktif ve aktive nötrofil yüzeylerindeki eksprese olan hedef antijen miktarı değişken olması antijenlerin sunumu ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon olabileceğini düşündürmektedir(36). Tüm bu antijenlerin proteolitik özellikleri fonksiyonlarında belirgindir. Hedef antijenlerdeki farklı epitoplara varlığı farklı ve değişken fonksiyonlara sebep olmaktadır. ANCA ile hedef antijenler bağlandığında ortaya çıkan sonuçlar heterojendir, antagonist olabileceği gibi agonistik etkileri de olmaktadır(37). Bu etkilerin daha iyi anlaşılması için antijenlerdeki spesifik ANCA reaktif epitoplara ortaya çıkarılması gerekmektedir.

ANCA; Wegener, MPA, CSS gibi hastalıklarda pozitif olabiliyor. Bu hastalıkların ortak bir diğer özelliği de etkilenen dokularda açık şekilde bir

immün kompleks birikiminin olmamasıdır (pauciimmüne). Ancak biyopsilerde birçok immünoreaktif ve inflamatuvar hücre varlığı pauciimmüne teriminin geçerli olmayabileceğini düşündürmektedir.

Wegener hastalarında biyopsi bulguları farklı alanlarda çok değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle olabildiğince büyük doku örneği alınmalıdır. Böbrek biyopsilerinde tipik bulgular fokal segmental nekrotizan kresentik glomerülonefrit olurken akciğer biyopsilerinde görülen granulomatöz değişiklikler ve nötrofilik mikroapseler olmamaktadır. PR3 antikorlarının Wegener patogenezinde önemli yeri vardır. Ancak tedavi edilmemiş tüm hastalarda olması gerekirken durum böyle değildir. Aktif hastalıkta %80 pozitif iken inaktif hastalıkta %50 pozitifliğe düşmektedir. Ancak buradada ANCA ölçüm tekniklerinin sensitivite sorunu ortaya çıkmaktadır. ANCA'nın Wegener patogenezinde belirgin rol oynadığı bazı destekleyici bulgular vardır(38). Aktif

Tablo 3: ANCA hedef antijenlerinin fonksiyonları

PR3	Inflamasyonlu dokuya nötrofillerin migrasyonu C1 inhibitör, IL-8, TNF α , TGF β gibi inflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonu Platelet aktivasyonu Trombine bağlı platelet, endotel hücre aktivasyonunun inhibisyonu E. Coliye karşı antibakterisidal etki
MPO	Bakteri, fungus, virüslere karşı mikrobisidal etki Makrofaj fonksiyonlarının düzenlenmesi
BPI	Gram negatiflere karşı sitotoksik Lipopolisakkaridlerle oluşan etkilerin inhibisyonu Sitokin salınımının inhibe edilmesi
Azurosidin	Gram negatiflere karşı sitotoksik Monosit ve T lenfositler için kemotaksis Lipopolisakkaridin indüklediği IL-6 ve TNF α salınımının azaltılması
KatepsinG	Inflamasyonlu dokuya nötrofillerin migrasyonu Lenfositlerin stimülasyonu, platelet aktivasyonu Bakterisidal etki
Elastaz	Inflamasyonlu dokuya nötrofillerin migrasyonu E. Coliye karşı antibakterisidal etki
Laktoferin	Bakterisidal ve bakteriyostatik etki, fagositik aktivite Immün cevabın modülasyonu

Wegener hastalığında nötrofilik alveolit pulmoner olayların başlamasına sebep olmaktadır. Golmerülonefritli Wegener hastalarında PR3 ve MPO glomerüllerde, kresentte, tubuler epitelde saptanmıştır. Endotel hücrelere ya da ekstrasellüler matrikse ANCA hedef antijenlerinin bağlanması ile endotel hücre apoptozu ve sitolizi olmaktadır. Nötrofil aktivasyonu ile birçok sitoplazmik protein hücre yüzeyine transfer olur ve böylece immünolojik olaylarda kullanılırlar. Son yıllarda Fc γ RIIIB alelinde polimorfizimden bahsedilmekte ve ağır Wegenerli hastalarda daha fazla ANCA oluşturulduğu hipotezi ortaya atılmıştır. Net ilişkiler bilinmese de endotel hücreleri inflamatuvar hücrelerin ve bunların adezyonunun vasküler hasarın olduğu bölgeye yönelmesinde esas rol oynar. PR3-ANCA nötrofillerin adezyonunu endotel-lökosit-adezyon-molekül (ELAM1) ve mononükleer hücrelerin adezyonunu vasküler-hücre-adezyon-molekül (VCAM1) ile sağlar. Renal biyopsi preparatlarında artmış VCAM1 ekspresyonu gösterilmiştir (39). ANCA ayrıca birçok sitokinin nötrofil (özellikle IL-1) ve monositlerden (IL-8) salgılanmasında aracı rol oynar. PR3-ANCA 5'lipooksijenaz yoluyla lökotrien B-1 artışına sebep olur ve böylece nötrofil kemotaksisi artmış olur. PR3 antijeni temel olarak α 1-antitripsin ile inhibe olur. Wegener hastalarında azalmış α 1-antitripsin üretimi gösterilmiştir. Hastaların 2/3ünde ANCA titreleri ile hastalık aktivasyonu arasında korelasyon gösterilmiştir.

Bütün bu bulgulara rağmen bugün için selektif olarak neden bazı organların ve de damarların vaskülitik olayda daha çok etkilendiği gösterilememiştir. Hedef antijenler ve antikolar üzerinde yapılan çalışmaların devamının gerekliliği ortadadır.

Mikroskopik polianjitis(MPA)'de ANCA'nın patogenezdeki yeri de henüz net olarak açıklanamamıştır. Bunun bir nedeni de bu hastalık ile ilgili tanı ve sınıflamanın yetersizliğidir. Diğer bir çok hastalık ile karıştırılmaktadır. Viral çalışmalar, ilaç öyküsü, yetersiz biyopsi miktarı öncelikle düşünülmelidir. Nongranulomatöz küçük damar vaskülitisi bulunan pulmoner ve renal tutulumlu her hastanın MPA olduğu ne derece kesindir bilinmemektedir. Wegener, MPA, CSS gibi pauciimmün tip hastalıkların bugün için ayıncı tanısı güçlük çıkarmaktadır. Burada ANCA titrelerinin tespitindeki yöntemlerin yetersizliği de ön plandadır. ANCA için hedef antijenler ile ilgili moleküler çalışmalara devam edilmelidir.

SONUÇ

Bugün için ANCA ile ilgili en kesin yargı ANCA'lann heterojenitesidir. Wegener ve Mikroskopik Polianjitis başta olmak üzere birçok hastalığın tanı ve takibinde

kullanılmaktadır. Hedef antijenler ve ANCA alt tipleri ile ilgili bilgilerin sayısı arttıkça hastalık patogenezini ve aktivasyonları ile ilişkileri daha iyi anlaşılacaktır. Vaskülitlerin sınıflamasında ANCA pozitivitesinin yeri mevcut çalışmalarla aydınlatılamamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- Davies DJ, Maran JE, Niall JF. Segmental necrotising glomerulonephritis with antineutrophil antibody , possible Arbovirus aetiology. *BMJ* 1982; 285:606.
- 2- Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes in Wegener disease. *Lancet* 1985;1:425-9.
- 3- Falk RJ, JenneteJC. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies, their immunodiagnostic value. *NEJM* 1988; 25:1651-57.
- 4- Lüdemann J,Csernock E, Ulmer T, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in Wegener's granulomatosis and characterisation of target antigens. *Neth J Med* 1990; 36:157-62.
- 5- Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Bactericidal permeability increasing protein is an important antigen for Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1996; 99:49-56.
- 6- Lesavre P, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies specificity. *Am J Kidney Dis* 1991;18:159-63.
- 7- Wilk A,van der Woude FJ. The new ACPA/ANCA nomenclature. *Neth J Med* 1990; 35:107-8.
- 8- Cohen T, et al. Occurrence of autoantibodies to human leucocyte elastase in Wegener. *Ann Rheum Dis*1993; 52:115-20.
- 9- Haibwach S, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies directed against cathepsinG in ulcerative colitis, Chrons disprimary sclerosing cholangitis. *Clin Exp Immunol* 1992;90:79-84.
- 10- Zhao MH, Jones SJ, Lockwood CM. Azurocidin is a novel antigen for Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in systemic vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1996;103:397-402.
- 11- Coremans EM et. al. Antilactoferrin antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with vasculitis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:1466-75.
- 12- Hauschild S, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:245-51.

- 13- Schultz H, et al. Use of native and recombinant bactericidal permeability increasing protein as antigens for detection of BPI-ANCA. *J Immunol Methods* 1997;205:127-33.
- 14- Jennings JG, et al. Antiproteinase 3 antibodies and their characterisation and disease associations. *Clin Exper Immunol* 1994;95:251-6.
- 15- Wang G, et al. Comparison of eight commercial kits for quantification of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *J Immunol Methods* 1997;208:203-11.
- 16- Velloso JA, et al. Prospective study of antineutrophilcytoplasmic autoantibody tests in the diagnosis of idiopathic necrotising crescentic glomerulonephritis and renal vasculitis. *Kidney Int* 1993; 68:561-5.
- 17- Sommarin Y, et al. Characterisation of monoclonal antibodies to proteinase 3 and application in the study of epitopes for classic antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *Exp Nephro* 1995;3:249-56.
- 18- Venning MC, et al. ANCA are of distinct diagnostic value in systemic vasculitis. *QJM* 1990;77:1287-96.
- 19- Savige J, et al. Target antigens recognised by circulating antibodies in ANCA associated vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1990;82:238-43.
- 20- Bosch X, et al. Anti myeloperoxidase antibodies in patients with necrotising glomerular and alveolar capillaritis. *Am J Kid Dis* 1992;20:231-9.
- 21- Jennete JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 1994; 37:187-92.
- 22- Hauschild S, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in systemic polyarteritis nodosa with and without hepatitis B infection and CSS. *J Rheumatol* 1994; 21:173-5.
- 23- Baranger TA, et al. Absence of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in giant cell arteritis. *J Rheumatol* 1994;21:871-3.
- 24- Afeltra A, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in synovial fluid and in serum of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:10-5.
- 25- Jocke IC, et al. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24:86-9.
- 26- Orth T, et al. Actin is a target antigen of ANCA in autoimmune type 1 hepatitis. *J Hepatology* 1997;26:37-47.
- 27- Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus and in hydralazine induced lupus. *Clin Exp Immunol* 1990;81:380-3.
- 28- Tanemato S, et al. Myeloperoxidase antineutrophilcytoplasmic autoantibodies positive crescentic glomerulonephritis. *Am J Kid Dis* 1995;26:774-80.
- 29- Eklayom O, et al. Minocycline induced arthritis associated with fewer livedo reticularis and p-ANCA. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:769-71.
- 30- Davenport A, et al. Clinical relevance of testing of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies with a standard IIF ANCA test in patients with upper and lower respiratory diseases. *Thorax* 1994; 49:213-7.
- 31- Eptihimio J, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies, cystic fibrosis and infection. *Lancet* 1991;337:1037
- 32- Galperin C, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in patients with chromocytosis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:479-83.
- 33- Savige JA, et al. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in HIV infected patients. *Autoimmunity* 1994;18:205-11.
- 34- Wenisch C, et al. Detection of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies after acute plasmodium malaria. *Clin Diagnostic Lab Immun* 1996; 3:132-4.
- 35- Pudifin DJ, et al. Invasive amebiasis is associated with the development of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *Clin Exp Immunol* 1994;97:48-51.
- 36- Audrain M, et al. Antinative and recombinant myeloperoxidase monoclonals and human antibodies. *Clin Exp Immunol* 1997;107:127-34.
- 37- Dolman KM, et al. Relevance of classic antineutrophilcytoplasmic autoantibodies in Wegeners disease. *Clin Exp Immunol* 1993;93: 405-10.
- 38- Hoffman G, Specks U. Antineutrophilcytoplasmic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1521-37.
- 39- Rostaldi M, et al. Intraglomerular and interstitial leucocyte infiltration, adhesion molecules in 15 cases of antineutrophilcytoplasmic autoantibodies associated vasculitis. *Am J Kid Dis* 1996;27:48-57.

