

ISSN 1300-8404

cilt 34 • sayı 1 • 2003

Hacettepe

Tıp Dergisi

Akut sinüzitte tedavi rehberi

Multipl Myelom tedavisi

Hedefe yönelik moleküler
kanser tedavisi

"Connexin 26" ve nonsendromik
işitme kayıpları

Sağlık ocağı laboratuvarı

Hepatosellüler karsinomun
palyatif tedavisinde TAKE

Metabolik Munchausen
sendromu

Hacettepe'den Haberler

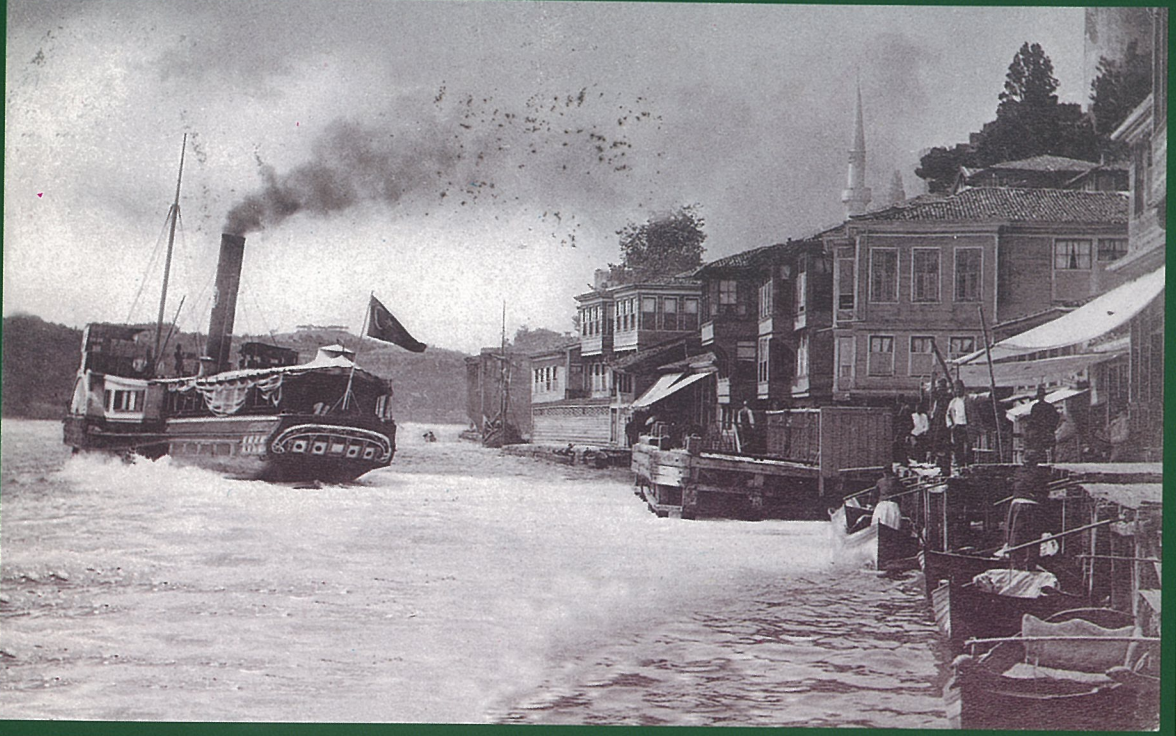
Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



PEN-OS®

(Benzatin fenoksimetil penisilin)

Akut Tonsilofarenjit Tedavisinde



BİR DÜNYA KLASIĞI

Pen-OS 400 ve 750 Oral Süspansiyon Pen-os 1000 Tablet. **FORMÜLÜ:** Her ölçekte 400.000 IU veya 750.000 IU Benzatin fenoksimetilpenisilin. Her tablette 1.000.000 IU Benzatin fenoksimetil penisilin. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Pen-OS enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **ENDİKASYONLARI:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Tedavi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjanital veya romatizmal kalp kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **KULLANMA ŞEKLİ VE DOZU:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 IU/kg., çocuklarda ise 80.000-100.000 IU/kg'dır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjionörotik ödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle paranteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyredir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Eş zamanlı olarak kullanılan antiflojistik, antiromatizmal ve antiptetik ilaçlarla (özellikle indometasin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetatif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Penisiline aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınmasına son verilmelidir. Stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde bakteri duyarlılığı testleri gerekli olabilir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 IU veya 750.000 IU fenoksimetilpenisilin içeren 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tabletlelik blisterlerde. Penos 1000 Tablet: 13.899.000 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 141/61. Ruhsat tarihi: 30.03.1987. Penos 400 Süsp.; 5.828.000 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 138/18. Ruhsat no: 20.02.1986. Penos 750 süsp.; 10.166.500 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 178/74. Ruhsat tarihi: 27.06.1996. Reçete ile satılır.



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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç Sanayi

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

www.eip.com.tr

İlaç Eczacıbaşı

HACETTEPE TIP DERGİSİ
2003; 34(1)

Editör
İskender Sayek

Editör Yardımcısı
Macit Arıyürek

Yayın Kurulu
Murat Akova (2004)
M. Cemalettin Aksoy (2006)
Yakut Akyön Yılmaz (2005)
Oğuz Çataltepe (2006)
Reyhan Çeliker (2006)
Lütfi Çöplü (2005)
Çağatay Güler (2005)
Serdar Günalp (2006)
Alper Gürlek (2006)
Alper B. İskit (2006)
Rana Karabudak (2006)
Tezer Kutluk (2004)
Uğur Özçelik (2006)
Asuman Özkara (2004)
Levent Sennaroğlu (2006)
İlhan Tezcan (2006)

Yayına Hazırlık
Barış Taşbaş
Selin Çarkacı

*Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından yayınlanmaktadır.*

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**3
İskender Sayek
- **Akut sinüzitte tedavi rehberi**4
Murat Akova
- **Multipl Myelom tedavisinde güncel yaklaşımlar**6
Başak Oyan, Yener Koç, Emin Kansu
- **Hedefe yönelik moleküler kanser tedavisi:**
Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR) İnhibitörleri.....16
Ömür Berna Öksüzöglü, İbrahim Güllü
- **"Connexin 26" ve nonsendromik işitme kayıpları**.....25
Burcu Balcı, Levent Sennaroğlu, Pervin Dinçer
- BİRİNCİ BASAMAK**
- **Sağlık ocağı laboratuvarı**32
Çağatay Güler, Songül A. Vaizoğlu
- RADYOLOJİ**
- **Hepatosellüler karsinomun palyatif tedavisinde transkateter arteriyel kemoembolizasyon (TAKE)**47
Barbaros E. Çil, Ferhun Balkancı
- SORUN VAKA**
- **Komadaki tip 1 diabetik hasta: Metabolik Munchausen sendromu**53
Selçuk Dağdelen, Alper Gürlek, Can Gönen
Miyase Bayraktar, Olcay Gedik
- **HACETTEPEDEN HABERLER**59
- **BULMACA**60

*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 taşımamalıdır. 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,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin sürekli tıp eğitimi sağlamak amacı ile konularında deneyimli öğretim üyeleri tarafından hazırlanan yazılara yer veren dergimiz, 2003 yılının bu ilk sayısında da yararlı bulacağımızı umduğumuz konular ile yeniden sizlerle buluşuyor.

Önemli sağlık sorunlarından olan akut sinüzitte tedavi rehberi ile ilgili bir yazı ve multipl myelom tedavisi hakkındaki bilgilerimizi güncelleştirmeyi amaçlayan bir derlemeden yararlanacağınızı umuyoruz. Bu yazıları meme, akciğer gibi önemli kanserlerin tedavisinde "epidermal growth faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri" ile ilgili yazı ve "Connexin 26" proteini ile nonsendromik işitme kayıpları arasındaki ilişkiden bahseden yazı takip etmektedir.

Birinci basamak bölümünde sağlık ocağında çalışanlar için yararlı olacağını umduğumuz temel laboratuvar inceleme teknikleri ile ilgili bilgiler bulunan kapsamlı bir yazı yer almaktadır.

Girişimsel radyolojinin önemli ve güncel yöntemlerinden birisi olan hepatosellüler karsinomun arteriyel kemoembolizasyon ile palyatif tedavisi derginin radyoloji bölümünde ele alınmaktadır.

Sorun vaka kısmında "Komadaki tip 1 diyabetik hasta: Metabolik Munchausen sendromu" detaylı olarak tartışılmaktadır.

Uzmanlık eğitimindeki kaliteyi artırmak ve standart getirmek amacıyla "uzmanlık sonrası yeterlilik sınavları" ülkemizde giderek yaygınlaşmaktadır. FTR dalında ülkemizde ilk defa yapılmış olan "Avrupa Board Sınavı" ile ilgili duyuru Hacettepe'den haberler bölümünde yer almaktadır.

Dergimizin son kısmında yer alan tıp ile ilgili kelimelerin sorulduğu bulmacanın ilginizi çekeceğini umuyoruz.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.

Saygı ve Dostlukla,



Prof. Dr. İskender Sayek
Dekan

Akut sinüzitte tedavi rehberi

Dr. Murat Akova

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Profesörü

Sinüzit terimi paranasal sinüslerin iltihabını yansıtır. Hastaların hemen tamamında nazal mukozada da inflamasyon görüldüğünden "rinosinüzit" terimi hastalığı daha uygun bir biçimde tanımladığı için tercih edilir. Rinosinüzit hastane dışında en sık tanısı konulan 10 hastalıktan biri olup, en sık antibiyotik yazılan hastalıklar içinde ise 5. sırada yer alır (1). Çoğunlukla bir bakteriyel infeksiyon olarak düşünülmesine ve sıklıkla antibiyotiklerle tedavi edilmesine karşın, akut sinüzit olguların çoğunda viral etkenlerle ortaya çıkar. Çoğu hastada antibiyotik tedavisine gerek duyulmaksızın kendiliğinden iyileşir (2).

Tanı: Bakteriyel sinüzit çoğunlukla viral infeksiyonun üzerine ikincil olarak gelişir. Buradaki temel fizyopatolojik mekanizma sinus ostiumunun viral infeksiyona bağlı olarak ödem nedeniyle tıkanması ve sinüs drenajının bozulmasıdır. Kesin tanı için sinüs ponksiyonu ile alınan örneğin kültürü altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, bu işlemin oldukça invaziv olması ve uygulama güçlüğü nedeniyle pratikte yararı sınırlıdır.

Tanı ve tedavi açısından rinosinüzitler semptomların süresine göre 3 başlığa ayrılır: Akut sinüzitlerde semptomların devam süresi 4 haftadan kısa iken, subakut sinüzitte bu süre 4-12 hafta, kronik sinüzitte ise 12 haftadan daha uzundur (3). Akut sinüzit ayaktan ve çoğu kere pratisyen hekimlerin gözetiminde tedavi edilebilir bir hastalıkken, subakut ve kronik sinüzit cerrahi müdahale gerektirebilen hastalıklar olup, bir kulak-burun-boğaz uzmanının değerlendirilmesini gerektirebilir. Akut formda, en sık tutulan maksiller ve etmoid sinüslerdir. Bu sinüslerin infeksiyonunda en sık etken olarak Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae izole edilir. Daha seyrek olarak Streptococcus pyogenes, Moraxella catarrhalis

ve anaerobic bakteriler de etken olarak saptanabilirler.

Akut rinosinüzit tanısı için klinik kriterler çok güvenilir değildir. Semptomların süresi uzamış viral üst solunum yolu infeksiyonu ile akut sinüzit semptomatolojisi birbirine çok benzerdir. Akut sinüzitli olguları ayırtetmede en çok kullanılan klinik bulgular; hastaların yakınmalarının >7 gün süreyle devam ediyor olması, tek taraflı yüz ve/veya diş ağrısı, maksiller sinüs(ler) üzerine basmakla ağrı ve pürülan nazal sekresyondur. Özellikle semptomlarının süresi 7 günden kısa olanlarda akut sinüzit olma olasılığı oldukça düşüktür. Tanıda direkt sinüs grafilerinin yararı tartışmalıdır. Viral infeksiyonlar sinüs mukozasında ödeme neden olduğundan, düz grafide mukoza ödemi bakteriyel sinüzit bulgusu olarak yorumlama olanağı yoktur (3,5). Bu nedenle akut sinüzit tanısı koymak amacıyla her hastaya paranasal sinüs grafisi çekilmesi önerilmemektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir klavuzda bu grafinin ancak antibiyotik tedavisi verildikten sonra tedavi yanıtı olmayan hastalar için düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir (6). Sinüs bilgisayarlı tomografisinde hava sıvı seviyesi saptanması ve tam sinüs opasifikasyonu, sinüzite ilişkin klinik bulguları olan hastalarda yaklaşık %90 pozitif prediktif değer taşımaktadır (7).

Tedavi : Hafif semptomları olan hastalarda semptomatik tedavi ve hastanın antibiyotik kullanımına gerek olmadığı konusunda ikna edilmesi gereklidir. Antibiyotik tedavisi, yukarıda verilen kriterleri taşıyan ve ciddi semptomları olan hastalar için gereklidir (3). Başlangıç tedavisi için S. pneumoniae ve H. influenzae'yi kapsayacak en dar spektrumlu antibiyotik uygulaması yeterlidir. Bu amaçla önerilecek ilaçların başında amoksisilin veya tetrasiklin/doksisisiklin gelmektedir (3,6). Ancak

yapılan plasebo kontrollü çalışmaların çoğunda kullanılan bu iki antibiyotiğin plaseboya belirgin üstünlükleri saptanamamıştır (3). Bu durumdan sorumlu olarak, çalışmalarda sinüzit tansının vakaların çoğunda doğru olarak konulamaması, dolayısıyla gerçekten antibiyotik tedavisi gereken hastaların bu topluluk içinde "seyrelmesi" sorumlu tutulmaktadır (8). Yakın zamanda yapılan ve tanının bilgisayarlı tomografide hava-sıvı seviyesi veya total sinüs opasitesi görülmesi aracılığıyla konulduğu semptomatik hastaların randomize edildiği plasebo kontrollü bir çalışmada penisilin veya amoksisilin plaseboya kıyasla belirgin üstün bulunmuştur(9).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerle dar spektrumlu antibiyotiklerin karşılaştırıldığı çalışmaların değerlendirmesinin yapıldığı metaanalizlerde, iki grup arasında belirgin tedavi etkinlik farkı saptanamamıştır (3,10). Ancak gerek *S. pneumoniae*, gerekse *H. influenzae*'da artan oranda antibiyotik direnci gelişimi gözönüne alındığında oral beta-laktamaz inhibitörlü beta-laktamlar (amoksisilin-klavulanat, ampisilin-sulbaktam), 2. ve 3. kuşak oral sefalosporinler (sefuroksim aksetil, sefaklor, sefprozil, lorakarbef, sefiksim gibi) ve gram-pozitif etkinliği olan kinolon türevleri (levofloksasin, moksifloksasin) tedavi seçenekleri arasında değerlendirilebilirler (3,6).

Kaynaklar

- 1) Snow V, Mottur-Pilson C, Hickner JM. Principles of appropriate antibiotic use for acute sinusitis in adults. *Ann Intern Med* 2001; 134:495-97.
- 2) Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Intern Med* 2001; 134:479-86.
- 3) Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134:498-505.
- 4) Hansen JG, Schmidt H, Rosborg J, Lund E. Predicting acute maxillary sinusitis in general practice population. *BMJ* 1995; 311:233-36.
- 5) Puhakka T, Makela MJ, Alanen A, et al. Sinusitis in the common cold. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102:403-8.
- 6) Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. Sinus And Allergy Partnership. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123:5-31.
- 7) Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Use of symptoms, signs, and blood tests to diagnose acute sinus infections in primary care: comparison with computed tomography. *Fam Med* 1996; 28:183-88.
- 8) Marchant CD, Carlin SA, Johnson CE, Shurin PA. Measuring the comparative efficacy of antibacterial agents for acute otitis media: The "Pollyanna phenomenon". *J Pediatr* 1992; 120:72-77.
- 9) Lindbaek M, Hjortdahl P, Johnsen UL. Randomised, double-blind, placebo controlled trial of penicillin V and amoxycillin in treatment of acute sinus infections in adults. *BMJ* 1996; 313:325-29.
- 10) De Bock GH, Dekker FW, Stolk J, et al. Antimicrobial treatment in acute maxillary sinusitis: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1997; 120:72-77.

Multipl Myelom tedavisinde güncel yaklaşımlar

Dr. Başak Oyan¹, Dr. Yener Koç², Dr. Emin Kansu³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Ünitesi Araştırma Görevlisi¹, Doçenti², Profesörü³

Multipl myelom (MM), lösemilerden sonra en sık görülen hematolojik malignansidir ve yaşla birlikte sıklığı artmaktadır. Semptomatik hastaların tanı aldığı dönemde tedavi edilmeleri gerekmektedir. Bazı çok ender vakalar dışında, MM standart kemoterapi ile biyolojik anlamda kür olmayan bir hastalıktır. Tedaviler genelde palyatif ve hastalığın kontrol edilmesi amacıyla verilmektedir. Kür şansının az olmasına rağmen hastalık kemoterapiye iyi cevap vermekte (%50-70) ve tedavi edilmeyen bireylerde median sağkalım 12 aydan kısa iken, tedavi edilen bireylerde median sağkalım 24-40 ay arasında olmaktadır.

MM'nin tedavisinde, otolog kök hücre nakli desteğinde yüksek doz kemoterapi verilmesi ve myeloablative olmayan allojenik kök hücre nakli (NST)'nin gündeme gelmesiyle önemli aşamalar kaydedilmiştir.

Bu yazıda amaç, onkoloji ve hematoloji alanında çalışanların, multipl myelom tedavisinde hakkındaki bilgilerinin güncelleştirilmesi ve bu hastalara yaklaşımda basit ve uygulanabilir bir algoritma ile tedavi uygulamalarına standart bir bakış açısı kazandırmaktır.

RİSK GRUPLARININ TANIMI VE TEDAVİ ENDİKASYONLARININ BELİRLENMESİ

Yeni Tanı Konulan Hastalar

Multipl myelom tanısı sonrasında ilk yapılması gereken, tedavi endikasyonu olan hastaların belirlenmesidir. Bu konuda dikkate alınacak noktalar şu şekilde sıralanabilir:

1. Asemptomatik hastalar tedavi edilmemelidir (evre-I ve smoldering myelom grupları dahil).
2. Hasta semptomatik olursa veya aşağıdaki ilerleme belirtileri görülürse tedavi başlanmalıdır:

- a. Hiperkalsemi ve/veya ciddi anemi
- b. Renal yetmezlik (Kreatinin ≥ 1.3 mg/dL)
- c. Hipogamaglobulinemi ve/veya tekrarlayan enfeksiyonlar
- d. Kemiklerde çok sayıda litik lezyonlar ve/veya ekstremiteler plazmasitom

3. Tedavi verilmesi konusunda kararsız kalınırsa tedavi verilmemeli, hasta 6-8 hafta veya uygun aralıklarla değerlendirilmelidir.

4. Tedavi endikasyonu konulan, 70 yaşın altında olan hastalar öncelikle transplant açısından değerlendirilmelidir. Transplant adaylarına kök hücre toplanması öncesinde alkileyici ajanlar (Melphalan) içeren tedavi protokollerinin uygulanmamasına özen gösterilmelidir.

Tedavi edilmesi planlanan hastalar, prognostik faktörler ışığında risk gruplarına ayrılmalı ve tedavi bu risk gruplarına göre planlanmalıdır. Yeni tanı almış bir hastada klasik sitogenetik analiz ile delesiyon 13 saptanması ve B₂-mikroglobulin'in 4 mg/L'den yüksek olması kötü prognostik faktörler olarak kabul edilir. Tablo 1'de prognostik risk gruplarına göre hastalıklı ve genel yaşam süreleri görülmektedir (1). Daha önce tedavi edilmiş bireylerde; delesiyon 13 varlığı, B₂-mikroglobulin'in 2.5 mg/L'den yüksek olması, CRP'nin 4 mg/dl'den yüksek olması ve 12 aydan uzun süre konvansiyonel kemoterapi uygulaması kötü prognostik faktörler olarak kabul edilmektedir (2). Yeni tanı alan MM hastalarda risk gruplarına göre tedavi yaklaşımı ŞEKİL-1'de özetlenmiştir.

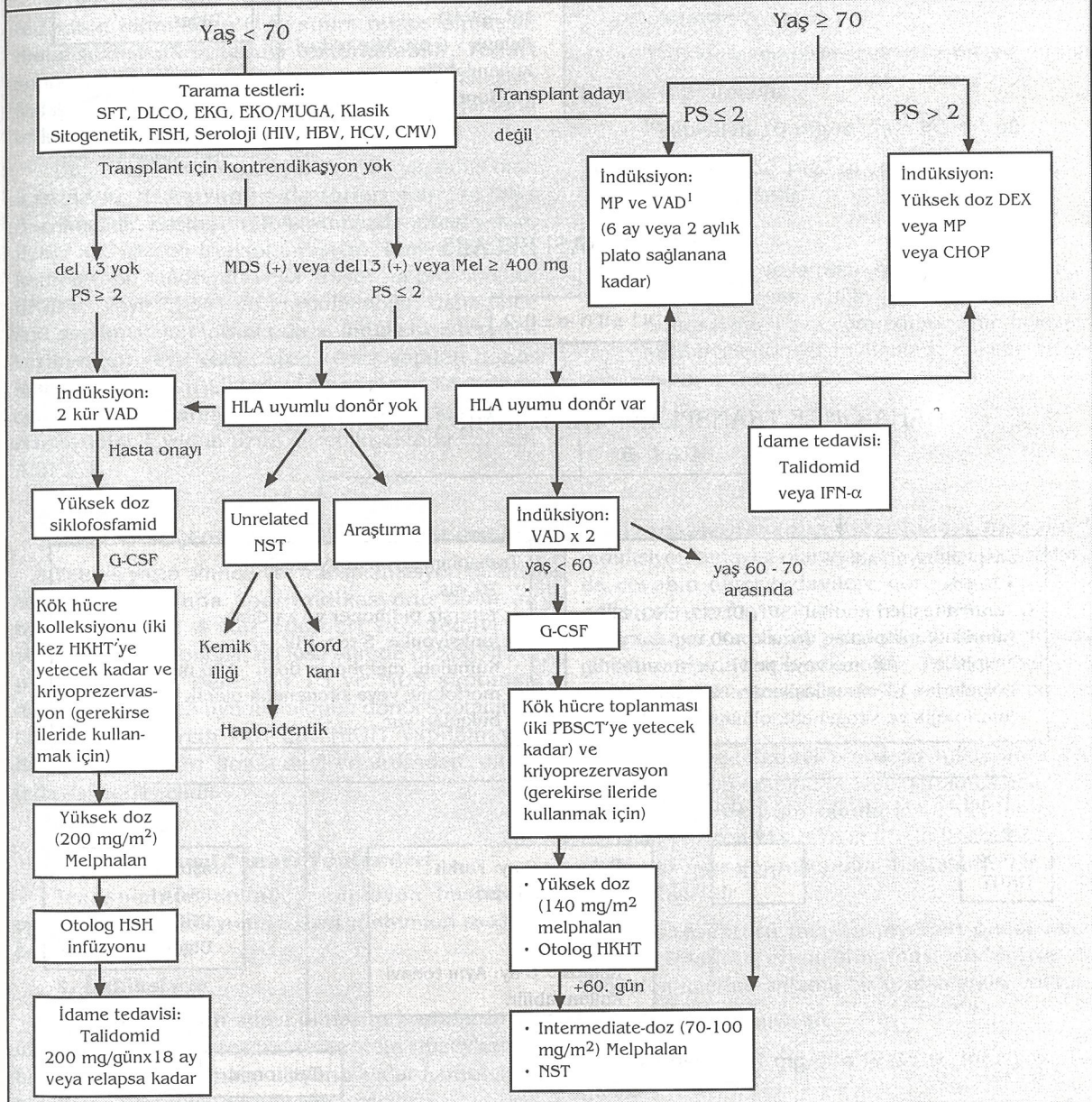
Relaps Multipl Myelom

Relaps olan myelom hastalarında tedavi planı daha önce almış oldukları tedaviler gözönüne alınarak belirlenir. Bu hastaların tedavi yaklaşımı ŞEKİL-2'de

Tablo 1. Prognostik gruplara göre hastalıksız ve genel yaşam süreleri

Yaşam	Düşük Risk del 13 yok ve $\beta_2\text{-M} \leq 4^3$	Orta Risk del 13 (+) veya $\beta_2\text{-M} > 4$	Yüksek Risk 13 del (+) ve $\beta_2\text{-M} > 4$
Median DFS ¹	4.2 yıl	2.5 yıl	0.8 yıl
Median OS ²	9+ yıl	4.4 yıl	1.5 yıl

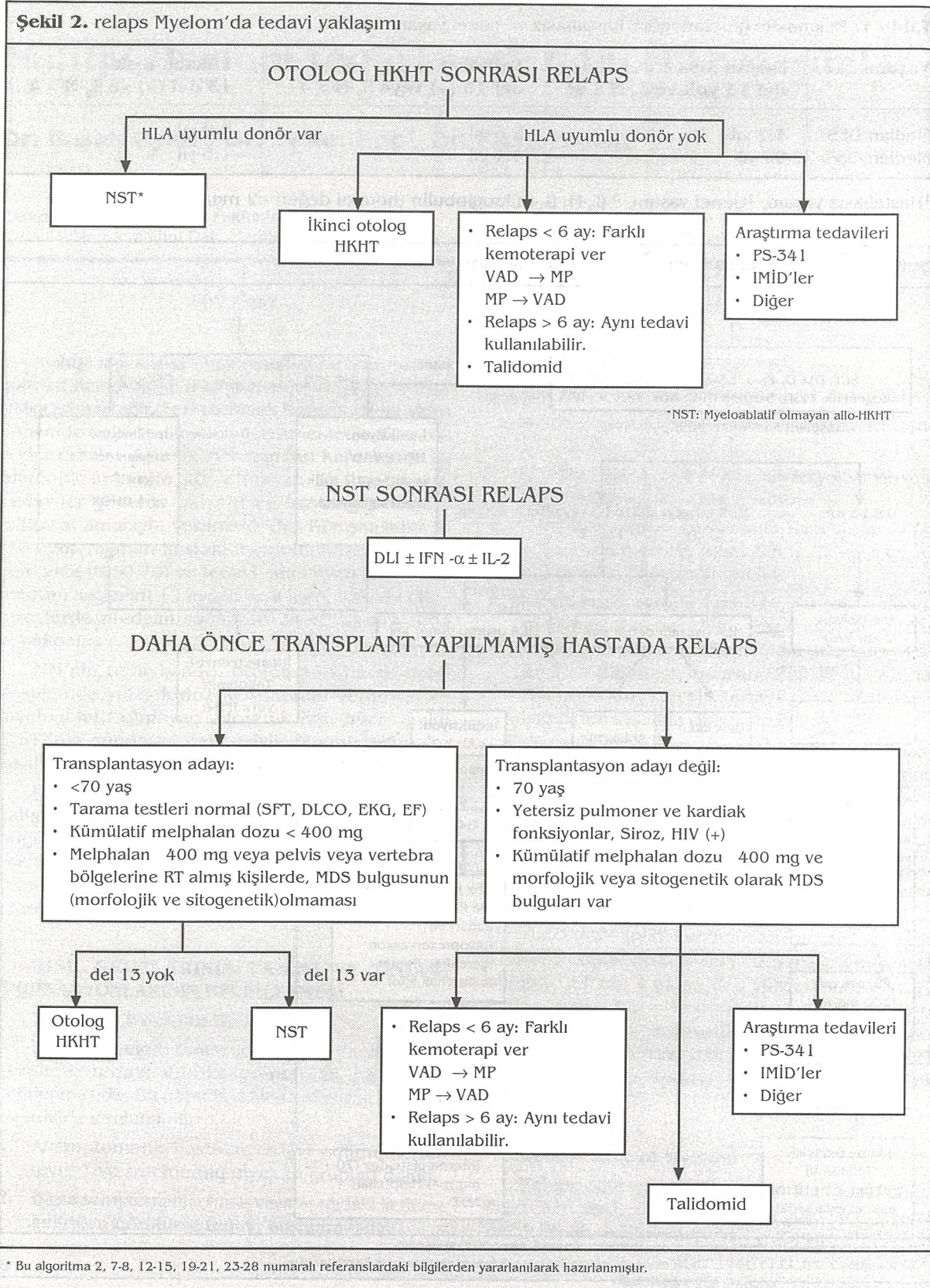
¹Hastalıksız yaşam, ²Genel yaşam, ³ $\beta_2\text{-M}$: β_2 -mikroglobulin (normal değeri <2 mg/L)

Şekil 1*. Yeni tanı almış Myelom hastasına yaklaşım

¹ Hızlı cevap istenen durumlarda (hiperkalsemi, böbrek yetmezliği, kemik iliği yetmezliği)

* Bu algoritma 2, 7-8, 12-15, 19-21, 23-26 numaralı referanslardaki bilgilerden yararlanılarak hazırlanmıştır.

Şekil 2. relaps Myelom'da tedavi yaklaşımı



belirtilmiştir. Daha önce tranplantasyon yapılmamış olan hastalar, transplantasyon için değerlendirilmeli ve kontrendikasyon yoksa kök hücre transplantasyonu için hazırlanmalıdır. Kromozom 13 delesyonu saptanıp donörü olanlara myeloablatif olmayan allojenik kök hücre nakli; kromozom 13 delesyonu olmayan veya donörü olmayan kromozom 13 delesyonlu hastalara ise otolog hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılmalıdır. Yapılan tedavilerin relapsı engelleyici veya remisyonu uzatıcı idame tedaviler ile desteklenmesi gereklidir.

Transplantasyon için uygun olmayan hastalar tedavinin bitiminden 6 ay sonra relaps olmuşsa, daha önce verilen tedavi tekrarlanabilir. Tedavi sonrası altı ay geçmeden relaps olan hastalar aldıkları tedaviye dirençli kabul edilirler ve başka ajanlarla tedavi edilmelidirler.

Daha önce otolog tranplantasyon yapılmış olan hastalara, HLA-uyumlu donörleri var ise NST önerilmelidir. Hastaların HLA-uyumlu donörleri yoksa, ikinci kez otolog transplantasyon, konvansiyonel kemoterapi, talidomid veya araştırma protokolleri (IMiD'ler veya PS-341 vb.) uygulanabilir. Daha önce NST yapılmış olan hastalarda, reindüksiyon tedavisi verilmeden veya verildikten sonra yapılan donör lenfosit infüzyon (DLI) tedavisi hastaların %50'sinde remisyon sağlamaktadır. DLI ile elde edilen remisyonlar 1 yıldan uzun sürebilmektedir (27,28, ASH-2001).

TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE ENDİKASYONLARI

Yetmiş yaşın altında ve transplantasyon tarama testleri sonucunda kontrendikasyonu olmayan hastalara 2 ile 4 kür standart doz tedavi ile sitoredüksiyon sonrası, en kısa sürede otolog HKHT planlanmalıdır. Delesyon 13 ve MDS saptanan hastalarda ise HLA-uyumlu akraba donör saptanırsa, tedavide ilk tercih NST'dir. HKHT yapılamayan hastalara standart doz tedavi ve ardından idame tedavisi verilmelidir.

Konvansiyonel Tedavi Yöntemleri

Transplantasyon adayı olmayan hastalara uygulanan konvansiyonel tedavi yöntemleri aşağıda belirtilmiştir:

1- İndüksiyon

Transplantasyon adayı olmayan hastalarda en az 6 ay veya 'plato fazına' (M-protein düzeylerinin birkaç ay stabil kalması) ulaşana kadar kemoterapi aldıktan sonra idame tedavisine geçilir.

İndüksiyon amacıyla kullanılan tedavi şemaları şu şekilde sıralanabilir:

A. Melphalan + Prednisone (MP)

Otolog ve allojenik transplantasyon şansı olmayan bireylerde standart tedavi yöntemidir. Diğer kombinasyon kemoterapilerinin (VAD ve diğerleri) yaşam süresini uzatma açısından MP'ye üstünlüğü gösterilememiştir (3,4) ve yanıt oranı %50-60'tır. Ig A tipi multipl myelom'un, MP'ye belirgin olarak daha az cevap verdiği bildirilmiştir (3). Transplantasyon adaylarına verilmemelidir.

a. Uygun hastalar

- Otolog ve allojenik transplantasyon şansı olmayan bireyler
- VAD kemoterapisine cevap vermeyen hastalar

b. Tedavi protokolü

- Melphalan 10 mg/m²/gün PO x 4 gün
- Prednisone 60 mg/ m²/gün PO x 4 gün, 4-6 haftada bir verilir.

c. Tedavi süresi

- En az 6 ay veya plato fazına ulaşana kadar tedaviye devam edilir. Plato fazına ulaştıktan sonra tedaviye devam edilmesinin faydası yoktur. Sekonder malignansi riskinin arttığı rapor edilmiştir (7).

B. VAD

a. Uygun hastalar

Transplantasyona hazırlanan hastalarda indüksiyon tedavisi olarak tercih edilir. VAD tedavisi ile cevabın diğer tedavilere göre daha hızlı elde edilmesi sebebiyle; hızlı cevap alınması gereken hiperkalsemi, kemik iliği yetmezliği, böbrek yetmezliği gibi durumlarda tercih edilmelidir. Tedaviye beklenen en iyi yanıt 2 kür sonunda oluşur ve myelosüpresyon nadirdir.

Daha önce tedavi almamış hastalarda VAD tedavisine %55 oranında cevap görülmektedir. VAD, MP'ye cevapsız olan olgulara da verilebilir. Bu hastaların %50'sinde, %75'in üzerinde sitoredüksiyon sağlamaktadır ve nüks olan hastalarda da cevap oranı yüksektir.

IL-6 reseptörü taşıyan myelom öncül hücre kompartmanına etkili olmaması nedeniyle (5), sağkalım üzerine anlamlı bir uzatıcı etkisi yoktur

b. Tedavi protokolü

Vinkristin 0.4 mg/gün IV 24 st. infüzyon, 1-4. günler

Doksorubisin 9 mg/m²/gün IV 24 st. infüzyon, 1-4. günler

Deksametazon 40 mg PO/IV 1-4, 9-13 ve 17-21. günler, 4 haftada bir tekrarlanır.

c. Tedavi süresi

Transplantasyon adayı olmayan hastalarda en az 6 ay veya plato fazına ulaşana kadar tedaviye devam edilir. Transplant adaylarında ise yüksek doz tedavi öncesi 2-4 kür VAD vermek sitoredüksiyon açısından yeterlidir.

