

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 Birliği  
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





**HACETTEPE TIP DERGİSİ**  
**2003; 34(2)**

**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** .....67  
İskender Sayek
- **Helicobacter pylori tedavisi** .....68  
Musa Aydınli, Bülent Sivri
- **Klinik ilaç araştırmalarının ülkemizde durumu** .....76  
Nüket Ömek Büken
- **Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi** .....83  
Nüket Ömek Büken
- **Osteoporotik kırıkların tedavisinde perkütan vertebroplastı ve kifoplastı** .....88  
Ahmet Alanay
- **Erişkinde kistik fibrozis**.....99  
Uğur Özçelik

**TEMEL TIPTAN KLİNİĞE**

- **Ateroskleroz patogenezinde enfeksiyonlar** .....109  
Ahmet Pınar

**KLİNİKOPATOLOJİK KONFERANS**

- **Döküntü, ateş, öksürükle başvuran 10 aylık erkek hasta** .....116  
Nuray Uslu, Beril Talim
- **Çalışma gruplarını tanıyalım** .....122
- **BULMACA** .....124

## 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 yayınlanmaktadır, 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 kullanımında olan bir yazılım programı ile diskette gönderilmelidir. Yazılar yazarlarının görüşlerini yansıtırlar, Editör ve yayıncılar yayınlanan bilgilerden sorumlu değildirler. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazarın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

### Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England Journal of Medicine 1991; 324: 424-28'de yayınlanan kurallar

kullanılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise üçüncü yazardan sonra 'et al.' sözcükleri kullanılmalıdır.

### Örnekler

#### Dergi

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

#### Kitap

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

#### Kitap Bölümü

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

### Tablo, şekil ve resimler

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

### İzin alınması

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

Merhaba,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin öğretim üyeleri tarafından hazırlanan ve sürekli tıp eğitimi devam ettirmek amacı ile farklı ve güncel konulara yer veren dergimizde, ilginizi çekebilecek bir çok yazı bulacağınızı umuyoruz.

Dergimizin bu sayısında ilk olarak, artık bir enfeksiyöz hastalık olarak kabul edilen peptik ülserin güncel tedavisinde önemli bir yer tutan "Helikobakter pylori tedavisi" yer almaktadır.

"Klinik ilaç araştırmalarının ülkemizdeki durumu" yazısı insan denekler üzerindeki klinik araştırmaların etik ve yasal yönden ele almaktadır. Bu yazıyı insan deneklerle ilgili tıbbi araştırmalara katılan hekimlere yol gösterici etik ilkeleri belirlemek amacıyla Dünya Tabipler Birliği tarafından geliştirilmiş olan "Helsinki Bildirgesi" takip etmektedir.

Osteoporotik kırıkların güncel tedavi yöntemleri arasında yer alan "perkütan vertebroplasti ve kifoplasti" yazısını, klasik olarak bir çocukluk çağı hastalığı olarak bilinen kistik fibrozisin erişkinlerdeki durumunu ele alan "Erişkinde kistik fibrozis" yazısı izlemektedir.

Temel tıptan kliniğe bölümünde enfeksiyon ajanları ile ateroskleroz patogenezi arasındaki ilişki ele alınmaktadır.

İlginç ve eğitici olguların tartışıldığı "klinikopatolojik konferans" ve Hacettepe Üniversitesi'nde multidisipliner çalışma gruplarının tanıtıldığı "Çalışma gruplarını tanıyalım" bölümleri bundan sonraki sayılarımızda da yer alacaktır.

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**

# Helicobacter Pylori tedavisi

Dr. Musa Aydın<sup>1</sup>, Dr. Bülent Sivri<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dahiliye Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bölümü Uzmanı<sup>1</sup>, Profesörü<sup>2</sup>

Tarihte ilk kez 1975 yılında Howard Steer tarafından elektron mikroskopik görüntüsü yayınlanan, o zamanki adıyla *Campylobacter pyloridis* 1982 yılında ilk kez kültürde üretildi. 1985 yılında Marshall tarafından üst gastrointestinal hastalıklarla ilişkisi ortaya konuldu. 1989 yılında *Helicobacter pylori* olarak yeniden adlandırıldı.

Peptik ülser artık bir infeksiyöz hastalık olarak ele alınmaktadır. *Helicobacter pylori* gastrik ülserli hastaların % 80' inden fazlasında, duodenal ülserli hastaların % 90' ından fazlasında saptanabilmektedir. Yapılan 10 ve 18 yıllık iki çalışmada *H.pylori* ile enfekte kişilerde duodenal ülser gelişim sıklığının arttığı gösterilmiştir. Ayrıca eradikasyon tedavisiyle peptik ülser rekürrensinde belirgin azalma saptandığı bilinmektedir; antiülser tedaviyle iyileşen hastalarda yıllık rekürrens oranı yılda % 60 – 100 arasında iken, eradikasyon sağlanan hastalarda bu oran % 15' in altına inmektedir (1). Ayrıca peptik ülser komplikasyonlarıyla *H. pylori* ilişkisi olduğu saptanmıştır, perfore peptik ülser nedeniyle opere edilen ve *H. pylori* pozitifliği saptanan hastalarda erken postoperatif dönemde eradikasyon tedavisi önerilmekte olup, rekürrensi azalttığı belirtilmektedir (2). Ayrıca *Helicobacter pylori* infeksiyonunun mide kanserleriyle ilişkisi ortaya konmuştur, enfekte kişiler enfekte olmayanlara göre 2 – 6 kat gastrik kanser ve MALT lenfoma riskine sahiptirler.

İnfeksiyon çok yaygın olarak görülmele birlikte, midesinde bakteriyi taşıyan herkeste hastalık gelişmemektedir; hayat boyu ülser gelişim oranı % 15 – 20 arasındadır. Bunun nedeni bilinmemektedir; muhtemelen burada sigara, bakterinin değiştirdiği bazal ve uyarılmış asit sekresyonunda artma, duodenum mukozasına azalmış bikarbonat salgısı gibi fizyolojik etkenler rol oynamaktadır. Ayrıca bazı *H. pylori* suşlarınınca üretilen cagA geninin ürünü ve

120 kd' luk vakuol yapan sitotoksin patogeneizde önemli rol oynamaktadır. Bugüne dek ülser gelişiminde bakteri ve konak açısından tahmin gücü olabilecek kesin faktörler belirlenememiştir.

## TEDAVİ

*Helicobacter pylori*' yi eradike etmek oldukça güçtür, başarılı tedavi için iki veya daha fazla antibiyotiğin kullanılması gereklidir. Yapılan araştırmalarda tedaviden bir ay veya daha uzun bir süre geçtikten sonra doku örneklerinde veya üre nefes testinde mikroorganizma varlığının gösterilmemesi durumu, eradikasyon sağlanması olarak belirtilmiştir. Bazı araştırmacılar mikroorganizmanın saptanamamış olmasının sadece süpresyonu gösteriyor olabileceğini, bunun kür sağlanmış anlamına gelmeyeceğini ileri sürmüşlerdir (3,4).

İnfeksiyonun ideal tedavisi olmasa da; etkin antimikrobiyal terapi ile infeksiyonun tedavisi mümkün olup, endikasyonları sürekli genişlemektedir. *Helicobacter pylori* tedavisinde tek başına, tedavide her zaman etkin olan herhangi bir ilaç yoktur. İnfeksiyonun tedavisinde amaç, mikroorganizmanın tamamen ortadan kaldırılmasıdır. Bu sağlandıktan sonra yeniden infeksiyon gelişim riski çok düşüktür. Klinikte infeksiyonun tedavisinde kullanılan ilaçların, en az % 80 oranında tedavi edici nitelikte olması, belirgin yan etkisinin olmaması ve bakteriyel direnç gelişimine etkisi en az düzeyde olması gerekmektedir.

Mikroorganizmanın yerleşim yeri nedeniyle, bakterinin in vitro ve in vivo duyarlılığının farklı olması bu alanda araştırma yapılmasını oldukça güçleştirmektedir. Kullanılan antibiyotiklere karşı primer direnç görülebilir. *Helicobacter pylori*

vankomisin, trimetoprim, nalidiksik asit ve sülfonamidler gibi birçok antibiyotiğe karşı doğal olarak dirençlidir. Eğer tek başına kullanılırsa metronidazol ve klaritromisine kolaylıkla direnç gelişir (5,6). Bizmut, tetrasiklin ve amoksisilin gibi lüminal olarak aktif ilaçlara karşı direnç nadir görülmektedir. Tedavi hedeflerinin sağlanabilmesi, *H. pylori* tedavisinde kullanılan ilaçların bazılarının mide asiditesinden etkilenmesi nedeniyle, tek başına antibiyotiklerle sağlanamamaktadır. Örneğin mide pH' sının 3.5 den 5.5' e yükseltilmesi durumunda amoksisilin ve eritromisinin in vitro etkinliği 10 kat artmaktadır (7). Bu nedenle tedavide antibiyotiklerle birlikte proton pompa inhibitörleri veya ranitidin bizmut sitrat uygulanmaktadır.

İkili tedavi olarak adlandırılan (bir proton pompa inhibitörü-PPİ ve bir antibiyotik) uygulama detaylı araştırılmış olup üçlü tedaviye (bir PPİ ve iki antibiyotik) oranla eradikasyon oranının belirgin düşük olduğu saptanmıştır (% 65 – 80). Bu nedenle günümüzde ikili tedavi önerilmemektedir. Her ne kadar PPİ veya ranitidin bizmut sitrat (RBC) ile klaritromisin kombinasyonu tedavisi Amerikan Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış da; tedavi süresinin daha uzun olması ve buna bağlı hasta uyumunun azalması, yüksek doz PPİ ve klaritromisinin, tedavi maliyetini arttırması gibi sorunlar nedeniyle ABD dışında yaygın kullanım alanı bulmamıştır (8,9). Üçlü tedavi olarak adlandırılan antisekretuar ajanla (PPİ veya RBC) iki antibiyotiğin birlikte 7 – 14 gün süreyle kullanımı yoğun olarak denenmiş olup, sonuçları ikili tedaviden daha başarılı olarak bulunmuştur. Halen birinci basamak tedavide üçlü tedavi yaygın olarak kullanılan tedavi rejimidir. Yapılan çalışmalarda başlangıç tedavisi olarak dörtlü tedavi uygulanmasının üçlü tedaviye kıyasla ek avantajı olmadığı saptanmıştır (10). Son dönemde yapılmış bir meta-analiz sonucu; üçlü (PPİ, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol) ve dörtlü (PPİ, bizmut, tetrasiklin ve metronidazol) tedavilerin etkinlik, hasta uyumu ve yan etki profili açısından benzer olduğunu göstermektedir (11).

## TEDAVİ ENDİKASYONLARI

*Helicobacter pylori* eradikasyonlarıyla ilgili ABD, Avrupa ve Asya' dan birçok uluslararası bildiri yayınlanmıştır. Bu bildirimler farklı yıllarda tekrar gözden geçirilerek, yaygın kabul gören bir yaklaşım belirlenmeye çalışılmıştır. Genel olarak önerilen endikasyonlar benzer olup, endikasyon alanları gittikçe genişlemektedir.

Duodenal ve gastrik ülseri olan hastalara *H. pylori* eradikasyonu, yayınlanan tüm bildirimlerde, hastalığın aktif olup olmamasına bakılmaksızın önerilmektedir (12-14) .

Gastrik malignansiler eradikasyon tedavisinin kuvvetle önerildiği ikinci gruptur. Bu grupta erken evre adenokanser rezeksiyonu, gastrik MALT lenfoma ve ailede gastrik kanser öyküsü olanlar yer almaktadır (12-14). Atrofik gastrit saptanan hastalara da eradikasyon tedavisi önerilmektedir (12,13)

Fonksiyonel dispeptik yakınmaları olan, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı olan hastalar ile gastroösefajial reflü nedeniyle uzun süreli asit supresyonu tedavisi alacak hastalara eradikasyon tedavisi önerilmesi konusunda, tartışmalar devam etmektedir (7 - 50). Dispeptik yakınması olan hastalarda *H. pylori* testi ve sonucuna göre tedavi uygulanmasının endoskopik yaklaşımlara göre maliyet analizi açısından uygun olduğu saptanmıştır (15).

Avrupa Maastricht 2-2000 Uzlaşma Bildirisi' nde önerilen eradikasyon tedavisi endikasyonları aşağıda sunulmuştur (13):

Maastricht 2 – 2000 Uzlaşma Bildirisi' nde *H. pylori* tedavisiyle ilgili tavsiyeler

Tedavinin kuvvetle tavsiye edildiği endikasyonlar

- Duodenal veya gastrik ülser (aktif veya değil, komplike peptik ülser dahil)
- MALT lenfoma
- Atrofik gastrit
- Yakın dönemde gastrik kanser rezeksiyonu
- Birinci derece akrabalarda gastrik kanser öyküsü
- Hastanın isteği doğrultusunda, detaylı olarak doktorla konuşularak

Tedavinin önerildiği endikasyonlar

- Fonksiyonel dispepsi
- Gastroösefajial reflü hastalığı (uzun dönem asit supresyonu gerektiren hastalar)
- NSAİİ kullanımı (*H. pylori* infeksiyonu ve NSAİİ veya aspirin kullanımı peptik ülser hastalığı için bağımsız risk faktörleridir)\*

\* NSAİİ kullanan hastalarda NSAİİ' dan önce *H. pylori* eradikasyonu ülser insidansını azaltır ancak NSAİİ kullanan yüksek riskli hastalarda tek başına rekürren ülser kanamasını önleyemez. *Helicobacter pylori* eradikasyonu, gastrik veya duodenal ülser nedeniyle antisekretuar tedavi uygulanan NSAİİ almaya devam eden hastalarda ülser iyileşmesini hızlandırmaz.

## TEDAVİDE KULLANILAN İLAÇLAR AMOKSİSİLİN

Bakteri duvarının sentezini bozarak etkili olan bu ilaç, *H. pylori*' ye karşı in vivo ve in vitro olarak etkilidir. Biyoyararlanımı % 60-70 oranındadır. Asit ortamda da stabil olmasına rağmen nötral pH' da en etkilidir (16). Ampisiline benzer yapıda olmasına rağmen farklı olarak kandan mide sıvısına doğru aktif olarak sekrete edilir, bu nedenle intravenöz amoksisilin de eradikasyonda etkilidir (17). Amoksisiline karşı bakteriyel direnç önemli boyutta olmamakla birlikte, direnç gelişimini bildiren yayınlar mevcuttur (18). Yan etkileri ishal, allerjik reaksiyonlar ve psödomebranöz enterokolitir.

## TETRASİKİLİN

Bakteri protein sentezini inhibe eden bu ajana karşı da *H. pylori* oldukça duyarlıdır, luminal veya topikal olarak etki gösterir. Düşük pH değerlerinde de etkilidir (19). Asit süprese edici ilaçlarla birlikte kullanıldığında eradikasyonda başarılı sonuçlar alınmıştır. Yiyeceklerle birlikte alındığında emilimi azalır, ancak topikal etkisi nedeniyle bunun çok fazla klinik önemi yoktur. Tetrasikline bakteriyel direnç gelişimi nadirdir, ilk kez 1995 ve 1996' da bildirilmiştir (20). Tetrasiklin fotosensitivite ve gastrointestinal yakınmalara neden olabilir. Hamile ve çocuklarda gelişen dişlerde kalıcı renk değişikliği yaptığı için kullanılmamalıdır.

## METRONİDAZOL

*Helicobacter pylori*' nin üçlü tedavisinde tedavinin en önemli ilacıdır. *Helicobacter pylori* metronidazole oldukça duyarlıdır. Oral alımı takiben biyoyararlanımı % 100' dür. Metronidazol mide salgısı ve tükrüğe aktif olarak salgılanır, bu nedenle emildikten sonra da aktiftir, yarı ömrü 8-12 saattir. İntravenöz uygulamadan sonra gastrik sıvıdaki konsantrasyonu plazmadakinin yaklaşık 4 katına ulaşır. Aktivitesi göreceli olarak pH' dan bağımsızdır (17). İyonize olmamış formu lipofilik özelliği sayesinde sistemik dolaşımdan gastrik epitelini geçerek gastrik sıvıya diffüze olur, bakteri hücre duvarından da penetre olarak *H. pylori* DNA' sını etkiler. Defektif nitroredüktaz aktivitesi olan mutant mikroorganizmalar ilaca karşı dirençli olup, bu oran ilacın dünyada farklı nedenlerle sıkça kullanıldığı bölgelerde daha yüksektir. Metronidazole direnç bismut veya diğer bir antimikrobiyal kullanılması durumunda daha az görülmesine rağmen, metronidazol direnci eradikasyon başarısında önemli oranda azalmaya yol açar (21, 22). Metronidazole

karşı direnç nitroimidazollerin diğer hastalıkların tedavisinde de sık kullanılması nedeniyle bayanlarda ve gelişmekte olan ülkelerde her iki cinsten olmak üzere, % 20 - 30 arasında değişmektedir. Metronidazol direnci ise intrasellüller nitroimidazollerin aktivasyonunu engelleyen nitroredüktaz genlerindeki (rdxA ve frxA) mutasyon sonucu oluşmaktadır. Bizmutla birlikte kullanıldığında sinerjistik etki yapar. Yan etki olarak nöropati, alkolle birlikte alındığında yüzde kızamık ve gastrointestinal yakınmalar görülebilir. Tinidazol benzer bir ilaç olup, özellikleri ve yan etkileri ortaktır.

## KLARİTROMİSİN

Klaritromisin protein sentezini inhibe eden geniş spektrumlu, makrolid grubu bir antibiyotik olup, etki spektrumu eritromisine benzerdir. Eritromisine göre asitten daha az etkilenir, emilimi daha iyidir, *H. pylori*' ye karşı daha etkilidir. Makrolid grubunda *Helicobacter pylori* etkinliği açısından yapılan araştırmalarda aynı gruptan azitromisin ve roksitromisinin etkinliği klaritromisinden daha düşük saptanmıştır (23). Asit ortamda yarı ömrü kısaldığından asit süpresyonu, eradikasyondaki etkinliğini artırır. Tek başına kullanıldığında metronidazolede olduğu gibi direnç gelişim oranı yüksektir (6). Makrolidlere karşı direnç *H. pylori* 23S ribozomal RNA genindeki nokta mutasyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla ağızda kötü tat hissi yan etkisi olup, bazen tedavinin bırakılmasına neden olabilir. Eradikasyon tedavisinde kullanılan en pahalı ilaçlardandır.

## BİZMUT

Bizmut bileşikleri bakteri duvarının bütünlüğünü bozan topikal antimikrobiyal ilaçlardır. Bizmut *Helicobacter pylori*' yi mide yüzeyine yakın kesimde lizise uğratar, muhtemelen bakterinin gastrik epitele adhezyonunu engeller veya üreaz, fosfolipaz veya proteolitik aktivitelerini inhibe eder. Prostaglandinlerin stimülasyonu ve antisekretuar etkileri nedeniyle sitoprotektif özellikleri vardır. Elektron mikroskopik çalışmalarda bizmutun mukus ve epitelyal yüzey proteinlerine bağlandığı, ayrıca *Helicobacter* için uygun yerleşim yerleri olan gastrik pililerin içine girdiği gösterilmiştir. Bizmutun etki mekanizmasının farklı olması ve diğer tedavileri tamamlayıcı özelliği nedeniyle antibiyotiklerle birlikte kombinasyon tedavilerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bizmutun antral mide mukusundaki antimikrobiyal düzeyleri ilacın alındığı her dozdan yaklaşık iki saat sonra ortaya çıkar. Esas olarak subsitrat ve subsalisilat



tuzları şeklindedir. Ranitidin bizmut sitrat ve koloidal bizmut sitrat suda çözünürlük özellikleri nedeniyle diğer bizmut tuzlarından ayrılırlar. Bu özellikleri nedeniyle emilimleri daha iyidir, intersellüler bölgeye ve gastrik mukus tabakasına penetrasyonları artmıştır. Bizmut subsalisilat formunun üçlü tedavilerde etkinliği gösterilmiştir (24). Bizmut tedavisi genel olarak iyi tolere edilir, dilde ve gaytada siyah renklenme olabilir, aspirin kullananlarda salisilizm akıldaki tutulmalıdır. Bizmut subsitrat kronik kullanıldığında nörotoksisiteye yol açabilir (25)

### H<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> + ATP' AZ İNHİBİTÖRLERİ

Bu grup ilaçlar pompa inhibisyonu ile mide asit salgısını saatlerce inhibe ederler. Proton pompası kullanımı ile gün içerisinde yaklaşık 16 saat boyunca gastrik pH 3.0 - 4.0 arasında olmaktadır. İn vitro ortamda *Helicobacter pylori* üzerine doğrudan etkileri varken in vivo ortamda sadece supresyon etkileri mevcuttur (26,27). Üreaz aktivitesi *H. pylori*'nin asidik ortamda yaşayabilmesi için önemlidir. Ortam pH' ı nötral pH' nın üzerine çıkartılacak olursa hücre membran potansiyeli bozulur. Bu pH aralığında dış üreaz aktivitesi toksik etkiyle sonuçlanır ve bakteri otolize uğrar. Antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında *H. pylori* eradikasyonunda sinerjistik etki gösterdikleri ortaya konmuştur; bu etki muhtemelen amoksisilin gibi birlikte kullanılan ilaçların, mide pH' ını yükselterek etkilerini optimize etmeleriyle ilişkilidir. Sinerjistik etki klaritromisin ve amoksisilin ile belirgin iken metronidazol ile gösterilmemiştir. H<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> + ATP' az inhibitörleri asidik ortamda süratle inaktive olduklarından ince barsakta açılan enterik kaplı formlarda uygulanır. Genel olarak yan etkileri oldukça azdır, ancak bu ilaçlar eradikasyonun maliyetini arttıran ilaçlardır. Bu grup ilaçlar arasında omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol ve rabeprazol yer almaktadır. Asit supresyonu açısından rabeprazol ilk doz kullanımında en potent proton pompa inhibitörü olarak saptanmıştır (28). Ancak *Helicobacter pylori* eradikasyonu açısından PPI tedavileri karşılaştırılmış ancak bu tedavilerin başarısının benzer olduğu, birlikte kullanılan antibiyotiklere bağlı farklılıkların ortaya çıktığı bildirilmiştir (29,30).

Uzun süreli PPI kullanımıyla ilgili yan etki bildirilmemiştir, uzun dönem kullanımda insanlarda karsinoid gelişimini destekleyecek kanıt mevcut değildir.

### BİRİNCİ SIRA TEDAVİLER

Birinci sıra tedavilerde yaygın olarak kullanılan tedavi rejimi PPI veya ranitidin bizmut sitrat içeren

üçlü tedavilerdir. Proton pompa inhibitörleri veya RBC kullanımında elde edilen sonuçlar birbirine benzer olup % 80 -96 arasında başarı oranları bildirilmiştir (31).

Tedavi süresiyle ilgili tartışmalar da devam etmektedir. Avrupa' da 7 günlük tedaviler tavsiye edilirken ABD' de 14 günlük tedavinin sonuçları, kısa süreli tedaviden daha iyi bulunmuş ve FDA tarafından onaylanmıştır. Son dönemlerde yapılan bir meta-analizde 14 günlük tedavinin 7 günlük tedaviye göre % 7 - 9 kadar daha fazla tedavi üstünlüğü sağladığı saptanmıştır (32). Bir haftadan daha kısa süreli tedavilerde başarı belirgin düşerken, iki haftadan daha uzun süreli tedaviyle daha iyi sonuçlara ulaşılmamıştır (33-35).

### 1 - Proton pompası içeren üçlü tedaviler

Birçok karşılaştırmalı çalışmada da üçlü tedavilerde omeprazol 20 mg ile; lansoprazol 30 mg günde iki kez, pantoprazol 40 mg günde iki kez, rabeprazol 20 mg günde bir kez, esomeprazol 20 mg günde iki kez kullanılmasının eşdeğer olduğu gösterilmiştir (36 - 39).

Yapılan bir meta-analizde, proton pompası inhibitörü, klaritromisin ve nitroimidazol kombinasyonunun; proton pompası inhibitörü, klaritromisin ve amoksisilin ile proton pompası inhibitörü, amoksisilin ve nitroimidazol tedavilerinin benzer, tedavi oranlarının % 78.9 ile 82.8 arasında olduğu saptanmıştır (40).

### 2 - Bizmut içeren tedaviler

Ranitidin bizmut sitrat ile klaritromisin içeren iki haftalık ikili tedavi FDA tarafından onaylanmıştır. Meta analizler bizmut sitrat ile klaritromisin ve amoksisilin veya klaritromisin ve nitroimidazol kombinasyonlarının, benzer proton pompası inhibitörü içeren tedaviler gibi etkili olduğunu göstermektedir (40). Ranitidin bizmut sitrat içeren rejimler proton pompası inhibitörlü rejimlere göre daha az antibiyotik direncinden etkilenmektedir.

Meta-analiz sonuçlarına göre bizmut ile metronidazol ve tetrasiklin tedavisinin, tedavi süresi 7 güne azaltılması durumunda bile sonuçları, proton pompası inhibitörü veya ranitidin bizmut sitrat içeren tedavilerle karşılaştırılabilir niteliktedir (40). Etkinlik metronidazol direnci ile olumsuz yönde etkilenmektedir.

Bir nitrofuran türevi olan furazolidon bizmut içeren üçlü tedavilerde kullanılmaktadır. Furazolidon 100 mg günde dört kez, amoksisilin ve bizmut içeren 2 haftalık üçlü tedavi hastaların % 86' sında başarılı olmaktadır. Ancak iki haftalık furazolidon tedavisi

özellikle metronidazol ile birlikte kullanıldığında önemli yan etkiler ortaya çıkmaktadır.

Üç rejim 1998 ABD Uzlaşma Konferansı'nda tavsiye edilmiştir: bir proton pompası inhibitörü, klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol iki haftalık tedavi; ranitidin bizmut sitrat, klaritromisin ve amoksisilin, metronidazol veya tetrasiklin iki haftalık tedavi; proton pompası inhibitörü, bizmut, metronidazol ve tetrasiklin 1 - 2 haftalık tedavi. Avrupa Maastricht 2-2000 konferansında önerilen rejimler ise bir proton pompası inhibitörü (veya ranitidin bizmut sitrat), klaritromisin ve amoksisilin veya metronidazol 7 günlük tedavileridir.

Üçlü tedavi alan hastaların % 50'inde yan etkiye rastlanmaktadır. Neyseki *Helicobacter pylori* tedavisiyle ilgili yan etkiler genellikle hafif derecede olup, hastaların % 10'undan daha azında tedavinin kesilmesini gerektirmektedir (41).

### TEDAVİ BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Eradikasyon tedavisinde bakteriyel ve konağa bağlı faktörler tedavi başarısını etkileyebilir. Bakteriye bağlı faktörlerin en önemlisi ilaçlara karşı direnç gelişimidir. Özellikle metronidazol ve klaritromisin direnci tedavi başarısını etkilemektedir. Klaritromisin ve metronidazole primer direnç, tedavi oranını sırasıyla % 50 ve 37 oranında azaltmaktadır (42). Metronidazol direnci % 22 - 39 arasında, klaritromisin direnci % 11 - 12 oranında saptanmıştır (43). Amoksisilin ve tetrasiklin direnci ise nadir görülmektedir. Metronidazol direncinin yüksek olduğu bölgelerde bu ilacın kullanılmaması önerilebilir.

Konağa ait faktörler arasında hasta uyumu önemli bir yer tutmaktadır. İlk tedavide başarısız olunmuş ise eradikasyonun sağlanması, hasta uyumunun azalması nedeniyle daha güç sağlanabilecektir. Hasta uyumu daha basit ve yan etkileri daha az rejimler önerilerek artırılabilir. Yapılan çalışmalarda tedavi süresi 10 günü geçince hasta uyumunun önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır (44). Hastaya olabilecek yan etkiler hakkında bilgi verilmesi de olumlu katkıda bulunacaktır. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve hangi endikasyonla eradikasyon tedavisinin verildiği gibi faktörlerin, eradikasyon oranı üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir, genel olarak belirgin etkileri mevcut değildir. Sigara içiminin bazı rejimlerde tedavi başarısına negatif etkisinin olduğu belirtilmiştir (45).

Diabetik hastalarda diabetik olmayanlara göre üçlü tedavi başarısının belirgin düşük olduğu (% 50 ile 85) saptanmıştır (46).

*Helicobacter* kültürü rutin olarak önerilmemektedir. Ancak tedaviye refrakter

hastalarda kültür ve antibiyotik duyarlılık testi bu grupta direnç oranı yüksek olduğundan yapılmalıdır. Biyopsi forsepsi ile alınan örnekler formalin ile kontamine edilmeden muhafaza edilmeli ve serum fizyolojik damlası ile nemli tutulmalıdır. Fazla miktarda solüsyon kullanılırsa *H pylori* dilüe olabilir. Kültür hızlı üreaz için alınan örnekten eğer bir saat içinde jelden alınır ve hemen laboratuvara ulaştırılırsa çalışılabilir.

### İKİNCİ SIRA TEDAVİLER

İlk tedavide hastaların yaklaşık % 5-12'inde eradikasyon sağlanamamaktadır. Bu durumda ikinci seçenek tedavilerle 10-14 günlük bir tedavi gerekecektir. Ancak henüz eradikasyon tedavisiyle başarılı olunmadığı zaman uygulanacak optimal tedavi belirlenebilmiş değildir.

İdeal olarak, ilk tedavinin başarısız olması sıklıkla bakteriyel direnç ile birlikte olduğundan duyarlılığa göre antibiyotiklerin seçilmesidir. Ancak bu bilgiler genellikle mevcut olmadığından, dörtlü tedavi; proton pompası inhibitörü veya H2 reseptör blokörü ile bizmut içeren üçlü tedavilerle yüksek dozda metronidazol optimal ikinci sıra tedavilerdir. Bu stratejinin araştırıldığı 30 çalışmanın meta analizinde eradikasyon oranı % 76 olarak saptanmıştır (47).

Duyarlılık test sonuçları olmadan verilebilecek diğer ikinci sıra tedavi ise proton pompa içeren üçlü tedavinin ilk tedavide kullanılan antimikrobiyal ilaçlara karşı direncin artmasından ve amoksisilin ve tetrasiklin kombinasyonu gibi daha az etkili kombinasyonlardan kaçınılarak, tekrar uygulanmasıdır. Eğer ilkinde klaritromisin içeren tedavi uygulanmış ise bu kez metronidazol içeren tedavi veya aksi uygulanmalıdır (47).

Son dönemde yapılan çalışmalarda rifabutinin, amoksisilin ve pantoprazol ile birlikte verildiği üçlü tedavide direnç söz konusu olsa bile % 86'lık başarı oranı sağlandığı bildirilmiştir (47).

Yapılmış olan dokuz çalışmanın analizinde ranitidin bizmut sitrat içeren tedavinin tekrarı ile, dörtlü tedavi sonuçlarına benzer şekilde % 80 eradikasyon oranı bildirilmiştir (47). Son dönemlerde yapılmış randomize bir çalışmada ranitidin bizmut sitrat, klaritromisin ve tinidazol ile proton pompası içeren üçlü tedaviye yanıt alınamayan hastalarda % 81 oranında eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (50).

*Helicobacter pylori* persistan infeksiyonu devam eden hastalarda 10 günlük rabeprazol, levofloksazin ve amoksisilin tedavisiyle yaklaşık % 83 oranında eradikasyon sağlandığı bildirilmiştir (50).

*Helicobacter pylori* eradikasyonunda FDA tarafından önerilen rejimler aşağıda belirtilmiştir:

H. *pylori* tedavisinde FDA tarafından onaylanmış seçenekler

- Omeprazol (40 mg/gün) + klaritromisin (500 mg günde üç kez) iki hafta; daha sonra omeprazol (20 mg/gün) 2 hafta
- Omeprazol (20 günde iki kez) + klaritromisin (500 mg günde iki kez) + amoksisilin (1 gr günde iki kez) 10 gün
- Lansoprazol (30 günde iki kez) + klaritromisin (500 mg günde iki kez) + amoksisilin (1 gr günde iki kez) 10 gün
- Lansoprazol (30 günde iki kez) + amoksisilin (1 gr günde iki kez) + klaritromisin (500 mg günde üç kez) 10 gün
- Lansoprazol (30 günde üç kez) + amoksisilin (1 gr günde üç kez) iki hafta\*
- Esomeprazol (40 mg/gün) + klaritromisin (500 mg günde iki kez) + amoksisilin (1 gr günde iki kez) 10 gün
- Ranitidin bizmut sitrat (400 mg günde iki kez) + klaritromisin (500 mg günde üç kez) iki hafta, daha sonra ranitidin bizmut sitrat (400 mg günde iki kez) iki hafta
- Ranitidin bizmut sitrat (400 mg günde iki kez) + klaritromisin (500 mg günde iki kez) iki hafta, daha sonra ranitidin bizmut sitrat (400 mg günde iki kez) iki hafta
- Bizmut subsalisilat (525 mg günde dört kez) + metronidazol (250 mg günde dört kez) + tetrasiklin (500 mg günde dört kez)\*\* iki hafta + H2 – reseptör antagonist tedavisi dört hafta
- \* Bu ikili tedavi ile ilgili kısıtlama mevcut olup, klaritromisine allerjik veya tolere edemeyen hastalar ile bilinen veya şüpheli klaritromisin dirençli infeksiyon varlığında endikedir.
- \*\* Bu endikasyon için FDA tarafından onaylanmasa da tetrasiklinin tavsiye edilmediği hastalarda tetrasiklin yerine amoksisilin kullanılabilir.

#### KAYNAKLAR

1 - Asaka M, Kato M, Sugiyama T, Satoh K, Kuwayama H, Fukuda Y, Fujioka T, Takemoto T, Kimura K, Shimoyama T, Shimizu K, Kobayashi S. Follow-up survey of a large-scale multicenter, double-blind study of triple therapy with

lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *J Gastroenterol.* 2003; 38(4):339-47.

- 2 - Gisbert JP, Pajares JM. *Helicobacter pylori* Infection and Perforated Peptic Ulcer Prevalence of the Infection and Role of Antimicrobial Treatment. *Helicobacter.* 2003 Jun; 8(3):159-67.
- 3 - Bell GD. Anti-*Helicobacter pylori* therapy: clearance, elimination, or eradication? *Lancet* 1991; 337:310-1.
- 4 - Graham DY, Klein PD, Evans DG, et al. Simple noninvasive method to test efficacy of drugs in the eradication of *Helicobacter pylori* infection: the example of combined bismuth subsalicylate and nitrofurantoin. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:1158-62..
- 5 - Cederbrant G, Kahlmeter G, Ljungh A. Proposed mechanism for metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:115-20
- 6 - Peterson WL, Graham DY, Marshall B, et al. Clarithromycin as monotherapy for eradication of *Helicobacter pylori*: a randomized, double-blind trial. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:1860-4
- 7 - Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002096.
- 8 - Logan RP, Gummett PA, Schaufelberger HD et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with clarithromycin and omeprazole. *Gut* 1994; 35:323-6.
- 9 - Axon AT, Ireland A, Lancaster-Smith MJ, et al. Ranitidine bismuth citrate and clarithromycin twice daily in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:87.
- 10 - Pai CG, Thomas CP, Biswas A, Rao S, Ramnarayan K. Quadruple therapy for initial eradication of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer: comparison with triple therapy. *Indian J Gastroenterol.* 2003 May-Jun; 22(3):85-7
- 11 - Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 May 1;17(9):1137-43.
- 12 - The European *Helicobacter pylori* Study Group. Current European concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection. The Maastricht Consensus Report. *Gut* 1997; 41: 8-13.