Meta-analizinde istatistiksel yöntemler

Dr. Mehtap Akçil Temel¹, Dr. Ergun Karaağaoğlu²

Başkent Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi İstatistik ve Bilgisayar Bölümü Yardımcı Doçenti¹,
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Profesörü²

ÖZET: Meta-Analizi çalışması planlayan bir araştırmacı ilgilendiği sorunu tam olarak belirlendikten ve detaylı literatür taraması yaptıktan sonra konusuna ilişkin saptadığı kriterlere göre çalışmaları seçer. Sonuçların doğruluğu ve güvenilirliği açısından bu aşama çok fazla dikkat ve önem gerektirir. Çalışmalar toplanıp, özet tablolar çıkarıldıktan sonra çalışmaların sonuçlarının birleştirilmesi aşamasına geçilir. İlgilenilen etki ölçütü ve model varsayımı saptandıktan sonra sonuçlara istatistiksel meta-analizi yöntemleri uygulanarak özet bulgular elde edilir.

GİRİŞ

Meta-analizi birbirleriyle ilişkili araştırma sonuçlarını sistematik ve sayısal olarak birleştirmeye ve o konuda genel bir sonuca ulaşmaya yardımcı olan istatistiksel bir yöntemdir (1 - 4).

İlgilenilen araştırma konusu saptandıktan ve detaylı literatür taraması yapıldıktan sonra, başlangıçta belirlenen kriterlere göre çalışmalar seçilir. Sonuçların doğruluğu ve güvenilirliği açısından uygun/doğru çalışmaların analize dahil edilmesi çok önemlidir (1). Son adım toplanan çalışmaların sonuçlarına istatistiksel yöntemler uygulayarak birleştirmektir.

1. ETKİ ÖLÇÜTÜNÜN SEÇİMİ

Aynı konudaki çalışmalar toplanıp, gerekli olanlar seçildikten sonra, tüm çalışmalar için "ortak bir etki ölçütü" belirlemeye gereksinim vardır. Meta-analizinde yaygın olarak kullanılan etki ölçütleri verinin biçimine göre değişiklik göstermektedir. Bunlardan birincisi 2X2 tablo düzeninde verilen ikili (binary; dichotomus) veri kümesine (Tablo 1), diğeri de sürekli, nicel veri kümesine dayanmaktadır (1, 5 - 7). İkili veri kümesine ilişkin en yaygın kullanılan üç ölçütten birincisi, iki olasılık değerinin farkına dayanan "Risk farkı (Risk Difference)", ikincisi bu iki olasılığın oranından bulunan "Risk Oranı (Risk

Ratio)", üçüncü ölçüt ise tedavi grubunun odds'unun kontrol grubunun odds'una oranlayarak bulunan "Odds oranı (Odds Ratio)" dir.

Rasgele (randomize) denemeler ve kohort çalışmalarda tedavi etkisi genellikle yukarıda belirtilen üç ölçüt ile de gösterilmektedir. Yorumlaması kolay olması nedeniyle en sık "Risk farkı" kullanılmaktadır. Vaka-kontrol çalışmalarında ise etki genellikle odds oranı ya da risk oranı ile tahmin edilir.

Meta-analizi çalışması yapan bir araştırmacının etki ölçütünün seçiminde pek fazla şansı yoktur. Genellikle kararı çalışmalarda kullanılan ölçütler belirler (5 - 7).

Tablo 1: i.Klinik Çalışmanın 2x2 Tablo Düzenindeki Veri Özeti

Sonuç	Tedavi Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
İyileşen	a ₁	b ₁	g ₁
İyileşmeyen	c ₁	d ₁	h ₁
Toplam	e ₁	f ₁	n ₁

2. İSTATİSTİKSEL MODEL SEÇİMİ

Çalışma sonuçlarının birleştirilmesinde istatistiksel model seçimi de etkili olmaktadır. Sabit etki modeli (Fixed effect model) ve Rasgele etki modeli (Random effects model) olmak üzere iki istatistiksel modele dayanarak çıkarımlar yapılmaktadır (1,8,9).

2.1. Sabit Etki Modeli (Fixed Effect Model)

Bu modeldeki temel varsayım, her bir çalışmanın tamamen aynı etkiyi tahmin etmesidir. Oysa ki, çalışmalar, farklı kitlelerde, farklı zamanlarda ve

farklı biçimlerde yürütülebileceğinden, her çalışma aynı etkiyi kestiremeyebilir. Bu durumda çalışmalar arası değişkenliğin dikkate alınması gerekir. Bununla birlikte eğer varsayım doğruysa, her bir (individual) çalışma sonucunun varyansının tersiyle elde edilen ağırlıklar kullanılarak en küçük varyanslı ağırlıklı ortalama bulunur. Varsayımın sağlanmadığı durumda iki seçenek çözüm bulunmaktadır. Birincisi, veriyi alt gruplara ayırarak (örneğin, hastaları genç-yaşlı, erkek-kadın veya çalışmaları vaka-kontrol –

Farklı model varsayımına ve farklı etki ölçeğine göre geliştirilmiş pek çok meta-analizi yöntemi vardır (Tablo 2). Burada en yaygın olarak kullanılan yöntemlerin verilmesi amaçlanmıştır.

META-ANALİTİK YÖNTEMLER

1. MANTEL-HAENSZEL YÖNTEMİ

İkili veri kümesi şeklinde verilen (Tablo1) çalışma sonuçlarını özetlemekte/birleştirmekte çok yaygın olarak kullanılan ve sabit etki modeline dayanan

Tablo 2: Etki ölçeğine ve model varsayımına göre meta-analizinde

Model Varsayımı	Yöntemler	Etki Ölçütleri
Sabit Etki	Mantel-Haenszel	ORAN (En çok ODDS ORANI; nadiren RISK ORANI)
Sabit Etki	Peto	ORAN (ODDS ORANI)
Sabit Etki	Genel Varyansa Dayalı	ORAN (ODDS ORANI, RISK ORANI); RISK FARKI
Rasgele Etki	Dersimonian-Laird	ORAN (ODDS ORANI, RISK ORANI); RISK FARKI ORTALAMA (Sürekli Veri)

kohort v.b.) tekrar meta-analizi uygulaması yapmaktır. İkinci seçenek ise , hem çalışmalar arası hem de çalışma içi varyansı içeren "Rasgele Etki Modeli"ni tercih etmektir (1, 5-9) .

2.2. Rasgele Etki Modeli (Random Effects Model)

Sabit etki varsayımı uygun olmadığı durumda, daha yaygın olarak kullanılan rasgele etki modeli yöntemlerdir. Bu modele ilişkin meta-analizi yöntemlerinde hem çalışmalar arası değişim (varyans) hem de çalışmaların kendi içerisindeki değişim analize dahil edilmektedir. Çalışmalar arası varyans beklenen varyansın büyük ya da küçük olabilmektedir. Varyans beklenenden az ise sabit ya da rasgele etki modeline dayanan yöntemler hemen hemen aynı sonucu verecektir. Ters durumda, çalışmalar arası varyansın çalışmaların ağırlıklandırılmasında kullanılması gereklidir .

Meta-analizi konusunda çalışan uzmanlar hangi modelin daha üstün olduğuna ilişkin tam olarak fikir birliğine varamamışlardır. Rasgele etki modelinin sabit etki modeline göre daha geniş güven aralığı verdiği kesindir. Ancak hepsinin ortak düşüncesi toplanan veri grubuna her iki modeli uygulayarak sonuçları karşılaştırmak olmaktadır (1, 5-9).

İstatistiksel bir yöntemdir. Etki ölçütü "Oran" olarak verildiği zaman kullanılabilir.

Tıpta herhangi bir tedavinin odds oranlarının birleştirilmesinde en eski ve en çok kullanılan Mantel-Haenszel yöntemidir (2 -7).

2X2 düzenindeki tablolardan odds oranının hesaplanmasında dikkat edilecek bir nokta, tablodaki gözlerden biri sıfır değerini içeriyorsa tüm dört göze Cox tarafından önerilen _ eklemesi yapmaktır (6,7).

K tane çalışma kullanıldığında özet odds oranı ve %95 güven aralığı aşağıdaki gibi tahmin edilir;

$$OR_{mh} = \frac{\sum_{i=1}^K OR_i \times W_i}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

$$OR_i = \frac{(a_i \times d_i)}{(b_i \times c_i)}$$

$$W_i = \frac{1}{Var_i}$$

$$Var_i = \frac{n_i}{(b_i \times c_i)}$$

Özet odds oranının %95 Güven Aralığı ;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\ln OR_{mh}} \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}OR_{mh}}$$

$$\text{Var } OR_{mh} = \left(\sum_{i=1}^K \left(1 / (a_i)^1 + (b_i)^1 + (c_i)^1 + (d_i)^1 \right) \right)^{-1}$$

2. PETO YÖNTEMİ

Sabit etki modeline dayanan bir yöntemdir. Etki ölçütü oran olduğunda alternatif birleştirme yöntemidir. Mantel-Haenszel yöntemine benzer ancak hesaplaması daha kolaydır. Genellikle rasgele denemelerin meta-analizinde kullanılmaktadır (5 - 7).

Peto yöntemi ile özet odds oranı ve %95 güven aralığı aşağıdaki adımlarla hesaplanır ;

A. Her bir çalışmanın tedavi grubundaki olayların beklenen sayısı hesaplanır (Tablo 1'den) :

$$E_i = \frac{(e_i \times g_i)}{n_i}$$

B. Her bir çalışmanın tedavi grubundaki olguların gözlenen (Observed) sayısı ile beklenen sayısı arasındaki fark hesaplanır :

$$\text{Fark}_i = O_i - E_i$$

C. Her bir çalışmanın gözlenen ile beklenen olgu sayısı farkının varyansı tahmin edilir :

$$\text{Var}_i = \frac{(E_i \times f_i \times h_i)}{n_i (n_i - 1)}$$

D. Gözlenen ve beklenen fark değerlerinin toplamı hesaplanır ;

$$\text{Toplam} = \sum_{i=1}^K (O_i - E_i)$$

E. Varyans toplamları hesaplanır ;

$$\text{Toplam Varyans} = \sum_{i=1}^K \text{Var}_i$$

F. Toplam fark değerinin toplam varyansa bölünmesiyle odds oranının doğal logaritması tahmin edilir.

$$\ln OR_p = \frac{\sum_{i=1}^K (O_i - E_i)}{\sum_{i=1}^K \text{Var}_i}$$

G. In OR_p 'nin üstel değeri alınarak özet odds oranı tahmin edilir ;

$$OR_p = e^{\ln OR_p}$$

H. Son olarak özet odds oranının %95 Güven aralığı tahmin edilir ;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{OR_p \pm 1.96 \sqrt{\sum_{i=1}^K \text{Var}_i}}$$

3. GENEL VARYANSA DAYALI YÖNTEM

Peto ve Mantel-Haenszel yöntemleri genellikle özet odds oranlarının tahmin edilmesinde kullanılmaktadır. Risk ve Oran farkı ölçütlerinin birleştirilmesinde varyansa dayalı yöntemi kullanmak daha uygundur (7).