C. Yüksek Doz Deksametazon

a. Uygun hastalar

- Pansitopeni ve hiperkalsemi ile başvuran hastalarda iyi bir alternatiftir.
- Refrakter myelom olgularında yaşam süresi açısından VAD kadar etkilidir (6).

b. Tedavi protokolu

Deksametazon 40 mg PO 1-4. günler, 2 haftada bir tekrarlanır.

c. Tedavi süresi

Plato fazına ulaşana kadar devam edilir.

2- İdame Tedavisi Seçenekleri

A. Talidomid

Refrakter ve relaps myelomda talidomid kullanımı ile görülen iyi cevaplar, talidomidin yeni tanı myelomda diğer ajanlarla kullanımına sebep olmuştur. Talidomidin diğer kullanım alanı ise indüksiyon kemoterapisi sonrası idame tedavi fazıdır. Talidomid tedavisinde hastalar, venöz tromboz riski açısından yakın takip edilmelidir (%2) (8). Deksametazon ile kullanılırsa sinerjik etki gözlenir (9,10), fakat kombinasyon rejimi tromboz riskini daha da arttırmaktadır (%28) (11).

a. Uygun hastalar

- Standart doz tedavi sonrası remisyonuna giren hastalarda remisyonun idamesi
- Yüksek doz tedavi sonrası remisyonuna giren hastalarda remisyonun idamesi

b. Tedavi dozu ve süresi

- 200-400 mg/gün PO (plato fazında 200 mg/gün)

B. İnterferon- α

İnterferon- α 'nın idame tedavide kullanılması, hastaliksız sağkalımda (DFS) 6 aylık ve genel sağkalımda (OS) 4 aylık bir uzama sağlamaktadır (12).

a. Uygun hastalar

- Standart doz tedavi sonrası remisyonuna giren hastalarda remisyonun idamesi

- Yüksek doz tedavi sonrası remisyonuna giren hastalarda remisyonun idamesi
- b. Tedavi dozu ve süresi
- 3 milyon ünite SC, haftada 3 kez verilir. Hastaların ilacı tolere etmelerine ve kan sayımlarındaki değişikliklere bağlı olarak doz değişimi yapılabilir.
 - İdame dozu 18 ay süreyle verilir.

Hematopoitik Kök Hücre Transplantasyonu (HKHT)

1. Yüksek doz Kemoterapi ve Otolog HKHT

Yüksek doz tedavi, otolog kök hücre desteğinde 140-200 mg/m² melphalan kullanılarak yapılmaktadır. Yüksek doz tedavi, tam cevap (CR), DFS ve OS açısından standart kemoterapiye üstündür. Bu sebeple < 70 yaş grubu hastalarda kontrendikasyon yoksa, yüksek doz tedavi ve otolog HKHT ilk tercih olmalıdır. Yüksek doz melphalan ile CR oranı %10'dan %30-50'ye; median DFS süresi 1-2 yıldan 3-4 yıla; median OS süresi ise 3 yıldan 5-7 yıla kadar çıkmaktadır.

Yüksek doz tedavi öncesinde hastanın genel durumunu düzeltmek ve tümör yükünü azaltmak için önce 2-4 kür indüksiyon kemoterapisi verilir. Hızlı cevap alınması ve kök hücrelere zarar vermemesi nedeniyle, transplantasyon planlanan hastalarda indüksiyon için VAD veya yüksek doz deksametazon tercih edilir.

A. Endikasyon ve zamanlama

70 yaş altındaki tüm hastalar yüksek doz tedavi açısından değerlendirilmelidir. Erken transplantasyon ile, relaps sonrası veya rezistans gelişimi sonrası geç transplantasyon yapılması arasında yaşam süresi açısından anlamlı fark saptanmamakla birlikte, yaşam kalitesi ve hastanede geçirilen süre açısından erken transplantasyon daha üstün bulunmuştur (14). Bu sebeple yüksek doz tedavi yöntemi, hastalığın erken döneminde planlanmalıdır.

B. Uygulama Prensipleri ve Evreleri

a. Hasta seçimi

- Yeterli kardiyopulmoner fonksiyon bulunmalı (EF \geq %45, DLCO \geq %45).
- Major karaciğer fonksiyon bozukluğu olmamalı (Siroz veya bridging nekroz varlığı ve total bilirubin >2.0 mg/dl olması gibi)
- Performans durumu iyi olmalıdır (ECOG < 3).
- Toplam aldığı Melphalan dozu <400 mg (kümülatif).

• MDS bulgusu olmamalı (sitogenetik ve morfolojik kriterlerle).

b. Mobilizasyon

- Kök hücreler, hastalığın başında ve hastaya henüz fazla alkileyici ajan verilmeden önce toplanmalıdır. Daha önce ≥ 400 mg melphalan alan hastalarda myelodisplastik sendrom (MDS) riski artmaktadır ve otolog kemik iliği transplantasyonundan beklenen yarar azalmaktadır (5-yıllık yaşam %8) (13).
- 2-4 kür VAD tedavisi sonrası, G-CSF verilerek kök hücre toplanması ve kriyoprezervasyon yapılır.

c. Hazırlama rejimi

- 200 mg/m^2 yüksek doz melphalan tedavisi; daha az toksik olması ve daha yüksek oranda CR elde edilmesi sebebiyle, tüm vücut radyasyonu (TBI) ile birlikte verilen 140 mg/m^2 yüksek doz melphalan tedavisine üstündür (15,16).
- Renal yetmezliği olanlarda (dializ ihtiyacı olan grup dahil) kök hücre desteği ile 'intermediate doz' melphalan ($70\text{-}100 \text{ mg/m}^2$) kullanılarak yüksek doz kemoterapi yapılabilir.

d. Otolog hematopoietik kök hücre infüzyonu

Hazırlayıcı rejim verildikten sonra en erken 24 saat sonra kök hücre transplantasyonu yapılır. Periferik kandan elde edilen kök hücrelerin kullanımı ile gerçekleştirilen transplantasyon, engraftmanın daha erken olması sebebiyle kemik iliği transplantasyonuna tercih edilmektedir. CD 34 seleksiyonu ile otograftaki tümör hücrelerinin azalmasına rağmen DFS ve OS'da iyileşme gösterilememiştir (17). Bu yüksek doz tedaviye rağmen, hastada kalan yüksek tümör yüküne bağlıdır. İleri derecede 'purging' yapılması nötrofil ve trombosit engraftmanını geciktirmekte ve CMV gibi fırsatçı enfeksiyon oranlarını arttırmaktadır (18).

e. Tedavi mortalitesi

Tedaviye bağlı mortalite %5'dir (%1-3).

C. 'Tandem' (Ardışık) Transplantasyonlar

Üç ay arayla arka arkaya yapılan iki otolog kök hücre destekli yüksek doz tedavi yöntemi, tandem (ardışık) transplantasyon olarak tanımlanmıştır ve bu yaklaşım CR ve moleküler remisyon oranını artırmaktadır. İlk transplantasyon sonrası %23 olan CR oranı, ikinci transplantasyon ile %43'e çıkmaktadır (19). Tandem transplantasyon yapılan hastalarda

OS, tek transplantasyon yapılanlara göre daha iyi bulunmuştur (20,21). Tek transplantasyon yapılanlarda 5 yıllık OS %40 iken, tandem transplantasyon yapılanlarda %60'dır. Median sağkalım süresi tandem transplantasyon yapılanlarda 6 ay daha uzun bulunmuştur. Bu sonuçlar, özellikle düşük tümör yükü ($\downarrow B_2$ -mikroglobulin) olan ve kromozom 13 delesyonu olmayan hastalarda izlenmiştir (20). Tandem transplantasyonun bazı büyük kanser merkezleri dışında, dünyada yaygın kullanımı henüz yoktur.

D. Tranplantasyon sonrası idame tedavisi

İdame tedavide talidomid ve interferon kullanılmaktadır.

Talidomid: İdame dozu tam belirlenmemekle birlikte, transplantasyon sonrasında 200 mg/gün verilmesi tavsiye edilmektedir (ASH 2001).

İnterferon- α (IFN) : Etkinliği henüz kesinlik kazanmamıştır. Uzun süreli takip içeren ve halen mevcut olan tek randomize çalışmada, hastalarda ilk 5 yılda OS ve DFS üzerine faydasının olduğu, fakat daha sonraki yıllarda OS üzerine etkisinin kaybolduğu gösterilmiştir (22). Etkinliğinin belirgin olmaması nedeni ile, pahalı ve yan etkisi yüksek bir tedavi yöntemi olan IFN gittikçe daha az kullanılmakta ve talidomid ile yeni türevleri giderek ön plana çıkmaktadır.

2. Allojenik HKHT (Allo-HKHT)

Allo-HKHT, 'graft versus myelom' (GVM) etkisine yol açması nedeniyle küratif potansiyeli olabilecek tek yöntemdir. Ancak, tedaviye bağlı gözlenen mortalitenin %25-55 olması nedeniyle bu yöntem yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Mortalite oranı düşük olan (~%15) az sayıda bazı tecrübeli merkezler tarafından, 50 yaşın altında olan genç hastalara erken dönemde uygulanmaktadır (GVHD riskini azaltmak için T-hücre depleksiyonu ile birlikte). Bu hastaların %20'si transplant sonrası 10. yılda hayatta kalmaktadır, ancak tam kür sağlandığını gösterebilmek için daha uzun süreli takip gerekmektedir (23).

Kromozom-13 delesyonu olan hastalarda, tandem otolog transplant sonrası 5-yıllık sağkalımın %0 olması nedeniyle, bu hastalara erken dönemde allojenik HKHT veya NST yapılması tavsiye edilmektedir (24,25).

Tedaviye bağlı mortaliteyi düşürmek için önerilen stratejiler şunlardır:

- Standart tedaviye göre daha düşük doz ve myeloablatif olmayan hazırlama rejimleri (NST)

- Selektif T-hücre depresyonunu takiben donör lenfosit infüzyonu (DLI)

- Enfeksiyonlara agresif yaklaşım, profilaksi ve 'pre-emptive' tedavilerin uygulanması.

A. Endikasyonları

- Delesyon 13 tespit edilen hastalarda ilk olarak tercih edilen tedavi şeklidir.
- Otolog HKHT sonrası relaps gelişmiş olan hastalar
- Myelodisplastik sendrom saptanan hastalar

B. Hasta seçimi

- Pulmoner fonksiyonların normal olması (SFT: DLCO \geq % 45)
- Kardiak fonksiyonların normal olması (EKG: KAH yok, ekokardiografi/MUGA : EF \geq % 45)

C. Yöntem

Hastanın genel durumunu düzeltmek ve tümör yükünü azaltmak için önce 2 kür indüksiyon kemoterapisi verilir. Hızlı cevap alınması ve kök hücrelere zarar vermemesi nedeniyle, indüksiyon tedavisinde VAD veya yüksek doz deksametazon tercih edilir. NST öncesi yeterli sitoredüksiyon sağlamak için hastalara önce yüksek doz melphalan (140 mg/m^2) ve otolog HKHT yapılır.

HLA-uyumlu akraba donörden, kök hücreleri periferik kandan G-CSF ile mobilize edilerek toplanır. NST hazırlayıcı rejimi olarak intermediate doz (100 mg/m^2) melphalan verilir. Hazırlayıcı rejim verildikten 24 saat sonra, kök hücre transplantasyonu yapılır. Transplantasyon sonrası başlanan immünosupresifler 30-60. günden sonra azaltılarak 100. günde kesilir. 30, 60 ve 100. günlerde kimerizm takibi yapılarak, tam kimerizm sağlanamamış ve aktif 'Graft versus Host' hastalığı (GvHD) olmayan hastalara gerek kimerizmi sağlamak gerekse immünoterapi uygulamak amacıyla DLI yapılır.

RELAPS MULTİPLE MYELOMDA TEDAVİ

Relaps olmuş myelomlu hastalarda tedavi, daha önce almış oldukları tedaviye göre belirlenir. Mevcut tedavi seçenekleri; otolog HKHT, non-myeloablative allojenik HKHT, standart doz kemoterapi, talidomid, tekbaşına deksametazon ve DLI'dır. Bu hastalarda tedavi yaklaşımları ŞEKİL-2'de algoritma şeklinde belirtilmiştir.

Daha önce transplantasyon yapılmamış hastalar

Bu hastalar transplantasyon için değerlendirilmeli ve kontrendikasyon yok ise bu işlem yapılmalıdır.

Kromozom 13 delesyonu saptanıp donörü olanlara NST, kromozom 13 delesyonu olmayan veya donörü olmayan kromozom 13 delesyonlu hastalara ise otolog PBSCT yapılmalıdır. Yapılan tedavilerin relapsı engelleyici veya remisyonu uzatıcı idame tedavileri ile desteklenmesi gereklidir.

1. Otolog transplantasyon için uygun adaylar

- Yaş \leq 70
- Tarama testleri normal sınırlarda
 - Pulmoner fonksiyon (SFT : DLCO \geq % 45), ve
 - Kardiak fonksiyonlar (EKG : KAH yok, ekokardiografi veya MUGA : EF \geq 45)
- Toplam aldığı melphalan dozu < 400 mg (kümülatif)
- Myelodisplastik sendrom bulgusu (sitogenetik ve morfoloji) olmayan hastalar

2. Myeloablative olmayan transplantasyon için uygun adaylar

- Delesyon 13 veya MDS (sitogenetik ve morfoloji) saptanan hastalar
- Tarama testleri normal sınırlarda olanlar
 - Pulmoner fonksiyonlar (Solunum Fonksiyon Testi : DLCO \geq % 45)
 - Kardiak fonksiyonlar (EKG : KAH yok, ekokardiografi veya MUGA : EF \geq %45)
- HLA-uyumlu donör varlığı

Transplantasyon tarama testleri uygun olmayan hastalar

Bu hastalara tedavinin bitiminden 6 ay sonra relaps gelişmişse, eski tedavi tekrarlanabilir. Tedavinin bitiminden altı ay geçmeden relaps gelişen hastalar aldıkları tedaviye dirençli kabul edilirler.

1. Alkilleyici ajanlara (MP) dirençli hastalıkta verilmesi uygun rejimler:

- VAD
- Tek başına yüksek doz deksametazon uygulaması (40 mg/gün x 4 gün, 2-3 haftada bir)

2. Pansitopenisi olan dirençli hastalarda ise:

- Deksametazon (40 mg/gün x 4 gün) veya
- Günaşın 100 mg p.o metil-prednisolone + 3 haftada bir 800-1200 mg siklofosfamid uygulanabilir (26).

3. Talidomid ile;

- %36 cevap alınır

- Başlangıç dozu 200/mg/gün, 2 haftada bir 200 mg artırılarak, maksimum 600 mg/gün'e çıkarılır. 400 mg/gün genelde kabul edilen dozdur.
 - 2 ay içinde cevap alınmaz ise (M-proteini düzeyinde en az % 25 azalma) talidomid tedavisi sonlandırılmalıdır.
 - Daha önce tedavi görmemiş hastalarda, dexametason ile birlikte kullanıldığında cevap oranının %75 olduğu bildirilmiştir (10).
 - Derin ven trombozu (DVT) riski nedeniyle tedavi sırasında oral 1 mg/gün warfarin ile antikoagülasyon tavsiye edilmektedir. Bu profilaksinin etkinliği halen tartışmalıdır.
4. Araştırma tedavileri verilebilir (örneğin yeni tanımlanan ve talidomid analogları olarak bilinen immün modülatör ilaçlar = ImiD'ler).

Daha Önce Otolog Tranplantasyon Yapılmış Olan Hastalar

- 1- HLA-uyumlu donörleri var ise NST önerilmelidir.
- 2- HLA-uyumlu donörleri yok ise,
 - İkinci kez otolog transplantasyon
 - Konvansiyonel kemoterapi (VAD, MP, CHOP)
< 6 ay sonrası relaps gelişmişse: Farklı kemoterapi,
> 6 ay sonrası relaps gelişmişse: Aynı kemoterapi verilebilir.
 - Talidomid verilmesi
 - Araştırma protokolleri (ImiD'ler veya PS-341 vb.) uygulanabilir.

Daha Önce NST Yapılmış Olan Hastalar

Daha önce NST yapılmış olan hastalara reindüksiyon tedavisi verilmeden veya verildikten sonra yapılan DLI tedavisi, hastaların %50'sinde remisyon sağlamaktadır. DLI ile elde edilen remisyonlar 1 yıldan uzun sürebilmektedir (27,28, ASH-2001).

KEMOTERAPİ DIŞINDA YARDIMCI DESTEK TEDAVİLERİ

Multipl myelom hastalarında kemoterapi dışında hastalığın çeşitli aşamalarında cerrahi, radyoterapi

gibi yardımcı tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca bifosfonatlar ve aşılama, destek tedavisinde önemli yere sahiptir.

Cerrahi endikasyonları

1. Kemik yıkımına sekonder vertebrada stabilizasyon kaybı
2. Maksimum RT verilmiş bölgede plazmasitom gelişimi
3. Yük taşıyan major eklemlerde kırık, veya kırık tehdidi
4. Henüz tanı almamış soliter vertebra lezyonlarının tanısı için cerrahi uygulanabilir.

Radyoterapi (RT) endikasyonları

1. Soliter lezyonlar (RT sonrası adjuvan kemoterapinin DFS ve OS'i uzattığına yönelik kanıt yoktur (29)).
2. Spinal kord ve sinir kökü basısı var ise,
3. Ağırlık taşıyan kemiklerde büyük litik lezyonlar var ise,
4. Kırık riski olmayan ağrılı lezyonlarda önce kemoterapi verilmeli, fakat hasta rezistan ise palyatif amaçlı RT verilmelidir.

Destekleyici Tedaviler

1. Parenteral Bisfosfonat tedavisi

Yeni kemik lezyonu sayısını azaltır, yeni kırık oluşumunu önler, analjezik ihtiyacını azaltır, yaşam kalitesini artırır. Myelom üzerine direkt etkisi sebebiyle sağkalım üzerine olumlu etkisi vardır (30). Bu sebeplerle tüm hastalara en az 24 ay süreyle uygulanmalıdır. Zoledronik asit (Zometa) ayda bir kez 4 mg I.V. (5-15 dakika infüzyon) uygulanır.

2. Enfeksiyon profilaksisi

Myelomlu hastalarda enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Bunun önlenmesi için hastalara bir kez pnömokok ve HIB aşısı yapılmalı, influenza aşısı ise her yıl uygulanmalıdır. Sık enfeksiyon geçiren hastalara IVİG ve profilaktik antibiyotik verilebilir.

3. Aşılar

- Pnömokok ve HIB (birer kez)
- İnfluenza aşısı her yıl Ekim ayında verilmelidir.

4. İntravenöz İmmünoğlobulin (IVİG)

- Sık enfeksiyon geçirenlere (bir mevsimde 2 pnömoni)
- 400 mg/kg, ayda bir kez intravenöz, sonbahar ve kış aylarında uygulanır

IVIIG yerine Penisilin-V veya Eritromisin ile de profilaksisi verilebilir

5. Profilaktik antibiyotik

VAD tedavisi veya yüksek doz deksametazon alan hastalara Bactrim Forte® haftada 3 kez 1 tablet verilmelidir (Pazartesi-Çarşamba-Cuma şeklinde).

SONUÇ

Multipl myelom tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Otolog HKHT desteğinde yüksek doz kemoterapinin tedavide kullanılmaya başlamasıyla, hastaların sağkalım süreleri ve yaşam kalitelerinde artış saptanmıştır. Fakat bu tedavi yöntemiyle kür sağlanamamaktadır. Allojenik HKHT, 'graft versus Myelom' etkisi sebebiyle küratif potansiyeli olmasına rağmen, yüksek mortalite oranı sebebiyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Mortalitesi düşük olan, standart tedaviye göre daha düşük doz, myeloablatif olmayan hazırlama rejimleri kullanılarak yapılan allojenik HKHT (NST)'nin gündeme gelmesi, multipl myelomun kür edilmesi yolunda umut vermektedir.

Günümüzde multipl myelomun standart tedavisi yüksek doz melphalandır. Tanı alan ve tedavi endikasyonu olan tüm hastaların öncelikle transplantasyon açısından değerlendirilmesi gerekmektedir. Transplantasyon açısından kontrendikasyonu olmayan hastalar prognostik faktörler açısından risk gruplarına ayrılmalıdır. Delesyon 13 veya myelodisplastik sendrom saptanan tüm hastalara HLA-uyumlu donörleri varsa NST planlanmalı; diğer hastalara ise otolog HKHT önerilmelidir. Transplantasyona uygun olmayan hastalara konvansiyonel tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Barlogie B, Sawyer J, Ayers D, et al. Chromosome 13 myeloma (D 13 MM) is a distinct entity with poor prognosis despite tandem transplants. *Blood* 1998(suppl 1); 923:273a (Abstract).
2. Tricot G, Sawyer J, Jagannath S, et al. Unique role of cytogenetics in the prognosis of patients with myeloma receiving high-dose therapy and autotransplants. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2659-66.
3. Gregory WM, Richards MA, Malpas JA. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992; 10: 334.
4. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Eng J Med* 1994;330:484-89.
5. Bell JBG, Maitland JA, Gore M, et al. Increase in clonogenic tumor cells in bone marrow of patients with multiple myeloma treated with vincristine, doxorubicin, and methylprednisolone. *Lancet* 1988; 2: 931.
6. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 1986; 105: 8.
7. Kyle RA. Update on the treatment of multiple myeloma. *The Oncologist* 2001; 6: 119-124.
8. Barlogie B, Desikan R, Eddlemon P, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide: identification of prognostic factors in a phase 2 study of 169 patients. *Blood* 2001; 98: 492-4.
9. Weber DM, Rankin k, Gavino M, et al. Thalidomide with dexamethasone for resistant multiple myeloma. *Blood* 2000; 96: 167a (Abstr 719).
10. Rajkumar SV, Hayman S, Fonseca R, et al. Thalidomide plus dexamethasone (Thal/Dex) and thalidomide alone (Thal) as first line therapy for newly diagnosed myeloma (MM). *Blood* 2000; 96: 168a (Abstr 722).
11. Zangari M, Anaissie E, Barlogie G, et al. Increased risk of deep-venous thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-5.
12. Wheatley K on behalf of the Myeloma Trialists' Collaborative Group (MTCG): Which myeloma patients benefit from interferon therapy? An overview of 24 randomized trials with 4000 patients. *Br J Haematol* 1998; 102: 140 (abstr)
13. Schenkein DP, Koc Y, Alcindor T, et al. Treatment of primary resistant or relapsed multiple myeloma with high-dose chemotherapy, hematopoietic stem cell rescue, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Biol Blood Marrow Transplant* 2000; 6(4A): 448-55.
14. Femand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or resume treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3151-6.
15. Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, et al. High dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously

- untreated myeloma. *J Clin Oncol* 1994;12:759-65.
16. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² as conditioning regimens for peripheric blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Final analysis of the IFM 95-02 randomized trial. *Blood* 2002; 99(3): 731-735.
 17. Steward AK, Schiller G, Vescio K, et al. CD 34 selection does not prolong disease free and overall survival in myeloma patients undergoing autologous stem cell transplants: results of a phase III study. *Blood* 1999 (suppl 1); 94: 714-a (Abstract).
 18. Tricot G, Gazitt Y, Leemhuis S, et al. Collection, tumor contamination and engraftment kinetics of highly purified hematopoietic progenitor cells to support high dose therapy in multiple myeloma. *Blood* 1998; 91: 4489-95.
 19. Vesole D, Tricot G, Jagannath S, et al. Autotransplant in multiple myeloma: what have we learned? *Blood* 1996; 88: 838-47.
 20. Barlogie B, Jagannath S, Desikan DR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999; 93: 55-65.
 21. Attal M, Harousseau JL, Facon T. Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the IFM. *Proceed VIIIth International Myeloma Workshop* 2001: S17;31. (Abstract).
 22. Cunningham D, Powles R, Malpas J, et al. A randomized trial of maintenance interferon following high-dose chemotherapy in multiple myeloma: long-term follow-up results. *Br J Haematol* 1998 Jul; 102(2): 495-502.
 23. Gharion G, Tura S, Svensson H et al. Allogenic bone marrow transplantation in multiple myeloma- an update of the EBMT registry. (Sixth International Workshop on Multiple Myeloma. Syllabus, Boston, MA, June 14 to 18, 1997). Boston: Harvard Medical School, 1997.
 24. Desikan R, Barlogie B, Sawyer J, et al. Results of high dose therapy for 1000 patients with multiple myeloma: durable complete remissions and superior survival in the absence of chromosome 13 abnormalities. *Blood* 2000; 95: 4008-10.
 25. Badros A, Barlogie B, Siegel E, et al. Improved outcome of allogenic transplantation in high-risk multiple myeloma patients after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2002; 20(5): 1295-1303.
 26. Sauntharajah Y, Johnson ML. Multiple myeloma. In: *Bethesda handbook of clinical oncology*. Abraham J, Allegra CJ (eds). 1st ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 307-17.
 27. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogenic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3031-7.
 28. Salama M, vevil T, Marcellus O, et al. Donor leucocyte infusions for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 1179-84.
 29. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexinian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000; 96(6): 2037-44.
 30. Berenson JR. New advances in the biology and treatment of myeloma bone disease. *Semin*

Hedefe yönelik moleküler kanser tedavisi: Epidermal Growth Faktör Reseptör (EGFR) İnhibitörleri

Dr. Ömür Berna Öksüzoğlu¹, Dr. İbrahim Güllü²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Uzmanı¹, Profesörü²

Epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR), erbB reseptör ailesindedir (erbB1). Hüresel çoğalma ve farklılaşma üzerine etkilerinin keşfinden sonra, bu reseptörleri hedefleyen tedaviler gündeme gelmiş ancak bu gelişmelerin kliniğe yansımaları son birkaç yıl içinde gerçekleşmiştir.

EGFR'nin artmış ekspresyonu, meme^{2,3}, akciğer^{4,6}, prostat⁷, over⁸, gastrointestinal sistem^{9,10} ve baş-boyun tümörleri¹ gibi birçok malignitede saptanmıştır.

ErbB Reseptörleri: Fizyoloji ve Patofizyoloji

EGF 1962'de tanımlanmasına karşın, EGFR'nin purifiye ve karakterize edilmesi 1980'lerdedir¹¹. EGFR'nin dahil olduğu erbB reseptör tirozin kinaz ailesi, yapısal olarak birbirine benzeyen, ancak fonksiyonel olarak farklı 4 transmembran glukoproteininden oluşur; erbB1 (HER1=EGFR), erbB2 (HER2/neu), erbB3 (HER3), erbB4 (HER4). Her glukoprotein, ekstraselüler ligand bağlayıcı bir kısım, bir transmembran ve intraselüler tirozin kinaz içeren sitoplazmik bir kuyruktan oluşur¹². Sitoplazmik kuyruksa, özgün tirozin içeren aminoasit dizilimleri

vardır ve fosforile olduklarında, (Src-homology domain) SH2 içeren sinyal proteinleri için bağlanma bölgeleri oluştururlar¹³.

Normal Fonksiyon

Sinyal iletimi, bu reseptör ailesine ligand bağlanmasıyla başlar. Ardından reseptör ailesinin değişik üyeleri arasında homodimerizasyon veya heterodimerizasyon tetiklenir. Ligand bağlanmasının ardından, reseptörün intraselüler kısmının otofosforilasyonu sonrası, tirozin kinaz aktive olur ve intraselüler bir dizi olay zinciri başlar¹⁴.

ErbB1 spesifik ligandlar, epidermal büyüme faktörü (EGF), transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF) ve amfiredülin. Heregulin veya neuregulinler, erbB2/4 veya erbB2/3 veya erbB3/4 heterodimer oluşumuna yol açar¹⁵. Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) ve beta-selülin, erbB1 ve erbB4'e bağlanarak aktive ederler. Epregülin, erbB2 homodimerleri hariç tüm reseptörlere bağlanabilir. Sadece erbB2'ye bağlanan bir ligand tanımlanmamış olmasına karşın, bu reseptör ailesinin diğer 3 üyesiyle sıklıkla heterodimer oluşturur¹⁶. Ayrıca, erbB3 özgün

Tablo 1. ErbB Reseptörlerinin Ligandları

EGFR/erbB1 (HER1)	ErbB2 (HER2/neu)	ErbB3 (HER3)	ErbB4 (HER4)
EGF	?	Heregulin (Neuregulin)	Heregulin HB-EGF
TGF-alfa		Betacellulin	
Amphiregulin	Epregulin		
HB-EGF			
Betacellulin			
Epregulin			

liganda sahip olmasına karşın, aktif bir tirozin kinaz bölümü yoktur ve sinyal iletebilmek için diğer bir reseptörle heterodimer oluşturmak zorundadır¹³. EGF benzeri büyüme faktörleri arasında, TGF, hem normal hem de malign epitelyal hücrelerdeki hücre çoğalmasında anahtar düzenleyici olarak tanımlanmıştır^{17,18}. ErbB reseptörlerinin ligandları, tablo 1'de gösterilmiştir.

Reseptörlerin C-terminaline ligand bağlanmasıyla, fosforilasyon indüklenir. PI-3 kinaz ve mitojenle aktive protein (MAP) kinaz başta olmak üzere PLC-gama, src, Grb2, Grb7, RAS-GAP, shc gibi birçok sinyal proteinleri aktive olur¹⁹. Bu sinyallere; mitogenez, hücre sağkalımı, farklılaşma ve anjiogenez gibi hücresel sonuçlara yol açan özgün genlerin ekspresyonu şeklinde yanıt gözlenir. G1'den S fazına kadar hücre siklusu progresyonunda gerekli birkaç nükleer protein aktive olur¹⁶. EGFR ile yönlendirilen sinyaller, hücre proliferasyonu dışında, anjiogenez, invazyon, metastaz ve apoptozis inhibisyonu dahil kanser progresyonunda çok önemli diğer olaylarda da rol alırlar^{17,18}.

ErbB reseptörlerinin, hücrenin çoğalması ve farklılaşması üzerine etkisi nedeniyle embriyonik gelişimde önemli rolleri vardır¹. Ancak, EGFR'si doğuştan olmayan bir farenin bazı epitelyal defektlerle doğup, 3 hafta kadar yaşaması da, EGFR yokluğunda, diğer intrinsek protein kinazların embriyonik gelişim üzerine etki edebildiğini göstermiştir²⁰. ErbB2 ve erbB4'ü olmayan farelerin kalp gelişiminde defektler olduğu ve embriyonik evreyi geçemedikleri, erbB3'ü olmayanların ise Schwann hücre ve öncüllerinin yokluğu nedeniyle nöropatileri olduğu bilinmektedir. Erişkinlerde, erbB reseptörlerinin rolü net değildir ancak yara iyileşmesinde önemli rolleri olabilir¹.

Solid Tümörlerde Artmış Ekspresyon

ErbB reseptör aktivitesi, pozitif ve negatif düzenleyici faktörlerle sıkı kontrol altındadır. Ancak malign hücrelerde bu kontrol ortadan kalkar, bir veya birkaç erbB reseptörü aşırı eksprese olur¹⁸.

Normal hücrelerde, hücre başına 40.000-100.000 EGFR reseptörü varken, malign hücrelerde bu sayı çok artmıştır, hatta meme kanserlerinde hücre başına 2 milyon EGFR ekspresyonu tanımlanmıştır²¹. Aşırı ekspresyonun altta yatan mekanizmalarından biri, tirozin kinaz geninin amplifikasyonu veya gen mutasyonudur. EGFR varyantı olan, budanmış EGFR mutant formu (EGFRvIII), aşırı eksprese olduğunda aktivasyon için ligand bağlanması veya dimerizasyon gerekmez.

Ayrıca otokrin uyarıcı yolların gelişmesi, negatif düzenleyicilerin fonksiyonunu azaltan genetik ve biyokimyasal olaylar da artmış ekspresyonun mekanizmaları olabilir.

ErbB reseptör ailesinin artmış ekspresyonuna, baş-boyun skuamöz hücreli kanseri, meme, kolon, akciğer, prostat, böbrek, over, beyin, pankreas ve mesane kanserleri gibi birçok epitelyal tümörde rastlanır^{1-10,17,18}. Neoplastik hastalıklarda artmış ekspresyon, genellikle malign progresyon, apoptozisin inhibisyonu, neoplastik anjiogenez, metastatik potansiyelin artması, kemoresistans ve radyoresistans ile birliktelik gösterir²². EGFR artmış ekspresyonuna tüm insan tümörlerinin yaklaşık % 30'unda rastlanır ve şiddetli biyolojik seyir, kötü prognoz ve genellikle hastalık ilerlemesi ile koreledir²¹.

Meme kanserinde, EGFR ve erbB2 genellikle birlikte aşırı eksprese olurlar. Vakaların yarısında ErbB3 artmış aktivitesi vardır ve genellikle erbB2 ve erbB3'ün sıklıkla birlikte eksprese olması, bu heterodimerin tümörijenik rolü olabileceğini düşündürmektedir²³.

Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, EGFR % 40-81, erbB2 % 30-35 vakada aşırı eksprese olur. Tüm erbB reseptörleri eksprese olmakla birlikte, EGFR/erbB2 heterodimerinin tümör gelişimini başlatan faktör olduğu düşünülmektedir^{4,6}.

EGFRvIII, normal dokularda eksprese olmayan bir EGFR varyantıdır. Beyin tümörlerinde, EGFR (ve sıklıkla erbB2 koekspresyonu) ve artmış ilaç direnciyle karakterize EGFRvIII artmış ekspresyonuna rastlanır. Meme, prostat ve akciğer tümörlerinde de artmış EGFRvIII ekspresyonuna rastlanır²¹.

ErbB Reseptör Hedefli İlaçlar

İlk çalışmalarda, EGFR'nin mürin monoklonal antikolarla bloke edilmesinin, hem kültürde hem de insan tümör ksenograftlarında hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir^{24,25}. Ardından, EGFR'nin bloke edilmesinin tirozin kinaz aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir²⁶.

ErbB reseptörünü hedefleyen immün tedavi ve tirozin kinaz inhibitörlerinin amacı, malign hücre çoğalmasını sağlayan bir dizi olayı engelleyebilmektir²⁷.

Büyüme reseptörlerinin ve dolayısıyla tümör hücrelerinin çoğalmasını engelleyebilmek, iki mekanizmayla sağlanabilir (Şekil 1):

1) Ligandların reseptör ile bağlanmasını önleyip, reseptör fonksiyonunun aktivasyonunu engelleyerek (antireseptör antikolar)

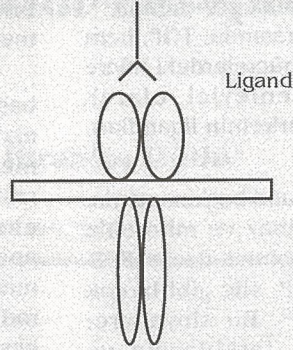
Şekil 1. EGFR Hedefli Tedaviler

Monoklonal Antikorlar

(IMC-C225, MDX-H210, MDX-447)

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

(ZD1839, OSI-774, CI-1033, PKI-166...)