- 13 - Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht Consensus Report: the impact on general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:Suppl 2:S3-S7.
- 14 - Lam SK, Talley NJ. Report of the 1997 Asia Pacific Consensus Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1-12.
- 15 - Delaney BC, Innes MA, Deeks J, et al. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3:CD001961.
- 16 - Grayson ML, Eliopoulos GM, Ferraro MJ, Moellering RC Jr. Effect of varying pH on the susceptibility of *Campylobacter pylori* to antimicrobial agents. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:888-9
- 17 - Van Zanten SJO, Goldie J, Hollingsworth J, Silletti C, Richardson H, Hunt RH. Secretion of intravenously administered antibiotics in gastric juice: implications for management of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1992; 45:225-7
- 18 - Dore MP, Piana A, Carta M, et al. Amoxicillin resistance is one reason for failure of amoxicillin - omeprazole treatment *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12:635-9
- 19 - Tytgat GNJ. Treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:359-68.
- 20 - Midolo PD, Korman MG, Turnidge JD, et al. *Helicobacter pylori* resistance to tetracycline. *Lancet* 1996; 347 (9009):1194-5
- 21 - Rautelin H, Seppala K, Renkonen OV, Vainio U, Kosunen TU. Role of metronidazole resistance in therapy of *Helicobacter pylori* infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:163-6.
- 22 - Van Caekenberghe DL, Breysens J. In vitro synergistic activity between bismuth subcitrate and various antimicrobial agents against *Campylobacter pyloridis* (*C. pylori*). *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31:1429-30.
- 23 - Cammarota G, Tursi A, Papa A, et al. *Helicobacter pylori* eradication using one-week low-dose lansoprazole plus amoxicillin and either clarithromycin or azithromycin. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 6:997-1000.
- 24 - Graham DY, Lew GM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 115:266-9.
- 25 - Lambert JR, Midolo P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(suppl 1):27-33
- 26 - Hosking SW, Ling TK, Yung MY, et al. Randomised controlled trial of short term treatment to eradicate *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *BMJ* 1992; 305:502-4.
- 27 - Iwahi T, Satoh H, Nakao M, et al. Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:490-6.
- 28 - Pantoflickova D, Dorta G, Ravic M, Jornod P, Blum AL. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 Jun 15;17(12):1507-14.
- 29 - Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. Lansoprazole *Helicobacter* Study Group. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. *Lansoprazole Helicobacter Study Group. Gut* 1997; 41:735-9.
- 30 - Labenz J, Tillenburg B, Weismuller J, Lutke A, Stolte M. Efficacy and tolerability of a one-week triple therapy consisting of pantoprazole, clarithromycin and amoxicillin for cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:95-100.
- 31 - Sung JJ, Leung WK, Ling TK, et al. One-week use of ranitidine bismuth citrate, amoxicillin and clarithromycin for the treatment of *Helicobacter pylori*-related duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:725-30.
- 32 - Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gene E, Roque M. A metaanalysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:603-9.
- 33 - Kung NN, Sung JJ, Yuen NW, et al. Anti-*Helicobacter pylori* treatment in bleeding ulcers: randomized controlled trial comparing 2-day versus 7-day bismuth quadruple therapy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:438-41.

- 34 - Laine L, Frantz JE, Baker A, et al. A United States multicentre trial of dual and proton pump inhibitor-based triple therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:913-7.
- 35 - Miehke S, Mannes GA, Lehn N, et al. An increasing dose of omeprazole combined with amoxicillin cures *Helicobacter pylori* infection more effectively. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11:323-9. Conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13:1-12.
- 36 - Misiewicz JJ, Harris AW, Bardhan KD, et al. One week triple therapy for *Helicobacter pylori*: a multicentre comparative study. *Gut* 1997; 41:735-9.
- 37 - Catalano F, Branciforte G, Catanzaro R, et al. Comparative treatment of *Helicobacter pylori*-positive duodenal ulcer using pantoprazole at low and high doses versus omeprazole in triple therapy. *Helicobacter* 1999; 4:178-84.
- 38 - Miwa H, Ohkura R, Murai T, et al. Impact of rabeprazole, a new proton pump inhibitor, in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection — comparison with omeprazole and lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:741-6.
- 39 - Laine L, Fennerty MB, Osato M, et al. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000 ;95:3393-8.
- 40 - Laheij RJ, Rossum LG, Jansen JB, Straatman H, Verbeek AL. Evaluation of treatment regimens to cure *Helicobacter pylori* infection — a metaanalysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13:857-64.
- 41 - De Boer, WA, Tytgat, GN. The best therapy for *Helicobacter pylori* infection: Should efficacy or side-effect profile determine our choice?. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:401.
- 42 - Dore MP, Leandro G, Realdi G, Sepulveda AR, Graham DY. Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 2000; 45:68-76.
- 43 - Osato, MS, Reddy, R, Reddy, SG, et al. Pattern of primary resistance of *Helicobacter pylori* to metronidazole or clarithromycin in the United States. *Arch Intern Med* 2001; 161:1217.
- 44 - Bell GD, Powell KU, Burrige SM, et al. Rapid eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9:41-6
- 45 - Moayyedi P, Chalmers DM, Axon AT. Patients factors that predict failure of omeprazole, clarithromycin and tinidazole to eradicate *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1997; 32(1):24-7
- 46 - Sargyn M, Uygur-Bayramicli O, Sargyn H, Orbay E, Yavuzer D, Yayla A. Type 2 diabetes mellitus affects eradication rate of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*. 2003 May; 9(5):1126-8.
- 47 - Hojo M, Miwa H, Nagahara A, Sato N. Pooled analysis on the efficacy of the second-line treatment regimens for *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:690-700.
- 48 - Perri F, Festa V, Clemente R, et al. Randomized study of two "rescue" therapies for *Helicobacter pylori*-infected patients after failure of standard triple therapies. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:58-62.
- 49 - Perri F, Villani MR, Quitadamo M, Annese V, Niro GA, Andriulli A. Ranitidine bismuth citrate-based triple therapies after failure of the standard 2688-91. 'Maastricht triple therapy': a promising alternative to the quadruple therapy? *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:1017-22.
- 50 - Zullo A, Hassan C, De Francesco V, Lorenzetti R, Marignani M, Angeletti S, Ierardi E, Morini S. A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication.

# Klinik ilaç araştırmalarının ülkemizde durumu

**Dr. Nüket rnek Büken**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıp Etiği (Deontoloji) ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, ğretim Görevlisi

## **KLİNİK İLAÇ ARAŞTIRMALARININ ÜLKEMİZDE DURUMU**

Tıp etiği bağlamında klinik ilaç araştırmalarında denek ve hasta haklarını incelemek, araştırmacı-hekim/denek-hasta ilişkilerini tartışmak, bu ilişkide var olan dinamikleri değerlendirmek önemlidir. Bu araştırmaların uluslararası düzeyde kabul edilmesi için bilimsel, yöntem bilgisel (metodolojik) ve anlam bilgisel (semantik) uyum kadar; etik ilkelerin de standardizasyonuna gerek vardır. Bilimsel bilgi üretiminin gerçekleştiği değişik toplumlar için farklı kültürel ögelerin varlığından söz etmek her zaman olanaklıdır; ancak kültürel yapıları, toplumsal ve ekonomik gelişmişlik düzeyleri birbirinden ne kadar farklı olursa olsun, dünya coğrafyasının çok farklı bölgelerinde yaşayan bilim adamlarını bağlayıcı olabilecek "evrensel etik ilkeler" olmalıdır.

Tıbbi araştırmalarda "uluslararasılık" kavramı gelişmeye başlamış ve bu araştırmaları yönlendiren temel değerler konusunda düşünce birliğine gereksinim olduğu ortaya çıkmıştır. Ancak bunların dikkate alınmasıyla, değişik ülkelerde yapılan çalışmalar aynı düzeyde bilimsel ve etik standartlara sahip olabilir. ICH-GCP (International Conference on Harmonisation- Good Clinical Practice / Uluslar arası Harmonizasyon Konferansı- İyi Klinik Uygulamalar) rehber kuralları, bu konuda araştırmacılara ve klinik ilaç araştırmalarının ilgili diğer taraflarına iyi bir yol göstericidir.

Farmasötiklerin insanlarda kullanım amacıyla ruhsatlandırılması için gerekliliklerle ilgili Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (ICH) Avrupa, Japonya ve Amerika'nın idari otoritelerini ve bu 3 bölgedeki farmasötik endüstri uzmanlarını, bilimsel ve teknik açılardan ürün ruhsatlandırılması ile ilgili tartışma için bir araya getiren ilk ve tek projedir. Amacı teknik klavuzların yorumlanması, uygulanması ve ilaçların

ruhsatlandırılması sırasında, yeni ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi aşamasındaki ifte-test yapma ihtiyacının azaltılması amacıyla daha fazla harmonizasyon sağlamak için önerilerde bulunmaktadır (1).

Çok uluslu ilaç araştırmalarının yrtlmeye başlandığı ülkemizde hekim-hasta ilişkileri ve bunun klinik ilaç araştırmalarına yansımaları ve ülkemizde klinik ilaç araştırmaları ile ilgili yasal durum, değerlendirilmesi gereken konulardır. Ülkemizde yapılan uluslararası çok merkezli ilaç araştırmalarının ICH-GCP kurallarına uygun yürütülmesi için yapılması gerekli etik ve yasal düzenlemelerin tamamlanması süreci devam etmektedir.

## **Sosyo-Kültürel Yapısıyla Türk Toplumunda Hekim-Hasta İlişkileri ve Bunun İlaç Araştırmalarına Yansımaları**

Hekim-hasta ilişkisinin belirleyicileri; doktorların ve hastaların beklentilerinin yanı sıra, doktorun görev ve sorumlulukları, aydınlatılmış onam alma süreci ve söz konusu tıbbi uygulamanın etik ve yasal standartlara uygun olup olmadığıdır. Bu ilişkide; hekim-hasta etkileşiminin amaçları, hekimin zorunlulukları, hastanın değerlerinin rolü ve hastanın özerkliği kavramı oldukça önemlidir(2).

Hekim-hasta ilişkisinde ya da konumuz bağlamında araştırmacı-hekim/denek-hasta ilişkisinde tercih edilen ya da edilmesi gereken bir iletişim modeli var mıdır? Bu sorunun yanıtının kolay verilemeyeceği açıktır, nkn farklı klinik koşullar ve farklı toplumlar için farklı modellerin uygun olabileceği düşünülebilir. Gerçekten de, klinikte farklı zamanlarda farklı iletişim modelleri hekime ve hastaya uygun yol gösterici olabilir. Ancak söz konusu olan bir araştırma ise, araştırma ekibinin sorumlusu ve proje yürütücüsü olan hekim, hasta

deneğe tam bir bilgilendirme yapma ve araştırmanın her aşamasında iletişimi koparmama sorumluluğuna sahiptir.

Toplumsal yapısını babacıl ("paternalistik") tutum biçimlerinin belirlediği öteki ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de hekim-hasta ilişkisinde hekim genellikle ilişkideki yetke ögesidir. Böylece, ilgili alanın doğasına uysun uymasın, hekimle hasta arasında işbirliğinden çok birinin ötekini yönettiği bir ilişki söz konusudur. Toplum bu ilişki biçiminin farklı örnekleriyle yaşamın her alanında sıkça karşılaştığı ve ona dayalı bir kültürel yapı geliştirdiği için, böyle bir hekim-hasta ilişkisini yadırgaması ve var olan sistemi onu değiştirecek yönde zorlaması söz konusu olamamaktadır (3,4).

Ülkemizdeki tıp uygulamasında hasta çoğunlukla "bilgi alan ve tedaviye etkin katılan" konumunda değil; kendisi ile ilgili bilgi veren ve hangi hekimin kendi tedavisiyle ilgili olarak hangi düzeyde sorumlu olduğunu ve bu süreçteki haklarını bilmeyen kişi konumundadır. Oysa ki hekimin, hastasının değerlerini dikkate alarak tedavi yöntemini seçmesi ve olası riskler konusunda hastayı bilgilendirmesi kadar, hastanın da bu bilgileri talep etmesi, kendi değerleri açısından en uygun olanı seçmesi ve bu süreçteki haklarını bilerek, gerektiğinde talep etmesi "karşılıklı katılım" türünde bir ilişki için ön koşuldu. Hekim-hasta arasında "karşılıklı katılım" temelinde yeniden biçimlenen ilişkinin bir ürünü olarak klinik tıp etkinliğinde "hasta hakları" ve araştırma etiğinde de "denek hakları" kavramının ortaya çıktığını görüyoruz. Hastanın kendi sağlığı ile ilgili sorumluluğu üstlenmesi onun eğitimi, kültürel durumu, ekonomik durumu ile de yakından ilişkilidir. Bu nedenle hasta ve hasta ailesi eğitimi; onların sorunlarına ilişkin sorumluluk düzeylerini ve davranışlarını geliştirecek, özerklik kavramının hasta tarafından algılanmasına katkı sağlayacak biçimde yapılmalıdır. Sağlık eğitimi verme sorumluluğu hasta hakları bildiregelerinde hekime verilmiştir (2,3,4).

Ülkemizde çoğumuzun davranışlarını kontrol altında tutmak için ödül ve ceza kullanan otoriter ana-baba, öğretmen, idareci ve işverenlerimiz olmuştur. Bu nedenle, pek çok doktorun hastayla işbirliğine, karşılıklı katılıma dayanan bir ilişki kurup bunu sürdürme becerilerinin olmaması, hastaların da böyle bir beklentilerinin olmaması anlaşılabilir bir durumdur. Hastaların çoğu doktorları "ipleri ellerinde tutan kişiler" olarak algırlarlar; işbirliğine dayalı bir ilişki beklemedikleri gibi böyle bir ilişkide nasıl davranacaklarını da bilemezler. Hastalardan böyle bir ilişki isteği gelemeyeceği için, bunu doktorların başlatması çok önemlidir. Ama her şeyden önce doktorların böyle bir ilişkinin yararına

ve hastaların etkin katılımına yardımcı olmanın değerine inandırılmaları gerekmektedir. Oysa ki klinik ilaç araştırmalarında araştırmacı-hekim/denek-hasta ilişkisine bakıldığında; bu ilişkide deneğin çoğunlukla edilgen durumda olduğu görülebilir. Çünkü araştırmacı eğitim, bilgi ve deneyime sahip yetkili kişidir ve onun etkisini artıran bu "kazanılmış otorite", ilişkide onu "etkin" konumda kılar (3,4).

Denek-hasta; doktorun bilgi, deneyim ve uzmanlığa sahip kişi olarak "otorite" olduğunu kabul etmiştir. Soru sorma hakkının olmadığını, buna karşılık her tür soruya yanıt vermek ve doktorunun önerdiği her tür uygulamayı kabul etmek zorunda olduğunu düşünür. Kullanacağı veya üzerinde denenecek yeni ilaçla ilgili ayrıntılı bilgi istemek ya da araştırma metodolojisi ile ilgili bilgi almak çoğu hastanın aklına dahi gelmez. Araştırmacılar da hastaların genellikle sosyo-kültürel ve entellektüel düzeylerinin düşük olduğunu, bu nedenle onların aydınlatılmış onamlarının alınmasının yersiz ve zaman alıcı bir uygulama olduğunu, hekimin her zaman hasta adına en doğru kararı vereceğini, hastanın bağlı olduğu sosyal güvenlik ve sigorta sisteminin ona fazla seçenek tedavisi sunmadığını ileri sürebilirler. Denek-hastaların çoğu, araştırma ile ilgili haklarından haberdar değildir; oysa haklarını bilme, öğrenme ve araştırma sorumluluğunu, denek-hasta da üstlenmelidir. Bunun gerçekleşmesinde ilk şart "bilgilendirilmif olur formlarının" bilginin anlaşılır olmasını, kolay hatırlanmasını, ayrıntıdan uzak ve açık olmasını sağlayacak biçimde hazırlanmış olmasıdır. Araştırma için aydınlatılmış onam almak amacıyla hastaya verilen bilginin tedavi sırasında verilen bilgiden içerik olarak tek farkı, söz konusu etkinliğin bir araştırma olması ve hastanın buna katılıp katılmamakta özgür bulunmasıdır (5).

Araştırmacı-hekimin araştırma yöntemi ile ilgili bilgi verme yükümlülüğü, üzerinde önemle durulması gereken bir konudur. Pek çok araştırmacı bunun, deneğin kafasını karıştıran ve onu gereksiz yere kuşkuya düşüren bir uygulama olduğunu öne sürebilir. Oysa bu bilgi, deneğin özellikle de denek durumundaki hastanın karar vermesi açısından çok önemlidir (5,6).

Bir insanın hem hekim hem de araştırmacı olarak çalışması kendi başına bir çatışmadır. Bir üniversite kliniğinde araştırma yapan her hekim bilinçli ya da bilinçsizce bu çatışmayı yaşar. şöyle ki: Hekim hastasının iyiliğini sağlamakla, araştırmacı ise bilimin ilerlemesine katkıda bulunmakla sorumludur. Hekimsel davranışın normu ile araştırmacı davranışının normu birbirleriyle çelişir.

Bilimsel yöntem bilgisinin tüm öğeleri (rastgeleleme, plasebo kullanımı, çift kör yöntemi

vb.) kullanılarak yapılan klinik araştırmalarda "bilgilendirilmiş olur alma" daha da önem kazanmaktadır. Deneklerin araştırma projeleri ile ilgili olarak kendilerine verilen bilgileri anlamamaları ya da hatırlamamaları veya "tedavi yanılması" dediğimiz durumun meydana gelmesi onların onamlarını geçersiz kılmaktadır (4,6,7).

### **Araştırma Etiği İlkelerinin Yorumlanması ve Hayata Geçirilmesi**

Ülkemizde araştırma etiğinde söz konusu olacak etik ilkelerin önceliği ve değerlendirilmesi Batıdaki farklı mıdır? Batıda geliştirilen bilinçli katılım ve onun bir parçası olan kişinin özerkliğine saygı ilkesi gibi etkinlikler, çok merkezli uluslararası klinik araştırmalarda, klinik ilaç araştırmalarında evrensel değerler olarak anlaşılmalı mıdır? Yoksa kültürlerin kendi yorumlarına ve uygulamalarına mı bırakılmalıdır?

Bu sorulara temel etik ilkeler açısından baktığımızda, Batıda geliştirilen kişinin özerkliğine saygı ilkesi gibi kavramların evrensel değerler olarak anlaşılması gerektiğini söyleyebiliriz. Temel etik ilkelerin gözetilmesi gerekliliğini kültürlerin kendi yorumlarına ve uygulamalarına bırakamayız; yani konumuzla ilgili olarak ülkemizde etik ilkelerin değerlendirilmesi ve yapısı ABD, Kanada ve Batı Avrupa ülkelerinden farklı olmayacaktır. Ancak öncelik sıralaması ve ilkelerin ağırlıklandırılması farklılık gösterebilir. Örneğin bizde "zarar vermeme ve yararlılık" ilkeleri "özerkliğe saygı ve adalet ilkeleri"ne göre toplumsal yapımızdan, gelenek ve göreneklerimizden, sosyokültürel yapımızdan kaynaklanan nedenlerden dolayı daha öncelikli olacaktır. Toplumsal yapısını otoriter ve bağımlı ilişki biçimlerinin belirlediği öteki ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de yaş, kudem, güç son derece önemli kavramlardır. Hekim ile toplumun diğer bireyleri arasında var olan ilişki ise işbirliğine dayalı bir ilişki değil, gücü elinde bulunduranın (ki bu güç her an el değiştirebilir) otoritesine saygı duyulan bir ilişkidir (diğer toplumsal ilişki biçimlerimizde örneklerini gördüğümüz gibi).

Toplum ve kültürler arasında insan davranışını biçimlendiren farklı etkenler olduğu kadar, kültür farkı gözetmeksizin bütün insanlar ve toplumlar için geçerli olan evrensel etkenler de vardır ki etik bunlardan birisidir. Bu nedenle gerek Helsinki Bildirgesi gerekse ICH-GCP rehber kurallarının benimsenerek hayata geçirilmesi önemlidir.

### **Helsinki Bildirgesi**

İlk kez 1964'de yürürlüğe konulan, o zamandan beri beş kez düzeltilen, klinik araştırmalar etiğinin

temel taşı olarak kabul edilen Helsinki Bildirgesi'nin düzeltilmiş beşinci versiyonu Dünya Hekimler Birliğinin 52. Genel Kurulu'nda, Ekim 2000 tarihinde, Edinburg- İskoçya'da geliştirilmiştir.

Helsinki Bildirgesi'nin bu versiyonu klinik denemelerde plasebo kullanılmasını teşvik etmemesi ve araştırmacıların denemenin sonunda katılanlara "kanıtlanmış en iyi tedaviyi" sunmak zorunda olmaları nedeniyle çok çeşitli tepkiler almaya devam etmektedir. Helsinki Bildirgesi'nin 29.maddesinde açıkça şunlar belirtilmektedir: yeni tedaviler, plasebo ile değil, "günümüzde mevcut en iyi" tedavi ile karşılaştırılarak sınanmalıdır; plasebo sadece kanıtlanmış herhangi bir tedavi bulunmadığında kullanılabilir. Bazı araştırmacılar ve biyoetik uzmanlar, plasebo kullanımı ile ilgili önerilerin yersiz ve gereksiz olduğunu ve ileride yapılacak araştırmaların engelleyeceğini düşünmektedirler. ABD'de FDA (Food and Drug Administration) ve DHHS (Department of Health and Human Services), herhangi bir zorunluluk getirmeyen bu bildirgeyi desteklemek konusunda tarafsız kalmıştır. Alternatif bir model olarak, ilaçlarla ilgili düzenlemelerden sorumlu kurumların uluslararası bir konsorsiyumu olan ICH (International Conference on Harmonisation) standartları gösterilmektedir. ICH'a göre, plasebo kullanmanın sakıncalı olup olmaması, olağan tedavi uygulanmayan kişilere ne olduğuna bağlıdır. Başka bir deyişle, kişi zarar görmeyecekse plasebo verilebilir. Ancak bu tür genel ve geniş kapsamlı ifadelerin yorumları ve uygulamadaki anlamları bulanıktır.

Plasebo tartışması bir tarafa bırakıldığında ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde yürütölen çalışmalar göz önüne alındığında Bildirge'nin bu versiyonunun 30. Maddesi önem kazanmaktadır. Burada klinik bir denemeye katılan herkese, çalışma sonunda mevcut olan "en iyi tedavinin" sunulması gerekliliği sorunu ilk kez olarak ele alınmaktadır (8,9).

İlaç firmalarının bu yükü üstlenmek zorunda bırakılmasının, yeni çalışmalarını yavaşlatacağını öne sürenler olduğu gibi; gelişmekte olan ülkelerin hükümetlerinin tedavi masraflarını ödemeleri gerektiğini söyleyenler de bulunmaktadır. Ödemeyi kim yapacak? Sorusunun yanıtları hala açıklığa kavuşmamış olsa da, Bildirge'nin getirdiği yeni düzenlemelerle, gelişmekte olan ülkelerin artık araştırmacılarından ve ilaç sektöründen daha çok talepte bulunma olanağı elde ettikleri açıktır. Bildirgeye rağmen söz konusu ülkelerin bu olanakları gerçekten elde edip edemeyeceklerini zaman gösterecektir. Ancak ülkemizin de aralarında bulunduğu söz konusu gelişmekte olan ülkeler genellikle sağlık bakımına çok küçük bütçeler



ayırđıklarından , masrafların ülke hükümetlerince karşılanması bugün için olanaklı görünmemektedir.

Araştırmaya katılan deneklerin daima bir riski göze aldıklarınđ düşündüğümüzde "Yararın ne olduğu? Araştırma sonucunda elde edilecek yararlı bilgilerin sadece varlıklı ülke bireylerine sunulup, çalışmaya katılan deneklere sunulmamasının sonuçlarının neler olacağı? Başka ülkede çalışma yaparken ABD'de geçerli bakım standardına erişme olanağı olmadığında araştırmacının ne yapacağı?" soruları gündeme gelmektedir. Bu soruların cevapları çalışma başlatılmadan önce mutlaka verilmelidir (4,8,9).

Ancak kuşkusuz ekonomik koşullar önemlidir ve pek çok kimseye göre de Helsinki Bildirgesi'nin düzeltilme nedeni Afrika'daki HIV/AIDS çalışmalarıyla ilgilidir. Afrika ya da başka herhangi bir ülkede HIV/AIDS alışması yapmak isteyenlerin, çalışmaya katılanlara standart bakım ve tedaviyi uygulamaları pahalı olmasının yanı sıra neredeyse imkansız görünmektedir. Bir çok bölgede temel gereksinimleri karşılayacak kaynaklara ulaşmak bile oldukça güç olmaktadır. Peki varlıklı ülkelerde etiğe aykırı kabul edilen, ancak tıbbi bakımın bulunmadığı gelişmekte olan ülkelerde göz yumulan çalışmalar "ahlaki görececiliği" göstermez mi? Bu ve benzeri tartışmalar devam edeceğe benzemektedir. Hasta hakları savunucularının dile getirdiği görüş; söz konusu bu çalışmalarda kanıtlanmış en iyi evrensel tedaviyi sağlamının gerekliliği ve bunun ekonomik olmaktan çok, bilimsel ve etik bir standart olduğudur.

### Ülkemizde Klinik İlaç Araştırmaları ile İlgili Yasal Durum

Ülkemizde insanlar üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarının yasal düzenlemeleri oldukça yenidir. Bu konudaki en eski düzenleme ülkemizde halen yürürlükte olan 1960 tarihli Tıbbi **Deontoloji Nizamnamesi**'dir. Bu tüzüğün onuncu ve on birinci maddeleri araştırma yapan hekim ve diş hekimlerini ilgilendirmektedir. Tüzüğün 10. Maddesinde: "Araştırma yapmakta olan hekim veya diş hekimi, bulduğu teşhis yöntemini yeter derecede deneyerek yararlı olduğuna ya da zararlı sonuçlar doğurmayacağına kanaat getirmediğe uygulayamaz ya da neremez. Ancak yeterli derecede denenmemiş olan yeni bir keşfin uygulaması sırasında alınacak önlemler hakkında ilgililerin dikkatini çekmek veya henüz deneme aşamasında olduğunu eklemek koşulu ile bu yöntemi önerebilir" anlatımıyla gerçekte doktorların yeni uygulamaları deneyebileceklerini belirtmiştir. Öte yandan aynı tüzüğün 11. Maddesinde: "Deney amacıyla insan üzerinde hiç bir girişim yapılamayacağı gibi aynı amaçla kimyasal, fiziksel ve biyolojik olarak herhangi bir tedavi de

uygulanamaz" denmektedir. "Klasik yöntemlerin hastaya yararlı olmayacağı, klinik veya laboratuvar muayeneleri sonucunda saptanırsa, daha önce hayvan deneyleri ile yararlılığı anlaşılmış olan bir yöntem uygulanabilir. Ancak bunun uygulanabilmesi için hastaya yararlı olacağının ve başarı elde edilmemesi halinde ise rutin tedavi yöntemlerinden daha elverişsiz bir sonuç alınmayacağının muhtemel olması şarttır" biçiminde devam etmektedir. Bu madde yorumlanması biraz karışık ancak klinik araştırmalara kapı açan özelliktedir(10).

1960 tarihli bu tüzüğün klasik hekim-hasta ve hekim-hekim ilişkilerini sürdürmeye yönelik olduğu, bu nedenle daha çok muayenehane hekimliğini ele aldığı; tıp etkinliğinin ele alınmayan öteki alanlarında olduğu gibi, tıp araştırmalarıyla ilgili bölümünün de yol gstericilikten uzak kaldığını söylemek olanaklıdır (10).

Mevcut tüzükte yer almayan konuların önemini kavrayan Türk Tabipler Birliği (TTB), daha kapsamlı ve ağdaş bir tüzük oluşturma çalışmalarını başlatmış ve bu çalışmalar meyvesini vermiştir. "**Hekimlik Meslek Etiği Kuralları**", dünyadaki ve Türkiye'deki toplumsal ve bilimsel değişimler göz önünde bulundurulur ve çeşitli platformlarda tartışılarak oluşturulmuştur. Yedi bölümden oluşmaktadır (11):

1. Amaç, Kapsam ve Tanımlar,
2. Genel Kural ve İlkeler,
3. Hekimler Arası İlişkiler,
4. Hekim-Hasta İlişkileri,
5. Hekim ve İnsan Hakları,
6. Tıbbi Araştırmalar ve Yayın Etiği,
7. Çeşitli Hükümler.

Tıbbi araştırmalar ile ilgili altıncı bölüm; İnsan üzerinde araştırma (Md. 40), deneiğin bilgilendirilmesi ve aydınlatılmış onam (Md. 41), reşit ve mümeyyiz olmayanların durumu (Md. 42) ve deneiğin korunması (Md. 43) ile ilgilidir (11).

İnsanlar üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarının yasal düzenlemelerinin gelişmesinde öteki önemli belge, 7 Mayıs 1987 tarihinde yürürlüğe giren 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun temel esaslarla ilgili 34. Maddesinin (k) fıkrasıdır (**Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu, 1987**). Bu yasada "zel mevzuata göre izin veya ruhsat almamış ilaç ve terkiplerin üretimi, ithali, satışı ile ruhsat veya izin almış dahi olsa ilaç ve terkiplerinin, bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımı yasaktır" hükmü yer almaktadır (12).

Nihayet 29 Ocak 1993 tarihli 21480 sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren **İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik** ile ülkemizde de uluslararası standartlara uygun ilaç araştırmaları yapmanın yasal temelleri oluşmuş ve bu araştırmalarda yer alacak olan araştırmacıların ve gönüllülerin yasal hakları güvence altına alınmıştır (13).

27.05.1994 tarih ve 21942 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan **"Farmasötik Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik"**de klinik araştırmaları düzenleyen esaslarla ilgilidir. 29 Aralık 1995'de Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğünün genelgesi ile de, insanlara ilaç uygulanarak yapılan araştırmalar hakkında, ana hatları söz konusu yönetmeliklerle belirlenen esasları ayrıntılı olarak açıklayan, bu tür araştırmalarda uygulanması gereken kuralları ve izlenecek yolu belirleyen kılavuzlar; **"İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu"** ve **"İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu"** hazırlanmıştır. Bu genelgede Türkiye Cumhuriyeti Anayasasının 17. Maddesi ile 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'na göndermeler yapılmıştır. Anayasamızın 17. Maddesine göre herkes yaşama, maddi ve manevi varlığını koruma ve geliştirme hakkına sahiptir. Tıbbi zorunluluklar ve kanunda yazılı haller dışında, kişinin vücut bütünlüğüne dokunulamaz, rızası olmadan bilimsel ve tıbbi deneylere tabi tutulamaz. Sağlık Hizmetleri Temel Kanununun ilgili maddesi ise Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınmış olsa dahi ilaç ve terkiplerin bilimsel araştırma amacıyla ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımını yasaklamıştır.

"Good Clinical Practice"ın (GCP) tam karşılığı olarak çevrilen **"İyi Klinik Uygulamalar"** (İKU); aslında "İyi Tedavi Uygulamaları" değil, "İyi Klinik Araştırma Uygulamaları"dır. Bu araştırmalar da yalnızca klinikte yürütülen "ilaç araştırmaları"dır. Yeni bir cerrahi ya da radyolojik tanı veya tedavi yönteminin denenmesini içermemektedir(14,15).

Sağlık Bakanlığı'nın 1998 tarihli **Hasta Hakları Yönetmeliği**'nin altıncı bölümü de "Tıbbi araştırmalar" ile ilgilidir; tıbbi araştırmalarda rıza (Md. 32), gönüllünün korunması ve bilgilendirilmesi (Md. 33), rıza alınmasının yöntemi ve şekli (Md. 34), küçüklerin ve mümeyyiz olmayanların durumu (Md. 35), ilaç ve terkiplerin araştırma amacıyla kullanımı (Md. 36) konularını içermektedir(16).

#### Uygulamada Mevcut Durum

Klinik ilaç araştırmaları; destekleyici ilaç firmalarını, kurumlardaki araştırmacıları, yardımcı araştırmacıları, yardımcı sağlık personelinin, hasta ve

sağlam gönüllüleri ve bu kişilerin yakınlarını, yerel ve merkezi etik kurulu, sözleşmeli araştırma kuruluşunu, dolayısıyla kamuoyunu ilgilendiren ve büyük bir titizlik içinde planlama gerektiren bilimsel ve etik kurallardan ödün verilemeyecek çalışmalardır. Bu araştırmalar tek merkezli veya çok merkezli olabilir. Çok merkezli çalışmalar, ulusal veya uluslararası çalışmalardır. Ulusal çalışmalar ülkemizde ruhsatlı ilaçlarla yapılan faz II, III çalışmalarıdır. Uluslararası çalışmalar ise genellikle ülkemizde ruhsatı olmayan ilaçlarla faz II, III, az oranda da ülkemizde ruhsatlı ancak başka bir endikasyon için faz II veya faz III çalışmalarıdır. Bu çalışmalar, önce yerel etik kurullardan, daha sonra merkezi etik kuruldan (Sağlık Bakanlığı bünyesindeki) geçmek zorundadır.

Ülkemizde konu ile ilgili etik ve yasal düzenlemeler hızla günün koşullarına uygun hale getirilirken; acaba ilaç araştırma-geliştirme etkinlikleri sevindirici düzeyde midir? Bu, tartışılabilir. Yerli firmaların pek çoğu, başka firmaların geliştirdiği patentli bir ilacı, patent hakkı tanımayan ülkelerdeki kopyacı firmalar tarafından üretilmiş ve ana maliyet ögesi sentez masrafı olan ilaç substansı biçiminde ithal etmektedirler. Yapılan çalışmalarda buna bağlı olarak çoğunlukla faz 3 ve faz 4 çalışmalarıdır. Bu çalışmalarda uzman klinisyen ve klinik farmakologların gözetiminde, yeterli alt yapısı olan üniversite kliniklerinde sürdürülmektedir.

Ülkemizde 1993 yılında yayınlanan "İlaç Araştırmaları Yönetmeliği"nde 1, 2, 3. Faz ilaç araştırmalarının nasıl yapılacağı ile ilgili maddeler yer almaktadır. Bu yönetmelik ilk çıktığı yıllarda, ülkemizde yetişmiş yeterli klinik farmakolog yokken, bu faz denemelerinde en önemli analitik çalışmaların yapılmasını ve değerlendirilmesini sağlayacak alt yapı mevcut değilken, bunların yönetmeliklerde yer almasının anlamı üzerine yoğun tartışmalar yapılmıştır. Bu yönetmeliğe göre kurulan araştırma kuruluşlarındaki yerel ve Sağlık Bakanlığı'ndaki merkezi etik kurulların hem yapılanma hem de çalışma ve değerlendirme ölçütleri günün koşullarına uygun değişim göstermeye devam etmektedir.

Şubat 1998'de ülkemizde ilk kez bir Bio-Analitik Araştırma Merkezi (İlaç Araştırma Geliştirme Merkezi) projesinin yaşama geçirilmesinin ilk adımı olarak, Türkiye Teknoloji Geliştirme Vakfı ve Türk Eczacıları Vakfı arasında ortaklık ve kredi anlaşması imzalanmıştır. Ocak 2000'de de açılışı yapılmıştır. Amaç 21942 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan "Farmasötik Ürünlerin Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi" konusunda yönetmelikte öngörülen çalışmaların ülkemizde yapılabilmesini sağlamaktır. Bu yönetmeliğe göre;

biyoyararlanım çalışmalarının sonuçları jenerik ilaçların üretiminde ruhsat başvurusu sırasında üretici kuruluşlar tarafından mutlaka temin edilmelidir. Türkiye’de böyle istekleri karşılayabilecek bir merkez olmadığından, üretici firmalar bu analizleri yurtdışında çok yüksek maliyetlerle yaptırmaktadırlar. Ülkemizde de dış pazarlarda gerekli olan ilacın etkinliğini ve güvenilirliğini kanıtlayan belgeleri verecek tarafsız, uluslararası kabul görmüş kuruluşlara ihtiyaç vardır.

Türkiye’de son yıllarda akademik olarak yükselmek amacıyla motive olan çok sayıda araştırmacı, ilaç araştırması yapmakta ve bu araştırmalar kendi işleyiş mekanizmalarını kendileri belirlemiş tıbbi dergilerde yayınlanmaktadır. Endüstri-üniversite eşgüdümsel çalışma savları gerekçe gösterilerek insanda 1, 2, 3. faz ilaç araştırmaları yapılmaktadır. Böylesi araştırmalar ancak temel farmakoloji eğitimini tamamlayarak bir üst dal olan klinik farmakolojide uzmanlık almış nitelikli elemanlar ve klinik uzmanlar yanında, bir o kadar önemli alt yapı olanaklarının da mevcut olduğu kliniklerde yapılabilir ki bu gereklilik İlaç Araştırmaları Yönetmeliği’nde de belirtilmiştir.

Ülkemizde yapılan bu araştırmalarla ilgili gözlemlerden biri de, araştırmalar sırasında hastanın tanı, tedavi ve rehabilitasyonunda gerekli olmayan işlemlerin yapılması; gereksiz yöntemlere başvurulmasıdır. Bu uygulamaların etik boyutu olduğu gibi, maddi boyutu da vardır. Hasta, kendisi için neyin gerekli olduğu konusunda araştırmacı-hekim tarafından yönlendirildiğinden, kendi sağılığı için gerekli olduğunu sandığı işlemlere rıza gösterebilmekte, hatta bunun maddi bedelini de ödemektedir. Söz konusu olan bu “gereksiz” ve “fazladan” işlemlerin bir kısmı “invazif” uygulamalar da olabilmektedir.