Özet Risk farkının ve %95 güven aralığının tahmin edilmesinde aşağıdaki adımlar izlenir ;

A. Her bir çalışmanın risk farkı hesaplanır ;

$$RD_i = P_{Ti} - P_{Ci}$$

$$P_{Ti} = \frac{X_{Ti}}{N_{Ti}} \quad P_{Ci} = \frac{X_{Ci}}{N_{Ci}}$$

B. Her çalışmaya verilecek ağırlıklar hesaplanarak özet risk oranı tahmin edilir;

$$W_i = \frac{1}{\text{var}_i} \quad \text{var}_i = \frac{(g_i \times h_i)}{(e_i \times f_i \times n_i)}$$

$$\text{Özet } RD_s = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i \times RD_i)}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

C. Özet Risk farkı kestiriminin %95 Güven aralığı ;

$$\%95 \text{ G.A.} = \text{Özet } RD_s \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}_s}$$

$$\text{Var}_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

Özet Risk oranı ve %95 güven aralığının tahmin edilmesinde ise aşağıdaki adımlar izlenir ;

A. Tedavi ve kontrol grubuna ilişkin risk oranlarının logaritması alındıktan sonra genel varyansa dayalı yöntem uygulanabilir. İlk önce her bir çalışmanın risk oranlarının logaritması hesaplanır;

$$\ln RR_i = \ln \left(\frac{P_{Ti}}{P_{Ci}} \right)$$

B. Daha sonra özet logaritmik risk oranı ve varyansı tahmin edilir ;

$$\ln RR_s = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i \times \ln RR_i)}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

$$\text{Var}(\ln RR_i) = \frac{(1 - P_{Tl})}{n_{Tl} \times P_{Tl}} + \frac{(1 - P_{Cl})}{n_{Cl} \times P_{Cl}}$$

$$W_i = \frac{1}{\text{Var}(\ln RR_i)}$$

C. Özet logaritmik risk oranının %95 güven aralığı tahmini;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\ln RR_s \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}_s}}$$

$$\text{Var}_s = \frac{1}{\sum_{i=1}^K W_i}$$

4. RASGELE ETKİ VARSAYIMINA DAYANAN ODDS ORANININ ÖZETLENMESİ-DERSIMONIAN-LAIRD YÖNTEMİ

DerSimonian-Laird yöntemi rasgele etki varsayımına dayanmaktadır. Burada oran ölçütlerinden sadece odds oranının birleştirilmesine değinilecektir. Özet odds oranı aşağıdaki gibi hesaplanmaktadır (5,7,10);

$$\ln OR_{DL} = \frac{\sum_{i=1}^K (W_i^* \times \ln OR_i)}{\sum_{i=1}^K W_i^*}$$

Burada ORDL odds oranının DerSimonian-Laird özet kestirimi, W_i^* i.çalışmanın DerSimonian-Laird ağırlık faktörü ve OR_i ise i.çalışmanın odds oranıdır. Çalışma içi ve çalışmalar arası varyansın içerildiği W_i^* ağırlık faktörü aşağıdaki gibi tahmin edilir ;

$$W_i^* = \frac{1}{\left[D + \left(1/W_i \right) \right]} \quad W_i = \frac{1}{\text{Var}_i}$$

Burada i.çalışmanın varyansı (Var_i), daha önceden sözü edilen Mantel-Haenszel yöntemi kullanılarak tahmin edilir. Rasgele etki modeli hem çalışma içi hem de çalışmalar arası varyansı içerdiği için aşağıdaki çalışmalar arası varyans olan D değeri hesaplanır;

$$D = \frac{\left[Q - (K - 1) \right] \times \sum_{i=1}^K W_i}{\left[\left(\sum_{i=1}^K W_i \right)^2 - \sum_{i=1}^K W_i^2 \right]}$$

Eğer $D > 0$ ise, çalışmalar arası varyans önemlidir ve bu değer yukarıdaki ağırlık faktöründe (W_i^*) yerine konularak tekrar hesaplamalar yapılır.

Eğer $D = 0$ ise, çalışmalar arası varyansın önemsiz olduğu, bir başka deyişle çalışmaların homojen olduğu anlaşılır, bu durumda sonuçlar sabit etki modeliyle aynıdır.

Burada K, toplam çalışma sayısıdır. Çalışma içi sonuçların homojenlik testi olan Q değeri aşağıdaki gibi hesaplanır ;

$$Q = \sum_{i=1}^K W_i (\ln OR_i - \ln OR_{DL})^2$$

D değerinin sıfırdan büyük bir değer çıkması, çalışmaların homojen olmadığını göstermenin bir yoludur ve sabit etki modelinde bu etkinin de ağırlıklandırmaya dahil edilmesi gerekmektedir. Eğer D sıfır ya da negatif değer alıyorsa bulunan özet odds oranı sabit etki modeliyle aynı sonucu verecektir. Ancak %95 güven aralığı daha geniş olacaktır ;

$$\%95 \text{ G.A.} = e^{\ln OR_{DL} \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}_s}}$$

$$\text{Var}_s = \sum_{i=1}^K W_i^*$$

UYGULAMA

Hine ve arkadaşları (11), kuşkulu ya da kanıtlanmış akut miyokard enfarktüsü hastalarda Lidocaine'nin profilaksisini ortaya çıkarabilmek için rasgele kontrollü denemelerde mortalite oranını inceleyen 6 çalışmaya meta-analizi yöntemlerinden birini uygulamışlardır. Her bir çalışmada, kalp krizi sonrası Lidocaine kullanımının profilaksisini görmek için, hastalar rasgele olarak "intravenöz Lidocaine" ve "kontrol" gruplarına atanmışlar ve izlem sonrası her iki gruptaki ölen kişi sayıları saptanmıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Altı Çalışmanın Lidocaine ve Kontrol Grubundaki Yaşayan ve Ölen Kişi Sayıları

Çalışmalar	Lidocaine			Kontrol		
	n	Ölen	Yaşayan	n	Ölen	Yaşayan
Chopra ve ark.	39	2	37	43	1	42
Mogensen	44	4	40	44	4	40
Pitt ve ark.	107	6	101	110	4	106
Darby ve ark.	103	7	96	100	5	95
Bennett ve ark.	110	7	103	106	3	103
O'Brian ve ark.	154	11	143	146	4	142

Bu 6 çalışmadan birincisinin 2x2 tablo şeklinde gösterimi ve ilgili hesaplamalar aşağıdaki gibidir :

	Lidocaine	Kontrol	Toplam
Ölen	2(a)	1(b)	3(g)
Yaşayan	37(c)	42(d)	79(h)
Toplam	39(e)	43(f)	82(n)

1. Mantel-Haenzsel yöntemine göre 1. çalışmanın odds oranı, varyansı ve ağırlık faktörünün hesaplanması :

$$OR_1 = \frac{2 \times 42}{37 \times 1} = 2.27$$

$$Var_1 = \frac{82}{1 \times 37} = 2.216$$

$$W_1 = \frac{1}{2.216} = 0.451$$

Aynı şekilde tüm çalışmaların hesaplanmış sonuçları Tablo 4'de görülmektedir;

Yukarıdaki tabloda da görüldüğü gibi, tek, tek çalışmalar, Lidocaine'in mortalite (ölüm oranı) üzerinde önemli bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Altı çalışmanın odds oranlarının

homojen olduğu sonucuna varılmıştır (p=0.91). Sabit etki varsayımına dayanan Mantel-Haenzsel yöntemine göre özet odds oranı 1.789 olarak bulunmuştur. %95 güven aralığının 1'i içermemesi elde edilen sonucun istatistiksel olarak önemli olduğunu göstermektedir. Oysa ki çalışmaların tek, tek %95 güven aralığına bakıldığında hepsinin 1'i içerdiği bu nedenle odds oranlarının önemli olmadığı anlaşılmaktadır.

2. Peto yöntemine göre 1. çalışmanın odds oranı ve varyansının hesaplanması;

$$E_1 = \frac{e_1 \times g_1}{n_1} = \frac{39 \times 3}{82} = 1.426$$

$$O_1 = 2 \quad O_1 - E_1 = 2 - 1.426 = 0.6$$

$$Var_1 = \frac{E_1 \times f_1 \times h_1}{n_1 (n_1 - 1)} = \frac{1.426 \times 43 \times 79}{82 \times 81} = 0.73$$

Tablo5'de tüm çalışmaların hesaplanmış değerleri, birleştirilmiş odds oranı ve %95 güven aralığı görülmektedir.

Tablo 4: Mantel-Haenzsel Yöntemine Göre 6 Çalışmanın Sonuçları ve Özet Odds Oranı ve %95 Güven Aralığı Değerleri

Çalışmalar	OR	lnOR	Var	W	OR %95 Güven Aralığı	
					Alt	Üst
Chopra ve ark.	2.270	0.820	2.216	0.451	0.198	26.082
Mogensen	1.000	0.000	0.550	1.818	0.234	4.280
Pitt ve ark.	1.574	0.454	0.537	1.862	0.431	5.744
Darby ve ark.	1.385	0.326	0.423	2.364	0.425	4.520
Bennett ve ark.	2.333	0.847	0.699	1.431	0.587	9.276
O'Brian ve ark.	2.731	1.005	0.524	1.908	0.849	8.870
Özet OR = 1.789 %95 G.A.: (1.032; 30.103)						
Homojenlik testi Q = 1.5371 p = 0.91						

Tablo 5: Peto Yöntemine Göre 6 Çalışmanın Sonuçları ve Özet Odds Oranı ve %95 Güven Aralığı Değerleri

Çalışmalar	O-E	OR	Var	OR %95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Chopra ve ark.	0.600	2.193	0.730	0.221	21.765
Mogensen	0.000	1.000	1.839	0.236	4.244
Pitt ve ark.	1.100	1.563	2.395	0.440	5.545
Darby ve ark.	0.900	1.379	2.836	0.431	4.417
Bennett ve ark.	1.900	2.218	2.395	0.625	7.873
O'Brian ve ark.	3.300	2.519	3.572	0.893	7.108
Özet OR = 1.757 %95 G.A.: (1.036; 2.981)					
Homojenlik testi Q = 1.4131 p = 0.92					

Sabit etki modeline dayanan Peto yöntemine göre bulunan özet odds oranı (1.757) Mantel-Haenzsel odds oranına (1.789) çok yakın bulunmuştur. İki yöntemin güven aralıkları da hemen hemen aynı sonucu vermiştir.