2) ErbB reseptörlerinin tirozin kinaz fosforilasyonunu önleyip, intraselüler çoğalma sinyallerini engelleyerek (tirozin kinaz inhibitörleri)

Monoklonal Antikorlar (Mab)

Monoklonal antireseptör antikorları, reseptörün membran dışındaki bölümünü tanıyarak, reseptöre bağlanmada EGF veya transforme edici büyüme faktörü-alfa gibi endojen ligandlarla yarışır. ErbB reseptör dimerizasyonunu engelleyerek, reseptörün downregüle olmasına yol açar. Böylece, EGFR sinyalizasyonu engellenir, tirozin kinaz fosforilasyonu aktifleşmez ve hücre döngüsü durur, ölüm gerçekleşir. Otokrin EGFR sinyalinin engellenmesinin yanı sıra, Mab'ın, Fc reseptör aracılı antikora bağımlı hücrel sitotoksikite yoluyla da tümörün ortadan kaldırılmasında rolleri vardır¹.

EGFR hedefli tedavide, klinik araştırmalarda üzerinde çalışılmakta olan monoklonal antikorlar tablo II'de gösterilmektedir. Kimerik ve humanize antikorlarda, yabancı protein oranı azaltılmaya çalışılmıştır, ancak yine de hipersensitivite gözlenmektedir. Ayrıca normal doku antijenleriyle çapraz reaksiyon beklenmeyen yan etkilere yol açar²⁸. C-225 ve MDX-447, EGFR reseptörüne selektif olarak bağlanırlarken, trastuzumab ve MDX-H210, erbB2'ye bağlanırlar.

Trastuzumab, solid tümör tedavisinde, klinik çalışmalarda uygulanan ilk onkogen hedefli humanize monoklonal antikordur. HER2, tüm meme kanserlerinin % 20-30'unda aşırı eksprese olur, agresif gidiş ve kötü prognozla birliktelik gösterir. Trastuzumabın muhtemel etki mekanizmaları, HER2 protein downregülasyonu, HER-2 kapsayan heterodimer oluşumunun önlenmesi, G1 arresti, p27'nin indüklenmesi, HER-2 yıkımının önlenmesi, angiogenezin baskılanması ve bağımsızlık

mekanizmalarının uyarılmasıdır²⁹. Metastatik meme kanserli 222 kemoterapiye rezistan hastada, tek ajan trastuzumab verilen bir çalışmada; % 15 yanıt oranı ve ortalama 9.1 ay yanıt süresi elde edilmiştir³⁰. Bu çalışmada trastuzumab, 4 mg/kg yükleme dozu sonrası, 2 mg/kg haftalık dozlarla uygulanmış ve hasta başına ortanca infüzyon sayısı 12 olarak saptanmıştır. Yüzde 14'ü ciddi olarak, % 84 hastada tedavi ilişkili yan etkiler ve % 4.7 kardiyak fonksiyon bozukluğu gözlenmiştir³⁰. Kardiyotoksikite mekanizması tam aydınlatılmamış olsa da kardiyak erbB2 ekspresyonu alta yatan mekanizma olabilir. Eşzamanlı doksorubisin/siklofosfamid kullanımı, 60 yaşın üzerinde olmak risk faktörleridir³¹. Tek ajan olarak yanıt sağlanması ve tolere edilmesi prelinik verilerin eşliğinde, sitotoksik kemoterapiyle kombinasyonunu gündeme getirmiştir. Sisplatinle trastuzumab kombine edildiğinde, 37 metastatik meme kanserli hastada % 24 objektif yanıt ve 5.3 ay ortanca yanıt süresi sağlanmıştır³². Paklitaksel ile kombinasyonları da meme kanserli hastalarda, hastalığa kadar geçen progresyon zamanını, yanıt süresini uzatmıştır. Kombine tedavi, tek başına kemoterapiyle karşılaştırıldığında, toplam sağkalımda ek % 25'lik iyileşme sağlanmıştır³³. En iyi klinik yanıt, her2 gen amplifikasyonu olan ve/veya immünohistokimyasal olarak her2 aşırı eksprese edenlerde sağlanmıştır. Trastuzumabın meme kanseri adjuvan tedavisindeki yeri ise henüz netleşmemiştir.

IMC-C225 (Cetuximab), EGFR'ye yüksek afiniteyle bağlanan kimerik insan-mürin monoklonal antikorudur. IMC-C225, EGFR'ne bağlanmada EGF ve TGF ile benzer afiniteyle yarışır. Hücre siklus progresyonunu, G1'de durdurarak siklin bağımlı kinaz inhibitörlerinden, p27 birikimine yol açar³⁴. Prelinik çalışmalarda C225; sisplatin, doksorubisin, paklitaksel, CPT-11 gibi sık kullanılan kemoterapi ilaçlarının antitümör etkinliğini artırır³⁵. Farelerde insan kanser ksenografı kullanılarak yapılan

Tablo 2. EGFR Hedefli Tedavide Kullanılan Monoklonal Antikorlar

Monoklonal Antikor	Karakteristik	Yan etkiler	Klinik Etkinlik	
Trastuzumab	ErB2	Humanize	Ateş, titreme, sitotoksiklerle kombine kardiyotoksisite, dispne, ağrı	Meme kanseri
IMC-C225 (Cetuximab)	EGFR	İnsan-fare kimerik	Ateş, titreme, akneiform döküntü, bulantı	Baş-boyun pankreas, kolorektal kanser
MDX-H210	ErbB2	Humanize bispesifik	Akut reaksiyonlar	
MDX-447	EGFR	Bispesifik (EGFR ve CD64)	Hipotansiyon	
ABX-EGF	EGFR	Humanize	Akneiform döküntü	Pankreas, meme prostat

çalışmalarda, IMC-C225'in tümörün indüklediği anjiogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir³⁶. Faz I farmakokinetik çalışmalarda, uzun yarı ömrü nedeniyle, haftalık uygulamalar yeterli etkinliği sağlamıştır^{22,37}. Allerjik ve kendi kendine iyileşen, steril, akne benzeri döküntü gibi dermatolojik reaksiyonlar görülebilen yan etkilidir³⁷. Anaflaksi nadirdir. Standard tedavi dozu, 400 mg/m² ilk hafta yükleme dozu sonrası haftalık 250 mg/m² idame dozlarıdır^{37,38}. İleri baş boyun kanserli 12 hastada yapılan faz Ib klinik çalışmada IMC-C225 ve sisplatin kombine kullanımı ile, ikisi tam olmak üzere 6 hastada majör yanıt elde edilmiştir³⁹. Faz II bir çalışmada, CPT dirençli ileri kolorektal kanserli hastalarda, CPT-11 ile C225 kombine edildiğinde % 22 yanıt oranı ve ortanca 186 gün yanıt süresi elde edilmiştir^{40,41}. Salz ve ark.nın çalışmasında ilginç bir sonuç daha saptanmıştır. IMC-C225/CPT-11 kombinasyonunda, EGFR seviyesi +1, +2, +3 olanlarda, yanıt oranları sırayla % 24, % 21 ve % 23 olarak saptanmış ve anti-her2 monoklonal antikorunun sadece yüksek reseptör overekspresyonunda etkin olmasının tersine, EGFR seviyesinden bağımsız olarak C225'in etkin olabileceği gösterilmiştir⁴¹. Bu çalışma, tekrar gözden geçirildiğinde, akne benzeri döküntülerin gelişmesinin, klinik yanıtla korele olduğu gösterilmiştir. Faz II, ileri pankreas kanserli 41 hastada, C-225 ile gemsitabin kombine tedavisi çalışmasında % 12 parsiyel yanıt ve % 53 stabil antitümör yanıt elde edilmiştir⁴². Halen EGFR ekspresyonu yoğun olan, baş-boyun veya kolon kanserli hastalarda, tek başına veya kemoterapi veya radyoterapiyle kombine C225 kullanımı, faz II ve III çalışmalarda araştırılmaktadır. Faz II çalışmalarda, platinli tedavilere dirençli veya stabil hastalarda, C225 eklenmesiyle, diğer kurtarma rejimlerinden daha yüksek yanıt oranlarına ulaşılması

umut vaatetmiştir. Lokal ileri baş-boyun skuamöz hücre kanserli hastalarda, tek başına radyoterapi veya radyoterapi + C225 uluslararası, çok merkezli randomize faz III bir çalışmayla araştırılmaktadır²². Küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, ilk veya ikinci seçenek tedavilere C225 eklenen, faz II çalışmalar devam etmektedir.

Diğer monoklonal antikorlar arasındaki ABX-EGF, hR3 ve EMD 72000'nin halen faz I çalışmaları devam etmektedir. Y10 ve Mab 806, mutant EGFRvIII'i tanıyan monoklonal antikorlardır.

Küçük Molekül Ağırlıklı Tirozin Kinaz İnhibitörleri (TKİ)

EGFR'nin ATP bağlayıcı cebindeki mutasyonların, reseptör tirozin kinaz aktivitesini değiştirdiğinin gözlenmesi sonucu, EGFR ile yönlendirilen tümör oluşumunu engellemek için, tirozin kinaz inhibitörleri geliştirilmiştir. Bu küçük moleküller, EGFR tirozin kinaz katalitik bölümünün, Mg-ATP bağlayıcı bölgesiyle yarışır. Molekül ağırlıklarının küçük olması (150-kd) nedeniyle tümör bölgelerine daha iyi sızarlar ancak humanize antireseptör antikorlardan daha az stabildirler ve daha az selektiftirler¹. Ağız yoluyla alınabilmeleri, kronik olarak kullanımını arttırır. Ayrıca, insan glioblastomlarında sıklıkla saptanan mutant EGFRvIII tirozin kinazı da inhibe edebilmeleri, monoklonal antikorlara üstünlük sağlar. Klinik kullanımda çalışılan tirozin kinaz inhibitör molekülleri, Tablo III'de gösterilmiştir.

Yüksek intraselüler ATP konsantrasyonları nedeniyle, EGFR fosforilasyonunun sürekli engellenmesi için, in vitro şartlardan daha yüksek konsantrasyonlara gereksinim vardır. Kimyasal modifikasyonlarla, EGFR ATP bağlayıcı ceplerindeki spesifik sistein bölgelerine kovalan olarak bağlanan,

Tablo 3. EGFR Hedefli Tedavide Tirozin Kinaz İnhibitör (TKI) Molekülleri

TKI	Karakteristik Etki	Klinik Aktivite	Faz Çalışmaları	Yan Etkiler
C11033 (PD 183805)	Pan ErbB ailesi	SCC, deri	I	İshal
ZD1839 (IRESSA)	SelektifEGFR	KHDAK, kolon prostat, over, mide, pankreas	II, III	Döküntü, ishal, bulantı, kusma
OSI-774 (TARCEVA)	Selektif EGFR	KHDAK, baş boyun, over	II/III	Yorgunluk, halsizlik, başağrısı, döküntü, ishal
PKI-166 (CGP59326)	SelektifEGFR	Pankreas, solid tümör	I	Döküntü, ishal, geçici ALT yükselmesi
GW2016	PanerB ailesi	SCC, meme	I	

KHDAK: Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu, SCC: Skuamöz hücreli karsinoma

C11033 ve EKB-569 gibi irreversibl inhibitörler de yaratılmıştır.

ZD1839 (Iressa), oral olarak bioyararlanımı olan, selektif EGFR tirozin kinaz reversibl inhibitörü olan bir anilinokinazolindir⁴⁵. İnsan hücre dizilerinde, büyümeyi inhibe edici sitostatik etkisi, fonksiyonel EGFR eksprese eden prostat, meme, over, kolon, epidermoid karsinom ve küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında (KHDAK) gösterilmiştir⁴⁴. Preklinik çalışmalarda, radyoterapi veya kemoterapiyle (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, paklitaksel, dosetaksel, doksorubisin, etoposid, topotekan, raltitekset) kombine edildiğinde, kolon, baş-boyun, over, prostat ve KHDAK'da aditif veya sinerjik etki gösterilmiştir^{44,46}. ZD1839, tümörle indüklenen anjiogenezi bloke eder. ZD1839'un büyümeyi inhibe etmesi, insan kanser hücre dizilerinde azalmış VEGF, b-FGF ve TGF üretimindeki in vivo ve in vitro azalmayla birliktelik gösterir ve paklitakselle kombinasyonda bu etki belirginleşir⁴⁷.

ZD1839 monoterapisi, faz I çalışmalarda, tolere edilebilen yan etkilere karşın (maksimum tolere edilen doz 700-1000 mg/gün) umut verici anti-tümöral etkinlik özellikle KHDAK'da gösterilmiştir^{48,49}. ZD1839, 250 mg/gün dozunda, inoperabl ve nüks KHDAK tedavisinde Japonya'da onay almıştır. Bu onay, iki önemli faz II çalışma verilerine dayanmaktadır: IDEAL 1 ve 2 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer)^{50,51}. Bu randomize, çift kör, çok merkezli faz II çalışmalarda, önceden platin içerikli tedavi almış olan lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarında, ZD1839 monoterapisinin etkinliği saptanmıştı. IDEAL-1 çalışmasında, en az biri platin içerikli olmak üzere bir veya iki sıra kemoterapi almış olan 209 hastaya 250 mg. veya

500 mg. ZD1839 verilmiş ve sırasıyla % 18.4 - % 19 yanıt elde edilmişti. Farklı dozların yanıtı değiştirmediği, ancak 500 mg. dozun daha çok ciddi yan etkiye sebep olduğu saptanmıştı⁵⁰. IDEAL-2 çalışmasında, platin ve docetaksel içeren 2 sıra ve üzeri kemoterapi almış olan lokal ileri veya metastatik KHDAK hastalarına 250 veya 500 mg. dozlarında ZD1839 verilmiş ve sırasıyla %11.8 ve % 8.8 yanıt, %31 ve %27 hastalığa bağlı semptom yanıtı elde edilmişti⁵¹. Bu çalışmalarda yan etkiler kemoterapiden farklı ve genellikle hafif ve geri dönüşümlüydü. En sık ishal, döküntü, kaşıntı, kuru cilt, akne, bulantı ve ALT/AST yüksekliği saptanmıştı. Doz azaltma veya yan etkiye bağlı ilacı kesme oranları son derece düşüktü.

Bu çalışmalardan sonra, ZD1839'un monoterapi veya 1.ve 2. sıra kemoterapilerle kombine olarak KHDAK dahil birçok tümörde yararını belirlemeye yönelik çalışmalar başlamış ve devam etmektedir. Faz I bir çalışmada, KHDAK hastalarda, gemitabin-sisplatin ile ZD1839 kombine kullanımı desteklenmiştir⁵². Kombinasyon, ciddi ilaç etkileşimi olmaksızın genellikle tolere edilebilir yan etkilerle etkinlik sağlamıştı. Bunun üzerine, randomize faz III çalışmalar olan INTACT ('Iressa' NSCLC Trials Assessing Combination Treatment) 1 ve 2 başlatılmıştır. Kemosensitif KHDAK hastalarında, INTACT 1 çalışmasında ZD1839'un gemitabin-sisplatinle, INTACT 2 çalışmasında karboplatin-paklitakselle kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliği incelenmiştir. INTACT 1 çalışmasına toplam 1093 hasta alınmıştı. Kemoterapiye, ZD1839 (250 veya 500 mg) eklenmesinin, progresyonsuz zaman ve tüm yaşam süresine katkısı gösterilememiştir. Sonuç olarak, kemoterapiyle kombine ZD1839'un tedavi sonuçlarını iyileştirmediği

ancak toksisiteyi de arttırmadığı saptanmıştır⁵³. INTACT-2 çalışmasında da benzer şekilde kemoterapiye ZD1839 eklenmesinin kabul edilebilir toksisiteye karşın, yaşam süresine katkısı saptanamamıştır⁵⁴.

Hormon dirençli prostat kanserli minimal semptomatik hastalarda yapılan bir diğer randomize faz II çalışmada da, 250 veya 500 mg. ZD1839'un etkinliğinin az olduğu ancak iyi tolere edildiği gösterilmiştir⁵⁵.

İleri kolorektal kanserli hastalarda yapılan faz I çalışma ön sonuçlarında, ZD1839 ile Fluorourasil-lökovorin kombinasyonunun ishal ve cilt yan etkilerinin tek başına kemoterapiyle beklenenden daha fazla olmadığı gösterilmiştir⁵⁶.

Ayrıca premalign lezyonlarda artmış EGFR ekspresyonunun saptanması, ZD1839'un kemopreventif madde olarak kullanılabilceğini düşündürmektedir⁵⁷. İn vivo ve in vitro çalışmalarda, ZD1839, erbB2 aşırı eksprese eden EGFR (+) hücrelerin büyümesini engellemiştir ve Her2 protoonkogeninin aşırı eksprese eden meme kanseri gibi tümörlerde, Herceptin gibi HER2 antikolarıyla kullanımını gündeme getirmiştir^{58,59}.

OSI-774, ağız yoluyla kullanılabilen selektif bir EGFR inhibitörüdür. Hücre siklusunu G1'de durdurur, in vitro apoptozisi indükler, in vivo EGFR eksprese eden birçok insan tümör ksenograflarında etkinlik gösterir²⁰. Faz I çalışmaları sonucu, maksimum tolere edilen doz 150 mg/gün olup, bu dozda önerilmektedir³⁵. Dozu sınırlayan toksisite ishaldir. Faz II çalışmalarda, Senzer ve ark. ilerlemiş baş-boyun kanserli hastalarda % 5.6 yanıt oranı⁶⁰, Perez-Soler ve ark. önceden tedavi almış KHDAK hastalarda %11⁶¹ ve Finker ve ark. resistan over kanserinde %8.8⁶² yanıt oranı bildirmişlerdir. ZD1839'a benzer şekilde, ileri evre KHDAK hastalarında OSI-774 ile birlikte kemoterapi kombinasyonlarının (karboplatin/paklitaksel veya gemitabin/sisplatin) ilk basamak kullanımı, faz III çok merkezli çalışmalarla araştırılmaya başlanmıştır.

CI-1033, erbB reseptör tirozin kinaz ailesinin 4 üyesine de etkili olan pan-erbB tirozin kinaz irreversibl inhibitörüdür. Preklinik çalışmalarda, epidermoid karsinom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve glioblastomda, tümör büyümesinde engellemeler sağlamıştır. Yüksek dozlarda ciddi boyuta ilerleyebilen ishal yan etkisi, tedavinin kesilmesiyle geri dönebilir⁶³. Faz I klinik çalışmaları devam etmektedir.

PKI-166 ve GW2016 halen faz I çalışmaları devam eden tirozin kinaz inhibitörleridir.

Sonuç olarak, bugün birçok deneysel ve klinik çalışmada, anti-EGFR ajanların; sitotoksiklerin ve

radoterapinin antitümör etkinliğini kuvvetlendirebileceğine dair olumlu veriler vardır ve çalışmalar devam etmektedir. Ayrıca, kanser hücrelerinde büyümeyi kontrol eden mekanizmalar çok yönlü olduğundan, in vivo ve in vitro anti-tümör etkinliği sağlamada anti-EGFR ajanlarını, cAMP bağımlı protein kinaz inhibitörleri, VEGF antisens oligonükleotidleri veya anti-ErbB-2 Mab trastuzumab gibi diğer anti-sinyal ajanlarla kombine etme çalışmaları devam etmektedir^{58,59}.

Kaynaklar

- 1) Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 32-40.
- 2) Menard S, Tagliabue E, Campiglio M, et al. Role of her2 gene overexpression in breast carcinoma. *J Cell Physiol* 2000; 182: 150-62.
- 3) Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al. Studies of her-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989; 244: 707-12.
- 4) Kristiansen G, Yu Y, Petersen S, et al. Overexpression of c-erbB2 protein correlates with disease-stage and chromosomal gain at the c-erbB2 locus in non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2001; 37: 1089-95.
- 5) Graziano SL, Tatum A, Herndon JE, et al. Use of neuroendocrine markers, p53, and HER2 to predict response to chemotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer: a Cancer and Leukemia Group B study. *Lung Cancer* 2001; 33: 115-25.
- 6) Han H, Landreneau RJ, Santucci TS, et al. Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu, and bcl-2 in stage I non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2002; 33: 105-10.
- 7) Morote J, deTorres I, Caceres C, et al. Prognostic value of immunohistochemical expression of the c-erbB2 oncoprotein in metastatic prostate cancer. *Int J Cancer* 1999; 84: 421-5.
- 8) Leng J, Lang J, Shen K, et al. Overexpression of p53, EGFR, c-erbB2, and c-erbB3 in endometroid carcinoma of ovary. *Chin Med Sci J* 1997; 12: 67-70.
- 9) Lazaris AC, Theodoropoulos GE, Anastassopoulos P, et al. Prognostic significance of p53 and c-erbB-2 immunohistochemical evaluation in colorectal carcinoma. *Histol Histopathol* 1995; 10: 661-8.

- 10) Klufftinger AM, Robinson BW, Quenville NF, et al. Correlation of epidermal growth factor receptor and c-erbB2 oncogene product to known prognosticators of colorectal cancer. *Surg Oncol* 1992; 1: 97-105.
- 11) Cohen S, Carpenter G, King L Jr. Epidermal growth factor receptor-kinase interactions: Copurification of receptor and epidermal growth-factor enhanced phosphorylation activity. *J Biol Chem* 1980; 255: 4834-42.
- 12) Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000; 103: 211-25.
- 13) Slichenmyer WJ, and Fry DW. Anticancer therapy targeting the erbB family of receptor tyrosine kinases. *Semin Oncol* 2001; 5(suppl 16): 67-79.
- 14) Yarden Y, Slimkowski MX. Untangling the erbB signalling network. *Nature Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 127-37.
- 15) Moniola AO, Neve RM, Lane HA, et al. The erbB signaling network: receptor heterodimerisation in development and cancer. *EMBO J* 2000; 19: 3159-67.
- 16) Busse D, Doughty RS, Arteaga CL. Her-2/neu (erbB-2) and the cell cycle. *Semin Oncol* 2000; 27(6): 3-8.
- 17) Salamon DS, Brandt R, Ciardiello F, et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Haematol* 1995; 19: 183-232.
- 18) Salamon DS, Gullick W. The erbB family of receptors and their ligands: multiple targets for therapy. *Signal* 2001; 2: 4-11.
- 19) Hackell PO, Zwick E, Prenzel N, et al. Epidermal growth factor receptors: critical mediators of multiple receptor pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 184-9.
- 20) Moyer JD, Barbacci EG, Iwata KK, et al. Induction of apoptosis and cell cycle arrest by CP-358, 774, an inhibitor of epidermal growth factor tyrosine kinase. *Cancer Res* 1997; 57: 4838-48.
- 21) Herbst RS, Shin DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* 2002; 94(5): 1593-611.
- 22) Herbst RS, Langer CJ. Epidermal growth factor receptors as a target for cancer treatment: the emerging role of IMC-C225 in the treatment of lung and head and neck cancers. *Semin Oncol* 2002; 29(1 Suppl 4): 27-36.
- 23) Bacus SS, Zelnick CR, Plowman G, et al. Expression of the erb-2 family of growth factor receptors and their ligands in breast cancers. Implication for tumor biology and clinical behavior. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 13-24.
- 24) Sato JD, Kawamoto T, Le AD, et al. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983; 1: 511-29.
- 25) Masui H, Kawamoto T, Sato JD, et al. Growth inhibition of human tumor cells in athymic mice by anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1984; 44:1002-07.
- 26) Gill GN, Kawamoto T, Cochet C, et al. Monoclonal anti-epidermal growth factor receptor antibodies which are inhibitors of epidermal growth factor binding and antagonists of epidermal growth factor-stimulated tyrosine protein kinase activity. *J Biol Chem* 1984; 259: 7755-60.
- 27) Mendelsohn J. The epidermal growth factor receptor as a target for cancer therapy. *Endocr Rel Cancer* 2001; 8: 3-9.
- 28) Green MC, Murray JL, Hortobagyi GN. Monoclonal antibody therapy for solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2000; 26: 269-86.
- 29) Baselga J, Albanell J. Mechanism of action of anti-HER2 monoclonal antibodies. *Ann Oncol* 2001; 12(Suppl 1): 35-41.
- 30) Coleigh MA, Vogel CI, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficiency and safety of humanised anti-her2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2639-48.
- 31) Feldman AM, Lorell BH, Reis SE. Trastuzumab in the treatment of metastatic breast cancer: Anticancer therapy versus cardiotoxicity. *Circulation* 2000; 102: 272-74.
- 32) Pegram MD, Lipton A, Hayes DF, et al. Phase II study of receptor- enhanced chemosensitivity using recombinant humanised anti-p185 HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer refractory to chemotherapy treatment. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2659-71.
- 33) Leyland-Jones B. Trastuzumab: hopes and realities. *Lancet Oncol* 2002; 3(3): 137-44.
- 34) Wu X, Rubin M, Fan Z, et al. Involvement of p27^{kip1} in G1 arrest mediated by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Oncogene* 1996; 12:1397-140.

- 35) Baselga J. Targeting the epidermal growth factor receptor: A clinical reality. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 41-44.
- 36) Perotte P, Matsumoto T, Inoue K, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 257-65.
- 37) Baselga J, Pfitser D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000; 18: 904-14.
- 38) Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(13): 3234-43.
- 39) Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1204-13.
- 40) Rubin M, Shin D, Pasmantier M, et al. Monoclonal antibody IMC-C225, an anti-epidermal growth factor receptor (EGFR), for patients with EGFR-positive tumors refractory to or in relapse from previous therapeutic regimens. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 474a (abstr 1860).
- 41) Saltz L, Rubin M, Hochester H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 3a (abstr 7).
- 42) Abbruzzese JL, Rosenberg A, Xiong Q, et al. Phase II study of anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) antibody cetuximab (IMC-C225) in combination with gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: (Abstr 518).
- 43) Raben D, Helfrich BA, Chan D, et al. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, alone and in combination with radiation and chemotherapy as a new therapeutic strategy in non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2002; 29 (Suppl 4): 37-46.
- 44) Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-sensitive tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 2053-63.
- 45) Magne N, Fischel JL, Dubreuil A, et al. Sequence dependant effects of ZD1839 (Iressa) in combination with cytotoxic treatment in human head and neck cancer. *Br J Cancer* 2002; 86(5): 819-27.
- 46) Sirotiak FM, Zakowsky MF, Miller VA, et al. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4885-92.
- 47) Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1459-65.
- 48) Ranson M, Hammond LA, Ferry D et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(9): 2240-50.
- 49) Herbst RS, Maddox AM, Rottenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20(18): 3815-25.
- 50) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Final results from a phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small cell lung cancer (IDEAL 1). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 298a (A1188)
- 51) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 292a (A1166)
- 52) Gonzalez-Larriba JL, Giaccone G, Van Oosterom A, et al. ZD1839 ('Iressa') in combination with gemcitabine and cisplatin in chemo-naïve patients with advanced solid tumors: final results of a phase I trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 95a (A376).
- 53) Giaccone G, Johnson DH, Manegold C, et al. A phase III clinical trial of ZD1839 ('Iressa') in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy naïve patients with advanced

- non-small-cell lung cancer (INTACT 1). *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 5): 2 (40).
- 54) Johnson DH, erbst R, Giaccone G, et al. ZD1839 ('Iressa') in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small- cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase III clinical trial (INTACT 2). *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 5): 127 (4680).
- 55) Moore M, Winqvist E, Pollak M, et al. A randomised phase II study of two doses of ZD1839 in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC): A NCI Canada Clinical Trials Group Study. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 5): 90(3260).
- 56) Hammond LA, Figueroa J, Schwartzberg L, et al. Feasibility and pharmacokinetic (PK) trial of ZD1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer (aCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 544.
- 57) Chan KC, Knox WF, Gee JM, et al. Effect of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibition on epithelial proliferation in normal and premalignant breast. *Cancer Res* 2002; 62(1): 122-8.
- 58) Moulder SL, Yakes FM, Muthuswamy SK, et al. Epidermal growth factor receptor (HER1) tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) inhibits HER2/neu (erbB2)-overexpressing breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 2001; 61(24): 8887-95.
- 59) Moasser MM, Basso A, Averbuch SD, et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD1839 (Iressa) inhibits HER-2 driven signaling and suppresses the growth of HER-2 overexpressing tumor cells. *Cancer Res* 2001; 61(19): 7184-8.
- 60) Senzer NN, Soulieres D, Siu L, et al. Phase II evaluation of OSI-774, a potent oral antagonist of the EGFR-TK in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 2a (abstr 6).
- 61) Perez-Soler R, Chachoua A, Huberman M, et al. A phase II trial of the epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor OSI-774, following platinum based chemotherapy, in patients with advanced, EGFR-expressing, non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 310a (abstr 1235).
- 62) Finkler N, Gordon A, Crozier M, et al. Phase II evaluation of OSI-774, a potent oral antagonist of the EGFR-TK in patients with advanced ovarian carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 208a (abstr 831).
- 63) Sichenmyer WJ, Elliott WL, Fry DW. CI-1033, a pan-erbB tyrosine kinase inhibitor. *Semin Oncol* 2001; 28 (5 Suppl 16): 80-5.

"Connexin 26" ve nonsendromik işitme kayıpları

Burcu Balcı¹, Dr. Levent Sennaroğlu², Dr. Pervin Dinçer³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹, Doçenti²
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Doçenti³

İŞİTME SİSTEMİ

İşitme sistemi; iletim mekanizması, sensörinöral mekanizma ve santral mekanizma olarak üç ana bölümde incelenir.

İletim mekanizması, kulak kepçesinden başlar. Bu mekanizmanın en önemli fonksiyonu, dışardan gelen titreşimli ses enerjisini alıp kulağın iç kısmına iletmektir.

Sensörinöral mekanizma, kohlea'dan başlar. Kohlea işitmenin sensör organı olup, iletim mekanizması tarafından taşınan ses enerjisini elektrik enerjisine çevirir. Bu uyarı, 8. kranial sinir tarafından taşınır ve santral işitme mekanizması tarafından yorumlanır. Bu nedenle kohlea ve 8. Sinir işitme fonksiyonunun sensörinöral kısmından sorumludur.

Santral mekanizma ise işitsel bilginin tanımlanmasından, yorumlanmasından ve entegrasyonundan sorumludur. Beyin sapı ve kortekste bulunan işitsel alanlar, santral işitsel mekanizmayı oluşturur.

Çoğu işitme kaybı; iletim mekanizmasında veya sensörinöral mekanizmada meydana gelen hatalar sonucunda, dış ve/veya orta kulağın veya kohlea'nın, ya da üçünün birden etkilenmesiyle meydana gelir(1,2).

"GAP JUNCTION" KANALLARI

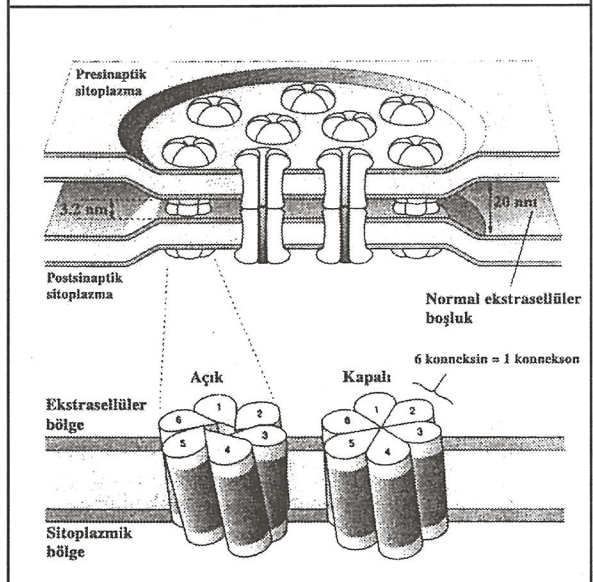
Kohlea'da işitme ile ilgili hücreler skala mediada yer alır. Bu hücreler baziler membranın iç sırasında dizili bir sıra epitelyal hücreden oluşur. Korti organında, iç yüzde tek sıra halinde iç tüy hücreleri bulunur. Dış kısmında ise üç veya dört sıra halinde dizilen dış tüy hücreleri vardır ve bu hücrelerin üzerinde de tektorial membran yer alır. Hensen hücreleri ise dış tüy hücrelerinin üzerinde bulunur.

Kohlea; iletim mekanizması tarafından iç kulağa iletilen ses enerjisini, "gap junction" kanalları yardımıyla elektrik enerjisine çevirir. "Gap junction" kanalları, hücreler arasında iyon ve metabolitlerin difüzyonunu sağlar(3).

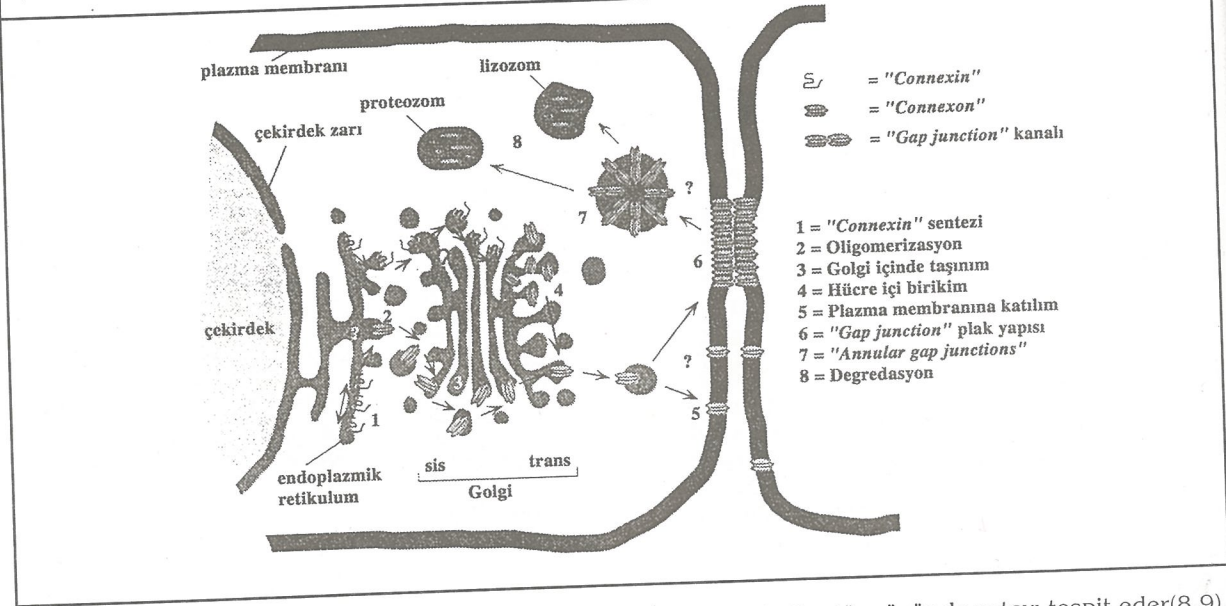
Bu kanallar "connexin" proteinleri adı verilen 12 alt üniteden oluşurlar(4). "Gap junction" kanal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

"Connexin" proteinleri endoplazmik retikulum'da sentezlenir ve altı adetinin oligomerizasyonu sonucunda "connexon" adı verilen yarı kanallar oluşur. "Connexon"lar, komşu hücrenin "connexon"ları ile birleşerek "gap junction" kanal yapısını oluşturur(5). "Gap junction" kanal yapısının oluşumu Şekil 2'de gösterilmiştir.