Konu ile ilgili olarak 1996 tarihinde TTB Etik Kurulu; “**Klinik Araştırmalarda Hasta Hakları Üzerine Görüş**” bildirmiştir. Burada yer alan temel noktalar şunlardır: “Sosyal bir tıp anlayışı içerisinde hekim için hastanın sağılığının ve bakımının öncelik taşıması zorunluluktur. Başka hiçbir şeyin bunun önüne geçmesine izin verilmemelidir. Bu durum, genel tıp uygulamasında olduğu gibi, araştırmalarda da belirgin olmalıdır. Bir başka nokta da araştırmadan bağımsız hastalara , deneklerle aynı özenin ve dikkatin gösterilmesidir. Araştırma ekibinin araştırma maliyetlerini tedavi hizmetlerinininkinden ayrı tutması ve gereksiz/fazladan tetkiklere başvurmaması önerilmektedir. Örneklem için “optimum” sayının belirlenmiş olması da araştırma maliyetini sınırlayıcı bir etkendir.” Ayrıca; araştırmanın ekonomik maliyetinin, üzerinde araştırma yapılacak hastanın kendisine, yakınlarına ya da tedavi masraflarını

karşılayan sosyal güvenlik kurumuna ödetilmesinin kabul edilemez olduğu bildirilmiştir.

Klinik ilaç araştırması projelerinde ilaç şirketlerinin araştırmayı desteklemesi durumunda önemle değerlendirilmesi gereken bir nokta da; söz konusu projenin, ilaçların hasta tedavisinde kullanımıyla ilgili önemli klinik sorulara yanıt verecek olup olmamasıdır. Hekimleri belli bir ilacın kullanılmasına alıştırmak ya da bu ilacın hastanede kullanılan ilaçlar listesine eklenmesini teşvik etmek gibi “satış taktikleri” konusunda hekimlerin duyarlı ve uyanık olmaları önemlidir.

### Sonuç

Yukarıda kısaca özetlenen bu etik ve yasal düzenlemelere bağılı olarak ülkemizdeki araştırmacılar ve gönüllüler uluslararası standartlara uygun yasal düzenlemelere ve yönetmeliklere kavuşmuş durumdadırlar. Zaman içerisinde, ülkenin koşullarına uygun gerekli değişikliklerin de yapılması ile Türkiye’de güvenilir ve etik kurallara uygun biçimde insanlar üzerinde klinik araştırma yapabilmek olanaklı duruma gelecektir. Nitekim ICH-GCP ( The International Conference on Harmonisation Good Clinical Practice) nin rehberliğinde hazırlanmakta olan yeni yasal düzenleme ile ilgili çalışmalar Sağılık Bakanlığında devam etmektedir. Bu düzenlemelerin gerçekleştirilmesi sırasında klinik ilaç araştırmalarının ilgili tüm taraflarının ( araştırmacı, etik kurul üyeleri, gönüllü hasta denek, destekleyici başta olmak üzere) görüşlerine başvurulmalı; bilgi ve deneyim aktarımlarının gerçekleşebileceği tartışma platformları oluşturulmalıdır. İlgili etik ve yasal düzenlemelerin uygulamada yer alabilmesi için bu zorunludur. İlgili ve sorumlu olmak açısından araştırmacılar konuya gereken duyarlılığı göstermelidirler.

### KAYNAKLAR

1. ICH Nedir ve Klinik Çalışmaların ICH Uyumlu Olması Nasıl Sağlanır? İyi Klinik Uygulamalar Dergisi. 2002; sayı 2.
2. Emanuel E.J., Emanuel L.L. Hekim-Hasta İlişkisinin Dört Modeli. JAMA, 1993; 6 (2): 115-122.
3. Gordon T, Edwards S: Doktor- Hasta İşbirliği, İngilizce’den çeviren: Emel Aksay, Sistem yayıncılık, 1997, İstanbul.
4. Büken NÖ. Denek ve Hasta Hakları Açısından Klinik İlaç Araştırmaları. A.Ü. Sağılık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi; Ankara,2000.
5. Oğuz, NY. Psikiyatride Onam ve Aydınlatılmış Onam : Etik, Hukuk ve Bilim Açısından. A.Ü.

- Sağlık Bilimleri Enstitüsü Doktora Tezi, Ankara, 1994.
6. Oğuz NY, Psikiyatri özelinde Klinik Araştırmalarda İnsan Denekler ve Etik Sorunlar, 3P( Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji ) Dergisi, 1997; 5(1):53-59, Ankara.
  7. Appelbaum PS, Roth LH., Lidz C, The Therapeutic Misconception : Informed Consent in Psychiatric Research. International Journal of Law and Psychiatry, 1982; 5: 319-329.
  8. Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi ( İnsan Deneklerle İlgili Tıbbi Araştırmalarda Ahlaki İlkeler). JAMA 2001;14(8): 398-400.
  9. Vastag Brian. Helsinki anlaşmazlığı? Tartışmalı bir bildirge. JAMA 2001;14(8): 395-397.
  10. Sağlık Bakanlığı Tıbbi Deontoloji Tüzüğü, 1960.
  11. Türk Tabipler Birliği Hekimlik Meslek Etiği Kuralları, 1998.
  12. Sağlık Bakanlığı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu ,1987.
  13. Sağlık Bakanlığı İlaç Araştırmaları Yönetmeliği, 1993.
  14. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, 1995.
  15. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu, 1995.
  16. Sağlık Bakanlığı Hasta Hakları Yönetmeliği, 1998.

# Dünya Tabipler Birliği Helsinki Bildirgesi

**Dr. Nüket Örnek Büken**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Tıp Etiği (Deontoloji) ve Tıp Tarihi Anabilim Dalı, Öğretim Görevlisi

## **İnsan Deneklerle ilgili Tıbbi Araştırmalarda Etik İlkeler**

(Dünya Tabipler Birliğinin 18. Genel Kurulu'nda (Haziran 1964, Helsinki, Finlandiya) benimsenmiş ve 29. Genel Kurul (Ekim 1975, Tokyo, Japonya), 35. Genel Kurul (Ekim 1983, Venedik, İtalya), 41. Genel Kurul ( Eylül 1989, Hong Kong), 48. Genel Kurul (Ekim 1996, Somerset West, Güney Afrika Cumhuriyeti) ve **52. Genel Kurulda ( Ekim 2000, Edinburg, İskoçya) geliştirilmiştir.**

### **A. Giriş**

1. Helsinki Bildirgesi, insan deneklerle ilgili tıbbi araştırmalara katılan hekimlere yol gösterici etik ilkeleri belirlemek amacıyla Dünya Tabipler Birliği tarafından geliştirilmiştir. İnsan deneklerle ilgili tıbbi araştırmalara, insandan alınan tanımlanabilir materyal ya da tanımlanabilir veriler üzerindeki araştırmalar da dahildir.
2. Hekimin görevi, insan sağlığını iyileştirmek ve korumaktır. Hekimin bilgisi ve vicdanı bu hizmetin yerine getirilmesine adanmıştır.
3. Dünya Tabipler Birliği'nin Cenevre Bildirgesi, hekimi "Benim için hastamın sağlığı en önde gelir" sözleriyle bağlamaktadır. Uluslararası Tıp Ahlakı Yasası da şunu vurgulamaktadır: "Hastanın fiziksel ve zihinsel durumunu zayıflatıcı etkisi olabilecek tıbbi hizmetleri verirken hekim sadece hastanın çıkarlarını gözetmelidir."
4. Tıbbi ilerlemenin dayanağı olan araştırmalar nihai olarak, insan denekler içeren deneyleri de bir ölçüde kapsamak zorundadır.
5. İnsan deneklerle ilgili tıbbi araştırmalarda, deneğin sağlığı ve çıkarları, bilimin ve toplumun çıkarlarından önce gelmelidir.
6. İnsan deneklerle ilgili tıbbi araştırmaların birincil

amacı, tanı koydurucu, tedavi edici ve koruyucu işlemlerin geliştirilmesi ve hastalığın etiolojisinin ve patogenezinin daha iyi anlaşılması olmalıdır. Kanıtlanmış en iyi koruyucu, tanı koydurucu ve tedavi edici yöntemlerin bile etkinlik, verimlilik, erişilebilirlik ve kaliteyle ilgili araştırmalar aracılığıyla sürekli olarak sorgulanması gerekir.

7. Güncel tıp uygulamasında ve tıbbi araştırmalarda tanı, tedavi ve koruma yöntemlerinin çoğu risk ve rahatsızlıklar içermektedir.
8. Tıbbi araştırmalar, tüm bireylere saygı gösterilmesini, sağlıklarının ve haklarının korunmasını destekleyen etik standartlara uymak zorundadır. Bazı araştırma toplulukları, istismara daha yatkındır ve özel korunma gerektirir. Ekonomik ve tıbbi dezavantajları olan kişilerin özel gereksinimleri fark edilmelidir. Kendileri için araştırmaya rıza gösteremeyecek veya araştırmayı reddedemeyecek kişiler, bilgilendirilmiş oluru baskı altında verebilecek olanlar, araştırmadan kişisel çıkarı olmayanlar ve araştırmanın tedaviyle iç içe olduğu kişiler özel dikkat gerektirir.
9. Araştırmacıların insan denekler üzerinde yapılan araştırmalarda, hem kendi ülkelerindeki hem de uluslararası ahlaki, yasal ve düzenleyici zorunlulukları bilmeleri gerekir. Ulusal hiçbir ahlaki, yasal ya da düzenleyici zorunluluk, bu Bildirge'deki insan deneklerin korunmasına yönelik önlemleri geçersiz kılamaz.

### **B. Tüm Tıbbi Araştırmaların Temel İlkeleri**

10. İnsan deneklerin yaşamını, sağlığını, özel yaşamını ve onurunu korumak, tıbbi araştırmalara katılan hekimlerin görevidir.
11. İnsan deneklerin yer aldığı tıbbi araştırmalar,

yaygın olarak kabul edilen bilimsel ilkelere uymalı, kapsamlı bir bilimsel literatür bilgisine, laboratuvar ve uygun olduğunda hayvan deneylerine dayanmalıdır.

12. Çevreyi etkileyecek araştırmaların yürütülmesinde uygun önlemler alınmalı ve araştırma amacıyla kullanılan hayvanlar için uygun koşulların sağlanmasına saygı gösterilmelidir.
13. İnsan deneklerin yer aldığı her deneysel işlemin tasarımı ve yürütülmesi, deney protokolünde açıkça formüle edilmelidir. Bu protokol, değerlendirme, yorum, yol gösterme uygun olduğunda; araştırmacılar, sponsor veya herhangi bir başka etkenden bağımsız olarak görev yapan özel olarak atanmış bir etik değerlendirme komitesine onaylanma amacıyla sunulmalıdır. Bu bağımsız komite, araştırmanın yapıldığı ülkenin kanun ve düzenlemelerine uygun kararlar vermelidir. Komitenin, süregelen denemeleri izleme hakkı vardır. Araştırmacı, izlemeyle ilgili bilgileri, özellikle ortaya çıkabilecek herhangi bir ciddi istenmeyen etkiyi komiteye bildirmek zorundadır. Araştırmacılar ayrıca; fonlar, sponsorlar, kurumsal ilişkiler ve diğer olası çıkar çatışmaları ile deneklerin çıkarları hakkında da bilgi vermelidir.
14. Araştırma protokolünde, ilişkili ahlaki sorunlar hakkında mutlaka bir açıklama bulunmalı ve bu Bildirge'nin ilkelerine uyulduğu gösterilmelidir.
15. İnsan deneklerin yer aldığı tıbbi araştırmalar, sadece bilimsel açıdan yetkili kişiler tarafından, klinik alanda yetkisi olan bir tıbbi görevlinin gözetimi altında yürütülmelidir. İnsan deneklerin sorumluluğu her zaman tıbbi yönden eğitim görmüş bir kişinin üzerinde olmalı ve çalışmaya katılan deneye ( rızası olsa bile) sorumluluk yüklenmemelidir.
16. İnsan deneklerin bulunduğu her tıbbi araştırma projesinin oluşturulmasından önce, denekler ya da başka kişiler açısından öngörülebilir riskler ve rahatsızlıklar olası yararlarla karşılaştırılarak değerlendirme yapılmalıdır. Bu, sağlıklı gönüllülerin tıbbi araştırmalara katılmasını engellemez. Bütün çalışmaların tasarımları topluma açık olmalıdır.
17. Hekimler, söz konusu risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve uygun biçimde ele alınabileceğinden emin olmadıkça, insan deneklerin yer aldığı araştırma projelerine katılmaktan kaçınmalıdırlar. Saptanan risklerin olası yararlarla baskın olduğu anlaşıldığında ya da olumlu ve yararlı etkilere ilişkin kesin kanıtlar elde edilemediğinde, hekimlerin araştırmayı sonlandırmaları gerekir.
18. İnsan deneklerin yer aldığı tıbbi araştırmalar, sadece amacın deneyin maruz kalacağı olası riskler ve rahatsızlıklardan daha önemli olduğu koşullarda yapılmalıdır. Bu, özellikle insan deneklerin sağlıklı gönüllüler olduğu çalışmalarda önemlidir.
19. Sadece, araştırmada ele alınan toplulukların elde edilen sonuçlardan yarar sağlayacağına ilişkin makul bir olasılık bulunduğu, tıbbi bir araştırmanın yapılması için haklı bir gerekçe vardır.
20. Denekler, araştırma projesi hakkında bilgilendirilmiş gönüllüler olmalıdır.
21. Araştırmaya katılan deneyin bütünlüğünü koruma hakkına daima saygı gösterilmelidir. Deneyin özel yaşamının dikkate alınması, denekle ilgili bilgilerin gizli tutulması ve çalışmanın deneyin fiziksel ve zihinsel sağlığıyla kişiliği üzerindeki etkisinin en aza indirilmesi için her önlem alınmalıdır.
22. İnsan deneklerin katıldığı bütün araştırmalarda, her potansiyel deneye; çalışmanın amaçları, yöntemleri, fon kaynakları, olası çıkar çatışmaları, araştırmacıların ilişkili olduğu kurumlar, beklenen yararlar ve olası risklerle çalışmanın yol açacağı rahatsızlıklar konusunda yeterli bilgi verilmelidir. Denek, çalışmaya katılmayı reddedebileceğini ya da herhangi bir aşamada rızasını geri alarak çalışmadan ayrılabilmesini bilmelidir. Deneyin bu bilgileri anladığından emin olduktan sonra, hekim denekten tercihen yazılı olarak özgür iradesiyle rızasını bildirmesini istemelidir. Rıza yazılı olarak alınmadığında, tanık huzurunda resmi olarak belgelenmelidir.
23. Bir araştırma projesi için deneyi bilgilendirerek rızasını alırken hekimin, deneyin hekimle bir bağımlılık ilişkisi olup olmadığı ya da baskı altında bulunup bulunmadığına özellikle dikkat etmesi gerekir. Böyle bir durum söz konusu olduğunda deneyin rızası, araştırmayla ilişkisi olmayan ve bu konuyu iyi bilen, tamamen bağımsız bir hekim tarafından alınmalıdır.
24. Yasal olarak vesayet altında olan, rıza vermesine fiziksel ya da zihinsel nedenlerle olanak bulunmayan ya da yasal olarak reşit olmayan yaştaki denekler için, geçerli yasalara göre yasal temsilcisinin rızası (çalışma hakkında bilgilendirilerek) alınmalıdır. Bu denek grupları; çalışmanın söz konusu topluluğun sağlığına

hizmet amacıyla yapılması ve yasal olarak ehil kişilerin katılmasının imkansız olması koşulları dışında, araştırmaya alınmamalıdır.

25. Küçük yaşta bir çocukta olduğu gibi, yasal açıdan ehil olmadığı kabul edilen bir denek araştırmaya katılma konusundaki kararları onaylama yetisine sahipse, araştırmacı yasal temsilcisinin rızasıyla birlikte, deneğin onayını da almalıdır.
26. Ön rıza ya da temsilcinin rızası dahil olmak üzere, rızalarının alınması imkansız olan kişilerin katılacağı araştırmalar, sadece rıza alınmasını engelleyen, araştırma topluluğuna özgü fiziksel/zihinsel bir durum bulunduğu yapılabılır. Araştırmada bu tür bir durumun bulunduğu deneklere yer verilmesinin özgül nedenleri deney protokolünde belirtilmeli ve etik değerlendirme komitesi tarafından incelenerek onaylanmalıdır. Protokolde, çalışmada kalmayla ilişkili rızanın elde edilmesi mümkün olduğunda, kişiden ya da yasal temsilcisinden gecikmeden alınacağı da belirtilmelidir.
27. Gerek yazarlar gerekse yayıncıların uymaları gereken etik kurallar vardır. Araştırma sonuçlarının yayınlanmasında araştırmacılar, sonuçları doğru olarak aktarma yükümlülüğünü taşırlar. Pozitif sonuçların yanı sıra, negatif sonuçlar da yayınlanmalıdır. Fonların kaynakları, kurumsal ilişkiler ve olası çıkar çatışmaları yayınlanarak açıklanmalıdır. Bu Bildirge'de yer alan ilkelere uymayan deneylerin bildirileri yayınlanmamalıdır.

### C. Tıbbi Bakımla Birlikte Yürütülen Tıbbi Araştırmalara İlişkin Ek İlkeler

28. Hekim, ancak araştırmanın potansiyel koruyucu, tanısal ya da tedavi edici değerinin haklı bir gerekçe oluşturduğu ölçüde, tıbbi araştırmayla tıbbi bakımı birleştirebilir. Tıbbi araştırma tıbbi

bakımla bir arada olduğunda, araştırmaya denek olarak katılan hastaların korunması için uyulması gereken ek standartlar vardır.

29. Yeni bir yöntemin yararları, riskleri, rahatsızlıkları ve etkinliği, mevcut en iyi koruyucu, tanısal ve tedavi edici yöntemlerle karşılaştırılarak sınanmalıdır. Bu, kanıtlanmış bir koruyucu, tanısal ve tedavi edici yöntemin bulunmadığı durumlarda plasebo kullanımını ya da karşılaştırma grubuna hiç tedavi uygulanmamasını engellemektedir.
30. Çalışmanın sonunda katılan her hastaya, çalışmada kanıtlanmış en iyi koruyucu, tanısal ve tedavi edici yöntemden yararlanma olanağı sağlanacağı güvencesi verilmelidir.
31. Hekim, uygulanan bakımın hangi yönlerinin araştırma konusu olduğunu hastaya tam olarak açıklamalıdır. Hastanın bir çalışmaya katılmayı reddetmesi, hiçbir zaman hekim- hasta ilişkisini etkilememelidir.
32. Kanıtlanmış koruyucu, tanısal ve tedavi edici yöntemlerin bulunmadığı ya da etkisiz kaldığı bir hastanın tedavisinde, hekimin hastayı bilgilendirdikten sonra rızasını alarak, yaşam kurtarıcı, sağlığı düzeltici ya da acıyı hafifletici olabileceğini düşündüğü, kanıtlanmamış ya da yeni tanı ve tedavi yöntemlerini kullanma hakkı olmalıdır. Mümkün olduğunda bu girişimlerin, güvenilirlik ve etkinliğini değerlendiren araştırmalar yapılmalıdır. Her vakada yeni bilgiler kaydedilmeli ve uygun olduğunda yayınlanmalıdır. Bu Bildirge'nin ilişkili diğer maddelerine uyulmalıdır.

(Dünya Tabipler Birliğinin izniyle JAMA (2000; 284: 3043-3046) 'da yayınlanmıştır. JAMA 2001; 14(8): 398-400'den gerekli izin alınarak alıntı yapılmıştır. Helsinki Bildirgesi'nin tam metnine <<<http://www.wma.net/e/policy/17-c-e.html>>> adresinden ulaşabilirsiniz.)

# Duobaktam etki



*'Başarı uzun ve yorucu bir çalışmanın ürünü...'*  
*'Başarı uzun ve yorucu bir çalış'*



**BİLEŞİMİ:** Her film tablette, sultamsisilin...375mg **ENDİKASYONLARI:** DUOBAKTAM, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında, KBB, idrar yolu, deri-yumuşak doku, kemik-eklem enfeksiyonlarında, cerrahi profilaksizde, intra-abdominal enfeksiyonlarda, jinekolojik düşük ve doğum sonrası enfeksiyonlarda, menenjitte ve septisemide endikedir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Penisiline aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Aşırı duyarlılık (anafilaktoid) reaksiyonları görülebilir. Mononükleozlu hastalara ampisilin verildiğinde, yüksek oranda deri döküntüleri görüldüğünden kullanılmaması uygun olur. Tedavi sırasında mantarlar gibi ampisiline duyarlı olmayan mikroorganizmaların aşırı üremesi görülebilir. Süperenfeksiyon durumlarında ilaç kesilmeli ve uygun bir tedavi yapılmalıdır. Uzun süreli tedavilerde böbrek, karaciğer ve kan yapıcı sistemler belirli aralıklarla kontrol edilmelidir. Bu durum yeni doğmuşlarda, özellikle prematüre bebeklerde önemlidir. Gebelikte kullanım: Preparatın gebelerdeki güvenirliliği henüz gösterilmemiştir. Emzirme sırasında kullanım: Emzirme sırasında düşük yoğunluklarda ampisilin ve sulbaktam anne sütüyle birlikte salgılanabilir. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Sindirim sistemi: Bulantı, kusma, diyare. Deri ve yumuşak doku: Deri döküntüsü, kaşıntı ve diğer deri reaksiyonları. Kan: Anemi, trombositopeni, eosinofili, lökopeni. Bu reaksiyonları ilaç kesilince kaybolur ve duyarlılığa bağlı reaksiyon olarak kabul edilir. Karaciğer: Geçici alanin ve aspartik transaminaz yükselmeleri. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Erişkinlerde günde iki kez 375-750mg verilir. 30 kg'ın üzerindeki çocuklara erişkin dozu verilir. Tedaviye, genellikle ateşin düşmesinden ya da belirtilerin kaybolmasından 48 saat sonrasına kadar devam edilmelidir. Normal tedavi süresi 5-14 gündür. Hastalığın ciddi olduğu durumlarda da tedavi süresi uzatılabilir ya da ilave ampisilin uygulamasında olduğu gibi daha yüksek aralıklarla uygulanır. **DOZ AŞIMI DURUMUNDA ALINACAK HEMOLİTİK STREPTOKOKLARA BAĞLI ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE EN AZ 10 GÜN SÜREYLE DEVAM EDİLMESİ GEREKLİDİR.** Ağır böbrek bozukluklarında (kreatinin klirensi < 30 ml/ dakika), dozlar ampisilin uygulamasında olduğu gibi daha yüksek aralıklarla uygulanır. **DOZ AŞIMI DURUMUNDA ALINACAK SAKLAMA KOŞULLARI:** 30°C'nin altında saklayınız. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** DUOBAKTAM 375mg 10 film tablet 17,520,500 TL; DUOBAKTAM 750mg 10 film tablet 30,230,000 TL; DUOBAKTAM 250mg/5mL 40mL süspanسیون 11,817,500 TL; DUOBAKTAM 250mg/5mL 70mL süspanسیون 18,188,500 TL; DUOBAKTAM 0,25g IM/IV 3,004,000 TL; DUOBAKTAM 0,25g IM lidokainli flakon 3,004,000 TL; DUOBAKTAM 0,5g IM/IV 4,318,500 TL; DUOBAKTAM 0,5g IM lidokainli flakon 4,318,500 TL; DUOBAKTAM 1g IM/IV 7,708,500 TL; DUOBAKTAM 1g IM lidokainli flakon 7,708,500 TL. (Kasım 2002 itibarıyla) Ruhsat Tarihi ve No: 26.08.1994 170/66 Reçete ile satılır.

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](http://www.eip.com.tr)

Bu broşürün telif hakları

**Eczacıbaşı İlaç Pazarlama**'ya aittir.

Başka kişi ve kuruluşlar tarafından aynen ya da değiştirilerek kullanılamaz.

**Eczacıbaşı**



**Novosef®** 1  
Seftriakson disodyum

**I.M.**

**1 Steril Flakon**

Yalnız kas içine uygulanır.  
Sefalosporin türü antibiyotik.

**Eczacıbaşı**



**Novosef®**

Seftriakson disodyum

# Osteoporotik kırıkların tedavisinde perkütan vertebroplasti ve kifoplasti

**Dr. Ahmet Alanay**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Omurga Cerrahisi Ünitesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Doçenti

Perkütan vertebroplasti (PVP) patolojik vertebra kompresyon kırıklarının (VKK) tedavisinde kırık omurun bir dolgu materyali ile desteklenmesidir. PVP ilk kez Deramond ve Galibert adlı Fransız doktorlar tarafından vertebra hemanjiomu tedavisinde kullanılmıştır (1). Daha sonraki yıllarda bu işlemin vertebra metastazları ve özellikle osteoporoza bağlı VKK da kullanımı giderek yaygınlaşmış ve günümüzün en popüler konularından biri haline gelmiştir. Son yıllarda kifoplasti diye adlandırılan ve bir balon sistemi ile kırık omurganın yüksekliğini restore eden, dolayısıyla kifotik deformiteyi düzeltebildiği ileri sürülen bir prosedür de VKK kırıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu yazıda her iki yöntem ayrıntılı olarak tanıtılacak ve tartışılacaktır.

## Endikasyonlar ve hasta seçimi

VKK sıklıkla osteoporoz veya tümör infiltrasyonu sonucu kemik yapıdaki zayıflamaya bağlı ortaya çıkar. Bu iki nedenden daha sık görüleni osteoporozdur. Osteoporoz günümüzde ciddi bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir. Prevelans Avrupa birliğinde belirgin bir şekilde artmaktadır ve yakın zamanda yapılan bir çalışmada 2000 yılında 23.700.000 hastada VKK olduğu gösterilmiştir. İkibinelli yılında bu rakamın 37.300.000 hastaya ulaşacağı tahmin edilmektedir (2). Başka bir çalışmada insidansın yılda 117/100 bin kişi veya 438.750 kişi/yıl olduğu gösterilmiştir (3).

VKK olan bir hastada yeni VKK olma şansı 5 kat artmıştır (4). Osteoporotik vertebra kırıklarının hastada yarattığı en objektif şikayet ağrıdır. Daha önce mobilize olabilen hasta kırık sonrası yatağa bağımlı hale gelebilir. Ancak bunun dışında VKK sı

olan hastalar benzer yaş grubundaki normal hastalarla karşılaştırıldığında, akciğer vital kapasitelerinde, zorlamalı ekspiratuar hacimlerinde anlamlı azalma olduğu ve mortalite oranlarında daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Bu bilgilerden de anlaşılmaktadır ki osteoporoza bağlı VKK hafife alınmaması gereken ve ciddi tedavi gerektiren bir durumdur

Osteoporoza bağlı VKK da primer tedavi fizik tedavi, yatak istirahati, korse, ağrı kesiciler ve hastaya psikolojik destektir (6). Ağrı genellikle bu tedavi yöntemleriyle kontrol altına alınabilir. Ancak kırığa bağlı kifotik deformite genellikle kalıcıdır. Bazı durumlarda cerrahi olmayan yöntemler ağrı tedavisinde başarısız olabilir. İşte bu hastalarda, özellikle cerrahi dışı yöntemlerin 3 haftanın üzerinde uygulanmasına rağmen başarısız olduğu durumlarda PVP endike olabilir. Bu süreden daha erken, hemen akut kırık sonrası PVP uygulanımı ise belli durumlarda yapılabilir. Bunlar; erken mobilize edilmezlerse pnömoni veya derin ven trombozu riski olan hastalar ve analjeziklere intoleransı olan hastalardır.

Bugüne kadar bu yöntem ile ilgili bildirilmiş başarılı ve komplikasyonu az sonuçlar nedeniyle, yöntemin kırık riski olan hastalar içinde kullanılması yönünde bir eğilim vardır. Nevarki, şu an için elimizde mevcut olan veriler henüz profilaktik kullanımı destekleyecek kadar yeterli değildir. Herşeyden önce bu işlemin ne kadar emniyetli olduğu konusunda halen kuşkulular vardır. Bunun dışında henüz hiçbir tetkik yöntemi hangi osteoporotik vertebranın mutlaka kırılacağını gösterebilecek düzeyde değildir.

PVP uygulanmasına kontrendikasyon oluşturan durumlar ise, koagülopati ve hastanın ciddi pulmoner yetmezlik nedeni ile prone pozisyona döndürülememesidir (7).

Genel endikasyonlar dışında vertebroplastinin başarılı olabilmesi için bazı önkoşullar ileri sürülmüştür. Bunlardan birisi kırığın taze olması ya da henüz iyileşmemiş olmasıdır. Bazı yazarlara göre kırığın üzerinden 6 aydan fazla süre geçmesi başarıyı azaltmaktadır (8). Ancak kırık süresi ile PVP sonrası ağrı iyileşmesi arasında anlamlı korelasyon olmadığı da gösterilmiştir ve bizim klinik tecrübelerimizde bunu desteklemektedir. Bugün yaygın olarak kabul edilen görüş, PVP nin ağrı giderici etkisini tahmin etmede en etkili yöntemin MRG olduğudur. MRG de T2 ağırlıklı veya yağ baskılamalı kesitlerde vertebra korpusu içinde ödem tesbit edilen hastalarda ağrı % 90 oranında iyileşirken, ödem olmayan hastalarda bu oran %40 a düşmektedir (9).

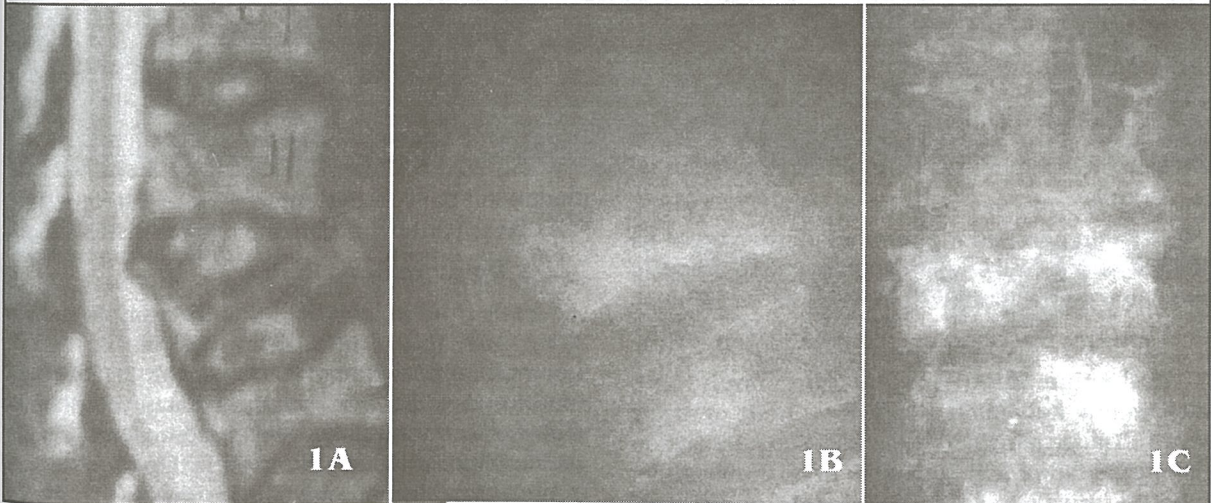
Bazı yazarlara göre PVP için önemli bir kısıtlama, vertebra yüksekliğinde torasik kırıklarda %50, lomber kırıklarda ise %75 den fazla çökme olmasıdır (10). Ancak bize göre bu hastalarda, hatta daha ciddi kırıklarda dahi dikkatli bir teknikle PVP uygulamak mümkündür (Figür 1). Posterior duvarda kırık olması da bazı yazarlara göre kontrendikasyondur. Ancak bu hastalara da dikkatli bir teknikle PVP uygulamak mümkün olabilir (Figür 2). Hiç şüphesiz bu tip kırıklarda komplikasyon şansı çok daha yüksektir. Bu nedenle bu hastaların PVP den yarar görme ihtimalinin yüksek olması ve tedavileri için PVP dışında başka alternatif olmaması gerekmektedir.

### Hasta değerlendirilmesi ve seçimi

Sırt veya bel ağrısı olan hastanın ağrı kaynağının çok iyi değerlendirilmesi gerekir. Osteoporotik kırığı olan yaşlı hastalarda omurga dejeneratif hastalıkları da ağrı kaynağı olabilir ve kırıktan ayırt edilmelidirler. Kırığı olan bir hastada ağrı kırığın kendisinden kaynaklanabildiği gibi, gelişmiş olan kifotik deformitenin yarattığı sırt kaslarının aşırı çalışması ve yorgunluğu ile ortaya çıkan bir durum da olabilir. Ağrının aynı zamanda kifotik deformiteye de bağlı olduğu hastalarda deformitenin de düzeltilmesi başarıyı arttıracaktır. Kırığa bağlı ağrı hastayı genellikle istirahat halinde dahi rahatsız eden, kırığın olduğu bölgeye lokalize olan ve yansımayan aksiyel ağrı tarzındadır. Ani pozisyon değişikliği ve yük verme ile şiddetlenebilir. Muayenede kırığın olduğu omurun palpasyonu ağrılıdır. Kırık tanısı direkt radyografilerle kolaylıkla yapılabilir. Ağrının kırığa bağlı olduğunu gösterebilecek en önemli tetkik daha öncede değinildiği gibi MRG dir (9). MRG aynı zamanda diğer ağrı kaynaklarının ekarte edilmesinde ve tümör ayırıcı tanısında faydalı bir tetkiktir. Kemik sintigrafisinde kırık omurda tutulum olması anlamlı olabilir. Ancak, kırık iyileşmesinden 2 yıl sonraya kadar sintigrafik tutulum olabileceği ve sintigrafinin ağrı iyileşmesi tahmininde MRG den daha başarısız olabileceği gösterilmiştir (8).

**Figür 1A, 1B, 1C:** Figür 1A 75 yaşında sırt ve bel ağrısı nedeniyle yatağa bağımlı bayan hasta, VAS ağrı skoru 10. MRG'de T12 ve L1 de VKK gözlenmektedir. T12 seviyesinde kırık vertebra yüksekliğinin %75'inden fazla olduğu için PVP uygulanımı bazı otorlerce önerilmemektedir.

Figür 1B ve 1C Aynı hastaya dikkatli bir teknikle her iki omuruna da PVP uygulanımı sonrası yan ve ön-arka grafiler. Postoperatif dönemde hasta mobilize olabilmekte ve VAS ağrı skoru 1'e gerilemiştir.