3. Genel Varyansa Dayalı Özet Risk farkı için
1. Çalışmanın Örnek Hesaplaması :

$$RD_1 = P_{TI} - P_{CI}$$

$$= \frac{2}{39} - \frac{1}{43} = 0.051 - 0.023 = 0.028$$

$$Var_1 = \frac{g_1 \times h_1}{e \times f \times n} = \frac{3 \times 79}{39 \times 43 \times 82}$$

$$= \frac{237}{137514} = 0.0017$$

$$W_1 = \frac{1}{Var} = \frac{1}{0.0017} = 588.24$$

4. Rasgele Etki Modeline Dayanan DerSimonian-Laird Yöntemine Göre Çalışma Sonuçları ;

Daha önce hesaplanan Mantel-Haenzsel yönteminde çalışma sonuçlarının homojen dağıldığı saptanmıştır. Çalışmalar arası varyans ;

$$D = \frac{\left[Q - (K - 1) \right] \times \sum_{i=1}^K W_i}{\left[\left(\sum_{i=1}^K W_i \right)^2 - \sum_{i=1}^K W_i^2 \right]}$$

$$D = \frac{\left[1.531 - (6 - 1) \times 9.834 \right]}{(9.834)^2 - (18.252)} = -0.434$$

negatif çıktığından, çalışmaların sonuçları arasında değişim olmadığı (homojen dağıldıkları) sonucuna burada da varılmaktadır. Bu nedenle, rasgele etki modeline dayanan bulguların tümü Mantel-Haenzsel yönteminin sonuçlarına eşit çıkmıştır (Tablo 4).

Tablo 6: Genel Varyansa Dayalı 6 Çalışmanın Sonuçları ve Özet Risk Farkı ve %95 Güven Aralığı Değerleri

Çalışmalar	RD	lnRD	Var	RD %95 Güven Aralığı	
				Alt	Üst
Chopra ve ark.	0.028	0.028	0.002	-0.055	0.111
Mogensen	0.000	0.000	0.004	-0.120	0.120
Pitt ve ark.	0.020	0.020	0.001	-0.036	0.076
Darby ve ark.	0.018	0.018	0.001	-0.047	0.083
Bennett ve ark.	0.035	0.035	0.001	-0.020	0.091
O'Brian ve ark.	0.044	0.044	0.001	-0.004	0.093

Özet RD = 0.0294 %95 G.A.: (0.0038; 0.0551)

Homojenlik testi Q = 0.8597 p = 0.97

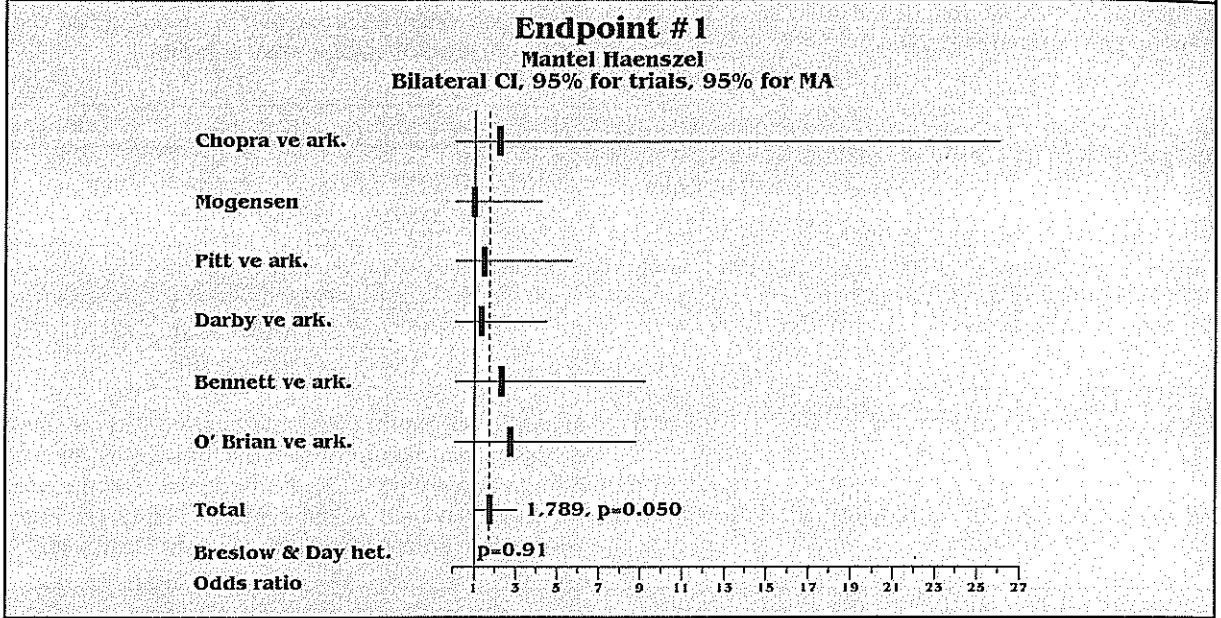
Ölçüt değişikliği yapıp çalışmaların risk farkları incelendiğinde, altı çalışmada da risk farklarının pozitif çıktığı görülmüştür. Bir başka deyişle, Lidocaine grubundaki ölüm oranlarının kontrol grubundan daha yüksek olduğu anlaşılmaktadır. Altı çalışmanın sonuçları birleştirildiğinde özet risk oranı 0.0294 ve %95 güven aralığı 0.0038 - 0.051 olarak bulunmuştur. Güven aralığının sıfır değerini içermemesi özet risk farkının istatistiksel açıdan önemli olduğu sonucunu göstermektedir. Özet odds oranlarında da güven aralığının birini içermemesi, ölçüt farkı olsa da sonuçların birbirini desteklediğini göstermektedir.

Pek çok tıp dergisindeki meta-analizi yayınları incelediğinde sonuçlar tablolara ek olarak aşağıdaki şekillerle de gösterilmektedir (Şekil 1 ve Şekil 2).

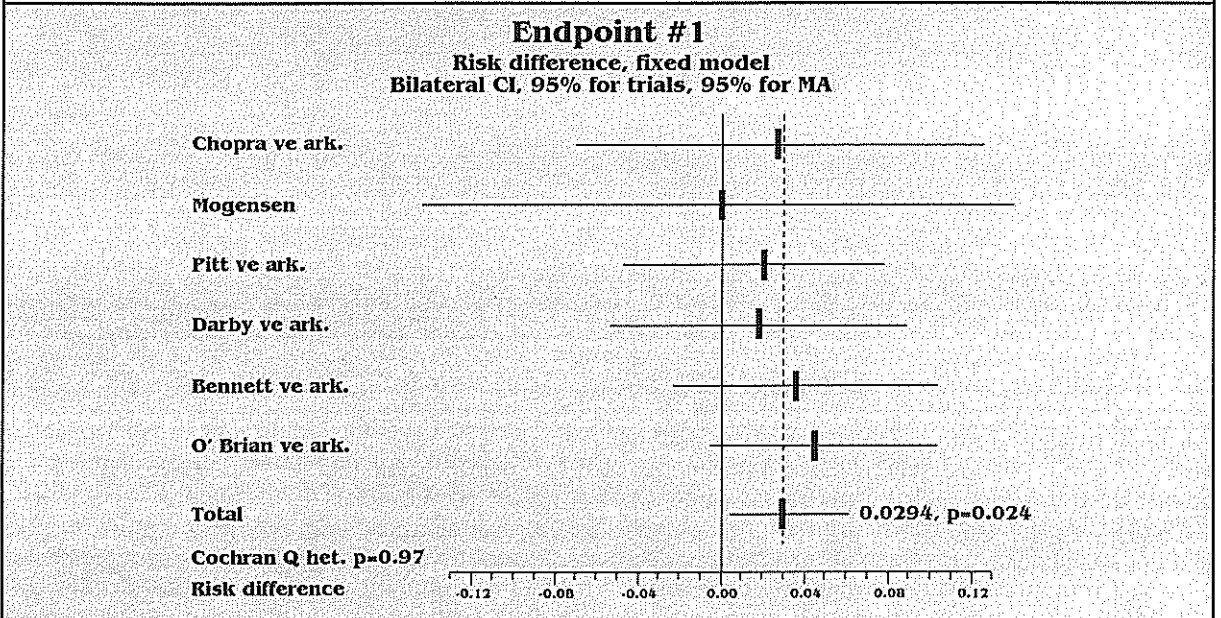
Çalışmaların odds oranlarına ve bunların özet sonuçlarına ilişkin bilgiler Şekil 1'de görülmektedir. Daha önce yapılan açıklamalarda olduğu gibi Şekil 1'de de her bir çalışmanın odds oranlarının %95 güven aralığı 1 değerini içerirken (istatistiksel olarak önemsiz), özet odds oranının istatistiksel olarak önemli (p=0.05) ve güven aralığının 1'i içermediği görülmektedir.

Altı çalışmanın Risk farklarının, %95 güven aralıklarının ve özet risk farkı sonuçlarının görsel olarak daha iyi anlaşılabilmesi için literatürde çok

Şekil 1: Lidocaine'nin Etkinliğine İlişkin Altı Çalışmanın Odds Oranları ve Özet Odds Oranı Sonuçları



Şekil 2: Lidocaine'nin Etkinliğine İlişkin Altı Çalışmanın Risk Farkları ve Özet Risk Farkı Sonuçları



sık rastlanılan gösterim Şekil 2'deki gibidir. Şekilde de görüldüğü gibi çalışmaların risk farkları sıfır değerini içerdiği halde özet risk farkı içermemektedir. Bu nedenle Lidocaine verilen grubun mortalite oranı ile kontrol grubunun mortalite oranı arasındaki fark 0.0294 olarak bulunmuştur ($p=0.024$). Bu fark

Lidocaine grubundaki mortalite oranının daha yüksek olduğunu açık olarak göstermektedir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Farklı model varsayımına ve ölçüt seçimine karşın, Lidocaine çalışmalarının sonuçları birbirini destekler şekildedir. Çalışmalara ilişkin etkilerin

yönü ve önemliliği, seçilen özet istatistiklere (özet odds oranı, risk farkı) bakmaksızın aynı sonucu vermiştir. Bir başka deyişle, %95 güven aralığında risk farkının 0'ı ve odds oranının 1'i içermesi / içermemesi şeklinde sonuçlar birbirine uyumludur. Örneğin, Mantel-Haenzsel yöntemine göre özet odds oranı 1.789 ve %95 güven aralığı 1.032 ; 3.013 bulunurken, aynı çalışma sonuçlarının risk farkları varyansa dayalı yöntemle birleştirildiğinde özet risk farkı 0.0294 ve %95 güven aralığı 0.0038;0.0551 olarak elde edilmiştir. Özet odds oranı 1'i ve özet risk farkı 0'ı içermediğinden sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuç olarak Lidocaine grubunda ölüm oranı kontrol grubuna göre önemli derecede daha yüksek çıkmıştır. Meta analizi yapacak araştırmacıların, meta analizi uygulanacak literatürde verilen etki ölçütüne ve etkinin sabit yada rasgele olmasına dayalı olarak uygun yöntemi seçmeleri gerekmektedir.