Şekil 1: "Gap junction" kanal yapısı



Şekil 2: "Gap junction" kanal yapısının oluşumu



Bu kanallar diğer hücre membran kanallarından, seçicilik özellikleriyle ayrılırlar. "Gap junction" kanallarından ~1kD ağırlığa kadar olan moleküller, metabolitler ve Ca²⁺, IP₃, cAMP ve ATP gibi ikincil mesajcıların geçişi sağlanır(4).

"CONNEXİN 26" PROTEİNİ VE İŞİTME KAYIPLARINDAKİ ROLÜ

"Connexin 26 (Cx26)" proteini; kohlea'da, "stria vascularis"deki bazal hücreler arasında, "spiral ligament"de tipI ve tipII fibrositlerin bulunduğu bölgelerde, "suprastrial zone"da ve korti organındaki destekleyici hücreler arasında bol miktarda bulunmaktadır(6).

Kohlea'nın normal fonksiyonunu devam ettirebilmesi için Cx26 proteinine gereksinimi vardır(7). Kohlea'da bulunan endolenfte, tüy hücrelerinin apikal yüzeyinde yüksek K⁺ konsantrasyonu (~100mV) mevcuttur. Tüy hücreleri uyarıldıkları zaman, reseptör hücrelerde elektriksel bir değişim olur ve endolenften başlayan K⁺ döngüsü gerçekleşir. Voltaj değişikliğine duyarlı Ca⁺⁺ yollarının açılmasıyla, hücreye Ca⁺⁺ iyonları girer. Hücre membranının iç kısmında Ca⁺⁺ miktarının artmasıyla, Ca⁺⁺'a duyarlı olan K⁺ geçiş yolları açılır. K⁺, tüy hücrelerinin artı yöne hareketiyle içeriye alınır, buradan destek hücrelerine geçer ve "stria vascularis"deki bazal hücreler yardımıyla endolenfe geri döner. Lateral duvardaki "stria vascularis", K⁺'un pompalanmasında çok kritik rol oynar. Destek hücreleri ve fibrositler arasındaki "gap junction"

kanalları da K⁺ döngüsünde rotayı tespit eder(8,9).

Eğer Cx26 proteinini kodlayan gende herhangi bir mutasyon mevcut ise "gap junction" kanal yapısı etkilenir, kohleadaki K⁺ iyon akışında bozukluk oluşur ve K⁺ döngüsü durur. Endolenfte, korti organında ve tüy hücrelerinde yüksek derecede K⁺ birikerek lokal bir toksik etki yaratır. Tüy hücrelerinin normal fonksiyon görememesi ve kohleadaki potansiyelin düşmesi nedeniyle bireylerde işitme kaybı meydana gelir(10,11).

"CONNEXİN 26 - GAP JUNCTION BETA 2" (Cx26/GJB2) GENİ VE ÖNEMİ

Cx26 proteinini kodlayan "Connexin 26 - Gap Junction Beta 2" (Cx26 / GJB2) geni, nonsendromik işitme kaybindan sorumlu olduğu kanıtlanan ilk gendir. 1997 yılında Kelsell ve arkadaşları tarafından 13q11-q12'de lokalize olduğu tespit edilen bu gen, 5456 nükleotid içermekte ve tek bir ekzondan oluşmaktadır(12). İnsan vücudunda; iç kulak, beyin, kâs dokusu, prostat, plesanta, deri, böbrek ve akciğer dahil olmak üzere birçok farklı dokuda bol miktarda eksprese olduğu bilinmektedir(13).

Resesif kalıtılan prelingual nonsendromik işitme kayıplarının yaklaşık olarak yarısı, DFNB1 lokusunda sorumlu gen olan Cx26'da görülen mutasyonlar sonucunda ortaya çıkmaktadır (7). Küçük bir gen olup tek bir ekzon içermesi, araştırmacılara mutasyonların saptanması açısından avantajlar sağlamıştır. Şu ana kadar Cx26 proteinini kodlayan bu gende 93 mutasyon tanımlanmıştır (14).

Bu gende görülen mutasyonların büyük bir çoğunluğu otozomal resesif kalıtılan nonsendromik işitme kaybından sorumludur. Genellikle protein sentezi erken sonlanır ve sonucunda düşük molekül ağırlıklı protein oluşumu gözlenir(15).

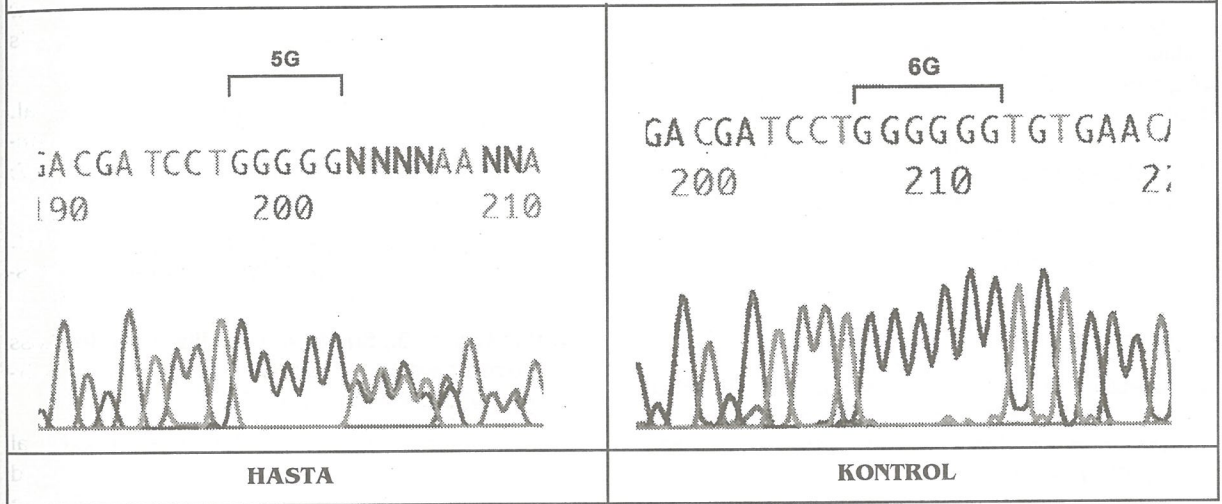
35delG MUTASYONU

Cx26 geninde görülen mutasyonlar arasında; arka arkaya sıralanmış 6 guanin bazından birinin delesyonu sonucunda oluşan 35delG (30delG) mutasyonu, en sık rastlanan mutasyondur. Bu mutasyon sonucunda 13. pozisyonda dur kodonu oluşumu ile 12 aminoasitlik kısa bir polipeptid meydana gelir(12). 35delG mutasyonu DNA dizi analizi sonucu **Şekil 3'**de gösterilmiştir.

beyaz olmayan ırkta düşük bulunmuştur(18). Ayrıca, Cx26 geninde saptanmış olan 167delT Yahudi popülasyonunda, R143W Afrika popülasyonunda ve 235delC Japonya ve Kore'de 35delG'nin taşıyıcı frekansından daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Afrika ve Asya kökenli Amerikalılar, Mısırlılar gibi bazı popülasyonlarda ise Cx26 geninde 35delG mutasyonuna rastlanmamıştır(17,19,20).

Coğrafi ve etnik açıdan farklı popülasyonlar arasında 35delG mutasyonu frekansında görülen değişiklikler, bu mutasyona etki eden başka faktörlerin de olduğunu düşündürmüştür. Belçika, İngiltere ve Amerika'daki beyaz ırkta 35delG mutasyonunu çevreleyen bölgede aynı haplotipin gözlenmesi; bu mutasyonun çok eski dönemlerde

Şekil 3: 35delG mutasyonu DNA dizi analizi sonucu



Cx26 mutant allellerinin %82'sinde bulunan 35delG mutasyonu, otozomal resesif kalıtım gösteren ailelerde ve sporadik vakalarda genetik nedene bağlı işitme kaybının temel etkeni olarak gösterilmiştir(12). Akdeniz çevresi, Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika kökenli otozomal resesif kalıtılan işitme kaybı olgularının yaklaşık yarısı bu mutasyona bağlı olarak ortaya çıkmaktadır(16).

İlk yapılan çalışmalarda, 35delG mutasyonu taşıyıcı frekansının, çalışılan popülasyonlarda yüksek değerlere sahip olması nedeniyle (%3.5-%4.4), bu mutasyon popülasyonlar arasında sık tekrarlayan ("recurrent") bir mutasyon olarak kabul edilmiştir(7,16). Haplotip analizi çalışmaları sonucunda birçok farklı haplotipin gözlenmesi ile, ortaya atılan bu fikir doğrulanmıştır(17).

Daha sonra yapılan araştırmalarda beyaz ırkta 35delG taşıyıcı frekansı yüksek bulunmasına karşın,

ortaya çıktığı, ortak bir atadan türediği, dolayısı ile atasal ("founder") bir mutasyon olduğu düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Atasal bir mutasyon olduğu düşüncesinin doğrultusunda, yaklaşık olarak 500 kuşak önce oluşmuş ve 10.000 yaşında bir mutasyon olan 35delG'nin, Orta Doğu'dan köken aldığı ve Neolitik popülasyonların göçleriyle, Akdeniz ve Karadeniz kıyılarını takiben iki ayrı rota izleyerek Avrupa'ya yayıldığı düşünülmektedir(21). Bu mutasyonun atasal mutasyon olduğunun destek bulması, ancak popülasyonlara özgül haplotiplerin çıkartılması ve bu haplotiplerin göç yolları üzerinde yer alan diğer popülasyonlarda da gözlenmesiyle mümkün olacaktır.

Atasal veya sık tekrarlayan bir mutasyon da olsa, otozomal resesif kalıtım gösteren ailelerde ve sporadik vakalarda genetik nedene bağlı işitme kayıplarında, 35delG mutasyonunun yüksek

frekanslarda gözlenmesi, işitme kaybının moleküler genetik temelini ortaya koyması nedeniyle çok önemlidir. Hastalar arasında geniş kapsamlı moleküler genetik analizlere geçilmeden önce, 35delG mutasyonunun taranması ile kesin tanı verilebilmekte ve ailedeki mutasyon açısından taşıyıcı bireyler tespit edilebilmektedir.

Yaptığımız çalışmalarda nonsendromik işitme kaybı tanısı alan hastalarımızın %21'i 35delG mutasyonunu taşımaktadır(22-24). Ayrıca popülasyonumuz için 35delG taşıyıcı frekansı hesaplanmış olup, üç ayrı çalışmada % 0.8(23) , %1(24) ve %1.8(25) oranlarında taşıyıcı frekansı değerleri elde edilmiştir. Ülkemizde nonsendromik işitme kayıplarının çok sık görülmesine karşın 35delG mutasyonu taşıyıcı frekansının düşük olması, bu gendeki diğer mutasyonların saptanması yanında hastalıktan sorumlu başka genlerin de tanımlanmasının önemini ortaya çıkarmaktadır. Türkiye'de %20-25 oranında gerçekleşen akraba evlilikleri(26) ve işitme kaybı görülen bireyler arasında yaygın olan evlilikler, popülasyonumuzda Cx26 geni ile birlikte işitme kaybından sorumlu farklı genlerdeki mutasyonların taşıyıcı frekanslarının yüksek değerlere ulaşabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, ülkemizde nonsendromik işitme kaybından sorumlu yeni genlerin tanımlanması çalışmalarına ağırlık verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Kalatzis V., Petit, C. The fundamental and medical impacts of recent progress in research on hereditary hearing loss. *Hum. Mol. Genet* 1998; 7 (10): 1589-1597.
- Steel K.P., Palmer A. Basic mechanisms of hearing and hearing impairment. "Genetics and Hearing Impairment" (Ed. A. Martini, A. Read ve D. Stephens)'da, Athanaeum Press, England. 1996; s.3-17.
- Kikuchi T., Kimura R.S., Paul D.L. et al. Gap junctions in the mammalian cochlea. *Brain Res Rev* 2000; 32: 163-166.
- Rozental R., Giaume C., Spray D.C. Gap junctions in the nervous system. *Brain Res Rev* 2000; 32: 11-15.
- Kumar N.M., Gilula N.B. The gap junction communication channel. *Cell* 1996; 84: 381-388.
- Kikuchi T., Kimura R.S., Paul D.L. et al. Gap junctions in the rat cochlea: immunohistochemical and ultrastructural analysis. *Anat Embryol* 1995; 191: 101-118.
- Denoyelle F., Weil D., Maw M.A. et al. Prelingual deafness: high prevalence of a 30delG mutation in the connexin 26 gene. *Hum Mol Genet* 1997; 6 (12): 2173-2177.
- Willems P.J. Genetic causes of hearing loss. *N Engl J Med* 2000; 342: 1101-1109.
- Wangemann P. Comparison of ion transport mechanisms between vestibular dark cells and strial marginal cells. *Hear Res* 1995; 90: 149-157.
- Lefebvre P.P., Van De Water T.R. Connexins, hearing and deafness: clinical aspects of mutations in the connexin 26 gene. *Brain Res Rev* 2000; 32: 159-162.
- Lefebvre P.P., Weber T., Rigo T.M. et al. Potassium-induced release of an endogenous toxic activity for outer hair cells and auditory neurons in the rat cochlea: a new pathophysiological mechanism in Ménière's disease? *Brain Res* 1990; 47: 94.
- Kelsell D.P., Dunlop J., Stevens H.P. et al. Connexin 26 mutations in hereditary non-syndromic sensorineural deafness. *Nature* 1997; 387: 80-89.
- Weizmann Institute, Gene Card for GJB2. <http://bioinformatics.weizmann.ac.il/cards-bin/carddisp?GJB2>
- Van Camp, G., Smith, R. Hereditary Hearing Loss Homepage. (1998) <http://dnalab-www.via.ac.be/dnalab/hhh/>
- Denoyelle F., Marlin S., Weil D. et al. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin-26 gene defect: implications for genetic counselling. *The Lancet* 1999; 353.(17): 1298-1303.
- Gasparini P., Rabionet R., Barbuji G. et al. High carrier frequency of the 35delG deafness mutation in European populations. *Eur J Hum Genet* 2000; 8: 19-23.
- Morell R.J., Kim H.J., Hood L.J. et al. Mutations in the connexin 26 gene (GJB2) among Ashkenazi Jews with nonsyndromic recessive deafness. *N Engl J Med* 1998; 339: 1500-1505.
- Rabionet R., Zelante L., Lopes-Bigas N. et al. Molecular basis of childhood deafness resulting from mutations in the GJB2 (connexin 26) gene. *Hum Genet* 2000; 106: 40-44.
- Abe S., Usami S., Shinkawa H. et al. Prevalent connexin 26 gene (GJB2) mutations in Japanese. *J Med Genet* 2000; 37: 41-43.

20. Brobby G.W., Müller-Myhsok B., Hortstmann R.D. Connexin 26 R143W mutation associated with recessive nonsyndromic sensorineural deafness in Africa. *N Engl J Med* 1998; 338: 548-549.
21. Van Laer L., Coucke P., Mueller R.F. et al. A common founder for the 35delG GJB2 gene mutation in connexin 26 hearing impairment. *J Med Genet* 2001; 38: 515-518.
22. Balci B. İşitme kaybından sorumlu connexin 26 (Cx26/GJB2) geni 35delG mutasyonunun populasyonumuz için atasal haplotipinin belirlenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyoloji Programı, Bilim Uzmanlığı Tezi, 2002.
23. Uyguner O., Emirođlu M., Hafiz G. Spectrum of Connexin 26 gene (GJB2) mutations in Turkish families with inherited non-syndromic deafness and determination of the GJB2 35delG mutation carrier frequency in Turkish population. *Eur J Hum Genet* 2001; 9, SUPPL 1: 283.
24. Barış İ., Kılınç M.O., Tolun A. Frequency of the 35delG mutation in the connexin 26 gene in Turkish hearing-impaired patients. *Clin Genet* 2001; 60: 452-455.
25. Tekin M., Akar N., Cin Ş., et al. Connexin 26 mutations in the Turkish population: implications for the origin and high frequency of the 35delG mutation in Caucasians. *Hum.Genet* 2001; 108:385-389.
26. Tuncbilek E. Clinical outcomes of consanguineous marriages in Turkey. *Turk J Pediatr* 2001; 43 (4): 277-279.

PEN-OS®

(Benzatin fenoksimetil penisilin)

Akut Tonsilofarenjit Tedavisinde



BİR DÜNYA KLASİĞİ

Pen-OS 400 ve 750 Oral Süspansiyon Pen-os 1000 Tablet. **FORMÜLÜ:** Her ölçekte 400.000 IU veya 750.000 IU Benzatin fenoksimetil penisilin. Her tablette 1.000.000 IU Benzatin fenoksimetil penisilin. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Pen-OS enfeksiyon bölgesinde bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek bakterisit etki gösterir. **ENDİKASYONLARI:** Duyarlı bakterilerin yol açtığı enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Tedavi edici olarak, Streptokoksik enfeksiyonlar, pnömokoksik enfeksiyonlar, penisiline duyarlı stafilokoksik enfeksiyonlarda kullanılır. Koruyucu olarak, akut romatizma hastalığı profilaksisinde, konjanital veya romatizmal kalp kapağı bozukluklarında bakteriyel endokardite karşı kullanılır. **KULLANMA ŞEKLİ VE DOZU:** Erişkinlerde günlük doz 50.000 IU/kg., çocuklarda ise 80.000-100.000 IU/kg'dır. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Bazı hastalarda görülebilen hafif diyare genellikle tedavinin kesilmesini gerektirmez. Anafilaksi, ürtiker, ateş yükselmesi, eklem ağrısı, anjionörotik ödem, eritema multiforme ve eksfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle paranteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyredir. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Eş zamanlı olarak kullanılan anti-flojistik, antiromatizmal ve antiyetrik ilaçlarla (özellikle indometasin, fenilbutazon, yüksek doz salisilat) vücuttan dışarı atılmanın kompetatif inhibisyonu dikkate alınmalıdır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Penisiline aşırı duyarlılığı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Tedavi sırasında alerjik bir durum görüldüğünde ilacın alınmasına son verilmelidir. Stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde bakteri duyarlılığı testleri gerekli olabilir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Süspansiyonun her ölçüğünde (5mL) 400.000 IU veya 750.000 IU fenoksimetil penisilin içeren 80 mL'lik ambalajlarda ve 24 tabletlük blisterlerde. Penos 1000 Tablet: 13.899.000 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 141/61. Ruhsat tarihi: 30.03.1987. Penos 400 Süsp.: 5.828.000 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 138/18. Ruhsat no: 20.02.1986. Penos 750 süsp.: 10.166.500 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 178/74. Ruhsat tarihi: 27.06.1996. Reçete ile satılır.



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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç Sanayi

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

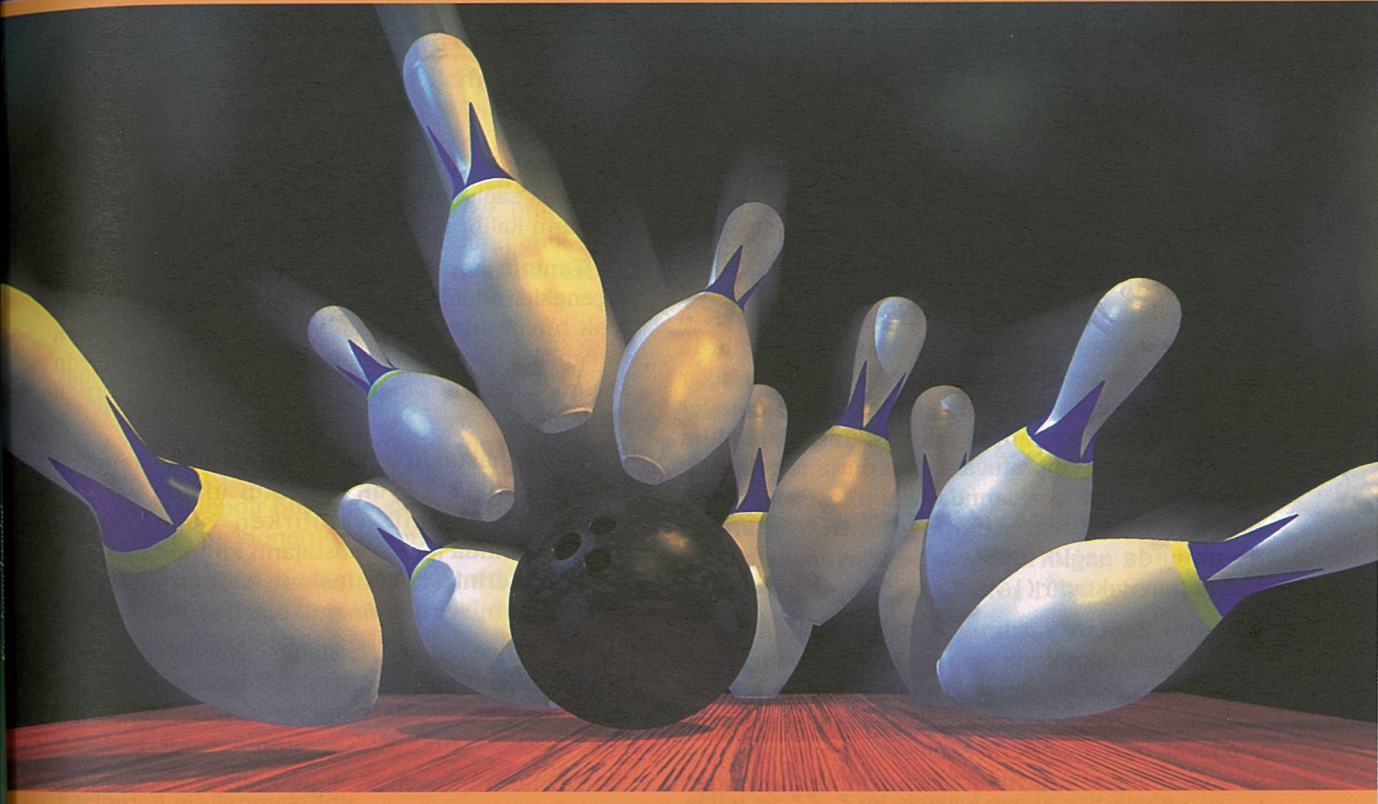
www.eip.com.tr

İİEczacıbaşı

Suprax®

Sefiksim

Günde Tek Doz



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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**Eczacıbaşı İlaç
Sanayi**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

www.eip.com.tr

Eczacıbaşı

BİRİNCİ BASAMAK

Sağlık ocağı laboratuvarı

Dr. Çağatay Güler¹, Dr. Songül A. Vaizoğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Profesörü¹, Yardımcı Doçenti²

Laboratuvar teknolojisi giderek gelişmekte, daha karmaşık teknolojik aygıtlar ve pahalı kitlerle yapılan laboratuvar değerlendirmeleri ön plana çıkmaktadır. Bu laboratuvar teknolojisi ve tekniklerine uyum sağlayarak eğitilen hekim, sağlık ocağı laboratuvarında yapılan temel incelemelere gereken önemi vermemektedir. Halen sınırlı koşullarda yapılabilen ancak ayırıcı tanıda çok büyük avantajlar sağlayan basit, yinelenebilir ve güvenilir yöntemler bulunmasına rağmen sağlık ocaklarında hekim giderek daha az laboratuvara girer duruma gelmiştir. Ülkemizde sağlık ocaklarında hekim sayısı ne olursa olsun laboratuvar teknisyeninin olmaması durumunda sağlık ocağı laboratuvarı yeterince kullanılmamaktadır (1-7).

Kimi zaman yardım ve diğer desteklerden yararlanarak teknolojik standardı ve idame maliyeti yüksek bazı araçlar alınmakta bunlar ise hemen hiç kullanılmaksızın beklemektedir. Üstelik bu araçlarla yapılacak bazı analizlerin sağlık ocağında yapılması sadece maliyeti artırmaktan ve zaman kaybından başka bir işe yaramamaktadır (1-7).

Laboratuvar alanının yeterli olması gerekmektedir. Yeni araç ve gereç için yeterli masa üstü alan bulunmalıdır. Ayıraçların (reagent) saklanması ve yerleştirilmesi için yeterli alan bulunmalıdır (8).

Her laboratuvar daha ileri değerlendirmelerin yapılabileceği bir referans laboratuvarına sahip olmak zorundadır. Bu nedenle hastane laboratuvarı amaç doğrultusunda kullanılabilir.

Bazı kronik hastalıkların uzun süre laboratuvar sonuçlarına dayanılarak izlenmesi gerekmektedir. Diyabetli hastalarda açlık kan şekeri izlenmesi buna örnek verilebilir. Bu gibi laboratuvar değerlendirmelerini hastaların kendilerinin yapmasını

sağlayacak kit bağımlı araçlar geliştirilmiştir. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışanlar sözkonusu araçların kalibrasyon yöntemlerini öğrenmelidir.

Tanının konulmasından sonra değişik tedavi seçeneklerinden birisinin seçiminde yine laboratuvar çok büyük olanaklar sağlar. Buna bir çok örnek verilebilir. Pnömonili hastalarda uygun antibiyotiklerin seçimi amacıyla balgamın gram boyaması örnek verilebilir.

Bazen hastanın tedaviye uyumunun izlenmesi zorunlu olabilir. Büyük laboratuvarlarda ilaç kan seviyeleri ölçümü yapılırken sağlık ocağı laboratuvarında lepralı hastaların idarında dapson metabolitlerinin izlenmesinde olduğu gibi basit değerlendirmeler çok önemli olabilir.

Uygulanan tedaviye hastanın cevabının izlenmesi gerekebilir. Oral demir tedavisinde hastanın hematokritinin ölçülerek gelişmenin izlenmesi bir örnektir.

Yazılan rapor vb ile ilgili olarak doğan idari, hukuki bazı sorunlarda bazı laboratuvar değerlendirmelerinin yapılmış olması önemli bir kanıt oluşturabilir. Laboratuvarın varlığı hasta için önemli bir eğitim imkanı da yaratmaktadır. Özel durumlarda, laboratuvarın varlığı sağlık ocağının bazı temel sağlık sorunlarının araştırılmasıyla ilgili kapasitesini artırır. Bu tip araştırmalara yönlendirir.

İnsan toplumları homojen bir grup değildir. Ancak bazı açılardan daha homojen alt gruplara ayrılabilir. Özgül laboratuvar test normal değerlerinin hesaplanmasında en sık kullanılan iki alt grup yaş ve cins alt gruplarıdır. Çünkü yaş ve cinsten bağımsız çok az test bulunmaktadır. Bunlar pH, Na, K, Cl, CO₂ değerleridir.

Bunun dışındaki bütün değerler farklı normal değer sınırlarına sahip olmak zorundadır. Sözgelimi

beyaz küre sayısı, çocuklarda büyüklerdekinden çok büyük farklılıklar gösterebilir. Çoğu laboratuvar bütün bu sonuçları tek bir laboratuvar normal değer sınırı ile göndermektedir. Tetkiki isteyen hekimin bu farklılıkları bilmesi, normal değerle karşılaştırırken buna göre değerlendirme yapması gerekmektedir. Laboratuvar sonuçlarını etkilemekte olan diğer bazı faktörler de bulunmaktadır:

1. Postür: Ayakta durma kanın alt ekstremitelerde göllenmesine neden olur, bu ise intravasküler boşluğa sıvı sızmasına yol açar. Bu durumda yatalak hastaların normal laboratuvar test değerleri, normal ayakta kişilerden laboratuvar sınırından farklı olabilir. Albümin buna en güzel örneklerden birisidir.

2. Diyet: Beslenme düzeni yenilen yiyecekler, beslenme alışkanlıkları serum glikozu, ürik asit ve trigliseritler dahil bir çok test sonucunu etkiler. Bu durum diabetes mellitusta random glikoz testinin varını kısıtlar.

3. Günün değişik saatlerinde oluş: Vücudun diümal siklusuna göre serum kortizol seviyelerindeki değişim buna örnek verilebilir.

4. Aktivite: Aşırı fiziksel aktivite, renal fonksiyonları normal kişilerin idrarında protein, alyuvar ve silendir bulunma şansını arttırmaktadır. Buna atletik psödonefritis denmektedir.

5. Gebelik: Hematokrit, tiroid fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı dahil bir çok test sonucunu etkilemektedir.

6. İlaçlar: Warfarin (Coumadin) alanlarda serum protrombin zamanının uzaması, doğum kontrol hapı alanların tiroksin seviyelerinin yükselmesi dahil bir çok test sonucu kullanılan ilaçlardan etkilenmektedir.

7. Kimyasal etkilenim: Kimyasal etkilenime bağlı olarak bir çok laboratuvar sonucu değişebilir.

Sağlık ocağında yapılması gereken bazı laboratuvar değerlendirmeleri (1-8):

Alyuvar sayımı:

1. Alyuvar sayımında Hayem veya Gowers çözeltileri kullanılır. Acil durumlarda salin kullanılabilir. Gowers çözeltisi alyuvarları daha belirgin hale getirir ancak pipetin de boyanmasına neden olabilir.

2. Alyuvar sayım pipetinde 0, 5 işaretine kadar kan çekilir.

3. Ucu silinir ve sulandırma çözeltisi 11 işaretine kadar çekilir.

4. Üç dakika çalkalanır.

5. Beş- sekiz damla atıldıktan sonra tek bir akitma ile sayma camının üzerindeki lamelin altına yayılır.

6. Eğer hendek biçiminde olan bölümler dolarsa hemositometre temizlenir ve pipet 3 dakika kadar çalkandıktan sonra sayma kamarası yeniden doldurulur.

7. Hücrelerin yerleşmesi için 2-3 dakika beklenir

8. En küçük karelerin 80 tanesinde alyuvarlar sayılır. Sayım sonucu on binle çarpılarak kanın mikrolitresindeki alyuvar sayısı bulunur.

9. R karelerinin üst ve sol çizgilerine gelen hücreler dahil edilmelidir.

10. R ile işaretlenen karelerin beş tanesi sayılır. Sayımların en büyük ve en küçük değerleri arasındaki fark 20 yi aşmamalıdır.

11. Daha doğru sayım için temiz bir pipetle hazırlanan bir başka kanla sayım tekrarlanmalıdır.

12. Tam olarak temizlenmesi için pipet su, %95 alkol ve sonra eterden geçirilir. Daha sonra havada kurutulur. Ya da pipet, su ve daha sonra asetonan geçirildikten sonra havada kurutulur.

Alyuvarlar için Hayem çözeltisi hazırlanması:

İki buçuk mililitre merkürük klorür, 25 g sodyum sülfat, 5 gram sodyum klorür 1000 ml distile suya katılarak hazırlanır.

Alyuvarlar için Gowers çözeltisinin hazırlanması:

İki yüz mililitre distile suya 12, 5 gram sodyum sülfat ve 33, 3 ml glasiyal asetik asit katılır.

Akyuvar sayımı:

1. Beyaz küre sayım pipeti 0, 5 işaretine kadar kanla doldurulur.

2. Ucu temizlendikten sonra 11 işaretine kadar dilüsyon sıvısı, %3 lük asetik asit doldurulur.

3. Üç dakika çalkanır.

4. İlk 3-5 damla atıldıktan sonra sayma camı doldurulur.

5. Düşük büyütme ile 4-5 mm2 lökosit sayılır.

6. Milimetrekaredeki ortalama bulunur.

7. Sonuç mikrolitredeki akyuvar sayısını bulmak üzere iki yüzle çarpılır.

8. Kare sayımları arasındaki en büyük fark 12 hücreyi aşmamalıdır.

9. Üst ve sol çizgiler üzerine gelenler sayıma dahil edilmelidir.

Akyuvarlar için %3 lük asetik asit çözeltisi:

On beş mililitre distile suya 7 damla glasiyal asetik asit eklenerek hazırlanır.

Akyuvar dilüsyon sıvısı:

15 mililitre glasiyal asetik asit 475 ml distile su ile karıştırılmasıyla hazırlanır. Akyuvar sıvısından ayırt etmek için içine 5 ml %1 lik gentian vijole katılır. Beyin omurilik sıvısındaki akyuvar sayımlarında 0, 2 gram jansiyan moru (gentian violet) 10 ml glasiyal asetik asit ve 90 ml distile su karıştırılır.

Periferik yayma:

1. Bir lamel baş ve işaret parmakları arasında tutulur.
2. Delinen parmak ucundan alınan kan hafifçe lam üzerine alınır. Bu işlem sırasında fazla bastırılmaması gerekmektedir. Genellikle 2-3 mm çapında bir damlanın alınması istenir.
3. İkinci lamel sol elle aynı biçimde tutularak alınır.
4. Sağ eldeki lamel sol eldeki lamel üzerine sekiz köşeli bir yapı oluşturacak biçimde yavaşça konur. Kanın hızla iki lamel arasında yayıldığı görülür.
5. Üstteki lamel bir köşesinden tutularak yüzeye paralel olarak ve hızla çekilir. Çekme sırasında ve çekmeden önce lamelin üzerine bastırılmaması gerekmektedir.
6. Hazırlanan lameller kan yayması olan bölümleri üste gelecek biçimde havada kurutulur.
7. Kuruduktan sonra Wright boyaması yapılır.

Wright boyamasının yapılması:

1. Hazırlanan ve havada kurutulan yaymanın üzerine wright boyası dökülür ve 1 dakika beklenir.
2. Bir dakika sonra nötr distile su eklenerek 3 dakika daha beklenir.
3. Daha sonra yaymanın üzerindeki boya dökülerek distile su ile yıkanır. Havada kurutulduktan sonra immersiyon objektifi ile incelenir.

Kalın damla-ince yayma yapılması:

1. Kan kulak memesi veya sol elin dördüncü parmağından alınır. Bebeklerde ayak başparmağından alınması daha uygundur. Deri eter veya metil alkolle

silinir. Silindikten sonra, kan alınacak yerin delinmeden önce bütünüyle kuruması beklenir. Delme işlemi bir kez kullanılıp atılan uygun lansetlerle yapılmalıdır.