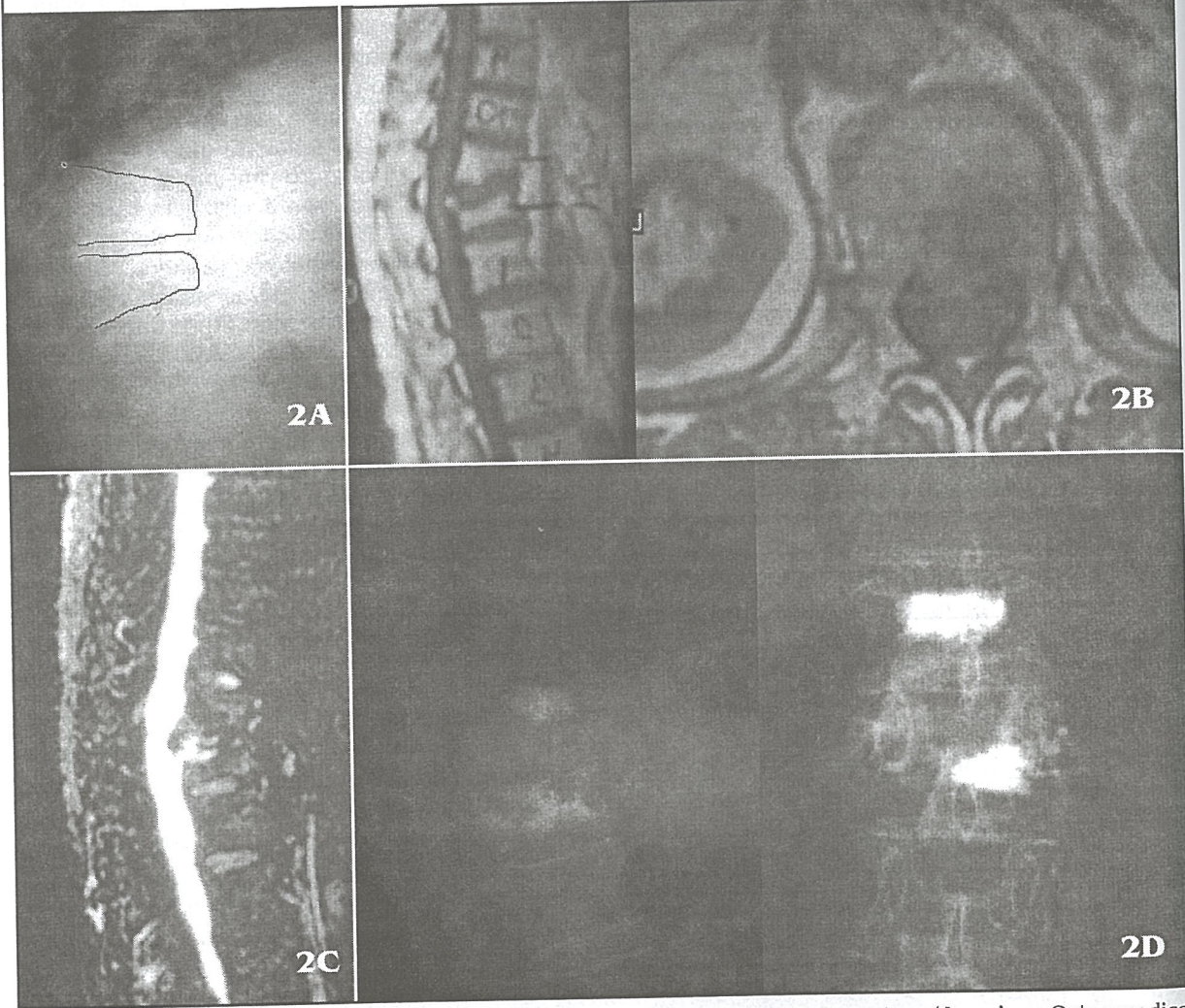


**Figür 2A.** 68 yaşında bayan hasta. Sırt ağrısı şikayeti mevcut. Yan grafide T11 ve T12 de kompresyon kırıkları görülmektedir.

**Figür 2B.** Sagittal ve transvers T1 ağırlıklı MRG kesitlerinde T12 vertebrada kanal içine yer değiştirip epidural aralıkta hafif basıya neden olan fragman gözleniyor.

**Figür 2C.** Yağ baskılamalı sagittal kesitte T12 vertebrada ödem ve kanal içine yer değiştiren fragman mevcut

**Figür 2D.** Hastaya T11 ve T12 vertebralara çimento uygulaması sonrası ön-arka ve yan grafiler



### Teknik

PVP için gerekli en önemli aletlerden birisi iyi görüntü kalitesi olan C kollu skopidir. Bunun dışındaki temel gereçler şunlardır;

#### 1. Dolgu materyalleri aktarım sistemleri:

Kullanılan dolgu maddesinin omur içine aktarımında kullanılan en basit ve ucuz gereç 10 veya 11 Gauge jamshidi iğnelerdir. Bunların dışında çimento aktarımı için kullanılan daha emniyetli ve sofistike ancak pahalı sistemler de mevcuttur. Bunlardan ülkemiz pazarında bulunanlar Pressure

Controlled Delivery System (American Osteomedics) ve Cortos (Orthovita) çimento aktarım sistemleridir.

#### 2. Dolgu materyalleri:

Kırık omurun içini doldurmak ve dayanıklılığını arttırmak için kullanılan başlıca materyal polimetilmetakrilatdır (PMMA). Ancak PMMA ideal materyal değildir ve başlıca dezavantajı yeterli opak materyal içermemesi, kuvvetli ekzotermik reaksiyona neden olması, düşük vizkoziteye sahip olması, hızlı donması ve çalışma zamanının kısaldığıdır (11). Ayrıca bu materyaller biyoaktif ve biyouyumlu değildir ve

bu durum PMMA'nın nispeten genç hastalarda kullanılması açısından düşündürücüdür. Tüm bu dezavantajlara rağmen PMMA halen en sık kullanılan materyaldir ve dezavantajları ortadan kaldırmak için bazı modifikasyonlar uygulanabilmektedir. Radyoopasiteyi arttırmak için opak madde eklenmesi, hızlı donmayı engellemek ve çalışma zamanını uzlatmak için monomer komponentini arttırmak, modifikasyonların bazılarıdır. PVP için çeşitli serilerde kullanılmış ve sonuçları bildirilmiş olan PMMA çimentolar Surgical Simplex P (Stryker-Howmedica-Osteonics), Osteobond (Zimmer) ve Cranioplastic (Codman) dir. Cranioplastic en uzun donma ve çalışma süresine izin verme özelliklerini taşır. Ancak içeriğinde opak maddeye hiç yer verilmemiş olması ve yüksek miktarda opak madde ekleme ihtiyacı en önemli dezavantajıdır. Bir biyomekanik çalışmada Surgical Simplex P en sağlam ve stiff tamiri sağlarken Cranioplasti en zayıf çimento olarak bulunmuştur (12, 13).

Bunların dışında çalışma zamanı ve donma süresi nispeten uzun olan ve yeterince opak madde içeren PVP ye özel çimento üretimi de başlamıştır. Bunlara bir örnek halen ülkemizde bulunmayan Vertebroplastic (Johnson&Johnson) dir

Son yıllarda biyouyumlu optimal dolgu materyalini üretmek için çalışmalar hızlanmıştır. Özellikle seramikler üzerinde çalışmalar yoğunudur. PVP için kullanılmaya elverişli ve ülkemizde de bulunan ya da yakın zamanda gelmesi beklenen kemik yerine geçen materyaller şunlardır; Kompozit çimentolar (Cortoss (Orthovita)), Kalsiyum fosfat çimentolar (Bone Source (Howmedica), Norian SRS (Norian), Collagraft (Zimmer)) (11).

### 3. Opak Materyaller

Halen mevcut çimentoların PVP amaçlı kullanımları için opasiteleri yeterli değildir. Bu nedenle çimentoların içine opak madde eklemek gerekmektedir. Bu amaçla kullanımı en uygun olan madde barium sülfat tozudur. Ayrıca Tungsten ve Tantalum tozları da özellikle Avrupa da sıklıkla kullanılan opak maddelerdir (14). Ne varki toz maddelerin kullanımında en önemli sorun bu maddelerin sterilizasyonudur. Bu nedenle biz sıvı opak maddeleri tercih etmekteyiz. Kullanılan materyal PMMA ise 40 grama 10 cc sıvı opak eklemek yeterli opasiteyi ve emniyetli çimento yerleştirilmesini sağlamaktadır. PMMA içine opak materyal eklemek hiç kuşkusuz biyomekanik özelliklerde değişiklikler yaratmaktadır (15,16). Ancak şu ana kadar yayınlanan serilerde bunun ciddi bir sorun yaratmadığı bildirilmiştir. Dolayısıyla PVP işleminde emniyet,

biyomekanik özelliklerden daha ön planda tutulmalıdır.

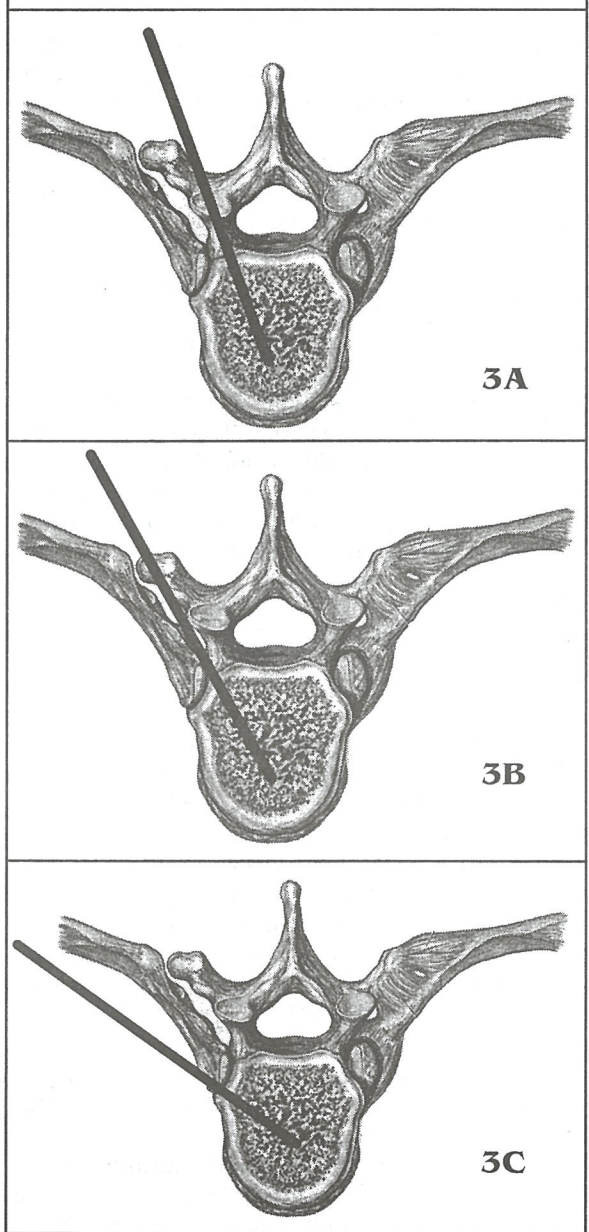
### Anestezi ve pozisyon verme:

İşlem prone pozisyonda uygulanır. Hastanın prone pozisyona yerleştirilmesi çok dikkatli yapılmalıdır. Bu esnada meydana gelebilecek kosta

**Figür 3A.** Transpediküler unilateral yaklaşım

**Figür 3B.** Ekstrapediküler unilaeral yaklaşım

**Figür 3C.** Posterolateral yaklaşım



kırkları gözden kaçabilir ve işlemin başarı yüzdesini düşürebilir. Genellikle lokal anestezi altında uygulanır. Hastaya rahatlık sağlamak için fentanyl ve midazolam ile destek verilebilir. Kendi serimizde lokal anestezi ile bir seferde 7 seviyeye kadar PVP yapılabilmektedir. Lokal anestezinin bir diğer avantajı nörolojik monitorizasyonun yapılabilmesidir. PVP sonrası infeksiyon sık rastlanan bir komplikasyon olmasa da antibiyotik profilaksisi yerinde olacaktır. Floroskopi ile işlemin uygulanacağı omur belirlendikten sonra giriş bölgesine periostu da içerecek şekilde lokal anestetik uygulanır.

### Perkütan yaklaşım:

Desteklenecek omurgaya yaklaşım transpediküler (Fig 3A), ekstrapediküler (Fig 3B) veya posterolateral (Fig 3C) olabilir. Bu yaklaşımların seçiminde işlemin uygulandığı omurun seviyesi ve pedikül çapı önemlidir. Transpediküler yaklaşım genellikle lomber omurlar için en çok tercih edilen yaklaşımdır. Bu yaklaşımda en çok korkulan komplikasyon mediyal duvarın penetrasyonu ve kanal içine çimento kaçmasıdır. Ekstrapediküler yaklaşım ise genellikle torasik bölgede tercih edilir. Bu bölgelerde pedikül çaplarının nispeten küçük olması ve pedikül oryantasyonunun aktarım sistemini medialize etmeye izin vermeyecek kadar dik olması ekstrapediküler yaklaşımın tercih nedenleridir. Posterolateral yaklaşım ise pediküller ile ilişkisiz olarak posterolateralden vertebra korpusu içine girilmesidir. En önemli avantajı kalın çaplı aktarım sistemlerinin yerleştirilebilmesidir. Ancak çimento kaçığı kök basısına ayrıca torasik bölgede plevra penetrasyonu ve pnömotoraksa neden olabilir.

Perkütan yaklaşım tek taraflı ya da iki taraflı yapılabilir. Hangisinin daha uygun olduğu tartışmalıdır (10,17,18). Tek taraflı yaklaşımın avantajları işlemin daha kısa sürmesi ve daha az risk alınmasıdır. Dezavantajları ise, çimentonun omur gövdesinin sadece tek tarafına dağılması ve daha az miktarda çimento injeksiyonu olasılıklarıdır. Bir biyomekanik çalışmada çimentonun tek taraflı yaklaşımla yerleştirilmesinin iki taraflı yaklaşıma yakın değerlerde stiffness ve dayanıklılık kazandırdığı gösterilmiştir (17). Ancak bunun tam aksini savunan ve tek taraflı yaklaşımın stabilizasyon açısından iki taraflı yaklaşım kadar etkili olmadığını bildiren başka bir biyomekanik çalışma da mevcuttur (19). Bu nedenle özellikle omurun %50sinden daha azının asimetrik olarak dolması durumunda diğer pedikül yoluyla yeni injeksiyon yapılmasını savunan otörlerde vardır (20). Burada önemli bir soru omurun ne kadar kuvvetlendirilmesi gerektiğidir. Bu sorunun cevabı henüz bilinmemektedir. Ancak bizim serimizde dahil olmak üzere diğer klinik çalışmalar unipediküler

yaklaşımın tatminkar klinik sonuçları sağladığını göstermektedir. (9,18,21). Bunun yanında fazla çimento yerleştirerek omur sertlik ve kuvvetinin gereğinden fazla artırılması, komşu osteoporotik omurlara binen yükü ve bu omurların kırılma şansını arttıracaktır (12). Yine ilginç bir sonuç, çimentonun miktarı ile ağrı iyileşmesi arasında bir korelasyon olmadığı gösterilmesidir (22). Tüm bu bilgiler gözününe alınca tek taraflı yaklaşım daha emniyetli ve istenileni optimum sağlayan bir yaklaşım olarak görülmektedir. Çimentonun simetrik dağılımını aktarım sisteminin ucunu medialize ederek ve korpusun ortasına doğru yönlendirerek de sağlamak mümkündür.

### Dolgu materyalinin yerleştirilmesi

Dolgu aktarım sisteminin (yazının bundan sonraki kısmında jamshidi iğnesi olarak isimlendirilecektir) omurun ön 1/3 kesimine yerleştirilmesi önemlidir. Bu şekilde dolgu materyalinin (yazının bundan sonraki kısmında çimento olarak isimlendirilecektir) kanala doğru gitmesi daha güçleşir ve kontrolü daha kolaydır. Jamshidi iğnesinin iyi bir pozisyonda yerleştirildiği floroskopi ile onaylandıktan sonra çimento hazırlığı yapılır. Kırk gr. çimento içine yaklaşık 10 cc. non-iyonik sıvı opak madde eklenerek toz, monomer ve opak madde aynı anda karıştırılır. Çimento çok sıvı halde injekte edilmemelidir, aksi takdirde kanal içine kaçması kolaylaşacaktır. Sıvı halde 2.5 cc.lik enjektörler içine alınan çimento, hafif yoğun hale gelince jamshidi iğnesi yoluyla omura gönderilir. Bu işlem esnasında devamlı ya da sık aralıklı floroskopi kontrolü yapılmalı ve çimentonun omur içindeki hareketi gözlenmeli ve omur dışına kaçak önlenmelidir. Omur içine konulacak ideal çimento miktarının seviyeye göre değişmekle birlikte 2.5-6 cc. arası olduğu bildirilmiştir. PMMA 20 dakika içinde sertleşmekte ve yerleştirme işleminin yaklaşık 1. saatinde ideal kuvvetine ulaşmaktadır (14). Hastaların yaklaşık 3. saatte mobilize edilmeleri uygundur.

Daha öncede belirtildiği gibi metastatik kırıklara bağlı ağrının tedavisi için PVP uygulanan bir klinik seride çimento miktarı ile ağrı iyileşmesi arasında bir korelasyon olmadığı gösterilmiş ve az miktarda çimentonun (korpusun %30undan azını dolduracak kadar) dahi yeterli ağrı iyileşmesi, dayanıklılık, stabilizasyon ve sertlik sağladığı belirtilmiştir (22). Biyomekanik çalışmalar ise, korpus hacminin %15 ini dahi doldurmakla omurun kırık öncesi sağlamlığına ulaştığını bildirmekle beraber, çimento miktarının artması ile dayanıklılığın arttığını da göstermiştir. çimento miktarının artması ile kuvvetin arttığı gösterilmiştir (19). Aslında daha öncede belirtildiği gibi ideal kuvvetlenmenin ne olması

gerektiği ve bunun için ne kadar çimento gerektiği net olarak bilinmemektedir. Kendi klinik tecrübemizde, teknik zorluklar nedeniyle ancak 1 cc. çimento yerleştirebildiğimiz hastalarda dahi belirgin ağrı iyileşmesi elde edilmiş ve bu hastaların kısa dönem takibinde yeni çökme ile karşılaşmamıştır. Hiç şüphesiz ideal olan mümkün olduğunca optimal miktarda çimento yerleştirmektir. Çimento yerleştirilmesi esnasında paravertebral yumuşak doku ve disk aralığına sızma sıktır fakat ciddi sorun yaratmaz. Bazı otörler çimentonun basivertebral pleksusa sızması ile gelişebilecek pulmoner veya beyin embolisinin önlenilmesi amacıyla venografi yapılmasını tavsiye ederler (9,12). Fakat çoğu otör bunun çok gerekli olmadığını ve çimento ile opak maddenin farklı akım karakterleri olduğu için venografinin gerçek durumu yansıtamayacağını ve rehber olamayacağını belirtmişlerdir (14,23). Biz de bu düşünceye katılmakta ve venografi uygulamamaktayız. Sonuç olarak yerleştirme esnasında çimentonun monitorizasyonu PVP tekniğinin en önemli noktasıdır ve çimentonun posterior duvara yaklaştığı veya basivertebral ven içine girdiği gözlenirse kanal veya foramene sızmayı ve pulmoner emboliyi önlemek için işlem hemen sonlandırılmalıdır. Bu durumda az miktarda dahi çimento yerleştirilmiş olsa yeni bir deneme yapılmamalıdır. Bir kez daha hatırlatacak olursak PVP işleminde asıl önemli olan emniyettir. İdeal olmayan teknik ile dahi yeterli destek ve ağrı tedavisi çoğu zaman gerçekleşmektedir.

Biyomekanik çalışmalar artan çimento miktarı ile doğru orantılı olarak omurun stiffnes ve kuvvetinde de belirgin artış meydana geldiğini ve bu olayın komşu osteoporotik omurlarda stresi arttırarak komşu segment kırıklarına neden olabildiğini göstermiştir (14,12). Bu nedenle diğer kırık tehdidi olan ciddi osteoporotik omurların profilaktik çimento ile desteklenmesi düşünülebilir, ancak elimizdeki mevcut tetkik yöntemleri ile hangi omurun kırılacağı tahmin edilmesi güçtür. Aslında bu durumun klinik yansımada net olarak bilinmemektedir. Klinik çalışmalarda komşu yakın veya uzak segment kırıkları %0-52 arasında gösterilmiştir (24). Ancak bunun osteoporozun doğal seyri esnasında oluşan kırıkları yoksa belirtilen biyomekanik özelliğe bağlı kırıkları olduğunu göstermek güçtür. Bir osteoporotik kırık sonrası yeni kırık oluşma riskinin 2.7 kat arttığı bilinmektedir (25). Grados, uzun dönem takiplerde çimento uygulanmış hastalarda yeni kırık riskini 2.27 olarak tesbit ederken daha önce çimento uygulanmamış hastalarda bu oranın 1.44 olduğunu göstermiştir (24). Kendi klinik serimizde komşu segment kırıkların

%20 hastada görülmüştür. Bizim düşüncemiz, özellikle iki ardışık olmayan ve PVP uygulanmış omurun (örneğin torakal 11 ve lomber 1) arasında, kırık olmayan fakat yüksek risk altında olan osteoporotik omur (örneğin torakal 12) bırakmak yerine, bu omura da profilaktik PVP uygulamaktır.

### PVP ağrı giderme mekanizması

PVP nin ağrı giderme mekanizması hakkında birçok teori ileri sürülmüştür. En çok kabul gören görüş ise omurun mekanik stabilizasyonudur. PMMA sertleşme esnasında 122 ye kadar ısı yayabilir. Bu yüksek ısı sinir uçlarında termal nekroz oluşturarak ağrıyı giderebilir. Aynı zamanda monomerin nörotoksik olabileceği de bildirilmiştir (14).

### Klinik sonuçlar

Literatürde bugüne kadar yer alan bu konu hakkındaki yazıların genel kanısı, bu işlemin iyi seçilmiş hastalarda ağrıyı önemli derecede azalttığı ve komplikasyonlarının az olduğudur (10,11,18,24,26,27). Osteoporozda ağrıyı %80-90 oranında giderdiği bildirilmiştir. Ağrı iyileşmesi işlem sonrası genellikle 3 ila 24 saat içinde başlar. Başarıda hasta seçimi önemlidir. Her ne kadar 6 aydan geç kırıklarda başarı şansının az olduğu iddia edilsede, kırığın yaşı ile PVP başarı oranı arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir (28). Bu nedenle semptomların süresinden çok MRG bulguları, elde edebileceğimiz klinik sonucu daha iyi tahmin etmemizi sağlayacaktır ve özellikle kronik olgularda hasta seçiminde yararlı olacaktır. Daha öncede belirtildiği gibi MRG de ödem tesbit edilen kırık omurlara işlem uygulandığı zaman başarı %90 iken ödem olmayan omurlara uygulamada başarı %40 lara düşmektedir (9). Ayrıca kompresyon miktarı omur yüksekliğinin %50 sinden fazla olduğu vakalarda başarı şansının daha az olduğu gösterilmiştir (9).

### Komplikasyonlar

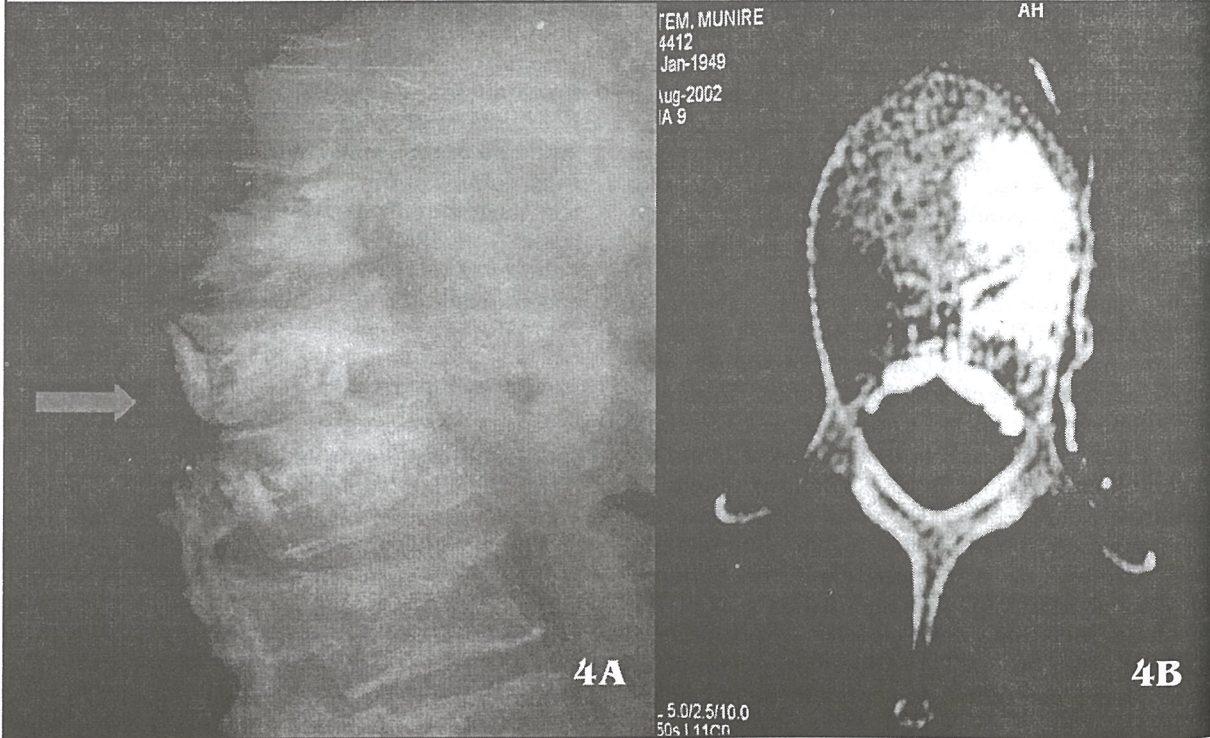
Osteoporotik VKK na yönelik uygulanan PVP sonrası komplikasyon oranı genellikle %0-5.4 gibi düşük oranlarda bildirilmiştir ve bunların çoğunluğu minor komplikasyonlardır (14). Metastazlara bağlı kırıklarda ise bu oranın ortalama %10 lara ulaştığı gözlenmiştir (14). PVP uygulanan hastalarda bildirilen komplikasyonlar geçici ateş, ağrının geçici olarak artması, kosta kırıkları gibi nispeten minör komplikasyonlar ve akciğer beyin embolisi, radikülopati (24), spinal kord basısı (29) gibi

çimentonun sızmasına bağlı majör komplikasyonlar olarak özetlenebilir. Omur dışına çimento sızması %31 ile %72 oranında bildirilmiştir (22). Ancak bu seriler metastatik kırıklarda içermektedir ve yüksek oranlar metastatik kırıkların tedavisinde ortaya çıkmıştır. Metastatik kırıklara uygulanan PVP sonrası çimento sızması osteoporotik kırıklara göre çok daha yüksek orandadır. Ayrıca sızma daha çok çevre yumuşak dokulara sızma şeklinde gerçekleşmektedir. Heini osteoporotik kadavralarda yaptığı bir çalışmada korpusun %20-50 düzeyinde doldurulması sonrası %12 vakada basivertebral pleksusdan kanal içine çimento sızdığını gözlemiştir (22). Literatürde çimento sızması sonrası geçici radikülopatinin %3-6 oranında görüldüğü ve steroid ve/veya antiinflamatuvar ilaç kullanımıyla başarı ile tedavi edilebildiği bildirilmiştir. Kalıcı radikülopati ise %1-2 oranında gerçekleşmiş ve foramenin çimentodan temizlenebilmesi için cerrahi girişim gerektirmiştir. Bu rakamlar metastaza bağlı kırıkları içerir ve yüksek oranlar genellikle metastaza bağlı kırıklar sonrasında gözlenmiştir. Barr ve arkadaşları 38 hastada osteoporotik kırık sonrası uyguladıkları PVP işlemi sonrasında %2.6 oranında geçici kök arazi bildirmişler ve kanal içine

çimento sızması bildirmemişlerdir (10). PVP uygulanarak tedavi edilmiş en geniş serilerden birisi Amar ve arkadaşları tarafından yayınlamıştır (30). PVP nin çoğunlukla osteoporotik kırıklara uygulandığı bu seride, 258 PVP işlemi sonrası, bir hastada semptomatik pulmoner emboli gözlenirken, bir hastada çimento sızmasına bağlı radikülopati ve quadriseps kas zayıflığı görülmüştür. Başka majör komplikasyona rastlanmamıştır. Osteoporotik kırık tedavisinde çimentonun kanal içine sızması ile ortaya çıkan nörolojik yaralanmalar vaka takdimi şeklinde çıkan az sayıda vakalardır. Bir vakada agrave olmuş daha önceden var olan paraparezi (30), bir vakada ise progresif bilateral spinal kladikasyon bildirilmiştir (31). Yine yakın zamanda bir vaka takdiminde PVP sonrası komplet parapleji bildirilmiştir(32). Ancak bu vakada yazarların 7 cc. çimento yerleştirmelerine rağmen florskopik kontrollerinin yeterli olmaması dikkat çekicidir (34 ). Yine yazarların önerisi omura 5 cc.den fazla çimento yerleştirilmemesidir. Bizim serimizde tesbit edilmiş kanal içine çimento sızma oranı (15 hastanın 3 ünde) %20 hastada görülmüştür. PVP uygulanan seviye sayısı göz önüne alınınca (45 seviyenin 3ünde) bu oran %6 dır. Kendi serimizdeki

**Figür 4A.** Osteoporotik VKK nedeniyle T12, L1 ve L2 ye PVP uygulanımı sırasında bazivertebral pleksus aracılığıyla çimentonun epidural aralığa sızdığı görülüyor.

**Figür 4B.** Hastaya yapılan BT tetkikinde çimentonun kanal içine taşıdığı gözlenmektedir. Bu taşma hastada nörolojik defisite neden olmamıştır.





hastaların hiç birinde nörolojik komplikasyon gelişmemiştir. Bir hastada ise jamshidi iğnesinin yerleştirilmesi esnasında kök irritasyonuna bağlı geçici kök arazi meydana gelmiştir.

### PVP Hacettepe Tecrübesi

Kliniğimizde 2001 Mayıs ayında ilk kez osteoporozla bağlı VKK na vertebroplasti uygulanmıştır. Halen osteoporotik kırıklara uygulandığı gibi çok sayıda tümöre bağlı VKK da PVP uygulanmaktadır. Osteoporotik VKK için klinik tecrübelerimiz şu şekilde özetlenebilir;

2002 Eylül ayına kadar osteoporotik kırığı olan 15 hastaya 17 girişim uygulanmıştır. Toplam PVP uygulanan seviye sayısı ise 43 dür. Birçok hastaya multiple seviyede PVP uygulandığı için hasta başına uygulanan PVP sayısı 3.4 (1 ile 7 arası) dür. Bu hastalar ortalama 7.6 ay (1-17 ay arası) takip edilmişlerdir. Bir hasta hariç bütün hastalar lokal anestezi altında opere edilmişlerdir. Tüm hastalarda girişim tek pedikül yolu ile yapılmıştır. Bir oturumda en fazla 7 segmente kadar PVP işlemi uygulanmıştır. PVP işlemi 12 hastada jamshidi iğnesi ile 2 hastada Pressure Controlled Delivery System (American Osteomedics) ve bir hastada ise Cortos (Orthovita) çimento dağıtım sistemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir. Seviye başına yerleştirilen ortalama çimento miktarı 2.5 cc (1-4 cc arası) dir. İşlemin etkinliğini değerlendirmek için VAS (Visual Analogue Scale; 0 ile 1 arası skorlama, 0 hiç ağrı yok, 10 çok şiddetli ağrı) kullanılmıştır. Skorları 0 ila 3 arasında olan hastalar belirgin fayda görmüş hastalar olarak kabul edilmişlerdir. Ortalama VAS skoru preoperatif 9.2 den (7 ile 10 arası) 2.6 ya (1 ile 6 arası) düşmüştür. Yüzde doksandört hastada belirgin ağrı azalması saptanmıştır. Takiplerde PVP uygulanan vertebralarda çökme veya yeni kırık görülmemiştir. Komplikasyon olarak komşu segmentlerde ek kırık 2 hastada (%13) görülmüştür. Bunun dışında bir hastada jamshidi iğnesinin yerleştirilmesi esnasında ortaya çıktığı düşünülen geçici kök basısı, 3 (%20) hastada epidural çimento sızması gözlenmiştir (Figür 4). Hastaların hiç birinde spinal kord basısı, pulmoner emboli ve enfeksiyona rastlanmamıştır.

### KİFOPLASTİ

Son yıllarda vertebroplastinin bir üst basamağı kabul edilen ve vertebroplastiye göre önemli avantajları olduğu savunulan kifoplasti tekniği uygulanmaya başlanmıştır (33,34). PVP den farklı olarak bu teknikte omur içine transpediküler yolla bir balon yerleştirilmekte ve balon içeride şişirilerek kırık endplate kaldırılmakta ve deformite

düzeltilmektedir. Daha sonra içerde yaratılmış olan boşluğa çimento yerleştirilmektedir (Figür 6A ve 6B).

Kifoplasti endikasyonları, hasta seçim kriterleri ve kontrendikasyonları PVP ile hemen hemen aynıdır PVP ye göre öne sürülen üstünlüklerinden birisi kırığın ve deformitenin redükte edilebilmesidir. Diğer önemli bir avantaj ise balonun şişirilmesi ve trabeküler kemiğin itilmesiyle içeride bir boşluk oluşturulması ve böylelikle çimentonun daha az basınç ve daha yüksek vizkozite ile yerleştirilebilmesidir. Bu avantajla kanal içine çimento sızma şansının PVP ye oranla çok daha az olduğu bildirilmiştir (35,36). Ne varki şu ana kadar yayınlanmış kifoplasti serisi çok azdır ve bu serilerin sonuçları kifoplastinin teorik avantajlarını ispatlamakta yetersizdir. Garfin ve arkadaşları kifoplasti ile kifozun %50 oranında düzeltilebildiğini göstermişlerdir (34). Theodoru ve Garfin ise bir başka klinik çalışmada kifotik deformitede ort. 8 derecelik düzelme olduğunu bildirmiştir (37). Bu çalışmalarda ortalama rakamlar verilmiş ancak hastaların kaç tanesinde gerçek anlamda ölçüm hatası dışında kalacak sagittal plan düzelmesi olduğu gösterilmemiştir. Bir başka eleştiri ise prone pozisyon verildikten sonra x-ray çekilmediği için, pozisyona bağlı gelişebilecek ve bazı vertebroplasti serilerinde de gösterilen spontan koreksiyon miktarının hesaba katılmamasıdır (Figür 5). Tüm bunların dışında sagittal planda elde edilen düzelmenin VKK olan yaşlı popülasyondaki klinik önemi henüz ortaya konamamıştır.

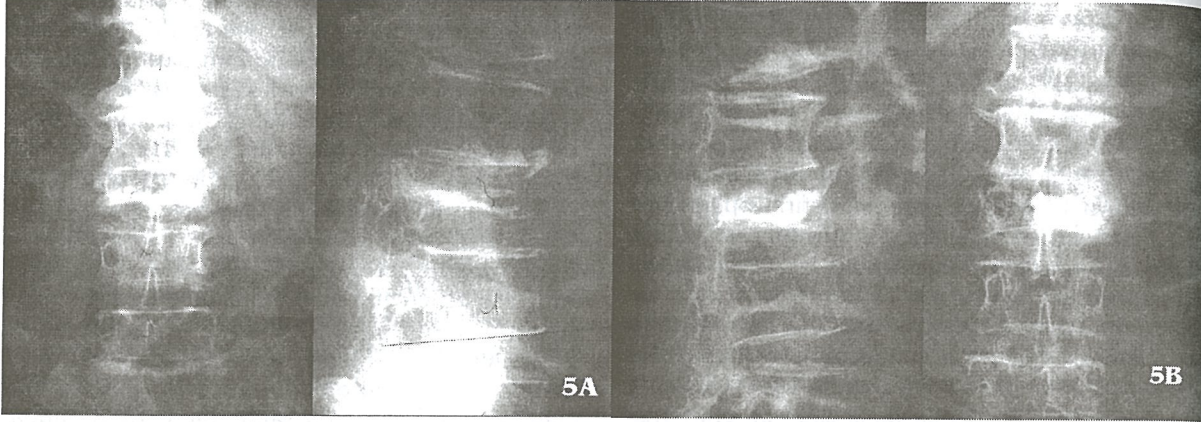
Kifoplastinin halen en önemli avantajı boşluk yaratıcı etkisiyle kanal içine çimento sızmasının daha az oranda olduğunun gösterilmesidir (36). Nevarki halen az oranda da olsa kanal içine çimento sızması görülebilmektedir. Ayrıca osteoporotik kırıklarda PVP sonrası kanal içine çimento sızma ihtimali azımsanmayacak olasılıkta olsada bunun klinik etkileri nadiren görülmektedir ve hangi hastalarda çimento sızması ile nörolojik semptomların ortaya çıkacağını tahmin etmek zordur. Kifoplastinin klinik olarak da üstünlüğünü görmek için en az PVP serileri kadar çok hasta içeren serileri beklemek gerekir. Kifoplastinin en önemli dezavantajı ise pahalı olmasıdır. Bu teknik tek seviye için yaklaşık 4200 Euro'ya mal olurken, basit teknikle yapılan PVP nin seviye başına maliyeti yaklaşık 35 Eurodur.

Kifoplasti klinik serileri henüz az olmakla birlikte kullanımı hızla yayılmaktadır. Muhtemelen sağladığı teorik avantajların klinik olarak da ispatlanmasıyla büyük oranda PVP nin yerini alacak gibi görülmektedir.