Meta-analizi, araştırmanın amacına göre tanımlayıcı ya da analitik olabilmektedir. Yukarıdaki uygulamada olduğu gibi eğer bir araştırmacı ilgilendiği konuya yönelik tanımlayıcı bir analiz yapmak istiyorsa, burada amaca ulaşılmıştır. Ancak analitik bir araştırma planlayıp çalışmalar arasında değişikliğe neden olabilecek faktörleri incelemek istediğinde, araştırma burada bitmez ve ileri meta-analitik yöntemler uygulaması gerekir. Duyarlılık analizi, alt grup analizi, heterojenlik analizi ve meta-regresyon yöntemleri literatürde yer alan ileri meta-analitik yöntemlerden birkaçıdır. Bu yöntemlere daha sonraki bölümlerde değinilecektir.

Meta-analizi uygulamaları ile ilgili Windows altında çalışan pek çok program vardır. Meta-99, Metawin, Comperhansive Meta-analysis ve meta-roc yazılım programlarından birkaçıdır. Bunlardan meta-99 ve metawin'nin demo sunumları internette bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Akçil, M, Karaağaoğlu, E. : Tıpta Meta-Analizi, Hacettepe Tıp Dergisi, 32(2):184-190, 2001.
2. Jenicek, M. : Meta-Analysis in Medicine : Where we are and where we want to go, J-Clin-Epidemiol., 42(1): 35-44, 1989.
3. Yach, D. : Meta-Analysis in Epidemiology, S-Afr-Med-J., 78: 94-97, 1990.
4. Mosteller , F. ve Colditz, G.A. : Understanding Research Synthesis (Meta-Analysis), Annu-Rev-Public-Health, 17:1-25., 1996.
5. Normand, S.L.T. : Tutorial in Biostatistics Meta-Analysis: Formulating, Evaluating, Combining and Reporting, Stat-Med., 18:321-359, 1999.
6. Hasselblad, V. : Meta-Analysis in Environmental Statistics, G.P.Patil and C.R. Rao Editors, Handbook of Statistics, 12: 691-716, North-Holland, Amsterdam, London, Newyork, Tokyo, 1994.
7. Petitti, D.B. : Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis : Methods for Quantitative Synthesis in Medicine, Oxford University Press, 1994.
8. Walter, S.D. ve Janad, A.R. : Meta-Analysis of Screening Data: A Survey of the Literature, Stat-Med., 18: 3409-3424, 1999.
9. Titchler, D: Modelling Study Quality in Meta-Analysis, Stat-Med, 18:2135-2142, 1999.
10. DerSimonian, R. ve Laird, N. : Meta-Analysis in Clinical Trials, Controlled-Clin-Trials., 7: 177-188, 1986.
11. Hine, L.K, Laird, N., Hewitt,P. Ve Chalmers, T.C.: Meta-Analytic Evidence Against Prophylactic use of Lidocaine in Myocardial Infarction, Archives of Internal Medicine, 149:2694-2698, 1989


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[®]
Enoksasin

 DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO. LTD.
İsana ile
Ruhhat sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

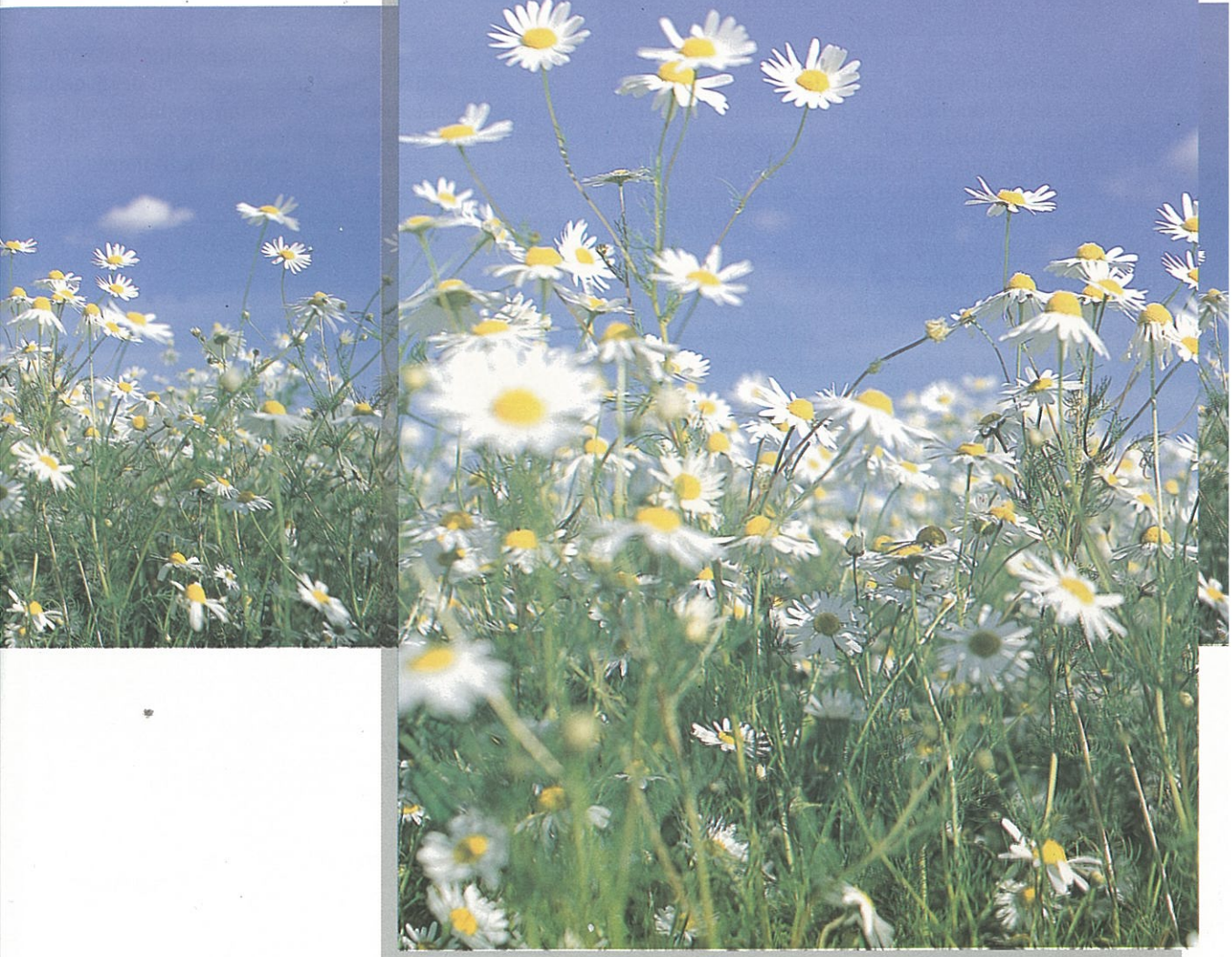
Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

 Eczacıbaşı

farenjit, otitis media), ALT solunum yolu enfeksiyonları (bronşit, bronkopnömoni, pnömoni), Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları (enteekte egzema, selülit, impetigo, yüzeyel varolar), Genital sistem enfeksiyonları (üretal ve endoservikal gonore, yunmuşak sankoro), Sirolo, ÖNTRENİNGASYONU, Kilonon simfi antibiyotiklere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda ve ergenlik dönemi öncesi çocuklarda kullanılmamalıdır. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU: Ağız yolu ile alınır. Sistemik enfeksiyonlarda 7-14 gün süre ile günde 2 defa yemeklerden önce veya sonra 400 mg olarak alınabilir. Gonore tedavisi için 400 mg ile yapılır. Shigeloz tedavisinde doz 5 gün süre ile günde 2 defa 400 mg'dir. UYARILAR: Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaçta plazma temizleme süresi uzar. Tedavi sırasında bakteriyolojik testlerin yapılması yararlıdır. Konvülsiyon istidadi yaratan hastalıkları olanlarda Enoksetin tedavisi için kullanılmalıdır. Enoksetin ve diğer kinolon türeli ilaçlar aynı anda teofilin kullanan hastalarda plazmadaki teofilin düzeylerini yükseltirler. YAN ETKİLER: İyi tolere edilen, güvenlidir. Enoksetin bronş salgısına, bronş mukozasına, safra ve deri vezikül sıvısına, bubreğ, prostat, pelvis ve adale dokularına sertumdakımı aşan yoğunluklarda geçer. Enoksasin %30 oranında plazma proteinlerine bağlanır. TİCARİ ŞEKLİ: Enoksetin tablet 400 mg, 10 tabletlik ambalajlarda.

DE-NOL®

Kolloidal bizmut subsitrat



FORMÜLÜ: Her tablete, Kolloidal bizmut subsitrat 300 mg (120 mg Bi₂O₃ eşdeğeridir). Literatürde etken madde, çoğunlukla koordinasyon bileşiği olarak tripotasyum disitratobizmutat (TDB) adıyla geçmektedir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** De-Nol tabletin yutulmasından sonra midede gastrik asidin etkisiyle bizmut içeren bir çökeltilin oluştuğu gösterilmiştir. Bu çökeltili özellikle ülser bölgesinin üzerine sıkıca bağlanmaktadır. Mide ve duodenum ülseri olan hastaların tedavisinde De-Nol'un yüksek orandaki iyileştirici etkinliği klinik araştırmalarla kanıtlanmıştır. De-nol'un antibakteriyel etkisi, mide mukozasındaki enfeksiyonların iyileşmesini sağlar. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve duodenum ülserleri, gastrit ve mide mukozasındaki bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Ağır böbrek yetmezliği. **Gebelikte ve Çocuklarda Kullanım:** Gebelikte, süt veren annelerde ve çocuklarda kullanımı tavsiye edilmez. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** De-Nol alımından yarım saat önce ve yarım saat sonra antasit ilaçlar ve süt alınmamalıdır. Çünkü ülser üzerindeki koruyucu tabakanın 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 ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Tedavi sırasında diğer bizmutlu bileşiklerin kullanımı ya da alkol alınması tavsiye edilmez. Birlikte kullanıldığında tetrasiklinlerin etkisini inhibe eder. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Aç karnına günde iki defa 2 tablet sabah kahvaltısından yarım saat önce ve 2 tablet akşam yemeginden 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 alınmalıdır. Tabletler su ile yutulmalıdır. Tedavi 4-8 hafta sürer. Bu süreden sonra, 8 hafta boyunca De-Nol ya da diğer bizmut bileşikleri kullanılmamalıdır. Daha sonra eğer gerekirse 4-8 haftalık ikinci bir tedavi uygulanabilir. Hasta belirli bir öğünde yemek yemese bile De-Nol tableti almamalıdır. Ağrılar azalsa dahi, doktorun önerdiği miktar ve süre değiştirilmemelidir. **DOZ AŞIMI HALİNDE ALINACAK TEDBİRLER:** Doktor tarafından belirlenir. Doz aşımı halinde spesifik bir antidotu yoktur. Bu durumda destekleyici tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** De-Nol oda ısısında, kuru bir yerde saklanmalıdır. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** De-Nol Yutma Tableti: 60 tabletlük ambalajlarda. Gist-Brocades, Hollanda lisansı ile üretilmektedir. PERAKENDE SATIŞ FİYATI(PSF) KDVL'İ: 5.828.000 TL. Reçete ile satılır. © Tescilli edilmis marka

Gist Brocades, Hollanda
lisansı ile
RuhSAT sahibi ve üretim yeri
Eczacıbaşı İlaç

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

Eczacıbaşı

Bir olgu nedeni ile inflamatuvar bel ağrısına yaklaşım

Dr. Şule Apraş Bilgen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi Yardımcı Doçenti

Yirmi beş yaşında bir bayan hasta 7 aydan beri sabahları daha belirgin olarak devam eden bel ağrısı ve tutukluğu yakınmaları ile bölümümüze başvurdu. Bel ağrısı ve tutukluk yakınması başlangıçta hafif ve aralıklı iken giderek şiddetlenmiş ve süreklilik kazanmış. Bazen sabahın erken saatlerinde uykudan uyandıracak düzeye ulaşıyormuş. Gün içinde hareket ettikçe rahatlıyormuş.