2. Kalın damla yapılması için delinen parmak sıkılıp uygun büyüklükte damla oluşturulduktan sonra parmak aşağıda, lam yukarıda olacak biçimde değiştirilir ve lam üzerinde birbirine çiçek taç yaprakları biçiminde yakın üç pirinç tanesi büyüklüğünde kan damlası olacak biçimde lam üzerine kan alınır. Lam ters çevrilir ve küçük madeni para büyüklüğünde bir daire veya buna yakın büyüklükte bir kare oluşturacak biçimde bir diğer lamın köşesi ile yayılır. Lamın ucuyla yapılan yayma işleminde parazitlerin görülmesini sağlamak üzere eritrositler parçalanmaktadır.

3. Bu işlem tamamlandığında oluşan kalın damlanın altından gazetenin okunabilmesi gerekir. Daha sonra yatay biçimde tutularak kuruması sağlanır.

4. İnce yayma için kalın damlaya yakın tarafa bir damla kan aynı biçimde alındıktan sonra lam horizontal olarak tutulurken bir diğer lam boş olan taraftan 45 derecelik eğimle alttaki lama değiştirilerek damlaya yaklaştırılır. Eğimi kalın damla tarafına doğru olan üstteki lam daha sonra geriye boş tarafa doğru eğimi bozulmaksızın kaydırılır ve böylece kan damlası lamın diğer tarafına doğru uzanan bir dikdörtgen biçiminde yayılmış olur. Yayma işlemi bittiğinde dikdörtgenin hiç bir kenarının saçaklanmaması mümkün olduğunca düz çizgiye yakın olması gerekmektedir.

5. İnce yayma yapıldıktan sonra havada sallayarak kurutulur.

İdrarda protein aranması:

İdrarın saydam olması gerekir. 1 ml idrarın içerisine üç damla %20 lik sulfosalisilik asit eklenir. Eğer dumanlanma yoksa bu protein olmadığı anlamına gelir. Eğer dumanlanma olur ve kaynatmaya rağmen dumanlanma devam ederse bu proteinin varlığını gösterir. Eğer dumanlanma ısıtınca kaybolur ve soğuyunca geri gelirse Bence Jones proteinine bağlı olabilir. Tolbutamid metabolitleri, yüksek dozda penisilin kullanılması veya röntgen kontrast maddeleri ile yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir.

Ayrıca ısıtma ve asetik asit testiyle de protein aranabilmektedir.

1. Test tüpü dörtte üçüne kadar idrar ile doldurulur.

2. Tüp üstten 2 dakika kadar kaynatılır. Fosfatlara, karbonatlara veya proteinlere bağlı olarak türbidite meydana gelebilir.

3. 3-4 damla %10 luk asetik asit eklendiğinde bulanıklık ortadan kalkacak olursa bu karbonat veya fosfatlara bağlı olabilir.

4. Asit eklenmesinden sonra dumanlanmanın devam etmesi veya eklendiğinde ortaya çıkması protein varlığını gösterir. Tolbutamid metabolitleri veya röntgen kontrast maddeleri ile yalancı pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Eğer dumanlanma yoksa sonuç negatif, belirsiz dumanlanma varsa eser, belirgin dumanlanma var granülarite veya flokülasyon yoksa +, granüler dumanlanma var flokülasyon yoksa++ tir. Burada duman yoğun ancak opak değildir. Bu durumda %0, 1 civarında protein olduğu anlamına gelmektedir. Dens ve opak duman, belirgin biçimde flokülasyon varsa +++ olarak değerlendirilir ve %0,2-0,3 oranında protein olduğu kabul edilir. Çok yoğun presipitasyona bağlı olarak hemen hemen katı bir görünüm alırsa %0,5 veya üzerinde protein olduğu anlamına gelir ve ++++ olarak değerlendirilir.

Bence Jones proteini tahmin testleri

A. Isıtma ve sulfosalisilik asit testi:

1. İdrarın her mililitresine 3 damla %20 lik sulfosalisilik asit katılması albüminler kadar Bence Jones proteinlerinin de çökmesine neden olmaktadır. Presipite protein içeren spesimen karıştırılarak iki test tüpüne eşit olarak bölüştürülür.

2. Tüpler su banyosuna yerleştirilerek kaynama noktasına kadar ısıtılır.

3. Bunlardan birisi banyodan alınır ve 40 derecenin altına kadar soğutulur. Koyu bir zemine tutularak iyi bir ışık altında iki tüp karşılaştırılır.

4. Sıcak tüp soğutulurken, soğuk tüp tekrar ısıtılır. Tekrar karşılaştırılır.

5. Eğer soğuk tüp sürekli olarak dens bulanık protein flokülasyonu göstermekte ise büyük bir olasılıkla Bence Jones proteini vardır.

6. Eğer albüminde varsa taze bir idrara pH 6 nın altına inecek şekilde %10 asetik asit eklenir ve kaynatılır. Bu işlem yapılırken protein flokülasyonlarının dağılmasını sağlamak üzere sık sık çalkanır. İdrar kaynadığında kaynarken süzülür.

7. Eğer bence Jones proteini varsa kaynama sıcaklığında çözelti halindedir ve filtrata geçer. Filtrat yukarıda anlatıldığı biçimde sulfosalisilik asitle değerlendirilmelidir (9).

B. Toluensulfonik asit testi

1. p-Toluenesulfonic acid 12 Glacial acetic acid, qs add 100 bileşiminde test solüsyonu kullanılarak değerlendirme yapılmaktadır. Bu TSA ayıracağı olarak bilinir.

2. Küçük bir test tüpüne 2 ml idrar konur. 1 ml TSA reajenti eklenir Ekleme ayıracağı test tüpünün kenarından sızdırılarak yapılır. Karıştırılır.

2. Beş dakika beklenir.

3. Beş dakikanın sonunda presipitat oluşursa bu Bence Jones proteininin varlığını gösterir. Eğer olmazsa Bence Jones proteinini elimine eder.

4. 500 mg/dl nin üzerinde globülinlerin bulunması pozitif test sonucu verebilir. Test nadiren nefrozu olan veya dissemine lupus eritematozusu olan hastalarda da pozitif olabilir.

İdrarda glikoz aranması:

Genel esaslar

1. Glikoz testlerinde idrarın saydam olması gerekmez ancak iyi karıştırılmalıdır.

2. Eğer idrarda protein varsa test sonucunu etkileyeceğinden kaynama sıcaklığında asitleştirip süzerek proteinler uzaklaştırılmalıdır.

3. Salisilatlar, asetanilid, ürat varsa bakırı indirgeyerek yalancı yeşil veya sarı renk verebilir.

4. Früktoz, galaktoz, laktoz, maltoz veya pentozlar da yalancı pozitif indirgenme reaksiyonu verebilirler.

5. Homojentisik asit, ürik asit, formaldehit vb gibi indirgen ajanlar bakırın indirgenmesine neden olabilirler.

Glikoz oksidaz testi:

1. İdrara batırılarak kullanılan şeritlere glikoz oksidaz veya ortotolidin emdirilmiştir.

2. Glikoz oksidaz glikozla reaksiyona girerek glikonik asit ve hidrojen peroksit verir. Hidrojen peroksit ve peroksidaz ortotolidini oksitleyerek mavi renk verir. Glikoza spesifik bir testtir.

3. Yüksek konsantrasyondaki askorbik asit, reaksiyonu geciktirerek yalancı negatif sonuç verebilir.

Benedikt testi:

1. Bu reaktifle %0, 02 glikoz belirlenebilir. Bu reaksiyonda kuprik asit Cu₂O kuproz asite indirgenir.

2. 5 ml kalitatif Benedict reaktifine 8 damla (0, 05 ml) idrar eklenir.

3. Kaynatılır ve kaynayan su banyosunda 5 dakika bekletilir. Eğer glikoz konsantrasyonu sadece %0, 1 veya daha düşükse presipitat ancak soğuduktan sonra belli olur.

4. Sonuçta oluşan renk mavi veya bulanık yeşil renkte ise sonuç negatiftir. Sarı- yeşil renkte ise + tir ve %0, 5 ten düşük glikoz olduğu anlamına gelir. Soğuduktan sonra ortaya çıkabilir. Yeşilimsi sarı renk ++ olarak değerlendirilir ve %0, 5-1 glikoz olduğu anlamına gelir. Sarı renk +++ olarak değerlendirilir ve %1-2 glikoz olduğu anlamına gelir. Portakal rengi veya kırmızı renk ++++ olarak değerlendirilir ve %2 nin üzerinde glikoz olduğu anlamına gelmektedir.

İdrarda keton aranması:

1. Test tüpüne 10 ml idrar konur.
2. Birkaç sodyum nitroferrisiyanür kristali veya %20 lik çözeltisinden altı damla eklenir.
3. Glasiyal asetik asitle asitleştirilir ve tüp sürekli altüst edilir.
4. Üzeri derişik amonyak çözeltisiyle örtülür.
5. Beş dakika beklenir.
6. İki sıvının birleşim yerinde mor bir halka oluşması keton varlığını gösterir. Derecesi mor rengin oluşum süresine göre belirlenir.

İdrarda serotonin aranması:

Arjenafinnomalar serotonin salgılar ve bu 5 hidroksiindolasetik asite metabolize olur. İdrarda bu maddenin eser miktarın üzerinde varlığı karaciğere metastaz yapmış malign karsinoidin göstergesidir.

Birinci yöntem:

1. İki test tüpünden birisine normal ve diğerine hastanın idrarından 0, 2 ml idrar 0, 8 ml su, 0, 5 ml 1-nitroso-2-naftol %95 etil alkolde %0,1 derişimde eklenir ve karıştırılır.
2. Ayrı bir tüpte 0, 2 ml %2, 5 luk sodyum nitrit ve 5 ml 0, 25 molar sülfürik asit karıştırılarak taze nitroz asit konur. 10 dakika beklenir.
3. Birinci tüpe taze hazırlanmış nitroz asitten 0, 5 ml eklenir ve karıştırılır. Üzerine 5 ml etilen diklorür eklenerek çalkanır. Eğer bulanıksa santrifüj edilir.
4. Etilen diklorür üstte bir tabaka oluşturur. Eğer 24 saatte 30 mg in üzerinde 5 hidroksiindol asetik asit atılmakta ise bu etilen diklorürün pembe renk almasını sağlar. Renk koyuluğu derişimle ilişkilidir.
5. Üstteki tabaka sandan-renksize kadar değişen bir renkte ise sonuç negatiftir. Testten önce muz yenilmişse, asetanilid alındıysa yalancı pozitif, fenotiyazin türevleri alındı ise yalancı negatif sonuç alınabilir.

İkinci yöntem:

1. İki ml süzölmüş idrar 2 damla %10 hidroklorik asitle asitleştirilir.
2. 20-25 ml eterle iki kez ekstre edilir.
3. Eter ekstresi buharlaştırılır ve kuruması sağlanır.
4. Artan kalıntı 1 ml 0, 1 molar HCl içerisinde çözündürülür.
5. Bir ml ehrlich ayırıcı eklenir. 2-3 dakika kaynatılır. Belirgin mavi renk idrarda anormal 5 hidroksi indol asetik asit varlığını gösterir.

İdrarda bilirubin aranması:

Bu değerlendirmede %0, 5 lik iyot-alkol kullanılır. Eğer yoksa bir kısım tentürdiyodun dokuz kısım alkolle karıştırılmasıyla elde edilen reaktif kullanılabilir.

1. Deney tüpünün içine 5 cc idrar konur. Üzerine tabaka oluşturacak biçimde resin ayırıcı eklenir.
2. 5 dakika beklenir.
3. Eğer idrarla resin ayırıcının birleştiği düzlemde yeşil bir halka oluşursa bilirubin vardır.

İdrarda ürobilinojen aranması:

İdrarda ürobilinojen aranmasında Ehrlich deneyi kullanılır.

1. Bir tüpün içerisine 10 cc idrar konur.
2. Üzerine 1 cc ehrlich çözeltisi eklenir.
3. Bir kaç dakika beklenir. Eğer pembe kırmızı bir renk oluşursa ürobilinojeni yüksektir. Herhangi bir renk değişikliği olmaması ürobilinojenin normal düzeyde olduğunu gösterir.

İdrarda kan aranması:

Guiac testi

1. Bir test tüpünde 5 ml idrar, 2 ml %10 asetik asit, 5 ml distile su karıştırılır.
2. İkinci tüpe 5 ml %95 lik alkol, 2 ml taze hidrojen peroksit, bir tutam toz guiac konur.
3. Birinci tüpün kenarından sızdırılarak guiac çözeltisi boşaltılır.
4. İdrarda kan varsa guiacla birinci tüpteki karışımın arasında mavi bir renk oluşur.

Benzidin testi (benzidin ileri derecede kanserojenik bir maddedir):

1. İki ml glasiyal asetik asit benzidinle satüre edilir. Berrak süpernatant boşaltılır.

2. Süpernatant üzerine 2 ml idrar ve 1 ml taze hidrojen peroksit katılır. Eğer mavi renk oluşursa idrarda kan vardır. Mavi renk idrar eklenmeden önce meydana gelirse cam tüp kontaminedir.

İdrarda fenilprüvik asit aranması:

1. Beş ml idrar üzerine bir kaç damla derişik hidroklorik asit veya 1 ml %5-10 ferrik klorür çözeltisi eklenir.

2. Koyu mavi renk fenil prüvik asitin varlığını gösterir. Renk 10 dakika ile yarım saat arasında solar.

İdrar mikroskopisi:

1. Analiz veya soğutma sürecinden önce idrar oda sıcaklığında bir kaç dakikadan fazla beklememelidir.

2. İdrar iki saatten fazla buzdolabında beklememelidir.

3. İdrarın alınma zamanı, nasıl alındığı (kataterle, suprapubik, pediyatrik torba vb) kaydedilmelidir.

4. Hastanın ismi santrifüj tüplerinden birisine yazılır.

5. Genellikle 12 ml idrar alınır. Eğer idrar miktarı 12 ml nin altında ise 1 ml dışında bütünü tüpe boşaltılır. Diğer kısmı daha sonra kültürü alınmak üzere buzdolabına konulur. Laboratuvara gelen idrarın 12 ml den az olması durumunda bunun laboratuvar kaydına yazılması gerekir.

6. İdrarda pembemsi, portakal rengine dumansı bir çökelme olup olmadığına bakılır. Bu amorf urat kristallerine bağlıdır. Amorf urat kristalleri idrarın soğutulması durumunda bu renkte bir çökelti oluşturmaktadır. İlk iş olarak bu çökeltinin (presipitatın) kaldırılması gerekir. Bunun için sıcak suda döndürülerek bir kaç dakika tutulur. Bu durumda presipitatın kaybolması gerekir. Bütün idrar berrak hale gelinceye kadar sıcak suda tutulur. Eğer akarsu varsa bu işin sıcak su musluğunun altına tutularak tüpün çevrilmesiyle yapılması daha iyidir.

7. İdrar ışığa tutularak türbidite için kontrol edilir. İdrarın bir yazıya tutularak kontrolü gerekir. Türbidite saydam, ışığa tutulduğunda dumanlı (hazy), bulanık (cloudy) fakat yazı görünmekte, mat (opaque) yazı görünmemekte şeklinde değerlendirilmesi gerekir.

8. İdrarın rengi değerlendirilir:

a. Renksiz (su gibi)

b. Çok açık sarı

c. Sarı

d. Sarı-portakal

e. Kırmızı

f. Kırmızı pembe

g. Kırmızı kahverengi

h. Kahverengi

ı. Siyah kahverengi

i. Siyah

j. Mavi

k. Mavi yeşil

l. Yeşil

m. Sütsü

9. İdrar plastik renk çubukları ile değerlendirilecekse bir renk çubuğu alınır ve hemen bu çubukların konulduğu kavanozun ağzı kapatılır.

10. Plastik renk çubuğu santrifüj tüpüne batırılarak kontrol edilir. Eğer normal idrar kabına batırılacak olursa idrar kabının kontamine olarak kültür sonucunun etkilenmesi söz konusu olabilir.

11. Plastik renk şeridi hızlı bir biçimde idrardan çekilir ve çekilirken bir kenarı tüpün kenarına sürülerek fazla idrarın alınması sağlanır. Daha sonra renk şeridi okunur.

12. İdrar santrifüjde 6 dakika 2500 rpm de, statspin tüplerinde ise 45 saniye döndürülür. Santrifüj durduktan sonra tüp alınır. Eğer dipte fazla miktarda pembe portakal rengi çökelti oluşmuşsa tüp yeniden karıştırılmalı daha önce anlatıldığı gibi sıcak su içerisinde döndürülerek eritilmelidir.

13. İdrar hızla santrifüj tüpünden lavaboya dökülür. Eğer idrar yavaş yavaş dökülecek olursa sediment daha kolay biçimde dağılır.

14. Tüp tekrar dikleştirilir. Bu durumda sedimentle birlikte 0,5 ml kadar idrar kalır. Sediment bu idrarla karıştırılır. Bu tüpün yanlarına vurularak veya tırnakla tüpün dibine vurularak yapılabilir. Eğer pipet kullanılmakta ise pipetin ucuyla da yapılabilir.

15. Pasteur pipeti veya plastik pipetle iki damla kadar sediment alınır. Çoğu uygulamada tüp doğrudan dökülmekle birlikte bu durumda alınan idrar miktarının kontrolü mümkün değildir. Alınan damla lamın bir ucuna yerleştirilir. Eğer böyle yapılırsa lamın diğer tarafı başka bir spesimenin incelenmesi için kullanılabilir.

16. Damlanın üzerine lamel yerleştirilir. Arada hava kabarcığı kalmamasına dikkat edilmelidir. Mikroskop tablasına yerleştirildikten sonra ışık kondansatörü aşağı indirilerek gelen ışık en aza

indirilir. Daha sonra 10 luk büyütme ile incelenir. İlk incelemede silendirler inceleneceğinden lamelin kenarları belirlenerek dört kenarı izlenir. Silendirler genellikle lamelin kenarlarında yer almaktadır. Silendirler her küçük büyütme alanında sayı olarak ifade edilir. Daha sonra 40' lık büyütme ile silendirlerin tipi incelenir.

17. Daha sonra 10'luk büyütme ile genel alan incelemesi yapılır. Özellikle skuamoz hücreli epitelin varlığı araştırılır. Eğer çok fazla sayıda varsa spesimenin kirlendiği anlamına gelir.

18. Daha sonra 40' lık büyütme ile 10 alan incelenir.

Mikroskopik alan değerlendirme sonuçları:

- Her 10'luk büyütme alanında silendirler
- Her 40'luk alanda beyaz küre, alyuvar, skuamoz epitel hücresi, renal tübül hücreleri, kristaller ve yağ cisimcikleri
- Trikomonas vaginalis olup olmadığı,
- Mukus iplikçikleri, maya tomurcukları, amorf materyal, bakteri ve sperm incelenir. Bunlar birden 4 + e kadar belirtilir.

1+ genellikle nadiren 2+ her alanda varsa, 3+ her alanda çok sayıda, 4+ bütün alanda yaygın olarak görülüyorsa verilen değerlendirme sonucudur.

Alışılacağı rapor yönteminde eğer her 3-4 mikroskop alanında bir lökosit görülmekte ise nadir, her alanda 2-3 lökosit görüldü ise çok az ya da tek tük, her alanda bol miktarda lökosit varsa bu durum da "her alanda bol lökosit görüldü" biçiminde rapor edilir.

Ancak ideal bildirim biçimi bakılan alan sayısı ile orantılı olarak durumun aynen bildirilmesidir. Lökositler küme halinde ise belirtilmeli, silendirler, eritrositler ve kristaller belirtilmelidir.

19. Eğer boyanarak incelenmesi gerekiyorsa tüpün dibindeki geri kalan sedimente bir damla boya eklenir. Bir dakika kadar bekledikten sonra incelemeye alınır. Boyamanın ikinci evrede yapılmasının nedeni bakterilerin boyaya bağlı olarak presipitasyonudur.

İdrarın taze olmaması ve içerisine koruyucu madde katılmaması durumunda idrar içerisindeki organik öğelerde önemli derecede bozulma meydana gelir. Bu durumda mikroskopik değerlendirme yeterli bilgi vermeyecektir. Bu nedenle idrar muayenesinin alındıktan sonra 6 saat içerisinde yapılması istenir. Eğer idrar uzak yerlerden taşınacaksa bunların içerisine amaca göre özel koruyucu maddeler katılır.

Bekleyecek olan idrarın özelliklerinin korunması amacıyla kullanılan maddeler:

Eğer idrar bekleyecekse veya uzak bir yerden taşınacaksa içerisine bazı koruyucu maddelerin katılması gerekebilir:

1. Formol: 30 ml idrar içerisine bir damla formol katılması ile idrar mikroskopik muayeneye elverişli olmasını sürdürecektir. Çok fazla formol konulursa proteinler çökelir. Glikoz değerlendirmelerinde indirgen olarak etkili olabilir.

2. Toluol: Kimyasal bileşiklerin korunması amaçlandığında en iyi koruyucu madde budur. Her desililitre için 2 ml toluol kullanılır.

3. Timol: Proteinlerle yalancı pozitif reaksiyon vermesine karşın bir şişe idrarın içerisine yüzebilecek kadar küçük miktarda timol konulması idrarın günlerce özelliğini korumasını sağlayabilir.

4. Borik asit: 120 ml idrara koruma amacıyla 0.3 gramlık toz borik asit konulması sadece ürik asit kristallerinin çökmesine neden olur. Mantarlar üreme özelliğini sürdürür.

İdrar renginin değerlendirmesi:

İdrar rengi her zaman bulanıklığı ile bağlantılı değildir. Taze idrarın sarı ve saydam olması beklenir. Çok dilue idrar beyaz veya beyaza yakın renkte görülür. Normal idrar ürokrom pigmentine bağlı olarak sarı renktedir.

Akriflavin, C vitamini, nitrofurantoin, fenasetin, ve vitamin B12 idrar renginin parlak sarı olmasına yol açmaktadır. Konsantre idrar, bilirubin, ürobilinojen, etoksozan, fenazopidin, sanitonin, azulidin krizlanik asit idrarın renginin portakal renginde olmasına neden olur.

Asetfenetidid, amidoprin, anizindion, antrasen, şeker pancarı, böğürtlen ve meyveler, bromsulfatalein, kloroksazon, deferoksamin mezilat, difenilhidantoin, emodrin, eozin, hemoglobin, myoglobulin, fenotiyazinler, fenolfitalein, fenindion, alyuvarlar, rifampin idrar renginin kırmızı, kırmızı-pembe, kırmızı-kahverengi renkte olmasına neden olmaktadır.

Arjirol, bilirubin, klorokuin, fava fasulyesi, dışkı kontaminasyonu, florazolidin metabolitleri, homojentisik asit, hemoglobin pigmentlerinin asidifikasyonu, demir sorbitol, melanin, metronidazol, metokarbamol, kronik fenasetin alınması, fenol zehirlenmesi, fenilalanin metabolitleri primakuin, progallol, tirozin metabolitleri idrar renginin kırmızı kahverengi veya koyu kahvereng olmasına neden olur.

Amitriptilin, arbutin, antrakınon, biliverdin, sud çözünen klorofiller, indikanlar, biliverdin, indigo

mavisi, indigo karmin, metilen mavisi, psödomonas enfeksiyonları, salol, rezorkinol, tetralin, timol, toluidin mavisi, triptofan indollerinin idrar türevleri, triamteren, idrara mavi, mavi-yeşil, yeşil renk vermektedir.

Pyüri ve alkali idrarda amorf fosfat kristalleri idrara sütsü bir görünüm verir.

İdrar rengi ile başlıca özellikler şöyle sıralanabilir:

1. Sarı : Normal idrar, saydamdır, bu rengi ürokrom pigmenti vermektedir.

2. Renksiz idrar: Şeker hastalığı ve dilabetes insipidusta, çok sulu idrar.

3. Parlak sarı : Akriflavin, C vitamini, nitrofurantoin, fenasetin, B12 vitamini.

4. Sütsü görünüm: Şilüri ve genitoüriner traktusun pürülan enfeksiyonlarında, pyüri, amorf fosfat kristalleri.

5. Portakal rengi: Ürobilinogen (köpük yoktur), ilaçlar ve yiyeceklerle ilişkilidir, konsantre idrar, bilirubin (köpüğü sarı olabilir), krizofanik asit, Etoksazen (serenyum), santonin, sulfasalazin (azulfidin), inandion, fenazopridin (azogantrisin).

6. Kırmızı, kırmızı pembe, kırmızı kahverengi: Şeker pancarı gibi yiyecekler, hematüri, hemoglobüri, fenofitalein (laksatiflerde), BSP, pH 7 den büyük olduğunda, pridium, sulfonal, asefenitidin, amidopirin, anisindion, antrasen türevleri, böğürtlenler, mum boyalar, deferoksamin mesilat, difenilhidantoin, pH 7 den büyük olduğunda emodin, eozin, myogloblin, fenindion, fenotiyazinler, fensüksimit, podrfirinler, alyuvarlar, rifampin.

7. Yeşilimtrak: Sarılık, fenol boyanması.

8. Kirli mavi veya yeşil: Tifüs, kolera, metilen mavisi, amitriptilin, antrakinin, arbutin, biliverdin, suda çözünen klorofil, flavin (akridin antiseptikleri), indikanlar, indigo mavisi, indigo karmin, metilen mavisi, psödomonas enfeksiyonları, rezorkinol, salol, tetralin, timol, toluidin mavisi, triptofan indollerinin idrar türevleri, triamteren.

9. Sarı-kahverengi tonlar: Safra ve akut febril hastalıklar.

10. Kahverengi-sarı, kahverengi kırmızı veya asidik özellikte: Kan, kaskara gibi ilaçlar.

11. Parlak kırmızı ve bazik özellikte ise: Kan, kaskara gibi ilaçlar.

12. Kahverengi, kahverengi siyah, veya siyah renkte idrar: İdrar yolu kanaması, kan uyuşmazlığına bağlı hemoglobüri, porfiri, methemoglobüri, myoglobüri, melanin ve fenol zehirlenmesi,

homojentisik asit, arjirol, bilirubin (sarı köpük), chelidonium, chloroquin, fava fasulyesi, dışkı (kontaminasyon veya fistüle bağlı olarak), florazolidin metabolitleri, hemoglobin pigmentlerinin asidifikasyonu, demir sorbitol, melanin, metronidazol, metokarbamol, metildopa, kronik fenasetin alımı, fenol zehirlenmesi, fenilalanin metabolitleri, fenilhidrazin, primakuin, pirogallol, tirozin metabolitleri.

1. Plastik pipet veya Pasteur pipeti kullanılarak 4-5 ml idrar alınır ve bu temiz plastik bir tüpe konur.

2. Yeni bir pipetle 1 ml %20 lik sulfosalisilik asit 4-5 ml idrarn üzerine eklenir.

3. Tüp karıştırıldıktan sonra bulanıklık yönünden incelenir. Eğer berraksa negatif olarak rapor edilir. Hafif bulanıklık varsa eser, bulanıklık var ve yazılı metin okunabiliyorsa 1+, bulanıklık var, yazı görülebiliyorsa 2+, bulanıklık ve ince presipitat varsa 3+, flokülasyon ve solidifikasyon varsa 4+ olarak işaretlenir.

İdrar özgül ağırlığı:

İdrar özgül ağırlığı içerisinde erimiş bulunan çözünenlerin göstergesidir. Normal idrar pH sı 1001 ile 1030 arasında değişim göstermektedir. Genellikle hastanın hidrasyonunun değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. İdrar özgül ağırlığı düşükse, 5' in altında beyaz küre enfeksiyon belirtisi olarak alınabilir. Eğer idrar çok dilue ise gebelik testi yalancı negatif sonuç verebilir. Eğer plastik şeritlerle bakılıyorsa saklama koşullarından kolayca etkilenebileceği unutulmamalıdır (10).

Hazır idrar değerlendirme şeritleri:

Reajentler özel şekilde emdirilerek bir plastik şeridin üzerine dizilirler. Bunlar idrara batırıldığında iki dakika içerisinde bir çok kimyasal değerlendirmenin gerçekleştirilmesini sağlayabilir. Günümüzde tek bir şeritle bakılabilecek parametre sayısı giderek artmaktadır. Ancak kötü saklama koşulları reajentlerin kısa sürede bozulmasına neden olur. Bunlar serin, kuru yerde saklanmalıdır. Bunların ışık kaynağının üzerindeki bölmede saklanması ısı etkisinde kalmalarına neden olabilir. Kapağı hemen kapatılmalıdır. Kendi kaplarında saklanmalıdır. Kullanım kolaylığı amacıyla kendi ışık geçirmez kahverengi şişelerinden çıkarıldıklarında kısa sürede bozulurlar. Eğer test materyalinin emdirildiği karelerde özellikle keton cisimleri bölgesinde renk değişikliği oldu ise bu kullanılmamalıdır. Tarihi geçmiş olan plastik şeritler kullanılmamalıdır.

Dışkıda gizli kan:

Dışkıda gizli kan testlerinin büyük çoğunluğu guaiac reajenti emdirilmiş kağıtlarla yapılmaktadır. Gizli kandaki hemoglobin hidrojen peroksit gibi etkilemektedir ve guaiac ile birleştiğinde renk değişikliği meydana getirmektedir. Bir çok kitte developer olarak kullanılan hidrojen peroksit reaksiyon hızlanmaktadır. Diğer peroksitleri içeren yiyecekler, değişik ilaçlar yalancı pozitif reaksiyona neden olabilmektedir. Uzun süre bekleyen kitlerle de yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Taranan bireylerin sadece %2-6 sının pozitif test sonucu verdiği bunların ise sadece %5-10 unun kolon kanseri olabileceği belirlenmiştir. Kolorektal kanseri olanların ise %50 si pozitif guaiac testi sonucu vermektedir (8). Tüm zayıflıklarına rağmen kuşku durumlarda yönlendirici olabileceğinden dışkıda gizli kan sağlık ocağı laboratuvar değerlendirmeleri arasında yer alır. 50 yaşın üzerinde kolorektal kanser taraması amacıyla, kolonik polip veya ailesinde kolon kanseri öyküsü olanların taranmasında, kuşku gastrit, özefajiyal varis, ülser, gastrik kanser, hiatus hernisi, diğer gastrointestinal lezyonları olanlar, karın ağrısı olan hastalar hematokritte düşmesi olan hastalar; aspirin, kumadin veya kanama nedeni olabilecek diğer hastaların izlenmesinde kullanılabilir (11,12).

Dışkının mikroskopik muayenesi:

Lam üzerine konulmuş dışkı süspansiyonunda büyük büyütme ile epitel hücreleri, alyuvarlar ve lökositler görülebilir. Epitel hücrelerinin görülmesi gastrointestinal sistem enfeksiyonunun arttığını gösterir. Alyuvarlar normalde görülmez. Dışkıya %10 luk bir damla asetik asit eklenmesi ile akyuvarların özellikle polimorfonükleer lökositlerin görülmesi kolaylaşır. Az sayıda lökosit görülmesi normaldir. Ancak çok sayıda ve kümeler halinde lökositler görülmesi gastrointestinal sistemik enflamatuvar hastalıklarını düşündürmelidir.

Kronik amipli dizanteride sekonder bakteriyel enfeksiyon varsa makrofaq ve lökositler görülebilir. Amebiyaziste çok sayıda eozinofiller görülmektedir. Amebiyazisin akut intestinal allerji döneminde bu çok belirgindir.

Dışkıda parazit incelenmesi (13-17):**Taze yayma:**

Alan koşullarında en basit parazit arama yöntemi doğrudan taze preparat değerlendirilmesidir:

1. Nohut büyüklüğünde dışkı örneği alınır ve lamın üzerine konulur.

2. Bunun üzerine 2-3 damla kadar musluk suyu konur ve bir bagetle iyice karıştırılır.

3. Alan onluk büyütme ile taranırken kuşku edilen görüntüler 40 lık büyütme ile değerlendirilerek karar verilir.

4. Bu işlem yapılırken duvardaki veya el altında tutulan parazit yumurtaları şemasından yararlanılmalıdır. Söz konusu yumurtanın kaçlık büyütme ile değerlendirilmiş olduğuna dikkat edilmelidir.

Direkt fekal yayma negatif boyama yöntemi:

1. Normal fekal yayma salinde hazırlandıktan sonra 1-2 damla %1 lik izotonik eozin eklenir.

2. Zemin materyali ve ölü parazitler pembe boyanır. Canlı trofozoitler boyayı almaz.

3. Pembe zeminde saydam organizmalar kolayca görülebilir.

4. %1 lik izotonik eozin, %0, 2 brillant krezil mavisi canlı materyalin parlak soluk mavi-yeşil boyanmasını sağlar. Bu renk pembe zemin üzerinde kolayca görülebilir.

Formalin eter konsantrasyon tekniği :

Protozoal kistler dahil bütün asalak yumurtaları için uygun olmakla birlikte özellikle trematod yumurtaları için elverişli bir yöntemdir:

1. 2-3 cm çapında fekal materyal 30-50 ml salin içerisinde emülsifiye edilir. Daha önceden formalinde saklanan materyal için ikinci aşamadan başlanmalıdır.

2. 10 ml emülsiyonu 15 ml lik konik santrifüj tüpüne iki kat sargı bezinden süzülür. Geri kalan emülsiyon direkt yayma için kullanılabilir.

3. Bir kaç dakika 1000 rpm de santrifüj edildikten sonra süpernatant dökülür.

4. Sediment taze salinle yeniden süspansiyone edilir. Tekrar santrifüj yapılır ve sütteki kısım dökülür. Eğer süpernatant bulanıksa tekrarlanır.

5. Sedimente 10 ml %10 formalin eklenir ve karıştırıldıktan sonra 10 dakika veya uzun süre bekletilir.

6. Üç ml eter ekledikten sonra tüp kapatılır ve 15-20 saniye şiddetle çalkalanır.

7. İki dakika süre ile 2000 rpm de santrifüj yapılır. Dört tabakalı bir görünüm oluşur. En altta asalak ve yumurtaların çoğunu içeren çok az miktardaki sediment vardır. Bunun üzerinde formalin tabakası, bir üstte fekal debris tıkaçı, en üstte ise eter tabakası oluşur.

8. Fekal debris tıkaçı özenin kıvrık olmayan ucuyla tüpün kenarlarından kurtarılır ve üç tabaka dökülür.

9. geri kalan çökelti tüpün kenarından sızan az miktardaki sıvı ile karıştırıldıktan sonra iyotla boyanarak veya boyanmaksızın incelenir.

Çinko sülfat santrifüj yüzdürme tekniği:

1. Protozoal kistler, himenolepis nana ve nematod yumurtaları için en etkili yöntemdir.

2. Bir ml dışkı 10 ml musluk suyunda emülsifiye edilir.

3. İki kat sargı bezinden süzülür.