Sonuç olarak vertebroplasti ve kifoplasti cerrahi dışı tedaviye cevap vermeyen osteoporotik VKK

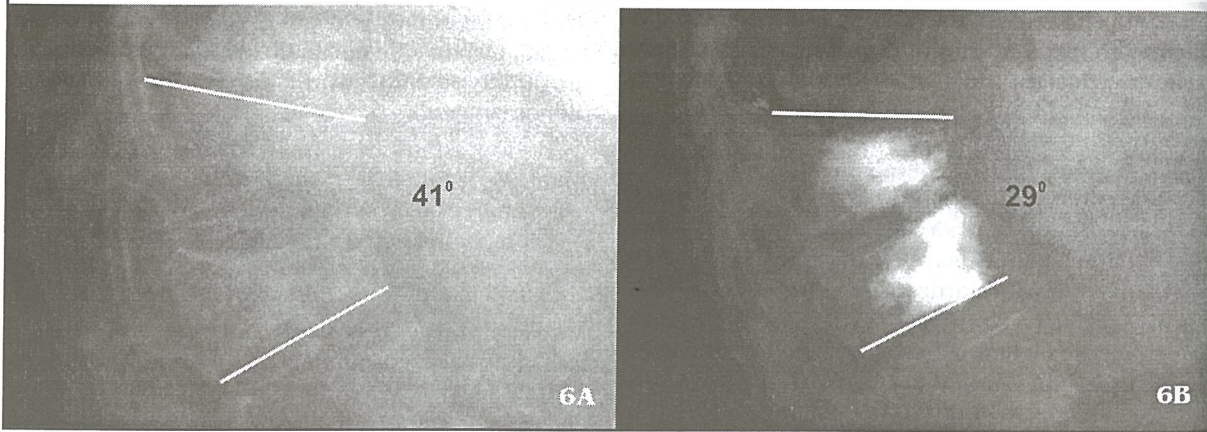
**Figür 5A.** 68 yaşında bayan hasta, yaklaşık 5 aydır bel ağrısı şikayeti var. Ön-arka ve yan grafilerde L3 kompresyon kırığı ve buna bağlı 24 derecelik kifoz açısı gözlenmektedir. Hastanın VAS ağrı skoru 10'dur.

**Figür 5B.** Hastanın PVP prosedürü sonrası ön-arka ve yan grafilerinde kifoz açısının prone pozisyonda hiperekstansiyona zorlamayla oldukça düzeldiği gözleniyor. PVP sonrası VAS ağrı skoru 2.



**Figür 6A.** 67 yaşında bayan hasta, yaklaşık 3 aydır bel ağrısı var. Yan grafide T11 ve T12 VKK mevcut. Hastanın preoperatif kifoz açısı 41° ve VAS skoru 10.

**Figür 6B.** Hastaya kifoplasti uygulandıktan sonra çekilen yan grafide deformitenin 29°'ye düzeldiği gözlenmekte. Postoperatif VAS skoru 2 olarak tespit edildi.



tedavisinde önemli bir alternatiftir. Uygun hasta seçimiyle %80-95 oranında başarı sağlanmaktadır. Ciddi komplikasyon oranı az olmakla birlikte, oluşabilecek komplikasyonlar son derece morbid hatta mortal olabilir. Bugün cazibesıyla herkesi çeken, yoğun bir promosyonu olan, yeni, popüler bir tedavi yöntemidir. Ancak bu cazibeye kapılarak tecrübesiz eller tarafından uygulanması ciddi sorun yaratabilecektir. Bu nedenle iyi bir eğitimden geçmeden bu işlem uygulanmamalıdır ve bu işlem olası komplikasyona da anında müdahale edebilecek ekipler tarafından yapılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Galibert P, Deramond H, Rosat P, Le Gars D. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987;33:166-168
2. EC report on osteoporosis in the European Community
3. Cooper P C, Atkinson EJ, O'Fallon WM et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone & Min Research* 1992;7:221-227

4. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fractures incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23
5. Schlaich C, Minnie HW, Bruckner T et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int.* 1998;8:261-67
6. Lukert PB. Vertebral compression fractures.:How to manage pain avoid disability (see comments). *Geriatrics* 1994;49:22-6
7. Weill A, Chiras J, Simon JM et al. Spinal metastases: Indications for and results of percutaneous injection of acrylic surgical cement *Radiology* 1996;199:241-7
8. Maynard AS, Jensen ME, Schweickert PA, Marx WF, Short JG, Kallmes DF. Value of bone scan imaging in predicting pain relief from percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1807-12.
9. Alvarez L, Perez-Higueras A, Rossi RE et al. Vertebroplasty in osteoporotic fractures: clinical and radiological results after 5 years. *Eur Spine J* 2001;10:S8
10. Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, McCan RM. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000;25:923-8.
11. Heini PF, Berlemann U Bone substitutes in vertebroplasty. *Eur Spine J* 2001;10:S205-S213
12. Jensen ME, Evans AJ, Math's JM et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures:Technical aspects. *AJNR* 1997;18:1897-1904.
13. Belkoff SM, maroney M, Fenton DC et al. An invitro biomechanical evaluation of bone cements used in percutaneous vertebroplasty. *Bone* 1999;25:23S-26S.
14. Mathis JM, Barr JD, Belkoff SM, Michelle SB, Jensen ME, Deramond H Percutaneous vertebroplasty: A developing standard of care for vertebral compression fractures. *Am J neuroradiol* 2001;22:373-81
15. Jasper LE, Deramond H, Mathis JM et al. The effect of monomer-to-powder ratio on the material properties of Cranioplastic. *Bone* 1999;25(suppl):27-9
16. Jasper LE, Deramond H, Mathis JM et al. Material properties of various cements for use with vertebroplasty. *J Material Sci Material Med* 2002;13:1-5
17. Tohmeh AG, Mathis JM, Fenton DC et al. Biomechanical efficacy of unipedicular versus bipedicular vertebroplasty for the management of osteoporotic compression fractures. *Spine* 1999;24:1772-1776
18. Heini PF, Walchli B, Berlemann U Percutaneous transpedicular vertebroplasty with PMMA: operative technique and early results. A prospective study for the treatment of osteoporotic compression fractures. *Eur Spine J* 2000;9:445-450
19. Lieschner MAK, Rosenberg WS, Keaveny TM Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine* 2001;26:1547-54
20. Harrington KD. Major neurological complications following percutaneous vertebroplasty with polymethyl methacrylate. A case report. *J Bone Joint Surg* 2001;83A:1070-5.
21. Alanay A, Pekmezci M, Acaroglu E, Yazıcı M, Surat A. Perkütan vertebroplasti (PVP): osteoporotik vertebra kompresyon kırıklarında etkinliği ve güvenilirliği. I. Osteoporoz Ulusal Kongresi Özet Kitabı. 7-11 Ekim 2002, Antalya
22. Cotton A, Dewatre F, Cortet B et al. Percutaneous vertebroplasty for osteolytic metastasis and myeloma: effects of the percentage of lesion filling and the leakage of methylmethacrylate at clinical follow-up. *Radiology* 1996;200:525-30
23. Vasconcelos C, Gailloud P, Norman J et al. Is percutaneous vertebroplasty without pretreatment venography safe ? Evaluation of 205 consecutives procedures. *AJNR* 2002;23:913-917
24. Grados F, Depriester C, Cayrolle G et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Rheumatology* 2000;39:1410-1414
25. Melton LJ III. Excess mortality following vertebral fracture. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:338-9
26. Watts NB, Harris ST, Genant HK. Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Osteoporosis Int* 2001;12:429-437
27. Willfred C, Peh G, Gilula LA et al. Percutaneous vertebroplasty for severe osteoporotic vertebral body compression fractures. *Radiology* 2002;223:121-6

28. Kaufmann TJ, Jensen ME, Schweickert PA, Marx WF, Kallmes DF. Age of fracture and clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty. *Am J Neuroradiol* 2001;22:1869-1863
29. Ratliff J, Nguyen T, Heiss J. Root and spinal cord compression from methylmethacrylate vertebroplasty. *Spine* 2001;26:e300-e302
30. Amar AP, Larsen DW, Esnaashari N, Albuquerque FC, Lavine S, Teitelbaum GP. Percutaneous transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty for the treatment of spinal compression fractures. *Neurosurgery* 2001;49:1105-15
31. Wenger M, Markwalder T-M. Surgically controlled transpedicular methyl methacrylate vertebroplasty with fluoroscopic guidance. *Acta Neurochir* 1999;141:625-31
32. Lee B-J, Lee S-R, Yoo T-Y. Paraplegia as a complication of percutaneous vertebroplasty with polymethylmethacrylate: A case report. *Spine* 2002;27:E419-E422
33. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, Bell G. Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2001;26:1631-8
34. Garfin SR, Yuan HA, Reiley MA. New technologies in spine: kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of painful osteoporotic compression fractures. *Spine* 2001;26:1511-5.
35. Watts NB, Harris ST, Genant HK. Treatment of painful osteoporotic vertebral fractures with percutaneous vertebroplasty or kyphoplasty. *Osteoporosis Int* 2001;12:429-37
36. Phillips FM, Todd Wetzel F, Lieberman I, Campbell-Hupp M. An in vivo comparison of the potential for extravertebral cement leak after vertebroplasty and kyphoplasty. *Spine* 2002;27:2173-8
37. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD, Garfin SR, Wong WH. Percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral body compression fractures. *Clin Imaging*. 2002 Jan-Feb;26(1):1-5.

# Erişkinde kistik fibrozis

**Dr. Uğur Özçelik**

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

Kistik fibrozis (KF) beyaz ırkın en sık ölümüne neden olan genetik hastalıktır. Salgı yapan epitel hücrelerinin etkilendiği bu hastalıkta başlıca solunum sistemi, gastrointestinal sistem ve üreme sistemi tutulur. Bu hastalık yıllarca bir çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinmesine karşılık son veriler KF'nin artık bir erişkin dönemi sorunu da olduğunu desteklemektedir. Literatürde ilk KF vakası 1946 yılında bildirilmiştir (1). O zamandan bu yana giderek erişkin KF'li hastaların sayısı artmıştır. Bunun nedenleri; çocuk hastaların iyi ve uygun bakımla giderek yaşam sürelerinin uzaması ve yeni genetik bilgilerin eşliğinde ilk kez erişkin yaşta tanı alan atipik prezentasyonlu hafif mutasyonları taşıyan hastaların tanınmasıdır. Amerika Birleşik Devletlerinde KF istatistiklerine göre, 1997 yılında yeni tanı alan KF'li hastaların %11.5'i tanılarını 18 yaş ve üzerinde almıştır. Bu hastaların ortanca yaşı 27'dir (2). Hollanda'dan yapılan bir çalışmada KF'li hastaların %20'sinin 16 yaşından sonra tanı aldığı bildirilmiştir (3). Halen ABD'de yaşayan KF'li hastaların 1/3'nün erişkin yaşta olduğu bildirilmiştir (4). Danimarka'da değişen tedavi yöntemleri ile birlikte 1989-1993 tarihleri arasında tanı alan KF'li hastaların %80 olasılıkla 40 yaşına ulaşacağı tahmin edilmektedir (5). Literatürde en geç yaşta KF tanısı alan hasta 82 yaşındadır. Son yıllarda ABD'de KF hastalığının artık bir geriatrik problem olduğu tartışılmaktadır (6). Ülkemizde de KF ile ilgilenen merkezlerin artması, uygun ekip tedavilerinin uygulanması ile ileri yaşlara erişen hastaların sayısı artmaktadır. Genellikle çocuk kliniklerinde izlenen bu hastaların erişkin kliniklerine devri bir sorun oluşturmaktadır. Buna karşılık bu hastalık bir erişkin sorunu olarak düşünülmediği için ülkemizde erişkin yaşta ilk tanılarını alan hasta sayısı yok sayılacak kadar azdır.

Bundan sonraki kısımda hastalığın patogenezi, adölesan ve erişkin yaşlarda sıklıkla görülen klinik bulguları, tedavisi ve prognozları hakkında bilgi ve kliniğimizde izlenen bazı erişkin vakalardan örnekler verilecektir.

## Etiyopatogenez

Kistik fibrozis hastalığında patogenezin anlaşılması hastalığın geninin bulunmasından sonra hız kazanmıştır. KF geninin ürünü olan "kistik fibrozis transmembran regülatör protein" (KFTR) primer olarak epitel hücrelerinin apikal membranlarında bulunur ve hücrelerde ATP ile aktive olan bir klor kanalı olarak rol oynar (7). KF'de genin ilk olarak 1989 yılında 7. kromozomun uzun kolunda tanımlanmasından sonra günümüzde 1000 kadar mutasyon tanımlanmıştır (8). Klor kanalının etkilenmesi sonucunda hücreden dışarıya klor salgılanması bozulur. Hücrenin içine ise klor ve sodyum geçişi artar. Sonuç olarak oluşan salgı elektrolitten fakir ve suyun geçişi pasif olarak elektrolit salgılarını izlediği için sudan da fakir, koyu, yapışkan niteliktedir. KFTR'nin diğer membran kanalları üzerine de etkisi vardır. Son yıllarda KF'de hastalığın patogenezinde bikarbonat iletiminin de önemli olduğu düşünülmektedir. Ağır klinik gösteren KF'li hastalarda bikarbonatın epitelden transportu hiç olmazken, hafif KF kliniği gösteren hastalarda kısmen olduğu gösterilmiştir (8). P.aeruginosa KF'li hastaların solunum yollarına çok sık yerleşir ve koloniler oluşturur. Bu koloniler kısa zamanda mukoid forma döner. KF'de epitel hücrelerinin yüzeyindeki glikokonjugatların özel yapısının, psödomonasın kolay tutunmasında rol oynadığı düşünülmektedir. Mikroorganizma solunum yoluna yerleştikten sonra inflamatuvar yanıt başlar. KF'de inflamatuvar yanıt kısır döngü oluşturarak akciğer hastalığının ilerlemesine neden olur. KF'li hastaların solunum

yollarındaki inflamatuvar hücrelerin önemli kısmını polimorfonükleer lökositler (PNL) oluşturur. Önemli kısmı ortamdaki PNL'lerden gelmek üzere bakterilerin ve PNL'lerin parçalanması ile ortaya çıkan DNA'lar zaten koyu olan sekresyonların daha da koyu olmasına neden olurlar ve obstruksiyonu artırır. Ayrıca dejenere olan lökositlerden filamantöz aktin de (F-aktin) ortaya çıkar. Proteazlara dirençli bu yapılar balgamın viskoelastisitesini artıran bir diğer nedendir. Ortama toplanan PNL'lerden oksidanlar ve proteazlar salgılanır. Serbest oksijen radikallerinin, ortamda bulunan psödomonaslarda mutasyona neden olarak mukoid koloniler haline dönmelerine yardımcı olduğu düşünülmektedir. Elastaz, proteazlar arasında en önemlilerindedir. Ortamda çok miktarda bulunan bu proteaz, antiproteazlar tarafından nötralize edilemez ve proteolitik enzim aktivitesi gösterir. Elastaz direkt olarak solunum yollarının yapısında bulunan elastini ve diğer yapısal proteinleri parçalayarak bronşiektaziye neden olur. Elastazın başka olumsuz etkileri de söz konusudur. Sekretuar aktiviteyi artırarak hava yolu obstruksiyonunu artırır. Kemoatraktanları, özellikle LTB<sub>4</sub> ve IL 8' i artırarak ortama nötrofillerin göçünü artırır. Vital opsoninleri ve reseptörlerini ayırarak fagositoz üzerine olumsuz etki eder. Kemoatraktanlar havayolu epitel hücrelerinden, ortamdaki makrofaj ve nötrofillerden salgılanır. Bakteriler ve ürünleri de kemoatraktanların oluşmasında önemli rol oynarlar. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF alfa), IL-1, IL-2, IL-6 ve özellikle IL-8 bunların arasında önemli sitokinlerdendir. Özellikle enfeksiyon dönemlerinde KF'li hastaların kanlarında ve akciğer salgılarında bu sitokinlerin arttığı gösterilmiştir (9-13). KF'li hastaların solunum yollarındaki salgı ortamının değişik iyonik yapıda olmasının da lokal konakçı savunma sistemini etkileyerek ortamda enfeksiyonun ve inflamasyonun devamına neden olduğu sanılmaktadır. Solunum yollarında, solunum yollarındaki tuz miktarına duyarlı defensin (human beta defensin-1) denilen ve epitel hücrelerini enfeksiyonlardan koruyan bakterisidal polipeptidler tanımlanmıştır. KF'li hastalarda solunum yollarındaki tuz miktarı değişikliğinin, bu moleküllerin fonksiyonlarını etkilediği gösterilmiştir ve bu da mikroorganizmaların solunum yollarına yerleşmesini kolaylaştırmaktadır (14).

Kistik fibroziste solunum sistemine yönelik patofizyoloji böyle iken hastalığın önemli etkilerini gösterdiği gastrointestinal sistemde de benzer mekanizma söz konusudur. Pankreas kanalı duktuler epitel hücreleri de KFTR proteini eksprese ederler. KF'li hastalarda bozuk yapıdaki protein nedeni ile oluşan salgı elektrolitsiz ve koyu kıvamlıdır. Bu koyu salgı pankreas kanallarında tıkanma yaparken içinde

taşıdığı proteolitik enzimler giderek pankreasın kendi dokusuna zarar vermeye başlar zamanla fibrozis ve atrofiye giden pankreasta yağlanma oluşur. Önce ekzokrin fonksiyonları etkilenen pankreasta, zamanla adacık hücre hasar sonucu insulin eksikliği şeklinde ortaya çıkan endokrin fonksiyon bozuklukları da meydana gelir.

Karaciğerde de safra kanallarındaki epitel hücreleri KFTR eksprese ederler. KF'li hastalardaki defektif KFTR proteini nedeniyle anormal duktüler sekresyon ve bu sekresyonun safra yollarında staz oluşturması sonucunda intrahepatik safra yollarında dastrüksiyon oluşur. Ancak bu obstruksiyon tek başına siroz oluşumundan sorumlu değildir. KF'li hastaların dolaşan safra asidi havuzunun önemli kısmının hidrofobik yapıdaki safra asitlerinden oluştuğu ve bunların hücre membranlarına zarar verdiği bilinmektedir. Sitokinlerin de karaciğerdeki inflamasyonda rolleri olduğu düşünülmektedir (16,17).

#### Klinik bulgular

Kistik fibrozis ekzokrin salgı yapan organlara ait bozukluklar ile kendini gösterir. KF hastalığında mutasyonların tanımlanması hastalığın klinik bulgularındaki değişikliği de açıklamıştır. Bazı hastalar hastalığın tuttuğu sistemlere ait bulgular ile erken dönemde tanı alırken, bazı hastalar daha hafif bulgular ile daha geç yaşta tanı alırlar. Akciğerler hemen tüm hastalarda en sık tutulan organlardır. Gastrointestinal sistem tutulumu %85-90 hastada görülür. Adolesan ve erişkin dönemdeki hastaların sistemlere göre bulguları gözden geçirilecek olursa (18-20):

**Üst solunum yolu bulguları:** Üst solunum yolu bulguları anormal, yapışkan sekresyonlara ve müköz membranlardaki hipertrofi ve ödeme bağlıdır. Tekrarlayan nazal polipler, tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan, tüm yüz sinüslerini tutan sinüzit hali sık görülür. Erişkin hastalarda yapılan bazı çalışmalarda, kulak burun boğaz kliniklerinde tekrarlayan ve düzelmeyen sinüzit ve nazal polip tanıları ile izlenen ve diğer bulguları ön planda olmayan hastalarda KF araştırılmış ve tanımlanmıştır.

**Alt solunum yolu bulguları:** Kronik veya tekrarlayan akciğer enfeksiyonları, bronşit, atelektaziler, bronşiektazi, kronik öksürük görülebilir. Erken çocukluk döneminde önceleri yapışkan balgamı çıkartmak için kuru nitelikte olan öksürük; ileri yaşlarda giderek enfeksiyon etkenleri ile renkli, kötü kokulu, bol balgamlı öksürüğe dönüşür. Kronik süpüratif akciğer hastalığı ve hipoksi ile parmaklarda çomaklaşma sık görülür. Akciğer grafilerinde erken dönemde aşırı havalanma ve bronş duvarlarında

almışma görülürken; erişkin yaş grubunda genellikle yaygın bronşektazi vardır. Üst loblarda özellikle sağ üst lobda olan bronşektaziler KF hastalığı için tipiktir. Hastaların solunum yollarından alınan sekresyonların kültürlerinde sıklıkla *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* daha nadiren *Burkholderia cepacia* ürer. Akciğer hasarının artması ile solunum etmezliği bulguları görülebilir. Bronşektatik alanda erişken *Aspergillus fumigatus*'a bağlı allerjik bronko-pulmoner aspergillozis (ABPA) ve buna bağlı akciğer bulgularının kötüleşmesi adölesan ve erişkin önemdeki KF'li hastalarda görülebilir. Spontan nömotoraks siktir ve erişkin KF'li hastalarda sıklığı 1/19 oranında bildirilmiştir. KF'li hastaların solunum fonksiyon testlerinde önce küçük hava yollarının obstrüksiyonu ile giden obstruktif bulgular ön planda iken, akciğer hasarının ilerlemesi ile restriktif ve obstruktif bulgular birlikte görülür. Hastaların prognozlarını belirleyen, akciğer tutulumunun şiddetidir. İleri derecede akciğer hasarı olan hastalarda kor pulmonale siktir.

**Gastrointestinal sistem bulguları:** KF'li hastaların %85'inde pankreas yetmezliği sonucu malabsorbsiyon görülür. Malabsorbsiyon sonucunda teatore ve yağda eriyen vitaminlerin eksiklikleri görülebilir. Protein malabsorbsiyonu sonucu hipoproteinemik ödem görülebilir. Çok miktarda, kık, yağlı, kötü kokulu gaita yaparlar. Karınları gaz edeni ile şişkindir ve kötü kokulu gaz çıkarırlar. Rektal prolapsus ve barsaklarda bazen koyulaşmış maitanın yaptığı "distal intestinal obstrüksiyon sendromu" görülebilir. Gastroözefagial reflü KF'li hastalarda siktir. Pankreas fonksiyonları tam aybedilmemiş hastalarda pankreasın otolizi sonucu inflamasyon ve pankreatit görülebilir. Malabsorbsiyona bağlı değişik bulgular ortaya çıkabilir. Bu hastalarda karaciğer bulgularının ilerlemesi ile fokal siroz ortaya çıkabilir. Multilobuler siroz ve karaciğer yetmezliği görülebilir.

**Tuz kaybı:** KF'li hastaların terleriyle tuz kaybına uğurlu olarak özellikle sıcak mevsimlerde ciltte tuz birikimi sonucu tuzlu tat ve dermatit görülür. Erişkin hastalarda istekle aşırı tuz alımı ile dengelenmekle birlikte özellikle sıcak havalarda ciltten aşırı tuz kaybı sonucu hipokloremik, metabolik alkaloz tablosu (psödo Bartter) ve dehidratasyon ortaya çıkabilir.

**Endokrin sistem:** Adölesan yaşta pankreas hasarı sonucu adacık hücreleri zarar görür ve diabetes mellitus ortaya çıkabilir. Kronik enfeksiyon ve malabsorbsiyon sonucu gecikmiş puberte siktir. Malabsorbsiyon, kronik enfeksiyon, hareketsizlik ve kullanılan ilaçlara bağlı osteoporoz sık görülür.

**Ürogenital sistem:** KF'li erkeklerin %98-99'u infertildir. Obstruktif azospermi vardır. Azospermimin nedeni iki taraflı gelişmemiş vas deferens'e sahip olmalarındandır. KF'li kadınlarda da fertilitate koyu kıvamdaki servikal mukus ve kronik hastalık nedeni ile azalmıştır.

### Tanı

Kistik fibrozis hastalığının tanısında hastalığın tipik klinik bulguları, kistik fibrozisli kardeş öyküsü, terde klor yüksekliği veya KF mutasyonlarından birinin gösterilmesi veya invivo olarak epitelden iyon transportundaki bozukluğun gösterilmesi kullanılır.

Klinik bulgular bir önceki bölümde anlatıldığı gibi solunum sistemi ve gastrointestinal sistem ağırlıklıdır ve yaşa göre sıklıkları değişebilir. Bazı hastalarda bu klinik bulguların hepsi birlikte bulunurken, bazı hastalarda sadece biri ön planda olabilir. KF hastalığında kliniğin ağırlığının, mutasyonla ilişkisi bilinmemektedir. Bu nedenle tüm bulguları taşımayan hastalarda bile KF'e ait klinik bulgulardan biri olsa dahi hastalık laboratuvar bulguları ile araştırılmalıdır.

### Laboratuvar bulguları

**Terde klor değerinin ölçülmesi :** KF hastalığının tanısında terde klor ölçülmesinin ilk tanımlanan ve halen geçerliliği olan bir test olması nedeniyle özel bir önemi vardır. 1953 yılında Gibson ve Cook tarafından pilokarpin iyontoferezis sonrası toplanan terdeki klor değerinin ölçülmesi yöntemi geliştirilmiştir. 60 meq/L ve üzerindeki değerler pozitif olarak kabul edilir. Özellikle bazı hafif mutasyonları taşıyan hastalarda terde klor değeri, sınır değerler olarak kabul edilen 40-60 mEq/L veya normal değerler olarak kabul edilen 40 mEq/L'den daha düşük değerlerde olabilir. KF dışı bazı hastalıklarda da terde klor değeri yüksek olabilir ve ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Kan elektrolitlerinin düşük olduğu durumlarda, ciltte ödem olduğunda terde klor ölçümleri yanlış olarak düşük bulunabilir (21,22).

**Mutasyon analizi :** Günümüzde KF hastalığında 1000'den fazla mutasyon tanımlanmıştır. Ülkeler kendi toplumlarında en sık görölen mutasyonlardan geliştirdikleri tarama panellerini kullanmaktadırlar. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika ülkeleri için 20-25 mutasyonu içeren paneller ile KF allellerinden %80-85'ni tanımlamak mümkündür. Ülkemizde ise durum daha farklıdır. Toplumumuzda yapılan çalışmalarda en sık görölen mutasyon «Delta F 508» mutasyonu olmakla birlikte bunun sıklığı %18-20'dir. Aynı derecede veya daha çok görölen bir başka mutasyon saptanamamıştır. Diğer taranan bazı mutasyonlarda

ise ancak % 3-4'lere varan bir sıklık söz konusudur. Bu nedenle ülkemizde kullanılan tarama panelleri ile vakaların yarıdan çoğunda mutasyon gösterilememektedir (23).

**Nazal potansiyel farkı ölçümü :** KF'de epitelden iyon transportu bozuk olduğu için hücrelerde transepitelyal elektriksel potansiyel farkında normale göre değişiklik söz konusudur. Bu KF hastalığında bir tanı testi olarak kullanılmasını gündeme getirmiştir. Buruna yerleştirilen elektrotlar ile bu ölçümün yapılması mümkündür. KF'li hastalarda 1. Bazal değer olarak nazal potansiyel farkı daha fazladır. 2. Burun içi hücreye sodyum girişini engelleyen bir sıvı ile yıkandıktan sonra (amilorid) KF'li hastalarda daha fazla inhibe olur. 3. Klor kanalı çalışmadığı için klor salgılanmasını normalde değiştirecek bir solüsyon olan izoprotrenolün, klor içermeyen bir solüsyon içinde buruna verilmesinden sonra, potansiyel farkı etkilenmez. Teknik iyi uygulanmadığında veya burun mukozasında inflamasyon varsa yanlış negatif sonuçlar elde edilebilir (24).

#### **KF tanısına yardımcı olabilecek diğer testler**

**Pankreasın ekzokrin fonksiyonlarının ölçülmesi :** Pankreas enzimlerinin ve anyon sekresyonunun ölçülmesi, bentromid testi, serum tripsinojen ölçümü, 72 saatlik gaitada yağ miktarı ölçümü, yağda eriyen vitamin düzeylerinin ölçümü, fekal tripsin ölçümü, fekal elastaz 1 ölçümü pankreas yetmezliğine yönelik kullanılan testlerdir (25).

**Solunum sisteminin mikrobiyolojisi** (balgam, orofaringeal örnekler, bronkoalveoler lavaj sıvıları, sinüs sıvısı): Alınan örneklerde KF'li hastalarda sık görülen, özellikle mukoid koloniler yapan *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Burkholderia cepacia* gibi mikroorganizmalar ile kolonizasyon da tanıyı destekler.

**Ürogenital sistemin değerlendirilmesi:** KF'li postpubertal erkeklerde infertilite değerlendirmesi tanıya yardımcı olabilir. Bu nedenle atipik prezentasyona sahip erişkin erkeklerde ürolojik muayene, semen analizi, ürogenital sistemin ultrasonografik incelemesi, nadiren skrotal eksplorasyon gerekir (26).

KF hastalığında prenatal tanı imkanı vardır.

#### **Tedavi**

Kistik fibroziste (KF) hastalığın tuttuğu iki ana sisteme yönelik tedavi önem taşır. Bunlar solunum sistemi ve gastrointestinal sisteme yönelik tedavilerdir.

#### **Solunum sistemine yönelik tedaviler**

KF'li hastalarda solunum yolu problemlerinin tedavisinde birden fazla tedavi yöntemi birlikte kullanılır. Tedavide kullanılan bazı yöntemlere enfeksiyon olmadığı dönemlerde de koruyucu nitelikte devam edilir. Bu tedaviler çeşitli başlıklar altında toplanabilir.

**Havayollarından sekresyonların temizlenmesine yönelik tedaviler:** Kistik fibrozisli hastalarda "kistik fibrozis transmembran proteinindeki" (KFTF) bozukluk sonucu oluşan koyu ve yapışkan nitelikteki sekresyon hava yollarında tıkanmalara yol açar. Enfeksiyon dönemlerinde bu sekresyon, inflamasyon nedeni ile artan nötrofil göçü nedeni ile daha da koyu hale gelir. Bu sekresyonun temizlenmesi hastalığın temel tedavi yöntemlerindedir.

Bu amaçla kullanılan çeşitli tedavi yöntemleri vardır.

**Fizik tedavi ve egzersiz programları:** KF'li hastaların solunum yollarındaki koyu, yapışkan sekresyonları temizlemek için düzenli olarak uygulanması çok önemlidir. Postural drenaj, perküsyon ve vibrasyon, aktif solunum döngüsü gibi yöntemler ve PEP (positive expiratory pressure), flutter gibi aletler yardımı ile basınca karşı ekspirasyon tekniklerinin kullanılması ve egzersiz programlarını içerir. Bu konuda deneyimli bir fizyoterapi uzmanının düzenlediği program çerçevesinde hastaların ve ailelerinin gerekli eğitimi alarak uygulamaları hastalığın ilerlemesini engellemek açısından çok önemlidir (27).

**N-asetil sistein:** Uzun süreden beri kullanılan bu ilaç, balgamdaki sülfid bağlarını kopararak etkisini gösterir. Ayrıca glukronat sistemi üzerinden bir prekürsör rolü oynayarak antioksidan etki gösterir. Oral, inhale veya bronkoalveoler lavaj sıvılarına katılarak lokal olarak da kullanılabilir. İnhalasyon yolu ile veya direk verilmesi sırasında görülen bronkokonstrüksiyon en önemli yan etkisidir. Bu nedenle uygulama öncesi bronkodilatör verilmesi uygun olur (28).

**Rekombinant insan DNase (Dornase alfa):** KF'li hastaların özellikle enfeksiyon dönemlerinde akciğerlere nötrofil göçü nedeni ile parçalanmış nötrofillerden ortaya çıkan çok miktardaki DNA büyük molekül ağırlığı nedeni ile balgamın koyuluğunu daha da artırır. İnhalasyon yolu ile günde bir veya iki kez uygulanan dornase alfa'nın balgamın akışkanlığını artırdığı, solunum fonksiyonlarında düzelmeye sağladığı ve hastaneye yatış sayısını azalttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Tedavi süresince yarar sağlar (29).



**Hipertonik sodyum klorür:** %6-7 konsantrasyonlarda inhalasyon yolu ile uygulanan hipertonik sodyum klorürün KF'li hastalarda balgamın akışkanlığını artırdığı gösterilmiştir (30).

**Bronkodilatör:** KF'li hastalarda, solunum yollarında hiperreaktivite sık görülen bir bulgudur. Solunum fonksiyon testleri ile hiperreaktivitesi saptanan hastalarda ve enfeksiyon dönemlerinde klirens artırıcı özellikleri nedeniyle kullanılmaktadırlar (31).

### Antibiyotikler

KF'li hastalarda antibiyotik tedavisi genellikle enfeksiyon dönemlerinde kullanılmakla beraber bazı merkezlerde özellikle küçük yaş grubundaki çocuklarda profilaktik olarak da kullanılmaktadır. KF'li hastalarda akut atak dönemi; iştahsızlık, kilo kaybı, dispnenin artması, egzersiz toleransında azalma, akciğer dinleme bulgularında değişme, akciğer grafilerinde daha önce olmayan konsolidasyonlar, ateş, lökositoz, eritrosit sedimentasyon hızında artma, solunum fonksiyonlarında bozulma, balgam kültürlerinde yeni izole edilen mikroorganizma gözönüne alınarak değerlendirilir. Antibiyotikler KF'li hastalarda oral, parenteral veya inhalasyon yolu ile uygulanabilir. Antibiyotik seçiminin etkin mikroorganizmaya göre ve hastanın durumuna göre en az 10 gün süre ile uygulanması önerilir. İntravenöz antibiyotik tedavisi genel durumu iyi olan ve hastane tedavisi gerektirmeyen hastalarda evde damar yoluna takılan bir kateter yardımı ile uygulanabilir. İnhalasyon yolu ile sıklıkla kolistin ve aminoglikozid antibiyotikler (özellikle tobramisin) uygulanmaktadır. Özellikle kronik psödomonas kolonizasyonu olan hastalarda uzun süre inhalasyon yolu ile uygulanan inhale antibiyotik tedavileri ile hastaların klinik durumları ve solunum fonksiyon testlerinde düzelmeler saptanmıştır. İn hale antibiyotik tedavisinde, parenteral yollarla uzun süreli antibiyotiklerin kullanılması ile görülen yan etkiler görülmemekle beraber, direnç gelişim sorunu vardır. KF'li hastalarda antibiyotik tedavilerinin daha sık ve uzun süreli kullanımları ile ilgili çalışmalar vardır. KF'li hastalarda beklenen yaşam sürelerinin en iyi olduğu ülkelerden Danimarka'da kronik psödomonas kolonizasyonu olan KF'li hastalarda akut atak bulgusu olmasa bile hastalara üç ayda bir, iki hafta süre ile verilecek intravenöz antibiyotik tedavisinin hastaların yaşam süreleri üzerine olumlu etkilerinden söz edilmektedir. Psödomonas'a bağlı akut enfeksiyonlarda en az iki antibiyotiğin intravenöz yolla 14-21 gün süre ile verilmesi önerilmektedir. Genellikle bir aminoglikozid ile bir beta laktam antibiyotik kombinasyonu tercih edilir. Antibiyotik seçiminde direnç durumu mutlaka göz önünde

tutulmalıdır. Antipsödomonal olarak kullanılan antibiyotikler; seftazidim, sefepim, piperasilin, karbenisilin, aztreonam, imipenem ve florokinolonlardır. Siprofloksasin oral olarak kullanılması nedeni ile önem taşır. Son yıllarda makrolid grubu antibiyotiklerin de antiinflamatuvar etkileri ile birlikte antipsödomonal etkilerinden söz edilmektedir. Seçilen ilaçların dozlarının bu hastalarda değişen farmakokinetik özellikler nedeni ile yüksek tutulması önerilmektedir. Burcholderia cepacia'ya bağlı enfeksiyonlar, bu mikroorganizmanın birçok ilaca karşı dirençli olması nedeni ile sorun oluşturur. Genellikle aminoglikozidlere ve kolistin'e dirençlidir. Trimetoprim-sulfametaksazol, kloramfenikol, meropenem, seftazidim direnç durumu gözönüne alınarak kullanılabilir antibiyotiklerdir. Stafilokoklara bağlı enfeksiyonlarda nafsilin, oksasilin, dikloksasilin, gibi penisilin türevleri, sefalosporinler, florokinolonlar ve makrolid grubu antibiyotikler kullanılabilir. Haemophilus influenzae'ye bağlı enfeksiyonlarda ampisilin, amoksisilin, ve bunların beta laktamaz inhibitörü içeren kombinasyonları, trimetoprim-sulfametaksazol, makrolidler kullanılabilir (32-33). Son yıllarda makrolid antibiyotiklerin KF'li hastalarda antiinflamatuvar etkileri nedeni ile uzun süre kullanımları gündeme gelmiştir (34).

### Antiinflamatuvar ve oluşan immün cevaba yönelik tedaviler

KF'li hastalarda son yıllarda akciğer hastalığının gelişmesinde konakçının savunma mekanizmasının rolünün anlaşılması bunu baskılamaya yönelik tedavi yöntemlerini gündeme getirmiştir. Bu amaçla denenmekte olan çeşitli tedavi yöntemleri vardır.