Hastanın 4 yıl önce bir aracın arkadan çarpması sonucu trafik kazası geçirdiği öğrenildi. Bu dönemde non-steroidal antiinflamatuvar ajanlar, yatak istirahati ve traksiyon tedavisi uygulanmış. Çekilen lumbosakral tomografisi normal bulunmuş. Birkaç ay içinde herhangi bir yakınması kalmamış.

Sistem sorgulamasında yaklaşık 10 ay önce sağ gözde iritis atağı geliştiği ve topikal tedavi uygulandığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde; bel ön-arka ve lateral fleksiyonlarında belirgin kısıtlanma ve sakroiliak eklemler üzerinde duyarlılık saptandı. Laboratuvar bulgularında, eritrosit sedimentasyon hızında hafif artış (38mm/saat) mevcuttu. Biyokimyasal, serolojik ve mikrobiyolojik testleri normaldi. Direkt sakroiliak eklem radyolojisinde bilateral sakroiliak eklem yüzlerinde skleroz ve düzensizlik görüldü (Şekil 1). Takiben yapılan HLA B27 incelemesi pozitif bulundu. Bu bulgularla hastaya ankilozan spondilit tanısı konularak sulfasalazin, non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar başlandı ve egzersiz programı önerilerek izleme alındı.

Tartışma

Bel ağrısı, klinik pratikte oldukça sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur ve romatizmal yakınmaların %30-50'sini oluşturmaktadır. Dünya popülasyonunun %65-80'inde yaşamın herhangi bir döneminde bel ağrısı gelişebilmektedir. Bel ağrısı yakınması ile başvuran olguda detaylı bir öykü ve fizik muayene,

sadece ağrılı bölgenin değerlendirilmesi ve spinal hareketlerdeki kısıtlılığın saptanması için değil, geniş bir spektrum içinde ayırıcı tanının yapılabilmesi için zorunludur. Burada tartışılacak olan olgu ile ilişkili olarak genç erişkindeki bel ağrısı nedenleri Tablo-1'de ele alınmıştır.

Tablo 1: Genç Erişkinde Bel Ağrısı Nedenleri

Mekanik

Ligamentöz
Kas spazmı ve disk hernisi
Spondilozis ve spondilolistesis

İnflamatuvar

Ankilozan spondilit
Reaktif artrit (Reiter's sendromu)
Psöriatik artrit
Enteropatik artritler

Neoplastik

Osteoid osteoma
Ekstradural tümörler

Visseral

Böbrek, pankreas, barsak, uterus ve overlerden yansıyan ağrılar

Bu olguda olduğu gibi dinlenme ve inaktivite periyodlarını takiben, uzun süren sabah tutukluğunun eşlik ettiği bel ağrısı varlığında inflamatuvar kökenli

bir omurga patolojisi akla gelmelidir. Ancak bu patolojilere girmeden önce inflammatuar ve mekanik bel ağrısının özelliklerini gözden geçirmek uygun olacaktır (Tablo-2).



Şekil 1. Sakroiliak eklem direkt grafisinde eklem yüzlerinde skleroz ve düzensizlik

Ankilozan spondilit (AS), reaktif artrit (ReA), psöriatik artrit (PsA) ve enteropatik artropati (EAP) inflammatuar bel ağrısına yol açan spodiloartropati (SPA) grubu hastalıkları oluştururlar. Ayırıcı tanı, her birinin kendine özgü klinik ve radyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi ile yapılır (Tablo-3). Burada sunulan olgu; tipik bel ağrısı, schober testlerinde kısıtlanma, geçirilmiş iritis öyküsü ve radyolojik olarak bilateral

Tablo 2: İnflamatuar ve Mekanik Bel Ağrısının Özellikleri

İnflamatuar

Kırk yaşından önce başlar
Sinsi başlangıç
En az 3 aydır devam etmesi
İstirahat sonrası artma
Egzersizle düzelme

Mekanik

15-90 yaşlar arasında başlar
Akut başlangıç
İstirahat sonrası azalma
Egzersizle artma

Tablo 3: SPA Grubu Hastalıkların Klinik Özellikleri

Özellikler	AS	ReA	PsA	EAP**
Başlama yaşı	<40	Genç-orta yaş	Genç-orta yaş	Genç-orta yaş
Cinsiyet oranı	K / E:3	E > K	E = K	E = K
Başlangıç tipi	Sinsi	Akut	Değişken	Sinsi
Sakroilit / spondilit	%100	<%50	≅%20	<%20
Simetrik şakroilit	+	Asimetrik	Asimetrik	+
Periferik eklem	≅%25	≅%90	≅%95	%15-20
HLA B27	≅%90	≅%75	<%50	%15
Göz tutulumu*	%25-30	≅%50	≅%20	≅
Kalp tutulumu	%1-4	%5-10	Nadir	Nadir
Deri/tırnak bulguları	—	<40	%100	Olağan değil
İnfeksiyon patojen	Bilinmiyor	+	Bilinmiyor	Bilinmiyor

* : ReA ve PsA'da öncelikle konjonktivit, AS ve EAP'de üveit

** : Kronik inflammatuar barsak hastalıkları ile birliktelik

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

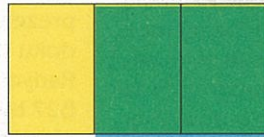


ETKİLEŞİMLER: B1 vitamini levodopaminin etkilerini antagonize eder. Bu nedenden dolayı kullanılmamalıdır. KULLANIS ŞEKLİ: Büyüklere günde ortalama 50-100 mg. Doz hastanın yaşına ve durumuna göre azaltılır ya da artırılır. Özellikle nevrilji, sinir felci gibi sinir hastalıklarında günde bir ila yüksek dozlar önerilir. TİCARİ ŞEKLİ: Neuvitan Drage 50 mg: Her birinde 50 mg tiamin-8-(metil-6-asetildihidrothoktat), disilfit bulunan 30 drajelik, ambalajlarda, satılır. KAYNAKLAR: 1- Neuvitan Prospektüs bilgileri

USA OF
Bioscop
Bazm
Ayda e
rik dan
Kat bu
hidrim
sarfam
stestini
kullanm
Eczacıbaşı

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

safralı yolları ve üriner sistemin
kasılmaları ve ağrılarında
menstrüel ağrıların ve adet sancılarında



Buscopan®
plus

ÜN BİLGİSİ: Buscopan Plus film kaplı tablet **FORMÜLÜ:** Her film kaplı tablet, 10 mg Hyosin-N-butilbromür ve 500 mg parasetamol içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Gastro-intestinal, safra ve üriner sistem ve kadın genital organlarının düz kaslarındaki spazmları giderir. Parasetamolün analjezik özellikleri bu etkiyi artırır. **ENDİKASYONLARI:** Mide ve barsak hastalıklarındaki paroksizmal ağrılar, safra ve üriner sistem kanalları ve kadın genital organlarındaki dismenore gibi işlev bozuklukları ve spastik sindirim bozuklukları. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Erişkinler için günde 3 kez 1-2 tablet az miktarda suyla yutulur. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Ender olarak deri kızarıklıkları olabilir. Daha ender olarak, ekzantem biçiminde alerjik reaksiyonlar ve eğer ender olarak alerjik trombositopeni ya da lökopeni görülebilir. Predispoze astımlı hastalarda bronkospazm görülebilir. Kserostomi, taşıkardi, dihidroz, akomodasyon bozuklukları ve idrar retansiyonu gibi antikolinerjik yan etkiler görülebilir. Etkiler genellikle hafif ve geçicidir. Özellikle deri reaksiyonları olmak üzere çok seyrek olarak alerjik reaksiyonlara neden olabildiği bildirilmiştir. Bronşiyal astım ve alerji hikayesi bulunan hastalarda çok ender olarak dispne görüldüğü bildirilmiştir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Trisiklik antidepressanlar, antihistaminikler, kinidin, amantadin, dizopramid, metaklopramid, beta-adrenerjik ilaçlar, antiplateletikler, rifampisin, propanolol, metoklopramid, kloramfenikol, AZT ile ilaç etkileşimleri olabilir. **KONTRENDİKASYONLARI:** İçindeki maddelere ağır duyarlılık gösteren kişiler, megalolon, myasthenia gravis. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Karaciğer işlev bozukluğu, böbrek işlev bozukluğu, dar açılı glokom, akut miyopiy ve üriner obstrüksiyon ve taşı-arıtmı, Gilbert sendromu gibi durumlarda Buscopan Plus yalnızca tıbbi gözetim altında kullanılmalı, gerekirse doz azaltılmalı ya da dozlar daha seyrek verilmelidir. Hyosin-N-butilbromürün emziren kadınlarda emzirmesinin güvenilir bir uygulama olup olmadığı henüz gösterilmemiştir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 20 film tablettik ambalajlarda. Reçete ile satılır.

simetrik sakroiliit bulguları ile AS tanısı aldı. Bu bulgular dışında HLA B27 pozitifliği de tanımızı destekledi.

AS, öncelikle sakroiliak eklemleri ve omurgayı tutan SPA grubu hastalıkların prototipini oluşturan kronik, sistemik bir hastalıktır. Kronik bel ağrısı ve tutukluğu tipik olarak AS'in başlangıç semptomlarını oluşturur. Bunun dışında bir diğer erken belirti yer değiştiren gluteal ağrı yakınmasıdır. İnflamatuar bel ağrısı AS'i düşündürülen önemli bir bulgu olsa da hastaların bir kısmı tipik radyolojik bulgulara rağmen non-spesifik bir ağrı ile ya da belirgin bir bel ağrısı yakınması olmaksızın başvurabilir. Hastaların 1/3'ünde omuz ve kötü prognozlu gidişe işaret eden kalça eklem tutuluğu gelişebilir. Daha az sıklıkta, AS'li hastalar genellikle diz eklemine tutan tipik mono- veya oligoartiküler artrit bulguları ile başvurabilir. Entesitis, AS'de görülen bir diğer bulgudur, tendon ve bağların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu tanımlar. Entesitis, aşil tendon ve plantar tendon yapışma yerleri başta olmak üzere, interkostal kas bağlantılarında, kostakondral bileşke yerlerinde, krista iliaka, tuberostaz iski ve büyük trokanterde gelişebilir. AS göz, kardiovasküler sistem, akciğer, böbrek gibi aksiyal iskelet dışındaki doku ve organları da etkileyebilir. Uzun süren hastalık seyrinde cauda equina sendromu ve amiloidozis gelişebilir. Burada sunulan olgu ile ilişkili olarak, akut anterior üveitin (iritis veya iridosiklitis) AS hastalarında gözlenen en yaygın ekstraskeletal bulgu olduğunu belirtmekte yarar vardır (%25-30). Bu komplikasyon, HLA B27 pozitif hastalarda daha sık görülme eğiliminde olup genellikle unilateral ve akut başlayarak sekel bırakmaksızın 2-3 ayda tamamen iyileşme özelliği gösterir.

AS'de saptanan en erken fizik muayene bulgusu sakroiliak eklemler üzerine basınç uygulamakla (sakroiliak eklem duyarlılık testi) ya da kalçaların hiperekstansiyonu ile sakroiliak eklemler üzerinde duyarlılık gelişiminin saptanmasıdır. Bunun yanısıra schober testi ile bel ön-arka ve lateral hareketlerindeki kısıtlanmayı saptamak ve spinal tutulumu belirlemek mümkündür. Torakal vertebra ve kostakondral eklem tutulumu nedeniyle gelişen göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık, inspiriyum ve ekspiriyumda göğüs duvarının ölçülmesi ile belirlenir. Uzun süren hastalıkta lomber lordozda düzleşme, omuzlarda çökme, torakal ve servikal vertebralarda öne eğilme, karında belirginleşme, kalçalarda hafif fleksiyon kontraktürü gelişerek tipik AS'li hasta postürünü oluşturur.

Genç bir erkek hastada inflamatuvar bel ağrısı semptomları ve fizik muayenede tipik spinal anormalliklerin varlığı AS tanısını kuvvetle

düşündürmelidir (Tablo-4). En spesifik tanısal bulgu ise karakteristik radyolojik değişikliklerdir. Özellikle sakroiliitis bilateral ise kesin tanı konulur. Zaten radyografik olarak sakroiliitis ayırıcı tanısı oldukça sınırlıdır. En sık nedenleri spondiloartropatiler ve infeksiyonlardır (piyojenik infeksiyonlar, tüberküloz, brusella, Whipple's hastalığı). Dejeneratif bir patoloji olan osteitis kondensans ilii, özellikle kadın hastalarda sakroiliit ile karışabilen radyolojik bir görüntüye neden olabilirse de bu patolojide erozyon olmaksızın sadece iliak kanatlarda üçgen şeklinde skleroz görünümü mevcuttur. Vertebral kolondaki inflamatuvar lezyonlar; radyolojik olarak sindesmofit gelişimi, "kare vertebra" görünümü, "shiny corner", apofizial eklemlerin kapanması ve spinal ligaman ossifikasyonu ile sonuçlanır. Apofizial eklemlerin kapanması ve spinal ligaman ossifikasyonu "bambu kamışı" görünümüne yol açar.

Tablo 4: AS için Modifiye New York Tanı Kriterleri

1. En az 3 aydır süren egzersizle rahatlayan, istirahatle artan bel ağrısı
2. Lomber omurganın ön-arka ve lateral fleksiyonlarında kısıtlanma
3. Yaş ve sekse göre normal değerlerle kıyaslandığında göğüs ekspansiyonunda azalma
4. Bileteral sakroiliitis, grade 2-4
5. Unilateral sakroiliitis, grade 3-4

* Unilateral grade 3-4 veya bilateral grade 2-4 sakroiliite ek olarak klinik kriterlerden birinin varlığı kesin AS tanısı konulur.

Tipik bir AS hastasında radyolojik olarak sakroiliitis varlığı tanı için yeterlidir. Ancak hastanın prezentasyonu atipik ise, özellikle erken dönemde doku tiplendirmesi tanı açısından yardımcı olabilir. Radyolojik olarak sakroiliit yokluğunda, negatif HLA B27 testi AS tanısını ekarte etmede % 95 güvenilirliği olan bir testtir. AS semptom ve bulguları yerleşmiş ise doku tiplendirmesi gerekli değildir.

AS'li hastaların tedavisinde amaç; semptomları düzeltmek, postürü, hareketi, göğüs ekspansiyonunu ve periferik eklemleri korumaktır. Fiziksel tedavi AS tedavisinde gelişebilecek sakatlıkları önlemede çok önemli rol oynamaktadır. Tedavinin önemli bir bölümünü egzersiz oluşturur. Non-steroidal antienflamatuar ilaçlar AS'li olguların sabah tutukluğu

ve ağrısının rahatlatılmasında gerekli ajanlardır. Temel etkili ilaçlardan sulfasalazinin 1980'lerin başından beri SPA tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. AS yanı sıra ReA ve PsA tedavisinde de kullanılmaktadır. AS tedavisinde, metotreksatin (MTX) 7.5-15mg/hafta dozlarında hem periferik artrit, hem de spinal hastalık üzerinde etkili olduğu bildirilmektedir.

AS tanısı erken dönemde özellikle kadın hastalarda gözden kaçabilmektedir. Bunun belki de

en önemli nedeni, klasik olarak AS'in genç erkek popülasyonu etkileyen bir hastalık olarak bilinmesi ve bundan dolayı kadın hastalarda olası tanılar arasında değerlendirilmemesidir. Ancak bugün hastalığın kadın cinsiyeti de nadir olmayarak etkilediği ve neredeyse seks dağılımının eşitlenme eğilimi gösterdiği bilinmektedir. Bunun yanısıra AS'in kadın hastalarda belirli yönleri ile farklı prezentasyon göstermesi (Tablo-5) ve daha hafif seyretmesi tanıda zorluk yaratan bir diğer etkindir. Bu nedenle bel ağrısı yakınması ile başvuran kadın hastaları değerlendirirken bu faktörlerin göz önünde bulundurulması sağlıklı bir ayırıcı tanının yapılabilmesine olanak sağlayacaktır.

Tablo 5: Kadın ve Erkek AS Kliniği

	Erkek	Kadın
HLA B27	>%90	>%90
Progresyon	+++	+
Şiddet	+++	+
Periferik eklem hastalığı		
Başlangıçta	+	++
İzlemede	+	+++
Spinal ankiloz	++	+
Boyun yakınması	+	++
Osteitis pubis	+	+++
Tamda gecikme (yıl)	3	10

KAYNAKLAR

1. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In Arthritis and Allied Conditions. Ed. Koopman WJ, 14th edition, Williams and Wilkins, Philadelphia 2001; 1311-23.
2. Khan MA. Spodyloarthropathies. Curr Opin Rheum 1998; 10: 279-81.
3. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-7.
4. Haslock I. Ankylosing spondylitis: Management. In Rheumatology. Eds; Klippel JH, Dieppe PA, Mosby, London, 2nd edition 1998: 6.19.1-10.

HACETTEPE'DEN HABERLER

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ AKADEMİK ÖDÜLLERİ

Bilime Hizmet Ödülü

Prof. Dr. Nihat Şişli, Fen Fakültesi

Sanatta Hizmet Ödülü

Prof. Dr. Adnan Turani, Güzel Sanatlar Fakültesi

Bilim Ödülü

Prof. Dr. Tarık Çelik, Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Abdurrahman Tanyolaç, Mühendislik Fakültesi

Prof. Dr. Ayşe Ayhan Dinçtürk, Tıp Fakültesi

Sanat Ödülü

Sanatçı Öğr. El. Çetin Işıközlü, Devlet Konservatuarı

Bilimde Teşvik Ödülü

Doç. Dr. Şuayip Yalçın, Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Engin Yılmaz, Tıp Fakültesi

Doç. Dr. H. Saruhan Çekirge, Tıp Fakültesi

Sanatta Teşvik Ödülü

Yrd. Doç. Hüseyin Özçelik, Güzel Sanatlar Fak.

ARAŞTIRMA GRUBU BAŞARI ÖDÜLÜ

Edebiyat Fakültesi Sanat Tarihi Bölümü Araştırma Grubu

Prof. Dr. Aynur Durukan, Edebiyat Fakültesi
Yrd. Doç. Dr. Mustafa Akpoiat, Edebiyat Fakültesi

Öğr. Gör. Meryem Acara, Edebiyat Fakültesi

Ar. Gör. Suat Alp, Edebiyat Fakültesi

Ar. Gör. Atilla Engin, Edebiyat Fakültesi

Ar. Gör. Muhammet Görür, Edebiyat Fakültesi

Sema Gündüz, Edebiyat Fakültesi

Ceren Erel, Edebiyat Fakültesi

Abdurrahman Şener, Edebiyat Fakültesi

Fen Fakültesi Kimya Bölümü Araştırma Grubu

Prof. Dr. Ömer Genç, Fen Fakültesi

Prof. Dr. Sema Bektaş, Fen Fakültesi

Ar. Gör. Dr. Nuray Şatiroğlu, Fen Fakültesi

Ar. Gör. Ebru Büyüktuncel, Fen Fakültesi

Ar. Gör. Çiğdem Arpa, Fen Fakültesi

Ar. Gör. Ayşenur Sağlam, Fen Fakültesi

Eczacılık Fakültesi Radyofarmasi Anabilim Dalı

Araştırma Grubu

Prof. Dr. Yekta Özer, Eczacılık Fakültesi

Prof. Dr. Atilla Hincal, Eczacılık Fakültesi

Ar. Gör. Betül Arıca, Eczacılık Fakültesi

Ar. Gör. Suna Erdoğan, Eczacılık Fakültesi
Doç. Dr. Meliha Korkmaz, Eczacılık Fakültesi
Uzm. Ecz. Gürhan Abuhanoğlu, Eczacılık Fak.
Uzm. Ecz. Ferhad S. Farshi, Eczacılık Fakültesi
Uzm. Ecz. Fariba Mazda, Eczacılık Fakültesi
Uzm. Ecz. Cemil Al-Muhammed, Eczacılık Fak.
Prof. Dr. Meral B. Tercan, Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Muzaffer Eryılmaz, Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Arzu Sungur, Tıp Fakültesi
Dr. Ahmet Saniç, Tıp Fakültesi
Dr. Kubilay Aydın, Tıp Fakültesi
Dr. Mehmet Kılıç, Tıp Fakültesi
Doç. Dr. Emir B. Denkbaş, Fen Fakültesi

DUYURULAR

- **Tıp Fakültesi**, Pediatrik Nöroloji Bölümü'nden Prof. Dr. Banu Anlar Avrupa Pediatrik Nöroloji Derneği (EPNS) yönetim kuruluna seçilmiştir.
- **Tıp Fakültesi**, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Ünitesi Kasım 2001'den itibaren Hastanenin D katı Dahiliye Polikliniği'nde hizmet vermeye başlamıştır. Tel:1249
- **Tıp Fakültesi**, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ayşe Akın, Dünya Sağlık Örgütü 51. Genel Kurulu toplantısında Genel Kurul İcra Başkanlığına seçilmiştir.
- **Doping Kontrol Merkezi'miz** son akreditasyon testlerinde de IOC 17025 Belgesi alındıktan sonra resmi olarak doping kontrol analizleri yapmaya başlayacaktır.
- **Üniversitemiz Yönetim Kurulu**, Kabil'de bulunan Atatürk Çocuk Hastanesi'nin yardım çağrısı üzerine sağlık hizmetleri ve eğitim alanında Afganistan'a her türlü yardımı yapma kararı almıştır.
- **Onkoloji Enstitüsü'nden**, Prof. Dr. Şevket Ruacan Yüksek Öğretim Kurulu üyeliğine seçilmiştir.
- **Hacettepe Üniversitesi Mezunlar Derneği** Başkanlığına Dişhekimliği Fakültesi'nden Prof. Dr. Osman Taha Köseoğlu seçilmiştir.
- **Aile Hizmetleri Uygulama ve Araştırma Merkezi**, 2001-2002 Akademik Yılı boyunca Aile Araştırmalar Kurumu ile birlikte aileleri eğitmeyi, geliştirmeyi ve bilinçlendirmeyi amaçlayan "Aile Söyleşileri" isimli panellerden oluşan bir projeyi gerçekleştirecektir.