4. Karışım 1 dakika 2600 rpm da santrifüj edilir.

5. Taze su eklenir, iyice karıştırılır ve tekrar santrifüj edilir. Bu uygulama 3-4 kez tekrarlanır.

6. Son emulsifikasyon için özgül ağırlığı 1, 180 olan %33 lük çinko sülfat kullanılır.

7. Süspansiyon 1 dakika süre ile en yüksek hızda santrifüj edilir.

8. Yumurta ve kistler üstte yüzer duruma gelirler. Trofozoitler parçalanır.

9. Süpernatantı mümkün olduğunca dağıttıktan sonra yüzeysel filminden bir kaç lup dolusu lam üzerine alınır ve üzerine 1 damla iyot çözeltisi lamel örtülür eklendikten sonra mikroskopta incelenir.

Saydam bant yöntemi:

Bir dil basacağı yardımı ile şeffaf bant anal ve perianal yüzeylere yapıştırılır.

2. Bant yapışkan tarafı aşağı gelecek biçimde lam üzerindeki bir damla tolüen üzerine yerleştirilir.

3. Enterobius yumurtalarının görülebilmesi için mikroskopta incelenir.

Dışkıda gizli kan:

Gum guiac yöntemi:

1. Bir parça filtre kağıdı üzerine (kağıt havlu olmaz) veya temiz bir lam üzerine az miktarda dışkı sürülür.

2. İki damla glasiyal asetik asit eklenerek karıştırılır.

3. %95 alkol içerisinde gum guiac'tan 2 damla eklenir. Üzerine 2 damla %3 lük peroksit eklenir.

Gerek benzidin gerekse guiac testleri inorganik demir, bizmut veya lökosit veya sindirilmemiş besin artıkları ile pozitif test verebilir.

Gram boyama:

Gram boyama hemen hemen yüzyıldır en hızlı değerlendirme testlerinden birisi olarak varlığını sürdürmektedir. Klinik olarak önem taşıyan bakterileri ayırt edebilme olanağı vermesi nedeniyle bulaşıcı hastalıklarla savaşta çok büyük önem taşımaktadır. (8,18) Gram boyamasında kullanılan boyalar :

1. Gram kristal viyole

2. Gram iyot: Raf ömrü üç aydır. Eğer iyot etkisini yitirse bütün mikroorganizmalar gram negatif olarak görülür.

3. Aseton veya alkol renk giderici (dekolorizer): Raf ömrü üç aydır ve bu etkisini kaybederse bütün mikroorganizmalar gram pozitif olarak görülür.

4. Gram safranin boyası: Gram safranin en sık kullanılan karşıt boyama maddesidir. Ancak H. influenza bazik fuksinle daha iyi boyanmaktadır. Bu nedenle gram seti içerisinde her iki boya da bulunmalıdır.

Yaymaların gram boyaması için hazırlanması:

1. Kültür ortamından alınacak koloniler daha önceden lam üzerine damlatılmış olan salinle sulandırılarak hazırlanır. Ancak salinle kolonideki mikroorganizmaları karıştırırken sert hareketlerden kaçınılmalıdır. Çünkü bu yolla bakterilerde şekil bozuklukları meydana gelebilmektedir. Kalın yaymalar ise gram boyamasında renk değişikliklerine neden olabilir.

2. Balgam yayması: Büyüklerde ve büyük çocuklarda hastanın ağız suyuyla yıkaması söylenir. Öksürmeden önce ağız içerisindeki tükürüğünü yutması sağlandıktan sonra derin bir nefes alınarak arka arkaya birkaç öksürükle balgam çıkarması istenir. Eğer gelen su köpüklü veya saydamsa balgam değil tükürüktür. Tükürük içerisinde sarı yeşil pürülan balgam parçaları olabilir. Balgam yoğun sarı yeşil bir materyaldir Yaymanın mümkün olduğunca ince olması sağlanmalıdır. Ancak balgam sürüntülerinde, gerekli özen gösterilse de kalın ve ince alanlar olabilmektedir. Değerlendirmede ince alanlar kullanılmalıdır.

3. Çok küçük çocuklarda nazofarengial sürüntülerden yararlanılır. Ağız dil basacağı ile açık tutulur, steril bir pamuklu çubukla epiglottise dokunulur. Öksürükle birlikte pamuklu çubuğun ucuna balgam yapışacaktır. Söz konusu sürüntü çubuğunun boğazın yan taraflarına değmesi engellenmelidir. Daha sonra bu lam üzerine yayılır.

Diğer akıntı yaymaları da benzer yöntemlerle yapılır. Temel amaç mümkün olduğunca ince bir

yayma yapılmasıdır. Yayma çok kalınsa bunun üzerine ikinci bir lam veya lamel kapatılarak bastırılır ve yatay olarak çekilerek mümkün olduğunca yaymanın inceltilmesine çalışılır.

4. Söz konusu yaymanın en iyi kurutma yöntemi havada kendi haline bırakılarak yapılan kurutmadır. Zorunlu durumlarda ispirto lambası alevinden geçirilerek kurutma yoluna gidilebilmektedir. Spesimenin kurutulmasından sonra bunun fikse edilmesi gerekmektedir. Bunda amaç boyama işlemi sırasında yıkanmasını engellemektir. İki türlü fiksasyon ya da tespit yöntemi vardır. Birinci yöntemde, hazırlanan yayma üç kez alevden geçirilerek tespit edilir. Ancak bu alevden geçirme işlemleri sırasında lamın arkasına dokunulduğunda sıcak değil ılık olmalıdır. Bu yöntemin olumsuz yönü az ısıtılması durumunda kolayca yıkanması, çok ısıtılması durumunda ise bakterilerde bozukluklara neden olmasıdır. İkinci tespit yöntemi kurumuş olan yaymanın üzerine bir damla %95' lik metil alkol damlatılmalı ve alkol bütünüyle uçuncaya kadar bekletilmelidir. Bu yöntem özellikle idrar ve eklem sıvısı yaymalarının tespitinde çok yararlıdır ve ısıyla tespiti göre hücre morfolojisinin korunması açısından daha uygundur. Havada kuruma süresi ısıyla tespiti göre daha uzundur.

İşlem tamamlandıktan sonra yaymanın soğumasına veya bütünüyle kurummasına kadar beklenir. Eğer yayma tam soğumadan gram boyamasına başlanacak olursa kristal viyole çökelecektir. Çökelti küçük gram pozitif kokları andıracağından değerlendirme hatalarına yol açabilir. Daha sonra gereksiz boya harcanmasını engelleyebilmek için yaymanın sınırı mumlu kalemle çizilir.

5. Üzerine kristal viyole dökülerek on saniye beklenir.

6. Daha sonra akan musluk suyuna tutularak yıkanır. Bu işlem yapılırken suyun akışına paralel olarak tutulmasına dikkat edilir. Akan suya dik olarak tutulması durumunda yapılan yaymanın yıkanarak sürüklenmesi mümkündür. Daha sonra kalıntı suyun akması için musluktan uzaklaştırılan yayma eğilerek beklenir.

7. Üzeri iyot çözeltisi ile kaplandıktan sonra 10 saniye beklenir.

8. Aynı biçimde su ile yıkanır. Daha sonra üzerine renk giderici (dekolorizer) damlatılırken eğimli biçimde tutulur. Bu boyamanın en önemli evresidir. Aşırı renk gidermeden kaçınılmalıdır. Renk giderme işlemi yaymadan akan sıvının renginin maviden renksiz duruma döndüğü ana kadar sürdürülmelidir.

Bundan sonra hemen musluk suyunda yıkanan yayma eğilerek üzerindeki su kalıntıları da uzaklaştırılır.

6. Fuksin veya safranla 20-30 saniye boyanır. Organizmalar bu boyayı daha yavaş almaktadır.

7. Su ile yıkandıktan sonra fazla suyun akması amacıyla eğilerek bekletilir. Yayma daha sonra havada kurutulur veya kurutma kağıdı ile fazla suyu alınır.

Gram boyama (Hucker Modifikasyonu)

- 1 dakika kristal viyole ile boyanır.
2. Su ile yıkanır.
3. 1 dakika ile gram iyodu ile boyanır.
4. Su ile yıkanır.
5. 30 ml aseton 70 ml %95 alkol karışımı ile 30 saniye hafifçe çalklanır. Bu yolla renk giderme işlemi tamamlanır.
6. Su ile yıkanır.
7. 10-30 saniye safraninle örtülür. (%95 alkolde, %2. 5 safranin)
8. Su ile yıkanır ve kurutulur.

Yaymanın incelenmesi

1. Düşük büyütme objektifin altına, yaymanın bulunduğu yüzey üste gelecek biçimde yerleştirilir. Kondansatör yukarı doğru kaldırılır ve ışık en düşük düzeyine ayarlanır. Diyaframın tam olarak açık olmasına dikkat edilmelidir.

2. Boyanmış olan bölge düşük büyütme ile bulunur. spesimenin çok kalın olduğu veya çok koyu boyandığı bölgelerden kaçınılır.

3. Kondansatörden gelen ışığın yöneldiği noktaya bir damla yağ konur.

4. İmmersiyon objektifi çevrilir. Yeniden odaklanır.

5. Tek bir alandan çok bir kaç alanın incelenmesi daha iyi fikir verecektir.

6. İnceleme bittikten sonra objektif yağdan çıkacak biçimde döndürülür ve mercek kağıdı ile fazla yağ silinir.

Değerlendirme:

1. Koyu mor veya mavi renk: Gram pozitif organizma ilk boyayı almıştır.

2. Pembe/pembemsi: gram negatif Organizmanın renk gidermesi işleminden sonra ill

boyayı tutamadığını ve sonuçta safranin boyasıyla boyandığını gösterir.

3. Gram değişken: Organizma boyayı düzensiz olarak almış ve gerek koyu mor ve pembe organizmalar görülmektedir.

Bulguların yorumu:

Balgam yaymalarında:

1. Bir çok skuamöz hücre, bir kaç alyuvar, gram + koklar, gram negatif çomaklar: Böyle bir görünüm tükürük kontaminasyonu olduğunu, spesimenin yetersizliğini gösterir.

2. Bir çok beyaz küre ve nadir skuamöz hücre var ve organizma görülüyorsa: Viral veya mikoplazma pnömonisi.

3. Bir çok beyaz küre ve nadir skuamöz hücre ile birlikte lanset biçimli gram pozitif diplokoklar varsa streptokok pnömonisi düşünülmelidir.

4. Bir çok beyaz küre ve nadir skuamöz hücre ile birlikte çok küçük gram negatif kokobasiller hemofilus influenza'yı düşündürmelidir.

5. Bir çok beyaz küre, nadir skuamöz hücre ile birlikte kümeler halinde gram + koklar varsa stafilokok aureus vardır.

6. Bir çok beyaz küre, nadir skuamöz hücre zincir halinde gram pozitif koklar varsa grup A streptokok düşünülmelidir.

7. Bir çok beyaz küre, nadir skuamöz hücre ve gram pozitif ve gram negatif çomakların karışımı varsa kronik obstrüktif pulmoner hastalığı olan kişilerdeki mikst enfeksiyon akla gelmelidir.

Üretral yaymalarda:

1. Çok az skuamöz hücre var, hiç beyaz küre yok, bir kaç gram pozitif kok var ya da hiç organizma görülüyorsa spesimen yetersizdir.

2. Çok sayıda beyaz küre varsa, bazıları intrasellüler, fasulye biçimli gram negatif diplokoklar görülmekte ise N. gonorrhoe ilk akla gelen etken olmalıdır. Nadiren N. Meningitidis veya Branhamella catarrhalis düşünülebilir.

3. Çok sayıda beyaz küre var ve organizma yoksa gonokoksik olmayan üretrit düşünülmelidir.

Eklem yaymalarında:

1. Çok az sayıdan çok fazla sayıya kadar değişen oranda beyaz küre varsa ve organizma yoksa; enflamatuvar artrit veya septik artrit'in erken dönemi akla gelmelidir.

2. Çok az sayıdan çok fazla sayıya kadar değişen oranda beyaz küre var kümeler halinde gram pozitif koklar görülmekte ise stafilokok aureus düşünülmelidir.

3. Çok az sayıdan çok fazla sayıya kadar değişen oranda beyaz küre var ve zincir halinde gram pozitif koklar görülmekte ise A grubu streptokoklar düşünülmelidir.

4. Çok az sayıdan çok fazla sayıya kadar değişen oranda beyaz küre var ve küçük gram negatif kokobasiller görülmekte ise çocuklarda Hemophilus influenza düşünülmelidir.

Deri yaymalarında:

1. Nadir beyaz küre, skuamöz hücreler ve nadir gram pozitif koklar varsa spesimen yetersizdir.

2. Çok sayıda akyuvar ve bir kaç skuamöz hücre ile birlikte kümeler halinde gram pozitif koklar bulunuyorsa stafilokok aureus düşünülür.

3. Çok sayıda beyaz küre ve bir kaç skuamöz hücre ile birlikte zincir halinde gram pozitif koklar A grubu streptokokları düşündürmelidir.

4. Çok sayıda beyaz küre, birkaç skuamöz hücre ile birlikte gram pozitif psödohipfeler görülmekte ise candida albicans akla gelmelidir.

5. Çok sayıda beyaz küre, birkaç skuamöz hücre ile birlikte gram negatif diplokoklar dissemine N. gonorrhoeae'yi akla getirmelidir.

6. Çok sayıda beyaz küre ve bir kaç skuamöz hücre ile birlikte gram pozitif koklar ve gram negatif çomaklar varsa dekübitüs ülserlerinde görüldüğü gibi mikst enfeksiyonlardan kuşulanılmalıdır.

Aside dirençli boyama (Ziehl-Nielsen)

1. Yayma kurutulur ve alevde tespit edilir.

2. Üzeri karbol fuksin ile örtüldükten sonra altından alev gezdirilerek buhar çıkıncaya kadar 10 dakika ısıtılır ve kurumaya bırakılır. Bu işlem sırasında kaynaması engellenmelidir.

3. Isıtma işlemi sırasında preparatın kurumaması için gerektiğçe karbol fuksin eklenmelidir.

4. Preparat daha sonra su ile yıkanır.

5. Asit- alkol karışımı ile açık pembe renk görününceye kadar renk giderme işlemi yapılır.

6. Su ile yıkanır.

7. Metilen mavisi ile 1 dakika boyanır.

8. Su ile yıkandıktan sonra kirletmeden kurutulur.

Kan için Giemsa boyaması

1. 1: 50 oranında sulandırılmış boyanın içerisine preparat 30-45 dakika süre ile batırılır.

2. Distile su ile 3-5 dakika çalkanır.

3. Havada kurutulularak incelenir.

Kristal viyole boyası:

1. Çözelti: 10 gram kristal viyole (gentian viyole) 100 ml %95 alkol içerisinde eritilir.

2. Çözelti: Bin mililitre suda 10 gram amonyum okzalat eritilir.

3. Son boya: 100 ml birinci çözelti 800 ml ikinci çözeltinin içerisine katılır.

Gram iyot boyası:

900 ml distile su içerisine 6g potasyum iyodür ve 3 gram iyot kristali katılarak hazırlanır.

Protozoalar için iyot boyası:

Bir gram potasyum iyodür 1 gram iyotla 5 ml distile su ve 90 ml %95 alkol katılarak havanda ezilir.

İyot-alkol

1. Stok çözeltisi: %70 lik alkol içerisine koyu-siyah derişik çözelti elde edilinceye kadar iyot katılır.

2. Çalışılacağı zaman stok çözeltisinden bir miktar %70 alkole porto şarabı renginde bir çözelti elde edilinceye kadar katılır.

Mikroskop bakımı:

Laboratuvar araç ve gereçlerinin bakımı bu aracı kullanan herkesin sorumluluğudur. Bakımla ilgili önlemlerin alınmaması sonucu araç ve gereçlerin çoğu kullanılamaz hale gelmektedir. Bu araçlardan kan basıncı ölçüm araçları ve mikroskoplar özellikle önem taşır.

Düzenli bir bakım ve bazı hatalı davranışlardan kaçınılması mikroskopun kullanım ömrünü çok uzatacaktır. Günümüzde mercek kalitesi oldukça yüksek bir nitelik kazanmıştır. En ucuz mikroskoplar bile kimi zaman eskiden düşünölemeyecek kıvrım özellikleri taşımakta ve özellikle birinci basamakta büyük kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Ancak düzenli olarak bakımlarının yapılmaması ve hatalı bazı uygulamalara bağlı olarak en özel amaçlı mikroskoplar bile kısa sürede yararlanılamaz hale gelmektedir. Bu bakım sadece kullanılması sürdürölen mikroskoplarda kullanımdan sonra olan bakımı değil hiç kullanılmayan mikroskoplar için yapılması gereken bakımı da içermektedir.

Çünkü havada bulunan tozlar mercekler üzerine birikir. Kirpik ve parmaklardan bulaşan doğal vücut yağ ve salgıları da merceklerin üzerinde biriken kir kitlesini artırır (1). Mikroskopların bakımıyla ilgili olarak yapılması gereken uygulamaları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz (19-23):

1. Mikroskopların kullanılmadıkları zamanda naylon kılıfı ile örtölmesi gerekir.

2. Eğer uzun süre kullanılmayacaksa, ya da akşamları kullanımdan sonra kutusuna yerleştirilmeli ve kutunun kapağı kapatılmalıdır.

3. Kutu kapağı mikroskopun çıkartılmasından sonra örtölü tutulmalı ve tozların içeri girmesi engellenmelidir.

4. Zaman içerisinde kutu kapağındaki çatlaklar, menteşe açılmaları, yapıştırma yerlerindeki açılmalar onarılmalıdır.

5. Kutusuna konulurken küçük büyötmeli mikroskopun tabla üzerinde oturtulması gerekir. (Genellikle 10X objektifinin optik eksene getirilmesi yeterli olmaktadır) (24).

6. Mercek temizliğinde çok az ve seyrek olarak ksilol kullanılmalıdır. Aşırı kullanım merceklerin bozulmasına ve düşmesine neden olabilecektir.

7. Merceklerin temizliği için tölbent veya mercek kağıdı kullanılmalıdır.

8. İmmersiyon merceğinin her seferinde temizlenmesi zorunludur. Yağın kurumasına izin verilmemelidir. İmmersiyon yağının kuruması merceğın kullanılmaz hale gelmesine neden olabilir (24, 25).

9. Mikroskop kullanılırken objektif preparatın üzerine yerleştirilmeli sonra mercek tabladan uzaklaştırılarak ayar yapılmalıdır. Yukarıdan aşağı doğru mikroskop ayarının yapılması lam ve lamelin kırılmasına aynı zamanda da merceğın çizilmesine ve zedelenmesine neden olabilir.

10. Eğer mercekler ve okülerin merceğı çok kirli ve yağlı ise ksilole nemlendirilmiş mercek bezi veya kağıdı ile silinmeli daha sonra kuru mercek kağıdı ile parlatılmalıdır.

11. Objektiflerin temizlenmesinde kullanılan bezlerin veya silici mercek kağıtlarının okülerde kullanılmaması gerekir. Özellikle ölkemizdeki uygulama biçiminde mikroskopun gövdesine bir tölbent bağlanmakta gerek objektiflerin gerekse okülerin silinmesinde bunun ucu kullanılmaktadır. Bu uygulama sonuçta immersiyon yağı dahil bir çok kirlilik materyalinin okülere geçmesine zamanla okülerlerin temizlenemeyecek derecede yağlanması yol açabilmektedir.

12. Söz konusu oküler temizleyici bez ve kağıtlar aynanın temizliğinde de kullanılmamalıdır. Ayna yumuşak ve kuru bir kağıtla silinebilir.

13. Mikroskop gövdesinin nemli tülbentle temizlenebilmesi mümkündür.

14. Ilıman ve nemli ortamlarda (Adana ve Antalya gibi) merceklerde ve mikroskop prizmasının üzerinde mantar üreyebilmektedir. Bunlar adeta ayrık otu gibi mercek ve optik prizma sisteminde üremekte mikroskopların bütünüyle kullanılamaz hale gelmesine yol açabilmektedir. Mantarlar kuru ve nemsiz ortamda üreyemezler. Bu nedenle:

a. Eğer odada 12 saatin üzerinde iklimlendirme aracı çalışır durumda ise bu odada tutulması uygundur.

b. Eğer bu sağlanamıyorsa özel bir dolapta bir veya iki adet 25 wattlık lamba yakılarak mikroskop odacığının nemsiz tutulması sağlanabilir (1).

c. Genellikle mikroskop kutusunun içerisinde bulunan silika jelin zaman zaman kalorifer üzerine konularak neminin uçurulması ya da yenilenmesi gerekir. Silika jel konularak hava geçirmez kutularda tutulan mikroskoplarda da kutunun içerisinde mantarların üremesine neden olabilecek mantarlar olmayacaktır. Silika jel mavi renkte iken aktiftir ve aktivitesini yitirdiğinde pembe renk alır. Bu nedenle pembe renk aldığımda mavi renk alıncaya kadar ısıtılmalıdır.

15. Mikroskop temizliğinde alkol, kloroform, kuvvetli asit veya alkaliler kullanılmamalıdır. Bunlar mikroskop gövdesini paslanmaktan koruyan boyanın aşınmasına ve lenslerin yerinden düşmesine yol açabilir.

16. Mikroskopu kutusuna koyarken küçük objektife getirilmeli ve tablaya yakın olacak biçimde oküler indirilmelidir.

17. Mikroskop kutusuna daimen iki elle tutularak yana çevrilmeden (okülerin düşmemesi için) yerleştirilir. Mikroskop tek elle tutularak taşınmaz.

Mikroskopun kullanımı sırasında kullanımla ilgili olarak dikkat edilmesi gereken noktalar;

1. Mikroskop lambasının ya da ayna ile yansıtılan ışık kaynağının ışığının ancak mikroskop oküleri ile gözümüze gelecek biçimde ayarlanması gerekir.

2. Mikroskop altında spesimenin incelenmesi sırasında her iki elin birlikte kullanılması gerekir. Tek elle mikroskop kullanılmamalıdır.

3. Kullanım sırasında mikroskop objektif merceğinin kondansatör merceğine değmesi engellenmelidir. Bu iki merceğin de sıkışmasına zedelenmesine neden olabilir.

4. Kondansörün üzerine immersiyon yağının damlamamasına ve immersiyon objektifi dışındaki objektiflerin immersiyon yağı ile bulaşmamasına özen gösterilmelidir (24).

Mikroskop temizliği:

Lens kağıtları 5x5 cm ebadında kesildikten sonra mikroskop merceklerinin temizliği için kullanılır. Bunun için en büyük tabaka halindeki lens kağıdı alınarak bu ebada kesilmesi en ucuz yöntemdir.

Mikroskop kullanılmadığı zaman mutlaka örtüsü örtülmelidir. Tozdan korunmayan mikroskoplarda değişik bölümler üzerinde ayrıca mekanik parçalarda toz birikerek temizlenmesi güç biçimde yoğunlaşabilir. Gözlük kullananlar mikroskop üzerindeki bazı kir görüntülerinin gözlük nedeniyle olabileceğini hatırlamalıdır. Mikroskoba bakarken gözlükler hareket ettirildiğinde eğer kir hareket ediyorsa gözlüklerin temizlenmesi gerekir. Bu burun oynatılarak ta fark edilebilir. Kirin objektifte olduğunun anlaşılması için ise bakarken okülerlerin döndürülmesi yeterlidir. Bu durumda görünen leke hareket edecektir. Eğer kir hareket ediyor ancak üstten temizlendiğinde çıkmıyorsa bu durumda iç bölümündedir. Bu durumda okülerin bütünüyle temizlenmesi gerekir.

Değerlendirilmesi en güç kirlenme objektifte olan kirlenmedir. Kir doğrudan görülemez. Ancak ne kadar odaklama yapılırsa yapılsın görüntüde bulanıklık nedeni olabilir.

Mikroskopun günlük temizliği

1. Okülerin dış tarafı mercek kağıdı ile temizlenmelidir.

2. Her kullanımdan sonra immersiyon yağı hemen silinmelidir. Eğer yağ kurumuşsa veya idrar veya diğer materyal objektifin iç tarafına geçmişse tam temizlik gerekir.

3. Gereken her zaman mikroskop tablasının mercek kağıdı veya alkollü bezle silinmelidir.

4. Alkol veya mercek temizleme sıvısına batırılmış bir mercek kağıdı ile kondansörün yüzeyi silinmelidir.

5. Işık kaynağı mercek kağıdı ile silinmelidir.

Mikroskopun tam temizliği:

1. Tablanın üzerine temiz bir bez serilir. Okülerlerden birisi çıkartılarak mikroskop borusu bir mercek kağıdı ile kapatılır. (Toz girmemesi için)

2. Oküler bezin üzerine dış tarafı üste gelecek biçimde yerleştirilir.

3. Bir parça lens kağıdı alkol veya lens temizleme çözeltisi ile ıslatıldıktan sonra silinir.

4. Kuru ve temiz bir lens kağıdı ile mercek kurulanır.

5. Daha sonra oküler ters çevrilir.

6. Yeni bir lens kağıdı alkol veya lens temizleyicisi ile ıslatıldıktan sonra pamuk uçlu bir çubuktan yararlanılarak (pamuklu kulak temizlik çubukları gibi) merceğin iç yüzü iyice temizlenir.

7. Aynı şekilde kuru mercek kağıdı ile kurulanır.

8. Mikroskop borusundan mercek kağıdı çıkartılarak oküler yerine takılır. Mikroskoba bakılarak temizleme işleminin tam olup olmadığı değerlendirilir.

9. Diğer oküler de aynı şekilde temizlenir.

10. Objektiflerden biri sökülür. Takılma deliğinin ağız lens kağıdı kapatılarak toz girmesi engellenir.

11. Objektif, vidalı tarafı aşağı gelecek biçimde bezin üzerine konur.

12. Objektif merceğinin dış yüzü alkole veya mercek sıvısına batırılmış pamuklu çubukla silinir. Objektif merceğinin iç yüzü hiçbir zaman silinmez.

13. Uygulama temiz bir pamuklu çubukla tekrarlanır.

14. Mercek kuru bir pamuklu çubukla kurulanır.

15. Lens kağıdı çıkartılarak objektif yerine takılır.

16. Aynı işlem diğer objektifler için de tekrarlanır. İmmersiyon objektifinin birkaç kez silinmesi gerekebilir.

KAYNAKLAR

- Güler, Ç. Birinci Basamak Laboratuvarı, TDM yayını, No. 1, ISBN 975-7431-00-1, Ankara, 1991
- University of Liverpool, Laboratory Manual, Mimograph, Liverpool, 1972.
- Güler, Ç. Sağlık Ocağı ya da Muayenehanelerde Basit Laboratuvar Yöntemleri, Actual Medicine, 1, 1, 103-107, 1993.
- Şahin, A., Güler, Ç. Birinci Basamak Laboratuvarı, Sürekli tıp Eğitimi Dergisi, 1, 1, Ocak 1991.
- Güler, Ç. Sağlık Ocağında Laboratuvar Hizmetlerinin Kurulması, Hacettepe Toplum Hekimliği Bülteni, 9, 4, Ekim 1988.
- Güler, Ç. Sağlık Ocağında Laboratuvar Hizmetlerinin Kurulması, Prognoz Tıp Dergisi, 1, 1, Şubat, 1983.
- Güler, Ç., Çobanoğlu, Z., Sağlık Ocağı Laboratuvarı, Çevre Sağlığı Temel Kaynak Dizisi No. 49, Sağlık Projesi Genel Koordinatörlüğü, Ankara, 1997.

- Addison, Louis, A. , Fisher, P. M. The Office Laboratory, Appleton -Lange, Norwalk, Conneticut, 1990.
- Krupp, M. A. et al, Physicians Handbook, Lange Medical Publications, Los atos, California, 1985.
- Guthrie, R. , Lott, J. Kriesel, S. , and Miller, J. Does the dipstick meet medical needs for urine spesifik gravity, J. Fam. Pract 25, 512-514, 1987.
- Simon, J. B. , occult blood screening for colorectal carcinoma, A critical review, Gostroenterology, 88, 820-837, 1985.
- Ahlquist, d. A. , Fecal blood levels in health and disease, A studying using hemo-quant, N. engl. j. Med. , 312, 1422-8, 1985.
- Beaver, P. C. , Jung, R. C. , Cupp, E. W. Cilincal parasitology, 9. th ed. , Lea Febiger, NY, 1984.
- Warren, k. S. , Mahmoud, A. A. F. , Tropical and Geographic medicine, McGraw Hill, Newyork, 1984.
- Brown, H. W. , Neva, F. A. , Basic Clinical Parasitology, 5. th ed. , Appleton-century crofts, NewYork, 1983.
- Yamaguchi, T. , color Atlas of Clinical Parasitology. Lea-Febiger, Newyork, 1984.
- Markell, e. K. , Voge, M. , Medical Parasitology, 5. th ed, Saunders New York. , 1981.
- Battone, E. Gram stain: The century old quick essential rapid diagnostic test. Lab Med, 19 (5), 288-91, 1988.
- Locquin, M. , Langeron, M. , Hilman, H. , Handbook of microscopy, Butterworths, London, 1983
- Needham, G. H. The Practical use of the microscope, Including photomicrography. Springfield, Ill. Charles C. Thomas, 1958. ,
- Rochow, T. G. , Rochow, E. G. , An introduction to microscopy by means of light, Electrons, X Rays, or ultrasound. Plenum, NewYork, 1978.
- A manual use and care of the Microscope, AO Reichert Customer service, PO Box 123, Buffalo, NY 14240.
- Wilson, M. B. , The Science and Art of Basic microscopy, American Society for Medical Technology, Bellaire, Texas, 1976.
- Louden, H. , Nash, J. Care of the microscope, Partners, ISSN 0308-745X, 17, 1990.
- Simple Labarotary methods, Department of tropical medicine, The incorporated liverpool School of tropical medicine, Pembroke Place..

Hepatosellüler karsinomun palyatif tedavisinde transkateter arteriyel kemoembolizasyon (TAKE)

Dr. Barbaros E. Çil¹, Dr. Ferhun Balkancı²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Radyoloji Anabilim Dalı, Uzmanı¹, Profesörü²

Hepatosellüler karsinom (HCC), dünya çapında en sık görülen solid tümörlerden biridir. Dünyanın bazı ülkelerinde (Çin, Hong Kong, Orta Afrika Ülkeleri vb.), kanserden ölümler içinde HCC birinci sırada bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve Batı Avrupa ülkelerindeki HCC insidansı, Hepatit B ve C enfeksiyonlarına bağlı gelişen kronik hepatit insidansındaki artışa paralel olarak artış göstermektedir. ABD'de son 15-20 yıl içinde, HCC'nin yıllık görülme oranı %80 artış göstermiştir (1). Erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir. Cerrahi rezeksiyon, tek kür sağlayıcı tedavi olup tanı anında hastaların ancak %10-15'i cerrahi rezeksiyona uygundur (2-3).

Transkateter arteriyel kemoembolizasyon (TAKE), rezeke edilemeyen HCC'nin tedavisinde şu ana kadar en sık olarak kullanılan tekniktir. Bu yöntem temel olarak, yağda çözünen kontrast madde içinde emülsifiye edilmiş kemoterapötik ilaçların embolik materyal ile beraber lokal olarak intraarteriyel yoldan verilmesi esasına dayanmaktadır. TAKE işleminin etkinliğinin temelini, 'normal karaciğer dokusu kanlanmasının %80'i portal ven yolu ile sağlanırken, karaciğer tümörlerinin kanlanmalarının %90-100 oranında hepatik arter kaynaklı olması' gerçeği oluşturmaktadır (4). Sonuç olarak, hepatik arter vasiteleri ile tümör hedef alınırken, normal karaciğer dokusu korunmaktadır.

TAKE'de Hedefler

TAKE işleminde amaç; tümör hücrelerine yüksek konsantrasyonda kemoterapötik ilaç ulaştırmak, kemoterapötik ajanlarla kanser hücreleri arasındaki temas süresini uzatmak ve sistemik toksisiteyi en aza indirmektir. Bunlara ek olarak, lokal sağlanan yüksek konsantrasyondaki kemoterapötik ajanlar

ile embolizasyonun tümörde oluşturduğu iskeminin sinerjik etkisiyle meydana gelen tümör nekrozundan da yararlanılmaktadır. Literatürde, TAKE sonrası tümör dokusu içinde sağlanan kemoterapötik konsantrasyonunun, sistemik kemoterapiye göre 10-100 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (5).

Embolizasyon işlemi tümöral arteriyel kan akımını yavaşlattığı için tümör hücrelerinin kemoterapötik maddelere maruz kalma süresi belirgin şekilde uzamaktadır. Bu uzama, absorbe olan kemoterapötik maddeleri tümör hücreleri dışına atan pompaların iskemi sonucu çalışmamasına bağlıdır (6).

Günümüze kadar bu amaçla çeşitli kemoterapötikler kullanılmış olup bu ilaçlardan en etkili olanının seçimi konusundaki tartışmalar devam etmektedir. Tek başına en sık kullanılan ilaç doxorubicindir. Doxorubicin, cisplatin ve mitomycin C kombinasyonu ise en sık kullanılan kemoterapötik kombinasyonudur. Lipiodol'un (poppy seed oil) özel olarak hepatom hücreleri tarafından tutulduğunun gösterilmesinden beri, bu madde kemoterapötik ajanlar için bir süspansiyon ortamı olarak kullanılmaktadır (7). Lipiodol, ilaç taşıyıcı olması, tümör hücreleri tarafından tutulması ve embolizan özelliklerinden dolayı, kemoembolizasyon işleminin temel maddesidir. TAKE'de, Lipiodol'e ek olarak jelatin sünger (Gel Foam) ve polivinil alkol (PVA) partikülleri gibi çeşitli embolizan ajanlar da kullanılmaktadır. Jelatin sünger, geçici vasküler oklüzyon sağlar ve genellikle 2 hafta içinde rekanalizasyon gelişir. PVA ise daha kalıcı arteriyel oklüzyon sağlar. Bu embolik ajanların, işlem sonrasında verilme sırası ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bazı yazarlar, PVA partiküllerini kemoterapötik ajanlar ve Lipiodol ile karıştırarak eş zamanlı vermeyi tercih ederken, diğerleri ise kemoterapötikler ve Lipiodol'ü bir karışım olarak

verdikten sonra PVA partikülleri ile embolizasyon yapmaktadırlar. Yeni bilgiler, kemoterapötiklerin tamamı verildikten sonra tümörü besleyen damarın embolizasyonunun, uzun dönemde arteriyel açıklıklı ve kemoterapötik etkiyi arttırdığını göstermektedir (8). Kemoembolizasyona maksimum tümör cevabı, işlem birden çok defa tekrarlandığında alındığı için, arteriyel patensinin korunması önemlidir.