**Steroidler:** Dört yıl süren çok merkezli bir çalışmada uzun süreli 2 mg/kg dozundaki oral steroid tedavisinin yan etkileri nedeni ile kullanılması önerilmezken; seçilmiş hastalarda 1 mg/kg gūnaşırı steroid tedavisinin, akciğer hasarındaki ilerlemeyi önleyici etkisi gözlenmiştir. Son yıllarda KF'li hastalarda inhale steroidlerin de başarılı bir şekilde kullanılması ile ilgili çalışmalar vardır (35).

**İbuprofen:** Bir non-steroidal antiinflamatuvar olan ibuprofenin kullanılmasının akciğer hasarının ilerlemesi üzerinde önleyici etki yaptığı gösterilmiştir (36).

**Pentoxiphyllin:** Antisitokin etkisi olan bu madde ile ilgili çalışmalar halen araştırma aşamasındadır (37).

**Antiproteazlar:** KF'li hastalarda balgamda ve bronş yıkama sıvılarında nötrofil elastazın yüksek bulunmasından sonra proteaz-antiproteaz dengesinin sağlanması için alfa-1-antitripsin ve sekretuar antiproteaz inhibitörlerinin inhalasyonu tedavisi ile denenen hastalarda başarılı sonuçlar alınmıştır (38).

**İyon transportunu dengeleyen tedaviler:**

Rutin kullanıma girmemiş olan, bazıları araştırma aşamasındaki tedavi yöntemleridir.

**Amilorid:** Sodyum kanalı antagonistidir ve epitel hücrelerinin apikal yüzlerine uygulandığında aşırı sodyum emilimini önler (39).

**Uridin trifosfat (UTP):** Diğer klor kanallarını uyararak hücreden dışarıya klor sekresyonunu artırır (40).

**8-cyclopentyl-1-3-dipropylxanthine (CPX):** A1 adenosin reseptörü antagonisti olan bu ilaç, araştırma aşamasındadır. Delta-F-508 mutasyonunda KFTR'nin salgılanmasından sonra, sitoplazmaya taşınmasını sağlar (trafficking) ve KFTR'nin klor transportunu artırır (41).

**4-phenylbuturat:** Delta F 508 mutasyonunda "trafficking"i düzeltici rolü vardır (42).

**Milrinone:** Klas III fosfodiesteraz inhibitörüdür. Hücre içi cAMP'yi artırarak KFTR'yi aktive eder (43).

**Genistein:** Tirozin kinaz inhibitörüdür. KFTR'yi aktive eder (44).

**Akciğer transplantasyonu:** Akciğer transplantasyonu son dönem akciğer hastalığı olan KF'li hastalara önerilen bir tedavi yöntemidir. Akciğer, kalp-akciğer, canlı donörden lob transplantasyonu gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. Donör bulunmasının güçlüğü nedeni ile transplantasyon beklerken hastaların kaybedilmesi, transplantasyon sonrası gelişen komplikasyonlar bu alandaki zorluklardır. Erişkin KF'li hastaların artması ile akciğer transplantasyonu ihtiyacı artmaktadır. Ülkemizde de akciğer transplantasyonu yapılan merkezlerin geliştirilmesi diğer son dönem akciğer hastalıkları yanında KF hastalığı için de önemlidir (45).

**Gen tedavisi:** KF'li hastalarda deneme halindeki bu tedavide adeno virüsler, liposomlar gibi vektörler yardımı ile düzgün genin hücreye ulaşması amaçlanmaktadır. İnhalasyon yolu ile gönderilen genin kalıcı olmaması, tüm vücut hücrelerine ulaştırılamaması bu konuda yaşanan güçlüklerdir (46).

**Aşı:** KF'li hastaların rutin aşı programlarında her yıl influenza aşısı ile aşılanmaları önerilmektedir. Psödomonas aşısı üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (47).

**Kistik fibroziste gastrointestinal sisteme yönelik tedaviler (48-51)**

**Diyet içeriği ve kalorisi:** KF'li hastaların malabsorbsiyonları, metabolik hızlarının fazla olması, enerji kayıplarının fazla olması, kronik enfeksiyonları, solunum için daha fazla enerji harcamaları nedeni

ile negatif enerji dengesi söz konusudur. Bu nedenle diyetlerinde normale göre ihtiyaçları olan enerjinin %120-150'sine göre diyetleri düzenlenmelidir. Enerjilerinin %15-20'si **protein**, %45-50 **protein** %35-40 yağ içeren bir diyet önerilir.

**Vitaminler:** Özellikle yağda eriyen vitaminler diyetle artırılmış dozlarda eklenmelidir. Adölesan ve erişkin hastalarda A vitamini 5000-10000 ünite/gün, D vitamini 800 ünite/gün, E vitamini 200-400 ünite/gün, K vitamini 2 X 5 mg/hafta önerilir.

**Tuz:** Hastalar terle aşırı tuz kaybettiklerinde diyetlerine tuz eklenmelidir ve sıcak mevsimlerde bu tuz miktarı artırılmalıdır. Adölesan ve erişkin bir hasta için ek olarak günlük 3-4 gr tuz verilmesi önerilir.

**Enteral beslenme:** Yeterli kilo alamayan hastalarda gece boyunca beslenmeleri amacı ile enteral beslenme önerilir.

**Ursodeoksikolik asit (UDCA):** Karaciğer bulguları olan hastalarda kolorektik ve sitoprotektik bir safra asiti olan UDCA verilmesi önerilir.

**Karaciğer transplantasyonu:** Siroz, karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda gerekirse uygulanabilir bir yöntemdir.

**Pankreas enzim tedavisi:** Pankreas yetmezliği hastaların önemli bir kısmında sorumludur. Malabsorbsiyonu düzelterek malnutrisyon üzerinde önemli etkisi vardır. Enzim suplementleri amilaz, lipaz ve tripsin içerir. Mide asitinden etkilenmemeleri için barsakta çözünen mikrosferler şeklindeki preparatlar tercih edilir ve bu preparatlar diyetle çiğnenmeden alınmalıdır. Gaita sayısına, karında gaz bulgularına göre pratik olarak kapsül sayısı ayarlanır. Kapsüller ana ve ara öğünlerdeki yemekle birlikte alınır. Çok yüksek dozlardan (10.000 U/kg/gün lipaz ve daha yüksek dozlardan) distal intestinal obstruksiyon sendromu oluşturabileceği için kaçınmak gerekir.

**Prognoz**

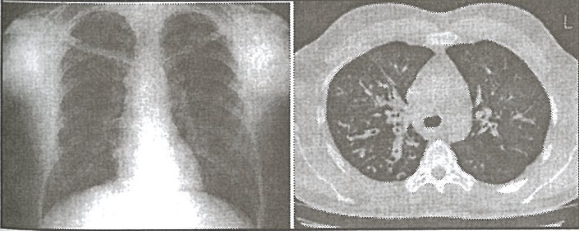
Kistik fibrozisli hastaların beklenen ortalama yaşam süreleri ABD'de 2000 yılı verilerine göre 35 yaş olarak belirtilmektedir. Bu süre yoğun olarak sürdürülen gen ve genin ürünü olan proteinlerin düzeltilmesine yönelik tedavilerin başarısı ile çoğaltacaktır. ABD'de 1996 yılında kistik fibrozis vakfını ülke vakalarını değerlendirdiği çalışmasında; 18 yaşının üzerinde tanı alan hastaların klinik ve sosyodemografik özellikleri, 18 yaş altında tanı alan hastalarla karşılaştırılmış ve geç tanı alan hastaların Delta F 508 allelini daha az taşıdıkları, hastalığa ait komplikasyonların daha az görüldüğü, daha a hastaneye yatmaları gerektiği, daha az evde i

antibiyotik tedavisi aldıkları, oksijen kullanımlarının daha az olduğu ve daha az dozda pankreas enzimlerine ihtiyaçları olduğu gösterilmiştir. Eğitim ve sosyal yaşamda, geç tanı alan hastalar arasında yüksek eğitim alanların, evli olanların ve tam gün çalışanların daha fazla oldukları saptanmıştır. Tanı yaşı ile hastalık nedeni ile kaybedilme yaşının karşılaştırılmasında, geç tanı alanların ölüm yaşının da daha geç olduğu bulunmuştur. Bu veriler de KF hastalığı tanısını geç yaşlarda alan hastaların daha hafif klinik bulgular taşıdığını ve bunun taşınan mutasyonlar ile ilişkisi olduğunu desteklemektedir (2).

### Vaka Örnekleri

**Vaka 1:** 28 yaşında erkek hasta hastanemiz çocuk hastanesine ilk kez 21 yaşında öksürük ve balgam yakınmaları ile başvuruyor. Altı yaşında başlayan düzelmeyen burun ve postnazal akıntısı ve 15 yaşından itibaren de balgam ve öksürük yakınmaları olmuş. Daha önce bu nedenlerle araştırılmış. Allerjik astım, allerjik rinit tanısı ile tedavi almış, immünoterapi uygulanmış. Kronik sinüziti nedeni ile cerrahi uygulanmış. 20 yaşında spontan pnömotoraks geçirmiş. Akciğer tomografisinde sağ akciğer üst lobunda bronşektazi saptanmış. Çocuk hastanesi allerji ünitesine başvurduğunda kistik fibrozis olabileceği düşünülerek yapılan terde klor testi 92 mEq/L bulunarak tanı konuldu. Kistik fibroze yönelik tedaviler sonrası belirgin kilo alması oldu, balgam yakınmaları çok azaldı. Halen Solunum fonksiyon testlerinde VC: %76, FEV1: %68, FEF25-75: %51, tekrarlanan tomografilerinde her iki üst akciğer loblarına bronşektazisi var. Üniversite ve master'ni bitiren hasta iş yaşamını düzenli bir şekilde sürdürüyor (Şekil 1).

**Şekil 1:** Vaka 1'in akciğer grafisi ve akciğer tomografisinde sağ akciğer üst lobda bronşektaziler izleniyor.

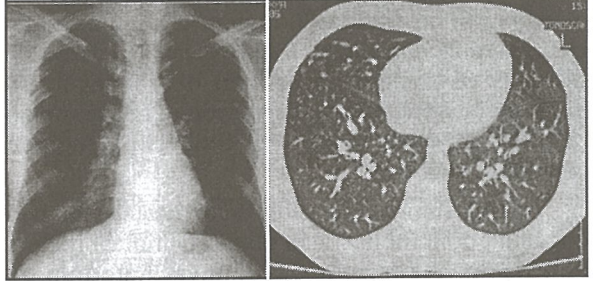


**Yorum:** Hastanın öyküsünde KF hastalığını düşündüren üst loblarda bronşektazi, düzelmeyen sinüzit, spontan pnömotoraks ve balgam kültüründe psödomonas üremesi var.

**Vaka 2:** 25 yaşında erkek hastanın bebeklik döneminde sık öksürük yakınmaları varmış ve 6

aylık iken bronkopnömoni tanısı ile hastanemize yatırılmış. O dönemde yapılan terde klor testi yüksek bulunmuş ve kistik fibrozis hastalığı düşünülmüş. Bu dönemden sonra sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzit geçiren hastanın terde klor değerleri normal değerlerin üst sınırında çıkmış, tanısı şüpheli olarak değerlendirilmiş. 16 yaşında yeniden pnömoni tablosu ile başvurduğunda akciğer grafisinde havalanma fazlalığı, her iki akciğerde peribronşial kalınlaşmalar, balgam kültüründe Staphylococcus aureus üremesi ile ve tekrarlanan terde klor ölçümlerinin yüksek bulunması ile KF hastalığı düşünülen hasta izleme alındı. Genetik araştırmasında iki taraflı mutasyonu tanımlandı. Gastrointestinal sisteme yönelik hiçbir yakınması olmayan hasta pankreas yetmezliği olmayan grupta değerlendirildi ve pankreas enzim tedavisi kullanmadı. Solunum fonksiyon testlerinde FVC %81, FEV1: %71, FEF25-75: %48. Toraks tomografisinde: Her iki akciğer apeksinde minimal bronşektazi, peribronşial kalınlaşma saptandı. Tedaviye uyumsuz olan hasta halen evli ve infertilite sorunu var (Şekil 2).

**Şekil 2:** Vaka 2'nin akciğer grafisinde havalanma fazlalığı, akciğer tomografisinde alt loblarda silindirik bronşektaziler izleniyor.

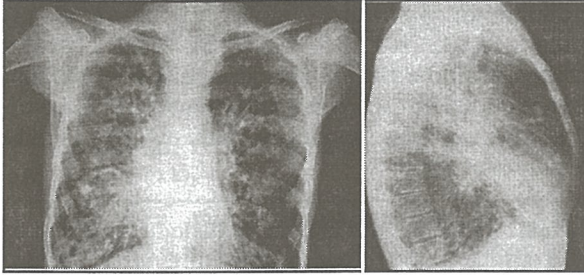


**Yorum:** Tekrarlayan üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları bebeklikte başlamış. KF düşünülerek yapılan terde klor ölçümleri değişken çıkmış. Bu, klinik olarak da iyi giden, gastrointestinal yakınmaları olmayan hastada tanının şüpheli olarak değerlendirilmesine neden olmuş. Hastanın KF hastalığı düşündürülen bulguları; öyküsünün yanında, küçük hava yolu obstruksiyonu, her iki akciğerde üst loblarda bronşektazisinin olması, balgam kültüründe stafilocok üremesi ve infertilitesinin olmasıdır.

**Vaka 3:** 18 yaşında erkek hasta, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonları nedeni ile tedaviler almış. Bir merkezde akciğer tüberkülozu tedavisi verilmiş. Bulguları düzelmeyince başvurduğu Ankara Atatürk Senatoryumu hastanesinde yaygın bronşektazisi, yeşil balgamı, kültürlerinde psödomonas üremesi ve ileri derecede kilo kaybı olması nedeni ile KF

hastalığı düşünülmüş. Hastanemizde yapılan terde klor ölçümleri yüksek çıkarak KF tanısı aldı. Öyküsünde bir kardeşinin benzer bulgular ile 7 yaşında kaybedildiği, yaşayan bir kardeşinde benzer bulguları taşıdığı öğrenildi. Solunum fonksiyon testleri ileri derecede bozuk olan hastanın izleminde cilt döküntüleri ve böbrek yetmezliği gelişti. Kronik inflamasyon sonucu gelişen vaskülitte bağlı böbrek yetmezliği olduğu düşünüldü. Solunum fonksiyonları ileri derecede bozuk olan, hipoksisi olan hasta evde noninvazif mekanik ventilasyon tedavisi verildi. Hastaneye tekrarlayan yatışları sonrası 19 yaşında kaybedildi (Şekil 3).

**Şekil 3:** Vaka 3'ün iki yönlü akciğer grafisinde her iki akciğer alanında amfizem ve yaygın bronşektaziler izleniyor.



**Yorum:** Kronik solunum yakınması bulguları olan, yaygın bronşektazili, malnutrisyonlu hastanın ilk başvurduğunda akciğer fonksiyonları ileri derecede bozuktu ve akciğer hasarı ileri derecedeydi. Bu bulgular ile akciğer transplantasyonu endikasyonları taşıyordu. Solunum desteği tedavisine rağmen izleminde kaybedildi.

Önemli sorunlardan birisi de KF hastalığının hep çocukluk dönemi hastalığı olarak bilinmesi nedeni ile erişkin hekimlerin bu konuya ilgilerinin az olmasıdır. KF'li hastalar da çocukluktan beri izlendikleri ekip tarafından izlenmek istemekte; bu hastaların erişkin hekimler tarafından izlem deneyimleri de az olduğundan devretmek için ilgili klinik bulmak zor olmaktadır. Dünya üzerinde bugün, geçiş dönemlerinde erişkin hekimlerin çocuk kliniğine gelerek ya da çocuk hekimlerinin erişkin kliniğine giderek hastaları birlikte izlemeleri, ortak toplantılar yapılması gibi yollar denenmektedir. Öncelikle göğüs hastalıkları uzmanları, dahiliye uzmanları ve pratisyen hekimler olmak üzere, hastalığın çeşitli organlarda görülebilecek bulguları ve komplikasyonları ile karşılaşabilecek olan göğüs cerrahisi uzmanları, kulak burun boğaz hastalıkları uzmanları, gastroenterologlar ve ürologların KF hastalığının bir erişkin sorunu olabileceğini düşünmeleri ve hastalık bulguları konusunda bilgilencilmeleri gerekmektedir.

Görüldüğü gibi, KF hastalığında tanı öykü ve klinik bulguların yanında çok basit bir test olan "terde klor ölçümü testi" ile konulabilir. Günümüzde ülkemizdeki birçok üniversite hastanesinde ve özel laboratuvarlarda bu test gerçekleştirilmektedir. Tanı konulan ve şüphelenilen hastalar bu konuda deneyimli bir merkeze gönderilmelidir. Bu merkezlerde; birçok sistemi ilgilendiren bu hastalığın tanı ve tedavisinde ekip çalışması esastır. Bu ekipte göğüs hastalıkları uzmanı, gastroenteroloji ve beslenme uzmanı, diyetisyen, fizyoterapi uzmanı, mikrobiyolog, psikolog gerekirse ürolog ve kadın doğum uzmanı da yer almaktadır. Genetik tanı için gerekli mutasyon taramalarını gerçekleştirecek moleküler biyoloji laboratuvarı ile ilişki kurulmalıdır.

Erişkin hastalarda da kistik fibrozis hastalığının görülebileceğini düşünmek tanı için ilk adımdır.

#### Kaynaklar

1. Hellerstein H. Cystic fibrosis of the pancreas in an adult. *Ohio Med J* 1946; 42: 616-7.
2. Wideman E, Millner L, Sexauer W, Fiel S. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest* 2000; 118: 427-33.
3. Gan KH, Geus WP, Bakker W, Lamers CBHW, Heijerman HGM. Genetic and clinical features of patients with cystic fibrosis diagnosed after the age of 16 years. *Thorax* 1995; 50: 1301-4.
4. Yankaskas JR, Fernald GW. Adult social issues. In: *Cystic Fibrosis in Adults*. Yankaskas JR, Knowles MR, (eds). Philadelphia, Lipincot-Raven Pub, 1999: 465-76.
5. Frederiksen B, Lanng S, Koch C, et al. Improved survival in Danish center-treated cystic fibrosis patients: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:153-8.
6. Ninkovic M, Milla C, Warwick WJ. Cystic fibrosis: soon to be a geriatric problem (abstract). *J Cystic fibrosis* 2002; 1 (suppl 1): S23
7. Lap-Chee Tsui. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 47-53.
8. Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent HCO<sub>3</sub> transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature* 2001; 410: 94-7.
9. Hilman BC. Genetic and immunologic aspects of cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 379-94.

10. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Broncoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 448-54.
11. Bonfield TL, Panuska JR, Konstan MW, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 2111-8.
12. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: Onset and etiology. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 137-42
13. Armstrong DS, Grimwood K, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Phelan PD. Lower respiratory infection and inflammation in infants with newly diagnosed cystic fibrosis. *BMJ* 1995; 310: 1571-2.
14. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85: 229-36.
15. Durie PR. The pathophysiology of the pancreatic defect in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1989; 363: 41-4.
16. Tanner MS, Taylor CJ. Liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 281-4.
17. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, et al. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124: 393-9.
18. Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med* 1998; 19: 423-41.
19. Koch C, Hoiby N. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Respiration* 2000; 67:239-47.
20. MacLusky I, Levison H. Cystic fibrosis. In: Disorders of the Respiratory Tract in Children. Chernick V, Boat TF (eds) 6.th ed. Philadelphia, W.B Saunders Co 1998: 838-82.
21. Gibson LE, Cooke RE: A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545.
22. LeGrys VA. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: Practical considerations. *J Pediatr* 1996; 129: 892-7.
23. Yilmaz E, Erdem H, Özgüç M, et al. Study of 12 mutations in Turkish cystic fibrosis patients. *Human Hered* 1995; 45: 175-7.
24. Wilson DC, Ellis L, Zielenski J, et al. Uncertainty in the diagnosis of cystic fibrosis: possible role of in vivo nasal potential difference measurements. *J Pediatr* 1998; 132: 596-9.
25. Littlewood JM. Management of malabsorption in cystic fibrosis: influence and recent developments on clinical practice. *Postgrad Med* 1996;72 (suppl 2): S56-62.
26. Blau H, Freud E, Mussafi H, Werner M, Konen O, Rathaus V. Urogenital abnormalities in male children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2002; 87: 135-8.
27. Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis: a meta analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 846-50.
28. Rosenstein BJ, Murphy TM. Advances in the science and treatment of cystic fibrosis lung disease. Continuing medical education resource. Duke university medical center & health system. 1998: 1-34.
29. Shah PL, Scott SF, Fuchs HJ, et al. Medium treatment of stable cystic fibrosis with recombinant human DNase I. *Thorax* 1995; 50: 333-8.
30. Eng PA, Mortan J, Douglass JA, et al. Short term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21: 77-83.
31. Sanchez I, Holbrow J, Chernick V. Acute bronchodilator to a combination of beta adrenergic and anticholinergic in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 486-8.
32. Döring G, Conway SP, Heijerman HGM, et al. Antibiotic therapy against *P.aeruginosa* in CF: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749-67.
33. Fredericsen B, Koch C, Hoiby N. Changing epidemiology of pseudomonas aeruginosa infection in Danish CF patients (1974-1995). *Pediatr Pulmonol* 1999; 28: 159-56.
34. Jaffe A, Francis J, Rosenthal M, et al. Long term azithromycin may improve lung function in children with CF. *Lancet* 1998; 351: 420
35. Eigen H, Rosenstein BJ, Fitzsimmons S, et al. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 126: 515-23.
36. Konstan MV, Byard PJ, Hoppel JL, et al. Effect of high dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 848-54.
37. Aronoff SC, Quinn FJ, Carpenter LS, et al. Effects of pentoxifylline on sputum neutrophil

- elastase and pulmonary function in patients with cystic fibrosis : preliminary observations. *J Pediatr* 1994;125: 992-7.
38. McElvensky NG, Hubbard RC, Birrer P, et al. Aerosol alpha-1 antityrpsin treatment in cystic fibrosis. *Lancet* 1991; 337: 392-4.
  39. Knowles MR, Church NL, Waltner WE, et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1189-94.
  40. Knowles MR, Clarke LL, Boucher RC. Activation by extracellular nucleotides of chloride secretion in the epithelia of the patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 533-8.
  41. Casovola V, Turner VJ, Guay-Broder C, et al. CPX, a selective A1-adenosine receptor antagonist, regulates intracellular pH in cystic fibrosis cells. *Am J Physiol* 1995; 269: C226-33.
  42. Rubenstein RC, Egan ME, Zeitlin PL. In vitro pharmacologic restoration of CFTR-mediated chloride transport with sodium 4-phenylbutyrate in cystic fibrosis epithelial cells containing delta F508-CFTR. *J Clin Invest* 1997; 100: 2457-65.
  43. Middleton PG, Chadwick SL, Pollard KA, et al. Milrinone induces chloride secretion in normal but not CF airway in vivo. *Pediatr Pulmonol* 1996; Suppl 13: 282A.
  44. Browning J, Farley R, Smith S, et al. Effect of genistein on chloride secretions in CF tissues in vivo and in vitro. *Pediatr Pulmonol* 1996; Suppl 13: 281A.
  45. Hossenpud JD, Novick RJ, Benneth IE, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: thirteenth official report 1996. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 655-74.
  46. Wagner JA, Moran ML, Messner AH, et al. Safety of delivery of adeno-associated virus mediated gene transfer of CFTR in the maxillary sinus of CF patients with antrostomies. *Pediatr Pulmonol* 1996; Suppl 13: 276A.
  47. Lang AB, Schaad UB, Rudeberg A, et al. Effect of high-affinity anti-Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharide antibodies induced by immunization on the rate of Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 127: 711-7.
  48. Wilson DC, Pencharz PB. Nutrition and cystic fibrosis. *Nutrition* 1998; 14: 792-95.
  49. MacDonald A. Nutritional management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 81-7.
  50. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, et al. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis : a double-blind multicentre trial. *Hepatology* 1996; 23: 1484-90.
  51. Noble-Jamieson G, Valente J, Barnes ND, et al. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994;71:349-52.

## Ateroskleroz patogenezinde enfeksiyonlar

Dr. Ahmet Pınar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

### Tarihçe:

Enfeksiyon ajanları ile ateroskleroz arasındaki olası ilişki ilk kez 1891'de Huchard tarafından ortaya atılmıştır. Huchard'a göre çocukluk çağı enfeksiyon hastalıkları, ateroskleroz gelişmesi için olası bir risk oluşturmaktadır (1). 1906'da Weisel ve Klotz tifo, kızıl ve sepsis gibi enfeksiyonların insan ve hayvanlarda ateroskleroz gelişmesine yol açtığını ileri sürmüşlerdir (2). Aynı sıralarda Osler akut enfeksiyonlarla ateroskleroz arasında ilişki olabileceğini bildirmiştir (3). 1940 yılında Paterson ve Cottral kanatlılarda T-hücreli lenfomatozis etkeni bir herpes virusunun tavuklarda ateroskleroza neden olduğunu göstermiş (4), 1978'de Fabricant ve arkadaşları bu virüsle enfekte olmayan, fakat yüksek kolesterol diyeti ile beslenen tavuklarda ateroskleroz gelişmezken virüsle enfekte tavuklarda normal diyetle beslenmelerine rağmen ateroskleroz geliştiğini saptamışlardır (5). 1980'lere gelindiğinde insanlarda enfeksiyon etkenleri ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi sorgulamak için serolojik araştırmalar gündeme gelmiştir. Saikku ve arkadaşları aterosklerozlu kişilerden oluşan grupta *C.pneumoniae* antikör pozitifliğinin sağlam gruba göre daha çok kişide bulunduğunu göstermişlerdir (6). Daha sonra Melnick ve arkadaşları aynı bulgunun CMV için de geçerli olduğunu saptamışlardır (7). Enfeksiyon etkenleri ile ateroskleroz arasında bir ilişki olduğunu gösteren en somut kanıt ise Ramirez ve arkadaşlarının 1996 yılında aterosklerozlu koroner arterden kültürde *C.pneumoniae* izolasyonunu başarmalarıdır (8).

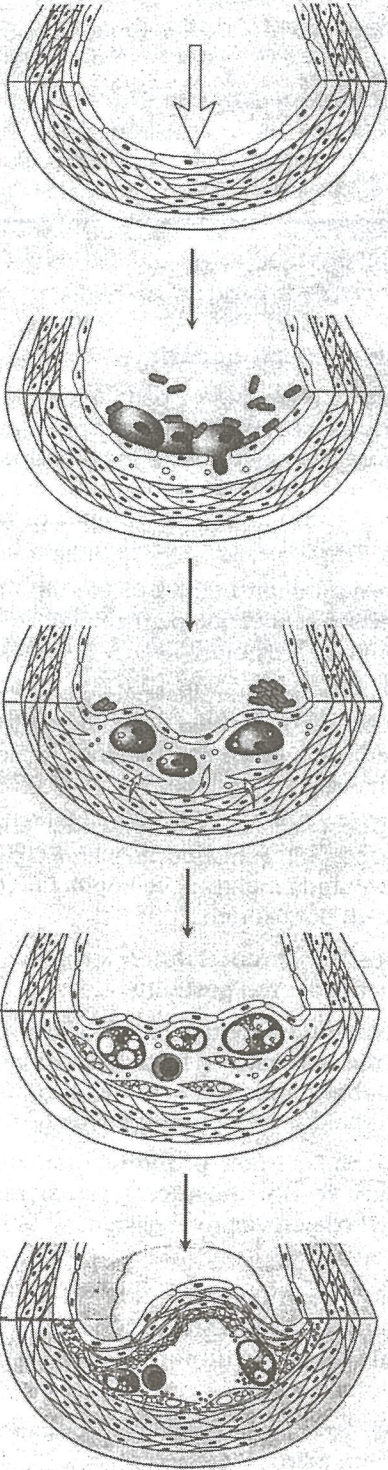
Günümüzde yoğun araştırmaların sürdürüldüğü bu alanda gelinen noktanın iyi anlaşılabilmesi için öncelikle ateroskleroz patogenezinin gözden geçirilmesinde yarar vardır.

### Ateroskleroz patogenezi:

Günümüzde ateroskleroz patogenezinde kabul edilen "endotel hasarına cevap" hipotezidir. Bu hipoteze göre ateroskleroz, damar endotelinde oluşan bir hasara karşı damar duvarının geliştirdiği kronik bir inflamatuvar yanıttır. Damar duvarında gelişen olaylar dizisi aşağıda özetlenmiştir (9):

- 1- Damar endotelinin belirli bölgelerinde oluşan kronik hasar sonucunda permeabilite ve lökosit adezyonunda artış olur.
- 2- Başta yüksek kolesterol içeriği ile LDL ve VLDL olmak üzere lipoproteinler damar duvarı içerisine girmeğe başlar. Giren lipoproteinler oksidasyon ile modifikasyona uğrarlar.
- 3- Kan monositleri ve diğer lökositler endotele adezyon gösterip damar duvarı intima tabakasına girerler. Burada makrofaj ve köpük hücrelerine (foam cell) dönüşürler.
- 4- Trombositler endotel hücrelerine ve diğer lökositlere adezyon gösterirler.
- 5- Aktive olmuş trombositler, makrofajlar ve endotel hücrelerinden salgılanan faktörlerle damar duvarı media tabakasında bulunan düz kas hücreleri intima tabakasına doğru migrasyon gösterir.
- 6- İntima tabakasında proliferen olan düz kas hücreleri ve oluşan hücrelerarası matriks, bölgede kollajen ve proteoglikanların birikimine neden olur.
- 7- Makrofaj ve düz kas hücreleri içinde ve hücrelerarası matrikste yoğun lipid birikimi gözlenir. Damar lümenini daraltan plak oluşmuştur.

Ateroskleroz gelişiminin şematik görünümü Şekil 1'de görülmektedir.

**Şekil 1:** Damar duvarında ateroskleroz gelişimi

1- Kronik endotelial hasar: Hiperlipidemi  
Hipertansiyon  
Tütün kullanımı  
Homosistein  
Hemodinamik faktörler  
Toksinler  
Enfeksiyon etkenleri  
İmmün reaksiyonlar

2- Endotelial fonksiyon bozukluğu (permeabilite artışı, lökosit adezyonu)

3- Monosit adezyonu ve migrasyonu

4- Media tabakasından intima tabakasına düz kas hücrelerinin migrasyonu ve makrofaj aktivasyonu

5- Makrofaj ve düz kas hücrelerinin lipid depolaması

6- Düz kas hücrelerinin proliferasyonu, kollajen ve diğer hücrelerarası matris proteinlerinin birikimi, hücreler arasında lipid birikimi



### Kronik endotel hasarı nasıl oluşur?

Kronik endotel hasarı, endotel hücrelerinin herhangi bir etkiyle fonksiyonlarının bozulması ve aktivasyonlarıdır. Bu hasarın endotoksinler, hipoksi, tütün kullanımı ile ortaya çıkan bazı metabolitler, homosistein gibi bazı özgül endotel toksinleri ve enfeksiyon etkenleri tarafından oluşturulabileceği ileri sürülmüşse de günümüzde kronik endotel hasarına neden olan sadece iki faktör kesinlik kazanmıştır. Bunlardan birincisi kan akımının hemodinamik etkisi, ikincisi ise hiperkolesterolemidir. Aterosklerotik lezyonların daha çok türbülans kan akımı bulunan yerlerde gelişmesi hemodinamik etkiyi kanıtlar niteliktedir. Hiperkolesterolemi ise süperoksit ve diğer serbest oksijen radikallerinin artışına neden olur.

Bunun sonucunda nitrik oksit deaktivasyonu, NF- $\kappa$ B ve endotel hücrelerinin bazı biyoaktif molekülleri üretiminde artış görülür.

Arteriyel duvarda bulunan makrofajlar ve endotel hücrelerinde oluşturulan serbest oksijen radikalleri LDL oksidasyonuna neden olurlar. Okside olmuş LDL'nin etkileri şu şekilde özetlenebilir: 1- Makrofajlar tarafından daha kolay alınırlar ve köpük hücreleri oluşumuna neden olurlar. 2- Dolaşımdaki monositler için kemotaktik etkileri vardır. 3- Endotelial adezyon moleküllerini indükleyerek monositlerin endotel hücrelerine adezyonunu artırırlar. 4- Lezyon içinde makrofaj motilitesini inhibe ederek plak içinde makrofaj birikimine neden olurlar. 5- Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınmasına neden olurlar. 6- Endotel ve düz kas hücrelerine sitotoksik etkileri vardır. 7- İmmünojenik olduklarından kendilerine karşı antikor oluşumuna neden olurlar.

### Makrofajların ateroskleroz oluşumunda etkisi nedir?

Endotel hücrelerinde oluşan hasarla birlikte, hücrelerarası adezyon molekülü-I (ICAM-I) ve vasküler hücre adezyon molekülü-I (VCAM-I) gibi moleküllerin ekspresyonu artmaktadır. Ayrıca okside olmuş LDL de dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir. Özellikle bu iki faktörün etkisiyle monositler endotel hücrelerine tutunarak subendotelial bölgeye yerleşirler. Makrofajlara dönüşerek başta okside LDL olmak üzere lipoproteinleri ortamdaki kaldırmaya çalışırlar ve köpük hücrelerine dönüşürler. Aktive olan makrofajlar bu sırada IL-1 (interlökin-1), IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ) ve MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) gibi sitokinler salgılayarak bölgeye daha çok lökosit toplanmasına neden olurlar. Aynı zamanda salgıladıkları toksik oksijen radikalleri ile LDL oksidasyonunu da artırırlar.

Damar duvarı düz kas hücrelerine etkili büyüme faktörleri salgılayarak düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olurlar. İntima bölgesine geçen düz kas hücreleri salgıladıkları hücrelerarası matriks proteinleri ile fibröz yağlı aterom oluşumuna yol açar (10).

### Enfeksiyon etkenleri ateroskleroz patogenezinin hangi noktalarında rol oynayabilir?

Ateroskleroz patogenezinde suçlanan enfeksiyon etkenleri genellikle persistan enfeksiyonlara neden olan hücre içi patojenlerdir. Yukarıda özetlenen ateroskleroz gelişim aşamalarının bazı noktalarında etkileri olduğu ileri sürülmüş ve bu etkilerin bir bölümü de kanıtlanmıştır.

- 1- Aterosklerozu başlatan endotel hasarını oluşturma:** Bakteriyel endotoksinler ve TNF- $\alpha$ 'nın endotel hücrelerinde nitrik oksit üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (11). Sağlıklı kişilerde endotoksin ile çok kısa bir temasta bile uzun süreli endotel disfonksiyonu görülmektedir. Başta herpesvirusları olmak üzere virusların endotel hücrelerini enfekte edebildiği gösterilmiş ve bunun sonucunda yine endotel disfonksiyonu geliştiği bulunmuştur (12).
- 2- Makrofaj ve sitokinler üzerinden etki:** Patogenezden de anlaşılabilir gibi ateroskleroz, birçok immünolojik mekanizmanın rol aldığı kronik inflamatuvar bir yanıttır. Bu inflamatuvar yanıtta en önemli hücre grubu monosit/makrofajlardır. Aktive olan makrofajların salgıladıkları sitokinler ve etkileri yukarıda özetlenmiştir. Enfeksiyon etkenlerinin ateroskleroz oluşumundaki rollerini araştıran bazı çalışmalarda aterom plağında yer alan makrofajların enfekte olduğu immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilmiştir. Dolayısı ile makrofaj aktivasyonunun enfeksiyona bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Ancak monositlerin daha önceden enfekte olabilecekleri ve enfeksiyon etkenlerini aterom plağına taşıyabilecekleri de akıldan çıkartılmaması gereken bir olasılıktır (13).
- 3- Lipid metabolizmasına etki:** TNF- $\alpha$  ve IL-1 lipoprotein lipaz üretimini inhibe ederler. Bu nedenle kronik enfeksiyonlarda hiperlipidemi görülür. Ayrıca endotoksin ve muramil dipeptid (MDP) gibi bakteri ürünleri makrofajlarda kolesterol ester sentezini artırır. Bunun sonucunda da endotel hasarı görülür (14).
- 4- Trombogenez üzerine etki:** Trombogenezin aterom oluşumu ile yakın ilişkisi bulunmaktadır.

Bu mekanizmada en önemli rolü fibrinojen oynamaktadır (15). Fibrinojen yüksekliği ile kardiyovasküler patolojiler arasında belirgin korelasyon gösterilmiştir (16). Enfeksiyonlar plazma fibrinojen, faktör VIII,  $\beta$ -tromboglobulin, tromboksan ve anti-kardiyolipin antikör düzeylerini arttırarak, kan vizkozitesini yükseltirler, trombogeneze eğilim yaratırlar (17, 18, 19, 20). Enfeksiyonlar bununla birlikte trombosit agregasyonunu arttırarak ve antitrombin III düzeylerini azaltarak da trombogeneze eğilimini arttırlar (21).

### Ateroskleroz gelişiminde hangi enfeksiyon etkenlerinin rolü olabilir?

Günümüze kadar birçok enfeksiyon etkeni ile ateroskleroz gelişimi arasında ilişki bulunduğu ileri sürülmüşse de sadece az sayıda etken için güvenilir kanıtlar elde edilebilmiştir.

Aşağıda aterosklerozla ilişkisi konusunda en sık araştırma yapılan mikroorganizmalar, bu ilişkiyi destekleyen ve desteklemeyen bulgular başlıklar halinde incelenecektir.

#### *Chlamydia pneumoniae* (Cp):

*C.pneumoniae*, aterosklerozla ilişkisi en çok araştırılan mikroorganizmadır. Yapılan birçok seroepidemiolojik çalışmada, aterosklerozlu kişilerde Cp seropozitifliğinin önemli derecede yüksek olduğu gözlenmiştir (14). Aterom plaklarında PCR, immünohistokimyasal yöntemler ve elektron mikroskopi ile Cp varlığı gösterilmiştir (1, 22). Birkaç çalışmada aterom plaklarından yapılan kültürlerde Cp üretilmiştir (8, 23). Bu bulgular ışığında Cp ile ateroskleroz patogenezi arasındaki ilişkiyi anlayabilmek için çeşitli araştırmalar planlanmış ve yürütülmektedir. Günümüzde elde edilen sonuçlar şöyle özetlenebilir:

- 1- Hayvan modellerinde Cp enfeksiyonu ile ateroskleroz oluşturulabilmiştir (24, 25).
- 2- In-vitro koşullarda Cp'nin insan düz kas hücrelerini, damar endotel hücrelerini ve makrofajları enfekte edebildiği gösterilmiştir (26).
- 3- Klamidyal lipopolisakkaritin (cLPS) köpük hücre oluşumunu arttırdığı gözlenmiştir (27).
- 4- cLPS'nin endotel hücreleri ve makrofajlarda proinflamatuvar transkripsiyon faktörü NF-kB'yi aktive ettiği gösterilmiştir (28).
- 5- Klamidyal "heat-shock proein 60" (cHSP60)'ın LDL oksidasyonunu arttırdığı gözlenmiştir (10, 28).

- 6- cHSP60'ın makrofajları ve endotel hücrelerini aktive ettiği gösterilmiştir (28).
- 7- Hayvan modellerinde endotel hücrelerinin Cp ile enfekte edilmesinden sonra "Platelet-Derived Growth Factor - B" (PDGF-B)'nin transkripsiyonel aktivasyonunda artış olduğu gözlenmiştir (29). PDGF-B'nin damar düz kas hücrelerini hipertrofiye uğratma fonksiyonu vardır.
- 8- Anti-klamidyal etkili makrolid antibiyotiklerin aterosklerozlu hastalarda endotel fonksiyonunu ve klinik tabloyu düzelttiği gösterilmiştir (30, 31).

Burada özetlenen bulgular ateroskleroz patogeneziinde Cp'nin rolü olduğunu düşündürmektedir. Fakat bu rolü desteklemeyen bulgular ve cevap bekleyen sorular vardır:

- 1- Neden bütün ateroskleroz olgularında Cp seropozitifliği görülmemektedir?
- 2- Cp primer olarak endotel hücrelerini mi enfekte etmektedir? Makrofajlar tarafından bölgeye taşınarak tesadüfen mi orada bulunmaktadır?
- 3- Makrolid antibiyotiklerin antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinmektedir (32). Aterosklerozlu hastalardaki iyileştirici fonksiyonları anti-klamidyal etkilerinden çok bu etkilerine mi bağlıdır?
- 4- Cp'nin aterosklerozda baştan sona etkisi var mıdır? Yoksa başlamış olayı daha da kötüleştirme etkisi mi ön plandadır?
- 5- Cp solunum sistemi enfeksiyonları ile ateroskleroz risk faktörlerinden bazıları örtüşmektedir. Örneğin erkek cinsiyeti, yaş, tütün kullanımı hem Cp solunum enfeksiyonlarında, hem de aterosklerozda risk faktörüdür. Dolayısıyla aterosklerozlu hastaların bir kısmı çalışmalar sırasında belirtili ya da belirtisiz Cp solunum sistemi enfeksiyonu geçiriyor olabilir mi?

Sonuç olarak Cp ve ateroskleroz ilişkisinin açıklığa kavuşması için elimizde yeterli veri henüz yoktur. Böyle bir ilişki olduğu hemen hemen kesin olsa da bunun bir neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı, devam eden çalışmalarla ortaya çıkartılabilir.

#### CMV ve diğer herpesviruslar:

Herpesviruslar reaktivasyonlarla giden latent enfeksiyon etkenleri olduklarından ateroskleroz gelişimi ile ilişkili olabilecekleri düşünülmüştür. Özellikle CMV ve herpes simplex virus (HSV) ile ilgili araştırmalar arasında bu ilişkiyi destekler bulgular elde edilmiştir. Toplumlarda genel olarak CMV seropozitifliği, ateroskleroz gibi yaşla artar niteliktedir.

Bu nedenle CMV ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi seroepidemiolojik çalışmalarla ortaya çıkartmak zordur. CMV ile ateroskleroz ilişkisini destekleyen bulgular şunlardır:

- 1- Aterosklerotik damarların düz kas ve endotel hücrelerinde CMV antijenleri gösterilmiştir. Virus replikasyon göstermediği için damar duvarının, virusun latent kaldığı bir bölge olduğu ileri sürülmüştür (33).
- 2- Kalp hastalığı olmayan ve travma nedeniyle ölmüş genç hastaların otopsilerinde, bazı arter duvarlarında CMV DNA'sı gösterilmiş ve bu bölgelerin makrofaq birikimi gösteren erken ateromatöz değişiklik bölgeleri olduğu bildirilmiştir (34).
- 3- Beş yıllık bir kohort çalışmada ateroskleroz gelişen hastalarda CMV seropozitifliği olduğu gösterilmiştir (35).
- 4- CMV enfekte farelerin serumları ile endotel hücrelerin "monocyte chemoattractant protein-1" ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (36).

#### CMV ile ateroskleroz ilişkisini desteklemeyen bulgular ise şunlardır:

- 1- Aterosklerozu olan ve olmayan kişilerin damarlarında virus DNA pozitifliği arasında bir fark bulunamamıştır (37).
- 2- Ultrason ile karotis duvar kalınlaşması görülen kişilerle, görülmeyen kişiler arasında CMV seropozitifliği farkı gösterilememiştir (38).
- 3- Virusun damar endotel ve düz kas hücrelerinde replike olduğu gösterilememiştir (1).
- 4- Olgu çalışmaları Cp'da olduğu kadar büyük gruplarda yapılmamıştır (39).

Herpes simplex de ateroskleroz ile ilişkisi iddia edilen viruslardandır. Birkaç çalışmada virusun in situ hibridizasyonla ve elektron mikroskopla aterom plaklarında bulunduğu gösterilmiştir (40, 41). Herpes simplex ile enfekte hücrelerde büyük miktarda kolesterol esterlerinin biriktiği gözlenmiştir (1). Bu az sayıdaki çalışmalarla ilişkinin açıklanması mümkün değildir.

HHV-8, AIDS gelişmiş olgularda Kaposi sarkomu ile ateroskleroz gelişimi beraber gözlendiği için son zamanlarda suçlanan etkenler arasındadır (42).

#### *Helicobacter pylori* (Hp):

Hp, peptik ülserle aterosklerotik hastalıkların epidemiyolojik benzerlikleri nedeniyle şüphelenilen bir etkenidir (43). Hp seropozitifliği ile ateroskleroz arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (44).

Ülkemiz gibi Hp seroprevelansı yüksek toplumlarda bu korelasyonun ortaya çıkartılması mümkün değildir. Otopside ve hastalardan çıkartılmış aterosklerotik damarlarda Hp varlığı PCR ile gösterilmiştir (22, 45). Kültür ile izolasyonu yapılamamıştır. Farelerde yapılan deneylerde Hp enfeksiyonu ile ateroskleroz oluşturulamamıştır (46). Bu bulgular ışığında Hp ile ateroskleroz ilişkisi net görünmemektedir. Yeni yapılacak araştırmalarla ilişki olup olmadığı açığa çıkarılabilir.

#### Sonuç

Yukarıda söz edilen enfeksiyon etkenleri, son yıllarda üzerinde yoğun araştırmalar yapılan ve öne çıkan etkenlerdir. Bunlar dışında Coxsackie viruslar, HHV-6, hepatit virusları ve Gram negatif bakteriler de suçlanan etkenler arasındadır. Suçlanan hiçbir etkenin ateroskleroza neden olduğu Koch postülatları ile tam olarak kanıtlanamamıştır. Ateroskleroz etkeni olabilecek adaylar arasında en çok destekleyici veriye sahip olan Cp'dır. Kültür ile damar duvarından izolasyonuna ve hayvan modellerinde ateroskleroz oluşturmaya rağmen, bütün aterosklerozlu hastalarda Cp enfeksiyonunun kanıtı yoktur. Bu nedenle enfeksiyon etkenlerinin, ateroskleroz gelişiminde suçlanan risk faktörlerinden sadece birisi olabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır. Özellikle patogenez çalışmalarının devam etmesiyle neden-sonuç ilişkisi ortaya çıkartılabilirse, en azından bir kısım ateroskleroz hastasını antibiyotiklerle tedavi etmek ya da korumak mümkün olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Kuvın JT, Kimmelstiel CD. Infectious causes of atherosclerosis. Am Heart J 1999; 137: 216-26.
2. Klotz O, Manning M. Fatty streaks in the intima of arteries. J Pathol Bacteriol 1912; 16: 211-20.
3. Osler W. Diseases of arteries. In: Modern Medicine: Its Practice and Theory. Osler W, (eds). Philadelphia, Lea and Febiger 1908: 429-47.
4. Paterson JC, Cottral GE. Experimental coronary sclerosis: lymphomatosis as a cause of coronary sclerosis in chickens. Arch Pathol 1950; 49: 699-709.
5. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta M, Minick C. Virus-induced atherosclerosis. J Exp Med 1978; 148: 335-40.
6. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serologic evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and

- acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; ii: 983-86.
7. Melnick JL, Adam E, DeBaakey ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl K): 30-38.
  8. Ramirez JA and the *Chlamydia pneumoniae* / atherosclerosis study group. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 976-82.
  9. Schoen FJ, Cotran RS. Atherosclerosis. In: Robbins Pathologic Basis of Disease. Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). p498, Philadelphia, W.B. Saunders 1999: 498-509.
  10. Xu XH, Shah P, Faure E. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation* 2001; 104: 3103-208.
  11. Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Administration of tumor necrosis factor- $\alpha$  in vivo depresses endothelium-dependent relaxation. *Am J Physiol* 1994; 266: H2535-41.
  12. Hajjar DP, Pomerantz KB, Falcone DJ, et al. Herpes simplex virus infection in human arterial cells: implications in arteriosclerosis. *J Clin Invest* 1987; 80: 1317-21.
  13. Schussheim AE, Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? *Drugs* 1999; 57: 283-91.
  14. Cook PJ, Lip GYH. Infectious agents and atherosclerotic vascular disease. *Q J Med* 1996; 89: 727-35.
  15. Lip GYH. Fibrinogen and cardiovascular disease. *Q J Med* 1995; 88: 155-65.
  16. Fowkes FGR, Lowe GDO, Housley E, et al. Cross-linked fibrin degradation products, progression of peripheral arterial disease and risk of coronary heart disease. *Lancet* 1993; 342: 84-86.
  17. Yarnell JWG, Baker IA, Sweetman PM, Bainton PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836-44.
  18. Rasi V, Ikkala E, Valtonen V. Plasma  $\beta$ -thromboglobulin in severe infections. *Thromb Res* 1982; 26: 267-74.
  19. Reines H, Haluska P, Wise W, Cook J, Rambo W. Plasma thromboxane concentrations are raised in patients dying with septic shock. *Lancet* 1982; ii: 174-75.
  20. Vaarala O, Palosuo T, Kleemola M, Aho K. Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 41: 8-15.
  21. Richardson SGN, Matthews KB, Cruikshank JK, Geddes AM, Stuart J. Coagulation activity and hyperviscosity in infection. *Br J Haematol* 1979; 42: 469-80.
  22. Farsak B, Yıldırım A, Akyön Y, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* DNA in human atherosclerotic plaques by PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4408-11.
  23. Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, Rodriguez DI, Lee A, Grayston JT. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. *J ID* 1997; 176: 292-5.
  24. Moazed T, Kuo C, Patton D, Grayston J, Campbell L. Experimental rabbit models of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Pathol* 1996; 148: 667-76.
  25. Muhlestein J, Anderson J, Hammond E, et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97: 633-6.
  26. Gaydos CA, Summersgill JT, Sahney NN, Ramirez JA, Quinn TC. Replication of *Chlamydia pneumoniae* in vitro in human macrophages, endothelial cells and aortic smooth muscle cells. *Infect Immun* 1996; 64: 1614-20.
  27. Kalayoğlu MV, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial lipopolysaccharide. *Infect Immun* 1998; 66: 5067.
  28. Bulut Y, Faure E, Thomas L, et al. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through toll-like receptor 4 and MD2 in MyD88-dependent pathway. *J Immunol* 2002; 168: 1435-40.
  29. Coombes BK, Chiu B, Fong IW, Mahony JB. *Chlamydia pneumoniae* infection of endothelial cells induces transcriptional activation of platelet-derived growth factor-B: A potential link to intimal thickening in a rabbit model of atherosclerosis. *J Infect Dis* 2002; 185: 1621-30.
  30. Parchure N, Zouridakis EG, Kaski JC. Effect of azithromycin treatment on endothelial function in patients with coronary artery disease and evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Circulation* 2002; 105: 1298-1303.
  31. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, Beck E, Mautner B, and The ROXIS Study Group,

- Randomized trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997; 350: 404-407.
32. Uriarte SM, Molestina RE, Miller RD, et al. Effect of macrolide antibiotics on human endothelial cells activated by *Chlamydia pneumoniae* infection and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Infect Dis* 2002; 185: 1631-36.
33. Melnick J, Dressman G, McCollum C, Petrie B, Burek J, DeBaakey M. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. *Lancet* 1983; 2: 644-47.
34. Yamashiroya H, Ghosh L, Yang R, Robertson A. Herpesviridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988; 130: 71-79.
35. Adam E, Melnick J, Probstfield J, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987; 2: 291-93.
36. Rott D, Zhu J, Burnett MS, et al. Serum of cytomegalovirus-infected mice induces monocyte chemoattractant protein-1 expression by endothelial cells. *J Infect Dis* 2001; 184: 1109-13.
37. Hendrix M, Dormans P, Kitslaar P, Bosman F, Bruggeman C. The presence of cytomegalovirus nucleic acids in arterial walls of atherosclerotic and nonatherosclerotic patients. *Am J Pathol* 1989; 134: 1151-57.
38. Sorlie P, Adam E, Melnick S, et al. Cytomegalovirus/herpesvirus and carotid atherosclerosis: the ARIC study. *J Med Virol* 1994; 42: 33-37.
39. Gattone M, Iacoviello L, Colombo M, et al. *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus seropositivity, inflammatory markers, and the risk of myocardial infarction at a young age. *Am Heart J* 2001; 142: 633-40.
40. Benditt EP, Barrett T, McDougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6386-89.
41. Gyorkey F, Melnick JL, Guinn GA, Gyorkey P, DeBaakey ME. Herpesviridae in the endothelial and smooth muscle cells of the proximal aorta in arteriosclerotic patients. *Exp Mol Pathol* 1984; 40: 328-31.
42. Grahame-Clarke C, Alber DG, Lucas SB, Miller R, Vallance P. Association between Kaposi's sarcoma and atherosclerosis: implications for gammaherpesviruses and vascular disease. *AIDS* 2001; 15: 1902-1904.
43. Schussheim AE, Fuster V. Antibiotics for myocardial infarction? *Drugs* 1999; 57: 283-91.
44. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994; 71: 437-39.
45. Danesh J, Koreth J, Youngman R, et al. Is *Helicobacter pylori* a factor in coronary atherosclerosis? *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1651.
46. Mach F, Sukhova GK, Michetti M, Libby P, Michetti P. Influence of *Helicobacter pylori* infection during atherogenesis in vivo in mice. *Circ Res* 2002; 90: e1-e4.

## Döküntü, ateş, öksürükle başvuran 10 aylık erkek hasta

Dr. Nuray Uslu<sup>1</sup>, Dr. Beril Talim<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi<sup>1</sup>, Patoloji Ünitesi Yardımcı Doçenti<sup>2</sup>

10 aylık erkek hasta öksürük, vücutta döküntü ve ateş nedeniyle hastanemize başvurdu.

Öyküsünden prematür doğum hikayesi ve mental ve motor gelişiminde gerilik bulunduğu; ilk kez 8 aylıkken günde 5-6 defa yaklaşık 1-2 saniye süren gözlerini sağa çevirme şeklinde nöbeti olduğu; daha sonra günde 4-5 defa 5-6 saniye sürecek şekilde özellikle uykudan uyanırken ve uykudayken başını geriye doğru atma ve sağ kol ve bacağına kasılma şeklinde hareketleri olduğu; 1 ay önce bu yakınmalarla infantil spazm tanısı konularak ACTH ve vitamin B6 tedavisi başlandı; tedavinin 3. dozundan sonra nöbetlerinin kesildiği; ancak kontrole geldiğinde yüzünde aknelerin çıkması, bir ayda 1300 gram kilo almış olması ve 1 haftadır öksürük nedeniyle oral antibiyotik (sulbaktam-ampisilin) başlanmış olmasından dolayı ACTH tedavisinin 9. dozundayken (hastaneye yatışından 3 gün önce) kesilmesine karar verildiği, valproik asit tedavisine başlandığı öğrenildi.

Bir gün sonra göğsünden başlayan ve aynı gün tüm vücuduna yayılan döküntü, öksürük, ateş, hırıltılı solunum şikayeti ile hastanemiz Çocuk Acil Polikliniği'ne başvuran hastaya viral döküntülü hastalık ilaç erüpsiyonu? ön tanılarıyla almakta olduğu ilaçlar kesilerek (SAM, valproik asit) karnitin başlandı. Ertesi gün ateş, öksürük yakınmasıyla tekrar başvuran, fizik muayenesinde burun kanadı solunumu, takipne, taşikardisi olan, oksijen satürasyonu düşük saptanan (%88) hasta viral döküntülü hastalık?, ilaç erüpsiyonu?, viral pnömoni? tanıları ile servise yatırıldı.

Aralarında akrabalık olmayan sağlıklı baba ve annenin ilk gebeliğinden 31 haftalık üçüz eşi (diğer iki gebeliğin kesesinin olduğu ancak embriyo olmadığı söylenmiş) olarak hastanede normal

spontan vajinal yol ile 1800 gr olarak doğduğu, doğumda herhangi bir sorun olmadığı 15 gün kuvözde izlendiği, hiç anne sütü almadığı, doğumdan itibaren mama ile beslendiği, göbeğinin 12 günlükken düştüğü, annesi 6 aylıkken tanımaya başladığı, 7.5 aylıkken başını tutmaya ve destekli oturmaya başladığı, BCG(+), DBT(+++), OPV(+++) ve Hepatit B (++) aşılarının yapıldığı, ailede benzer veya başka önemli hastalığın bulunmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 37 C (koltuk altı), nabız 140/dk (ritmik), solunum sayısı 58/dk, kan basıncı 100/70 mmHg olarak saptandı. Vücut ağırlığı 8900gr (25-50p), boy 68 cm (25p), baş çevresi 42.3 cm (>97p), boya göre vücut ağırlığı standart olarak saptandı. Genel durumu ortaydı. Bilinci açık ancak huzursuzdu. Cushingoid yüz görünümü, yüzünde, alnında ve yanaklarda akneiform döküntüler; göğüste, sırtta, bacaklarda, boyunda eritemli kırmızı, basmakla solan, yer yer birleşme eğilimi gösteren makülopapüler döküntüsü mevcuttu. Ön fontanel 2x2cm normal bombelikte, tonsil ve orofarinks hiperemikti. Koplik lekesi saptanmadı. Subkostal retraksiyonları mevcuttu. Ral, ronkus, stridoru yoktu. Karın normalden bombe, karaciğer midklaviküler hatta kosta altında 2 cm normal kıvamda ele geliyordu. Nörolojik muayenede hipoaktivitesi, baş kontrolü yokluğu, destekli oturamaması, göz teması kurmaması, çevreye ilgisizliği, obje takibi ve objeye uzanımının mevcut olmaması, 3-4 atımlık klonus ve bilateral ekstansör Babinski cevabı saptandı. Diğer sistem muayene bulguları doğal idi.

### Başvurudaki laboratuvar değerleri:

**Tam Kan Sayımı:** Hemoglobin 11.8 gr/dl, Beyaz küre 10100/mm<sup>3</sup>, Htc %34.1, RDW 16.9, Trombosit 331000/mm<sup>3</sup> MCV 78.6 fl

**Periferik Yayma:** %40 PMNL, %40 lenfosit, %20 monosit, eritrosit morfolojisi normokrom normositer, trombositler kümeli, toksik granulasyon yok.

**Eritrosit Sedimentasyon Hızı:** 34 mm/saat

**İdrar incelemesi:** pH 6, dansite 1015, protein (-), glukoz(-), keton(-), bilirubin(-), ürobilinojen(-) Mikroskopik inceleme: Amorf ürat kristalleri, nadir lökosit Kan Biyokimyası: BUN 18mg/dl, kreatinin 0.5 mg/dl, Na 147 meq/lt, K 4.5 meq/lt, Cl 110 meq/lt, glukoz 109 mg/dl, ürik asit 3.92 mg/dl, kalsiyum 10.9 mg/dl, fosfor 5.1 mg/dl, total bilirubin 0.1mg/dl, direkt bilirubin 0.1 mg/dl, total protein 7.0 g/dl, albumin 4.1g/dl, AST 70 IU/lt, ALT 186 IU/lt, ALP 219 IU/lt, LDH 979 IU/lt, GGT 141 IU/lt

**PA Akciğer Grafisi:** Hiperaerasyon, her iki akciğer üst lobda interstisyel görünüm.

**Arterial Kan Gazı:** pH: 7.32, HCO<sub>3</sub>: 18, pCO<sub>2</sub>: 40.2, pO<sub>2</sub>: 62.1, spO<sub>2</sub>: % 89.1

**Kantitatif CRP:** 0.98 (0- 0.8) mg/ dl

Hepatit Belirleyicileri: AntiHAV Ig M (-), AntiHAV IgG (-), HBsAg (-), AntiHBs 26 IU/ml, Anti HBc IgM (-), AntiHBc total (-), HBeAg (-), Anti Hbe (-), Anti HCV (-)

**TORCH Serolojisi:** Anti Toksoplazma Ig M (-), Anti toksoplazma Ig G (-), Anti Rubella IgM (-),

Anti Rubella IgG (-), Anti CMV IgM (-), Anti CMV IgG (+) 46 Au/ ml(0-6), Anti CMV IgG avidite % 40 (düşük avidite indeksi: primer immünite),

**EBV Serolojisi:** EBV EBNA IgM (-), EBV EBNA IgG (-), EBV VCA IgM (-), EBV VCA IgG (-), Nazofarinks aspirasyonundan RSV izolasyonu: (-).

Servisteki izleminde hastaya oksijen satürasyonu %88 olduğu için nazal oksijen başlandı. Aralıklı bronkodilatatör verildi. Takipnesi ve taşikardisi devam eden hasta dijitalize edildi. Solunum sıkıntısı giderek artan hasta servise yatışının onaltıncı saatinde kardiyopulmoner arrest oldu ve kardiyopulmoner resüsütasyona cevap vermeyerek eksitus kabul edildi.

**Klinikte hastayı izleyen Dr.N. Uslu:** 10 aylık prematür doğum öyküsü olan erkek hasta nöbetleri, mental motor retardasyonunun bulunması ve tipik EEG bulgularıyla infantil spazm tanılarıyla takip edilmekteydi. Infantil spazm yaşa özel, infant döneminin nöbet bozukluğudur. İnsidansı 1/2000-4000 'dir. Genelde 4 - 8. aylarda görülür. Özellikle uykuda veya uyanırken; fleksör, ekstansör, mikst ve bazen asimetrik tipte spazmlarla karakterizedir. EEG'de hipsaritmi (yüksek voltajlı kaotik patern, bilateral asenkron yavaş dalga aktivitesi) veya modifiye hipsaritmi görülür (1-4).

İnfantil spazm 2 grupta sınıflandırılabilir:

**1-Kriptojenik grup:** Hastaların %10-20'si bu gruptadır. Prenatal, natal öykülerinde özelliği olmayan; nöbet başlamadan önceki gelişim basamakları normal seyreden hastalardır. Etiyolojisi bilinmemektedir. Hastaların tedaviye yanıtları iyidir ve hastalık iyi prognoz gösterir.

**2-Semptomatik grup:** Hastaların %80-90'ı bu gruba girer. %80-90 mental retardasyonla birlikte (Tablo 1) (1-4).

**Tablo 1.** İnfantil spazm etyolojisinde rol oynayan faktörler

a-	Prenatal-natal faktörler:
	- Periventriküler lökomalazi ile beraber hipoksik iskemik ensefalopati
	- Metabolik bozukluklar
	- Nörokutanöz sendromlar
	- Yapısal bozukluklar
	- Prematürite
b-	Postnatal faktörler:
	- Santral sinir sistemi enfeksiyonları
	- Kafa travması(subdural, intraventriküler hematom)
	- Hipoksik iskemik ensefalopati

İnfantil spazmlı hastaların uzun dönem takibinde %5-30 arasında değişen mortalite gözlenmektedir. Mortaliteletin üçte biri 3 yaşın altında, yansı ise 10 yaşın altında görülmektedir. Bu hastalarda ölüm nedeni olarak ilk sırada enfeksiyonlar yer alırken, altta yatan hastalık diğer önemli sebeptir (5). İnfantil spazm tedavisinde kullanılan ilaçlardan birisi de ACTH'dır. Hastamızın da kullandığı ACTH'nın yan etkileri arasında fagositoz ve sellüler immünitede supresyonla beraber enfeksiyon ve sepsis, hipertansiyon, hiperglisemi, elektrolit imbalansı, ödem, kalp yetmezliği, kilo alımı, Cushing sendromu bulguları (akne, cushingoid yüz, ciltte incelme, atrofi, stria, myopati, purpura), gastrointestinal sistem bozuklukları; beyin ve beyin sapı atrofi; hipertrofik kardiyomyopati sayılabilir (6,7).

Hastamızın başvuru şikayetleri arasında gövdeden başlayıp tüm vücuda yayılan döküntü mevcuttu. Fizik muayenesinde de boyun, göğüs, sırt ve bacaklarda basmakla solan, eritemli, yer yer birleşme eğilimi gösteren makülopapüler döküntüleri saptandı. Makülopapüler döküntünün ayırıcı tanısı tablo 2'de verilmiştir (8).

**Tablo 2.** Makülopapüler döküntü yapan nedenler**a- İlaç döküntüsü**

**b- Viral döküntülü hastalık:** Kızamık, kızamıkçık, roseola (insan herpes virüsü-6), beşinci hastalık (parvovirus), Epstein Barr virüsü, enterovirusler, Hepatit B virüsü (Gianotti-Crosti sendromu veya papüler akrodermatit), HIV gibi;

**c- Bakteriyel döküntülü hastalık:** Romatizmal ateş (A grubu streptokoklar), kızıl, erizipel, toksik şok sendromu, akut meningokoksemi, Lyme hastalığı, salmonella, pseudomonas, leptospiroz ikincil sfiliz gibi;

**d- Riketsiyal ekzantem :** Erken kayalık dağlar lekeli humması, tifüs (scrub, endemik) gibi;

HASTALIK	DÖKÜNTÜNÜN YERİ YERİ	DÖKÜNTÜNÜN MORFOLOJİSİ	BERABERİNDEKİ BULGULAR	YAŞ	TANI
<b>VİRAL EKZANTEMLER</b>					
KIZAMIK	Prodromal dönemde: ağız (koplik spot), konjunktiva	Pembe birleşme eğilimi gösteren	Prodromal: öksürük rinit, ateş, konjunktivit	Okul öncesi	Akut/konvelasan seroloji
KIZAMIKÇIK	Yüzde, boyunda, gövde ekstremitelere yayılır; oral mukoza (Forscheimer lekeleri)	Pembe maküler Morbiliform	Prodromal: halsizlik, baş ağrısı, Posterior servikal LAP, Boğaz	5-14 yaş	Akut/konvelasan seroloji, Rubella IgM
ROSEOLA INFANTUM (Ekzantem subitum)	Boyun, gövde; özellikle farinkste	Pembe, irregüler makülopapüler	Döküntüden hemen önce yüksek ateş	6 ay-3 yaş	Akut/konvelasan seroloji
ERİTEMA İNFEKSİYOZUM	Yanaklar, sonra ekstremiteler	Tokatlanmış yanak; Gövde-ekstremitelerde hafif retiküler soyulmayan, makülopapüler eritemli	Nadiren hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik	5-15 yaş	Akut/konvelasan seroloji
GİANOTTİ-CROSTİ SENDROMU	Ekstremitelerde; diz, dirsek, yanaklarda	Pembe, monomorfik papül veya nodül 1	Genellikle yoktur	1-6 yaş	Sebeplenebilecek enfeksiyonun klinik kanıtı
<b>BAKTERİYEL EKZANTEMLER</b>					
KIZIL	Gövde, periferde yayılır Oral mukoza	Pembe, ince papüler; Pastia çizgileri; Yüz kırmızı; Ağız çevresi soluk; Önce beyaz sonra kırmızı çilek dili; geç dönemde deskuamasyon	Ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı karn ağrısı	6-18 yaş	Grup A Streptokok için pozitif boğaz kültürü
TOKSİK ŞOK SENDROMU	Gövde, periferde yayılır Oral mukoza, konjunktiva	Yaygın eritematöz kızamıklık. Geç dönemde avuç içi, ayak tabanında soyulma	Diare, kusma, karn ağrısı hipotansiyon, ateş, miyalji baş ağrısı, boğaz ağrısı,	Erişkin	Staffilokokus aureusun saptanması
AKUT MENİNGOKOKSEMİ	Herhangi bir yerde	Küçük, pembe papül Purpurik, vezikopüstüler olabilir ağır hastalıkta purpura fulminans	Ani baş ağrısı, halsizlik, ateş Miyalji, bulantı, kusma	Çocuk/erişkin	Beyin-omurilik sıvısı, cilt lezyonlarında etkenin saptanması
LYME HASTALIĞI	Kene ısırığının olduğu yerde Bazen başka bölgelerde	Eritematöz papül, Periferik inflamasyon annüler görünüm	Ateş, baş ağrısı, kusma, lokal lenfadenopati, artralji	Tüm yaşlarda	Klinik
<b>RİKETSİYAL DÖKÜNTÜLER</b>					
KAYALIK DAĞLAR BENEKLİ HUMMASI	Ayak, elde, sentripedal dağılım, konjunktiva	Noktasal, peteşiyel pembe papül; konjunktival hiperemi; ağır hastalıkta purpura fulminans	Periorbital ödem, ateş, titreme Frontal baş ağrısı, fotofobi miyalji, artralji, diare, kusma	Tüm Yaşlarda	Klinik, direk immünfloresan cilt biyopsisi (yanlış negatif sonuç sık)
<b>DİĞERLERİ</b>					
KAWASAKİ HASTALIĞI	Orofarinks, dudak, yüz, el, ayak	Polimorfik; kırmızı-pembe, makül, papül, plak	Ateş, akut nonpürülan servikal sflenfadenopati, el ve ayakta ödem, koroner anevrizması	5 yaşın altında	Klinik kriterler
JUVENİL ROMATOİD ARTRİT	Gövde, proksimal ekstremitte	Somon rengi papüler	Artrit, bazen ateş, halsizlik serozit	16 yaşın altında	Klinik kriterler
SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOSİS	Yüz, göz kapakları	Malar eritem	Artrit, serozit, böbrek ve santral sinir sistemi tutulumu fotosensitivite, beyaz küre trombositte düşüklük	Erişkin/çocuk	Klinik kriterler; pozitif seroloji



e- **Diğerleri:** Kawasaki hastalığı, juvenil romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis gibi; sınıflandırabiliriz.

İlaç döküntüleri en sık karşımıza makülopapüler döküntü olarak çıkar. Sıklıkla yaygın ve simetrik bir döküntüdür. Geçici ateş ve kaşıntı ile seyredebilir. Ancak hastalarda prodromal dönem yoktur. Hastaların serumlarında eozinofili, IL-4 ve IL-5 'te yükselme saptanabilir. Bizim hastamız bir haftadır sulbaktam-ampisilin, bir aydır ACTH ve bir gündür valproik asit almaktaydı. Sulbaktam-ampisilin %5-10 oranında makülopapüler tarzda döküntü yapabilir. Sıklıkla ekstremitelerden başlayıp tüm vücuda yayılabilir. Döküntüler ilacı kesince kaybolur. ACTH nadir allerjik reaksiyon ve ürtiker ile karşımıza çıkar. Valproik asitse nadiren tedavinin birinci haftası ve üçüncü ayı arasında ateş, hepatit, lenfadenopati, mukokutanöz makülopapüler döküntü ile seyreden antikonvülzan hipersensitivite sendromuna yol açabilir (8-12).

Hastamızın 10 aylık oluşu, kızamık aşısının olmaması, bir haftadır kuru öksürük ve üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları gibi prodromal semptomlarının bulunması ve boyun, göğüs, sırt ve bacaklarda eritemli, basmakla solan, yer yer birleşme eğilimi gösteren makülopapüler döküntüleri nedeniyle kızamığı öncelikli olarak düşündük (8, 13-15, 18). Kızamık komplikasyonları arasında pnömoni, larenjit, trakeit, bronşit, myokardit, otitis media, diare, nörolojik komplikasyonlar (ensefalomyelit, SSPE, Guillain Barre, erebral tromboflebit) sayılabilir (15-17, 21, 22). Hastanın yatırıldığı dönemde alınan kızamık serolojisinin daha sonra pozitif olduğu öğrenildi (kızamık antikoru: Ig M: 2.6 (0- 1.1), Ig G: negatif).

Kızamık dünyada yılda bir milyondan fazla ölüme neden olmaktadır. Ölüm sıklıkla pnömoni veya sekonder bakteriyel enfeksiyon nedeniyle olmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerdeki malnütrisyonlu, 2 yaş altındaki, aşısız, birden fazla tıbbi sorunu olan ve immün yetmezliği olanlarda mortalite hızı yüksektir (15, 16, 22-24).

Hastamızın hikayesindeki öksürük ve hırıltılı solunumun olması; fizik muayenesinde takipnesi ve subkostal retraksiyonlarının bulunması, akciğer grafisinde hiperaerasyon ve her iki akciğer üst loblarda interstisyel görünüm saptanmasıyla interstisyel pnömoni olduğunu düşündük.

İntersitisyel pnömoniye neden olabilecek bir çok faktör söz konusudur (Tablo 4) (18-21).

**Tablo 4.** İnterstisyel pnömoniye neden olan etkenler

1-Viral pnömoni:

- a-RSV:
- b-Parainfluenza
- c-Adenovirus
- d-İnfluenza
- e-CMV
- f-Herpes virus
- g-Enterovirus
- h-Kızamık

2-Atipik pnömoni:

- a-Mikoplazma
- b-Klamidya

Hikayesi ve fizik muayenesiyle kızamık düşündüğümüz hastamızda interstisyel pnömoni sebebi olarak kızamık pnömonisi olabileceğini düşündük. Kızamık pnömonisi 2 şekilde karşımıza çıkabilir (22-24).

1-Virusa bağlı interstisyel pnömoni ( Hecht dev hücreli pnömoni)

2-Bakteriyel süperenfeksiyon ve bronkopnömoni: Daha sık gözlenen formudur. Özellikle malnütrisyonunda ve süt çocukluğu döneminde karşımıza çıkar. Grup A streptokoklar, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae tip b etken olabilir.

**Otopsiyi uygulayan ve değerlendiren Dr**

**B.Talim:** Hastanın tam otopsi incelemesi yapıldı. Yüzünde, özellikle alın ve yanaklarda belirgin olan milimetrik makülopapüler döküntüleri mevcuttu. Makroskopik incelemede akciğerlerinin normalden ağır olduğu, suda yüzmediği, yaygın olarak konsolide ve atelektatik görünüme sahip olduğu saptandı. Ayrıca kalp ve karaciğer de normalden daha ağırdı. Santral sinir sistemi incelemesinde beynin atrofik olup tüm kraniumu doldurmadığı ve normalden daha hafif olduğu görüldü.

Mikroskopik incelemede en dikkati çeken patolojik bulgu akciğerlerde idi (Şekil 1). Bronş ve bronşiolin epitelini yer yer dökülmüş, yer yer de fokal skuamöz metaplazi gösteriyordu. Lümenlerinde yoğun olarak epitel hücreleri ve inflamatuvar hücrelerle histiositlerden oluşan hücre kümeleri izlenmekteydi. Alveollerde fokal atelektazi, yer yer de hyalen membranlar ve ödem sıvısı mevcuttu. Alveolleri çevreleyen çok çekirdekli ve intranükleer inklüzyonlar

içeren dev hücreler ile bazı alanlarda daha belirgin olan mikst tipte iltihabi hücre infiltrasyonu saptandı. Karaciğerde şiddetli konjesyon ve sinüzoidal dilatasyonla karakterize, kalp yetmezliği ile uyumlu bulgular mevcuttu, diğer organlarda mikroskopik patolojik bulgu görülmedi.

Otopsi sonucunda hasta dev hücreli pnömoni ve kalp yetmezliği tanılarını aldı.

Dev hücreli pnömoni yapan nedenler arasında kızamık, respiratuar sinsitiyel virüs (RSV) ve parainfluenza tip 3 enfeksiyonları sayılabilir. Yine dev hücrelerin görüldüğü bir diğer akciğer hastalığı ise dev hücreli interstisyel pnömonidir. Kızamık pnömonisinde bronş ve bronşiol, bazen de alveol epitelinde vakuoler dejenerasyon görülür, zamanla epitel tamamen dökülebilir. Ayrıca bronş ve bronşiol epitelinde hiperplastik değişiklikler, skuamoz metaplazi, bazı hücrelerde mitoz da görülebilir. Epitelial değişikliklerin yanısıra peribronşial genellikle lenfosit ve plazma hücresi, az sayıda da polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu olur. Alveolar septalarda ödem, alveol içlerinde hyalen membranlar ve özellikle inklüzyon içeren alveoler dev hücreler görülür. Genellikle alveolleri döşeyen bu sinsitiyel dev hücrelerin intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyonları seçilir. Büyüklüğü 1-10 mikrometre arasında değişen intrasitoplazmik inklüzyonlar hiperplastik bronşiol epitelinde veya alveolleri döşeyen hücrelerde de görülebilir. Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sıktır. Hastalık skar dokusu bırakmadan kendiliğinden iyileşebileceği gibi, tip II hiperplazi ve interstisyel fibrozise de ilerleyebilir. RSV de akciğerde küçük bronş ve bronşiollerin epitelini tutar, epitel hücrelerinde çoğalan virüs hücre membranından dışarı atılır. Bu sırada epitel hücreleri şişer ve deskuame olur ve bunun sonucunda mukus plakları ve hücre debrisı havayolu obstrüksiyonuna neden olur. Bronşiol duvarlarında lenfosit, plazma hücresi, histiosit ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu olur. Genellikle alveoler boşlukları çevreleyen multinükleer dev hücreler görülür. Bunlar düzensiz şekillidir, köpüksü değildir, oval-yuvarlak intrasitoplazmik inklüzyonları görülür, intranükleer inklüzyonları yoktur. Parainfluenza en fazla bronş epitelini etkiler. Dev hücreler, viral inklüzyonlar ve interstisyel pnömoni görülebilir. Tanı viral kültürle veya respiratuar sekresyonlardan immünfloresan inceleme ile konur. Dev hücreli interstisyel pnömoni ise nadir görülen bir hastalıktır. Alveollerin içinde genellikle fagositoz gösteren dev hücreler görülür, interstisyel fibrozis varlığı önemli bir bulgusudur. Bazı vakalarda ağır metallere maruz kalma öyküsü olabilir (25).

**Klinik ve patolojik tanı:** Klinik bulgular ile beraber histopatolojik bulgular ışığında; infantil spazm tanısıyla izlenmekte olan ve bu nedenle ACTH tedavisi alan, muhtemelen bu ilacın yan etkisi nedeniyle bağışıklığı baskılanmış olan, kızamık aşısı yapılmamış olan, annesinden geçecek muhtemel pasif bağışıklığın koruyuculuğunun da kalkacağı bir yaş grubunda olan hastamızda kızamık ve kızamık pnömonisi düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

1. Wong M, Trevathan E. Infantile spasms. *Pediatric neurology* 2001;24:89-98.
2. Gastaut H. Clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1970;11:102-12.
3. Cowan LD, Hudson LS. The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6:355-64.
4. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome, and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999;40:286-89.
5. Koo B, Hwang PA, Logan WJ. Infantile spasms: Outcome and prognostic factors of cryptogenic and symptomatic groups. *Neurology* 1993;43:2322-27.
6. Shamir R, Garty BZ, Kivity S, Alpert G. Risk of infection during low dose ACTH therapy in patients with West syndrome. *Pediatric Infect Disease J* 1993;12:913-16.
7. Ito M, Miyojima T, Fujii T, Okuma T. Subdural hematoma during low dose ACTH therapy in patients with West syndrome. *Neurology* 2000;54:2346-47.
8. Frieden IJ, Resnick SD. Childhood exanthems: Old and new. *Pediatr Clin North Am* 1991;38:859-87.
9. Breathnach SM. Drug reactions. In: *Textbook of Dermatology*. Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (eds). Oxford, Blackwell Scientific Publications, 6 th ed, 1992:3349-3519.
10. Rylance G, Armston D. Adverse drug events in children. *Adv Drug React Bull* 1997;184:689-702.
11. Arndt KA, Parrish J. Ampicillin rashes. *Arch Dermatol* 1973;107:74.
12. Pelekanos J, Camfield P, Camfield C, Gordon K. Allergic rash due to antiepileptic drugs: clinical

- futures and management. *Epilepsia* 1991;32:554-59.
13. Zenel SA. Visual diagnosis: An infant who has fever and rash. *Diagnosis:Measles. Pediatr Rev* 2000;21:105-107.
  14. Bedford H. Measles:The disease and pevention. *Nurs Stand* 2003;17:46-52.
  15. Husey GD,Klein M. A randomized controlled trial of vitamin A in children with severe measles. *N Eng J Med* 1990;323:160-64.
  16. Courtright P, Fine D, Broodhead RL, Misoya L, Vagh M. Abnormal vitamin A cytology and mortality in infants aged 9 months and less with measles. *Ann Trop Pediatr* 2002;22:239-43.
  17. Sabin AB. Measles, killer of millions in developing countries:strategies for rapid elimination and continuing control. *Eur J Epidemiol* 1991;7:1-22.
  18. Modlin JF. Epidemiologic studies of measles, measles vaccine, SSPE. *Pediatrics* 1977;59:505-12.
  19. Mcintosh K. Community acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* 2002;346:429-37.
  20. Selwyn BJ. The epidemiology of acute respiratory tract infection in young children: comparison of findings from several developing countries. *Rev Infect Dis* 1990;12:Suppl 8:S870-88.
  21. Cebular S, Lee S, Tolauney P, Lutwick L. Community acquired pneumonia in immunocompromised patients. Opportunistic infections to consider in differential diagnosis. *Postgraduate Med.* 2003;113:65-66; 69-70; 73-74.
  22. SiegelC, Johnston S, Adair S. Isolation of measles virus in primary rhesus monkey cells from a child with acute interstitial pneumonia who cytologically had giant cell pneumonia without rash. *Am J Clin Pathol* 1990;94:464-69.
  23. Kanra G, Çetin İ, Akçören Z, et al. Giant cell pneumonia in a leukemic child in remission:a case report. *Turk J Pediatr* 2001;43:46-52.
  24. Quiambao BP, Gatchalian SR, Hlonen P. Coinfection is common in measles associated pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:89-93.
  25. Hasleton PS. Viral infections. In: *Spencer's Pathology of the lung. Hasleton PS (ed)., 5th edn, McGraw Hill* 1996;139-77.

# ÇALIŞMA GRUPLARINI TANIYALIM

## Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

### Serebral Palsi Multidisipliner Çalışma Grubu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde kurulan Serebral Palsi Multidisipliner Çalışma Grubu Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Nöroloji Ünitesi liderliğinde Tıp Fakültesi bünyesinde kurulmuş olup Eylül 2000'den bu yana çalışmalarını sürdürmektedir. Bu grup içerisinde Pediatrik Nöroloji Ünitesi yanısıra Ortopedi Anabilim Dalı, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Nöroşirurji Anabilim Dalı, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu aktif olarak öğretim üyeleri tarafından temsil edilmektedir. Ayrıca Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Bilim Dalı ve Diyet Bölümü toplantılara katılarak katkıda bulunmaktadır. Gereksinimler doğrultusunda Nöroloji Anabilim Dalı ve Pediatrik Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyeleri toplantıya davet edilmektedir. Toplantılar çalışma grubunun kurulduğu günden beri her Salı saat 8:30-9:30 arasında yapılmaktadır.

Bu grubun başlıca amacı serebral palsili olguların multidisipliner yaklaşım ile tedavilerinin yapılması, tedavi seçenekleri konusunda farklı branşların görüşlerinin alınarak daha iyi hizmet verilmesidir. Bugüne dek yaklaşık 300 olgu Serebral Palsi Multidisipliner Çalışma Grubu tarafından değerlendirilmiş ve tedavi açısından yönlendirilmişlerdir.

### Serebral Palsi Multidisipliner Çalışma Grubu Öğretim Elemanları:

Prof. Dr. Banu Anlar (Çocuk Nöroloji Ünitesi)

Prof. Dr. Sabiha Aysun (Çocuk Nöroloji Ünitesi)

Uz. Psikolog Emel Erdoğan Bakar (Çocuk Nöroloji Ünitesi)

Prof. Dr. Reyhan Çeliker (Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD)

Doç. Dr. Fatma İnanıcı (Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD)

Doç. Dr. Muharrem Yazıcı (Ortopedi ABD)

Doç. Dr. Cemalettin Aksoy (Ortopedi ABD)

Doç. Dr. Gürsel Leblebicioğlu (Ortopedi ABD)

Prof. Dr. Nejat Akalın (Nöroşirurji ABD)

Doç. Dr. Oğuz Çataltepe (Nöroşirurji ABD)

Doç. Dr. Fzt. Mintaze Kerem (Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu)

Prof. Dr. Fzt. Ayşe Livaneli (Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu)

Doç. Dr. Faruk Ünal (Kulak Burun Boğaz ABD)

Prof. Dr. Soner Özkan (Kulak Burun Boğaz ABD)

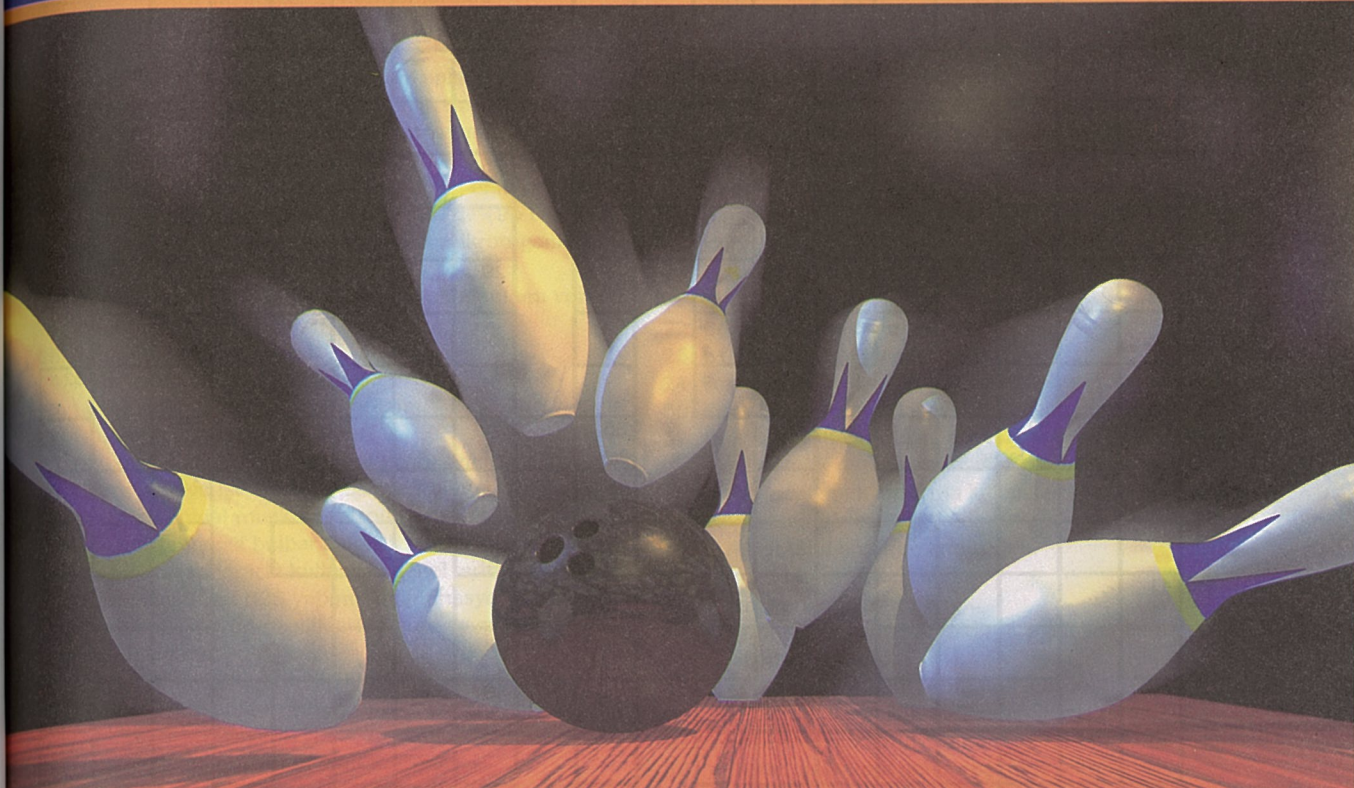
Doç. Dr. Seval Ölmez (Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti ABD)


Prof. Dr. Gülden Köksal (Diyet Bölümü)

# Suprax®

Sefiksım

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

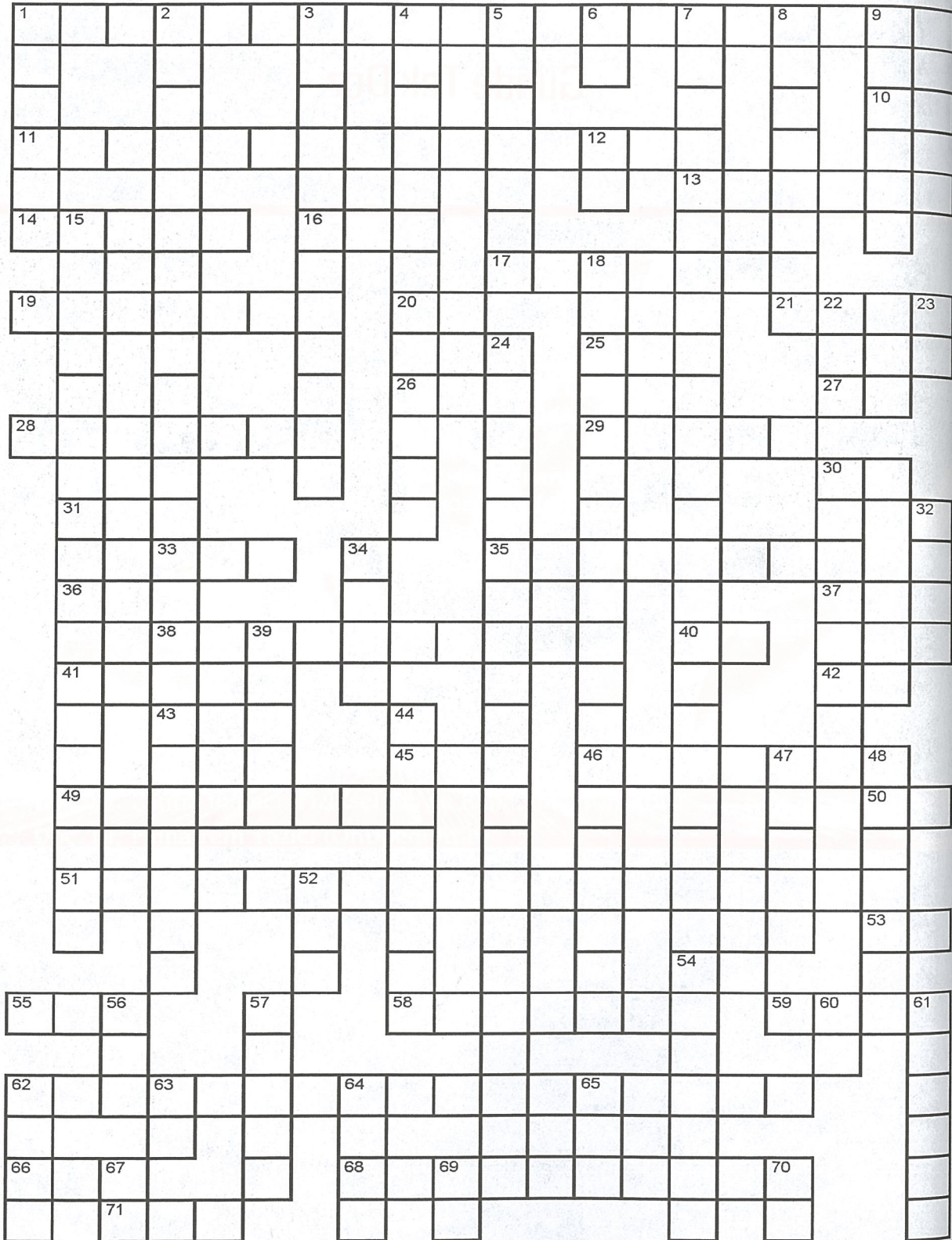
Danışma ve Bilgi Hattı: 0800 211 70 67

[www.eip.com.tr](http://www.eip.com.tr)

**Eczacıbaşı**

# BULMACA

Hazırlayan: Çağatay Güler



## Soldan Sağa

1. Mide bağırsak kanalı mukozası ya da pankresataki hücre ya da hücre kümelerince salgılanan kısmen otokoid kısmen hormonlara benzeyen polipeptid yapıdaki hormonlardan.
10. "sol göz" anlamına gelen reçete kısaltması.
11. Hücre içi sindirim organeli.
13. İnsanda yirmi iki çift olan eş kromozomlar.
14. İstediginiz kadar anlamına reçete kısaltması.
16. Etkisini cAMP ile gösteren hormonlardan.
17. Duodenum anlamı veren önek.
19. Bakteri anlamı veren önek.
20. İle, birlikte, ilişkili olarak, çok, tam anlamı veren önek.
21. İç içe geçebilen kapak şeklinde nişastadan yapılmış içine toz biçimindeki ilaçların konmasına yarayan değişik büyüklükteki ilaç biçimleri.
25. Yüksek ateş ve boğaz ağrısı yakınması olan genç bir hastada boyunda lenfadenopati, CBC de%95 i lenfosit olan 15 000 lökosit varsa en olası mikroorganizma.
26. İç, içe doğru anlamı veren önek.
27. Dışında, -den, den itibaren, den uzakta anlamı veren önek.
28. Katgütün emilme süresi.
29. Mide içeriğinin dışarı atılması.
30. Latince "aqua" sözcüğünün anlamı.
31. Ön, önce anlamı veren önek.
33. Dış, dışsal, dışa doğru anlamı veren önek.
35. Hücre yapı ve işlevlerini inceleyen bilim dalı.
36. Progresif spinal muskuler atrofi, amyotrofik lateral skleroz, progresif bulbar paralizi, primer lateral skleroz grubu hastalıklar için kullanılan genel terim (kısaltma).
37. Gram negatifleri H<sub>2</sub>S yapımı, deaminasyon ve lizin dekarboksilasyon özelliklerine göre ayırabilen besi yeri (kısaltma)
38. Merkez sinir sistemi ile ilgili apne nedenlerinden.
40. Yeniden, geri anlamı veren önek.
41. Bronkokonstriksiyona yol açan otokoidlerden.
42. ... ile ilgili anlamı veren sonek.
43. Durum, hastalık, koşul, uygulama, pratik, doktrin anlamları veren sonek.
45. Yağ, lipid anlamı veren önek.
46. Timpanik zar anlamı veren önek.
49. Genellikle özefagusun tümünde ve nadiren de 2/3 distalinde görülen ve alt özefagus sfinkterinin gevşeme bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan bir durum.
50. Yarım anlamına gelen reçete kısaltması.
51. Tanıda sitolojik değerlendirmenin yarar sağladığı kanser büyümeleri.
53. "her göze" anlamına gelen reçete kısaltması.
54. Ayrılma, ayırma, tersi, değil, un- anlamı veren önek.
55. Orta, ortalama, ara, bağlayıcı zar anlamı veren önek.
58. Preoperatif ya da postoperatif derin ven trombozunun risk faktörlerinden.
59. "yapılsın" anlamına gelen Latince sözcük.
62. Akut migren atağında kullanılan ilaç.
66. Üç anlamı veren önek.
68. İlaçların değişik organ ve yapılarıdaki etkilerinin tümü.
71. Yeni anlamı veren önek.

## Yukandan Aşağıya

1. Plazma anlamı veren önek.
2. Uyarılmış makrofajlarca sentezlenen önemli bir inflamasyon mediatörü.
3. Periferik alfa ve beta adrenerjik reseptörleri stümüle eden ve katekolamin salgılatan ilaçlar. Merkez sinir sistemini uyarır. Sistolik ve diastolik kan basıncını yükseltir.
4. İlaçların klinik öncesi incelenmesinde kullanılanlardan biri.
5. DNA ya yapışarak bakteriler arasında genetik şifre taşıyan made. Direnç gelişimiyle ilişkili.
6. Luteinizan hormon (kısaltma)
7. Gebelikte normal sayılan pulmoner değişikliklerden.
8. Ekzotoksiniyle hastalık oluşturan bir mikroorganizma..
9. Genetik olarak aynı organizma ya da eş ikizden sağlanan serum.
12. Hayvan, hayat, yaşam anlamı veren önek.
15. Hücre duvarı yapısına katılan bir bileşik.
18. Kızlarda GnRH dan bağımsız puberte prekoksun en sık etkeni.
22. Enzim anlamı veren sonek.
23. İyi, güzel anlamı veren önek.
24. Portal hipertansiyona bağlı olarak oluşan splenomegali.
30. Renkli görme muayenesinde kullanılan yöntemlerden.
32. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre "fizyolojik sistemleri ya da patolojik durumları, alanın yararı için değiştirmek ya da incelemek amacıyla kullanılan ya da kullanılması öngörülen bir madde ya da ürün".
34. Yiyecek,tahıl anlamı veren önek.
39. Meme anlamı veren önek.
44. Plazma anlamı veren önek.
47. Çoğunluk doğuştan ve nadiren malignleşen bir gözkapığı tümörü.
48. Basit konjenital hamartomatöz lezyon, fildişi osteom, osteoid osteoma için kullanılan genel terim.
52. Lizis, erime, çözünme anlamı veren önek.
56. "etiketle" anlamına gelen reçete kısaltması.
57. Olgunlaşmamış genç hücre anlamı veren sonek.
60. Bir durum, durum anlamı veren önek.
61. Toz biçimindeki ilaçların sıkıştırılarak değişik biçimlere getirilmesiyle oluşan ilaç biçimleri..
62. En dıştaki, dışta olan, dış tarafta anlamı veren önek.
63. Ağız.
64. İleum anlamı veren önek.
65. Trombolitik ilaçlardan.
67. İçinde, değil anlamları veren önek.
69. Asidik iyonizasyon sabitesi
70. Fetüsün pozisyonunu en iyi belirleyen Leopold manevrası.

# Sefuroks®

Sefuroksim aksetil

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ FORMÜLÜ:

Her tablette 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 metiloksimino grubu taşınmasıyla diğer sefalosporinlerden ayrılır; sefuroksimün beta-laktam bir antibiyotiktir. Bakteriyal etkisini, bakterilerin hücre zarında mono-peptid sentezini inhibe ederek gösterir. Sefuroks, beta-laktamaz yapan suşlar 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, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Providencia stuartii, Salmonella ve Shigella suşları) bulunur. Ayrıca, Haemophilus influenzae (ampisiline dirençli suşlar da içinde olman üzere) ve Haemophilus parainfluenzae türleri de sefuroksime duyarlıdır. Sefuroksimin, in vitro koşullarda Neisseria gonorrhoeae (penisilinaz yapan ve yapmayan suşları), Neisseria meningitidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus agalactiae, Branhamella catarrhalis, Moraxella moraxellae, 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/ONLEMLER: Sefuroks tedavisine başlamadan önce, hastanın sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı aşırı duyarlılığının olup olmadığı 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, vazopressörler 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 emzirmeye ara verilmesi önerilir. YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER: Sefuroks, iyi tolere edilir. Görülen yan etkiler, genellikle hafif ve geçicidir; tedavinin kesilmesini

sağlıklı bir yaşam için katedilen mesafe...

gerekirmezler. En sık görülen yan etkiler, bulantı, kusma ve vajinittir. Deride doküntü, kaşıntı, baş ağrısı, baş dönmesi, hastaların %1'inden daha azında görülmüştür. Laboratuvarla Sefuroks ile tedavi edilen hastaların %1.0-2.0'ünde SGO ve LDH değerlerinde geçici yükselmeler, eozinofili ve pozitif Coombs testi görüldüğü bildirilmiştir. Tablet kırılarak ya da yutulduğunda, özellikle çocuklarda, ağızda uzun süreli ağız yaraları bırakıldığı bildirilmiştir. BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE KONTRENDİKASYONLAR: Sefuroks, diüretiklerle birlikte kullanıldığında böbrek ile etkilerin görülme riski artabilir. KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU: Sefuroks, 12 yaşından küçük çocuklarda, önerilen günlük oral doz, 12 saatte bir 1 tablettir (250 gr). Ağır enfeksiyonlarda, doz her 6 saatte bir 2 tablete (500 mg) çıkarılabilir. Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde önerilen doz 125 mg/gündür. 12 yaşından küçük çocuklarda Sefuroks, 125 mg/125 mg olarak kullanılmaktadır. Sefuroks'un orta kulak iltihabı tedavisinde önerilen doz 125 mg/250 mg'dir. 2 yaşından küçük çocuklarda 12 saatte bir 125 mg; 2 yaşından büyük çocuklarda 12 saatte bir 250 mg olarak uygulanır. Tedavi süresi, enfeksiyonun ağırlığına ve türüne göre değişir. Genelde tedaviye ateş düştükten yaklaşık 48-72 saat devam etmelidir. Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonlarının tedavisinde, romatizmal ateş ve glomerülofrit riskini en aza indirmek için, en az 10 gün sürdürülmesi uygundur. Kronik idrar yolu enfeksiyonlarında tedaviye birkaç hafta devam edilmesi gerektirir. Kreatiniklirrensisi 20 mL/dakikanın üzerinde olan hastalarda, bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Kreatinin klirrensisi 10 mL/dakikanın altında olduğu hastalarda, böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviye birkaç hafta devam edilmesi önerilir. enfeksiyonun ağırlığı ve mikroorganizmanın duyarlılığına göre önüne alınarak, dozun miktarı ya da uygulama sıklığı ayarlanmalıdır. DOZ AŞIMI: Sefalosporinlerin aşırı dozları irritasyona bağlı konvülsiyonlara yol açabilir. Sefuroksim ile tedavi sırasında doz aşımı meydana geldiğinde peritoneal diyaliz ile düşük dozda tedaviye geçilmelidir. Çocukların ulaşamayacağı şekilde saklanmalıdır. Oda ısısında saklanmalıdır. PİYASADA MEVCUT DİĞER FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKLİ: Sefuroks 125 mg/50 ml süspansiyon %18 KDV'li PSF: 13 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 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.eip.com.tr**

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

**Eczacıbaşı**



# PEN-OS®

(Benzatin fenoksimetil penisilin)

## Akut Tonsilofarenjit Tedavisinde



Merr Sandalci kolleksiyonu  
Kireçburnu/İstanbul

## 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. Korumucu 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, anjiyödem, eritema multiforme ve ekzfoliyatif dermatit gibi alerjik reaksiyonlar daha seyrek ve genellikle paranteral penisilin tedavisi sırasında görülenlere oranla daha hafif seyreder. **İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Eş zamanlı olarak kullanılan anti-flojistik, antiromatizmal ve anti-piretik 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 bakteriyel 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 tabletlik blisterlerde. Penos 1000 Tablet: 13.899.000 TL (18 Kasım 2002 itibarıyla). Ruhsat no: 141/61. Ruhsat tarihi: 30.03.1987. Penos 400 Susp.: 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.



Kod No: 2003108 Biochemie, Penos,

B  
C

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

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**Eczacıbaşı İlaç Sanayi**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

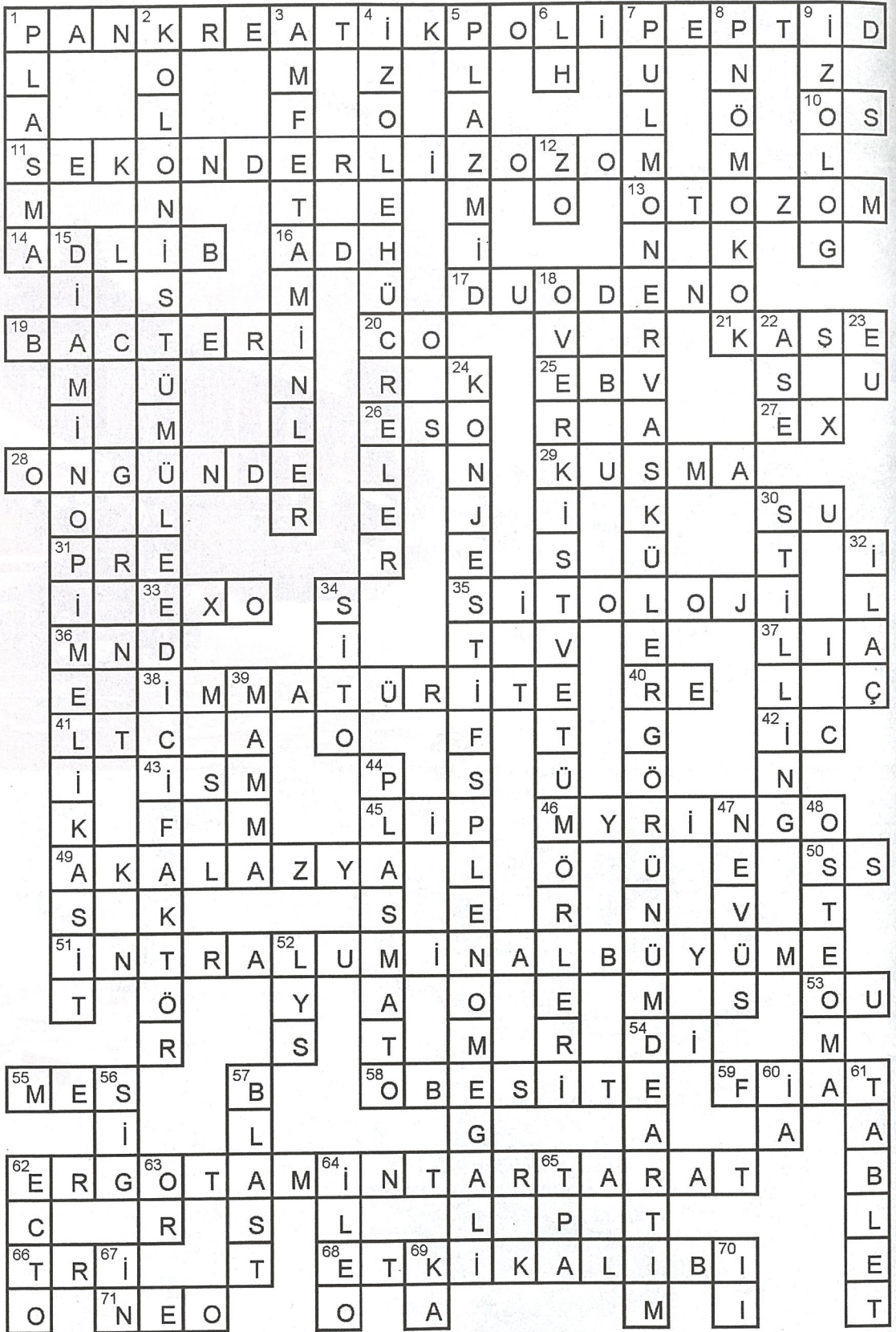
**Eczacıbaşı İlaç Pazarlama**

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

**Danışma ve Bilgi Hattı:** 0800 211 70 67

[www.eip.com.tr](http://www.eip.com.tr)

**İİ Eczacıbaşı**



# ROVAMYCINE®

Spiramisin

# Dünden bugüne, bugünden yarınlara!

## 16 C'lu makrolid antibiyotik

- ▶ ASYE ve ÜSYE'de etkili tedavi<sup>1-4</sup>
- ▶ Hücre içi patojenlere karşı belirgin aktivite<sup>2</sup>
- ▶ İlaç etkileşimlerine güvenilir çözüm<sup>3</sup>
- ▶ Gebelerde kullanım olanağı

**KAYNAKLAR**  
1. Manolopoulos, L. et al. "Spiramycin versus penicillin V in the empiric treatment of bacterial tonsillitis" British Journal of Clinical Practice, 43:3, 1989  
2. Schreiber, E., Keller, N. "Spiramycin renaissance". Journal of Antimicrobial Chemotherapy 42, 1998, pp.572  
3. Desoches, J. "Chemical Structure and Safety of Spiramycin". Drug Investigation, 6:1, 1993  
4. Macho, R.T. "Comparison of spiramycin and clarithromycin for community-acquired lower respiratory tract infections". Int J Clin Prac., September 53:6, 1999

**FORMÜLÜ:** 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 mikroorganizmaların neden olduğu aşağıdaki hastalıkların tedavisinde kullanılır: -KBB, bronkopulmoner, kütanöz, ağız boşluğu, genital (özellikle prostatit) ve kemik enfeksiyonları -Meningokok menenjitinin profilaksisinde, spiramisin kontrendike olduğu durumlarda (spiramisin meningokok menenjitisi tedavisinde kullanılmaz) -Akut romatizmal ateş nüksünün profilaksisinde, penisilin allerjisi olan hastalarda -Protozoal enfeksiyonlarda spiramisin kullanılmaz. **KONTRENDİKASYONLAR:** Spiramisine aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ergot türevleriyle kombinasyon (özellikle migren için verildiyse). **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Böbreklere zarar vermediği için böbrek yetmezliği olanlarda doz ayarlaması gerekmez. Laktasyonda süte geçtiği için emzirme kesilebilir. Spiramisin gebe kadınlarda kullanılabilir. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Tüm aktif maddeler için bu madde de az ya da çok rahatsızlığa neden olabilir. Bazen tedavinin kesilmesini gerektirebilecek bulantı, kusma, diyare gibi sindirim sistemi bozuklukları ve allerjik den reaksiyonları görülebilir. **BEKLENMEYEN ETKİLER:** Spiramisin kullanımı sırasında bazı iskelet 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 öğrenmek amacıyla doktor ve eczacınıza almakta olduğunuz tedavileri bildirmeniz önemlidir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Erişkinlerde: Ortalama doz günde 6-9 tablet, 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 dozlarda 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 ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Rovamycine 3 MIU film kaplı tablet, 10 adet kaplanmış tablet spiramisin içeren 10 tabletlik ambalajlarda. KDV'li PŞF: 14.318.500 - TL (18.11.2002 itibarıyla) Ruhsat Tarihi: 11.04.1994 Ruhsat No.: 168/63

Ruhsat sahibi:  
Eczacıbaşı İlaç Sanayi S.A. İhsaniye ile  
Eczacıbaşı İlaç Ticaret A.Ş.  
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](http://www.eip.com.tr)

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

**Eczacıbaşı**