YENİ KİTAPLAR

YENİDOĞAN BAKIMINDA HACETTEPE UYGULAMALARI

Olçay Oran,
Gülşen Erdem,
Gülsevin Tekinalp,
Murat Yurdakök,
Şule Yiğit.

Güneş Kitabevi, Ankara 2001

Ülkemizde son yıllarda neonatoloji ile ilgili kitap sayısında önemli artış olmasına karşın, günlük pratik uygulamalarda yenidoğan bebeklerin sağlıklarıyla ilgilenen hekimlerin kolayca kullanabilecekleri kitapların sayısı oldukça azdır. Özellikle gelişmiş ülkelerde büyük yenidoğan merkezleri tarafından hazırlanan "yenidoğan bakımında uygulanan protokoller" konusunda kitaplar ülkemizde bulunmamaktadır. Bu tür kitaplar büyük merkezlerin bilgi ve deneyimlerini yansıttığı için yalnız o merkezde değil, ülkenin değişik yörelerinde hizmet veren hastanelerde de oldukça yararlı olmaktadır.

Bu kitap ülkemizdeki bu konu ile ilgili gereksinimi kısmen de olsa karşılamak, pratik bilgi ve deneyimleri paylaşmak, Hacettepe Üniversitesi'nde yenidoğan bakım uygulamalarını aktarmak, konu ile ilgili çalışanlara bir örnek oluşturmak amacı ile hazırlanmıştır. Kitaptaki bilgilerin bilimsel gelişmelerin önderliğinde kısa zamanda değişebileceği

bilinmektedir. Ancak kitap yenidoğan bakımındaki uygulamaların standardizasyonu için başlangıç olarak kabul edilebilir.

Kitabın içerdiği bölümler şunlardır: Doğum odasında çocuk hekimi, yenidoğan bebeğin resüsitasyonu, sağlıklı bebek bakımı ile ilgili uygulamalar, yenidoğan ünitesinde enfeksiyon kontrolü, yenidoğanda endotrakeal entübasyon, umbilikal arter ve ven kateterizasyonu gibi girişimler, mekanik ventilasyon uygulamaları, persistan pulmoner hipertansiyon, neonatal sepsis, enfekte annelerin bebeklerine yaklaşım, hiperbilirübineminin tedavisi, sıvı elektrolit tedavisi, kardiyovasküler sistem hastalıklarına yaklaşım, bazı önemli üriner sistem ve nörolojik hastalıklara yaklaşım, yenidoğanda taramalar, prematüre osteopenisi, bronkopulmoner displazi tedavisi, prematürelerin aşılması.

DUYURU

SÜREKLİ TIP EĞİTİMİ PROGRAMI

PET VE NÜKLEER TIP

15 OCAK 2002

Prof. Dr. Tülin ARAS Konferans Salonu 1
Saat: 13.00 - 14.00

SİGARA İLE SAVAŞIN NERESİNDEYİZ?

22 OCAK 2002

Prof. Dr. Nazmi BİLİR Konferans Salonu 1
Saat: 13.00 - 14.00

APOPTOZİS VE KANSER

29 OCAK 2002

Prof. Dr. Şükriye AYTER Konferans Salonu 1
Saat: 13.00 - 14.00

**HACETTEPE TIP DERGİSİNE
AŞAĞIDAKİ ADRESTEN
ULAŞABİLİRSİNİZ.**

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr

www.tip.hacettepe.edu.tr

y e n i a d r e s i m i z

www.tip.hacettepe.edu.tr



www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr / www.tip.hacettepe.edu.tr

Hacettepe Tıp Dergisi 2001 Yılı Yazar İndeksi

A	
Ağca Erhan	228
Akçil Temel Mehtap	184, 362
Akova Murat	197, 237, 281
Altun Bülent	72
Anadol Deniz	36
Apraş Bilgen Şule	372
Aryürek Macit	64, 148, 276, 347
Arslan Serap	292
Ay İlknur	56

B	
Babaoğlu Ö. Melih	56

C	
Cankurtaran Mustafa	292, 357
Ceyhan Mehmet	44
Coşkun Turgay	29, 313

Ç	
Çeliker Reyhan	237
Çetinkaya Şardan Yeşim	342
Çevik Mustafa Aydın	237
Çöplü Lütfi	100

D	
Dalkara Turgay	138
Demir Başaran	125
Demirpençe Ediz	138
Derman Orhan	302

E	
Eczacıbaşı Bülent	331
Erdem Adnan	19
Ergan Begüm	100
Ertenli İhsan	228, 309

G	
Göçmen Ayhan	36
Gönen Can	81
Güç Oğuz	251
Güçer Şafak	160
Güçer Tacettin	19
Gülsün Meltem	148, 276, 347
Gürsoy-Özdemir Yasemin	138

H	
Hallıoğlu Olgü	4
Hazıroğlu Rifki	138

K	
Kabakçı Elif	125
Kanra Güler	114
Kara Ateş	114
Karaağaoğlu Ergun	184, 362
Kiper Nural	108
Kiraz Sedat	81, 357
Kocaepe Çetin	88
Kocagöz Sesin	237
Koroğlu Mert	64

O	
Orer S. Hakan	56
Oyan Başak	72

Ö	
Öksüz Kanbur Nuray	302
Özbalkan Zeynep	309
Özen Haluk	331
Özer Hasan	208
Özer Sema	4, 215
Özgüç Meral	88
Özkara Asuman	23, 352

S	
Sinici İncilay	352
Söylemezoğlu Figen	138

T	
Tangün Merih	134
Tınaztepe Keriman	160
Tokatlı Ayşegül	169
Tuncel Mürvet	284
Tuncer Z. Selçuk	298
Tunçbilek Ergül	331

U	
Uzun Ömrüm	154, 260

Y	
Yaralı Hakan	16
Yalçın Ebru	108
Yurdakök Murat	202

Z	
Zarakolu Pınar	273

Hacettepe Tıp Dergisi 2001 Yılı Konu İndeksi

BİRİNCİ BASAMAK

Öksürüklü çocuğa yaklaşım	32(1):36
Döküntülü hastalıklar	32(1):44
Reçete yazma	32(3):251
Antibiyotik kullanımı ve hasta uyumu	32(4):342

DERLEME

Akut romatizmal ateş	32(1):4
Endometriozis tanı ve tedavisinde endoskopinin yeri	32(1):16
Plastik cerrahide lazer kullanımı	32(1):19
Koroner arter hastalıklarının tanısında kullanılan biyokimyasal belirleyiciler	32(1):23
GABA metabolizması bozuklukları	32(1):29
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	32(2):100
Çocukluk çağı pnömonileri	32(2):108
Kuduz, patogenez, tanı ve profilaksi	32(2):114
Yeme bozuklukları	32(2):125
İletişim becerileri	32(2):134
Biyoterörizm ve biyolojik silahlar	32(3):197
Yeni doğan bebeğin resusitasyonu	32(3):202
Çocuklarda dilate kardiyomyopati	32(3):215
Çocuklarda gastroözofageal reflü	32(3):208
Artritli hastaya yaklaşım	32(3):228
Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığında yeni tedaviler	32(4):292
Cinsel yolla bulaşan hastalıklar: Human papillomavirus infeksiyonu	32(4):298
Adolesansda klinik değerlendirmenin temel prensipleri	32(4):302
Qut	32(4):309
İmmünonutrisyon	32(4):313

GÜNDEMDEKİ SORUN

Fenilpropanolamin dedikodusu ve öğrettikleri	32(1):56
--	----------

İSTATİSTİK

Tıpta meta-analizi	32(2):184
Metaanalizde istatistiksel yöntemler	32(4):362

NASIL TEDAVİ EDELİM

Gebelikte üriner sistem infeksiyonları	32(2):154
Akut bakteriyel menenjit	32(3):260
Erişkinde akut bronşit tedavisinde akılcı antibiyotik kullanımı	32(2):273

PANEL

Prion hastalıkları	32(2):138
Brusellozis	32(3):237
Hekim-endüstri ilişkileri	32(4):331

RADYOLOJİ

Görüntüleme eşliğinde perkütan toraks biyopsisi	32(1):64
Radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan meme biyopsileri	32(2):148
Plevral fissürlerin radyolojisi	32(3):276
Duktal karsinoma insitu: Radyolojik yaklaşım	32(4):347

SORUN VAKA

Bir olgu nedeniyle inflamatuvar bel ağrısına yaklaşım	32(4):372
---	-----------

TEMEL TIPTAN KLİNİĞE

Akuaporinler	32(1):72
Lupus patogenezinde postreseptör sinyalizasyon defektleri	32(1):81
Mitokondri yapısı ve mitokondrial kalıtım	32(1):88
Böbrek hastalıklarının apoptozisin rolü	32(2):160
Metabolik kardiyomyopatiler	32(2):169
Betalaktam antibiyotiklerin klinik kullanımı ve beta laktamaz direnci	32(3):281
Konfokal mikroskop	32(3):284
DNA mikroçipleri ve moleküler tanıda kullanımı	32(4):352
Antinötrofil sitoplazmik antikorlar: Güncel Yaklaşım	32(4):357

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 değerlemesi
 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 Tıp Dergisi

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 : FAX :
EV ADRESİ :
EV TELEFONU : FAX :
E-MAIL ADRESİ :
UZMANLIK DALI :
UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH :
Baba Adı :
Ana Adı :
Doğum Yeri :
Doğum Tarihi :
Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl :
İlçesi :
Mahalle / Köy :
Cilt No : Sayfa No : SıraNo :
Nüfus Cüzdanı No :
Verildiği Nüfus İdaresi :
Veriliş Tarihi :

PEN-OS®

(benzatin fenoksimetil penisilin)

1000 Tablet

400 Süspansiyon

750 Süspansiyon

**Bakteriyel Tonsillofarenjit
tedavisinde ve akut
romatizmal ateş
profilaksisinde
endikedir.**



KISA ÜRÜN BİLGİSİ:

PEN-OS® 400 ve 750 Oral Süspansiyon, 1000 Tablet. **Formülü:** Her ölçekte 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin, her tablette 1.000.000 İÜ Benzatin fenoksimetil penisilin. **Farmakolojik özellikleri:** PEN-OS® enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **Endikasyonları:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde Tedavi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı, stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjunktivit, romatizmal kalp kapakçı 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:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare hali genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjiyönotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle parenteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyreder. **İlaç etkileşimleri ve diğer etkileşimler:** Eş zamanlı olarak kullanılan antibiyotikler, antifolatikler, antiromatizmal ve anti piretik ilaçlarla (özellikle indometazin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetitif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **Kontrendikasyonlar:** Penisiline duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **Uyarılar/önlemler:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınımına son verilmelidir. Stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde duyarlılığı testleri gerekli olabilir. **Ticari takdim şekli ve ambalaj muhtevası:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 İÜ veya 750.000 İÜ fenoksimetil içeren 80 mL'lik ambalajlarda ve blisterlerde. Reçete ile satılır.



Biochemie

İsansı ile

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

Eczacıbaşı

hake
kul
enita
/ac
of de
kull
Per
de b
24 ta