TAKE'de dikkat edilmesi gereken diğer bir husus da, işlem sırasında normal karaciğer dokusunun mümkün olduğu kadar korunmasıdır. Genel prensip olarak, bir lob içinde birden fazla tümör odağı varsa, daha az selektif bir yaklaşım olan lobar kemoembolizasyon tercih edilirken, eğer tek bir lezyon varsa, süperselektif ya da selektif kateterizasyon uygulanmalıdır.

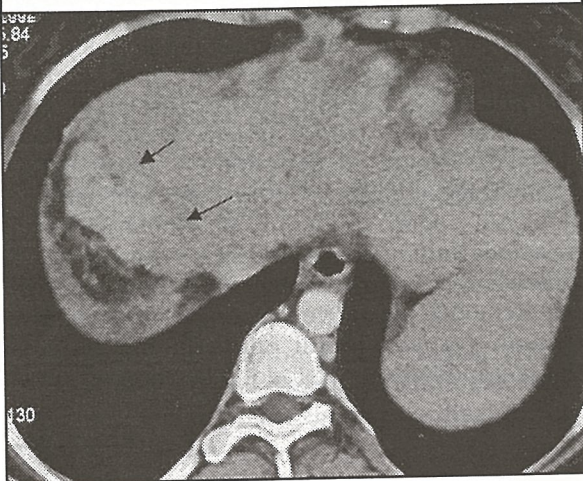
Hasta Seçimi

TAKE endikasyonları ve kontrendikasyonları tartışmalı olup, bazen hangi hastanın bu işlemten fayda göreceğine karar vermek zor olabilmektedir. Bu güçlük HCC'li hastalarda, kansere ek olarak altta yatan karaciğer hastalıklarının da olmasından kaynaklanmaktadır. Hastanın prognozu, bu iki patolojik olayın durumu ile direkt ilişkilidir. 1998'de bir İtalyan çalışma grubu (Cancer of the Liver Italian Program-CLIP), HCC için; tümör morfolojisi, alfa fetoprotein düzeyi, portal ven trombozu gibi değişkenleri gözönüne alan bir evreleme sistemi geliştirmiştir (9). TAKE'den en az yarar gören hastalar, karaciğer rezervi yetersiz olan ve büyük tümörü olan hastalardır. Daha açık ifadeyle kötü prognostik faktörler; tümör çapının 10 cm'den büyük olması,

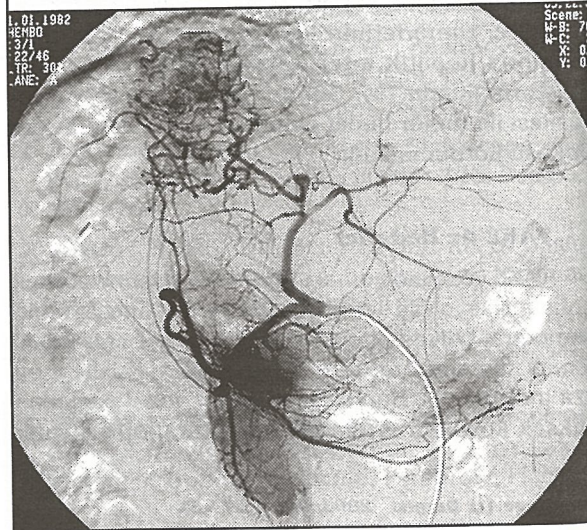
yaygın tümöral tutulum varlığı, infiltran tümörler, karaciğer içinde 9'dan fazla tümör odağı olması ve albumin düzeyinin 3.5 g/dl'den az olmasıdır (10). Bunun tersine, hastanın TAKE işleminden fayda göreceğini gösteren iyi prognostik faktörler de, tümör çapının 8 cm den küçük olması ve karaciğerin tümör tarafından işgal edilen hacminin minimal olmasıdır (11). Ayrıca tümörün Lipiodol tutma derecesi de tedaviye tümör cevabı ile doğru orantılı olup iyi prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.

Her ne kadar TAKE için mutlak kontrendikasyon olmasa da, işlemten fayda görmeyecek ya da karaciğer yetmezliğine girebilecek hastalar tedavi edilmemelidir. Bu relatif kontrendikasyonlar ise; karaciğer hacminin %50'den fazlasının tümör tarafından tutulmuş olması, LDH'nın 425 IU/L'den yüksek olması, AST'nin 100 IU/L'den yüksek olması, total bilirubin 2 mg/dl'den yüksek olmasıdır (12). Bu hastalarda işlem sonrası akut karaciğer yetmezliği gelişme riski, işlemden görülecek faydaya göre daha ağır basmaktadır. Ekstrahepatik metastazlar, sarılık ve hepatik ensefalopati gibi ciddi ilave sorunları bulunan hastalarda da, TAKE işlemi tavsiye edilmemektedir. Biliyer obstrüksiyon varlığı işlem için mutlak kontrendikasyon teşkil etmese de biliyer nekroz ve apse oluşumunu önlemek için, TAKE öncesi perkütan biliyer drenaj uygulanmalıdır. Hastanın daha önceden biliyer rekonstrüktif cerrahi (biliyer-enterik by-pass) geçirmiş olması, TAKE sonrası intrahepatik apse gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (13). Bu hastalarda işlem öncesi geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikler verilmelidir.

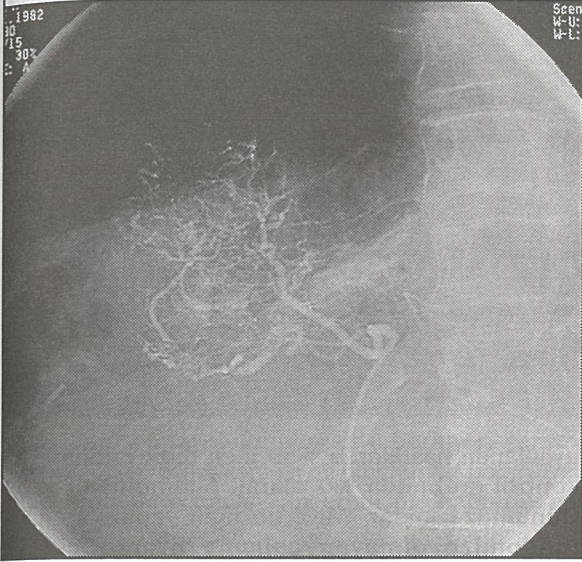
Resim 1: Kontrastlı üst abdomen BT kesitinde, daha önceki cerrahi rezeksiyon sınırında, kontrast tutan rekürren HCC'ye ait görünüm (oklar).



Resim 2: BT'de izlenen kubbe lokalizasyonundaki rekürren HCC'ye ait hipervasküler kitlenin, ana hepatik arter enjeksiyonu ile elde olunan anjiyogramları.



Resim 3: Selektif sağ hepatic arter enjeksiyonunda, nonsubtrakte dijital görüntüde hipervasküler kitle.



Günümüzde portal ven trombozu, TAKE için bir kontrendikasyon olarak kabul edilmemekle birlikte, bu gruptaki hastalarda kemoembolizan materyalin dağılımını ve embolizasyon derecesini en aza indirmek için TAKE protokolünde gerekli ayarlamalar yapılmalıdır (lobar yerine süperselektif embolizasyon gibi).

Kemoembolizasyon İşlemi

İşlem öncesi bütün hastalar ayrıntılı şekilde değerlendirilmelidir. HCC tanısı, ya biyopsi ile ya da sirotik karaciğerde görüntüleme bulguları hepatom ile uyumlu kitle ve belirgin olarak yüksek -fetoprotein düzeyinin varlığı ile konulmalıdır. Yine işlem öncesinde karaciğer, kontrastlı BT veya MRG tetkikleri ile değerlendirilmeli ve kesitsel görüntüleme yöntemleri ile muhtemel ek hastalıklar ve olası metastazlar araştırılmalıdır (Resim 1). Laboratuvar testlerinden; tam kan sayımı, koagülasyon profili, karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı, kreatinin ve -fetoprotein düzeyleri bakılmalıdır.

İşlemden önce hastalar, olası yan etkiler ve riskler konusunda bilgilendirilmeli, işlemin palyasyon amaçlı olduğu hasta ve ailesine açık bir şekilde anlatılmalıdır.

Bir gecelik açlıktan sonra, işlem sabahı hastalar iyice hidrate edilip profilaktik antibiyotikler ve antiemetikler verilir. İlk önce tanısal viseral anjiyografi yapılarak karaciğerin arteriyel beslenmesi ve sık görülen varyant arteriyel anatomi, portal ven

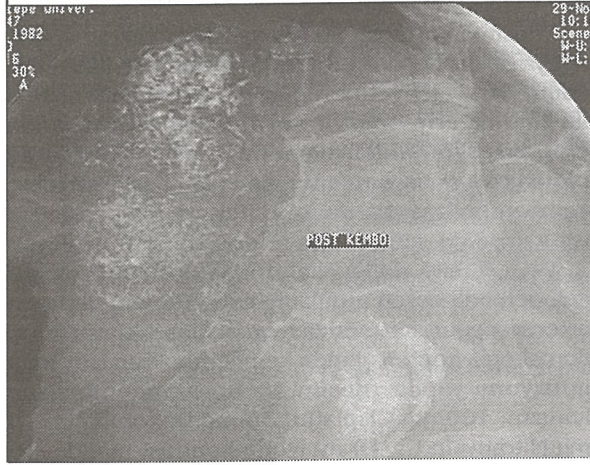
patensisi, embolizasyondan korunması gereken sistik, sağ gastrik ve gastroduodenal arterlerin orijinleri değerlendirilir (Resim 2 ve 3).

Hastanın arteriyel anatomisi anlaşıldıktan sonra, sağ ya da sol hepatic arter uygun yöntemle kateterize edilir. Karaciğer yetmezliğine yol açma riski nedeni ile karaciğerin sağ ve sol loblarının aynı anda embolizasyonundan kaçınılmalıdır. Karaciğerde birden çok ya da yaygın lezyonu olan hastalara lobar kemoembolizasyon, unifokal tümörü olan hastalara ise sağ ya da sol hepatic arterin tümörü besleyen 2. veya 3. sıra dalları kateterize edilerek selektif kemoembolizasyon uygulanmalıdır. Tümörü besleyen arterde uygun kateterizasyon sağlandıktan sonra, floroskopik kontrol altında kemoembolizan karışımın infüzyonu yapılır (Resim 4 - 6). Kemoembolizan karışım; 100 mg Cisplatin, 50 mg Doxorubicin, 10 mg Mitomycin C, 10 ml iyotlu kontrast madde, 10 ml Lipiodol ve 0.1-0.2 ml 150-250 µm PVA partikülleri içermektedir. İşlem sırasındaki ağrı kontrolü için intrarteriyel Lidocaine ve intravenöz fentanil önerilmektedir. Oral antibiyotiklere 5 gün süreyle devam edilir ve ihtiyaca göre buna antiemetikler ve narkotik ilaçlar da eklenebilir. Hastaların hemen tamamı, işlemden sonraki 2 gün içinde taburcu olabilmektedir. Laboratuvar testleri 3 hafta sonra tekrarlanır ve eğer gerekiyorsa 4 hafta sonra diğer loba da kemoembolizasyon uygulanabilir. HCC'ye bağlı intrahepatik arteriyo-portal fistül varlığında, önce fistül embolize edilmeli ve daha sonra TAKE uygulanmalıdır.

Resim 4: TAKE sonrası hepatic DSA'da kitlenin devaskularize görünümü.



Resim 5: TAKE sonrası hepatik arterin nonsubtrakte görünümü



TAKE'nin Etkinliği

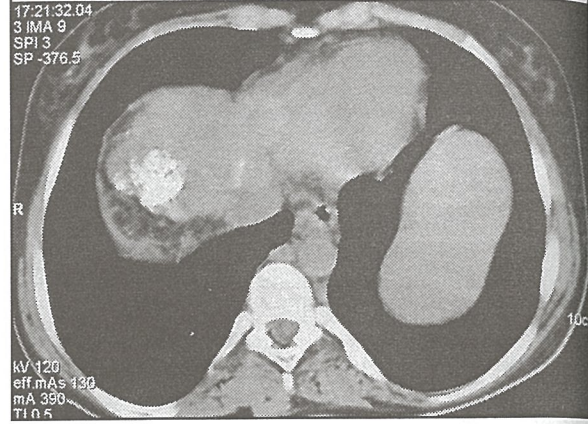
TAKE'nin etkinliğinin değerlendirilmesinde, farklı çalışmalarda çok sayıda farklı faktör gösterge olarak kullanılmıştır. Bu faktörler sağkalım, görüntüleme cevabı (boyut küçülmesi, nekroz oranı, Lipiodol tutma oranı), biyolojik cevap (α -fetoprotein düzeyindeki düşme), hayat kalitesinde ve semptomlardaki düzelmedir. HCC hastalarında beklenen yaşam süresinin kısa olması nedeni ile, bu faktörler içinde etkinliğin en iyi göstergesi, sağkalım süresi olmakla beraber maalesef bu faktörler içinde en tartışmalı olanı da sağkalımdır.

Çeşitli çalışmalarda, TAKE sonrası tümör nekroz oranı %60-100 olarak bildirilmektedir (14). Tümör nekrozunun karaciğer fonksiyonlarını etkilemediği bilinmektedir. Literatürde cerrahi rezeksiyon sonrası hastanın yaşam kalitesinin arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (15). TAKE'nin yaşam kalitesi üzerine etkileri ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla beraber umut vericidir (14).

TAKE'nin Sağkalım Üzerine Etkisi

Literatürde, TAKE sonrası uzun dönemli sağkalımın belirgin şekilde arttığını gösteren çok sayıda çalışmanın yanında, bunun aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur (14). Yapılan vaka kontrollü retrospektif çalışmalarda, TAKE uygulanan ve tedavi edilmeyen hastalar karşılaştırıldığında, TAKE'nin hasta sağkalımını belirgin uzattığı gösterilmiştir (16-18). Küçük tümörü olan hastalarda, 1. yılda %100 ve 5. yılda %53'e kadar çıkabilen sağkalımlar bildirilmektedir (19). Büyük tümörü olan (karaciğerin %50'sinden fazlası tümörle kaplı) hastalar da TAKE'den fayda görmektedirler. Bu durumdaki hastaları içeren bir çalışmada 1 yıllık sağkalım, TAKE

Resim 6: TAKE sonrası kontrastsız BT kesitinde, HCC tarafından tutulan kemoembolizan karışıma ait hiperdens görünüm.



uygulanan hastalarda %59 iken tedavi edilmeyen kontrol grubunda %0 olarak bulunmuştur (20). Günümüze kadar TAKE ile ilgili yapılmış en iyi randomize olmayan çalışma Bronowicki ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (21). Bu çalışmada, 254 hasta Child-Pugh ve Okuda evrelerine göre gruplanmış ve TAKE uygulanan hastalarda sağkalım sürelerinin, tedavi edilmeyen kontrol grubuna göre belirgin uzun olduğu saptanmıştır. Sağkalım oranları TAKE grubunda 1, 2, 3 ve 4 yıl için sırasıyla %64, %38, %27 ve %27 iken, sadece destek tedavisi alan hastalarda 1, 2 ve 3 yıl için sırası ile %18, %6 ve %5 olarak bulunmuştur.

Literatürdeki birçok nonrandomize çalışmadan elde edilen bu umut verici sonuçlar, halen randomize kontrollü çalışmalar ile desteklenmemiştir. Mevcut olan tüm randomize kontrollü çalışmalarda; TAKE ile hormonal tedavi, radyoterapi veya sistemik kemoterapi uygulanan hasta grupları karşılaştırılmakta olup, tedavi edilmemiş hastalarla karşılaştırmanın yapıldığı ve dolayısı ile TAKE'nin sağkalım üzerine olan gerçek etkisinin gösterildiği çalışmalar çok sınırlıdır (14). 2002 yılında yayınlanan, TAKE ile destek tedavisinin randomize karşılaştırıldığı bir çalışmada, kemoembolizasyonun sağkalım süresi açısından destek tedaviye üstün olduğu gösterilmiştir (22). Bu çalışmada, kemoembolizasyon grubunda, 1, 2 ve 3. yıl sağkalım oranları sırası ile %57, %31, ve %26 iken, destek tedavi uygulanan grupta sırası ile %32, %11 ve %3 olarak bulunmuştur.

HCC'nin Neoadjuvan Kemoembolizasyonu

Cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon, HCC'nin tedavisinde en etkin yöntemlerdir. Neoadjuvan tedavilerle, rezeke edilemeyen HCC'lerin rezeke

edilebilir hale getirilmesi ve cerrahi sonrası sağkalımın artırılması konusu halen araştırılmaktadır. Literatürde, cerrahi rezeksiyon öncesi TAKE uygulanmasının, rezeksiyon sonrası sağkalımı belirgin oranda uzattığını gösteren çalışmalar mevcuttur (23, 24). Ayrıca, lokal ablasyon yöntemlerinden perkütan etanol enjeksiyonu ile TAKE'nin kombine edilmesinin yarattığı sinerjistik etkinin büyük HCC'lerin tedavisinde etkili olabileceği de belirtilmektedir (25).

Sonuç

TAKE, rezeke edilemeyen HCC'lerin tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir yöntemdir ve ileri evre HCC'nin palyasyonunda temel tedavi yöntemidir. Tümörde nekroza neden olarak tümörün büyümesini, dolayısı ile karaciğer yetmezliğine gidişi geciktirmektedir. TAKE'nin hasta sağkalımı üzerine etkisi tam olarak bilinmemekle beraber, cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif potansiyeli olan tedavilere geçiş için etkili bir neoadjuvant tedavidir.

Kaynaklar

1. Di Bisceglie, AM. Epidemiology and clinical presentation of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(supplement):169-71.
2. Bismuth H, Houssin D, Ornowski J, Meriggi F. Liver resection in cirrhotic patients: a western experience. *World J Surg* 1986; 10:311-16.
3. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States: prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996; 77:2217-22.
4. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms of the liver. *Am J Pathol* 1954; 30:969-85.
5. Konno T. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer* 1990; 66:1897-903.
6. Kruskal JB, Hlatky L, Hahnfeldt P, Teramoto K, Stokes KR, Clouse ME. In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4:741-48.
7. Takayasu K, Shima Y, Muramatsu Y, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987; 163:345-51.
8. Ramsey DE, van der Wal BCH, Kobeiter H, Kim HS, Hartnell GG, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on subsequent arterial patency and injectable volume of chemotherapy. Presented at the 27th Annual Meeting of the Society of Cardiovascular and Interventional Radiology, Baltimore, MD, April 11, 2002.
9. The Cancer of the Liver Italian Program Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28:751-55.
10. Poon RT, Ngan H, Lo CM, Liu CL, Fan ST, Wong J. Transarterial chemoembolization for inoperable hepatocellular carcinoma and postresection intrahepatic recurrence. *J Surg Oncol* 2000; 73:109-14.
11. Vogl TJ, Trapp M, Schroeder H, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: volumetric and morphologic CT criteria for assessment of prognosis and therapeutic success-results from a liver transplantation center. *Radiology* 2000; 214:349-57.
12. Charnsangavej C. Chemoembolization of liver tumors. *Semin Invest Radiol* 1993; 10:150-60.
13. Kim W, Clark TWI, Baum RA, Soulen MC. Risk factors for liver abscess formation following hepatic chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:965-68.
14. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JFH. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13(suppl):211-21.
15. Poon RT, Fan ST, Yu WC, Lam BK, Chan FY, Wong J. A prospective longitudinal study of quality of life after resection of hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2001; 136:693-99.
16. Stefanini GF, Amorati P, Biselli M, et al. Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma: an Italian experience. *Cancer* 1995; 75:2427-34.
17. Ohnishi K, Tanabe Y, Ryu M, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma smaller than 5 cm in relation to treatment: study of 100 patients. *Hepatology* 1987; 7:1285-90.
18. Sangro B, Herraiz M, Martinez-Gonzalez MA, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment: a multivariate analysis of 178 patients from a single European institution. *Surgery* 1998; 124:575-83.

19. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33(suppl):84-88.
20. Vetter D, Wenger JJ, Bergier JM, et al. Transcatheter oily chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis: results of a western comparative study in 60 patients. *Hepatology* 1991; 13:427-33.
21. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, et al. Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994; 74:16-24.
22. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of hepatic arterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:1164-71.
23. Lu CD, Peng SY, Jiang XC, Chiba Y, Tanigawa N. Preoperative transcatheter arterial chemoembolization and prognosis of patients with hepatocellular carcinomas: retrospective analysis of 120 cases. *World J Surg* 1999; 23:293-300.
24. DiCarlo V, Ferrari G, Castoldi R, et al. Preoperative chemoembolization of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Hepatogastroenterol* 1998; 45:1950-54.
25. Tanaka K, Okazaki H, Nakamura S, et al. Hepatocellular carcinoma: treatment with a combination therapy of transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1991; 179:713-717.

Komadaki tip 1 diabetik hasta: Metabolik Munchausen sendromu

Dr. Selçuk Dağdelen¹, Dr. Alper Gürlek², Dr. Can Gönen³,
Dr. Miyase Bayraktar⁴, Dr. Olcay Gedik⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Ünitesi Araştırma Görevlisi¹,
Endokrinoloji Ünitesi Doçenti², Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi³, Endokrinoloji Ünitesi Profesörü⁴

Otuz beş yaşında erkek hasta, 18 yaşından beri dış merkezde Tip 1 DM tanısıyla izlenirken, halsizlik ve ödem nedeniyle ilk kez Ağustos-2002'de HÜTF-Endokrinoloji Ünitesi'ne başvuruyor. İlk tanı aldığı anda sabah tek doz 28ü NPH başlanıp; 1994'e dek bu şekilde izleniyor; 1992-1996 yılları arasında 3 kez diabetik ketoasidoz tablosu gelişmesi üzerine 1996'da konvansiyonel insülin tedavisine (sabah 18ü NPH, akşam 8ü NPH) geçiliyor. Bu süreçte 15-20 gün arayla açlık kan şekeri bakılarak doz ayarlanıyor. Hiç tokluk kan şekeri bakıldığını anımsamıyor. 1998 yılında kan şekeri 180-200 mg/dl dolayında seyrederken, travma sonrası gelişen yarının iyileşmemesi üzerine sol bacak dizaltı amputasyon uygulanıyor. 2000 yılında dış merkezdeki göz muayenesi ve 24 saatlik idrar sonucunun normal olduğu söyleniyor. Erektile disfonksiyon nedeniyle penil protez yerleştiriliyor. Herhangi bir antihipertansif almazken ilk kez Ağustos-2002'de hipertansiyon saptanıyor. Endokrinolojik değerlendirmesinde saptanan anemi, proteinüri nedeniyle ileri tetkik ve tedavisi için yatırılıyor. İzlemede hastanın insülin ihtiyacında belirgin azalma görülerek insülin tedavisi kesiliyor. Anemisine yönelik tetkikler sırasında, hasta tıbbi müdahaleyi redderek kendi isteğiyle taburcu oluyor. İnsülin önerisi yapılmaksızın taburculuğundan 20 gün sonra, gece yarısı 01 30 sularında yalnız başına televizyon izlerken düşme sesi üzerine odaya giren eşi tarafından yerde bilinci kapalı bir şekilde bulunuyor. Yakınları son 20 gündür insülin yaptığına tanık olmadıklarını; son 1-2 haftadır da oral alımının belirgin azaldığını kaydediyor. Yaklaşık 2 dakika süren jeneralize tonik-klonik nöbet sonrası ağzından köpük

geldiği; idrar ve/veya gaita inkontinansı olmadığı belirtiliyor. Olay yerine gelen ilk yardım ekibince ölçülen kan basıncının 230/100 mmHg ölçülmesi üzerine 10 mg sublingual nifedipin ve furosemid 20 mg IV uygulanıyor. Bilinçte açılma olmaması üzerine 40. dakikada acil servise ulaştırılıyor.

Senkop, kendiliğinden düzelen postüral tonus ve bilinç kaybı olduğu halde; koma sebat eden bir bilinç değişikliğidir. Diabetik hastada ortostatik hipotansiyon ve hafif hipoglisemiler senkop nedeni olabilirken; bu hastada olduğu gibi uzamış bilinç bulanıklığı, acil hemodinamik ve respiratuar stabilizasyonun yanısıra ayrıntılı bir ayırıcı tanı gerektirir. Senkop komayı tetikleyebilir mi? Diabetik ya da non-diabetik her senkop, kafa travmasına yol açtığı takdirde intrakraniyel kanama nedeniyle komaya neden olabilir. Ayrıca otonom nöropatisi olan diabetiklerde ortostatik hipotansiyonla tetiklenebilen sessiz myokard infarktüsü, serebral hipoperfüzyon ve dolayısıyla bilinç değişikliklerine yol açabilmektedir (1).

Her komadaki hastada olduğu üzere, bilinci kapalı diabetik hastada da insülin ve/veya oral hipoglisemik ajan kullanım öyküsü yanısıra travma veya epilepsi öyküsü, olay öncesi baş ağrısı, bulantı kusma, ateş, kişilik değişiklikleri ve uykuya meyil gibi öncü semptom varlığı sorgulanmalıdır. Baş ağrısı nedeni olarak migren gibi toplumda oldukça sık karşılaşılan sorunlar, santral sinir sisteminin vazodilatör kapasitesinde azalma nedeniyle diabetiklerde, non-diabetiklere kıyasla daha nadir görülmektedir (2, 3). Bu açıdan koma öncesi baş ağrısının, diabetik hastalarda intrakraniyel basınç artışının öncüsü olma olasılığı daha yüksektir. Hipoglisemi seyrindeyse bir nöroglukopenik semptom olarak baş ağrısı, santral sinir sistemindeki hasarın

öncüsü değil sonucudur. Tıbbi kayıtları ve hasta yakınlarının ifadeleri itibariyle insülin kullanmadığı varsayılan bu hastada bilinç kaybının ayrıca tanısında hipoglisemi akla ilk gelen tanı olmamıştır. Olasıdır ki bu gerekçelerle, hastaya evinde ilk müdahaleyi yapan sağlık ekibi, hipoglisemiden çok hipertansiyonla meşgul olmuştur. Kaldı ki, hipertansiyonla ilişkili koma nedenleri olarak ön planda düşünülen hipertansif ensefalopati, serebrovasküler olay, subaraknoid kanama ve subdural hematoma ön tanıları arasında akut olarak hipertansif ensefalopatidir (Tablo 1). Bunlardan hipertansif ensefalopati; ağır hipertansiyonun diffüz serebral bir etkisi olup; fokal infarkt veya hemorajilerin mutlak ekartasyonunu ve kan basıncının düşürülmesiyle bilincin açılmasını gerektirir. Hipertansif koma hastasında olası diğer olasılıklar olan infarkt ve hemorajilerdeyse akut kan basıncı düşürülmesi kontrendikce olduğundan; bu nedenler ekarte edilmeden; hastane dışı koşullarda acil antihipertansif tedavi uygulanması, yararlı değil aksine sakıncalıdır. Bu koşullarda da infüzyon hızı titre edilebilecek intravenöz ajanlar tercih edilmelidir.

Tablo 1. Akut olarak antihipertansif tedavi gerektiren hipertansif aciller (4):

- Hipertansif ensefalopati
- Pulmoner ödemin eşlik ettiği akut sol kalp yetmezliği
- Akut aort diseksiyonu
- Eklampsi
- Koroner by-pass sonrası hipertansiyon
- Feokromasitoma krizi
- Klonidin kesilmesine bağlı hipertansiyon
- Kokain intoksikasyonu
- Monoaminooksidaz inhibitörleriyle, ilaç veya gıda etkileşimi

Özellikle serebral ve koroner aterosklerotik hastalarda, akut olarak kan basıncı kontrolü için oral veya sublingual preparatlar, kontrolsüz bir hipotansiyon riski taşıdıkları için kontrendikedir. Sublingual nifedipin bu hastada olduğu üzere, FDA (Food and Drug Administration) tarafından böyle bir endikasyon için onay almadığı halde, tüm dünyada yaygın şekilde yanlış olarak kullanılmaktadır (4).

Diabetik ketoasidoza çoğunlukla herhangi bir düzeyde bilinç değişikliği eşlik edebildiği halde, yalnızca % 10 vakada koma gelişmektedir. Kan beyin bariyerinin (KBB) CO₂'e karşı permeabilitesinin

yeterliliği nedeniyle, metabolik asidozun respiratuar kompenzasyonu, santral sinir sistemini de asidozdan korumaya yetmektedir. Nitekim diabetik ketoasidozlu vakalarda kan pH'sı ve keton cisim düzeyleriyle bilinç değişiklikleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Hayvan modellerinde asetoasetat infüzyonunun komaya yolaçtığı bildirilse de; diabetik ketoasidozun majör bileşeni olan hidroksibütirat ile böyle bir etki gösterilememiştir. Fakat diabetik ketoasidoz tedavisinde liberal bikarbonat kullanımı (pH >7.0 iken); kanda KBB'ni bikarbonattan daha kolay geçebilecek CO₂ içeriğini arttıracığından, santral sinir sisteminde asidoza yol açarak bilinç bozukluğuyla komplike olabilmektedir (5). O halde diabetik ketoasidozda koma; hastalığın doğal bir klinik bulgusu olmaktan çok, öncelikle uygunsuz tedavi komplikasyonu olarak düşünülmelidir (Tablo 2).

Non-ketotik hiperozmolar koma (NKHK)

Tablo 2. Diabetik ketoasidozda koma nedenleri

- İyatrojenik santral sinir sistemi asidozu (pH >7.0 iken bikarbonat infüzyonu)
- İyatrojenik hiponatremi (>4 L/m²/gün hızla sıvı replasmanı)
- İyatrojenik hipofosfatemi
- Tromboembolizm
- Menenjit
- Mucormycosis enfeksiyonu

seyrindeyse vakaların yaklaşık % 90'ında letarjiden komplet komaya kadar değişen ağır bilinç değişiklikleri görülmektedir. Diabetik ketoasidozu aksine, NKHK'de fokal nörolojik bulgular daha sık görülmekte; tedavi komplikasyonu olarak santral sinir sistemi bulguları ise daha nadir gelişmektedir (5,6).

Bu hastada, hastane öncesi ilk tıbbi müdahale her koma hastasında olduğu gibi öncelikli hemodinamik ve respiratuar stabilizasyon sağlanması (Tablo 3), daha sonra; fizik muayene itibariyle hiperglisemi ayrıca tanısı yapılmaya çalışılma mümkünse evde glukometreyle acil kan şekeri ölçümü yapılmalı; tüm bunlarla hipoglisemi ekarte edilemiyorsa acilen minimum 30 cc % 30; tercihen 50 cc %50 dekstrozu infüze edilmeliydi (Tablo 4). İntensif insülin tedavisi uygulanan her Tip 1 D hastasının evinde acil durumlar için hastanın bulundurulması gereken glukagon ampul (1 mg IM); güvenli, etkin ve kolay bir tedavi olarak hasta öncesi en ideal müdahale olabilirdi. Akut sol kalp

Tablo 3. Bilinci kapalı diabetik hastada, fizik muayene bulgularıyla hipo-, hiperglisemi ayırıcı tanısı

	Hipoglisemi	Hiperglisemi
Deri	Nemli ve soluk	Kuru ve hiperemik
Solunum paterni	Normal derinlikte, düzensiz	Derin ve düzenli (Kussmaul)
Kan Basıncı	Normal veya yüksek	Düşük
Nabız	Dolgun ve hızlı	Zayıf ve hızlı
Pupiller	Midriyatik	Normal veya miyotik
Tremor	Var	Yok
Babinski	Genellikle pozitif	Negatif

yetmezliğine bağlı pulmoner ödemi düşündürecek bulgusu olmayan hastanın, kan basıncının hastane öncesi acilen düşürülmesi kontrendike olduğu gibi; ayrıca zaman kaybettirmiştir.

Tablo 4. Diabetik ya da non-diabetik komada ileri laboratuvar tetkik öncesi sağlık ekibince evde verilecek temel yaşam desteği

1. Hava yolunu açınız!
2. Damar yolu açıp, 30 cc kan örneği alınız!
3. Glukometreyle hiperglisemiyi göstermedikçe, 50 cc %50 dekstroz infüze ediniz!
4. Nalokson 0.4 mg IV, Thiamin 100 mg IV veriniz!
5. En yakın sağlık merkezine naklediniz!

Hastanın acil servise kabulündeki fizik muayenesinde, kan basıncı: 152/98 mmHg. Nabız: dolgun, 114/dakika. Solunum: normal derinlikte 12/dakika, ara ara apneleri oluyor. Ateş: 36.7C. Deri nemli ve soluk. Mukozalar soluk. Deserebre ve/veya dekortike postür yok. Sözel uyaranlara yanıt yok. Ağrılı uyaranlara, her 2 üst ekstremitte fleksiyonuyla yanıt veriyor. Bilateral pupiller izokorik; 3 mm, bilateral ışık refleksi almiyor. Papil ödemi yok. Göz hareketleri serbest. Fasiyal asimetri yok. Kalp sesleri doğal, taşikardik. Optimum pozisyon verilememekle birlikte ral ve/veya ronkus yok. Batında rebound yok, hassasiyet yok. Sol bacak diz altı ampute, sağ pretibial gode bırakan +++ ödem; var. Babinski lakayt. Derin tendon refleksleri: bilateral üst ekstremitelerde normoaktif, sağ alt ekstremitede alınamıyor. Zaman zaman myoklonik sızramalar farkediliyor.

Nörolojik muayenede fokal bulgu olmayışı, intrakraniyel kitle veya kanama gibi yapısal santral sinir sistemi patolojileri aleyhinedir. Diabetik hasta

oluşu, derinin nemli, kan basıncının yüksek, nabızların dolgun ve taşikardik oluşu, solunum derinliğinin normal olması, myoklonik jerklerin varlığı öncelikle hipoglisemiyi akla getirmelidir. Özellikle diabetik hastalarda hipoglisemi derinliğiyle nörolojik tablo arasında sıkı bir korelasyon görülmemekle birlikte; 40 mg/dl altında nöroglukopeniye bağlı aşikar bilinç ve davranış değişiklikleri gelişir. Hipoglisemik ensefalopati başlıca 4 farklı klinik tablo oluşturabilir (Tablo 5).

Tablo 5. Hipoglisemik ensefalopatinin sınıflandırılması

- Manik veya non-manik deliryum
- Okulosefalik ve okübvestibüler reflekslerin korunduğu, nörojenik hiperventilasyon ve deserebre spazmların eşlik ettiği multifokal beyin sapı disfonksiyonu
- Komatöz veya non-komatöz inme benzeri tablo
- Konvülsiyon

Laboratuvar incelemede, spot kan şekeri: glukometreyle ölçülemeyecek kadar düşük, biyokimyasal tetkikte 22 mg/dl. Hipoglisemiyle eş zamanlı c-peptid düzeyi: < 0.015 ng/ml (N: 0.64-2.83); insülin düzeyi: 16.62 u/ml (N: 2-25).

Kraniyel tomografide: akut patoloji yok. Beynomurilik sıvısı (BOS) yayması: total hücre 110, beyaz küre: 100, mikroorganizma yok. BOS kültürü: üreme yok. Arter kan gazı: pH :7.32, PaO2: 96, PaCO2: 55.3, bikarbonat: 28.4, satürasyon: %98. Kranial MRI: leptomeningeal tutulum yok. EEG: Yaygın voltaj supresyonu izleniyor. EKG: iskemi veya infarkt bulgusu yok. Kardiyak enzimler normal sınırlarda.

Hastada koma nedeni hipoglisemidir. Bilinç kaybının 40.dakikasında acil servise kabulündeki

fizik muayenesi de bununla uyumludur. Hastaya evinde ilk müdahaleyi uygulayan sağlık ekibi, muhtemelen hasta yakınlarının insülin kullanmadığını belirten ifadelerine atfen; diabetik hastada en sık koma nedeni olan hipoglisemiye göz ardı etmiş; gereksiz ve indikasyonsuz şekilde hipertansiyonla meşgul olarak zaman kaybetmişlerdir. Uzamış derin koma dahi olsa, hipoglisemik bilinç değişikliklerinin glukoz replasmanı ile düzelmesi kuraldır. Nadiren gecikmeye ikincil post-hipoglisemik serebral ödem gibi açıklanamayan mekanizmalarla, normoglisemiye rağmen koma sebat edebilmektedir. Sinir sisteminin hipoglisemiye duyarlılığı, bölgesel farklılık arz eder. Filogenetik sıranın aksi yönde bir progresyon göstererek, önce diensefalik, ardından mezensefalik en son medüller disfonksiyon görülür (5). Olasıdır ki bu adaptif süreç, vital bölgeleri görece koruyarak hipogliseminin derinliği ve glukoz replasmanında gecikmelere rağmen tabloyu geri dönüşümlü kılabilir.

Bu bulgularla acil serviste hipoglisemiye yönelik 20 gram glukoz infüzyonu yapılıyor. Kan şekeri normale döndüğü halde 12. saatte bilinci açılmadığı için "post-hipoglisemik ensefalopati" düşünülerek, devamlı bakım ünitesine (DBÜ) yatırılıyor. Menenjit ekarte edilemeyerek parenteral seftriaxone uygulanıyor. İzlemede 3 kez jeneralize tonik klonik konvülsiyon geçirmesi üzerine difenilhidantoin 2 x 200mg başlanıyor. AntiTPO pozitifliği nedeniyle l-throxine replasmanı yapılıyor. TA takipleri 200/110 mmHg'ya kadar çıkıyor. Bunun üzerine gliserol trinitrat infüze ediliyor. Koma tablosunun yaklaşık 72.saatinde bilinci açılıyor. Anlamli konuşmaya başlıyor. Bilinç açılmasını müteakip, 6. günde deliryum hali nedeniyle haloperidol başlanıyor. Enteral nütisyonel destekle birlikte mini-insülin tedavisi uygulanıyor. Oral alımı tolere edebilir hale gelince yemek öncesi 4'lü insülin analogu başlanıyor. Genel durumu stabilize olunca DBÜ'den normal servise naklediliyor. Nakil sırasında DBÜ'den servise gönderilen insülin analogları kayboluyor. Servisteki izleminde sabah: 4Ü insülin aspart, öğle: 4Ü insülin aspart, akşam: 4Ü insülin aspart, 22 00'de: 10Ü NPH ile kan şekeri regüle edilerek taburcu ediliyor.

Hastanın koma öncesi hospitalizasyonunda insülin ihtiyacının belirgin azaldığı görülerek insülinin kesilmesi önerilmiştir. Nitekim, hasta yakınları bilinç kaybına dek geçen son 20 günde de insülin kullanmadığını belirtmişlerdir. Oysa koma anında bakılan eş zamanlı kan insülin düzeyinin (16.62 µ/ml) kan glukozuna (22 mg/dl) oranı, 0.7'dir. Bu oranın sağlıklı erişkinde dahi <0.4 olması beklenirken,

endojen insülin yapımının tamamen ortadan kalktığı tip 1 DM hastasında böyle bir oran ancak ekzojen bir müdahaleyle mümkündür. Hastanın eş zamanlı c-peptid düzeyinin de baskılı çıkmış olması izleyen hekimlerin insülinin kesilmesini önermelerine rağmen kasıtlı olarak kendisine insülin yapmaya devam ettiğini kanıtlar ki, bu durumda kesin tanı: faktisyöz hipoglisemidir (Tablo 6).

Tablo 6. Diabetik hastada hipoglisemi nedenleri

- İyatrojenik hipoglisemi (insülin veya oral hipoglisemik ajan fazlalığı)
- Hasta uyumsuzluğu (öğün atlanması veya geciktirilmesi)
- Diabetik gastroparezi
- İnsülin antikorları
- Egzersiz
- Alkol
- Presipite edici ilaçlar (beta-blokörler, antimalaryaller)
- Malnütrisyon - malabsorbsiyon (Celiac hastalığı)
- Karaciğer yetmezliği
- İnsülin ihtiyacında azalma (Diabetik nefropati, hipotiroidizm, adrenal yetmezlik, gebelik-1. trimester, kilo kaybı, infeksiyon sonrası iyileşme dönemi)
- Faktisyöz hipoglisemi

TARTIŞMA:

Hipoglisemi, DM tedavisinin öngörülebilir ve önlenilebilir bir komplikasyonudur (Tablo7). Tip 1 DM'de, mutlak öglisemiye hedefleyen intensif insülin tedavisi, konvansiyonel insülin tedavisine kıyasla hipoglisemi riskini 3 kat arttırmaktadır. Buna karşın Tip 1 DM seyrinde ağır hipoglisemi; önceki hipoglisemi atağı, uzun hastalık yaşı, yakın dönemdeki HbA1c düşüklüğüne karşın bazal HbA1c yüksekliği, bazal insülin ihtiyacı fazlalığı, sessiz hipoglisemi öyküsü gibi risk faktörlerince öngörülebilir. Tip 1 DM'de intensif insülin tedavisine bağlı ağır hipoglisemiler, çocukta kalıcı nöro-psikiyatrik bir morbidite nedeni olabilirken; erişkinlerde böyle bir kanıt söz konusu değildir. Ayrıca regüler insüline kıyasla, hızlı etkili insülin analogları hipoglisemi riskini anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Bu gerekçelerle, endikasyonu olan durumlarda yarı ve etkinliği kanıtlanmış intensif insülin tedavisinden, hipoglisemi korkusuyla kaçınılmamalıdır (7).

Tablo 7. Diabet tedavisinde hipoglisemi sıklıkları

	Ağır hipoglisemi (%hasta/yıl)	Herhangi bir hipoglisemi (%hasta/yıl)
Tip 2 DM		
• Sülfonilüre	• 0,4	• 0,16
• Biguanidler	• 0,0	• 4,2
• Tiazoliinedionlar	• 0,0	• <3,0
• Alfa-glukozidaz inhibitörleri	• 0,0	• 0,0
• Regüler insülin	• 2,3	• 28
• İnsülin , lispro	• 0,6	
Tip 1 DM		
• Konvansiyonel insülin tedavisi	• 5,4	
• İntensif insülin tedavisi	• 10,0	
• Regüler insülin	• 4,1	
• İnsülin-lispro	• 3,1	

Diabetik hastalarda, hayatı kesintiye uğratarak tekrar tekrar ve/veya uzun süreli hospitalizasyon gerektiren her türlü glisemik kararsızlık "Brittle Diabet" olarak bilinir. Bu olguların % 59'unun tekrarlayan diabetik ketoasidoz, % 24'ünün hipove hiperglisemik dalgalanmalar, % 17'sinin de tekrarlayan hipoglisemilerle seyrettiği rapor edilmiştir (8). DM'de insülin ihtiyacını etkileyen faktörler ve hastalığın kendi seyrinin bireyler arası heterojenliği gibi nedenlerle, Brittle Diabet kavramının klinik karakteristikleri ve patogenezi henüz tam olarak netleştirilememiştir. Tip 1 DM'li hastaların insülin reçeteleri ve tüketilen insülin dozlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların % 28'inde reçete edilen ve tüketilen insülin dozları arasında fark saptanmış; bu olguların glisemik kontrollerinin daha kötü olduğu ve daha sık hospitalize edildikleri anlaşılmıştır (8). Diabetik hastalar arasında herhangi bir nöro-psikiyatrik sorun olmaksızın; insülin pompalarına çeşme suyu karıştırmak, kasıtlı olarak öğün atlamak, insülin pompası kanülüne zarar vermek, aile baskısından kaçmak için insülin atlayarak hastaneye yatmak gibi nedenlerle dalgalanan glisemiler bildirilmiştir. 1999 yılında "hipoglisemik iken kendisini daha iyi hissettiği için" tekrarlayan hipoglisemiler oluşturan bir olgu rapor edilmiştir (9). Merkezimizde de yıllar önce benzer bir hastanın azalan insülin ihtiyacı ve beklenmedik hipoglisemik ataklarına ikincil yapılan araştırmada, özel eşyalarından portatif bir radyonun pil yerleştirilen bölümünde insülin flakonu sakladığı anlaşılmıştır (Dr O. Gedik, yayınlanmamış gözlem). Psiko-patolojik kriterlerle de sınıflandırılmayan bu

eğitimsizlik ve beceriksizlik dışı, kasıtlı manipülasyon ve tedavinin dolaylı reddi, 1979'da metabolik Münchausen sendromu adıyla da tartışılmıştır (8).

Tekrarlayan hipoglisemik ataklarla karakterize brittle diabetik olguda komaya kadar giden faktisyöz hipoglisemiyle seyirli bir metabolik Münchausen sendromu sunulmuştur. Metabolik Münchausen sendromu olasılığını gözlemleyen ilk müdahale ekibi, hasta yakınlarından alınan insülin kullanmadığı şeklindeki yanlış yönlendirmeye de basit, ucuz ve kesin bir tedavinin gecikmesine yol açmıştır. Şüphesiz brittle diabetin organik nedenleri de vardır; ayırıcı tanıda metabolik Münchausen sendromu tanısı, organik nedenlerin ekarte edilmesini gerektirir. Fakat bilinci kapalı diabetik hasta, insülin ve/veya oral hipoglisemik ajan kullanmadığı belirtilse dahi, metabolik Münchausen sendromu olasılığı gözetilerek, aksi ispatlanana dek hipoglisemik kabul edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Faerman I, Faccio E, Milei J etal. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients: histologic evidence of their relationship. Diabetes 1977; 26:1147.
2. Burn WK, Machin D, Waters WE. Prevalance of migraine in patients with diabetes. Br Med J 1984; 289: 1579.
3. Dandona P, James IM, Beckett AG. Prevalance of migraine in patients with diabetes. Br Med J 1985; 290: 467.

4. Gifford RW. Treatment of patients with systemic arterial hypertension. In: *The Heart*. Alexander RW, Schlant RC, Fuster V (eds). New York, McGraw-Hill 9th edition, 1998: 1691.
5. Windebank AJ, McEvoy KM. Diabetes and the nervous system. In: *Neurology and general medicine*, Aminoff MJ (ed). San Fransisco, Churchill Livingstone 2nd edition, 1995: 349-81.
6. Masharani U, Karam J. Pancreatic hormones and diabetes. In: *Basic and clinical endocrinology*. Greenspan FS, Gardner DG (eds). New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill 6th edition, 2001: 623-98.
7. Yale JF. Hypoglycemia. In: *Evidence-based diabetes care*, Gerstein HC, Haynes BR (eds). London, BC Decker, 2001: 380-96.
8. Gill GV. Brittle Diabetes. In: *Difficult diabetes*, Gill GV, Pickup JC, Williams G (eds). Liverpool, Blackwell Science, 2001: 151-68.
9. Cassidy EM, O'Halloran DJ, Barry S. Insulin as a substance of misuse in a patient with insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1999; 319: 1417-18.

HACETTEPE'DEN HABERLER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 30 Kasım 2002 tarihinde diğer Avrupa sınav merkezleri ile aynı gün ve saatte, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon dalında Avrupa Board Sınavı gerçekleştirilmiştir. FTR Avrupa Board Sınavı, Türkiye'de Prof. Dr. Fitnat Dinçer sorumluluğunda yapılmıştır.

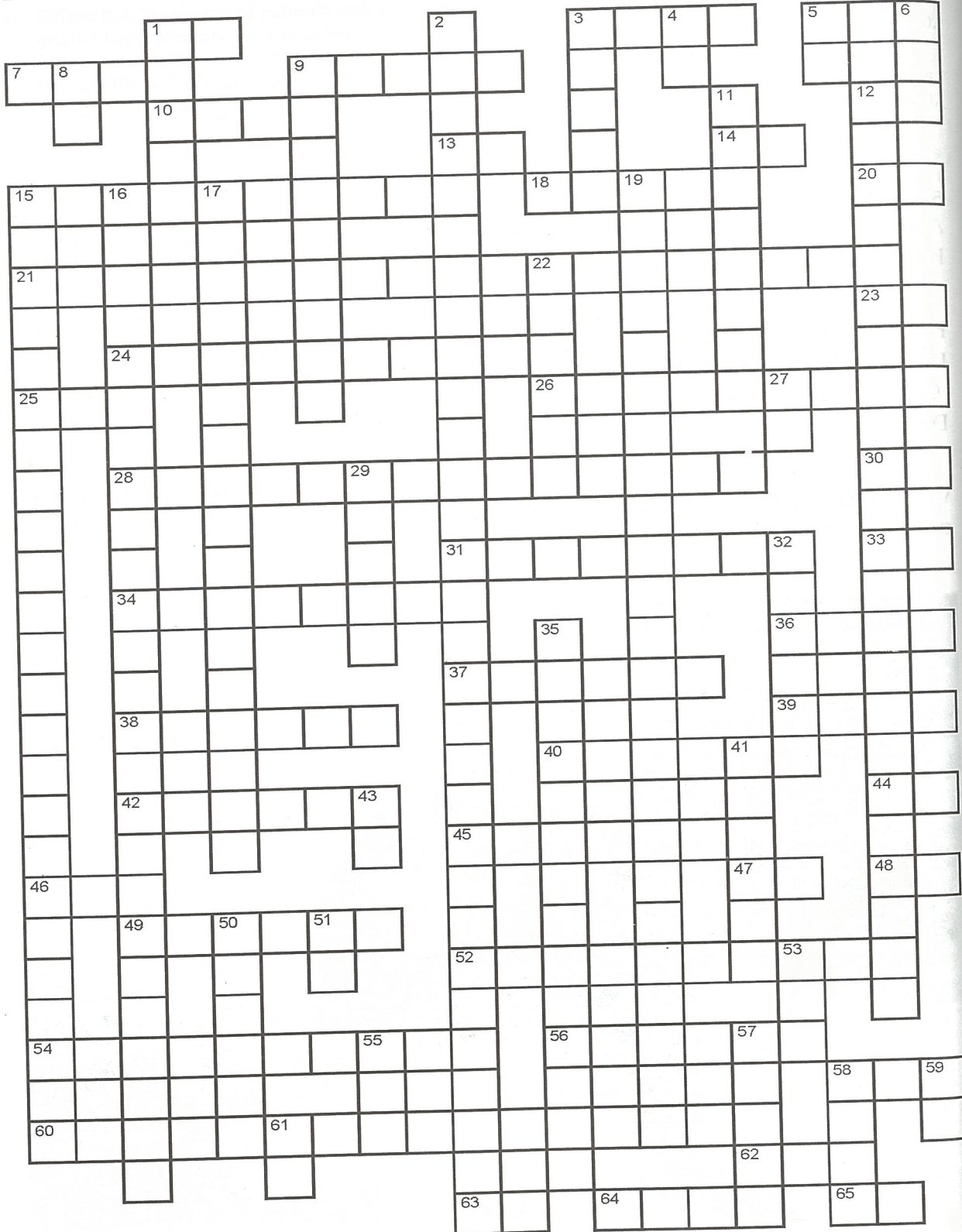
Sınavda ayrıca Prof. Dr. İskender Sayek, Prof. Dr. Zafer Haşçelik ve Prof. Dr. Peyman Yalçın da hazır bulunmuşlardır. Sınava girmeye hak kazanmış adaylardan Dr. Ayşe Atalay (HÜTF FTR Anabilim Dalı), Dr. Berna Çelik (International hospital-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ihtisash) ve Dr. Hale Karapolat (Ege ÜTF FTR Anabilim Dalı) uluslararası bu sınavda başarılı olmuşlardır.

Prof. Dr. Fitnat Dinçer yönetiminde gerçekleşen bu uluslararası sınav; ülkemizde ve fakültemizde ilk defa yapılmış olup, Türk Tıbbının küreselleşmesi yolunda atılmış önemli adımlardan biri olmuştur.



BULMACA

Hazırlayan: Çağatay Güler



Soldan Sağa

1. ... ile ilgili anlamı veren sonek.
3. Pleksus sakralisi oluşturan sinirlerden.
5. İlaçların hedef dokularda beklenen etkiyi gösterebilmeleri için aşılması gereken eşik düzeyi (kısaltma).
7. Yakın görmenin mutlaka düzeltici gözlük camları ile değerlendirilmesinin zorunlu hale geldiği yaş.
9. Sık kullanılan, satışı yüksek patent süresi bitmiş ilaçları içeren müstahzarların üretimiyle ilgili olarak kullanılan İngilizce deyim.
10. Uzak anlamı veren önek.
12. "gerektiğinde" anlamına gelen reçete kısaltması.
13. Eşit miktarda kullanın anlamına bir reçete kısaltması..
14. Dışında, -den, den itibaren, den uzakta anlamı veren önek.
15. Zayıf derecede mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ilaçlardan.
18. Durum, koşul anlamı veren sonek.
20. Birlikte anlamı veren önek.
21. Tek taraflı burun akıntısına yol açan nedenlerden.
23. Yeniden, geri anlamı veren önek.
24. Kemik yıkımından sorumlu hücreler.
25. Lizis, erime, çözünme anlamı veren önek.
26. Farklı türden elde edilen serum.
28. Micrococcaceae familyasından patojen en önemli etken, gram pozitif, üzüm salkımı biçiminde küme oluşturan cins.
30. Elektron transport zincirinde bir mol NADH den bir çift elektronun oksijene taşınmasıyla oluşan ATP sayısı.
31. "tarif üzere" anlamına gelen Latince terim.
33. Latince "tritura" sözcüğünün anlamı.
34. Dura mater, arachnoides mater ve pia matere birlikte verilen isim.
36. Doku bütünlüğünün bozulması.
37. Okuma körlüğü..
38. Hepatik ensefalopatide letarji, asteriksiz, dezoryantasyon ve uyuklama ile belirgin dönem.
39. Virülansla ilgili bir yapı.
40. Tüm prostaglandinlerin prekürsörü olan madde.
42. Latince "oculus dexter" teriminin anlamı.
44. İle ilgili, -e ile ilişkili anlamı veren önek.
45. Glukokinaz ve heksokinazı etkinleştiren ve maksimal düzeyde tutan hormon.
46. Uyarılmış makrofajlarca sentezlenen bir inflamasyon mediatörü.
47. Yarım anlamına gelen reçete kısaltması.
48. Antijen bağlanır.
49. Eğri, çarpık, kancalı anlamı veren önek.
52. Merkez sinir sistemi ile ilgili apne nedenlerinden.
54. Lipoproteinlere bağlanan ilaçlardan.
56. Gözyaşı anlamı veren önek.
58. Beyaz, ak anlamı veren önek.
60. Anne tarafından kullanılması durumunda bebekte aşırı duyarlılık reaksiyonları, hematolojik ve renal toksisite yapabilme riski olan ilaç.
62. "bu dozdan verilsin" anlamına gelen reçete kısaltması.
63. "ve" anlamına gelen Latince sözcük.
64. Su ile bulaşan hastalıklardan.
65. Latince "aqua" sözcüğünün anlamı.

Yukarıdan Aşağıya

1. Dokuların, serum bilirubin düzeyinin 3 mg/dl yi geçmesi nedeniyle sararması.
2. Radyolojik saf mitral stenoz bulgularından
3. Emzirmenin engellenmesi gereken durumlardan biri..
4. Asidik iyonizasyon sabitesi
5. Koroner kan akımında ani yetmezliğe bağlı durum.
6. Hareket anlamı veren önek.
8. Fetüsün pozisyonunu en iyi belirleyen Leopold manevrası.
9. Pigment hücresinde melaninin depolandığı kesecikler.
11. Mide boşalma hızını etkilemeleri nedeniyle ilaç emilimini etkileyen etmenlerden.
12. Yenidoğan ve infantlarda sık görülen obstrüktif üretral lezyonlar.
15. Nervus femoris çıkış yerinden kesildiğinde uyluğa fleksiyon yaptıran kas.
16. Siroz komplikasyonlarından.
17. Göz küresinde zedelenme olmaksızın enoftalmi varsa düşünülecek durum.
19. Yenidoğanda en önemli menenjit etkeni.
22. Eklem, eklemleşme anlamı veren önek.
27. Yağ dokusunun su yüzdesi.
29. İltihap.
32. Göze gelen paralel ışık demetinin retina önünde odaklanması.
35. Gravida üç, parite iki, yirmi dört yaşında otuz haftalık gebede vajende küçük, ağrılı kabarcıklar varsa en olası tanı.
41. Preoperatif ya da postoperatif derin ven trombozunun risk faktörlerinden.
43. Hayvan, hayat, yaşam anlamı veren önek.
50. Metaboliti morfin olan ilaç.
51. Luteinizan hormon (kısaltma)
53. Durum, hastalık, koşul, uygulama, pratik, doktrin anlamları veren sonek.
55. Ağırlığa göre kolesterol yüzdesi en yüksek olan lipoprotein.
57. İris anlamı veren önek.
58. Kan ve kan ürünleriyle en sık bulaşan hastalıklardan.
59. Orbita kırığı olduğunda en iyi görüntüleme yöntemi.
61. Çift, ikiz, ikili anlamı veren önek.

Sefuroks®

Sefuroksim aksetil

KISA ÜRÜN BİLGİSİ: FORMÜLÜ:

Her tablete, Sefuroksim aksetil.....250 mg

sefuroksime eşdeğer miktarda.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Sefuroks (sefuroksim aksetil) tablet, oral yoldan etkili, sefalosporin sınıfı, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bileşiminde, beta-laktam halkasının (7) pozisyonunda metoksiminin grubu taşımasıyla diğer sefalosporinlerden ayrılır. Sefuroksim bakterisit bir antibiyotiktir. Bakterisit etkisini, bakterilerin hücre zarında monopeptid sentezini inhibe ederek gösterir. sefuroks, beta-laktamaz yapan suşları içinde olmak üzere, bir çok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri üzerinde etkilidir. Bunlar arasında, Gram-pozitif bakteriler grubundan penisilinaz yapan ve yapmayan Staphylococcus aureus ve Staphylococcus epidermidis suşları Staphylococcus, alfa-hemolitik ve beta-hemolitik streptokoklar, Streptococcus pneumoniae suşları, gram-negatif bakteriler grubundan enterobacteriaceae türleri (Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Echerichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Morganella morganii, Proteus inconstans, Providencia rettgeri, anaerob bakterilerden Bacteroides, Clostridium, Fusobacterium, Peptococcus, Peptostreptococcus, Propionibacterium türlerinin bazılarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir. ENDİKASYONLARI: Sefuroks, sefuroksime duyarlı bakterilerin neden olduğu şu enfeksiyonlarda endikedir. • Tonsilit ve Farenjit • Orta Kulak İltihabı • Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları • İdrar Yolu Enfeksiyonları • Deri Enfeksiyonları KONTRENDİKASYONLARI: Sefuroks, sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. UYARILAR/ÖNLEMLER: Sefuroks tedavisine başlamadan önce, hastanın sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığının olup olmadığını dikkatle araştırılmalıdır. Diğer sefalosporinler gibi Sefuroks'un da, penisiline alerjisi olan hastalarda dikkatle kullanılması önerilir. Sefuroks tedavisi sırasında bir aşırı duyarlılık reaksiyonu ile karşılaşıldığında, tedavi kesilmeli ve gereken önlemler (antihistaminikler, vazopresörler ya da kortikosteroidler) alınmalıdır. Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerde olduğu gibi, Sefuroks da barsak florası üzerindeki etkisiyle pseudomembranoz kolite neden olabilir. Bu yüzden, tedavi sırasında ishale yakalanan hastalarda gerekli kontroller yapılmalı ve önlemler alınmalıdır. Standart laboratuvar testlerinde, sefuroksimin herhangi bir karsinojenik ya da mutajenik etkisi saptanmamıştır. Hayvan deneylerinde, sefuroksimin üreme üzerinde herhangi bir olumsuz etkisine rastlanmamış olmasına rağmen, gerekli olmadıkça gebelerde kullanılmamasından kaçınılmalıdır. Sefuroksim, anne sütüne geçtiğinden, emziren annelerde, tedavi boyunca emzirilmesi ara verilmesi önerilir. YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER: Sefuroks, iyi tolere edilir. Görülen yan etkiler, genellikle hafif ve geçicidirler; tedavinin kesilmesini



sağlıklı bir yaşam için katedilen mesafe...

gerektirmezler. En sık görülen yan etkiler, bulantı, kusma, diare ve vajinitir. Deride döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, baş dönme hastaların %1'inden daha azında görülmüştür. Laboratuvar Değerleri: Sefuroks ile tedavi edilen hastaların %1.0-2.0'ünde SGOT, SGPT ve LDH değerlerinde geçici yükselmeler, eozinofil ve pozitif Coombs testi görüldüğü bildirilmiştir. Tablet kırılarak ya da ezilerek yutulduğunda, özellikle çocuklarda, ağızda uzun süreli acı bir his bırakıldığı bildirilmiştir. BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORunuza BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER: Probenesid, sefuroksim ile birlikte kullanıldığında sefuroksimin kan düzeylerinin yükselmesine neden olur. Sefuroksim aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında, bazı bakterilere karşı (Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Proteus mirabilis, Serratia marcescens) additif ya da sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir. Sefuroks, aminoglikozidler ve belirli sefalosporinlerle birlikte kullanıldığında, nefrotoksik yan etkilerin ortaya çıkma riski artabilir. Sefuroks, diüretiklerle birlikte kullanıldığında böbrek ile ilgili yan etkilerin görülme riski artabilir. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU: Ergen ve 12 yaşından büyük çocuklarda, önerilen günlük oral doz, her 12 saatte bir 1 tablettir (250 gr). Ağır enfeksiyonlarda, doz her 12 saatte bir 2 tablete (500 mg) çıkarılabilir. Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonları 2 x 125 mg/gün dozuyla tedavi edilirse de, genelde idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen doz 2 x 125 mg/gündür. 12 yaşından küçük çocuklarda Sefuroks, 12 saatte bir 125 mg olarak kullanılmalıdır. Sefuroks'un orta kulak iltihabını 2 yaşından küçük çocuklarda 12 saatte bir 125 mg; 2-12 yaş arasındaki çocuklardaysa 12 saatte bir 250 mg olarak uygulanması önerilir. Tedavi süresi, enfeksiyonun ağırlığına ve türüne bağlıdır. Genelde tedaviye ateş düştükten yaklaşık 48-72 saat devam ettirilmelidir. Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde, romatizmal ateş ve glomerulonefrit riskini en aza indirmek amacıyla, en az 10 gün sürdürülmesi uygundur. Kronik idrar yolu enfeksiyonlarında tedaviye birkaç hafta devam edilmesi gerekebilir. Kreatininkliransı 20 mL/dakikadan üzerinde olan hastalarda, her 12 saatte bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klirensinin 10 mL/dakikadan altında olduğu hastalarda, böbrek yetmezliği derecesine, enfeksiyonun ağırlığı ve mikroorganizmanın duyarlılığı göz önüne alınarak, dozun miktarı ya da uygulama sıklığı ayarlanmalıdır. DOZ AŞIMI: Sefalosporinlerin aşırı dozları ciddi iritasyonlara bağlı konvülsiyonlara yol açabilir. Sefuroksim süper enfeksiyonlara bağlı konvülsiyonlara yol açabilir. Sefuroksim süper enfeksiyonları tedavi için kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajlarda saklayınız. Oda ısısında saklanmalıdır. İTİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI: 250 mg sefuroksime eşdeğer miktarda Sefuroksim aksetil içeren 10 tablet ambalajlarda %18 KDV'li PSF: 15.353.500 TL. (Kasım 2002 itibarıyla) İLAÇ PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASOTİK DOZAJ ŞEKLİLERİ: Sefuroks 125 mg 50 ml süspansiyon %18 KDV'li PSF: 13.750.000 TL., Sefuroks 125 mg 100 ml süspansiyon %18 KDV'li PSF: 25.850.000 TL., 125 mg sefuroksime eşdeğer miktarda Sefuroksim aksetil içeren 10 tabletlik ambalajlarda %18 KDV'li PSF: 7.911.000 TL. (Kasım 2002 itibarıyla) • Ruhsat tarihi: 2.12.1991 • Ruhsat No: 158144 REÇETE İLE SATILIR.

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı İlaç Sanayi

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

www.ecin.com.tr

Bu broşürün telif hakları

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama'ya aittir.

Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen ya da

değiştirilerek kullanılamaz.

Eczacıbaşı

ROVA[®]MYCINE[®]

Spiramisin

Dünden bugüne, bugünden yarınlar!

16 C'lu makrolid antibiyotik

- ▶ ASYE ve ÜSYE'de etkili tedavi¹⁻⁴
- ▶ Hücre içi patojenlere karşı belirgin aktivite²
- ▶ İlaç etkileşimlerine güvenilir çözüm³
- ▶ Gebelerde kullanım olanağı

YAKLAR

Polopoulos, L. et al. "Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis" British Journal of Clinical Practice, 43:3, 1989

Winstein, E., Keller, N. "Spiramycin renaissance". Journal of Antimicrobial Chemotherapy 42, 1998, pp.572

Stotes, J. "Chemical Structure and Safety of Spiramycin". Drug Investigation 6:1, 1993

de, R.T. "Comparison of spiramycin and clarithromycin for community-acquired lower respiratory tract infections" Int J Clin Prac., September 53:6 1999

UÇLÜ: Her kaplanmış tablet, 3.000.000 IU ya eşdeğer 689,6 mg spiramisin ve boyar madde olarak titanyum dioksit içerir. **ENDİKASYONLARI:** Spiramisin makrolid ailesine ait bir antibiyotiktir. Duyarlı organizmaların neden olduğu aşağıdaki hastalıkların tedavisinde kullanılır: -KBB, bronkopulmoner, kütanoz, ağız boşluğu, genital (özellikle prostatit) ve kemik enfeksiyonları -Meningokok menenjitinin profilaksisinde, etkin kontrendike olduğu durumlarda (spiramisin meningokok menenjitisi tedavisinde kullanılmaz) -Akut romatizmal ateş nüksünün profilaksisinde, penisilin alerjisi olan hastalarda -Protozoal enfeksiyonlarda tedavide endikedir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Spiramisine aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ergot türevleriyle kombinasyon (özellikle migren için verildiyse). **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Böbreklerden atılması için böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Laktasyonda süte geçtiği için emzirme kesilmelidir. Spiramisin gebe kadınlarda kullanılabilir. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Tüm aktif maddeler madde de az ya da çok rahatsızlığa neden olabilir. Bazen tedavinin kesilmesi gerektirebilecek bulantı, kusma, diyare gibi sindirim sistemi bozuklukları ve alerjik den reaksiyonları görülebilir. **BEKLENMEYENİ Kİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Spiramisin makrolid grubunda bulunan bir antibiyotiktir. Makrolidlerin ergot türevleri ile eş zamanlı tedavide bazı iskemik durumları bildirilmiş olmakla birlikte, spiramisin ile ilgili herhangi bir bildiri yoktur. Spiramisin karbidopa emilimini inhibe eder ve kandaki levodopa düzeyini düşürür. Klinik gözlem sonuçlarına göre levodopa dozu ayarlanmalıdır. Muhtemel etkileşimleri engellemek amacıyla doktor ve eczacınıza almakta olduğunuz tedavileri bildirmeniz. **KULLANIMI, SEKLİ VE DOZU:** Erşkinlerde: Ortalama doz günde 6-9 tablet dir. Günlük doz 2 ila 3 defada alınmalıdır. Meningokok menenjitisi profilaksisinde: -Yetişkinler: 3 MIU / 12 saatte bir, 5 gün. -Çocuklar: 75.000 IU/ Kg / 12 saatte bir 5 gün. **DOZ AŞIMI:** Spiramisin yüksek doza bile iyi tolere edilir. Yüksek doz kullanılması nedeniyle ortaya çıkabilecek istenmeyen durumlarda belirtilere yönelik tedavi uygulanır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklanmalıdır. Çocukların ulaşamayacağı bir yerde ve ambalajında muhafaza ediniz. Doktora danışmadan kullanılmamalıdır. **TİCARİ SEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Rovamycine 3 MIU film kaplı tablet. Kaplanmış tablet spiramisin içerir. 10 tabletlik ambalajlarda. KDV'li PSF: 14.318.500 - TL (18.11.2002 itibarıyla) Ruhsat Tarihi: 11.04.1994 Ruhsat No.: 168/63

sat sahibi:
Pharma S.A lisansı ile
Eczacıbaşı İlaç Ticaret A.Ş.
m yeri.
Eczacıbaşı İlaç
nayı

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul
Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67
www.eip.com.tr

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


Eczacıbaşı

Cefizox® SEFTİZOKSİM SODYUM IM/IV-IM



Yaşamınız yeniden renklensin!..



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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**Eczacıbaşı İlaç
Sanayi**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

Büyükdere Cad. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

www.eip.com.tr


 Eczacıbaşı

Suprax®

Sefiksim

Günde Tek Doz



 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. Ali Kaya Sokak No: 7 Levent 34394 İstanbul

Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

 **Eczacıbaşı**

Sayın Prof.Dr. Tezer Kutluk
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Hacettepe

Tıp Dergisi

Helicobacter pylori tedavisi

Klinik ilaç araştırmalarının
ülkemizde durumu

Dünya Tabipler Birlięi
Helsinki Bildirgesi

Osteoporotik kırıkların
tedavisinde perkütan
vertebroplasti ve kifoplasti

Erişkinde kistik fibrozis

Ateroskleroz patogeneğinde
enfeksiyonlar

Döküntü, ateş, öksürükle
başvuran 10 aylık erkek hasta

Çalışma gruplarını tanıyalım

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi

