

cilt 28 • sayı 3 • 1997

# Hacettepe

# Tıp Dergisi

Artritli hastaya yaklaşım

Plastik cerrahi ve psikolojik sorunlar

Sağlık bilişim sistemleri

Stereotaktik ışıncerrahisi

Konjenital beyin anomalilerinde MRC

Grip aşısı

Tarama testleri

Enjektabl kontraseptifler

Glokom tedavisi

Enüresis

Hemodiyaliz mi? Periton diyalizi mi?

Tüberküloz ve ilaç dirençliliği

Bilimsel yanıtma ve önlenmesi

Sorun vaka

Epidemiyoloji

Yeni kitaplar

Tıp ve mizah

Hacettepeden haberler

Hacettepe  
Üniversitesi  
Tıp  
Fakültesi



# Cleocin®

(Klindamisin fosfat)

## Jinekolojik enfeksiyonlarda anahtar isim



### ÜRÜN BİLGİSİ

**KULLANILDIĞI YERLER:** Streptokok, stafilokok ve pnömokoklar dahil, duyarlı anaerob ve aerob bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlarda kullanılır.  
**KONTRENDİKASYONLARI:** Klindamisin ya da linkomisine aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR:** Enfektabl klindamisine bulunan benzil alkol prematüre çocuklarda "Gaspig Syndrome"ya yol açabilir. Cleocin, mide-barsak hastalıklarında özellikle koliti olan şahıslarda ihtiyatla kullanılmalıdır. İlacın gebelikte güvenirliliği araştırılmamıştır. Anne sütüne geçebilir. Atopik şahıslarda kullanırken ihtiyatlı olunmalıdır. **YAN ETKİLER:** Karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare. Oral yolla tedavisinde özofajit. **KULLANIŞ ŞEKLİ:** Cleocin Ampul - Yetişkinler; I.M. ya da I.V. 600-1200 mg'lık günlük doz 2, 3 ya da 4 eşit dozda uygulanır. Çok ağır enfeksiyonlarda bu dozlar artırılabilir. Çocuklar; 1 aylıktan yukarı olanlar günde kilo başına 20-40 mg, yeni doğanlar günde kilo başına 15-20 mg 3 ya da 4 eşit dozda uygulanır. Cleocin Kapsül ve Süspansiyon - Yetişkinler; her 6 saatte 150-450 mg Çocuklar; 1 aylıktan yukarı olanlar, günde kilo başına 8-25 mg 3-4 eşit dozda verilir. 10 kg'dan aşağı olanlar; minimum doz günde 3 defa 37,5 mg'dır. **TİCARİ ŞEKİLLERİ:** Cleocin Ampul; 150 mg klindamisin eşdeğerde klindamisin fosfat içeren 2 ve 4 mL'lik ampullerde. Cleocin Kapsül; Her kapsülde 150 mg klindamisin eşdeğer miktarda klindamisin hidroklorür bulunan 16 kapsüllük bister ambalajlarda. Cleocin Oral Süspansiyon; Her 5 mL'de 75 mg klindamisin eşdeğer miktarda klindamisin palmitat bulunan 100 mL'lik şişelerde. Reçete ile satılır.

**Upjohn**

lisansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretici:

**İlçeczacıbaşı**

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



**Editör**

Yavuz Renda

**Editör Yardımcısı**

Tezer Kutluk

**Yayın Kurulu**

Okan Akhan

Murat Akova

Servet Arıoğul

Turgay Çoşkun

Metin Çakmakçı

Ali Ergen

M. Oğuz Güç

İbrahim Güllü

Haluk Özen

Meral Özgüç

Selçuk Palaoglu

Ergül Tunçbilek

Serhat Ünal

Murat Yurdakök

*Hacettepe Üniversitesi*

*Tıp Fakültesi Dekanlığı*

*tarafından*

*yayınlanmaktadır.*

**Yazışma Adresi**

Hacettepe Tıp Dergisi

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

06100 Ankara

Tel : (312) 324 3286

Fax : (312) 310 0580

**Hazırlık ve Baskı**

Alp Ofset Matbaacılık

Ltd. Şti., Ankara

Tel : (312) 230 0997

Fax : (312) 230 7629

ISSN : 1300-8404

**İÇİNDEKİLER**

• <b>Editörden</b>	3
Yavuz Renda	
• <b>Artriti hastaya yaklaşım</b>	4
Salih Pay, Meral Çalgüneri	
• <b>Plastik Cerrahi ve psikolojik sorunlar</b>	11
K. Güler Gürsu, Figen Özgür	
• <b>Sağlık bilişim sistemlerine ontolojik bir yaklaşım</b>	17
Esat Nadir Eryılmaz	
• <b>Stereotaktik ışın cerrahisi ("radiosurgery")</b>	24
Faruk Zorlu, Kamil Öge	
<b>RADYOLOJİ</b>	
• Konjenital beyin anomalllerinde manyetik rezonans görüntüleme	31
İşıl Saatçi	
<b>BİRİNCİ BASAMAK</b>	
• İnfluenza (grip) aşısı: kime ne zaman yapılmalı?	40
Murat Akova	
• Tarama testleri	46
Ayşegül Tokatlı	
<b>İLAÇ DERLEMESİ</b>	
• Enjekte edilen kontraseptifler	56
Timur Gürgan, Nesrin Büyükbayram	
<b>NASIL TEDAVİ EDELİM</b>	
• Glukom tedavisi	63
Murat Irkeç	
<b>PANEL</b>	
• Enüresis	69
Moderatör : Emire Özdirim	
Tartışmacılar: Ümit Saatçi, Fatih Ünal, Serdar Tekgül	
<b>BİR KONU İKİ GÖRÜŞ</b>	
• Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde hemodiyaliz mi? Sürekli ayaktan periton diyalizi mi?	76
Tartışmacılar: Yunus Erdem, Turgay Arınsoy	
Yorumcu: Şalî Çağlar	
<b>TEMEL TIPTAN KLİNİĞE</b>	
• Mycobacterium tuberculosis'in ilaçlara karşı direncinden sorumlu moleküler mekanizmalar	81
Tanıl Kocagöz	
<b>BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR</b>	
• Bilimsel yanıtma ve önlenmesi	85
Emin Kansu	
<b>SORUN VAKA</b>	
• Travma ile başlayan bel ağrısı: Seronegatif spondiloartropati olabilir mi?	89
Özlem Onur, Ayşen Sivri	
<b>EPİDEMİYOLOJİ</b>	
• Epidemiyolojinin tanımı, kullanım alanları ve stratejileri	93
epidemiyolojik araştırmalar	
Sabahat Tezcan	
<b>YENİ KİTAPLAR</b>	10, 88
<b>TIP VE MİZAH</b>	43
<b>HACETTEPEDEN HABERLER</b>	62
<b>HACETTEPE TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU</b>	96

*Hacettepe Tıp Dergisi*

*Eczacıbaşı İlaç Pazarlama Şirketi tarafından desteklenmektedir.*

## Yazarlara açıklama

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

### Yazışma adresi

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

### Yazının hazırlanması

Yazar, davet edildiği konudaki yazısını *Hacettepe Tıp Dergisi*'nin yayın kurallarına uygun şekilde, orjinal ve kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebatındaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak kaynaklar dahil olmak üzere 12 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Yazılar yazarlarının görüşlerini yansıtır, Editör ve yayıncılar yayınlanan bilgilerden sorumlu değildir. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazarın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

### Kaynaklar

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

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

### Örnekler

#### Dergi

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

#### Kitap

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

#### Kitap Bölümü

Morrow CS, Cowan KH. Mechanisms of antineoplastic drug resistance. In: Cancer, Principles and Practice of Oncology. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, (eds). Philadelphia, JB Lippincott 1993:340-348.

### Tablo, şekil ve resimler

Metin içinde geçtikleri sıraya göre arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Her tablo ayrı bir sayfada hazırlanmalı, başlığı olmalı ve tek başına bir anlam taşımalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Laser yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun şekilde kullanılmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarda yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonu resim zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazıları aynı 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 '.....' kapağından (Ref. No) izinle basılmıştır cümlesi ile beraber kullanılacaktır.



Sevgili "Hacettepe Tıp Dergisi" Okuyucusu,

Bu sayıda derlemeler bölümünde yer alan "plastik cerrahi ve psikolojik sorunlar" konulu yazıda sizlere plastik cerrahi dalındaki hasta grubuna ait psikolojik sorunları, ilgili öğretim üyelerimizin hazırladığı bir yazıyla sunduk. Uzmanları dışında çok iyi bilinmeyen bu konunun ilginç olacağını düşündük. "Stereotaktik ışın cerrahisi" başlıklı yazıda ise hastanemizde de uygulanmaya başlayan bu tekniğin kullanım şeklini ve alanlarını işledik. Dijital hastaneler kavramının ve hastane bilgi sistemlerinin giderek yaygınlaşmaya başladığı bu günlerde konunun önemini "Sağlık bilişim sistemlerine ontolojik bir yaklaşım" konulu yazıda özetledik.

İlk defa geçen sayımızda sunduğumuz birinci basamak bölümüne görülen ilgi üzerine devam ederek bu sayıda tarama testlerini işledik. Ayrıca aynı bölümde kış mevsiminin gelmeye başladığı bu günlerde çok sorulan bir konuyu (grip aşılarnı) işledik.

İlgi çeken bölümlerimizden olan Panel bölümünde "Enüresis" sorununu, bir konu iki görüş bölümünde ise "hemodiyaliz mi? ayaktan peritoneal diyalizi mi? konusunu konunun uzmanı öğretim üyelerimiz tartışılar. İlaç derlemesinde yakın yılların uygulamalarından "enjeksiyonlu kontraseptifler" konusu işlenerek kontraseptif tedavideki bu yeni seçenek siz okurlarımızın bilgilerine sunuldu. "Bilimsel yanıltma ve önlenmesi" konulu yazıda ise bilginin bu kadar hızla biriktiği ve dağıtıldığı bir dönemde, bilgi üretimindeki sapmalar incelenerek sizlerin dikkatini böyle önemli bir konuya çekmek istedik.

Bir sonraki sayıda görüşmek dileğiyle.



Saygılarımızla,

**Yavuz Renda**

# Artritli hastaya yaklaşım

Dr. Salih Pay<sup>1</sup>, Dr. Meral Çalgüneri<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi Uzmanı<sup>1</sup>, Profesörü<sup>2</sup>

Artrit; bir eklemden ağrı ile birlikte inflamasyonun diğer bulguları olan şişlik, kızamık ve lokal ısı artışının olmasıdır. Bazen eklem hareketlerinde ağrı ve kısıtlılık da klinik bulgulara eklenebilir. Artraljide ise sadece ağrı vardır ve inflamasyonun diğer klinik bulguları tabloya eklenmemiştir. Artritler bir çok hastalığın önemli bulgusu olduğu halde artraljiler nonspesifiktir. Artraljiler özellikle ateşli hastalıklar olmak üzere çok sayıda hastalıkta yakınma olarak karşımıza çıkmaktadır. Artritli hastaya klinik yaklaşımda ilk yapılması gereken artrit ve artraljinin ayırımıdır. Artritlerin klinik prezantasyonları tutulan eklem sayısına göre üç gruba ayrılır. Artrit tablosu; tek bir eklemden sınırlı ise monoartritten, eğer 5'ten daha az sayıda eklem tutulmuş veya oligoartritten, 5 veya daha fazla sayıda eklem tutulmuş veya poliartritten söz edilir. Monoartrit ve poliartritle seyreden hastalıklara klinik yaklaşım ve tedaviler farklı olduğu için artritli bir hastaya yaklaşımda klinik prezantasyonun monoartrit veya poliartrit olması önemlidir. Ancak poliartrit ile seyreden hastalıkların prototipi olan romatoid artrit dahil bir çok poliartritik hastalığın monoartiküler başlayabileceği ve monoartritlerin en önemli nedeni olan gonokoksik artrit gibi infeksiyöz artritlerin de poliartritik başlayabileceği akıldan tutulmalıdır. Bu yazımızda oligoartrit ve poliartriti hastaya yaklaşımı aynı başlık altında inceleyeceğiz.

## A. MONOARTRİTLİ HASTAYA KLİNİK YAKLAŞIM

Bir eklem bölgesindeki ağrı ve şişlik, eklem kendisine ait anormalliklerin yanı sıra komşu kemik, ligament, tendon, bursa ve yumuşak dokulardan da kaynaklanabilir. Tek eklem bölgesinde

ağrı ile başvuran bir hastada monoartritin ayırıcı tanısına girmeden önce periartiküler hastalıklara ait bulgular araştırılmalıdır. Artrit ile karıştırılabilen periartiküler hastalıklardan başlıcaları tendinit, bursit, kemige ait lezyonlar, yumuşak doku infeksiyonları ve nöropatik ağrıdır. Tablo-1'de başlıca eklem bölgelerindeki periartiküler sendromlar görülmektedir(1).

**Tendinit ve bursitler:** Tendinit ve bursitlerde ağrı genellikle eklem bir bölgesine lokalizedir. Lokal duyarlılık saptanabilir. Tendinitte kural olarak aktif hareketle olan ağrı eklem pasif hareketiyle olan ağrıdan daha şiddetlidir. Genellikle aşırı zorlanma veya fazla kullanma sonucu ortaya çıkan tendinitin yanısıra gonokok ve brusella gibi infeksiyonlarına bağlı da tenosinovitlerin görülebileceği unutulmamalıdır(2,3). Septik bursit veya tendinitin saptanması özellikle artrosentez yapılması planlanan hastalarda çok önemlidir. Infeksiyonun prepateller veya olekranon bursiti septik artrit taklit edebilir.

**Kemige ait lezyonlar:** Duyu sinirlerinin periferik ve kemik iliğinde bulunması nedeniyle hastalık bir iki oluşumu tutarsa ağrı meydana gelir. Kırıklar, osteomyelit, hemoglobinopatiler, hematolojik maligniteler(4), primer veya metastatik tümörler ve Paget hastalığı eklem bölgesinde ağrıya neden olabilir. Paget hastalığında karakteristik olarak bursitlerle periosit üzerinde ağrı ve duyarlılık vardır. Artiküler yüzler olaya katılmadığı sürece eklem pasif hareketlerinde kısıtlanma olmaması önemli bir bulgudur.

**Yumuşak doku infeksiyonları:** Yumuşak doku infeksiyonları özellikle muayenesi zor olabilir.



Tablo 1. Periartriküler sendromlar

<u>Eklemler Bölgesi</u>	<u>Periartriküler sendrom</u>	<u>Nonartriküler sendrom</u>
Çene	Temporomandibular eklem disfonk.	Temporal arterit Molar diş problemleri Parotis bezinde şişme Preaurikular lenfadenit
Omuz	Subakromiyal bursit Bisipital tendinit Rotator kaf yırtığı	Pancoast tümörü Brakiyal pleksus lez. Servikal kök hasarı Ulnar sinir sıkışması
Dirsek	Olekranon bursiti Epikondilit	
El bilek	Ekstensör tendinit (de Quervian dahil) Gonokok tenosinoviti	Karpal tünel send.
El	Palmar fasiit (Dupuytren kontraktürü) Ligamentöz veya kapsüller harabiyet	
Kalça	Trokanter major bursiti Adduktör sendrom İskial bursit Fasia lata sendromu	Meralji parestetika Derin infeksiyon Paget hastalığı Neoplaziler
Diz	Anserin bursiti Prepateller bursit Meniskus harabiyeti Baker kisti	Neoplaziler Osteomyelit
Ayak bileği	Peroneal tendinit Aşil bursiti Kalkaneal fasiit Eriteima nodozum	Tarsal tünel sendromu
Ayak	Planter fasiit	Morton nöroma Vasküler yetersizlik Sellülit

derin eklem bölgelerinde oluştuğu zaman artritli taklit edebilirler. Sellülit, piyomyozit, psoas veya retroperitoneal abseler ve divertikülit gibi intrapelvik patolojiler artrit ağrısına benzer kalça ağrısına neden olabilirler(1). Görüntüleme metodları derin infeksiyonların saptanmasında önemli yer tutar. Galyum veya indium bileşikleriyle sintigrafik incelemeler, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi tanıda yardımcı görüntüleme metodlarıdır. Yumuşak doku infeksiyonlarının tanısında son yıllarda magnetik rezonans ile görüntülemenin daha üstün olduğu ileri sürülmektedir(1).

**Nöropatik ağrı:** Periferik sinirlerin kompresyonu eklem bölgelerinde ağrıya yol açabilir. Örneğin, karpal tünel sendromunda el bileği ve elin ilk üç parmağının palmar yüzünde ağrı olabilir. Benzer şekilde lumbosakral radikülopatilerde kalça eklemi bölgesinde ağrı duyulabilir.

Monoartrit düşünülen bir hastada birinci aşamada periartriküler bozukluklar ekarte edildikten sonra ikinci aşamada yapılması gereken olayın inf-

lamatuvar veya noninflamatuvar olup olmadığının araştırılmasıdır. Monoartritlerin inflamatuvar ve noninflamatuvar ayırımında öykü ve fizik muayenede bazı ip uçları elde edilebilir. Ağrının istirahatte azalması, aktivite ile ortaya çıkması ve özellikle ağırlık taşıyan eklemlerin tutulması noninflamatuvar hastalıklarda gözlenir. Ağrının istirahatte devam etmesi, sabah tutukluğu, sistemik semptomların varlığı (ateş, kilo kaybı, halsizlik, iştahsızlık vb) ve lökomotor sistem dışı patolojilerin saptanması (cilt döküntüleri, oral aft, üveit, plörezi, perikardit vb) inflamatuvar artritlerin lehine bulgularlardır.

Inflamatuvar ve noninflamatuvar ayırımında en doğru yöntem ise sinoviyal sıvıda lökosit sayımıdır. Noninflamatuvar olaylarda lökosit sayısı genellikle mm<sup>3</sup>'te 2000'in altındadır ve çoğunluğunu mononükleer hücreler oluşturur. İnflamatuvar artritlerde ise hücre sayısı 2000'in üzerindedir ve çoğunluğunu nötrofiller oluşturur. Başlıca monoartrit nedenleri tablo-2'de, monoartritli bir hastaya klinik yaklaşım şekil-1'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Monoartrit nedenleri

## A. İnflamatuvar monoartritler

1. Enfeksiyonlara bağlı (bakteri, tuberküloz, mantarlar vb)
2. Kristal birikimine bağlı artritler (Gut, Kalsiyum pirofosfat depolanma hastalığı vb)
3. Romatoid artrit (Monoartiküler başlangıçlı)
4. Jüvenil kronik artrit (oligoartiküler tip)
5. Spondilartropatiler (periferik tutulumları)
6. Palindromik romatizma
7. Ailesel Akdeniz ateşi
8. Behçet hastalığı
9. Akut romatizmal ateş
10. İntermittant hidroartroz
11. Diğerleri (sarkoidozis, serum hastalığı vb)

## B. Non-inflamatuvar monoartritler

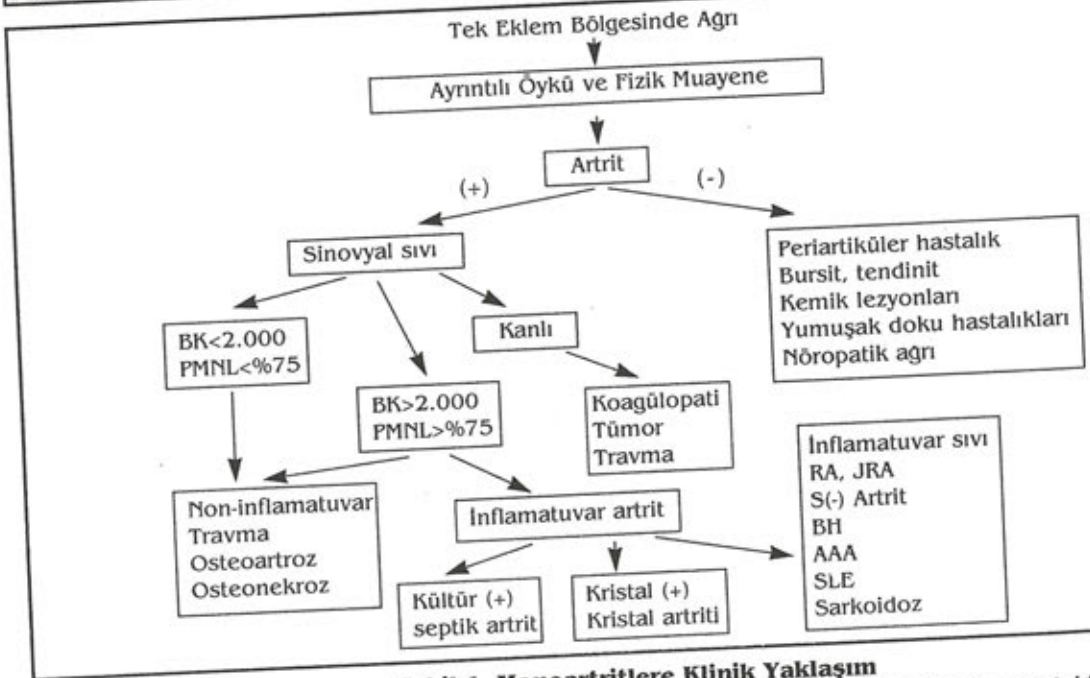
1. Travma  
Hemartroz  
Fraktür  
Eklem içi yapısal bozukluklar (menisküs, ligament yırtıkları vb)
2. Kemik ve kıkırdak yapıdaki bozukluklar  
Osteoartrit  
Osteonekroz  
Osteokondritis dissekans
3. Diğerleri  
Tümörler  
Nöropatik artrit (Charkot eklemi)

## İNFLAMATUVAR MONOARTRİTLER

İnflamatuvar monoartritlere klinik yaklaşımda özellikle akut gelişen monoartritler ayrı bir önem taşır. Akut monoartrit ile gelen bir hastada öncelikle septik artrit ve kristal birikimine bağlı artrit düşünülmeli ve mutlaka eklem sıvısı aspirasyonu yapılmalıdır. Eklemden alınan aspirasyon sıvısından gram boyama kültür yapılmalı ve kristal yönden polarize mikroskopta incelenmelidir. İnflamatuvar kısa süre içinde, kıkırdak ve kemikte irreversibl yıkıma neden olacağı için septik artrit ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı, ayrıca drenaj uygulanmalıdır. Kültür sonucuna göre antibiyotik tedavisi değiştirilmelidir. Akut monoartritler aksi kanıtlanmadıkça bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirilmelidir ( 5,6,7).

Septik ve kristal birikimine bağlı artritlerin dışında inflamatuvar monoartrite neden olan hastalıkların çoğunda tanı genellikle hastanın takibi sırasında konur. Bu hastaların bir kısmında zaman içinde oligo veya poliartiküler tablo ortaya çıkar, diğerlerinde ise hastalıklara özgü sistemik bulgular ve özel laboratuvar tetkikleri ile tanıya ulaşılır.

Monoartrit ile gelen hastaların bir kısmında tek eklemdeki inflamasyon uzun süre devam eder. Altı haftayı geçen vakalarda kronik monoartritten bahsedilir. Kronik monoartrit tablosu olan hastalarda



Şekil 1. Monoartritlere Klinik Yaklaşım

BK: Beyaz Küre, PMNL: Polimorfonükleer Lökositler, RA: Romatoid Artrit, JRA: Juvenil Romatoid Artrit, BH: Behçet Hastalığı, S (-): Sero negatif, AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus



kronik infeksiyonlar ve tümörler düşünülmalıdır. Kronik infeksiyonlara yavaş çoğalan mikroorganizmalar neden olur, semptom ve bulgular akut monartritteki kadar gürültülü olmamakla birlikte bu dönemde eklemde süregelen inflamasyon, radyolojik olarak saptanabilen kemik ve kırıldak hasarına yol açar. Tüberküloz artriti bu grupta ilk akla gelen hastalık olmalıdır(8). Tüberküloz, hemen daima tek eklemi tutar. Pozitif PPD tek ip ucu olabilir. Tüberküloz dışında atipik mikobakteriler, mantarlardan kandida, koksidioidomikoz ve blastomikoz da benzer klinik tabloya yol açabilir(8). Bu hastalarda tanı için sinoviyal sıvı incelemesi ve kültür yeterli olmayabilir ve tanı için kapalı veya açık sinovya biyopsisi gerekebilir. Sinovya biyopsisi ile kronik inflamasyonun yanı sıra pigmente villonodüler sinovit, malign sinoviyoma ve metastatik tümörlerin de tanısı konabilir(9).

### NON-İNFLAMATUVAR MONOARTRİTLER

Hemartroz; travma geçirenlerde, pıhtılaşma bozukluğu olanlarda, vasküler malformasyonu olanlarda ve pigmente villonodüler sinovitte görülebilir. Osteoartrit, özellikle diz, kalça, birinci radyokarpal eklem ve birinci metatarsofalanjiyal eklemde monoartrit tablosu ile karşımıza çıkabilir. Genellikle kronik seyirlidir. Gençlerde monoartritler noninflamatuvar bir hastalık varlığında konjenital displazi, osteonekroz (Perthes hastalığı, Os-good-Schlatter hastalığı vb), osteokondritis dissekans ve femoral epifiz kayması gibi patolojiler de akılda tutulmalıdır.

### B. OLİGOARTRİT VE POLİARTRİTLİ HASTAYA KLİNİK YAKLAŞIM

Poliartritli hastaların bir kısmı, hekime yaygın ağrı yakınması ile başvurur. Bu nedenle poliartrit tanısı koymadan önce yaygın ağrıya yol açan diğer nedenler dikkate alınmalıdır(10). Tablo-3'te sık rastlanan yaygın ağrı nedenleri görülmektedir.

**Tablo 3. Yaygın ağrı nedenleri**

Fibromiyalji	Polimiyaljiya romatika
Hipotiroidi	Hiperparatiroidi
Osteomalazi	Paget hastalığı
Malign hastalıklar	Parkinson hastalığı
Hipermobilitesendromları	İnfeksiyonlar

Çok sayıda hastalık poliartrite neden olabilir (tablo-4). Poliartritli bir hastada tanıya ulaşmada ayrıntılı ve amaca yönelik bir öykü ile dikkatli bir

fizik muayene çoğu kez laboratuvar tetkiklerinden daha değerlidir.

### ÖYKÜ

**Olayın başlangıç şekli:** Akut başlangıçlı poliartritte öncelikle viral infeksiyonlar; yavaş ve kronik seyirli poliartritte ise daha çok romatoid artrit, sistemik lupus eritematozis, seronegatif artritler gibi kronik inflamatuvar artrite yolaçan hastalıklar düşünülmalıdır. Altı haftayı geçen vakalar kronik poliartrit olarak tanımlanır. Akut poliartritler kronik poliarritlere göre genellikle daha benign nedenlerle meydana gelir.

**Lokalizasyon:** Artritli hastaya klinik yaklaşımda aksiyel ve periferik eklem tutulumu ayrıncı tanıda önemlidir. Romatoid artrit ve psöriatik artrit daha çok el eklemlerini tutarken, ankilozan spondilite omurga tutulumu daha ön plandadır. Gut sıklıkla alt ekstremiteler ve özellikle ayak eklemlerini tutar. Osteoartrit ve psöriatik artrit distal, romatoid artrit ise proksimal interfalanjiyal eklemleri tutar. Romatoid artritin servikal omurgayı tuttuğu, psöriatik artritin asimetric sakroiliit ve spondilite yol açtığı, spondilartropatilerin içinde sınıflandırılan enteropatik artritlerin ve ankilozan spondilitin de periferik eklem tutulumuna neden olabileceği unutulmamalıdır.

**Simetri:** Romatoid artritte simetric, ankilozan spondilite ise asimetric tutulum görülür. Psöriatik artritte her iki tip tutulum da görülebilmektedir.

**Yaş:** Dejeneratif olaylar ve osteoartrit yaşlı hastalarda, gonokoksik artrit, spondilartropatiler ve akut romatizmal ateş ise gençlerde görülür. Romatoid artrit ise 35 yaş üzerinde daha belirgin olmak üzere her yaşta izlenebilir.

**Cinsiyet:** Gut, ürogenital nedenli Reiter sendromu ve ankilozan spondilite erkeklerde, bağ dokusu hastalıkları ise kadınlarda daha sık görülür.

**Eklem tutulum paterni (11):** Poliartritte birbirinden çok net ayrılmamakla birlikte üç tip eklem tutulumu görülür:

**1-Aditif artrit:** Tutulan eklem sayısı progresif olarak artar (örneğin; romatoid artrit, ankilozan spondilite, sistemik lupus eritematozis).

**2-İntermittant artrit:** Ataklar halinde eklem tutulumu olur. Artrit atakları belli sürede iyileşir, daha sonradan yeniden tekrarlar (Ailesel Akdeniz Ateşi, Gut, Behçet hastalığı).



**Tablo 4. Oligoartrit ve poliartrit nedenleri**

<p><b>A. İnflamatuvar nedenler</b>  <b>PERİFERİK POLIARTİKÜLER</b>          Romatoid artrit          Sistemik lupus eritematozis          Viral artritler          Psöriatik artrit (bazen)  <b>PERİFERİK OLİGOARTİKÜLER</b>          Psöriatik artrit          Reiter sendromu          Akut romatizmal ateş          Poliartiküler gut          Enteropatik artrit          Behçet hastalığı          Bakteriyel endokardit  <b>AKSİYEL TUTULUM İLE BİRLİKTE PERİFERİK ARTRİT</b>          Ankilozan spondilit (özellikle jüvenil başlangıçlı)          Reiter sendromu          Enteropatik artrit          Psöriatik artrit</p> <p><b>B. Noninflamatuvar nedenler (Osteoartrit)</b>  <b>IDOPATİK OSTEOARTRİT</b>  <b>HEREDİTER OSTEOARTRİT</b>          Ellere lokalize osteoartrit          Primer jeneralize osteoartrit  <b>TRAVMATİK OSTEOARTRİT</b>          Lokal travmaya bağlı osteoartrit          Obezlerde görülen gonartroz          Aşırı egzersize bağlı kondromalazi          Yaşlılarda görülen osteoartrit  <b>METABOLİK NEDENLERE BAĞLI OSTEOARTRİT</b>          Hemokromatozis          Okronozis          Akromegali</p>
--

**3-Migratuvar artrit:** İlk tutulan eklem iyileşirken, farklı eklemden gezici tarzda tutulum olur (akut romatizmal ateş, subakut bakteriyel endokardit, gonokoksik artrit).

**Sistemik semptomların varlığı:** Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi semptomların varlığı sistemik bir hastalığı düşündürür.

**Ekstraartiküler semptomlar:** Hastaların eklem bulguları yanında alopesi, oral aft, genital ülser, üveit, cilt döküntüleri, fotosensitivite, Raynaud fenomeni, sikka sendromu, üretrit, servisit, ishal ve plörazi gibi diğer bulgular bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler ve seronegatif artritler açısından dikkatle sorgulanmalıdır.

### ÖZGEÇMİŞ

Çocukluk çağındaki romatizmal sorunlar, akut romatizmal ateş, geçirilen ateşli hastalıklar, diyare,

üveit, şüpheli cinsel ilişki ve deri hastalıkları araştırılmalıdır.

### SOY GEÇMİŞ

Ailede ankilozan spondilit, psöriazis, inflamatuvar barsak hastalığı, üveit öyküsü ve diğer romatizmal şikayetleri olan aile bireyleri araştırılmalıdır.

### FİZİK MUAYENE

Eklemler; efüzyon, palpasyonla ağrı, ısı artışı, hareket sınırları, deformite ve krepitasyon açısından incelenmelidir. Omurga hareketleri, göğüs ekspansiyonu ve sakroiliyak eklemlerde ağrı araştırılmalıdır. Poliartrite neden olabilecek farklı özelliklere sahip hastalıklar bulunması nedeniyle sistemik muayene çok önemlidir. Sistemik muayenede tınaklar, cilt, oral ve genital ülserler, göz dibi bulguları, kalp üfürümleri, frotman ve periferik nabızlara özellikle dikkat edilmelidir. Ayrıca mutlaka nörolojik muayene yapılmalıdır.

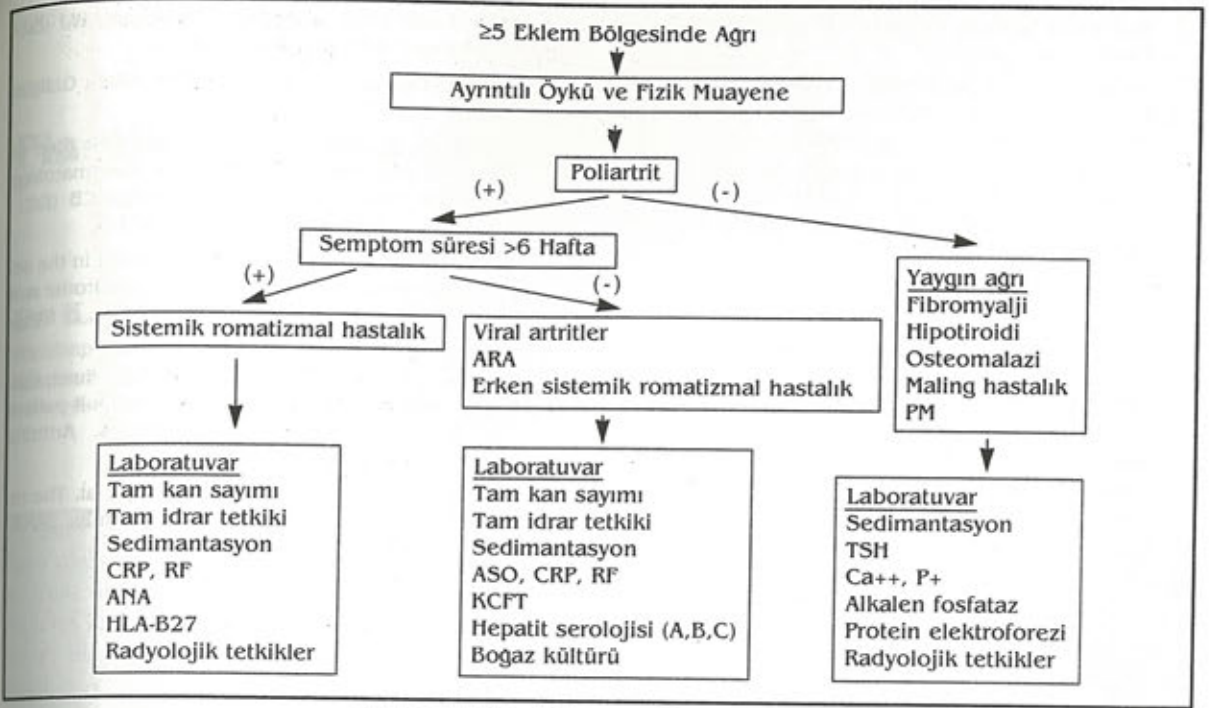
### LABORATUVAR BULGULARI

İlk aşamada hematokrit, lökosit, trombosit sayısı, periferik yayma, tam idrar tetkiki, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein gibi inflamasyonu gösteren basit testler yapılmalıdır. Daha sonra gerektiğinde spesifik hastalıklara yönelik olarak Romatoid Faktör, Antinükleer Antikor, Anti-DNA gibi otoantikörler, HLA-B27 gibi özel testler istenmelidir. Radyolojik araştırmalarda klinik bulgulara göre özellikle el ve ayak grafileri ile sakroiliyak eklem grafileri istenmelidir. Grafiler mutlaka iki taraflı karşılaştırmalı olarak istenmelidir. Periartriküler osteoporoz, erozyonlar, kırık kayıpları, osteofitler, periostit ve sindezmofitler, hastayı değerlendirmede özellik taşıyan radyolojik bulgulardır.

Poliartrit varlığı kesin olarak saptandıktan sonra ilk yapılması gereken inflamatuvar ve non-inflamatuvar ayrımının yapılmasıdır. Öyküde 30 dakikanın üzerinde sabah sertliği ve sistemik semptomların varlığı ile fizik muayenede deri döküntüleri, oral aft, üveit, plörazi, perikardit gibi lökomotor sistem dışı bulguların saptanması inflamatuvar bir hastalığı düşündürmelidir.

Laboratuvar incelemelerinde anemi, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliği Romatoid Faktör ile diğer otoantikörler ayırıcı tanıda yararlıdır. Radyolojik olarak erozyonların görülmesi ve sinoviyal sıvı incelemesinde azalmış akus kanlık, bozuk münis pıhtısı ve yüksek lökosit sayısı inflamatuvar artrit tanısını koydurur. Şekil-2'de poliartritli hastaya klinik yaklaşım şematize edilmiştir.





**Şekil 2. Poliartritlere klinik yaklaşım**

ARA: Akut Romatizmal Ateş, PM: Polimyalji, CRP: C-Reaktif Protein, RF: Romatoid Faktör, ANA: Antinükleer Antikor, ASO: Antistreptolizin O, KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri, TSH: Tiroid Stimulan Hormon

İnflamatuvar poliartrit tanısı kesinleştikten sonra aksiyel eklem tutulumunun olup olmaması ayrıncı tanıda önemlidir. Ankilozan spondilit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalıklarına bağlı artritler, Whipple hastalığı ve psöriatik artritte aksiyel tutulum görülebilir(12). Buna karşılık romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozusda periferik eklem tutulumu ön plandadır. Romatoid artritte servikal omurga tutulumu olabileceği unutulmalıdır.

İnflamatuvar poliartritler kendi içinde akut ve kronik poliartritler olarak iki ana gruba ayrılarak incelenebilir. Akut poliartrit yapan hastalıklar arasında viral infeksiyonlar, bakteriyel infeksiyonlar, akut romatizmal ateş, serum hastalığı ve Henoch-Schönlein purpura sayılabilir. Viral infeksiyonlara bağlı poliartritler genellikle hafiftir ve birkaç haftada spontan olarak düzelir. Rubella, kabakulak, infeksiyöz mononükleoz, hepatit B, hepatit C, parvovirüs B19, influenza, sitomegalovirus ve HIV infeksiyonlarında artrit görülebilir(13).

Bakteriyel etkenlerden meningokok ve gonokok poliartriküler tutulumuna neden olabilir. Akut romatizmal ateşte klasik olarak gezici tarzda büyük eklemleri tutan poliartrit görülür. Bir eklem iyileşirken diğeri tabloya eklenir. Eklemler çok ağrılı ve

duyarlıdır. Eklem yüzlerini örten deri pembe-kırmızı renkte ve sıcaktır. Aspirin tedavisi ile hızla iyileşme görülür. Ortalama 7-10 gün içinde hiç sekel bırakmadan iyileşir. Akut romatizmal ateşte gezici poliartritin yanısıra pankardit, eritema marjinalum, subkutan nodüller ve Sydenham koresi gibi klinik bulgular da tabloya katılabilir(14). Henoch-Schönlein purpura seyrinde akut poliartrit görülebilir. El bilekleri, dirsekler, dizler ve ayak bilekleri sık tutulur.

Kronik inflamatuvar poliartritin en tipik örneği romatoid artritir. Bu grupta jüvenil kronik artrit, sistemik lupus eritematozis ve diğer bağ dokusu hastalıkları ile seronegatif spondilartropatiler sayılabilir. Gut bazen kronik poliartriküler seyir gösterebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Mc Cune WJ, Golbus J. Monoarticular arthritis. In: Textbook of Rheumatology Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): Philadelphia, W.B. Saunders, 1997: 371-80
2. Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. N Engl J Med 1985; 312:764-69
3. Gotuzzo E, Alarcon GS, Bocanegra TS, et al. Articular involvement in human brucellosis: A retrospective

- analysis of 304 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1982; 12: 243-47.
4. Isenberg DA, Schoenfeld Y. The rheumatologic complications of hematologic disorders. *Semin. Arthritis Rheum.* 1983; 12; 348-55.
  5. Goldenberg DL. Bacterial Arthritis. In: *Textbook of Rheumatology* Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): Philadelphia, W.B. Saunders, 1997; 1435-49.
  6. Sharp JT, Lidsky MD, Duffy J, et al. infectious arthritis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1124-29.
  7. Bomalaski JS, Llubaras G, Schumacher HR. Monosodium urate crystals in the knee joints of patients with asymptomatic nontophaceous gout. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1480-86.
  8. Bocanegra TS. Mycobacterial, Fungal and Parasitic Arthritides. Klippel JH, Dieppe PA (Ed): In: *Rheumatology*. Boston, Mosby 1994; 5.1-12
  9. Canosa JJ. Tumors of Joints and Related Structures. *Arthritis and Allied Conditions*. Koopman WJ (Ed): Williams and Wilkins, 1997, s:1867-87.
  10. Yazıcı H. Yaygın ağrının ayırıcı tanısı. *Klinik Gelişim* 1991; 4: 1070-72.
  11. Sergeant JS. Approach to the patient with pain in more than one joint. In: *Textbook of Rheumatology* Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Ed): Philadelphia, W.B. Saunders, 1997; 381-8.
  12. Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enteropathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1989; 16: 192-99.
  13. ACR Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines: Guidelines for the initial evaluation of the adult patient with acute musculoskeletal symptoms. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:1-21.
  14. Wallace MR, Garst PD, Papodimos TJ, et al. The return of acute rheumatic fever in young adults. *JAMA.* 1989; 262:2557-64.

## YENİ KİTAPLAR

### GERİATRİ

Yeşim Gökçe Kutsal, Metin Çakmakçı,  
Serhat Ünal (ed)  
Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
1997, 892 sayfa  
ISBN : 975 - 6972 - 28 - 9  
975 - 6972 - 29 - 7

Otuzsekiz yazarın iki yıldan fazla süren ortak çalışması sonucu, ülkemizde önemli bir boşluğu dolduruyor "Geriatrı". İki cilt halinde, 892 sayfa içerisinde 68 alt-bölümden oluşan kitapta, "Ölü-

mün evrimsel öyküsü, Yaşlanmanın biyolojisinden başlayarak bütün sistemlerin hastalıkları, yaşlanma akılda tutularak detayları ile incelenmiş. "Geriatrik atri ayak ve sorunları", "Yaşlılık ve travma sorunu", "Yaşlılık ve kanser" ve "Yaşlanan kadın ve jinekolojik kanserler" gibi bölümlerdeki bilgiler, geriatristler konusunda kolay bulunmayacak noktaları içermekte. Çok yazarlı bir projenin ürünü olan bu kitapta akıcı bir dil kullanılarak, güncelleştirilmiş bilgiler, etkin erişkin eğitimi prensipleri uygulanarak aktarılabildiği de ayrıca dikkat çekici. Geriatrı konusunda ilk temel başvuru kaynağı olmaya aday olan bu kitabın her düzeydeki "geriatrist"lere yeni ufuklar açması beklenilir.

M. Oğuz Gü



# Plastik cerrahi ve psikolojik sorunlar

Dr. K. Güler Gürsu<sup>1</sup>, Dr. Figen Özgür<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü<sup>1</sup>, Doçenti<sup>2</sup>

İster rekonstrüktif, ister estetik amaçlı olsun tüm plastik cerrahi uygulamalarının hastaların psikolojik durumu ile yakından ilgili olduğu yıllardır bilinen bir gerçektir. Plastik cerrahinin genel uygulama alanları içerisinde bulunan; doğmalık anomaliler, çeşitli kazalar, yaralanmalar ve tümör cerrahisi sonucu meydana gelen defektler, kişide değişim istegini doğuran çeşitli fiziksel sorunlar, yaşlılık, şişmanlık gibi durumların tümünün psikolojik hatta psikososyal sorunlar yaratacağı açıktır. Bu açıkça bilinen gerçeğe rağmen, plastik cerrahinin psikoloji ve psikiyatri ile bağlantılı olan sorunlarından yalnızca birkaç tanesi, örneğin; estetik burun ameliyatları, cinsiyet değiştirme ameliyatları ve bazı fasyal doğmalık anomaliler çalışmalara temel oluşturmuştur. Oysa, klinikteki uygulamalarımızdan başkaları tarafından önemsenmeyecek kadar minimal derecede yara izi bulunan hastaların dahi büyük psikolojik baskılar altında bulunduklarını, ayrıca bu tür sorunların yalnızca kadın hastalara özgü olduğu inancına karşın, erkek hastalarımızda ve çocuk hastalarımızda da gözardı edilemeyecek psikolojik sorunların yaşandığını gözlemlemiş bulunmaktayız.

Bu sorunların nedenlerine inebilmek ve geçerli cevapları bulabilmek için öncelikle kişinin gelişmesi esnasında geçirdiği evreleri yani, beden imgesinin gelişmesini ve değişik hastalıklarda bu imgenin nasıl etkilendiğini incelemek gerekmektedir. Kusursuz bir fiziksel yapıya sahip olmak insanlığın doğal bir içgüdüdür, bu içgüdü sosyal etkilerin sonucu kişiyi "fiziksel güzelliği arama" ve "toplum tarafından beğenilme" olgusuna iter. Güzeli çocukların aileleri ve toplum tarafından daha kolaylıkla benimsenip, daha fazla sevilip desteklen-

diklerini ve sonuçta hayatta daha başarılı olduklarını gösteren birçok çalışma mevcuttur (1,2). Olaya bu açıdan bakıldığında gerek doğmalık anomalisi olan çocukların, gerekse fiziksel yapılarının toplumun diğer fertlerinden farklı olduğunu saptayan erişkinlerin sırf görünüş açısından dahi olsa bu durumdan etkilenmemeleri anormal olurdu. Kaldı ki, pek çok fiziksel görünüm bozukluklarının değişik derecelerde işlev bozukluğu ile birlikte görüldüğü de bir gerçektir. Bu nedenle en önemli konu olarak beden imgesinin gelişmesini gözden geçirelim.

M.L.Belfer ve arkadaşlarının çalışmalarına göre beden imgesi gelişmesi, çocuğun kendi bedeninin ilk farkına varması ile başlayıp, fiziksel bedenin "merkez" olduğu ve merkezin çevre ile olan "Ben" bağlantılarının geliştiği bir süreçtir (3). Bu çalışmada önerilen beden imgesi gelişmesi modeli; zaman içerisinde ve farklı olmalarına karşın birbiri ile yakından ilintili dört faktörün etkisi altındadır.

- Kognitif büyüme - gelişme
- Vücut uyarılarının algılanması
- Çevreden gelen karşılaştırma biçimindeki uyarılar
- Toplumun tepkisi

Bu model, özellikle doğmalık sorunları olan çocukların beden imgesi gelişmelerinde meydana gelebilecek farklılıkları açıklamakta çok yararlıdır. Yine aynı çalışmaya göre, rekonstrüktif cerrahi izleyen dönemde beden imgesinde meydana gelen değişiklikler sanıldığı kadar basit ve tekdüze olmayıp, aşağıdaki gelişme sırasını izlerler:

Hasta, önce bir deformiteye alışma dönemi geçirir. Çocuk bu mevcut deformitesi ile bir psikolojik gelişme dönemine girer ve yukarıda açıklandığı biçimde beden imgesinde oluşan değişikliklerin gelişimini yaşayarak toplumla karışma sürecine girer. Bu nedenle, doğmalık anomalisi olan çocukların beden imgesi modifikasyonlarında önemli dört evreden bahsetmek gerekir:

1. Ameliyat olmak için karar vermek
2. Ameliyat ve hastane deneyimi
3. Erken post-operatif dönem
4. Toplumla yeniden karışmak-toplumun parçası olmak

Konjenital deformitesi olan hastalarda çok rahatlıkla açıklayıp kabul ettiğimiz bu beden imgesi ve kendinden memnun olma veya kendini değerlendirme olgularının, nedeni farklı da olsa diğer deforme hastalarda da var olduğunu biliyoruz. Örneğin, kaza ve yaralanma sonucu meydana gelen fiziksel değişikliklerin kişilerde yarattığı olumsuz psikolojik etkiler en iyi yanıklı hastalarda saptanmıştır. Yanık olayının sebep olduğu psiko-sosyal sorunlar ve yanık hastasının kişiliği ve psikolojisi ayrı bir makale konusu olacak kadar geniştir. Özellikle yanıklı çocuk hastaların psikolojik sorunları üzerine yapılmış pek çok araştırma bulunmaktadır.

Rekonstrüktif plastik cerrahi girişimleri içerisinde meme rekonstrüksiyonu çok önemli bir yer tutmaktadır. Kadının memsinin dişilik simgesi olarak algılandığı bir ortamda yetişmesine bağlı olarak, doğaldır ki memsinin kaybeden kadın büyük bir psikolojik çöküntü içerisinde girmektedir. Bu konuda M.K. Goininin çalışmalarına göre rekonstrüksiyon öncesi hasta çeşitli evreler geçirir (4):

- İnkâr-reddetme
- Öfke
- Depresyon-üzüntü-yas tutma
- Kabullenme
- Yalancılıktan kabullenme (rol yapma)

Dr.Goinie göre meme rekonstrüksiyonu öncesi ve mastektomi sonrası hastalar bu evreleri bir arada veya değişik sıralar izleyerek yaşayabilirler. Bu nedenle ameliyatın sonuçta başarılı olabilmesi için cerrahın bütün bu duyguları ve sorunları bilmesi, kabullenmesi, hastasına hem ameliyat öncesi hem de ameliyat sonrası vereceği destek açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Yukarıda bahsedilen rekonstrüktif amaçlı plastik cerrahi girişimlerinin yanı sıra bilindiği gibi çevrelerinden çok kendilerini rahatsız eden fiziksel nedenlerle estetik cerrahi için başvuran büyük bir hasta grubu bulunmaktadır. Kişilerin; çocukluktan itibaren gelişmeleri esnasında her hangi bir nedenden kendilerini diğerlerinden farklı görmeleri sonucu; içe kapanma, çeşitli davranış bozuklukları, aşağılık kompleksi hatta saldırganlık gibi psikolojik sorunlar sergilemeleri ender rastlanan klinik tablolar değildir. Hastaların travma ve doğmalık anomalie bağlı olmaksızın ne tür bir motivasyonla görünüşlerini değiştirmek üzere bir plastik cerraha başvurduklarını inceleyen araştırmasında Dr.J.Reich ; kişiliklerin önemi üzerinde durarak 5 tip hasta kişiliği önermiştir (5). Bunlar:

- Obsesif
- Bağımlı
- Histerik
- Paranoid
- Şizoid kişilik türleri olarak özetlenmiştir.

Klinikte bu kişilik türlerinin tek tek görülmesinden çok, daha sıklıkla kişiliklerin çeşitli varyasyonları ve kombinasyonları ön plana çıkmaktadır. Önemli olan; plastik cerrahın, estetik girişim için başvuran hastalara psikiyatrik bir etiket yapıştırmak yerine, **Hasta ne hissediyor?, Neden öyle hissediyor? Ve ben bu konuda ne yapabilirim?**

diye sorması ve bu sorulara doğru yanıtlar üretmesidir. Estetik plastik cerrahi uygulamalarında söz konusu olan sadece doktor-hasta ilişkisi değildir.Hastanın çevre ile olan kontakları ve onların ameliyata karşı reaksiyonları da çok önemli bir yer tutar. Bu nedenle Reich, estetik plastik cerrahi de önemli yeni bir kavram olan "Kişiler Arası ilişki İçgeni" kavramını ortaya atarak: Hastayı anlamak kadar, çevresinden, hatta büyük bir olasılıkla, doktorundan gelen olumsuz yargı ve etkilemeler de göz önünde bulundurmanın başarıya olan etkisini daha iyi anlamamızı sağlamıştır.

Bu bağlamda ortaya çıkan diğer önemli bir konu ise "konsültasyon"dur. Burada ki konsültasyon deneyimi öncelikle hasta ile yapılan görüşmeyi içermekte olup, amaç; hastanın ne istediğinin saptanması, hastanın bu istek ve beklentilerinin ne kadar gerçekçi olduğunun belirlenmesi, ve en önemlisi de, hastanın mükemmel olmayan bir sonucu kabul edip edemeyeceğinin değerlendirilmesidir. Bu nedenle Reich, iyi bir plastik cerrahı belirleyen, veya bir başka deyimle iyi bir plastik cerrahın sahip olması gereken dört önemli özelliği şöyle belirler:



miştir:

**PROFESYONEL YARGI 'DEĞERLENDİRME'  
YAP-MA YETENEĞİ**

**ESTETİK DEĞERLENDİRME YETENEĞİ**

**ETİK DAVRANIŞ**

**HERHANGİ BİR HASTASINA AYIRACAĞI  
ZAMAN VE VERECEĞİ İLGİNİN DERECEŚİ.**

Bu özellikler plastik cerraha doğru hasta seçip, başarılı olmasını sağlamanın yanında, en az o kadar önemli olan 'ameliyat edilmemesi gereken' hastaları seçme konusunda da yardımcı olur. Ameliyat öncesi yapılan görüşmelerde hastanın beklentileri ve ameliyat sonucundan mutlu olup olmayacağı, yeni durumuna nasıl adaptasyon göstereceği iyi değerlendirilirse, bazı hastaların ameliyat edilmemesinin uygun olacağı ortaya çıkacaktır. Aksi takdirde hasta, sonuçtan memnun olmayacağı gibi kendisine, çevresine ve doktoruna zarar verici girişimlerde bulunabilecektir. Herkes kendisinin daha güzel, kusursuz hale getirilmesini isteyebilir, ayrıca, herkes estetik değerlendirme yeteneğine de sahip olmayabilir. Önemli olan doktor-hasta görüşmesinden sonra beklentilerin ne kadının - ne şekilde düzelebileceği konusunda ortak görüş birliğine varılmasıdır. Plastik Cerrahiye ameliyat için başvurmuş olmasına rağmen görünümünün, hangi kısmının değişmesini istediği konusunda kesin bir fikri ve arzusu olmayan, mükemmel olamayabilecek bir sonucu düşünmekte dahi zorlanan, labil bir kişilik sergileyen veya gerçek dışı beklenti ve davranışları olan hasta veya kendisi için ulaşılamıyacak mükemmelliği istemeye devam eden hastalarda en doğru seçenek ameliyattan vazgeçmek ve hastayı psikiatrik değerlendirme yönüne kanalize etmek olacaktır. Gene, konsültasyon esnasında veya ameliyat öncesi dönemde büyük emosyonel stres altında bulunan, ailesinin ameliyata karşı olduğundan yakınan, onlardan habersiz olarak ameliyat olacağını söyleyen veya kendisi hiç istemediği halde başkalarının ısrarı nedeniyle ameliyat olmak istediğini belirten hastaların ameliyat isteklerinden mümkün oldu-

gunca uzak durulmalı, cerrahi tedavinin kendisini yeterince tatmin edemeyeceği, anlatılmaya çalışılmalı ve hasta psikiatrik tedavi için yönlendirilmelidir.

Plastik Cerrahi yönünden diğer önemli bir konu ise, estetik ameliyatlarda kesin endikasyonların olmamasıdır. Dolayısı ile yapılacak ameliyat sağlık açısından, mutlak gerekli bir ameliyat değildir ve tarif edilen deformite veya yakınma için her plastik cerrahın yaklaşımı aynı olmayabilir. Hatta bazı plastik cerrahların ameliyata gerek görmediği durumlar, bir diğeri için ameliyat nedeni olabilir. İşte böyle kesin sınırları olmayan ameliyat endikasyonları Plastik cerrahın hastasını, beklentilerini daha iyi değerlendirmesi gerektiği gerçeğini bir kez daha ortaya çıkarırken doktorun tarafsız olabileme yeteneği ve hastasına, onun gizli tutmak istediği hususlara güven verebilme yeteneği de çok önemlidir. Her hastayı ayrıntılı olarak dinlemek, konuşmak ve bunun yanısıra etik olarak doğru karar verebilmek ve sonuçta, doğru ve iyiyi yapmak çok önemlidir. Doğru ve iyi yapılırken, kim için, neden, hangi sebepten, nasıl soruları mutlak surette yanıtlanmalıdır.

Yıllar boyunca estetik cerrahi için başvuran hastaların psikolojik sorunları incelenmiş olmasına karşılık, doğmalık anomaliler, cinsiyet değiştirme ve yanıkla ilgili olan çalışmalar dışında rekonstrüktif cerrahi hastalarının psikolojik incelemeleri pek yapılmamıştır. Oysa ki rekonstrüktif cerrahiye başvuran hastalar da psikolojik bir stabilite arayışındadırlar ve toplum tarafından daha kabul edilebilir bir görünüme sahip olmak istemektedirler. Bu noktadan yola çıkarak, kliniğimize rekonstrüktif cerrahi talebi ile başvuran kişilerde yaşam-doyum, sef-esteem ve beden imgesi algılamalarını birbirleri arasında kıyaslamak amacıyla prospektif, kontrollü, klinik bir çalışma gerçekleştirdik. Beklentimiz her 2 grupta da normal popülasyondan düşük değerler elde edileceği yönündeydi.

Denekler, Ocak 1992 ve Aralık 1992 tarihleri arasında kliniğimizde görülen hastalar arasından

**Tablo 1. Estetik cerrahi grubu: talep edilen ameliyatlar**

TALEP EDİLEN AMELİYAT	Hasta Sayısı (n=100)
Rinoplasti	42
Mamoplasti	16
Abdominoplasti ve 'liposuction'	13
Dermabrazyon (akne tedavisi dışında)	8
Diğer	21



**Tablo 2. Rekonstrüktif cerrahi grubu: etyolojiye göre**

ETYOLOJİ	Hasta Sayısı (n=100)
Travma	43
Tümörler	29
Yanık	28

**Tablo 3. Estetik Grupta psikiyatriye başvuruların talep edilen girişimlere göre dağılımı**

GİRİŞİMLER	Hasta Sayısı (12)
Rinoplasti	7
Mamoplasti	2
'Liposuction'	1
Genioplasti	1
Dudak 'augmentasyonu'	1

random olarak ve cerrahi tercihleri, vücut bölgeleri, travma tipine veya isteklerinin cerrahi ekip tarafından kabul edilip edilmemesine bakılmaksızın seçilmişlerdir. İlk grup, 100 denekten oluşmuş Estetik Cerrahi Grubu (Tablo 1), ikinci grup da, aynı şekilde 100 denekten oluşmuş Rekonstrüktif Cerrahi Grubu (Tablo 2) dur. Konjenital anomaliler ve cinsiyet değiştirme talebinde bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Üçüncü grup olan Kontrol Grubu ise 'normal, cerrahi olmayan' popülasyondan seçilen 100 denekten oluşmuştur. Bu kişiler, herhangi bir Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi girişimi geçirmemiş veya bu taleple bizim kliniğimize veya başka kliniklere başvurmamışlardır.

Tüm denekler 4 farklı teste tabi tutulmuşlardır. Bunlar: Sosyo-Demografik Anket (SDA), Yaşam-Doyum Ölçeği (YDÖ), Self-Esteem Envanteri (SEE) ve Beden İmgesi Envanteri (BİE)dir.

SDA; 11 sorudan oluşmaktadır ve kişinin sosyal durumu veya demografik özelliklerinin belirlenmesini sağlamak amacıyla kullanılmıştır.

YDÖ; 20 sorudan oluşmakta olup denekler 20

**Tablo 4. Rekonstrüktif grupta psikiyatriye başvuruların talep edilen girişimlere göre dağılımı**

ETYOLOJİ	Hasta Sayısı (5)
Travma	4
Yanık	1

puan üzerinden değerlendirilmektedir (6,7).

SEE; 25 sorudan oluşmakta ve puanlama 100 üzerinden yapılmaktadır (8,9).

BİE; 25 sorudan oluşmuş olup, denekler 125 puan üzerinden değerlendirilmiştir. Kişinin alabileceği en düşük puan 25 tir (10,11).

Üç gruba da içerisine alacak şekilde denekler değerlendirildiğinde; bu çalışmanın gerçekleştirilmesinden önce, herhangi bir plastik cerrah tarafından referans edilmeden, kendi istekleriyle bir Psikiyatri departmanına başvuranların sayısı 22 olarak tespit edilmiştir. Bu grup, kendi içerisinde ve diğer gruplar ile karşılaştırılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Varyans analizi ve ki-kare testleri kullanılarak istatistiksel çalışma da yapılmıştır.

Kendi kendine uygulanan psikolojik testlerin, bu tür problemlerin taranmasında yetersiz olduklarını kabul etmemize rağmen, etkili olabileceğini gösteren yayınlar da mevcuttur (12,13,14). Bu bakış açısından bakıldığında, bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, Estetik Cerrahiye başvuran kişilerin çoğunluğu bayan olup, genellikle büyük şehirlerden gelmektedir, ve genel olarak Rekonstrüktif Grup ile karşılaştırıldığında daha sağlıklı olarak değerlendirilebilirler. Buna karşılık Rekonstrüktif Cerrahiye başvuranlar çoklukla erkek olup, kırsal kesimden gelmektedir, ve genellikle geçirilmiş hastalık ve/veya travma hikayesi vermektedirler. Bunlar beklenen sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

Tüm gruplardaki psikiyatriye başvurular değerlendirildiğinde ise ilginç sonuçlar elde olmuştur. Tablo 3 ve 4 bu deneklerin talep etmiş oldukları girişime göre dağılımlarını göstermektedir.

**Tablo 5. Psikiyatriye başvuran hastaların test sonuçlarının karşılaştırılması**

TESTLER	ORTALAMA DEĞERLER		
	Psikiyatriye başvuran (22)	Diğer (278)	Tüm denekler (300)
YDÖ	9.2	11.5	11.3
SEE	67.8	72.4	72.1
BİE	95.7	97.2	97.1



Tablo 6. Estetik Grup içerisinde psikiyatriye başvuran hastaların test sonuçlarının karşılaştırılması

TESTLER	ORTALAMA DEĞERLER		
	Psikiyatriye başvuran (12)	Diğer (88)	Tüm denekler (100)
YDÖ	10.7	12.4	12.2
SEE	68.3	74.2	73.5
BİE	97.2	97.2	97.2

Tablo 7. Rekonstrüktif Grup içerisinde psikiyatriye başvuran hastaların test sonuçlarının karşılaştırılması

TESTLER	ORTALAMA DEĞERLER		
	Psikiyatriye başvuran (12)	Diğer (88)	Tüm denekler (100)
YDÖ	10.7	12.4	12.2
SEE	68.3	74.2	73.5
BİE	97.2	97.2	97.2

Tablo 8. Kontrol Grubu içerisinde psikiyatriye başvuran hastaların test sonuçlarının karşılaştırılması

TESTLER	ORTALAMA DEĞERLER		
	Psikiyatriye başvuran (5)	Diğer (95)	Tüm denekler (100)
YDÖ	10.2	11.9	11.3
SEE	74.4	74.8	74.8
BİE	95.0	95.4	95.4

22 kişilik bu grubun sonuçları diğer gruplarla karşılaştırıldığında YDÖ ve SEE belirgin düşük değerler gösterdikleri belirlenmiştir. Ancak beden imgesi değerleri karşılaştırıldığında belirgin herhangi bir fark bulunamamıştır (Tablo 5).

Estetik Gruptaki denekler daha sıklıkla Psikiyatriye başvurmuş olmalarına karşılık Yaşam-Doyumu ve Self-Esteem açısından anlamlı bir fark göstermemektedirler (Tablo 6). Önceki çalışmalarda, estetik cerrahiye başvuran hastaların psikolojik olarak daha dengesiz veya patolojik olabileceği bildirilmiştir (15,16,17). Bu anlayış son yıllarda bu girişimlerin "normal" popülasyon tarafından daha fazla kabul görmeye başlamasıyla değişirken, bu kişilerin halen psikolojik testlerde ve özellikle de beden imgesi söz konusu olduğunda düşük sonuçlar verdiklerini bildiren yayınlar ise halen yapılmaktadır (15,18,19). Bizim çalışmamızda ise psikiyatriye başvuran subgrup dahil herhangi bir beden imgesi bozukluğu saptanamamıştır. Başvuran

hastalar arasında belirgin psikiyatrik bozukluklar gösteren hastaların da bulunabileceğini kabul etmemize karşılık, bunun çok küçük bir grubu oluşturduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca denekler arasında yüksek derecede veya sayıda psikiyatrik problemi olanların bulunması halinde bu sonuçların az ya da çok psikolojik testlere yansıtacağı ve değerlerde belirgin değişikliğe yol açacağını düşünmekteyiz. Buna karşılık sonuçlar değerlendirilirken 2 noktanın da gözden kaçırılmaması gerekmektedir. Birincisi daha önce bahsedilen pozitif değerlerin getireceği sonuçların dikkatli değerlendirilmesi, ikincisi ise bu tip kendi kendine uygulanabilir testlerin "kandırıcı" nitelikte olabilmesidir. Bu ikinci bahsedilen konu iki başlık altında tartışılabilir:

1. Tablo 1 de de görülebileceği gibi deneklerin çoğunluğu rinoplasti hastasıdır ve bu kişilerin sadece "tek vücut bölgesi imaj bozuklukları" olduğu bildirilmiştir (19). Bunun meme büyütme adayla-

rında da geçerli olduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (20). Bunlar ışığında, Estetik Gruptaki beden imgesi değerlerindeki yükseklik bu şekilde açıklanabilir ancak yine de psikiyatriye başvuran deneklerde de herhangi bir beden imgesi bozukluğu saptanamamıştır.

2. Psikolojik bozukluğu olan kişilerin bu tip testlerde doğru bilgiler vermedikleri bildirilmiştir (21). Bu nedenle çalışmaya, kontrol Grup eklenip, denekler random seçilerek bu problem engellenmeye çalışılmıştır. Buna rağmen kişilerin bu tip anketlerde 'kendilerini koruyucu' yaklaşımlarının engellenmesinin oldukça zor olduğu da bir gerçektir.

Rekonstrüktif Gruptaki deneklerinin Yaşam Doyumu ve Self-Esteem açısından daha problemli oldukları ancak beden imgesi açısından daha az etkilendikleri bu çalışmanın ilk sonuçları olarak söylenebilir (Tablo 7). Ancak bu grup içerisinde psikiyatriye başvuranlar değerlendirildiğinde her üç psikolojik testteki değerlerin belirgin derecede düştüğü görülmektedir. Bu sonuç, rekonstrüktif girişimlerin uzun olması, çoklukla kırsal kesimden gelen bu hastalara daha fazla ekonomik yük getirmesi veya primer patolojinin (yanık veya malignensi gibi) psikolojik etkileriyle açıklanabilir. Kontrol Grubunda ise istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 8).

Sonuçta, estetik cerrahiye başvuran hastalarda, psikolojik sorunlar olduğu kanısına hemen kapılmamak ve her bir adayı ayrı ayrı değerlendirmek gerekmektedir. Buna karşılık, genel toplum içerisinde az da olsa ciddi psikiyatrik problemleri olan hastaların da bulunabileceğini akıldan çıkartmamalıdır. Ayrıca rekonstrüktif cerrahi adaylarının da pür estetik cerrahi adaylarıymış gibi değerlendirilmesi ve cerrahi kararın buna göre verilmesi kanımızca doğru bir yaklaşım olacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Arndt EM, Travis F, Lefebvre A, Nlec A, and Munro IR. Beauty and the eye of the beholder: social consequences and personal adjustments for facial patients. *Br J Plast Surg* 1986; 39:81-84.
2. Reich J. Factors influencing patient satisfaction with the results of esthetic plastic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1975; 55:5-13.
3. Belfer ML, Harrison AM, Pillemer FC, Murray JE. Appearance and the influence of reconstructive surgery on body image. *Clin Plast Surg* 1982; 9:307-16.
4. Goin MK. Psychological reactions to surgery of the breast. *Clin Plast Surg* 1982; 9:347-54.
5. Reich J. The interface of plastic surgery and psychiatry. *Clin Plast Surg* 1982; 9:367-78.
6. Neugarten BL, Havighurst RJ, Tobin SS. The measurement of life satisfaction. *J Gerontol* 1961; 16:134-43.
7. Karataş SÇ. Factors influencing life satisfaction. Hacettepe University Institute of Social Sciences, Thesis for Master Degree, Ankara, Turkey, 1988.
8. Coopersmith S. Coopersmith self-esteem adult preview kit. Palo Alto: Consulting Psychologists Press Inc., 1986.
9. Turan N, and Tufan B. Coopersmith self-esteem inventory. Presented in the XIV. National Psychiatry and Neurological Science Congress, Gülhane, Ankara, Turkey, 1988.
10. Berscheid E, Walster E, and Bohmstedt G. The happy american body: a survey report. *Psychology Today* 1973; 7:119-31.
11. Gökdoğan F. Level of body image satisfaction. Ankara University Faculty of Social Sciences Department of Psychological Services in Education, Thesis for Master Degree, Ankara, Turkey, 1988.
12. Garrick T, Ostrov E, Offer D. Physical symptoms and self-image in a group of normal adolescents. *Psychosomatics* 1988; 29:73-80.
13. Goldberg B, and Folkins C. Relationship of body image to negative emotional attitudes. *Perceptual and Motor Skills* 1974; 39:1053-54.
14. Noles SW, Cash TF, and Winstead BA. Body image, physical attractiveness, and depression. *J Consult and Clin Psychol* 1985; 53:88-94.
15. Ohjimi H, Shioya N, and Ishigooka J. The role of psychiatry in aesthetic surgery. *Aesth Plast Surg* 1988; 12:187-90.
16. McGregor FC. Social and psychologic considerations in aesthetic plastic surgery: old trends and new. In: *Aesthetic Plastic Surgery* Rees TD, ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1980; 29-39.
17. Phillips KA. Plastic surgery and psychotherapy in the treatment of psychologically disturbed patients (letter). *Plast Reconstr Surg* 1992; 90:333-34.
18. Hollyman JA, Lacey JH, Whitfield PJ, and Wilson JSP. Surgery for the psyche: a longitudinal study of woman undergoing reduction mammoplasty. *Br J Plast Surg* 1986; 39:222-24.
19. Cash TF, and Horton CE. Aesthetic surgery: effects of rhinoplasty on the social perception of patients by others. *Plast Reconstr Surg* 1983; 72:543-48.
20. Hetter GP. Satisfactions and dissatisfactions of patients with augmentation mammoplasty. *Plast Reconstr Surg* 1979; 64:151-55.
21. Edgerton MT. Discussion to: Burk J, Zelen SL, and Terino EO. More than skin deep: a self-consistency approach to the psychology of cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 276-77.



# Sağlık bilişim sistemlerine ontolojik bir yaklaşım

**Esat Nadir Eryılmaz**

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri  
Sistem Geliştirme ve Projeler Koordinatörü

İnsan yaşamı, tüm kesitlerinde 'anlamlandırma' üzerine kurulmalıdır diye düşünmüşümdür hep... Bu düşünüşün ürünü olarak, benimsediğim ya da içine itildiğim tüm girişimlerde anlamın ve anlamlılığın kılavuzluk etmesini sağlamanın yollarını arıyorum. Arda DENKEL'in yazdığı gibi :

"Anlam, düşünce tarihinin her döneminde, in-sanda bazen hayranlık bazen de kuşku uyandıran bir tür büyü gibi görülmüştür."

Durum böyle olunca, bu yazıyı yazma girişimimi de, anlamlılık açısından sorgulamadan başlamak yanlış olacaktır.

Bir metnin oluşturulmasında temel amaç, her nasılsa onu okumaya başlayıp hemen vazgeçivercek ya da ortalarına veya sonuna kadar okumaya katlanacak okurlarının zihninde yeni anlamlar provoke ederek yepyeni bağlamlar ve sentezler ortaya çıkmasını zorlamaktır. Aynı disiplinlerden çeşitli insanlar arasında bunu başarmak oldukça zordur. Başarılabildiğinde bu sürece iletişim adını veriyorlar.

Bu yazı ile, sağlık alanında teknoloji kullanımının, özellikle de bilgi teknolojileri kullanımının ülkemizde ve dünyadaki durumu konusunda çeşitli dozlarda iletişim kurabilmeyi amaçlıyorum.

## SAĞLIK HİZMETİ SUNUMUNDA VERİ VE BİLGİ YÖNETİMİNİN ARTAN ÖNEMİ

Yapılan ve sorunlar ne olursa olsun, tüm ekonomik sistemlerde eğitim ve sağlık, ülke yönetimlerini darbogazlara sokan ve sıkıntılarla karşı karşıya bırakan konular olagelmıştır. Bazı ülkelerde izlenen sosyal politikalar, ülke genelinde ve belirlenen bölgeler bazında sağlık hizmeti sunumunu

sağlam bir temele oturtmaya yaramıştır. Ancak, özellikle Avrupa ülkeleri gözönüne alındığında, bu alanda tutturulan gelişmişlik çizgisinin planlı ve ortaklaşa çabaların ürünü olduğu anlaşılır. İçeriği ve formatı yüzyıllardır tartışılabilen hasta kayıtları konusunun, Avrupa Birliğinde, 3 yıl süreli ve 40 adam-yıllık bir proje ile ele alınmasını başka türlü açıklamak sözkonusu değildir.

Sağlık alanında bilgi teknolojilerinden yararlanma şekilleri ve bunlarla ilgili teknolojik bilgiler, 'SAĞLIK BİLİŞİMİ' nin çalışma alanını oluşturur. Sağlık bilişimi ('Health Informatics') disiplinlerarası bir alandır. Sağlık bilişimine üçüncü bin yılda damgasını vuracak gelişmeleri, van Bommel şöyle vurguluyor: "Sağlık kuruluşlarına hizmet veren sistemler yerlerini, doğrudan hasta bakımını destekleye ve hastalar/doktorlar/hemşireler etrafında şekillenen sistemlere bırakacaklardır."(van Bommel, 1997:1). Bu değişimin temeli elektronik hasta dosyası kavramıdır.

Elektronik hasta dosyasındaki hasta verileri çeşitli amaçlara hizmet edecek kapsamda olmalıdır. Bu amaçları şöyle özetlemek mümkündür:

1. Hasta bakımının desteklenmesi
2. Verilen sağlık hizmeti kalitesinin ve hasta gelişiminin değerlendirilmesi
3. Yönetim ve planlama desteği
4. Araştırma ve eğitim desteği

Modern klinik hizmetleri, sağlık hizmetlerini sunanların giderek artan ve karmaşıklaşan bilgi yığınlarını yönetmelerini ön plana çıkarmıştır. Hastalar ve hastalıklarının gelişimi konusundaki bilgile-

rin düzenlenmesi ve paylaşılması, yeni teknolojik gelişmelerin paralelinde birtakım etik sorunları da insanlık gündemine sokarken, bilgi güvenliğinin önem kazandığı gelişkin alt yapıların kurulup işlenmesini zorunlu kılmaktadır.

Genelde sağlık alanında, özelde de sağlık hizmetleri sunumunda teknoloji kullanımını ve teknolojinin yönetimi olgusunu irdelemeye başlamadan önce, bu irdelemeleri rayına oturtacağına inandığım bazı temel saptamaları sıralamak istiyorum:

- Bilimi ve bilgiyi, bireylerini her yönden geliştirip yaşam kalitelerini ilerletme yönünde kurumlaş-tırmayı başaramayan toplumların ve kuruluşların çağdaşlaşmayı ve uygarlık ölçütlerini yakalamış sayılmayacağına inanıyorum.

- Teknolojinin yalnızca çok çok MB belleklerden, çok çok GB disklerden, kabank işlemci sayılarından ve mebzul miktarda kullanıcıdan oluştu-guna hiç bir zaman inanmadım. Teknoloji parantezini açmaya kalkışırsak:

(TEKNOLOJİ) = (Makinalar) + (İnsan Davranışları) + (Kültürel ve kurumsal değişme yeteneği) + (Birlikte çözüm arama ve geliştirilen çözümleri uygulamaya yatkınlık)+ ...

gibi bir açılımın anlamlı olacağını savunuyorum. Bu denklemin en canalıcı yanı, yönetim teknolojilerini kullanabilme ölçüsüdür ve denklemin kararlılığının garantisidir.

- İnsan sağlığı, tüm bölgesel ve uluslararası değerlendirilmelerde, psiko-sosyo-somatik bir bütünlük içerisinde ele alınmaktadır. Sağlıkliğin yalnızca hasta olmama durumuna denk sayılmayacağı da kabul görmüş yaklaşımlar arasındadır. Bu bütünlüğün sürdürülmesinde, tanı/televi ve bilgi teknolojilerinin akılcı yöntemlerle edinilmesi ve kullanıma sokulmasının payı ve rolü çok büyüktür.

- Ağırlıklı olarak bilgi teknolojileri yönünü açıklamaya çalışacağımız sağlık hizmetlerinde, teknolojilerin kendilerinden çok, proje geliştirme ve yönetimi yaklaşımlarındaki yanlışlıklar belirleyici olmaktadır.

Bilinen tarih boyunca bazı kavramların ölçülerini sık sık kaçıran insanlık, bilgilerin toplanmasında ve sonradan kullandırılmasında da aynı yanlışını tekrarlamıştır. Hastalar, hastalıklar ve öngörülen tedavilerle sonuçları hakkında bilgilerin çok çeşitli biçim ve içeriklerde değişik ve uyumsuz

ortamlarda saklanması kritik ve anlamlı bilgiye erişilebilmesini önlerken pahalı tekrarları da kurumların gündeminde tutmuştur. Güvenli dağıtık ortamların kurulamaması, yalnız sağlık kuruluşlarını değil, tüm sektör kurumlarını, bilgi teknolojileri kullanımını açısından geri dönülmez noktalara getirmiştir.

Sağlık Hizmetleri Sunumu, teknolojik gelişme ve yeniliklerden en yoğun yararlanan alanlardan birisi, belki de en önemlisidir. Teknolojik gelişme ve yeniliklerin devamlı gündemde tutulması zorunluluğu, sağlık hizmeti sunumu maliyetlerinin tüm dünyada sürekli olarak artmasına neden olmaktadır. 1980'li yılların ortalarından beri PPS ("Prospective Payment System"), sağlık sigortalılarının yaygınlaşması ve ülkelerin kaynaklarının kısıtlı olması, sağlık hizmeti sunumunda gerekli olandan vazgeçmeden maliyetlerin aşağıya çekilmesine ülkeleri ve kurumları zorlamıştır. Bu arayış içerisinde, ülkeler ve sağlık hizmeti sunan kuruluşlar, aşağıdaki yönleriyle tıp ve bilgi teknolojilerine hakim olmanın yollarını aramışlardır:

- Diyagnostik Teknolojiler
- Tedavi Teknolojileri
- Bilişim Teknolojileri
- Sağlık Bilgi Sistemleri
- Sağlık Bakımı Finansman Bilgi Sistemleri (DRG/APG/SRG)
- Sağlık Bakımı Enformasyon Sistemleri
- Hastane Bilgi Sistemleri
- LIS: Laboratuvar Bilgi Sistemleri
- RIS /PACS: Radyoloji Bilgi Sistemleri/Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemleri
- PIS: Patoloji Bilgi Sistemleri
- CIS:Kardiyoloji Enformasyon Sistemleri

Uygulanmaları oldukça geniş bir alanı kaplayan bu sistemlerin belirgin ortak yanları aşağıdaki şekilde gösterildiği şekilde özetlenebilir:

Sağlık hizmeti sunumunun temelinde, esas olarak tanısal ve girişimsel teknolojilerle bunların kullanımından ortaya çıkan hasta ve hastalık odaklı bilgilerin yönetimine olanak sağlayan sağlık bakım bilgi sistemleri yatmaktadır ("Health Care Information Systems"). Asıl sorun ise, hasta ve hastalık bilgilerinin, finansal bilgilerle de ilişkilendirilerek ileriye dönük yönlendirici kararlar alınmasına yaracak düzende tutulup kullanılması ya da kullanılmamasıdır.



Makinalarla sınırlı tek boyutlu bir olgu olmadığını yukarıda vurgulamaya çalıştığım bilgi teknolojilerinin sağlıkta ve özellikle akut bakım merkezlerinde kullanımının, temelde, teknik olmayan dört önemli yönü vardır:

A. Hasta hakları ve hasta bilgileri paylaşımının etigi;

B. Hasta hakları ve hasta bilgileri paylaşım etkinin ülke politikaları içerisinde tutarlı bir bütünlük içinde yer alması;

C. İlk iki maddedeki düşünüş biçimi ve felsefenin, teknoloji seçimini belirlediği bir proje yönetimi anlayışı;

D. Elektronik hasta dosyaları oluşturulması ve uygulama geliştirilmesinde, hekimlerin beklentilerini karşılama yaklaşımı;

Sıraladığım bu dört ögeyi, dengeli ve tutarlı bir bütünlük içerisinde barındırmayı hedeflemiş projelerin başarıyı yakalaması kaçınılmazdır.

#### **HASTA BİLGİLERİNİN TOPARLANMASI VE "ELEKTRONİK HASTA KAYITLARI" KAVRAMI**

Doktor hasta karşılaşmasıyla başlayan süreçte, karar alma ve uygulama pratiği, tanı ve tedavi teknolojilerinin yoğun kullanımını işin içine sokar. Esasen bu teknolojiler, ölçüp işledikleri veri/bilgi türleri nedeniyle bilgi teknolojilerinden zaten geniş ölçüde yararlanmaktadırlar. (Görüntüleme teknikleri, tele-tıp uygulamaları, klinik karar-destek sistemleri ve elektronik hasta kayıtları alanındaki gelişmeler...)

Ne yazık ki, karşılaşılan örnekler, tanı/tedavi ve bilgi teknolojilerinin sağlık hizmeti sunumunu en iyi şekilde destekleyecek bir yapıdan oldukça uzaktırlar. Somut projelerde karşılaşılan bu acıklı durum, teknolojilerin kendilerinden değil, teknolojik araç/gereçlerin yorumlanması ve projelendirilmesindeki kavramsal kaostan kaynaklanmaktadır.

#### **BİLGİ TEKNOLOJİLERİNDEN YARARLANMA-DA KURUMSAL BOYUT ve ÇÖZÜMSÜZLÜK ALANLARI**

Ülkemizde

- Sağlık Enformasyon Sistemleri
- Sağlık Bakımı Enformasyon Sistemleri
- Hastane Yönetimi Sistemleri
- Hastane Bilgi Sistemleri
- Elektronik Hasta Dosyası Sistemleri

- Elektronik Hastane Kayıt Sistemleri
- Sağlık Bakımı Planlama ve Yönetim Sistemleri
- Hemşirelik Bakımı Enformasyon Sistemleri

gibi konuların içerikleriyle birbirlerine göre konumları, düşünmeyi netleştirip yönetsel kararları sağlıklı olarak çabuklaştıracak şekilde yeterince tartışılmamıştır. Küçük ölçekli istisnalar bu genel saptamayı değiştirecek özellikler taşımamaktadırlar. Batı Dünyasında da, yine bazı küçük ölçekli istisnalar dışında aynı eksiklikten söz etmek yanlış olmaz.

Bilebildiğimiz kadarıyla, çeşitli sağlık hizmetlerinin üretimi, iş akışları perspektifinden, endüstri mühendisliği yöntem ve yaklaşımlarıyla ele alınarak incelenmemiştir. Buna bağlı olarak, sağlık hizmeti sunan kuruluşların modellenmesi ve modellerin irdelenmesine dayanılarak yeniden yapılanmanın yanısıra iş süreçlerinin yeniden tasarımı ve iyileştirilmesi alanlarında başarılı örneklere rastlanmamaktadır. Bu durumun doğal sonucu olarak da sağlık kuruluşlarında bilgi teknolojileri kullanımı girişimleri ve deneyimleri, *Klinik Enformasyon Sistemleri* aşamasına varacak dinamikleri bir türlü yakalayamamaktadır.

2000'li yıllara yaklaşılırken, ülkemizde de uzun bir süredir bilgisayarların veri saklama, düzenleme ve erişme özelliklerinden yararlanma girişimlerine raslanmaktadır. Günümüz teknolojilerini barındıran ve erişilen uluslararası standartlar noktasında modern anlamda elektronik hasta kayıt sistemi yapısında olan veya buna yakın özellikler taşıyan orta ve büyük ölçekli hemen hemen hiçbir kurumsal proje örneği yoktur.

Amerika ve Avrupadan verilen örneklerde, bilgi teknolojilerini sağlık hizmetleri sunumunda doğru bir çerçeveye oturtamamanın ana nedenleri olarak, belli ürün ve geliştirme gereçlerine takılıp kalmış bilgi işlemcilerle klinik imparatorlukları gösterilmektedir.

#### **BİLGİ SİSTEMLERİNE KARŞI OLUŞUN GERİSİNDEKİ DAVRANIŞ BİÇİMLERİ**

- Belli birimlerin işlevlerinin ortadan kalkacağı korkusu (endüstri devrimi sırasındaki otomasyona tepkiler gibi); bununla aynı olmayan ama çoğunlukla aynı gibi yorumlanan , işlevsizliklerin ortaya çıkacağı endişesi;
- Karşılaştırmalara olanak sağlayacak referans değerlerin ortaya çıkmasının istenmemesi;
- Yeniden yapılanma ve hizmet geliştirme gibi uygulamaların kurumsal gelişme/geliştirme politi-



kaları içerisinde yer almaması;

- Açıklanamayan ya da açıklanması sakıncalı görülen kurum-İçi/kurum-dışı ilişkiler ve işleyişler;
- Kurumsal gelişmeye katkı sağlama konusundaki bilinçli/bilinçsiz isteksizlik;
- Bireysel olarak değişme ve gelişmeye kapalı oluş;
- Geliştirmeye konu yazılımların, tüm kurumsal problemleri çözmesi beklentisi;
- Kurumsal tüm aksaklıkların sebebi olarak, bir bilgi altyapısı olmaktan öte özellikleri ve işlevleri bulunmayan bilgi sistemlerinin ve bu sistemlerle ilgili birimlerin suçlanması;
- Kurum ve bölüm düzeylerinde etkin ve verimli çalışmanın ölçütleri ve göstergeleri tanımlanmamış olduğundan, ana fikri etkinlik ve verimlilik olan tartışmaların sonuçsuz kalması;

Bir düşünüş biçimi olarak, uzmanlık branşlarının klinik uygulamalarının incelenmesi/irdelenmesi konusunda rahatsızlıklar vardır. Türkiyede ve Hacettepede bu rahatsızlıklar kolaylıkla örneklenebilir ve örneklerin sayısı artırılabilir. Durumu olumlu yönde değiştirmenin etkili yollarından biri, bilgi sistemlerinin, klinik uygulamalara ve karar süreçlerine, hizmet kalitesine ve akademik çalışmalara destek verecek altyapısal oluşumlar olduğunun tartışılmasıdır.

#### YAZILIM SEKTÖRÜNDEKİ YETERSİZLİKLER

• Yazılım sektörü, kurumsal işleyişleri modellemek için gerekli yaklaşımlara ve teknolojik araçlara sahip değildir;

• AR-GE (Araştırma-Geliştirme) ve yeni teknolojilere dayalı çözüm geliştirmeye yatırım yapılmaması;

• 'ANALİZ' adı altında sürdürülen sözel görüşmelerde edinilen bilgilerin yazıya dökülmesi yöntemi, yazılım projelerinin başarısızlıkla sonuçlanmasında en belirgin yanlışların başında gelmektedir. Hemen hemen değişmez bir biçimde, karşılıklı suçlamalara dönüşen yazılım projelerinin ana sorunu, bu çalışma biçiminin 'YÖNTEM' olarak yutturulmaya çalışılmasıdır;

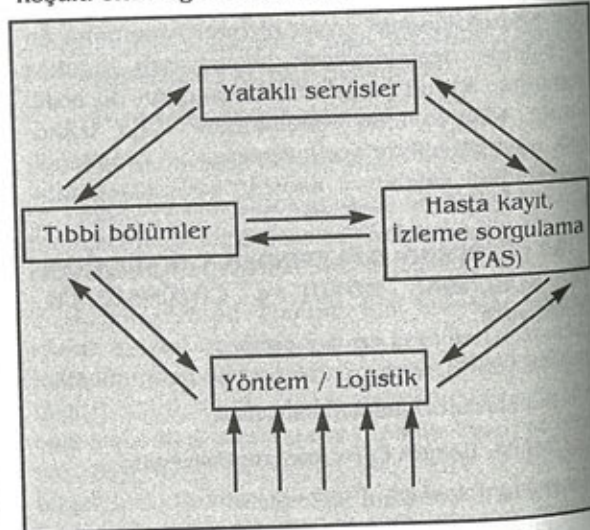
• 'ANALİZ' adı verilen çalışmalar sırasında, İŞ AKIŞI/VERİ AKIŞI/BELGE AKIŞI katmanlarında münferit ve bütünsel ilişkilerin birçok yönünün gözden kaçırılması ve bu durumun tasarının tamlığını ve işlevselliğini olumsuz etkilemesi etkilemesi.

#### SONUÇ VE ÇÖZÜM ÖNERİLERİ

Sağlık sektörünün tüm dünyada köklü değişmeler geçirmekte olduğu görüşü 2000'li yılların ana teması olmaya devam edecek gibi görünüyor. Sektörde verilen hizmetlerdeki köklü değişikliklerin itici gücü bu alanda ortaya çıkmış ve çıkmaya devam edecek olan BT-kullanımı (BT: Bilgi Teknolojisi) çeşitliliğidir. İnsan belleğine destek sağlayacak bilgi erişim sistemleri, sağlık hizmeti kalitesine katkıda bulunacak ipuçları sağlamaktadır. Diğer önemli bir yanı tıbbi kayıtların yapısının olması gerekenden çok farklı oluşudur. Ekonominin tüm diğer sektörlerinde olduğu gibi, sağlık kuruluşları yapılanmalarını gözden geçirerek verimsiz ve geçersiz çalışma biçimlerini terketmenin yollarını arıyorlar. Türü ne olursa olsun teknoloji kullanma gerekçelerinin başında bu geliyor.

Sektördeki kuruluşların varlıklarını başarılı olarak sürdürmeleri, idari süreçlerin masaya yatırılmasının yanısıra enformasyon teknolojilerinin kurumlaşmasına geniş ölçüde bağlı sayılıyor. Burada bir noktayı tekrar vurgulamayı yararlı görüyorum: Yönetim ve araştırma desteğini sağlamayı hedefleyen kurumsal silkinme ve toparlanma hareketlerinde kritik başarı faktörünü hastane ve proje yönetimleri ile klinisyenler arasındaki sıkı işbirliği ve karşılıklı anlayışla yüksek düzeyli iletişimin kurulabilmesi oluşturmaktadır.

Ülkeden ülkeye kurumdan kuruma değişen çeşitli bilgi sistemleri arasında veri/bilgi alışverişinin sorunsuz olarak gerçekleşmesi, sağlık harcamalarının makul ölçülerde aşağıya çekilmesinin temel koşulu olarak görülmektedir.



Şekil 1. Elektronik hasta kayıtları oluşturulmasının genel çerçevesi



Bu gerçek benim burada ayrıntılarına girmek istemediğim, aslında kendimi pek yetkin de görmediğim hasta hakları ve ilişkili birtakım etik sorunları da tartışmaya açacak niteliktedir.

Şunu gözden uzak tutmamak gerekiyor: Tıpta bilgisayarlaşmanın kalbi, tıbbi açıdan zorunlu ve gerekli bilgilerin yeterli ölçülerde yer aldığı ve pratik olarak kolayca erişilebilen elektronik sağlık kayıtlarının oluşturulmasıdır. Bu uygulama, ulusal düzeyde bilgisayar ağlarının, sağlık bilişimi standartlarına göre kullanıma sokulabilmesini gerektirmektedir. Elektronik hasta kayıtlarının temelinde ise, HIS/LIS/RIS/PIS/PACS/CIS fonksiyonalliklerini standartlar çerçevesinde bugünkü bilgi teknolojilerinin sağladığı olanaklar ölçüsünde bütünleştirebilmeyi başarmak yatmaktadır. Bu bütünleştirme ihtiyacının dayandığı genel çerçeve Şekil 1'de verilmektedir. Bir başka yazıda, bu genel çerçevenin yönlendireceği Elektronik Hasta Kayıtları konusu ele alınarak klinik süreçlerinin desteklenmesi yöntemlerine yer verilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Denkel A. Anlam ve Nedensellik. İstanbul, Kabalcı Yayınevi, 1996.
2. Laires MF, Ladeira MJ, Christensen JP. Health in the New Communications Age. Studies in Health Technology & Informatics, Amsterdam, IOS PRESS: 1995.
3. Van Bommel JH. Handbook of Medical Informatics. Bohn, Stafleu, Van Loghum:1997.
4. Hirscheim R, Klein HK, Lyytinen K. Information Systems Development and Data Modelling-Conceptual and Philosophical Foundations. Cambridge, Cambridge University Press, 1995.
5. Medical Records Institute. Toward an Electronic Patient Record '96. Conference Proceedings, 2 VOLS. 1996.
6. Abdelhak M, Grostick S, Hanken MA, Jacobs E. Health Information: Management of a Strategic Resource. W.B. Saunders, 1996.
7. Loucopoulos P, Karakostas V. System Requirements Engineering. McGraw-Hill Book Company, 1995.

O'NUN DOGRU TEDAVIYE İHTIYACI VAR,  
ÇÜNKÜ O ÇOK HASSAS...



**duspatalin**<sup>®</sup>  
*Spil*  
mebeverin

- ÜÇ YAŞIN ÜSTÜNDEKİ ÇOCUKLARDA
  - BARSAK MOTİLİTESİNİ DÜZENLEYEN
  - BARSAK SPAZMLARINI ÖNLEYEN
  - ANTİKOLİNERJİK YAN ETKİLERİ
- HERHANGİ BİR KONTRENDİKASYONU OLMAYAN

**GÜVENLİ ve ETKİN TEDAVİ**

**FORMÜLÜ:** Her ml'de 10 mg mebeverin HCl'e eşdeğer miktarda mebeverin pamoat **ENDİKASYONLARI:** Sindirim yollarındaki bozukluğu (örneğin iritabl kolon sendromu) nedeniyle ortaya çıkan barsak ağrısı, spazmi ve şişkinlik gibi belirtilere günde 3 kez kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Yoktur. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Gebelik sırasında kullanımı konusunda her ilaç için olduğu gibi dikkatli davranılmalıdır. **YAN ETKİLER:** Tedavi dozlarında kullanıldığında Duspatalin'e bağlı hiç bir yan etki bildirilmemiştir. **LANİM ŞEKLİ VE DOZU:** 3 Yaş/günde 3 kez 2.5 ml, 4-8 yaş/günde 3 kez 5 ml, 9-10 yaş/günde 3 kez 10 ml, 10 yaş ve üzeri çocuklarda günde 3 kez 15 ml. **TİCARİ ŞEKLİ:** 250 ml'lik şişelerde. Reçete ile satılır. ©Tescilli edilmiş marka.

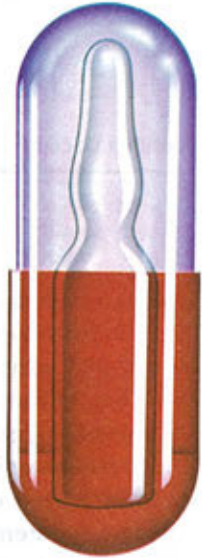
Solvay Duphar B.V., Weesp-Hollanda  
İsası ile Ruhsat sahibi ve üretim yeri  
|Eczacıbaşı

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



# Cleocin®

(Klindamisin)



**Hızlı,  
Etkin,  
Güvenilir,  
Antibiyotik**

#### ÜRÜN BİLGİSİ

**KULLANILDIĞI YERLER:** Cleocin, streptokok, stafilokok ve pnömokoklar dahil, duyarlı anaerob ve aerob bakterilerin yol açtığı ağır enfeksiyonlarda kullanılır. Üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklemler enfeksiyonları, pelvis ve intra-abdominal enfeksiyonlar (Gram negatif aerob mikroorganizmaları kapsayan bir preparatla birlikte) sepsisi, endokardit ve diş enfeksiyonları Cleocin'in kullanım alanı içindedir. **KONTRENDİKASYONLARI:** Klindamisin ya da linkomisinine ağır duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR:** Birçok antibiyotigin ve bu arada klindamisin kullanımında ağır diyare ve pödomembranöz kolit durumları bildirilmiştir. Başlıca neden Clostridium difficile'ye bağlı bir toksindir. Klinik tablo, hafif, sulu diyare ile lökositöz, ateş ve abdominal kramplarla seyreden kanlı, mukuslu ağır diyare arasında değişebilir. Tedavi edilmediği takdirde peritonit, şok ve toksik megakolon görülebilir. Bu duruma antibiyotik kullanım sırasında ya da uygulamadan 2-3 hafta sonra rastlanabilir. Teşhis, klinik bulgulara göre yapılır, endoskopik muayene ve feçeste Clostridium difficile toksininin saptanmasıyla doğrulanır, yağlı ve düşük gıhıslarda hastalık daha ağır seyreder. Hafif vakalarda, uygulanan antibiyotigin kesilmesi ve kolestiramin ya da kolestipol reçinelerinin verilmesi yeterlidir. Ağır durumlarda sıvı ve elektrolit tedavisiyle birlikte, 7-10 gün süreyle ağız yolundan her 6 saate bir 125-500 mg vankomisin verilir. Nüksler vankomisin ile tedavi edilir. Diğer bir tedavi seçeneği olarak, 7-10 gün süreyle, günde 4 defa 25.000 ünite basitrasın verilebilir. Lomoti gibi, barsak stazına yol açan ilaçlardan kaçınılmalıdır. Enjektabl klindamisinde bulunan benzil alkol prematüre çocuklarda "Gasping Syndrome"ya yol açabilir. **YAN ETKİLER:** Cleocin, mide-barsak hastalığı, özellikle kolit olan şahıslarda çocuklarda "Gasping Syndrome"ya yol açabilir. geçmedikten sonra, 10-60 dakikada uygulanmalıdır. Uzun süreli tedavilerde karaciğer ve böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Tedavi sırasında, preparata duyarlı olmayan mikroorganizmalar, özellikle de mayalar gelişebilir. Klindamisin ve eritromisin, antagonizma nedeniyle birlikte kullanılmamalıdır. Klindamisin nöromusküler blokaj yapan ilaçların etkisini artırır. Bu ilaçları kullanan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır. İlaçın gebelikteki güvenirligi araştırılmamıştır. Anne sütüne geçebilir. Atopik kişilerde kullanıldıkten dikası olunmalıdır. **YAN ETKİLER: Mide-Barsak Sistemi:** Karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare. Oral yolla tedavide özoğali. **Ağır Duyarlılık Reaksiyonları:** Makülopaşiler deri döküntüleri ürtiker, Stevens-Johnson sendromuna benzeyen morbiliform deri döküntüleri; birkaç vakada anafilaktoid reaksiyonlar. **Karaciğer:** Sarılık ve karaciğer fonksiyon testlerinde anomali. **Deri ve Mukozalar:** Puritus, vaginitis ve nadiren ekzematöz, vezikobülöz dermatit. **Hematopoetik Sistem:** Geçici nötropeni, (ökopeni) ve eozinofili; ayrıca agranülositoz ve trombositopeni bildirilmiş fakat etyolojik bir ilişki saptanmamıştır. **Kardiyovasküler Sistem:** Hızı enfüzyona bağlı olarak nadiren kardiyopölmoneer arrest ve Hpotansiyon. **Lokal Reaksiyonlar:** Adale içi enjeksiyonlarda lokal tahriş, ağrı ve apse oluşması, damar içi enjeksiyonlarda tromboflebit. **DOZAJ ÖNERİLERİ:** Cleocin Ampul; Yetişkinler: Parenteral uygulama (IM ya da IV) Ciddi enfeksiyonlar 600-1200 mg'lık günlük doz 2, 3 ya da 4 eşit dozda uygulanır. Çok ağır enfeksiyonlarda bu dozlar artırılabilir. Hayati tehlike gösteren durumlarda, yetişkinlerde intravenöz yoldan günde 4,8 gramlık dozlar uygulanmıştır. Adale içinde bir defada 600 mg'dan yukarı dozlar önerilmez. **Çocuklar:** 1 aylıktan yukarı olanlar: Günde kilo başına 20-40 mg, 3 ya da 4 eşit dozda uygulanır. Yeni doğanlar: Günde kilo başına 15-20 mg; 3 ya da 4 eşit dozda uygulanır. **Enfüzyon Oranı ve Enfüzyon Hızı:** Cleocin Ampul, 1 mL çözöçüde 12 mg'dan fazla ilaç bulunmayacak şekilde sulandırılır. Enfüzyon hızı dakikada 30 mg ilacı geçmeyecek şekilde ayarlanmalıdır. Bir saatte uygulanacak bir enfüzyonda 1200 mg'dan yukarı dozlar verilmemelidir. **Diğer İlaçlarla Geçimsizlik:** Aşağıdaki ilaçlar, Cleocin Ampul ile fiziksel olarak geçimsizlik gösterir: Ampisilin, lentinin sodyum, barbitüratlar, aminofilin, kalsiyum glükonat, magnezyum sülfat. **Cleocin Kapsül ve Süspanسیون:** Yetişkinler: Her 6 saate 150-450 mg **Çocuklar:** 1 aylıktan yukarı olanlar: Günde kilo başına 8-25 mg; 3-4 eşit dozda verilir. 10 kg'dan aşağı olanlar: Minimum doz günde 3 defa 37,5 mg'dır. Beta-hemolitik streptokok enfeksiyonları en az 10 gün tedavi edilmelidir. **TİCARİ ŞEKİLLERİ:** Cleocin Kapsül; Her kapsülde 150 mg klindamisin hidroklorür içeren 16 kapsülük blister ambalajlarda. Cleocin Fosfat 300 ve 600 mg ampul; 1 mL'sinde 150 mg klindamisin fosfat içeren 2 ve 4 mL'lik ampullerde. Cleocin Oral Süspanسیون için granül: Her 5 mL'de 75 mg klindamisin palmitat içeren 100 mL'lik şişelerde Reçete ile satılır.

**Upjohn**

İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretici:

**İlçeczacıbaşı**

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

# Stereotaktik ışın cerrahisi ("radiosurgery")

Dr. A. Faruk Zorlu<sup>1</sup>, Dr. Kamil Öge<sup>2</sup>

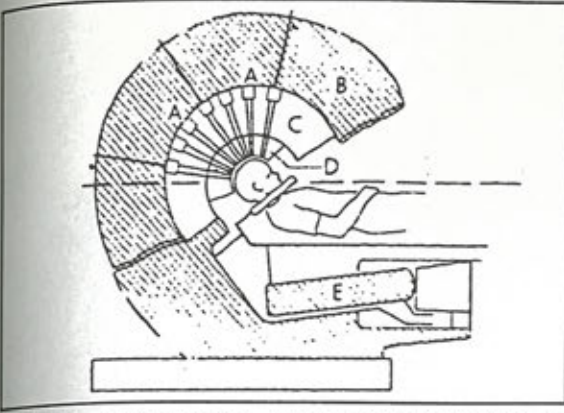
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Doçenti<sup>1</sup> Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti<sup>2</sup>

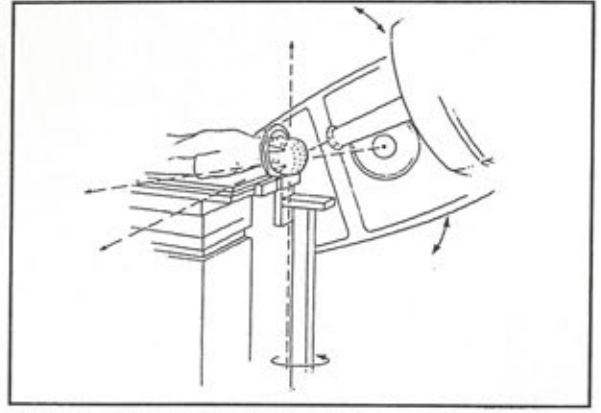
Stereotaktik cerrahinin temel prensiplerinin 20. Yüzyılın başında atılmasından sonra, bu amaçla bir çok araç ve yöntem geliştirilmiştir. Tüm stereotaktik sistemlerde amaç, kafatasına sağlam bir şekilde tespit edilmiş bulunan bir yüzey, taban olacak şekilde üç boyutlu bir koordinat sistemi oluşturmak ve beyinde hedef olarak seçilen bir noktanın koordinatlarının hesaplanmasıdır. Stereotaktik ışın cerrahisi (radiosurgery)nin temelleri İsveç'li bir beyin cerrahisi olan Leksell tarafından 1951 yılında atılmıştır. Dr. Leksell'in fizikçi Larsson ile birlikte geliştirdiği ilk cihaz, daha önce geliştirdikleri arc-center (daire-merkezi) stereotaktik sisteme, o günün teknolojisine uygun olarak 250- kV X-ışınları tüpü monte edilmesiyle kullanılmaktaydı. Daha basit, kullanımı rahat ve etkili bir cihaza olan talep nedeniyle Leksell ve Larsson 1968 yılında, günümüzde Gamma Knife olarak bilinen cihazı geliştirdiler. Bu cihaz, içbükey şekilde küresel bir yüzeye yerleştirilmiş, bir çok (ilk başta 179, daha sonra 201 adet) kobalt 60 kaynağının yaydığı ışın demetlerinin, küresel bir kollimatör yardımıyla bir noktada odaklanması esasına dayanmaktadır (Şekil - 1). Stockholm'de kurulan ilk gamma knife ünitesi uzun yıllar dünyadaki tek ünite olarak hizmet vermiş, zamanla kullanan merkez sayısı artmıştır. 1970 lerin ortalarında modern, izosentrik gantriye sahip, yüksek enerjili doğrusal hızlandırıcıların (Linear akseleratör) geliştirilmesiyle, bu cihazların stereotaktik ışın cerrahisinde kullanılabilirliği araştırılmaya başlanılmıştır. Santimetreden küçük alanlar için mikrodozimetrik yöntemlerin de geliştirilmesiyle, özellikle 1980'li yıllarda iyonize

radyasyon demetinin istenen duyarlılıkta ve incelikte istenen hedefe yönlenebilmesi sağlanmış ve günümüzde stereotaktik ışın cerrahisinde ve stereotaktik radyoterapide kullandığımız doğrusal hızlandırıcı modifikasyonu gerçekleştirilmiştir (Şekil 2). Burada, yardımcı düzenekler yardımıyla inceltilmiş ve keskinleştirilmiş X-ışını demeti, çoklu 'non-coplanar ark' ışınlama yöntemiyle stereotaktik olarak hedeflenen noktada odaklanabilmektedir (Şekil 3). Yukarıda değinilen iki tedavi yönteminin dışında ağır ve yüklü parçacık ışın demetlerini kullanılarak ışın cerrahisi uygulamak mümkündür ama bunların kullanımında ciddi kısıtlılık, fiziksel ve ekonomik zorluk bulunmaktadır. Bu nedenlerle henüz ticari hale gelmemişlerdir, yakın gelecekte de gelmeleri beklenmemektedir. Adı geçen bu üç tedavi şeklinde ortak özellik, stereotaktik olarak koordinatları tanımlanan hedef bölgede uygulanan radyasyon dozunun maksimum düzeyde olması sağlanırken, bu bölgenin dışında kalan yerlerde ise uygulanan radyasyon dozunun klinik olarak ihmal edilecek bir düzeyde kalmasıdır (Şekil-4). Günümüzde ister Gamma Knife, ister doğrusal hızlandırıcı tabanlı sistem olsun, hedef duyarlılığı 0.5 milimetre içerisinde kalmaktadır. Bilgisayarlı planlama yazılımları arasında birtakım farklılıklar bulunmaktadır. Yeni nesil yazılımlar, kullanıcı arayüzü açısından daha kolay uygulanır ve öğrenilebilir hale getirilmişlerdir. Işınlanan hacmin görsel olarak daha etkili sunulması ise, anatominin uygulayıcıların gözünde daha kolay canlandırılmasını olanak sağlamakta, bu da optik sinir ve kiazma gibi iyonizan radyasyona duyarlı yapılara daha





**Şekil 1.** Gamma Knife . A: Radyasyon kaynakları, B: Kalın radyasyon zırhı C: Küresel kollimatör , D: Hastaya takılan kafa çerçevesi, E: Radyasyon zırhlı kapak (cihazın içinde hasta olmadığı zaman çevreye radyasyon yayılımını engellemek için).



**Şekil 2.** Doğrusal hızlandırıcı (Linear akseleratör, Linac) ışın cerrahisi yöntemi. Hasta, kafa çerçevesiyle sıkı bir şekilde tedavi masasına bağlanan zemin desteğine kilitlenmektedir. Tedavi sırasında tedavi cihazı vertikal düzlemde ark şeklinde hareket etmektedir. Değişik düzlemlerden geçen ark elde etmek için hastanın kafa pozisyonu değiştirilmektedir, bu da masa düzlemini değiştirerek yapılmaktadır. Bu şekilde elde edilen tedavi arkan şeklinde hasta kafasında noktalı yollar şeklinde gösterilmiştir. Bunun büyütülmüş ve ayrıntılı biçimi şekil -3 te gösterilmiştir.

emniyetli bir şekilde yaklaşılabildiğini sağlamaktadır.

Stereotaktik ışın cerrahisinin klasik tanımı, yerleşim koordinatları stereotaktik olarak tanımlanan intrakraniyal hedefin, kraniumu açmadan, tek fraksiyonda yüksek doz iyonize radyasyon kullanarak hasarlanmasıdır. Tedavide birden fazla fraksiyon kullanılırsa, yani kullanılan doz günlere bölünerek verirse, uygulanan tedaviye stereotaktik radyoterapi denilmektedir. Stereotaktik radyoterapi kafa çerçevesinin fiksasyonu için non-invasif yöntemler denenmektedir.

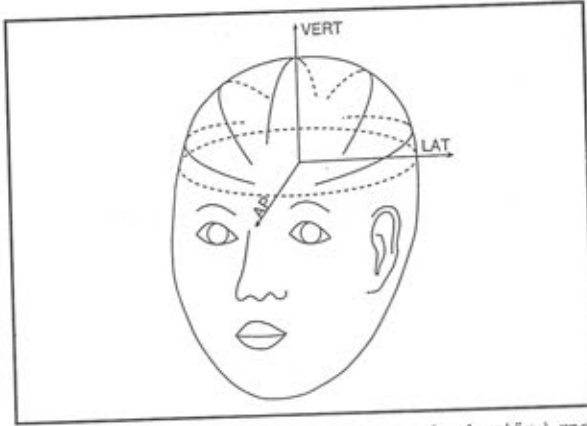
Başlangıçta, temel amaç olarak hedefin nekroz yoluyla yok edilmesi belirlenmişken, zaman içinde kazanılan deneyimler sonucunda daha düşük dozlar kullanarak, özellikle benign lezyonların tam nekroz oluşturmadan büyüme kapasitesini durdurabilmek, arteriovenöz malformasyonların ise obliterasyonu haline dönüşmüştür. Tek seferde yüksek doz radyasyonun hedefte radyonekroz yapabilme potansiyeli nedeniyle çok hassas hedef lokalizasyonu ve volümetrik hesaplamalar gerekmektedir.

Stereotaktik radyocerrahi multi-disipliner tedavi şeklinin en iyi örneklerinden biridir. Bu konuda eğitilmiş ve deneyimli beyin cerrahisi, radyasyon onkoloğu ile radyasyon fizikçisi tedavi ekibinin çalışmasını oluştururken, diagnostik radyolog tedavinin en büyük yardımcısıdır.

#### İşin cerrahisi tedavi uygulaması aşamaları

1. Hastanın kafasına stereotaktik çerçevenin takılması
2. Kafadaki çerçeveye takılan özel işaretleyiciler ile intrakraniyal yapıların stereotaktik radyolojik görüntülerin elde edilmesi ( Damarsal lezyonlarda / malformasyonlarda anjiyografi ve bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme, diğer lezyonlarda bilgisayarlı tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme ) ( Şekil - 5, 6 )
3. Kafaya takılan çerçeveye göre koordinatların ve hedefin üç boyutlu konturunun saptanması, kritik dokuların belirlenmesi
4. Tedavi planlamasının yapılması, doz dağılımının elde edilmesi ( Şekil - 4 )
5. Lezyon koordinatlarına göre tedavi cihazının hazırlanması ve hastanın kafasındaki çerçeve yoluyla cihaza fiksasyonu
6. Elde edilen plan doğrultusunda hedefin ışınlanması ( Şekil - 7 )
7. Kafaya takılan çerçevenin çıkarılması

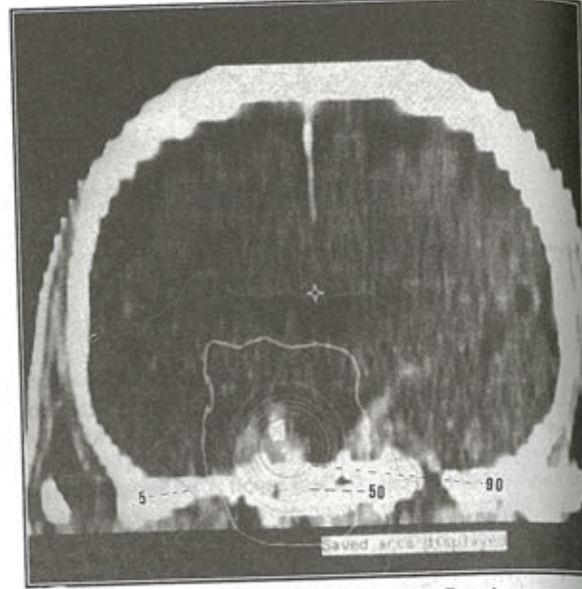
Doğrusal hızlandırıcı ile uygulanan stereotaktik tedavide tüm bu aşamalar için gereken yaklaşık toplam süre AVM de 5 saat , diğer lezyonlarda 4 saattir.



**Şekil 3.** Doğrusal hızlandırıcı (Linear akseleratör) radyocerrahi yöntemiyle tedavide kullanılan non-coplanar arkların elde edilmesi

Stereotaktik radyocerrahide normal doku toleransı kullanılan doz ve ışınlanan doku hacminin büyüklüğüne bağlıdır. Hangi tedavi yönteminde olursa olsun, 3 cm ve üzerindeki kollimatör açıklığında 1500 cGy üzerindeki dozlarda beyin nekrozu riski artmaktadır. 4 cm üzerindeki kollimatör açıklığının kullanılması ise sistemin getirdiği en büyük kazancı yani radyasyon dozunun bir noktada yoğun olarak odaklanırken, diğer bölgelerde klinik olarak ihmal edilecek kadar az olması esasını ortadan kaldırmaktadır. Doz gradiyentinin çok dik olarak etkisiz seviyelere inmesi işlemin kesin sınırlı lezyonlarda tercih edilen bir uygulama olmasını da beraberinde getirmektedir. Stereotaktik radyocerrahide normal doku hasarını artıran faktörler şu şekilde sıralanabilir:

1. Büyük hedef hacim
2. Işın demet çapının büyük oluşu
3. İzosentr sayısının fazla oluşu
4. Tümör dozunun homojen olmayışı
5. Tümör dozunun tolerans limitlerinin üzerinde seçilişi



**Şekil 4.** Sella sağında yerleşmiş bir hipofiz adenomunun tedavi planlaması. Her bir halka bir doz yoğunluk bölgesini göstermektedir. Resimde tedavide uygulanan dozun %90, %50 si ve %5 ni alan doz çizgileri işaretlenmiştir. Radyasyon dozunun çok kısa bir mesafe içerisinde azaldığı görülmektedir.

### Tedavi Sonuçları

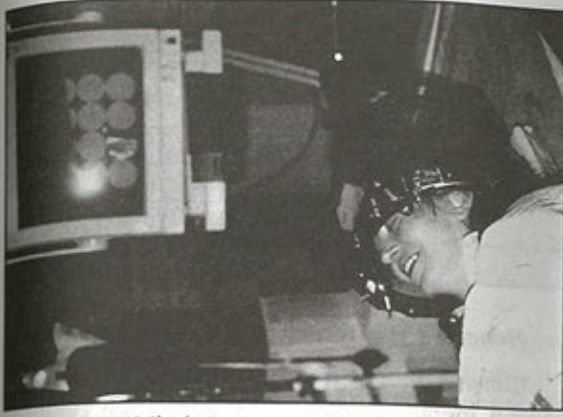
#### Fonksiyonel:

Leksell, stereotaktik ışın cerrahisini, fonksiyonel nöroşirürjide kullanmak amacıyla geliştirmiştir. İlk ışınlamaları 10000 - 12000 cGy düzeylerinde olup, talamusta parkinson hastalığına karşı lezyon oluşturmak amacıyla yapılmıştır. Fonksiyonel nöroşirürji alanında kullanılmasında birtakım kısıtlamalar bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, fonksiyonel nöroşirürjide, hedef tespitinde mutlaka yapılması gereken nörofizyolojik kayıtların uygulanamaması, stimülasyon ve inhibisyon amaçlı düşük ve yüksek frekanslı akım ile hedefin uyarılması, böylece oluşacak etkinin geri dönülebilir safhalarda iken gö-

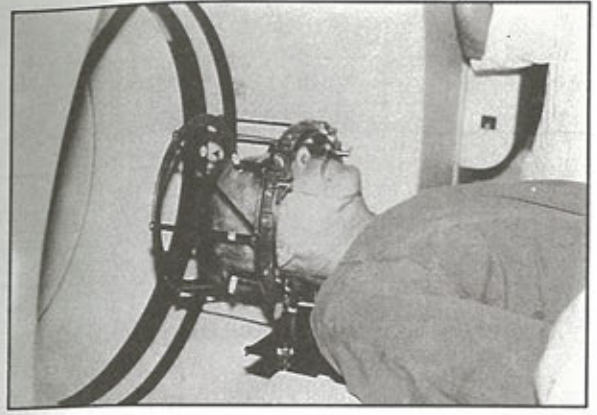
### Yayınlanmış radyocerrahi endikasyonları (En yaygın kullanılan endikasyonlar koyu renk olarak yazılmıştır)

<b>Akustik nörinom</b>	Glomus Tümörü	Medulloblastom
Astrositom düşük grad, <b>yüksek grad</b>	<b>Hipofiz adenomu</b>	Menenjiom
Glioblastoma multiforme	Karotid-kavernöz fistül	<b>Metastaz</b>
Arteriel anevrizma	Kavernöz anjiom	Oligodendrogliom
<b>Arteriovenöz malformasyon</b>	Koroid pleksus papillomu	Pinealom
Epandimom	<b>Kordoma</b>	Pinealoblastom
<b>Fonksiyonel radyocerrahi</b>	<b>Kraniofarenjiom</b>	Pineositom
Germinom	Lenfoma	Venöz anjiom





**Şekil 5.** AVM li bir hastamızın lezyonunun anjiyografik olarak işaretlenmesi ve stereotaktik olarak lezyon koordinatlarının tespiti için gerekli uygulama . Hastanın kafasına çerçeve takılmış, bu çerçeveye koordinat tespiti için gerekli işaretleyici yerleştirilmiştir. Hasta bu işlemi tamamladıktan sonra CT planlama aşamasına alınacaktır.



**Şekil 6.** CT planlama ve stereotaktik olarak lezyon koordinatlarının tespiti için gerekli uygulama . Hastanın kafasına çerçeve takılmış, bu çerçeveye koordinat tespiti için gerekli işaretleyici yerleştirilmiştir.

lenmesinin yapılamamasıdır. İkinci ve hasta açısından en önemli olanı ise, etkilerinin geç ortaya çıkmasıdır. Başta kanserli olgular olmak üzere, özellikle ağrı cerrahisi olgularında, hastaların bunu bekleyecek kadar zamanları bulunmamaktadır. Günümüzde görüntüleme ve planlama sistemlerinde duyarlılığın çok artması ,yeniden, bazı fonksiyonel nöroşirurji uygulamalarının tekrar stereotaktik işincerrahisi ile yapılabilirliğini gündeme getirmiştir. Sıklıkla trigeminal nevrالجinin tedavisinde kullanılmaktadır.

#### Arteriovenöz Malformasyonlar (AVM)

Tedavi edilmemiş intrakraniyal AVM ler yaşam açısından potansiyel olarak ciddi bir tehdit unsuru oluşturmaktadırlar. Tedavi edilmemiş AVM lerde, her yıl için spontan hemoraji oranı % 3.9 ve yıllık mortalite ile morbidite oranında sırasıyla % 2.4 ve % 1 olarak bildirilmektedir (1). Günümüzde AVM lezyonlarının mikrocerrahi rezeksiyon, anjiyografik embolizasyon veya işincerrahisi obliterasyon yöntemlerinden hasta için uygun olan birinin (bazı du-

rumlarda işincerrahisi ile birlikte) kullanımıyla kanama riskinin ortadan kalkacağı bilinmektedir (2). Radyocerrahi ile yüzeysel yerleşimli AVM ler olduğu kadar, ulaşılması görece zor olan derin yerleşimli AVM lerde düşük morbidite, ve minimal hospitalizasyon başarılı bir şekilde oblitere edilebilmektedir. İşincerrahisi ile elde edilen sonuçlar (Tablo-1) özetlenmiştir. İşincerrahisi ile elde edilen obliterasyonun radyasyonun yol açtığı progresif damar duvarı kalınlaşmasına ve luminal tromboza bağlı olarak geliştiği ve bununda aylar hatta yıllar sürebilen bir süreç olduğu unutulmamalıdır. İşincerrahisi sonrası tam obliterasyon için gereken süre içinde belirli bir kanama riski olabileceği için başan ile uygulanabileceği koşullarda tam cerrahi eksizyon tercih nedeni olabilmelidir. Bir çok işincerrahisi seri sonucuna göre tedaviden iki yıl sonra ki tam obliterasyon oranları küçük AVM lerde % 90-100, büyük AVM lerde ise % 50-70 dir. İşincerrahisi sonrası kalıcı nörolojik hasar oranı % 3- 4 olarak bildirilmektedir (3,4). Doz-yanıt ilişkisinin daha iyi anlaşılmasına bağlı olarak yeni ta-

**Tablo 1.** AVM larda işincerrahisinden 2 yıl sonra tam obliterasyon

Merkez	Cihaz	Obliterasyon sayısı (%)	% nekroz
Karolinska	Gamma Knife	200/247 (81)	3
Karolinska-Buenos Aires	Gamma Knife	269/326 (82)	3
Pittsburg	Gamma Knife	80/112 (71)	3
Vicenza	Doğrusal hızlandırıcı	79/99 (80)	5
Florida	Doğrusal hızlandırıcı	33/41 (80)	2.5
Berkeley	Yüklü parçacık	39/56 (70)	11
<b>Toplam</b>	<b>Karışık</b>	<b>700/881 (80)</b>	<b>4</b>



**Tablo 2.** Tek beyin metastazı olan hastalarda cerrahi ve ışın cerrahisi sonuçlarının karşılaştırılması

Merkez	Hasta sayısı	Tedavi	Median sağkalım (Hafta)	% Lokal başarısızlık	% Nörolojik ölüm
Leiden	32	Cerrahi	43	-	33
Kentucky	25	Cerrahi	40	20	29
Wisconsin	19	Radyocerrahi	40	11	17
Harvard	47	Radyocerrahi	49	11	18

rihli serilerde bu oran % 2 nin altına inmiştir.

### Benign Tümörler

Benign tümörün kontrolünde, fraksiyone eksternal radyoterapi ile ciddi komplikasyonlara yol açmadan başarılı sonuçlar alındığı hatırlanmalıdır. Işın cerrahisinin, fraksiyone eksternal radyoterapiye göre üstünlüğü, ışınlanan doku hacminin belirgin bir şekilde azalmasına olanak tanınmasıdır. Bu, uzun bir yaşam beklentisi olan hasta grubunda normal dokunun olabildiğince radyasyondan korunması açısından önem taşımaktadır. Tedavinin tek fraksiyonda uygulanması da, tedavi süresindeki önemli kısalmaya yol açması nedeniyle, fraksiyone eksternal radyoterapiye bir üstünlük olarak öne sürülmektedir.

En sık ışın cerrahisi uygulanan benign patolojiler akustik nörinom, menenjiomlar ve hipofiz adenomlarıdır.

### Akustik Nörinomlar

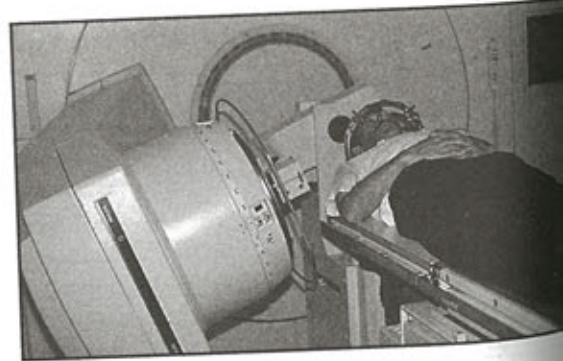
Cerrahinin tedavideki yeri tam olarak gösterildiği için günümüzde, akustik nörinomların ışın cerrahisi ile tedavisi konusunda ciddi tartışmalar yapılmaktadır. Yayınlarda akustik nörinomların yaklaşık % 90 oranında kontrol edildiği bildirilmektedir. Fakat, olguların üçte birinde iki yıl içerisinde yeni fasial veya trigeminal nöropati gelişebilmektedir (5). Bu tip nöropatiler genellikle hafif derecede olup, 8-13 ay arasında düzelmektedirler. Işın cerrahisi öncesinde işitme kaybı olan hastaların işitmeleri tedaviden sonra düzelmemektedir. Tedavi öncesi kullanılabilir işitmesi olan olguların işitmesi ise tedavi sonrasında korunmaktadır. V, VII ve VIII kranial sinirleri ilgilendiren komplikasyonların daha çok ışınlama alanının büyüklüğüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Günümüzde akustik nörinomlarda, komplikasyon oranını düşürerek, kontrol oranını artırabilmek için manyetik rezonans görüntüleme üzerinden çalışan planlama sistemleri ve birden fazla izosentrik (ışınlama merkezli) tedavi planlamasına dayandırılan tedavilerin uygulanmasına çalışılmaktadır.

### Menenjiomlar

Çalışma sonuçları küçük hacimli ve derin yerleşimli menenjiomlarda ışın cerrahisinin tümörün büyümesini durdurması açısından emin ve etkin bir tedavi olduğunu göstermektedir. Burada diğer patolojilerde olduğu gibi tümör hacmi çok önem kazanmaktadır. Joint Center for Radiation Oncology'nin yürüttüğü çalışmada 97 menenjiomlu olgu değerlendirilmiştir (6). Bu çalışmadaki hastaların % 67 sine daha önce cerrahi uygulanmış ve hastalık yinelemesi nedeniyle tedaviye alınmışlardır. İki yıllık progresyonsuz sağkalım oranı % 96 olmasına rağmen 14 hastada kranial nöropati, malign ödem gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Diğer bir büyük seride de benzer bulgular elde edilmiştir (7). Her iki çalışmanın analizinde menenjiomun hacminin ve yerleşiminin komplikasyon ortaya çıkışından sorumlu faktörler olduğu ortaya konmuştur. Büyük ve derin yerleşimli inoperable menenjiomlarda ışın cerrahisi yerine fraksiyone radyoterapi uygulanması önerilmektedir.

### Hipofiz adenomları

Hipofiz adenomlarının tedavisinde radyasyonun yeri iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Işın



**Şekil 7.** Doğrusal hızlandırıcı temelli ışın cerrahisi yöntemiyle tedavi



**Tablo 3.** Malign gliyal tümörlerde stereotaktik tedavi sonuçları

Merkez	Ek Doz Tekniği	Ek Doz (Gy)	Hasta Sayısı	Median Sağkalım (ay)	Reoperasyon oranı %
UCSF	Brakiterapi	52.9	106	22	38
BTCG	Brakiterapi	60	125	16	50
Wisconsin	İşin cerrahisi	12.0	50	11	10
Harvard	İşin cerrahisi	12.0	69	19.7	38

cerrahisi ile tedavi konusunda da elimizde geniş seri sonuçları bulunmaktadır (8). Bu çalışmaların hemen büyük bir bölümü manyetik rezonans dönemi öncelerine dayanmaktaysa da, doz, yanıt ve komplikasyon açısından bizlere değerli bilgiler vermektedir. Bu sonuçlara bakarak: stereotaktik işin cerrahisi ile fraksiyone radyoterapiye göre daha çabuk radyolojik ve hormonal yanıt elde edilebildiğini fakat her iki tedavi biçimi arasında hastalık kontrolü açısından bir fark bulunmadığını; ödem gibi akut, kraniyal nöropati gibi subakut etkilerin fraksiyone radyoterapiye göre stereotaktik işin cerrahisinde özellikle büyük hacimli tümörlerde daha fazla gözüküğünü; ikincil tümör gelişimi, nörokognitif ve nöroendokrin değişiklikler, yaygın ensefalomalazi gibi geç etkilerin hemen, hemen tamamen fraksiyone radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda yayınlandığını söyleyebiliriz.

## MALİGN TÜMÖRLER

### Metastazlar

Tedavi edilmezlerse semptomatik beyin metastazı olan olgularda median sağkalım süresi bir ay kadardır. Tüm beyin radyoterapisi ile bu süre değişik prognostik faktörlere bağlı olarak üç-altı ay arasında değişmektedir. Tüm beyin ışınlanması sırasında uygulanan değişik fraksiyon şemaları arasında da belirgin bir fark ortaya konabilmiş değildir. Cerrahi ve tüm beyin radyoterapisi uygulanan hastalarda ise, tek başına tüm beyin ışınlanması uygulanan hastalara göre ilk metastaz gözükten bölgelerde daha az hastalık yinelemesi olmakta, bu hastalarda sağkalımda uzama elde edilirken, yaşam kalitesinde de düzelme olduğu bildirilmektedir (9). Beyin metastazları genellikle küçük hacimde olmaları, küresel bir hacme sahip olmaları ve radyolojik açıdan sınırlarının çok net belirlenebilmesiyle işin cerrahisinin ideal hedefini oluştururlar. İşin cerrahisi ve cerrahi tedavi sonuçları birbirleriyle benzerlik göstermektedir (Tablo-2). Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre işin cerrahisi ile median 5-26 aylık izlem süresi içinde, % 78 - 98 arasında lokal kontrol sağlanmış (10). Tek beyin metastazlı olguların mini-

mal 17.5 Gy doz ile tedavi edildiği bir seride, % 85 olguda lokal kontrol elde edilmiştir. Tüm grupta iki yıllık tümör kontrol oranı % 67 dir. Çok değişkenli analiz sonuçlarına göre işin cerrahisine ilave tüm beyin ışınlanması uygulanan hasta grubunun lokal tümör kontrolü daha iyi olarak ortaya çıkmaktadır. Fraksiyone radyoterapiye radyorezistans gösterdiği bilinen melanoma, renal hücreli karsinom ve sarkomlarda işin cerrahisi ile daha iyi sonuç alındığı bildirilmektedir (11). Sayıca çok beyin metastazlarında uygulanan işin cerrahisinin hastaya ek bir tedavi katkısı olmamaktadır. Üç ve daha fazla sayıdaki metastazlar, bir ve iki metastaz odağı olanlara göre daha düşük sağkalıma sahiptir. Işınlanan lezyon sayısı arttıkça, tedaviye bağlı ortaya çıkan komplikasyon oranlarında da bir artma meydana gelmektedir.

### Malign Gliyal Tümörler

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiye rağmen, glioblastomalı hastaların hemen tüme yakınında tedavide başarısızlığının nedeni, lokal hastalığın kontrol altına alınamaması veya yinelemesidir. Eksternal radyoterapide doz yanıt ilişkisi ortaya konmuş olmakla birlikte, belli bir dozun üzerinde 60 Gy üzeri ortaya çıkan beyin nekrozu gibi ciddi komplikasyonlar hastalık kontrolü açısından gereken tedavi dozlarına ulaşılmasını engellemektedir. Son yıllarda eksternal radyoterapi dozu üzerine stereotaktik radyoterapi teknikleri kullanarak işin cerrahisi veya brakiterapiyle ek doz verilmesine çalışılmaktadır. Böylece, hastalıklı doku dışındaki beyin dokusunun olabildiğince korunması amaçlanmaktadır. Genelde malign gliyal tümörlerde işin cerrahisi uygulanabilme açısından aranan şartlar şu şekildedir:

CT ve MRG de lezyonun unifokal ve sınırlarının iyi bir şekilde belli olması; Karnofsky performans statüsünün (KPS) en az 70 olması; hedef çapının en fazla 3 cm olması; ek doz öncesi 60 Gy (30 - 33 fraksiyonda) eksternal radyoterapi uygulanması; reoperasyon olasılığının hasta tarafından kabul edilmesi. Ne yazık ki, bu tekniklerin uygulanabil-

mesi için gereken şartları, tüm olguların yaklaşık % 15 taşıyabilmektedir (12). Temel de kısıtlayıcı olan faktör bu tip lezyonların diffüz ve infiltratif karakterde olmaları nedeniyle doz odaklamasına olanak tanımamalarıdır. Stereotaktik tedaviyle elde edilen sonuçlar Tablo 3 de özetlenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Ondra SL, Troupp H., George ED, et al. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain. A 24 year follow-up assessment. *J Neurosurg* 1991;73:387-91.
2. Colombo F, Pozza F, Chiarego G, et al. Linear accelerator radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. An update. *Neurosurgery* 1994; 34:14-21.
3. Phillips MH, Frankel KA, Lyman JT, et al. Comparison of different radiation types and irradiation geometries in stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:211-20.
4. Engenhart R, Wowra B, Debus J, et al. The role of high dose, single-fraction irradiation in small and large intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:521-29.
5. Flickinger JC, Lunsford LD, Linskey ME et al. Gamma knife radiosurgery for acoustic tumors: multivariate analysis of for year results. *Radiotherapy Oncol* 1993;27:91-98.
6. Black PM, Loeffler JS, Alexander EI. Radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pediatric and adult brain tumors. *J Neurosurgery* 1993;79:795-97.
7. Engenhart R, Kimming BN, Hover KH et al. Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1021-26.
8. Larson DA, Flickinger JC, Loeffler JS. Stereotactic radiosurgery: Techniques and results. In DeV VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia, Lippincott 1997.
9. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng J Med* 1990;322:494-500.
10. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD et al. A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:797-802.
11. Loeffler JS, Alexander EI. Radiosurgery for the treatment of intracranial metastases. In : Alexander EI, Loeffler JS, Lunsford LD eds. *Stereotactic radiosurgery*. New York McGraw-Hill, 1993;197-206.
12. Loeffler JS, Shrieve DC, Wen PY et al. Radiosurgery for intracranial malignancies. *Seminars in Radiation Oncology* 1995;3:225-34.



## Konjenital beyin anomalilerinde manyetik rezonans görüntüleme

**Dr. Işıl Saatçi**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti

Beyin, vertebral kolon ve spinal kord konjenital malformasyonları çok çeşitli olup ikibinin üstünde farklı serebral malformasyon tanımlanmıştır. Tüm majör embriyolojik anomalilerin 1/3'ünde santral sinir sistemi (SSS) etkilenmiştir; tüm fötüs ölümlerinin % 75'inden fazlasında serebral malformasyon mevcuttur (1). Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla birlikte SSS konjenital anomalileri daha sık ve ayrıntılı olarak tanımlanabilmektedir. SSS konjenital malformasyonlarının tanısında seçilecek yöntem yüksek gri-beyaz cevher doku ayırım yeteneği ve her planda görüntüleyebilme özelliği nedeniyle MRG'dir.

SSS malformasyonlarının çeşitli şekillerde sınıflandırılması mümkündür. Dorsal ve ventral indüksiyon nöronal proliferasyon, migrasyon, organizasyon ve myelinizasyon evreleri olmak üzere beyin gelişiminin majör gelişim evreleri esas alındığında SSS anomalileri basitçe aşağıda görüldüğü gibi sınıflandırılabilir (2).

### **Organogenezis bozuklukları**

- Nöral tüb kapanma
- Divertikülasyon / klivaj
- Sulkasyon / hücrel migrasyon
- Boyut anomalileri
- Destrüktif lezyonlar

### **Histogenezis bozuklukları**

Nörokütanöz sendromlar (Bu yazı kapsamına alınmamıştır.)

### **Sitogenez bozuklukları**

Konjenital tümörler (Bu yazı kapsamına alınmamıştır.)

### **Nöral tüb kapanma hatalarına bağlı malformasyonlar**

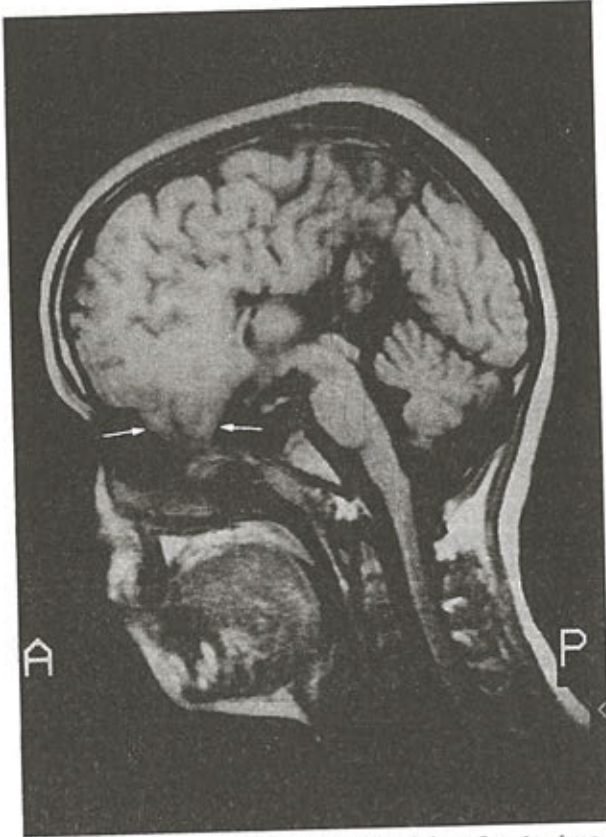
#### **Chiari malformasyonları**

Chiari I malformasyonu serebellar tonsillerin foramen magnumdan inferiora servikal spinal kanal içine sarkmasıdır. Serebellar tonsiller sivrileşmiş görünümündedir. Chiari II malformasyonundan farklı olarak vermiş, 4. ventrikül, medulla normal veya sadece minimal deforme edilmiştir. Diğer beyin anomalileri eşlik etmez ancak beraberinde spinal kord, kafa kaidesi ve vertebral kolon malformasyonları olabilir.

Serebellar tonsilleri foramen magnum düzeyinde 5-10 mm inferiora uzanan kişilerin %30'u asemptomatik iken 12 mm ve daha fazla herniasyon gösterenler her zaman semptomatiklerdir. Chiari I malformasyonu olan hastaların %20-40'ında spinal kordda sirinks bulunur. Sadece semptomatik hastalar gözönüne alındığında birlikte siringohidromyeli görülme oranı %60-90'a kadar yükselir. Genellikle servikal spinal kord etkilenir ancak bazen sirinks tüm spinal kord boyunca da uzanabilir (2). Atlantooksipital asimilasyon, platibazi, baziler invajinasyon, servikal vertebralarda füzyon (Klippel-Feil) gibi iskelet anomalileri Chiari I olan hastaların 1/4'ünde görülür (3).

Sagittal T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinde serebellar tonsillerin şekil ve pozisyonunun değerlendirilmesi varsa siringohidromyeli görünümü ile kolaylıkla tanı konur. Bilgisayarlı tomografi (BT) intratekal kontrast madde verilmediği takdirde tanıda yetersiz kalır.

Chiari II malformasyonu kompleks bir anomali



**Resim 1. Korpus kallozum agenezisi ve frontoetmoidal ensefalosel**

*T1 ağırlıklı sagittal kesitte korpus kallozum mevcut değildir. Fronto-etmoidal ensefalosel ile uyumlu olarak beyin parankiminin kemik açıklığından dışarı doğru uzandığı görülmektedir (oklar).*

Olup beyin, kafatası, vertebral kolon ve spinal kord anomalileri görülür. Posterior fossa küçüktür ve bunun sonucunda serebellum ve beyin sapı genişlemiş olan tentoryal açıklıktan yukarı ve normalden geniş olan foramen magnumdan inferiora servikal spinal kanal içine herniasyon gösterir. Kalvaryumda normal membranöz kemikleşme olmadığından kafatasında parmak basılmış gibi izlerin görüldüğü kafatasının fokal incelmeler gösterdiği 'laküner kafa' (lückenschadel) görünümü olur; iç tabula incelmıştır. Transvers sinüs ve torkula aşağı yerleşimlidir. Foramen magnum normalden geniştir. Temporal kemiğin petröz parçaları ile klivus posteriorda konkavlaşmıştır ve klivus kısadır. Falks serebri ve tentoryum displastiktir. Tentoryal açıklık genişlemiştir. Falks incelmış, hipoplastik veya fenestre olabilir. Buna bağlı olarak interhemisferik fissür irregüler veya tırtıklı görünümde olabilir; hatta karşılıklı gelen giruslar birbiri içine geçmiş görünümü (interdijitasyon) verebilir.

Chiari II malformasyonunda arka beyin (hind-brain) ve serebellum anomalileri mutlaka vardır. Medulla ve serebellum (vermis, nodulus ve piramıs parçaları) inferiora yer değiştirir ve servikal spinal kord ile medulla açılma meydana getirir.

Ventriküller %90'ın üstünde olguda anormaldır. 4. ventrikül kaudale deplase olup küçük, elonge, tübüler görünümündedir; 3. ventrikül geniştir. Massa intermedia belirginleşir. Atrium ve oksipital hornların orantısız genişlemesiyle 'kolposefali' görünümü ortaya çıkar. Akueduktus stenozu eşlik edebilir.

Sulkasyon ve girus oluşum bozukluklarına bağlı polimikrogiri, gri cevher heterotopisi gibi parankim lezyonları beraberinde görülebilir. Korpus kallozum disgenezisi olabilir. Myelomeningosel hemen her zaman vardır. Sıklıkla diastematomyeli ve siringohidromyeli de eşlik eder.

Chiari III malformasyonu ise Chiari II malformasyon bulgularına ek olarak oksipital veya yüksek servikal ensefalosel içine arka beyin (hind-brain) herniye olmasıdır. MRG ile kolaylıkla tanı konmasının yanısıra beyin sapı ve medullanın pozisyonunun saptanması ile ensefalosel ile birlikte olabilecek anormal venöz drenajın değerlendirilmesi önem taşır.

### Sefaloseller

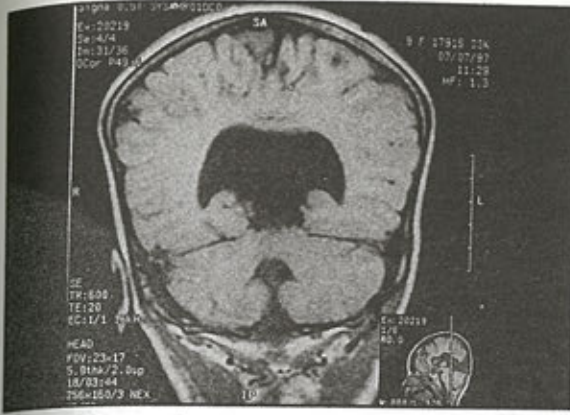
Kafatasındaki defektten intrakraniyal içeriğin dışarı herniye olmasıdır (Resim 1). Herniye olan dokuya göre meningo-sel, meningoensefalosel gibi isimler alır. Beyaz ırkta en sık oksipital ensefalosel görülür (%70-90). Bazal ensefaloseller ise sefalosellerin en nadir görülen tipidir (2). Meckel Sendromu dışında sefalosellerin sendromlar ile birlikte görülmesi sık değildir. Çoğunlukla orta hat yerleşimli olurlar; orta hat dışı lokalizasyon amniyotik bant sendromunu düşündürür (2).

Sefalosellerde görüntüleme yöntemlerine herniye olan dokunun niteliğini belirlemek, venöz sinüsler ve eşlik edebilecek muhtemel anormal damar yapılarının sefalosel kesesi ile ilişkisini değerlendirmek için başvurulur. Ayrıca beraberinde olabilecek diğer anomaliler yönünden beyin parankimi incelenmiş olur.

Sefaloseller yerleşimlerine göre oksipital, parietal, transsfenoidal, frontoetmoidal (sinsipital) ve nazal olarak ayrılabilir.

Oksipital ensefaloseller foramen magnum ile lambda arasından gelişirler. Sıklıkla büyük olup çoğunlukla displastik ve gliotik serebellar dokularla





**Resim 2 A. Semilobar holoprozensefali**

T1 ağırlıklı koronal kesitte lateral ventriküllerin birleşik olduğu interhemisferik fissürün tam gelişmediği görülmektedir.

İçerirler. Ağır olgularda orta beyin ve ventriküler sistem de sefalosel kesesi içine uzanabilir. Oksipital sefaloseller Chiari II ve III gibi nöral tüp kapanma bozukluklarına eşlik edebilirler. Dandy-Walker malformasyonu, serebellar displazi, diastematomelyi, Klippel-Feil Sendromu birlikte bulunabilir.

Pariyetal sefalosellerde kemikteki açıklık lambda ile bregma arasındadır. Sıklıkla korpus kallozum yokluğu, Dandy-Walker malformasyonu, lobar holoprozensefali, Chiari II gibi orta hat anomalleri ile birlikte görülür.

Frontoetmoidal (sinsipital) tip nazal ve etmoid kemikler arasından gelişir ve tipik olarak nöral tüp kapanma hataları ile ilişkisi yoktur (Resim 1). Ancak sellar parasellar yapılar deforme görünümde olabilir. Endokrin bozukluklar ve kallozal anomaller beraberinde olabilir.

Nazal sefalosel, nazal dermoid ve nazal gliom ayrıca tanıda birlikte düşünülür. Gelişmekte olan burunun yüzeysel ektodermi ile beynin geliştiği ektoderm arasında bağlantıyı sağlayan ve normalde regresyon gösteren dural divertikülümün gerilememesi sonucu gelişir. Krista galli var ancak ikiye ayrılmış ise dermoid, yokluğunda veya erode ise sefalosel düşünülür. Sefaloselde foramen sekum da genişlemiştir. Nazal gliom ise aslında sekestre displastik veya heterotopik glial dokudur.

Atretik meningesel (meningesel manque) ise sefalosellerin hafif şekli olup cilt ile kaplı meningesel ve ektopik glial doku ile diğer SSS dokuları bazen de anormal damarlar içeren subkütan lezyondur (2).



**Resim 2 B. Semilobar holoprozensefali**

T1 ağırlıklı sagittal kesitte ise lateral ventrikülün posteriorunda dorsal interhemisferik kistik yapı ile devamlılığı izlenmektedir.

### Korpus kallozum anomalleri

Korpus kallozumun gelişimi rostrum kısmı hariç anteriordan posteriora doğrudur. Rostrum en önde yer alan parçası olmasına rağmen en son gelişir. Kallozal agenezi parsiyel ise hemen her zaman mevcut olmayan kısımlar splenium ve rostrumdur (4). Korpus kallozum tümüyle geliştikten sonra yani 18-20.gestasyonel haftadan itibaren serebral korteks veya beyaz cevherde olacak hasar ise korpus kallozumun atrofisi veya hipoplazisine neden olur.

Komplet kallozal agenezide (Resim 1) korpus kallozuma ek olarak singulat girus ve sulkus da yoktur. Medial hemisferik yüzde sulkus ve giruslar yukarı uzamış olan 3. ventrikül çevresinde radyer tarzda yer alırlar (5). 3. ventrikül interhemisferik fissür ile devamlılık gösterir. Bazen dorsal interhemisferik bir kist de bulunur. Korpus kallozumda çaprazlayamayan aksonlar transvers yerine longitudinal uzanırlar; bu lifler Probst demeti olarak isimlendirilir ve lateral ventriküllere superomedialden bası yaparlar. Lateral ventriküller birbirinden ayrı ve paralel konumdadırlar. Lateral ventriküllerin posterior kesimleri orantısız olarak genişir (kolposefali).

Olguların yansı izole anomali olarak görülürken yansında azigos anterior serebral arter, Chiari II ve Dandy-Walker Sendromu, araknoid kistler, heterotopi, sefalosel, şizensefali, kolobom, çeşitli orta hat anomalleri ve Aicardi Sendromu gibi çeşitli serebral anomaller birlikte bulunur.

Tüm intrakraniyal lipomlarının %30'u kallozal bölgede yer alırlar. Bunların yansında değişen derecelerde kallozal disgenezi vardır (2). Korpus kal



**Resim 3. Lizensefali**

T1 ağırlıklı transvers kesitte beyin düzeyi düzleşmiş olup, girus gelişimi izlenmemektedir; beyin fetal hayattaki görünümünde "8" şeklinde görülmektedir.

lozum lipomu direk radyogramda kurvilinear kalsifikasyonla çevrili düşük dansiteli orta hat kitlesi olarak görülürken BT' de yağ dansitesindeki kitle ve kalsifikasyon daha kesin olarak gösterilir. MRG'de kitlenin yağa spesifik sinyal intensitesi ile tanı konulurken komşuluğundaki damarlarla ilişkisi de gösterilebilir.

#### Divertikülasyon ve klivaj bozuklukları

##### Holoprozensefali

Prozensefalonun iki serebral hemisfere lateral klivajının ve diensefalon ile telensefalon şeklinde transvers ayrılanmasının olmaması durumudur (6) (Resim 2). Ayrılanmanın derecesine göre en ağır şekilden en hafif şekline doğru alobar, semilobar ve lobar tipleri vardır. Ağır şekillerinde siklops, hipotelorizm, yank dudak gibi kraniofasial anomaliler eşlik eder. Kromozom anomalileri içinde en sık trizomi 13'te görülür.

Alobar holoprozensefalide lateral ventriküller tek bir boşluk şeklindedir (monoventrikül). Ventri-



**Resim 4. Supepandimal heterotopi**

Proton ağırlıklı transvers kesitte lateral ventriküllerin duvarında korteks ile eş intensitede ventrikül duvarında indentasyona neden olan ovoid şekilli, heterotopik gri cevher ile uyumlu nodüler lezyonlar mevcuttur.

kül ve hemisferlerde ikiye bölünme hemen hiç olmamıştır. Beyin ayrılanma göstermemiş tek bir hemisfer ile santral monoventrikül yapısında olup talamuslar birbirine yapışıktır. Interhemisferik fissür, falks serebri ve korpus kallozum yoktur. Sıklıkla posterior da büyük bir orta hat kisti bulunur. Dorsal 3. ventriküler interhemisferik kistin bulunduğu kallozal ageneziden ayrıncı tanısının yapılması gerekir. Diğerinde interhemisferik fissür tamdır, falks mevcuttur; lateral ventriküllerin frontal hornları bikornuat görünümündedir. Semilobar holoprozensefalide ise beyin divertikülasyonu tamamlanmamakla birlikte kısmen olmuştur. Monoventrikül "H" şeklinde olup oksipital ve temporal hornlar kısmen gelişmiştir. Falks serebri ve interhemisferik fissür mevcuttur ancak inkomplettir. Bazal ganglionlar kısmi veya tam füzyon gösterir (Resim 2). Lobar tipinde ise beyin klivajı tam olmasa da gerçekleşmiştir. Ancak septum pellucidumun olmaması nedeniyle frontal hornlar kare şeklinde görülür. Interhemisferik fissür ve falks serebri tamam yakın gelişmiştir ancak anteroinferior kısımları





**Resim 5. Diffüz heterotopi "Çift Korteks"**

T1 ağırlıklı transvers kesitte yüzeyel korteks altında ince bir beyaz cevher tabakası ile korteksten ayrılan gri cevher dokusu izlenmektedir.

mevcut olmayabilir. Frontal loblar inferiora birleşiktir. Anterior serebral arter azigos tipinde yani her iki hemisferi besleyen tek bir damar şeklinde olabilir (2, 6, 7).

#### Septooptik displazi (de Morsier Sendromu)

Lobar holoprozensefalinin hafif bir tipi olarak da kabul edilir. Optik sinir hipoplazisi ile birlikte septum pellucidumun yokluğu veya disgenezisidir. MRG'de frontal hornlar kare görünümünde olup lateral ventrikülleri birbirinden ayıran septum pellucidum izlenmez. Septooptik displazinin iki anatomik alt grubu mevcuttur: İlkinde şizensefali eşlik eder; ventriküller normaldir; optik radyasyonlarda beyaz cevher normal görünümündedir; klinikte epilepsi ve görme bulguları ile kendini gösterir. Diğerinde ise şizensefali yoktur; diffüz beyaz cevher hipoplazisi ve ventrikülomegali mevcut olup septumun komplet yokluğu ile gider. Başlıca klinik bulgular ise hipotalamo-hipofizer disfonksiyon ile ilgilidir (8).

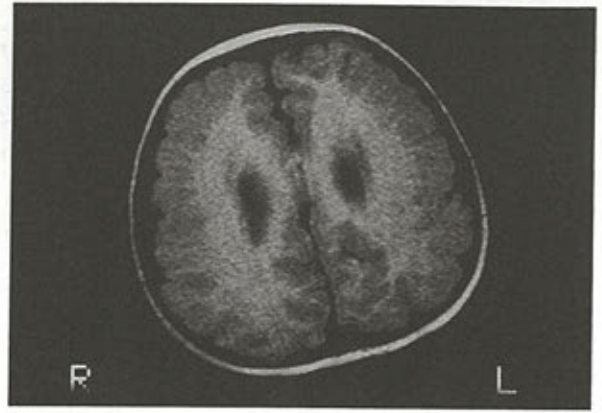
#### Arinensefali

Olfaktor bulbus ve traktusların olmamasıdır. Koronal MRG kesitleri ile tanı konur. İzole veya kompleks somatik veya serebral malformasyonların bir parçası olabilir. Kallmann Sendromunda (anosmi, hipogonadizm, mental retardasyon) olfaktor aplazi olur (2).

#### Sulkasyon ve nöronal migrasyon anomalileri

##### Lizensefali

Lizensefali 'düz' beyin anlamında olup girus ve sulkus gelişiminin duraklaması sonucudur. Ağiri beyin yüzeyinde girusların hiç olmaması halidir ve komplet lizensefali ile eş anlamda kullanılır (Resim



**Resim 6. Polimikrogiri**

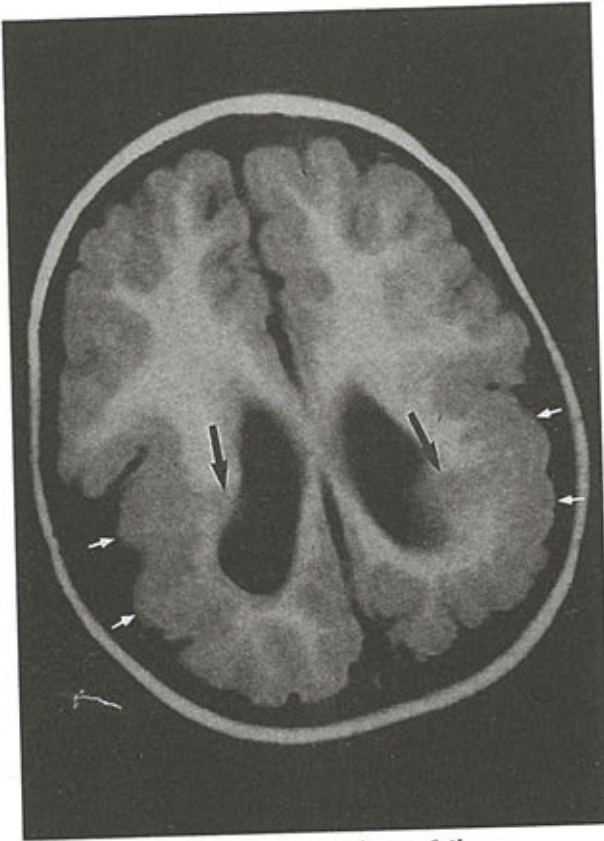
T1 ağırlıklı transvers kesitte her iki hemisferde girusların küçük ve çok sayıda, sulkusların ise sık olduğu görülmektedir. Bu durum beyin yüzeyine tırtıklı bir görünüm vermiştir.

3). İnkomplet lizensefali ise az sayıda ve yassılaştırmış, geniş girusların olmasıdır. Bu durum pakigiri terimi ile de tanımlanmaktadır (6). Lizensefali düzleşmiş beynin morfolojik yapısı ve eşlik eden beyin anomalileri göz önüne alınarak alt gruplara ayrılabilir.

Tip I lizensefali (Ağiri-pakigiri kompleksi) grubundaki hastaların çoğunda ağır ve pakigiri alanları birlikte görülür. Ağiri alanları en sık pariyeto-okspitalde iken, pakigiri alanları frontotemporalde daha sıktır (6, 9). Mikroskobik olarak serebral korteks normal altı tabakalı korteks yapısı yerine dışta ince bir nöron tabakası, arada hücreden fakir bir kısım bunun altında kalın bir iç nöron tabakasından oluşur. Bu yapı MRG'de hücreden fakir alana tekabül eden normal myelinizasyon gösteren bir beyaz cevher tabakası ile birbirinden ayrılan dışta ince içte ise kalın kortikal doku tabakası şeklinde görülür. Beyin yüzeyi düzleşmiş olup fetal beyinde olduğu gibi '8' görünümünü almıştır. Beyaz cevher miktar azalmıştır. Silvian fissür sık olup vertikal uzanım gösterir. Ağır ağiri durumunda kallozal hipogenezisi eşlik edebilir. Beyin sapı hipoplastik olabilir (6). Pakigiri alanları geniş girus ve sık sulkuslardan oluşur ve korteks kalınlaşmıştır. Fokal olduğunda herhangi bir yerde olabilir. Diffüz olduğunda ise sıklıkla ağır alanları ile birlikte ve pariyeto-okspital bölgede daha ağır olur.

Tip II lizensefali Walker-Warburg Sendromuna, Fukuyama'nın konjenital musküler distrofisine eşlik eder; korteks kalın, sulkuslar sıktır (6). Gri-beyaz cevher birleşimi irregülerdir. Vermian hipogenezis, serebellar polimikrogiri ve bazen de oksipital ensefalosel eşlik edebilir.





**Resim 7. Bilateral kapalı tip şizensefali**

TI ağırlıklı transvers kesitte bilateral pariyetal lokalizasyonda pial yüzden ventriküler epanadime kadar tüm hemisfer boyunca uzanan lineer gri cevher bantları mevcut olup ventrikül duvarına birleştiği yerde indentasyon yapılmaktadır (siyah oklar). Şizensefali yanklarının olduğu lokalizasyonda korteks yapısı da normal değildir; korteksin normalden kalın olması displazik olduğuna işaret etmektedir (beyaz oklar).

Tip III lizensefalide (mikrosefalia vera) ise korteksin ince olduğu küçük ve lizensefalik beyin görünümü olur (10).

Tip IV lizensefali (radial mikrobeyin) zamanında doğan bebeklerde gliosis ya da destrüksiyon bulgusu olmadan girus yapısı, korteks kalınlığı ve tabaka yapısı normalden nöron sayısının az olması durumunu tanımlar. MRG'de sadece belirgin mikrosefali, myelinizasyonda gecikme ve giruslarda hafif immatür görünüm dışında bulgu yoktur (10).

Tip V lizensefali diffüz polimikrogiri olarak da isimlendirilir. Beyin yüzeyi düzleşmiştir ve diffüz kortikal displazi mevcuttur. İntrauterin sitomegalovirus enfeksiyonu etyolojide araştırılmalıdır.

### Heterotopi

Nöronların lateral ventrikül duvarındaki germi-

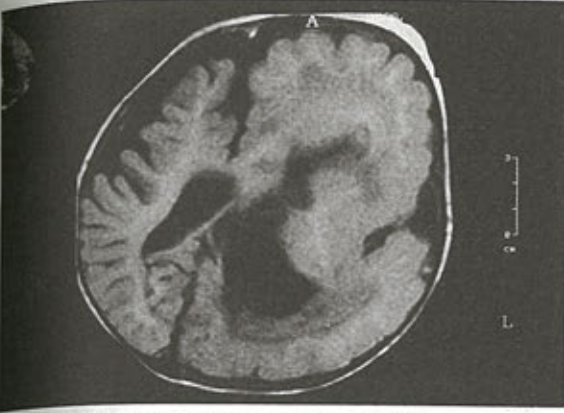
nal matriksten korteksi oluşturmak üzere yaptıkları radyal migrasyonları sırasındaki herhangi bir duraklama sonucu anormal lokalizasyonda bulunurlardır. Heterotopik gri cevher tüm MRG görüntülerinde gri cevher ile eş intensitede olup normalde bulunmaması gereken yerleşimde izlenir; ödeme neden olmaz; kontrast madde tutulumu göstermez. Klinik korelasyon ve prognoz açısından değerlendirilmede yardımcı olmak üzere 3 grupta incelenebilir (11): a-subepandimal, b-fokal subkortikal, c-diffüz. Subepandimal heterotopik doku lateral ventrikül duvarında düzgün konturlu ovoid kitle(ler) şeklinde görülür ve ventriküle indentasyonu mevcuttur (Resim 4). Tüberosklerozun hamartomları ile karışabilir; hamartomlar beyaz cevher ile eş intensitede veya hipointens olup tübersklerozun kortikal tüber, kalsifikasyon, beyaz cevher lezyonları gibi diğer bulgular ile birlikte olabilir. Fokal subkortikal heterotopi ise anormal damarsal yapılar içerebilir ve bu durumda tümör ile karışabilir. Ancak MRG ile kitlenin ödeminin olmaması, tüm sekanslarda gri cevher ile eş intensitede olması ve kontrast tutmaması ile heterotopi tanısı kolaylıkla konulur. Diffüz heterotopide ise serebral korteksin altında korteksten beyaz cevher bandı ile ayrılmış ikinci bir gri cevher doku tabakası mevcuttur (13, 14) (Resim 5). Heterotopik doku bandı ne kadar kalın ise üzerindeki korteks o kadar displastiktir; normal görünümde veya pakığırlık olabilir ya da normal kortikal kalınlıkta ancak sulkus yapısı gösterebilir. Hastanın klinik bulgularını ise korteksin displazi derecesi belirler. Heterotopik gri cevher tabakası hemisferleri tümüyle çevreleyebileceği gibi ('çift korteks'), hemisferin beyaz cevherin içinde ada şeklinde ('bant heterotopi') de görülebilir.

### Polimikrogiri (Kortikal displazi)

Nöronlar kortekse ulaşır ancak dağılımları anormal olup çok sayıda küçük giruslar oluştururlar (Resim 6). Hemisferin küçük veya geniş bir alanını ilgilendirebilir. En sık lokalizasyon Sylvian fissürü olup özellikle fissürün posterior kısmı etkilenir (15). Bilateral tutulum veya bir hemisferin yarısından fazlasının etkilenmiş olması prognoz yönünden olumsuz işaretlerdir. Kortikal displazi sitomegalovirus enfeksiyonlarının sık görülen bir manifestasyonudur.

Polimikrogiride beyin yüzeyi irregüler, bombolabileceği gibi paradoksik olarak düzleşmiş görünümde de olabilir ve pakığırlık gibi görünebilir (Resim 6). Displastik korteks yassı, düz olabileceği gibi korteks içeri kıvrılmış gibi santrale doğru uzanabilir. Displastik korteks tüm MRG sekans-





**Resim 8. Unilateral hemimegalensefali**

T1 ağırlıklı transvers kesitte sol lateral ventrikül normalden büyük olup, hamartomatöz olan bu hemisferde beyin yüzeyi nispeten düzleşmiş, normal girus yapısı kaybolmuştur.

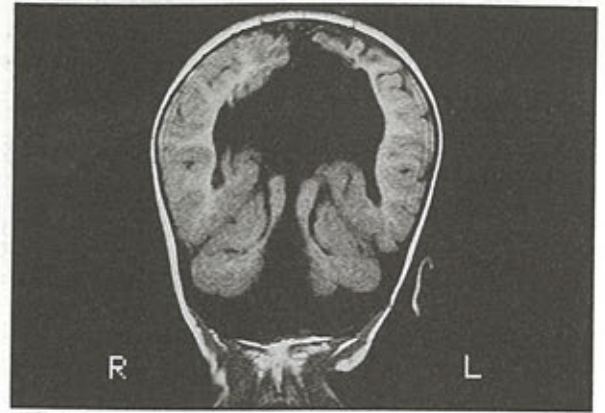
ında gri cevher ile eş intensite gösterir. Olguların %50'sinde komşuluğundaki beyaz cevherde T2 ağırlıklı kesitlerde intensite artışı olur ki muhtemelen kortekste organizasyon bozukluğuna neden olan etkinin sonucu olduğu düşünülebilir. Kalifikasyon %5'inden azında görülür (6). Displastik korteksin olduğu bölgede anormal venöz drenaj görülebilir (12) ancak kesinlikle anjiyografi endikasyonu yoktur.

#### Şizensefali (Agenetik porencefali)

Lateral ventrikülün epandiminden korteksin pial örtüsüne kadar tüm hemisfer boyunca uzanan gri cevher ile çevrili yarıklardır (Resim 7). Yanğı çevreleyen gri cevher displastiktir ve normal kortikal laminasyonunu göstermez. Yarıklar unilateral veya bilateral olabilir. En sık pre-ve postsantral girus lokalizasyonunda olurlar (16). Şizensefali kortikal katlantının lateral ventrikül duvarına kadar uzandığı kortikal displazinin ileri bir tipi olarak da kabul edilebilir. Şizensefalide yanık dudakları birbirinden beyin omurilik sıvısı (BOS) ile ayrılmış olabilir (açık tip) veya yanık dudakları birbirine bılışmıştır (kapalı tip) (Resim 7).

Hastaların 1/3'ünde optik sinir hipoplazisi bulunur. Beraberinde septum pellucidum yokluğu da varsa septo-optik displazi grubunda incelenir. Septum pellucidum yokluğu şizensefaliye %80-90 oranında eşlik edebilir.

Yanğı komşu korteks çoğunlukla anormaldir ve displazik yapı gösterir. Yanğın lateral ventriküle birleştiği düzeyde bir çıkıntı ("dimple") izlenir.



**Resim 9. Dandy-Walker malformasyonu, korpus kallozum agenezisi ve dorsal interhemisferik fissür kisti**

T1 ağırlıklı koronal kesitte vermisin olmadığı, 4. ventrikül ile ilişkili posterior fossa kisti izlenmektedir. Korpus kallozumun olmamasına bağlı lateral ventriküller birbirine paralel konumda olup, interhemisferik fissür içinde 3. ventrikül ile devamlılık gösteren kistik yapı mevcuttur.

Özellikle kapalı tip şizensefali olduğunda ventrikül duvarında bu çıkıntının görülmesi lateral ventrikül ile yanğı ilişkili olduğunu göstermesi açısından tanıda son derece yararlı bir bulgudur (Resim 7).

#### Unilateral Hemimegalensefali

Serebral hemisferin tamamının veya bir kısmının hamartomatöz aşın gelişimi olup etkilenen hemisferde migrasyon anomalileri görülür (17,18) (Resim 8). İzole olabileceği gibi vücudun aynı taraf yansındaki hipertrofik değişiklikler ile birlikte görülebilir. Etkilenen hemisferde pakigiri, polimikrogiri, heterotopi, beyaz cevherde gliozis olur.

BT ve MRG'de etkilenen hemisfer normalden büyüktür. Korteks displastik olup giruslar geniş, sulkuslar sıgıdır (resim 8). Korteks ile subkortikal beyaz cevher arasındaki keskin sınır kaybolmuştur. Beyaz cevherde heterotopi ve gliozise ait olabilecek sinyal değişiklikleri izlenir. Aynı taraf lateral ventrikül de asimetric olarak geniştir (17, 18) (Resim 8).

#### Posterior fossa malformasyonları

##### Dandy-Walker Kompleksi

Klasik olarak posterior fossanın kistik malformasyonları Dandy-Walker malformasyonu, Dandy-Walker varyantı ve mega sisterna magna olarak gruplandırılmıştır. Ancak aslında bunlar tek bir gelişimsel anomalinin spektrumunu içinde değerlendirilebilir (19). Dandy-Walker malformasyonunda posterior fossa geniş olup tentoryum yüksek pozisyonda, serebellar vermis hipoplazik veya age-



**Resim 10. Joubert Sendromu**

T1 ağırlıklı transvers kesitte vermiş ileri derecede hipoplazik olup 4. ventrikül genişlemiş, "yarasa kanadı" görünümünü almıştır. Horizontal pozisyondaki superior serebellar pedinküller ince olarak 4. ventrikülün iki yanında izlenmektedir.

netiktir; kistik dilatasyon gösteren 4. ventrikül posterior fossanın tamamına yakını doldurur (Resim 9). Transvers sinüsler ve torkula yükselmiştir. Dandy-Walker varyantında ise serebellar vermiş hipogenetik ve 4. ventrikülde kistik dilatasyon olmakla birlikte posterior fossa geniş değildir; vermisteki hipoplazi daha azdır. Mega sisterna magnada ise posterior fossa sisterna magnanın geniş olmasına bağlı olarak genişlemiştir ancak serebellar vermiş ve 4. ventrikül normaldir. Hidrosefali çoğunlukla doğumda yoktur ancak hastaların %75'inde 3. ayda, %90'ında ise tanı konduğu anda hidrosefali vardır (20). Prognozu belirleyen serebellar anomalinin derecesinden ziyade eşlik eden diğer anomaliler ve hidrosefali derecesi ile hidrosefalinin ne kadar kontrol edilebildiğidir.

En sık eşlik eden anomali ise kallozal hipogenezidir ki birlikte dorsal interhemisferik kist olabilir ya da olmayabilir (Resim 9). Polimikrogiri, gri çevre heterotopisi gibi migrasyon anomalileri ile ok-



**Resim 11. Rombensefalosinapsis**

T2 ağırlıklı transvers kesitte vermiş olmadığı ve her iki serebellar hemisferin füzyona uğradığı görülmektedir.

sipital ensefalosel de Dandy-Walker kompleksine eşlik edebilir.

Mega sisterna magnanın ayırıcı tanısında posterior fossanın araknoid kistleri düşünülür. Kütle etkisinin olması araknoid kist leyhinedir. Bazen mega sisterna magnada posterior fossa oldukça genişler ve oksipital skuamoz kemiklerde yeniden şekillenmeye neden olur ki bu durumda kesin ayırım yapılamayabilir; intratekal kontrast madde kullanılması veya MRG'de yapılan BOS akım çalışmaları ayırıcı tanı için gerekebilir.

#### Chiari IV malformasyonu

Ağır serebellar hipoplazi bazen Chiari IV malformasyonu olarak isimlendirilir. Serebellum yoktur veya ileri derecede hipoplaziktir; beyin sapı küçük, posterior fossada BOS mesafeleri genişlemiştir (2).

#### Joubert Sendromu

Vermisin tamamı veya tamamına yakını mevcut



değildir. Varsa vermiş dokusu disgenetik olup segmente veya ikiye ayrılmış şekildedir (21). Vermisin yokluğu 4. ventrikülün orta düzeyde 'üçgen', yukarı düzeyde ise 'yarasa kanadı' şeklinde görünmesine neden olur. Superior pedinküller horizontal pozisyonunda olup mezensefalona uzanırken BOS ile çevrili olarak görülürler (Resim 10). Bu sendromda hidrosefali mutad değildir. Beraberinde supratentorial anomalilerin görünmesi sık olmamakla birlikte kortikal displazi, gri cevher heterotopisi bulunabilir.

### Rombensefalosinapsis

Vermian agenezi / hipogenezi ve serebellar hemisferlerin füzyonu ile karakterizedir (22) (Resim 11). Beraberinde serebellar dentat çekirdeklere, superior serebellar pedinküllerde ve talamusalarda füzyon, septum pellucidum yokluğu, oliver hipoplazi, limbik sistem anomalileri ve hidrosefali olabilir. Serebellar foliaların orta hattan arada vermiş olmadan devamlılık gösterdiği izlenir (Resim 11).

### Tektoserebellar disrafi

Vermian hipoplazi veya aplazi, oksipital ensefalosel ve beyin sapının dorsal traksiyonudur. Hipoplastik serebellar hemisferler rotasyon göstermiş olup beyin sapının önünde yer alırlar (23).

### Lhermitte-Duclos Sendromu (Serebellar displastik gangliyositoma)

Hücre sel disorganizasyon, hipertrofiye nöronlar ve aksonal hipermyelinizasyonun oluşturduğu bir serebellar displazidir. Serebellar folyalarda kitle etkisi oluşturan veya oluşturmadan belirgin kalınlaşma olur. Serebellar hemisfer içinde kitle etkisi yapan normal parankime göre BT'de hipodens veya izodens, MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde düşük sinyal intensitesinde kitle görülür (24). Kittenin içinde T2 ağırlıklı kesitlerde folyalara ait laminar paternin görülmesi tanı konmasını sağlar.

### KAYNAKLAR

1. Poe LB, Coleman LL, Mahmud F. Congenital central nervous system anomalies. *Radiographics* 1989; 9: 801-26.
2. Osborn AG. Brain development and congenital malformations. In: *Diagnostic neuroradiology*. St. Louis, Missouri, Mosby 1994: 1-113.
3. Elster AD, Chen MYM. Chiari I malformation: clinical and radiologic reappraisal. *Radiology* 1992; 183:347-53.
4. Barkovich AJ, Norman D. Anomalies of the corpus callosum: correlation with further anomalies of the brain. *AJNR* 1988; 9:493-501.
5. Georgy BA, Hesselink JR, Jernigan TL. MR imaging of the corpus callosum. *AJR*; 1993;160:949-55.
6. Barkovich AJ. Congenital malformations of the brain and skull. In: *Pediatric neuroimaging* (2nd ed). New York, Raven Press. 1995; 177-275.
7. Byrd SE, Osborn RE, Radkowski MA et al. Disorders of midline structures: holoprosencephaly, absence of corpus callosum, and Chiari malformations. *Sem US, CT, MR* 1988; 9:201-15.
8. Barkovich AJ, Fram EK, Norman D. Septo-optic dysplasia: MR Imaging. *Radiology* 1989; 171:189-92.
9. Aicardi J. The agyria-pachygyria complex: a spectrum of cortical malformations. *Brain Dev* 1991;13:1-8.
10. Barkovich AJ, Gressens P, Evrard P. Formation, maturation, and disorders of brain neocortex. *AJNR* 1992; 13: 423-46.
11. Barkovich AJ. Abnormal vascular drainage in anomalies of neuronal migration. *Am J Neuroradiol* (AJNR) 1988; 9:939-42.
13. Barkovich AJ, Jackson DE Jr., Boyer RS. Band heterotopias: a newly recognized neuronal migration anomaly. *Radiology* 1989; 171: 455-58.
14. Palmieri A, Andermann F, Aicardi J et al. Diffuse cortical dysplasia, or the 'double cortex syndrome': the clinical and epileptic spectrum in 10 patients. *Neurology* 1991; 41:1656-62.
15. Barkovich AJ, Kjos BO. Non-lissencephalic cortical dysplasia: correlation of imaging findings with clinical deficits. *AJNR* 1992; 13: 95-103.
16. Barkovich AJ, Kjos BO. Schizencephaly: correlation of clinical findings with MR characteristics. *AJNR* 1992; 13:85-94.
17. Kalifa CL, Chiron C, Sellier N et al. Hemimegalencephaly: MR imaging in five children. *Radiology* 1987; 165:29-33.
18. Barkovich AJ, Kjos BO, Norman D, Edwards MS. Revised classification of posterior fossa cysts and cystlike malformations based on the results of multiplanar MR imaging. *AJNR* 1989; 10:977-88.
20. Osenbach RK, Menezes AH. Diagnosis and management of the Dandy-Walker malformation: 30 years of experience. *Pediatr Neurosurg* 1992; 18: 179-89.
21. Kendall B, Kingsley D, Lambert SR et al. Joubert Syndrome: a clinico-radiological study. *Neuroradiol* 1990; 31:502-6.
22. Truwitt CL, Barkovich AJ, Shanahan R, Maroldo TV. MR Imaging of rhombencephalosynapsis: report of three cases and review of the literature. *AJNR* 1991; 12:957-65.
23. Freide RL. Uncommon syndromes of cerebellar vermis aplasia, II: Tectocerebellar dysraphia with occipital encephalocele. *Dev Med Child Neurol* 1978; 20: 758-63.
24. Ashley DG, Zee C-S, Chandrasoma PT, Segall HD. Lhermitte-Duclos disease: CT and MR findings. *J Comput Asst Tomogr* 1990; 14: 984-87.

## Influenza (grip) aşısı: kime, ne zaman yapılmalı?

**Dr. Murat Akova**

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

Bu yazıda Influenza hastalığı ve aşısına ilişkin temel bilgilerin ana hatlarıyla açıklanması amaçlanmaktadır.

**Hastalık:** Influenza başağsı, myalji gibi konstitüsyonel semptomlarla karakterize, akut, ateşli ve çok bulaşıcı karakterde bir solunum yolu hastalığıdır. İnkübasyon dönemi 1-5 gün arasında, ortalama iki gündür. Bulaşma infekte kişilerin solunum yolu salgılarından ve çoğunlukla damlacık enfeksiyonu biçiminde, daha seyrek olarak direkt temas yoluyla olur. Influenza bulaşan kişilere semptomların ortaya çıkmasından 1-2 gün önce ve semptomları takiben 4-5 gün süresince bulaştıncı olarak kalırlar. Hastalıktan tam olarak iyileşme günleri ve bazen haftaları bulabilir. Epidemisi sırasında toplumda atak hızı %20-30 gibi çok yüksek değerlere ulaşır, ciddi toplumsal sağlık sorunları oluşturabilir. Hastalık her yaş gurubunu etkileyebilir. Yaşlılarda, özellikle altta yatan kardiyopulmoner hastalık gibi ciddi hastalığı olanlarda ağır influenza enfeksiyonu görülme riski sağlıklı kişilere kıyasla çok daha yüksektir. Bu kişilerde influenza komplikasyonu olarak sekonder bakteriyel pnömoni gelişme olasılığı da oldukça fazladır. Epidemisi sırasında toplumda saptanan ölümlerin %80-90'ı yaşlılarda görülür.

**Virüs:** Üç tipte influenza virüsü vardır. **Tip A**, tüm yaş gruplarında, insan ve hayvanlarda orta şiddette veya ağır influenza enfeksiyonuna neden olur. **Tip B**, esas olarak çocuklarda ve **Tip A**'ya kıyasla daha hafif enfeksiyona yol açar. **Tip C** nadiren hastalık etkeni olarak bildirilir ve epidemilere neden olmaz. Influenza virüsleri hemaglütininin (H) ve nöraminidaz (N) antijenlerine göre subtiplere ayrılır. Üç adet hemaglütininin (H1, H2, H3) ve iki

adet nöraminidaz (N1, N2) subtipi insanda yaygın olarak hastalık yapan Influenza A virüsünün antijenik varyantlarını oluşturur. Hemaglütininin veya nöraminidaz antijenlerine, özellikle hemaglütinine karşı gelişen immünite, enfeksiyon olasılığının veya kişi infekte olursa enfeksiyonun ciddiyetinin azalmasına neden olur. Bu antijenler zaman içinde subtiplerde değişiklik gösterirler (H veya N antijenlerinden sadece birinde değişiklik, "antijenik drift"). Sonuçta bir suşa karşı aşılama veya immünizasyon sonucu gelişen bağışıklık, antijenik yapısını değiştirmiş suşa karşı kişiyi korumaz. Daha az sıklıkta olmakla birlikte bu tür antijenik değişiklik Influenza B virüslerinde de görülebilir. Belli aralıklarla ortaya çıkan ve "antijenik shift" adı verilen virus subtipi çıkan değişiklikleri (hem H, hem de N antijenlerinin ikisinin birden değişmesi) major epidemilerin görülmesine neden olur.

**Aşı:** Influenza aşısı yumurta içinde hazırlanan yüksek oranda saflaştırılmış inaktive bir aşıdır. Aşı içinde iki tane A tipi suş (H1N1 ve H3N2) ve bir tane de B tipi suş bulunur. Bu suşlar bir önceki yıl içinde tüm dünyada enfeksiyona neden olan ve takibeden yıl içinde enfeksiyon etkeni olma olasılığı en yüksek suşları temsil ederler. Dolayısıyla influenza aşısı belirlenen suşlarla her yıl için yeniden hazırlanır. Aşının tüm virus ve split virus (subvirion, virüsün lipid içeren membranının tahribatı için özel bir işlemle hazırlanan) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Ancak bu tipler arasında antijenite ve yan etki sıklığı açısından bir farklılık söz konusu değildir. Halen ülkemizde, her ikisi de split tipte olmak üzere iki aşı mevcuttur (Vaxigrip® ve Fluarix®). Yaşlı hastalarda aşıyla immünizasyon gençlere kıyasla daha düşük olarak ortaya çıkar. Huzurevi sa-



# Güçlü Vitamin - Mineral kompleksi

## Unicap-T®

draje



### ÜRÜN BİLGİSİ

**BİLEŞİMİ:** Her drajede Vitamin A 5000 İ.Ü., Vitamin D<sub>3</sub> 500 İ.Ü., Vitamin C (Na askorbat olarak) 300 mg, Vitamin B<sub>1</sub> (tiamin mononitrat) 10 mg, Vitamin B<sub>2</sub> (riboflavin) 10 mg, Nikotinamid 100 mg, Vitamin B<sub>6</sub> (piridoksin hidroklorür) 2 mg, Kalsiyum pantotenat 20 mg, Vitamin B<sub>12</sub> (kobalamin) 4 mcg, Demir (sülfat olarak) 10 mg, İyot (potasyum iyodür olarak) 0.15 mg, Bakır (sülfat olarak) 1 mg, Manganez (sülfat olarak) 1 mg, Magnezyum (sülfat olarak) 6 mg, Potasyum (sülfat olarak) 5 mg, Kalsiyum (karbonat olarak) 50 mg. **ENDİKASYONLARI:** Aşağıdaki hallerde vitamin ve mineral alınmasını sağlamak amacıyla esas tedaviye ilave olarak kullanılır. Ameliyatlı hastalarda, Akut ve kronik enfeksiyonlarda, Gıda alınmasını sınırlandıran hallerde, Diüretik tedavide, Geriyatride, Perinatal devrede. **KULLANIŞ ŞEKLİ ve DOZU:** Günde ortalama bir draje alınır. **TİCARİ ŞEKLİ:** 30 drajelik ambalajlarda. Reçete ile satılır.

**Upjohn**

İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İİEczacıbaşı

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

Eczacıbaşı İlaç Pazarlama  
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent, İstanbul

kinlerinde aşının infeksiyondan koruyucu etkisi %30-40 arasında değişirken, pnömoni ve komplikasyon nedeniyle hastayı ölümden koruma olasılığı çok daha yüksektir.

**İndikasyonlar:** Aşının aşağıda sayılan kişi veya gruplara yapılması endikedir.

1. Influenzaya bağlı komplikasyon riski taşıyanlar

- 65 yaş ve üzerindeki sağlıklı kişiler
- Kronik kardiyopulmoner hastalığı olan (astma dahil) erişkin ve 6 aydan büyük çocuklar
- Kronik metabolik (diabetes mellitus gibi), renal hastalığı olan, hemoglobinopati (orak hücreli anemi gibi) veya immunosüpresyonu olan erişkin ve 6 aydan büyük çocuklar

d) 6 ay-18 yaş arasında, uzun süreli aspirin tedavisi alan ve influenza infeksiyonu sonrası Reye sendromu geliştirme riski taşıyan hastalar

e) Influenza salgın dönemi sırasında hamileliklerinin 2. veya 3. trimesterinde olacak kadınlar: Yapılan çalışmalarda hamileliklerinin 2. veya 3. trimesterinde olan kadınlarda influenzaya bağlı komplikasyon riskinin arttığı ve bu riskin hamile olmayan ancak influenza infeksiyonu açısından yüksek risk taşıyan kadınlara eşit olduğu saptanmıştır. Bu nedenle 1997 yılı önerileri içinde bu grup kadın da alınmıştır. İlk trimesterde herhangi bir nedenle düşük yapma riski yüksek olduğundan, bu riski gereksiz yere artırabileceği gerekçesi ile 1. trimesterdeki sağlıklı hamilelere influenza aşısı rutin olarak önerilmemektedir. Ancak influenza açısından yüksek risk taşıyan hamilelere, hamileliklerinin hangi döneminde olurlarsa olsunlar mutlaka influenza aşısı yapılmalıdır.

f) Alkolik ve karaciğer sirozu olan hastalar

g) HIV infeksiyonu olan kişiler (6 ay ve daha büyük yaşta semptomatik veya asemptomatik)

2. İnfeksiyonu yüksek riskli kişilere bulaştırabilecek olanlar

a) Poliklinik ve servis hizmetlerinde çalışan doktor ve hemşire dahil tüm sağlık personeli

b) Huzurevi çalışanları

c) Yüksek risk taşıyan kişilerle aynı evde yaşayanlar: Influenza virus komplikasyonları açısından risk taşıyan aile birey (ler)i her yıl aşılanmalı, ailedeki diğer sağlıklı kişilerin de aşılanması önerilmektedir (Hastalığı bulaştırma riskinin giderilmesi açısından). Eğer bir influenza A salgını sırasında ailede immünize olmayan kişilerden birisi hastalı-

ğa yakalanırsa bu kişiye amantadin tedavisi uygulanmalıdır (ilk gün 200 mg, takiben 100 mg/gün). Aile içinde yüksek risk grubundaki kişiler aşılanmalı ve ayrıca 14 gün süreyle amantadin kullanılmalıdır. 65 yaş üzerindeki kişilere günde 100 mg'dan fazla amantadin verilmemelidir. Amantadine sadece influenza A virus infeksiyonuna karşı koruyucudur. Halen ülkemizde olmayan ve amantadin'e kıyasla daha yan etkiye sahip, rimantadin de bu amaçla kullanılabilir.

3. Toplumda influenza infeksiyonu geçirme riskini azaltmak isteyen herkese aşı yapılabilir. **Ancak bu tür bir talepte bulunan kişilere hatırlatılması gereken en önemli nokta, üst solunum yolu etkenleri arasında influenza virusuna bağlı infeksiyon sıklığının sadece %10-15 kadar olduğudur. Bir başka deyişle influenza aşısı kişileri üst solunum yolu infeksiyonlarının ancak %15'inden koruyabilmektedir.** Ancak influenza virusuna bağlı infeksiyon tablosu diğer virusların neden oldukları hastalığa kıyasla daha ağır bir hastalık olduğundan, özellikle alta yatan hastalığı olan kişilerde influenzaya karşı korunma son derece önemlidir.

Aşının yapılması için en uygun zaman Ekim başı ile Kasım ortası arasındadır. Influenza salgını kuzey yarımkürede Aralık sonu Mart başı arasında görülmektedir.

**Uygulama şekli:** Aşı influenza sezonu öncesi her yıl tekrardan yapılmalıdır. Febril reaksiyonları azaltmak amacıyla 13 yaş altındaki grupta mutlaka split virus tipinde aşılar kullanılmalıdır. 9 yaş altındaki ve daha önceden hiç influenza aşısı olmamış çocuklarda aşı bir ay arayla iki doz şeklinde uygulanmalıdır. 6-35 ay arasında 0.25mL (ülkemizdeki her iki split aşı da 0.5mL olarak pazarlanmaktadır) femoral bölge ön yüzüne i.m. olarak yapılır. 3-8 yaş arasındaki çocuklarda doz 0.5mL'dir. 5 yaş altında aşı deltoid adale veya femoral bölge ön yüzüne i.m. olarak, 5 yaş üstündeki çocuklarda deltoid adale içine yapılır. Daha büyük yaşta çocuklara ve erişkinlere aşı grip sezonu öncesi 0.5 mL deltoid adale içine yapılır.

**Yan etkiler:** En sık bildirilen yan etki infeksiyon yerinde en fazla 2 gün süreyle ağrıdır. Ateş ve kızgınlık hissi, aşıdan sonra 6-12 saatte ortaya çıkabilir ve 1-2 gün sürebilir.

**Önlemler ve kontrendikasyonlar:** Daha önce influenza aşısı ile anafaktik reaksiyon geliştirenler ve yumurta ve yumurta proteinine karşı allerjisi olanlarda aşı kontrendikedir. Daha önceden de belirtildiği üzere gebelik influenza aşısı için bir



kontrendikasyon değildir. Özellikle influenza infeksiyonuna bağlı komplikasyonlar açısından yüksek risk taşıyan gebeler, gebeliklerinin hangi döneminde olurlarsa olsunlar influenza aşısı ile aşılanmalıdırlar.

#### KAYNAKLAR

1. Akova M. Erişkin immünizasyonu. Hacettepe Tıp Dergisi 1996;1:14-20.
2. American College of Physicians Task Force on Adult

Immunization, Infectious Diseases Society of America. Guide for Adult Immunization. 3rd ed. Philadelphia: American College of Physicians, 1994.

3. CDC. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1997; 46 (no. RR-9):1-25.
4. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. N Engl J Med 1993;328:1252-8.
5. Thompson RF. Travel and Routine Immunizations. A Practical Guide for the Medical Office. Milwaukee: Shoreland, Inc, 1997.

## TIP VE MİZAH

### Hacettepe'den anılar

- Kronik Bronşitli hasta nefes darlığı ile gelmişti. Keşin olarak sigara içmemesi gerektiği söylendi. Bir ay sonra tekrar geldi. Yakınmaları biraz azalmıştı. Sigarayı da bıraktığını söyledi. Tam kapıdan çıkarken, geri döndü :

- Hocam, rüyamda sigara içiyorum. Bunun zarar olurmu?

Hoca (hafif esprili):

- Olur, rüyada bile içmeyeceksin.

Hasta kapıdan çıktı, sıkıntılı bir şekilde geri döndü:

- Bunu nasıl önlerim. İlaç ver barı!

- !!??

★ ★ ★

Devamlı bakım ünitesinde hepatik komadan yeni çıkmış bir hasta izleniyor. Çeşitli sorularla zihinsel faaliyetleri ölçüyor, ensefalopati değerlendiriliyor. Hastaya vizitte soruluyor:

- Mehmet Bey, nasılsın?

- İyiyim hocaam. Sağol, varol.

- Yirmiden geriye üçer, üçer sayabiliyormisin?

- 19, 13, 14, 7.....! (Vazgeçerek başını sallıyor)  
Hocam benim Matematiğim oldu olası zayıftır, Coğrafyadan sorar mısın?

★ ★ ★

Hoca stajyer sınavında kolay bir soru sormak ister. Biraz düşündükten sonra; Astımı anlat bakalım der:

Stajyer o stresle cevap verir:

- Sıklıkla akciğerde olur efendim.

Hoca ekler.

- Evet, %15'de böbreklerde olur.

-!!??

★ ★ ★

Derse geç kalmış iki yeni stajyer heyecanla içeri girerler. Tam sandalyeye oturacaklarken hoca 'gidin geç kağıdı alın' der. Hoca esprili daha fazla uzatmaz, derse devam eder. Tam dersi bitirip çıktığında; arkasında 2 heyecanlı ve sıkıntılı ses:

- Hocam biz yeniyiz, bu geç kağıdı nereden almıyor?

!!??

★ ★ ★

Poliklinikte hastayı değerlendiren bir İntern doktor 24 saatlik idrarda Esbach ve kreatinin bakılması için hastaya bir gün boyunca idrar biriktirmesini tembih eder. Hastanın iyice anladığından emin olduktan sonra evine gönderir.

Hasta 24 saat sonra poliklinik yerine acile 'glob vesikale' tablosunda getirildiğinde etrafa bağırılmaktadır:

Doktoruma söz verdim. 24 saat idrar biriktireceğim, kimse bana idranımı yaptırılmaz!!??





HORMON YETERSİZLİKLERİ  
Hastanıza en uygun progesteron preparatı

**duphaston®**  
dihogesteron

**ÜRÜN BİLGİSİ:**

**BİLEŞİMİ:** Her tablet 10 mg dihogesteron içerir. Dihogesteron, östrojen etkisiyle sekresyon fazı için hazırlanmış uterusun, tam olarak sekresyon fazına girmesi sağlayan, oral yoldan etkili bir progestajendir. Endojen progesteronun yerini alır. Her tablet 10 mg dihogesteron içerir. Dihogesteron, östrojen etkisiyle sekresyon fazı için hazırlanmış uterusun, tam olarak sekresyon fazına girmesi sağlayan, oral yoldan etkili bir progestajendir. Endojen progesteronun yerini alır. **ENDİKASYONLARI:** Endojen progesteronun eksikliğine bağlı kısırlık; iliyadi düşük; dismenore; endometrioz; adet düzensizlikleri; düşük tehdidi; sekonder amenoreler; fonksiyonel kanama; endometrioz; Sıklusun 5-25'inci günleri arasında günde 10 mg kullanılır. Daha sonra belirtiler kaybolana kadar 8 saatte bir 5-10 mg ile devam edilir. Etkili doza tedaviye bir hafta daha devam edilerek doz yavaş yavaş azaltılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Bilinen bir kontrendikasyonu yoktur. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Tedavi sırasında görülebilen ara kanamalar, dozun yüksek tutulmasıyla önenebilir. **YAN ETKİLER:** Az sayıda hastada iliyadi düşükler görülebilir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Kısırlık: Sıklusun 14-25'inci günleri arasında günde 40 mg kullanılır. Daha sonra belirtiler kaybolana kadar 8 saatte bir 5-10 mg ile devam edilir. Etkili doza tedaviye bir hafta daha devam edilerek doz yavaş yavaş azaltılır. Tedavi sırasında düşük tehdidi belirtileri ortaya çıkmazsa tedaviye düşük tehdidinde belirtildiği şekilde devam edilmelidir. Dismenore: Sıklusun 5-25'inci günleri arasında günde 10-20 mg dozunda kullanılır. Endometrioz: Sıklusun 5-25'inci günleri arasında veya devamlı olarak günde 10-30 mg dozunda kullanılır. Düzensiz menstrüel sikluser: Sıklusun 11-25'inci günleri arasında günde 10 mg dozunda kullanılır. Amenore: Sıklusun 11-25'inci günleri arasında günde 10 mg (sıklusun 1-25'inci günleri arası günde tek dozda uygulanan bir östrojen preparatına ek olarak). Fonksiyonel kanamalar: Kanamayı durdurmak için 5-7 gün boyunca günde 10 mg dozunda kullanılır. Sıklusun 11-25'inci günleri arasında günde 10 mg (sıklusun 1-25'inci günleri arası günde tek dozda uygulanan bir östrojen ile birlikte). Daha sonra oluşabilecek kanamaları önlemek için sıklusun 11-19'uncu günleri arası günde 5 mg, 19-25'inci günler arası günde 10 mg dozunda kullanılır (sıklusun 11-25'inci günleri arası günde tek dozda uygulanan bir östrojen ile birlikte). **SAKLAMA KOŞULLARI:** Işıktan korunmuş kuru bir yerde ve oda sıcaklığında saklanmalıdır. **TİCARİ ŞEKLİ:** 20 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile.

Solvay Duphar B.V., Weesp Hollanda  
lisansı ile Ruhsat sahibi ve üretim yeri  
IIEczzacıbaşı

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



# Romatoid artrit ve Enflamatuvar barsak hastalığında



## Salazopyrin® EN-TAB

Barsakta çözünen tablet

**FORMÜLÜ:** Her tablete, Salisilazosülfapiridin ..... 0,5 g (sülfasalazin) **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Salazopyrin, sülfapiridin ve salisik asidin bir asit-azot bileşimidir. İltihaplı bağırsak hastalıkları ve akut romatoid artrit tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Sülfamid veya salisilatlara karşı aşırı duyarlı olan hastalarda intestinal ve üriner obstrüksiyonlarda, peritritial hastalarda, işi yapından küçük çocuklarda, şiddetli alerji ve bronşiyal astma şikayetlerinde kullanılmamalıdır. **UYARILAR / ÖNEMLER:** Karaciğer ve böbrek yetmezliği veya kan diskrazisi olan hastalarda, hastanın klinik durumuna göre Salazopyrin kullanımına karar verilmelidir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar hemolitik anemi yönünden kontrol edilmelidir. Hasta, idrarını ve cildinin azo boyası nedeniyle portakal sarısı renk alabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Salazopyrin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında haftada 1 defa tam kan sayımı ve idrar tahlili yapılması önerilir. Böbrek hasarı durumunda kristalleri ve taş oluşumunu önlemek amacıyla hasta uygun miktarda sıvı almalıdır. Ağır toksik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelirse ilaç derhal kesilmelidir. İlaç bırakıldıktan birkaç hafta sonra tedaviye düşük dozla tekrar başlanır ve doz yavaş yavaş artırılır. **Gebelik ve Emzirme:** Klinik araştırmalar ve bildirilen yan etkiler ilacın fetus üzerinde istenmeyen etkiler meydana getirdiğini göstermemiştir. Hayvan deneylerinde fetusa hiçbir zarar görmediği saptanmıştır. Bununla birlikte, ilaç hamilelik sırasında ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Sütte geçen salisilazosülfapiridin miktarı ihmal edilebilir. Annesinin sülfapiridin serum yoğunluğunun % 40'ı süte geçer. Ancak sülfapiridin bilincin yerine geçebilme kapasitesi düşük olduğu için tedavi edici dozlarda istenmeyen etkilerinin az olduğu bildirilmiştir. **Fertilite Bozuklukları:** Bazı durumlarda, Salazopyrin tedavisi sırasında oligospermi ve infertilite görüldüğü bildirilmiştir. İlacın bırakılmasıyla bu etkiler ortadan kalkar. **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** Salazopyrin ile birlikte kullanıldığında folik asit ve digoksin emiliminde azalma olduğu bildirilmiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Doz, hastanın tedaviye verdiği cevap ve ilaca karşı toleransına göre ayarlanmalıdır. Tabletler gün boyunca düzenli aralıklarla, yemeklerle birlikte ve kırılmadan alınmalıdır. Gece dozu arasındaki aralık 8 saat geçmemelidir. Daha önce Salazopyrin kullanmış hastalarda dozun birkaç hafta içinde kademeli olarak artırılması önerilir. **İLTİHAPLI BARSAK HASTALIKLARINDA (Ülseratif Kolit) DOZ:** AKUT DURUMLARDA YETİŞKİNLER, Ağır durumlarda: Günde 3-4 defa 2-4 tablet Orta dereceli ve hafif durumlarda: Günde 3-4 defa 2 tablet NÜKSERDEN KORUYUCU OLARAK YETİŞKİNLER, Ülseratif kolite nükserin önlenmesi amacıyla önerilen doz günde 2-3 defa 2 tablettir. Yan etkiler görülmediği sürece bu dozla idame tedavisine devam edilmelidir. Doz yeterli olmadığında günde 3-4 defa 2-4 tablete çıkarılmalıdır. Preparat dozları yemeklerden sonra alınmalıdır. **ROMATOID ARTRİTTE DOZ:** Günde 2(3) defa 2 adet Salazopyrin EN-TAB alınır. Yetişkinlerde dozun özgülüğü jemya uygun olarak artırılması önerilir. **TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 50 tabletlük ambalajlarda.

Ruhsat sahibi ve üretici: Pharmada İlaçları ile

**İlçeczacıbaşı**

Deha fazla bilgi için kulluğumuzza bayıruruz.

**Eczacıbaşı İlaç Pazarlama** Büyükdere Cad. 185 80710 Levent - İstanbul

## Tarama testleri

### Dr. Ayşegül Tokatlı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti

Tarama 'screening' tanımlanmış popülasyonda asemptomatik hastalıkların aranmasıdır. Genetik yatkınlıktan çevresel faktörlerin yarattığı olumsuzluklara kadar genetik olan olmayan pek çok hastalığın taraması yapılabilmektedir. Amaç hasta olanı olmayandan ayırmak olarak düşünülürse çok değişik hastalıklar taranabilir. Ancak tarama genellikle hastalığın erken tedavisi için ya da genetik danışma vermek için uygulanır. Bazende sadece araştırma amacı ile tarama yapılır.

Genellikle 'genetik tarama' terimi kullanılır. Bu terim çok geniş kapsamlıdır. Sadece Mendelian geçiş gösteren hastalıkların değil, kromozomal bozuklukların, genetik komponenti olan multifaktöryel hastalıkların hatta somatik mutasyonların yol açtığı kanserlerin taranması genetik tarama kapsamında değerlendirilir. Bir hastalığın taranması için hastalığın ve tarama testinin bazı kriterlere uygunluğu gereklidir. Taramanın kriterleri üç gruba ayrılabilir; 1) Taranacak hastalığın karakteristikleri, 2) Uygulanacak testin karakteristikleri, 3) Tarama sisteminin karakteristikleri (1,2).

**Taranacak hastalığın karakteristikleri:** Taranacak hastalığın popülasyonda yüksek sıklıkta izlenmesi gereklidir. Hastalığın yarattığı fonksiyonel bozukluğun şiddeti, taranacak hastalığın klinik belirti ve bulgu vermeden tanımlanmasının önemi diğer karakteristiklerdir. Hastalığın tanımlanmasını sağlayacak metabolitin kalitatif ya da kantitatif değişikliklerinin bilinmesi hastalığın taranabilmesini sağlar.

**Uygulanacak testin karakteristikleri:** Testin güvenilirliği yanısıra testin geçerliliği de önemli bir kriterdir. Hemen tüm tarama testleri hastalık ne-

deni ile oluşan metabolitlerin saptanması esasına dayanır. Yaş, beslenme, ilaç kullanımı gibi çeşitli değişkenler test sonucunu etkileyebilir. Bu nedenle taramada kullanılacak test bu değişkenler göz önüne alınarak uygulanmalıdır. Testin kitle taramasına uygunluğu da diğer önemli bir kriterdir. Bazı testlerin geniş kitlelere uygulanması testin geliştirilmesi aşamasında yaşanmayan bazı problemleri getirebilir. Örneğin alınması ile değerlendirilmesi arasında geçen sürenin uzunluğu testi olumsuz etkileyebileceği gibi özellikle enzim çalışması şeklindeki tarama testlerinde değişik nedenlerle enzimin denatüre olması gibi olumsuzluklar taramanın değerini etkileyebilir. Bazende testin maliyetinin yüksekliği kitle taramasında kullanılmasına uygun olmayabilir.

**Tarama sisteminin karakteristikleri :** Tarama testinin saha uygulamasında etkinliğinin gösterilmiş olması, örneklerin toplanması, analizi ve pozitif olduğu saptanan vakalara ulaşmadaki etkinlik ve çabukluk tarama sisteminin önemli karakteristikleridir. Uygulayıcıların ve taranacak kitlelerin konu ile ilgili bilgilendirilmesi, taramanın uygulanması ile sağlanacak net ekonomik yarar taramanın uygulanmasında dikkat edilecek diğer konulardır. Tarama testleri tanımlayıcı test değildir, belirlenen kişinin daha ileri yöntemlerle incelenmesi gerekliliği konusunda uyancı bilgi verir. Tarama testleri hayatın her döneminde uygulanabilir, fôtüsün, bebğin, çocuğun veya yetişkinin sağlık durumu hakkında bilgiler sağlanabilir.

### PRENATAL TARAMA TESTLERİ

Prenatal dönemde anneye uygulanacak tarama testleri ile fôtüsün sağlık durumu ile ilgili bilgileri



edinilebilir. Prenetal tarama testlerinin başlıcaları şunlardır;

**Maternal serum alfa-feto protein taraması:** Gebeliğin 16-18nci haftasında uygulanır ve nöral tüp defekti (spina bifida veya anensefali gibi) için bir tarama testidir.

**Üçlü test:** Alfa-feto proteine ek olarak bir veya iki diğer biyokimyasal belirleyicinin (ankonjuge estriol ve human korionik gonadotropin) anne kanında aranması Down sendromu için uyarıcı nitelikte bir tarama testidir.

**Fetal ultrasonografi:** Gebeliğin saptanması, gebelik yaşının belirlenmesi yanında fötüsün değişik gelişim basamaklarında değerlendirilmesi, plasenta ve diğer organların değerlendirilmesini sağladığı için tarama testi olarak değerlendirilebilir.

Amniosentez, korionik villus örneği alınması, perkütanöz kord kanı alınması, fetal biyopsi genetik tarama testleri değil genetik diagnostik testlerdir. Preimplantasyon genetik tanı ve fetal hücre 'sorting' bu grupta değerlendirilebilecek son geliştirilen tanımlayıcı testlerdir.

## YENİDOĞAN TARAMA TESTLERİ (4,5)

Tarama testlerinin uygulanma nedenlerinin başında hastalıkların belirti ve bulgu vermeden belirlenmesi olduğuna göre pekçok hastalığın taranması için en uygun yaş yenidoğan dönemidir. Yenidoğan döneminde tarama ile tanımlanabilen hastalıkların sayısı her geçen gün artmakta, pekçok ülke taranması zorunlu hastalıklar listesine bunları eklemektedir. Yenidoğan döneminde taranan hastalıklar bu dönemde tanımlanıp tedavi uygulanmadığı zaman mental retardasyon başta olmak üzere çeşitli özörlere ya da ölüme yol açabilen hastalıklardır. Yenidoğanda taranan hastalıkların çoğu kalıtsal metabolik hastalıklardır. Bunlara ek olarak doğumsal kan hastalıkları, konjenital hipotiroidi, konjenital adrenal hiperplazi gibi endokrin hastalıklar, Duchenne tipi musküler distrofi gibi nörolojik hastalıklar her geçen gün uzayan listede yer alan diğer hastalıklardır. Taranabilen hastalıkların çoğu nadirdir ve tüm doğan bebeklerin bu hastalıklar yönünden taranmaları büyük harcamaları gerektirir. Bu nedenle bu kadar çok hastalık içinden göreceli olarak sık görülenler için kitlesel

Tablo 1. Yenidoğanda taranması öncelikli hastalıklar

Hastalık	Taramada kullanılan belirleyici	Türkiye'de insidans	Semptomatik hastalık	Tedavi
Fenilketonüri	fenilalanin	1/4.500	mental retardasyon, konvülsiyon	fenilalaninden kısıtlı diyet
Biotinidaz eksikliği	enzim aktivitesi	1/15.655	mental retardasyon, konvülsiyon, cilt bulguları, alopesi	biotin
Galaktozemi	'total' galaktoz veya GALT aktivitesi	?	karaciğer, beyin, böbrek harabiyeti, katarakt, tedavi edilmezse ölüm	galaktozsuz diyet
Konjenital hipotiroidi	T4 ve/veya TSH	1/2.736	mental retardasyon, büyüme geriliği	L-tiroksin
Kistik fibrozis	tripsin	1/3.000	malabsorbsiyon, akciğer enfeksiyonu	antibiyotik, pankreas enzimleri, yağda eriyen vitaminler

tarama testleri uygulanmaktadır .

Yenidoğan döneminde uygulanan tarama testlerinin prototipi fenilketonüri taramasıdır.

### Fenilketonüri (5-7)

**Biyokimyasal bozukluk:** Fenilalaninin (FA) tirozine dönüşümünü sağlayan fenilalanin hidroksilaz (FAH) enzim sisteminin defektif olması ile karakterize bu hastalıkta enzimin kendisinin ya da kofaktörü olan tetrahidrobiopterinin (BH<sub>4</sub>) metabolizmasındaki bir defekt sonucu kan FA düzeyi yüksektir. Enzim aktivitesindeki düşüklüğün derecesine bağlı olarak FA düzeyinin çok yükseldiği klasik fenilketonüriden kan FA düzeyinin hafifçe arttığı "mild" hiperfenilalaninemiye kadar değişen siddette hiperfenilalaninemi gelişir.

**Genetik:** Otozomal resessif kalıttır. FAH geni 12nci kromozomun uzun kolunda (12q22-q24) lokalizedir.

**İnsidans:** Hastalığın genel olarak görülme insidansı 1/10.000 olarak bilinir, ancak ülkemizde görülme sıklığı çok yüksektir ve 1 / 4.500 olarak bildirilmiştir.

**Semptomatik hastalık:** Hastalık fatal seyirli değildir, ancak ağır mental motor retardasyon yaratır. Hastalığın doğal seyirinde yarattığı gelişme geriliği ilk aylarda farkedilemez. Konvülsiyon, hiperaktivite, otistik davranışlar gibi nöropsikiyatrik bulgular yanında açık saç, ten ve göz rengi ile karakterize fenotip vakaların yaklaşık %60'ında izlenir. Atılan metabolitlerin yarattığı değişik koku hastalık için tipiktir.

**Tarama testi:** Tarama testi kan FA düzeyinin özel filtre kağıdına alınmış kan örneğinde bakteriyel inhibisyon assay (BIA) ile belirlenmesi esasına dayanır. Kan FA düzeyinin 3-4 mg/dl'nin üzerinde olduğu saptanan yenidoğanların FA düzeylerinin kantitatif değerlendirilmesi gereklidir. Fenilketonüri tarama testi için kan örneklerinin bebeğin beslenmesini takiben alınması gerekir. İdeal zaman 48-72 saattir. Kan örneği ilk 24 saat içinde alınmışsa testin ilk 2 hafta içinde tekrarlanması önerilir. Bebeğin kan örneği alındığı dönemde antibiyotik kullanıyor olması BIA esasına dayanan bu testin sonucunu etkileyebilir. Bu nedenle antibiyotik kullanan bebeklerde de prematürelere olduğu gibi testin daha sonra tekrarlanması gereklidir. Testin yalancı negatif veya yalancı pozitif sonuç vermesi kullanılan "cut off" değerine bağlıdır

**Tarama sonrası izlem ve tedavi:** Kan FA düzeyinin 6 mg/dl'i aştığı saptanan hiperfenilalanini-

nemi vakalarına FA dolayısı ile proteinin kısıtlandığı diyet, BH<sub>4</sub> metabolizması bozukluğunun olduğu vakalara diyet yanında nörotransmittör tedavisi uygulanır. Diyete yetişkin yaşta da devam edilmektedir. Diyetin ileri yaşlarda uygulanmaması çeşitli nöropsikiyatrik bozukluklar, agorafobi ve bellek zayıflıklarına yol açar.

### Biotinidaz eksikliği (8-10)

**Biyokimyasal bozukluk:** Holokarboksilazların (asetil CoA karboksilaz, propionil CoA karboksilaz, pürivat karboksilaz ve  $\beta$ -metilkrotonil karboksilaz) proteolitik yıkımında oluşan biositin ve biotinil peptitlerden biotinün ayrılarak tekrar kullanılmasına olanak veren biotinidaz enziminin eksikliği multipl karboksilaz eksikliği yaratır.

**Genetik:** Otozomal resessif kalıttır.

**İnsidans:** Ağır enzim eksikliğinin 137.000, parsiyel eksikliğinin ise 110.000 canlı doğumda bir izlendiği bildirilmiştir. Hastalığın ülkemizde görülme sıklığı ise 1/ 15.655 olarak bildirilmiştir.

**Semptomatik hastalık:** Ağır enzim eksikliklerinde myoklonik konvülsiyon, hipotoni, seboreik veya atopik dermatit, parsiyel ya da total alopesi, konjonktivit gibi nörolojik ve kutanöz bulgular birlikte izlenir. Diğer sık izlenen bulgular ataksi, işitme kaybı, optik atrofi, gelişme geriliğidir. Akut metabolik kriz ağır enzim eksikliklerinde sıklıkla izlenir ve vakaların bir kısmı bu ketoasidotik kriz sırasında kaybedilir.

**Tarama testi:** Filtre kağıdına alınmış kan örneğinde enzim aktivitesinin kolorimetrik yöntemle ölçülmesi ile yapılan biotinidaz taramasında hastaların bireylerin enzim aktivitesi normalin %10'unda azdır. Enzim aktivitesinin normalin %10-30'u arasında bulunan vakalarda parsiyel enzim eksikliğinden söz edilir. Testin uygulanması için optimizasyon zaman bilinmemektedir. Enzim aktivitesi kord kanında bile gösterilmiştir. Testin yalancı negatif sonuç vermesi nadirdir, sülfonomid kullanılmadığı halde yalancı negatif sonuç alınabilir. Yenidoğanda sülfonomid kullanılması halinde test tekrarlanmalıdır.

**Tarama sonrası izlem ve tedavi:** Tarama enzim aktivitesinin düşük olduğu vakaların kolorimetrik ya da radioassay yöntemleri ile kesin olarak tanımlanması gerekir. Tarama ile saptanan vakalara 5-10 mg/gün dozunda oral biotin verilmesi yeterli ve bulguların gelişimini önler.

### Galaktozemi (11,12)

**Biyokimyasal bozukluk:** Klasik galaktozemi



galaktoz metabolizmasında galaktoz-1-fosfat uridil transferaz (GALT) enzimindeki bozukluk sonucu oluşur.

**Genetik:** GALT enziminin kromozomal lokalizasyonu 9 nolu kromozomun kısa koludur (9p13). Hastalık otozomal resesif kalıttır.

**Insidans:** Genel olarak görülme sıklığı 1/60.000-80.000 olarak bilinir. İlkemizdeki görülme sıklığı bilinmemektedir.

**Semptomatik hastalık:** Hastalığa ait belirti ve bulgular genellikle ilk haftanın ikinci yarısında belirir; sarılık, kusma, kilo alamama, hipoglisemi ve sepsis ilk belirti ve bulgulardır. Tedavi edilmeyen vakalar genellikle gram negatif, sıklıkla da E. Coli sepsisi ile kaybedilirler. Yaşamda kalan hastalarda katarakt, siroz ve renal Fanconi sendromu, mental retardasyon gelişir.

**Tarama testi:** Bakteriyel assay (Paigen) yöntemi ile yapılan taramada "total" galaktoz (galaktoz + galaktoz-1-fosfat) konsantrasyonuna bakılır. Kan örneğinde bulunan galaktoz ve galaktoz-1-fosfat besiyerinde bulunan mutant E.Coli'nin üremesini sağlar. Bu test ile klasik galaktozemi dışındaki galaktozemi tipleri de (galaktokinaz ve UDP galaktoz-4-epimeraz eksiklikleri) saptanır. Tarama testi olarak Beutler testi kullanılıyorsa GALT enzim aktivitesine bakıldığı için sadece klasik galaktozemi vakaları saptanabilir. Pekçok merkezde Beutler testi ve galaktozun fluorometrik yöntemle bakıldığı Hill testi birlikte kullanılır. Hill testi kan "total" galaktoz düzeyi 8-10 mg/dL'nin üzerinde ise pozitif sonuç vermektedir. Enzim ölçümü ile yapılacak tarama testi her zaman uygulanabilir, GALT enzim aktivitesi kord kanında bile gösterilmiştir. "Total" galaktoz düzeyine dayanılarak yapılan tarama testi için kan örneğinin süt ile beslenme sonrasında alınması gerektiği düşünülebilir. Ancak galaktoz-1-fosfatın süt almamış ya da laktozsuz diyet alan bebeklerde de yükseldiği gösterilmiştir. Hastalığın genetik varyantları örneğin Duarte varyantı tarama testi ile saptanamayabilir. Kan değişimi uygulanan bebeklerde de enzim düzeyi ile yapılacak tarama testi ilk 3 ay süresince negatif sonuç verecektir.

**Tarama sonrası izlem ve tedavi:** Tanımlanmamış ve tedavi uygulanmamış hastalar çoğu kez E. Coli sepsisi ile kaybedileceği için taramanın çok kısa sürede sonuçlandırılması gereklidir. Galaktozsuz, laktozsuz diyetle mümkün olduğunca en kısa sürede başlanmalı ve yaşam boyu devam edilmelidir. Erken tedavi başlanan ve kan galaktoz-1-fosfat düzeyleri ile diyetle uydukları gösterilen vakalarda bile öğrenme güçlüğü, verbal dispraksi ve

kızlarda over yetmezliğinin gelişebileceği bilinmektedir.

### Konjenital hipotiroidi (13,14)

Tiroid hormonunun yetersizliği sonucu gelişen konjenital hipotiroidide neden çok farklı olabilir; tiroid agenezisi, hipoplastik veya ektopik tiroid, tiroid hormon sentezindeki genetik bozukluklar, endemik kretenizm, annenin gebeliği süresince anti-tiroid ilaç veya aşırı iyot alımı, hipopituitarizm konjenital hipotiroidi nedenleridir.

**Genetik:** Konjenital hipotiroidinin pekçok nedeni genetik olmayan olaylardır. Tiroid hormon biosentezinin bozuklukları ise otozomal resesif ya da X'e bağlı kalıttır.

**Insidans:** Genel görülme sıklığı 1/2.500-7.000 olarak bilinir. İlkemizde görülme sıklığı 1/2736 olarak bildirilmiştir.

**Semptomatik hastalık:** Uzamış sarılık dışında diğer bulgular bebek birkaç aylık oluncaya kadar farkedilmeyebilir. Düşük metabolik hız, büyümede yavaşlama, letarji, konstipasyon, iştah azlığı, yetersiz periferik dolaşım, bradikardi, miksödem, sarıklık, mental retardasyon hastalığın karakteristikleridir.

**Tarama testi:** Filtre kağıdına alınmış kan örneğinde radioimmunoassay ile tiroksin ( $T_4$ ) bakılması,  $T_4$  düzeyi düşük bulunanlarda tiroid stimule edici hormon (TSH) bakılması önerilen tarama yöntemidir. Ancak bazı merkezler primer TSH tarama testini kullanmaktadır.  $T_4$  testi tek başına spesifitesi düşük bir testtir, TSH testi ile birlikte yapıldığında spesifitesi artar.  $T_4$  testi ilk 24 saatte alınan, TSH testi ise ilk 24-48 saatte alınan örneklerde yalancı pozitif sonuç verebilir. Tarama testinde yalancı negatiflik "cut off" değerine ve tarama yöntemi ile infantın yaşına göre değişir.

**Tarama sonrası izlem ve tedavi:** Oral L-tiroksin ile uygulanan tedavi yaşam boyu sürer.

### Kistik fibrozis (15,16)

**Biyokimyasal bozukluk:** Transmembran regülatör protein (TMRP) sentezindeki bozukluk hastalığıdaki esas patolojidir. Anormal TMRP nedeni ile vücutta egzokrin fonksiyonlar genel olarak etkilenmiştir.

**Genetik:** Hastalık otozomal resesif kalıttır. TMRP'in geni 7 nolu kromozomun uzun kolu üzerindedir (7q31).

**Insidans:** Beyaz ırkta 1/2000 sıklığında izlenir. İnsidans siyah ırkta 1/17.000 olarak hesaplanmıştır.



tır. Türkiye'de görülme sıklığı 1/ 3.000 olarak bildirilmiştir.

**Semptomatik hastalık:** Kistik fibrozisde TMRP'nin sentezindeki defekt mukus sekresyonların akıcılığının azalmasına, sık tekrarlayan akciğer enfeksiyonlarına, kronik obstrüktif akciğer hastalığına, kor pulmonale ve ölüme yol açar. Pankreatik egzokrin disfonksiyon intrauterin başlar ve doğumda mekonyum ileusu, daha sonraki dönemlerde steatoreye ve yetersiz kilo alınma neden olur. Hastalıkta izlenen diğer anormallikler terde klor ve sodyum konsantrasyonunun artması, karaciğerde siroz, anormal glukoz toleransı, erkeklerde vasa deferensin yokluğu ve infertilitedir. Gastrointestinal ve pulmoner hastalıkların yarattığı büyüme geriliği belirgindir.

**Tarama testi:** Filtre kağıdına alınmış kan örneğinde immunoreaktif tripsin (IRT) bakılarak hastalık yenidoğan döneminde tanımlanabilir. IRT daha sonraki aylarda giderek azalır, büyük infant ve çocuklarda değeri olmayan bir testtir. Taramada belirlenen vakaların tanıların ter testi ve/veya DNA analizi ile kesinleştirilmesi gereklidir. Toplumlarda sık olduğu bilinen mutasyonların aranması da tarama testi olarak kullanılabilir. IRT testi ile %3-5 oranında yalancı negatif sonuç alınabilir. Bu tarama testi ile pankreatik yetmezlik yaratmayan mutasyonların belirlenme şansı yoktur. Yenidoğanda pankreatit çok nadir olduğu için testin yalancı pozitifliği sık değildir. IRT testi ile toplumda sıklıkla izlenen mutasyonları aranması birlikte uygulandığında taramanın spesifitesi artar.

**Tarama sonrası tedavi ve izlem:** Oral ve parenteral beslenme, yağda eriyen vitaminler ile destek, özel formüller ve pankreatik enzimlerin verilmesi ile normal bir büyüme sağlanabilir. Bronkodilatatör tedavi, bronşiyal drenaj sağlayan fizik tedavi programları, antibiyotikler, aerosol şeklinde uygulanan DNAz, amilorid, adenozin trifosfat ve pseudomonas aşılı kistik fibrozisli hastaların hayat kalitesini yükseltmiştir.

### Konjenital adrenal hiperplazi (17)

**Biyokimyasal bozukluk:** Hastalığın nedeni adrenal kortekste kortikosteroidlerin biosentezindeki enzimatik bozukluktur. Bilinen vakaların %90'ında eksik olan enzim 21-hidroksilaz enzimidir. Aynı yolda yer alan diğer enzimlerin eksikliği de benzer tablolar yaratır.

**Genetik:** Hastalık otozomal resesif kalıttır. 21-hidroksilaz enziminin geni 6ncı kromozom üzerindedir (6p22).

**İnsidans:** Genel olarak görülme sıklığı 1/ 5.000-15.000 olarak bilinir.

**Semptomatik hastalık:** Kız fütüste artmış fetal adrenal androjenler dış genital organların erkek tipinde farklılaşmasına yol açar. Postnatal dönemde her iki cinste somatik büyüme hızlıdır, iskelet matürasyonu artmıştır, ancak epifizlerin erken kapanması erişilen boyun kısa kalmasına yol açar. Mineralokortikoid sentezinin de etkilendiği vakalarda tuz kaybı ile giden krizler şok gelişimine yol açar, vakaların bir kısmı yenidoğan döneminde bu adrenal krizler ile kaybedilebilir.

**Tarama testi:** Hastalık yenidoğanda filtre kağıdına alınmış kan örneğinde 21-hidroksilaz enziminin immunoassay yöntemi ile ya da 17-hidroksiprogesteronun (17-OHP) radioimmunoassay ile ölçümüyle saptanabilir. 17-OHP yüksekliği doğumdan itibaren saptanabilir, ancak ilk 24 saat içindeki yüksek değerler fizyolojik olabilir. Ağır vakalar tuz kaybettirici krize girmeden tanımlanmalıdır. Prematürelde yalancı pozitif sonuçlar alınabilir. Tarama testi 1-2nci haftada uygulanırsa basit virilizan tipte hastalık ve hastalığın klasik olmayan formları da tanımlanabilir. Testin yalancı negatiflik oranı çok düşüktür. Tarama testi ile belirlenen vakaların kantitatif 17-OHP tayini ile kesin tanımlanması gereklidir.

**Tarama sonrası tedavi ve izlem:** Hidrokortizon veya kortizon analogları ve eksik olan mineralokortikoidlerin verilmesi gereklidir. Kız hastalarda dış genital organlara yönelik cerrahi uygulama gerekebilir.

### Orak hücreli anemi (5,18)

**Biyokimyasal defekt:** Hemoglobin yapısında yer alan globin zincirinin yapısal defekti esas patolojidir. Bu anormal hemoglobin yani HbS kırmızı kürelerde oraklaşmaya neden olur.

**Genetik:** Otozomal resesif kalıttır, ( $\beta$ -globin gen grubu 11nci kromozomda yer alır.

**İnsidans:** Bazı hemoglobinopatilerin bazı etnik gruplarda çok yüksek sıklıkta izlendiği bilinir, HbS hastalığı ülkemizde de özellikle Güney bölgelerimizde sıktır.

**Semptomatik hastalık:** Hastalık infantlık ve erken çocukluk döneminde sepsis ve splenik sequestrasyon nedeni ile öldürücü olabilir. Diğer zincir mutasyonları veya talasemik mutasyonları olan birliktelik halinde çok daha şiddetlidir. Hemolitik anemi, şekil bozukluğu olan eritrositler yavaşlattığı kan akımı nedeni ile olan akut ve kronik



nik doku harabiyetleri yanı sıra hastalık için karakteristik olan episodik vazo-oklusif krizler, fonksiyonel aspleni, sepsis, enfeksiyonlar, splenik sekestrasyon ve kemik iliği aplazisi diğer belirti ve bulgulardır.

**Tarama testi:** Kord kanı veya filtre kağıdına alınmış kan örneği ile hemoglobinin izoelektrik 'focusing' elektroforezi tarama testi olarak kullanılır. Testin yalancı negatifliği bilinmemektedir, spesifitesinin yüksekliği nedeni ile yalancı pozitiflik çok düşüktür.

**Tarama sonrası tedavi ve izlem:** Profilaktik oral penisilin ve multivalan pnömokok aşısı uygulaması, ailelerin splenik sekestrasyon ve vazo-oklusif kriz yönünden uyarılması tarama ile belirlenen hastalara uygulanan tedavi şekilleridir.

**"Maple syrup urine" hastalığı, tirozinemi tip I ve homosistinüri** diğer pekçok metabolik hastalığa göre daha sık izlenen metabolik hastalıklardır. Filtre kağıdına alınmış kan örneğinde BIA ile artmış lösin miktarının belirlenmesi ile 'MSUD' hastalığı, artmış tirozin miktarının gösterilmesi ile tirozinemi, artmış methionin düzeyinin belirlenmesi ile homosistinüri yenidoğan bebekte belirlenebilir (5,19,20).

Yenidoğan döneminde tüm doğan bebekler de taraması gerekli bu hastalıkların yanı sıra bazı hastalıkların yüksek risk varlığında aranması önerilir. Ailenin kalıtsal hastalıklı bir çocuğu varsa ya da pozitif aile öyküsü bulunan ailelerde, ağırlıklı olarak kalıtsal hastalık düşünülen kardeş ölümlerinin varlığında veya o hastalık için yüksek risk olduğu bilinen etnik gruplarda yakın akraba evliliklerinde belirli hastalıkların taraması "seçici tarama" (selective screening) olarak adlandırılır.

Adenozin deaminaz (ADA) eksikliği, arjinaz eksikliği ve diğer üre siklusu enzim defektleri, Duchenne muskuler distrofisi, glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği, piroglutamik asidüri, orta zincirli yağ asidi oksidasyon defektleri ve diğer organik asidüriler filtre kağıdına alınmış kan veya idrar örnekleri kullanılarak tarama uygulanabilen hastalıklardır (21).

Taramanın uygulandığı hastalıklar sadece kalıtsal hastalıklar değildir. **Toksoplazmozis** gibi enfeksiyon hastalıkları da yenidoğan döneminde tarama olabilen hastalıklardır (5). Filtre kağıdına alınmış kan örneğinde spesifik Igm'in ELISA ile aranması konjenital enfeksiyonlu bebeklerin %75'inin tanımlanmasını sağlar. Anne ve bebekte yapılacak serolojik testlerle hastalığın kanıtlanması gerekli-

dir. Ancak testin sensitivitesi % 75, gerçek pozitiflik/yalancı pozitiflik oranı 1:2'dir.

Tarama programına alınacak hastalıkların saptanmasında hastalığın belirlenmiş popülasyonda sıklıkla görülmesi, hastalığın erken tanımlanmasının yararları yanı sıra hastalığı tanımlayacak bir metabolitin varlığı gereklidir. Bu karakteristiklere göre **nöroblastom** çocukluk yaş grubunda kitle taramasının uygulanabileceği hastalıklardan olarak değerlendirilebilir. Nöroblastom çocukluk çağıının en sık görülen ekstrakranial tümörüdür, hastalığın erken evrede yakalanması halinde tedavi şansı yüksektir. İdrarda atılan vanilmandelik asit (VMA) ve homovanilik asit (HVA) hastalığın belirlenmesini sağlayan biyokimyasal belirleyicilerdir. Tarama testi filtre kağıdına alınmış idrar örneğinde VMA veya HVA aranması esasına dayanır. Tarama testi- nin 3-6 ay yaş grubunda uygulanması önerilir(22).

Sadece kalıtsal ve konjenital hastalıklar değil çocuğun gelişimini olumsuz etkileyecek olayların da taraması düşünülebilir. Örneğin normal konuşma ve dil öğrenme için işitmenin tam olması gereklidir. Bu nedenle işitmenin test edilmesi, işitme güçlüğü olan çocukların tarama ile saptanması önerilir (23). İşitmenin kimlerde ve hangi yaş grubunda değerlendirilmesi konusunda farklı öneriler vardır. Doğumda ve altı aylık iken bebeğin görme alanı dışında yaratılan sesi işitip işitmediğinin test edilmesi ya da 4,5,12, ve 18 yaşta odyometrik inceleme yapılması, veya hayatın ilk üç ayında otoakustik emisyon teknikleri ile bebeğin işitmesinin değerlendirilmesi önerilen tarama şekilleridir. Sadece işitme yönünden riskli olduğu bilinen yenidoğanların ya da iki yaş altındaki çocukların işitme testleri ile taraması yani seçici tarama uygulaması da diğer bir öneridir.

#### ADÖLESAN VE YETİŞKİNLERDE TARAMA TESTLERİ:

Tarama programları bazı kalıtsal hastalıkların genel popülasyona göre daha yüksek sıklıkta izlendiği etnik gruplarda taşıyıcıların belirlenmesine yönelik olarak da uygulanabilir; Amerikan zencilerinde orak hücreli aneminin, Doğu Avrupa Musevileri ve Fransız kökenli Kanadalılarda Tay-Sachs hastalığının, Akdeniz yöresinde talasemi taşıyıcılarının aranması "**taşıyıcı tarama testleri**"ne örnek olarak verilebilir. X'e bağlı kalıtılan hastalıklarda taşıyıcı kadınların belirlenmesine yönelik uygulanan tarama testleri de bu grup içinde değerlendirilir. Ancak taşıyıcıların belirlenmesinin yararı, bu tarama testi uygulanacaksa hangi yaşta uygulanmasının uygun olacağı tartışmalıdır.



"Evlilik öncesi tarama testleri"nin uygulanması ise belirli hastalıkların sık izlendiği etnik gruplarda taşıyıcıların evlenmelerini önlemeye yönelik geliştirilmiştir.

"Preseptomatik tarama testleri" belirli bir hastalık için spesifik mutasyonun hastalık bulgularının gelişmesinden önce aranmasıdır. "Önleyici tarama testleri" ise daha sonraki yaşlarda gelişme olasılığı olan hastalığın aranmasıdır. Preseptomatik genetik testler Huntington hastalığı gibi tek gen mutasyonunun yol açtığı hastalıklar için, aile öyküsü nedeni ile riskli olduğu bilinen kişilere uygulanmaktadır. Önleyici tarama testlerine örnek olarak meme kanseri verilebilir. BRCA1 geninde değişikliklerin saptanmasının meme kanseri ve over kanserleri için yüksek risk oluşturduğu öğrenildikten sonra bu mutasyonların aranması önleyici genetik test olarak değerlendirilmiştir. Ancak kişinin gelecekte belirli bir hastalığa yakalanma riskini bilmek isteyip istemeyeceği, bu bilginin kişinin yaşantısını olumsuz etkileyip etkilemeyeceği tartışmaların günümüzde sürmektedir.

Yüksek kan kolesterol düzeyinin koroner kalp hastalıkları için risk faktörü olduğunun belirlenmesinden sonra kolesterol taraması fikri ortaya atılmıştır. Total kolesterol ve yüksek dansiteli (HDL) kolesterol ölçülerek yapılacak taramanın tüm popülasyona uygulanması pratik ve uygulanabilir bir yöntem olmadığı için bugün sadece kalp hastalığı yönünden aile öyküsü olan, kan basıncı yüksek olan kişilere kolesterol ölçümü yaptırması önerisi geçerlidir.

#### KAYNAKLAR

- Holtzman NA. Genetic screening: Criteria and evaluation- A Message for the future. In: Genetic Disease: Screening and Management. Carter TP, Willey AM, (eds). New York, Alan R. Liss, Inc. 1986:3-18.
- Abuelo D, Puschel S, Stern L. Screening the neonate for developmental and genetics disorders. Paediatrician 1982;11:45-71.
- Simpson JL. Noninvasive screening for prenatal genetic diagnosis. Bulletin of WHO 1995;73:799-804.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. Pediatrics 1992;89:345-9.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Newborn Screening Fact Sheets. Pediatrics 1996;98:473-501.
- Smith I, Brenton D.P. Hyperphenylalaninaemias. In: Inborn Metabolic Diseases. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G. (eds). Berlin, Springer, 1996:147-60.
- Özalp İ, Coşkun T, Tokatlı A, et al. Neonatal PKU screening in Turkey: 7 years experience in a developing country. Screening 1995;4:139-47.
- Baumgartner R, Suormala T. Biotin-responsive multiple carboxylase deficiency. In: Inborn Metabolic Diseases. Fernandes J, Saudubray J-M, van den Berghe G. (eds). Berlin, Springer, 1996:147-60.
- Wolf B. Worldwide survey of neonatal screening for biotinidase deficiency. J Inher Metab Dis 1991;14:923-7.
- Demirkol M, Baykal T, Hüner G, et al. Newborn screening for biotinidase deficiency in Istanbul. 2nd Asian-European Workshop on Inborn Errors of Metabolism, 29-31 August 1994, Istanbul.
- Waggoner DD, Buist NRM, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosemia: Result of a survey of 350 cases. J Inher Metab Dis 1990;13:802-18.
- Beutler E. Galactosemia: screening and diagnosis. Clin Biochem 1991;24:293-300.
- Yordam N, Çalıkoglu AS, Hatun Ş, et al. Screening for congenital hypothyroidism in Turkey. Eur J Pediatr 1995;154:614-6.
- American Academy of Pediatrics, Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. Pediatrics 1993;91:1203-9.
- Colin AA, Wohl MEB. Cystic fibrosis. Pediatrics in Review 1994;15:192-200.
- Gürson CT, Sertel H, Gürkan M, Pala S. Newborn screening for cystic fibrosis with the chloride electrode and neutron activation analysis. Helv Paediatr Acta 1973;28:165-74.
- Cacciari E, Balsamo A, Cassio A, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 1983;58:803-6.
- Altay Ç, Başak N. Molecular basis and prenatal diagnosis of hemoglobinopathies in Turkey. Int J Pediatr Hematol Oncol 1995;2:283-90.
- Snyderman SE, Sansaricq C. Newborn screening for maple syrup urine disease. J Pediatr 1985;107:259-61.
- Nyhan WL. Neonatal screening for inherited diseases. N Engl J Med 1985;313:43-4.
- Hoffmann GF. Selective screening for inborn errors of metabolism-past, present and future. Eur J Pediatr 1994;153 (Suppl):S2-S8.
- Tuchman M, Woods WG. Introduction: Neuroblastoma Screening. Laboratory, Clinical and Epidemiological Aspects. Am J Pediatr Hematol Oncol 1992;14:95-6.
- Watkin PM, Baldwin M, Laoide S. Parental suspicion and identification of hearing impairment. Arch Dis Child 1990;65:846-50.



# 3, da bir



|||Eczacıbaşı

O'NUN DOGRU TEDAVIYE İHTIYACI VAR,  
ÇÜNKÜ O ÇOK HASSAS...



**duspatalin**<sup>®</sup>  
*Solbit*  
mebeverin

- ÜÇ YAŞIN ÜSTÜNDEKİ ÇOCUKLARDA
- BARSAK MOTİLİTESİNİ DÜZENLEYER
- BARSAK SPAZMLARINI ÖNLEYER
- ANTİKOLİNERJİK YAN ETKİLERİ VE  
HERHANGİ BİR KONTRENDİKASYONU OLMAYAN

**GÜVENLİ ve ETKİN TEDAVİ**

**FORMÜLÜ:** Her mL'de 10 mg mebeverin HCl'e eşdeğer miktarda mebeverin pamoat **ENDİKASYONLARI:** Sindirim yollarının fonksiyonel bozukluğu (örneğin irritabl kalın sendromu) nedeniyle ortaya çıkan barsak ağrısı, spazmi ve şişkinlik gibi belirtilerin giderilmesinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Yoktur. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Gebelik sırasında kullanımı konusunda her ilaç için olduğu gibi dikkatli davranılmalıdır. **YAN ETKİLER:** Tedavi dozlarında kullanıldığında Duspatalin'e bağlı hiç bir yan etki bildirilmemiştir. **LANİM SEKİ VE DOZU:** 3 Yaş/günde 3 kez 2.5 mL, 4-8 yaş/ günde 3 kez 5 mL, 9-10 yaş/ günde 3 kez 10 mL, 10 yaş ve üzeri çocuklarda günde 3 kez 15 mL. **TİCARİ SEKİ:** 250 mL'lik şişelerde. Recete ile satılır. ®Tescilli edilmmiş marka.

Solvay Duphar B.V., Weesp-Hollanda  
lisansı ile Ruhsat sahibi ve üretim yeri  
Eczacıbaşı

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



# DEPO-PROVERA

ENJEKTABL KONTRASEPTİF

3 ay süreli güvenli korunma

Toplam 106 ülkede  
30 yılı aşan klinik deneyim



3 ayda bir uygulama ile  
%99'un üzerinde etkin,  
güvenilir kontrasepsiyon



Çok yüksek hasta uyumu



İyi tolerans

**Formülü:** 1 ml. aköz süspansiyonda 150 mg medroksiprogesteron asetat.  
**Endikasyonları:** Ovulasyonun baskılanmasında endikedir. **Kontraindikasyonları:** Medroksiprogesteron asetatı veya formülünde bulunan maddelerden birine aşırı duyarlılık durumunda, teşhis edilmemiş vaginal, idrar yolu kanamaları ile meme hastalığı olanlarda, gebelikte, tromboembolik ve serebrovasküler hastalıklarla tromboemboli ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda kontraindikedir. **Uyarılar/önlemler:** Tromboembolik bir hastalık belirtisinde hastanın durumu değerlendirilmeli, akut görme bozukluğu, proptopoz, diplopi, migren tipi baş ağrısı olanlarda, papil ödemi veya vasküler retina lezyonu olasılıkları bertaraf edilmelidir. 18 aya kadar uzayabilen anovulasyona, nadiren anafilaktoid reaksiyonlara yol açabilir. Tedavi öncesi memeler ve pelvik organlar tetkik edilmelidir. Aşırı kanamalarda uzun süreli östrojen kullanıma önerilmez. Epilepsi, migren, astım, kalp, böbrek işlev bozukluğu ile mental depresyonu olanlarda, diyabetlerde ve DepoProvera kullanan hastalardan alınan örnekler incelenirken dikkatli olunmalıdır. Klimakteriyum başlangıcı gizleyebilir. Bazı hormon ve karaciğer işlev testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Vücut ağırlığında artma olabilir. **Yan etkiler/Advers etkiler:** Aşırı duyarlılık reaksiyonları, tromboemboli veya akciğer embolisi, sinirlilik, uykusuzluk, uyuklama, çabuk yorulma, depresyon, baş ağrısı, ürtiker, kaşıntı, akne, hissetim, saç dökülmesi, serviks sekresyonunda değişiklikler, hiperpreksi, aydede yüz. Enjeksiyona bağlı ağrı, sertlik ve renk değişikliği. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. Kullanım Şekli ve Dozu:** Her üç ayda bir 150 mg DepoProvera, derin intramusküler enjeksiyon yoluyla kullanılır. Adet siklusu başlangıcındaki ilk 5 gün ya da doğumdan sonrası altıncı haftadan önce yapılmalıdır. DepoProvera laktasyonu engellemez. Flakonlar kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır. Saklama Koşulları: 15-30° arasında saklanmalıdır. **Ticari Takdim Şekli ve Ambalajı:** Her ml'de 150 mg medroksiprogesteron asetat içeren 1 ml'lik flakonlarda. Reçete ile satılır.

3'da bir

|||Eczacıbaşı

## Enjekte edilen kontraseptifler

Dr. Timur Gürkan<sup>1</sup>, Dr. Nesrin Büyükbayram<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Profesörü<sup>1</sup>, Araştırma görevlisi<sup>2</sup>

Günümüzde yaklaşık 12 milyon çift enjekte edilen kontraseptifleri kullanmaktadır. Önümüzdeki yıllarda ise bu kullanımda artış beklenmektedir. 3 aylık kullanılanların ABD'de onaylanması ve aylık kullanılanların yeni ürün olarak tanıtılması, araştırmalarda elde edilen sonuçlara uygun şekilde bunların kullanımının giderek yaygınlaşacağına işaret etmektedir.

Enjektabl kontraseptifler uzun süreli ve çok etkili yöntemlerdir. Geriye dönüşü kolaydır. Ayrıca emziren kadınlarda güvenle kullanılabilir. Bu nedenle pek çok kadının tercihidir. Ancak amenore ve adet düzeninde meydana getirdikleri değişiklikler şikayet sebebi olmaktadır. Bunun önüne geçmek için yeterli danışmanlık hizmeti verilmesi çok önemlidir.

Enjekte edilen kontraseptiflerin en sık kullanılanları progesteron içerenlerdir. Depo provera (DMPA) 3 aylık koruma sağlar. NET-EN (Noretindron anentat) 2 aylık koruma sağlar. Aylık enjekte edilenler estrogen+progesteron içerirler. Cyclofem ve mesigyna aylık koruma sağlar. Yeni çıkmış ilaçlardır. Aşağıda enjekte edilen kontraseptiflerin formülasyonu, uygulama aralıkları ve bulunabilirliği gösterilmiştir (Tablo I).

### Enjekte edilen kontraseptiflerin gelişimi

Enjektabl ilk progesterin 1963'de sentezlenmiştir. 1957'de 2 ayda bir enjekte edilen NET-EN sentezlenmiştir. 1950'de ABD'de Upjohn firması Depo provera'yı sentezlemiştir. 1963'de depo provera'nın ilk klinik deneyleri başlatılmıştır. 1960'larda ise ayda bir enjekte edilen kontraseptifler geliştirilmiş ve klinik deneyler yapılmıştır.

DMPA enjektabl kontraseptifler içinde en fazla kullanılanıdır. Ancak ABD'de onay alması gecikmiştir. Sadece progesterin içeren kontraseptiflerin etkili, geriye dönüşü kolay, emzirmeyi etkilemeyen, cinsel ilişkiyi kısıtlamayan, kırsal kesimde sağlık personeli tarafından kolayca dağıtılabilecek bir yöntem olması, ayrıca östrojenin kullanılmadığı durumlarda rahatlıkla kullanılması gibi avantajları olmasına karşın, özellikle meme ve serviks kanseri açısından güvenli olup olmadığını gösteren yeterli çalışma olmadığı için 1978 yılında USFDA örgütü DMPA'nın onayını reddetmiştir. 1970'li yıllarda hayvanlar üzerinde DMPA ile ilgili çalışmalar başlatılmıştır. Bu çalışmalarda DMPA'nın bazı av köpeklerinde meme, bazı maymunlarda ise endometrial tümörler oluşturduğu görülmüştür. DMPA'nın uzun süre kullanımının insanlar üzerindeki etkisi tam bilinmediği için bu çalışmalar oldukça etkili bulunmuştur.

Neoplazi ve steroid yapılı kontraseptiflerle ilgili WHO ortaklaşa çalışma yapmış ve DMPA ile kanser ilişkisi konusunda aşağıdaki sonuçlara ulaşmıştır:

**Meme kanseri:** Artan risk yoktur. Mevcut tümörlerde büyümeyi hızlandırdığı için birkaç yıl kullanım sonunda risk artmaktadır.

**Serviks kanseri:** İnvaziv kanser riskinde artış yoktur.

**Endometrium kanseri:** Koruyucu etkisi var.

**Over kanseri:** Artan risk yok.

**Karaciğer kanseri:** Artan risk yok.

Bu araştırma sonucunda hormonlara insanlardan farklı tepkinin, hayvanlardan farklı olduğu epide-



Tablo I. Enjekte edilen kontraseptiflerin formülasyonu, uygulama aralıkları ve bulunabilirliği

Formülasyon	Geliştiren	Ticari Adı/İretici	Uygulama aralıkları	Bulunabilirliği
Sadece Progesterin içeren: 150mg depot medroksiprogesteron asetat (DMPA)	Upjohn Company	Depo-Provera/Upjohn Megestron/Organon	3 ayda bir, 12 haftada bir, ya da 90 günde bir	100 den fazla ülkede tescilli; hem özel hem de kamu sektöründe bulunabilir.
Sadece Progesterin içeren 200mg noretindron (noretisteron) enantat (NET EN)	Schering AG	Noristerat Schering AG Doryxus/Richter Gedeon Ltd.	2 ayda bir	60 dan fazla ülkede tescilli; hem özel hem de kamu sektöründe bulunabilir.
Progesterin+östrojen: 25mg DMPA+ 5mg estradiol cypionat	Upjohn, WHO	Cyclofem/ Aplicaciones Farmaceuticas (Meksika), Upjohn (US) Cyclo Geston / PT Tungal, PT Triyasa Nagamas Farma (Endonezya)	Ayda bir	Guatemala, Endonezya, Meksika, Peru ve Tayland'da tescilli
Progesterin+östrojen: 50mg NET EN+ 5mg estradiol valerat	WHO	Mesigyna/Schering AG	Ayda bir	Arjantin, Brezilya ve Meksika'da tescilli
Progesterin+östrojen: 150mg dihidroksiprogesteron acetophenid+ 10mg estradiol enantat	Squibb Pharmaceutical Company	Perlutan, Topasel, Agurin, Horprotal, Uno-Ciclo/ LatinAmerikada muhtelif üreticiler	Ayda bir	Latin Amerika ülkelerinin çoğunda ve İspanya'da eczanelerde bulunabilir; halka yönelik aile planlama programlarında genellikle bulunmuyor.
Yanm doz: 75mg dihidroksi progesteron acetophenide+5mg estradiol enanthat		Anafertin,Yectames/ Latin Amerika da muhtelif üreticiler	Ayda bir	
Progesterin+östrojen: 250mg 17a - hidroksi-progesteron caproat+ 5mg. estrodiol valerat	Çin'li araştırmacılar; Squibb Pharmaceutical Company	Enjekte Edilen Çin kontraseptifi No: 1	Ayda bir; ilk ay iki enjeksiyon	Çin

miolojik olarak gösterilmiştir ve USFDA onay verdikten sonra pek çok ülkede kullanıma girmiştir. Ayda bir tekrarlanan kontraseptifler 1960'dan bu yana en fazla Latin Amerika ve Çin'de kullanılmıştır. 2 yeni çeşit olan cyclofem ve mesigyna ile ilgili çok uluslu çalışmalar yürütülmüş, onaylandıktan sonra ise pek çok ülkede kullanıma sunulmuştur.

#### KULLANIM

Diğer yöntemlerle kıyaslandığında bunların kullanımının birkaç ülke dışında az olduğu görü-

lür. Ancak istatistik sonuçları kullanımın giderek arttığını göstermektedir.

Doğurgan yaştaki evli kadınlarda % 1.5, evli ve halen kontraseptif kullananların % 3'ü bu yöntemi tercih etmektedir. Diğer yöntemlerle karşılaştırıldığı zaman, evli ve kontraseptif kullananların % 36'sı cerrahi sterilizasyon, % 25'i RİA, % 12'si oral kontraseptif % 9'u vazektomi, ve % 6'sı kondom kullanmaktadır. Kullanımın az olmasının en önemli nedenlerinden bir tanesi ABD'nin onay vermesinin gecikmesidir. Bu yüzden bu konuda bilgi azdır ve



bunların bulunabilirliği ,malzeme miktar,hizmet sunumu konusunda pek çok problemle karşılaşmaktadır.Ancak sevindirici olan ,bu kontraseptiflerin siparişlerinde artış olduğunu bildiren istatistik sonuçlarıdır.

### ETKİNLİK VE GERİYE DÖNÜLEBİLİRLİK

Hemen hemen tam etkili ve geriye dönüşü olan yöntemlerdir.Kullanımın ilk yılında gebelik oranı %1'dir.Yöntem bırakıldığında gebe kalmak için bekleme süresi O.C ve RiA'da olandan daha uzundur. Bu yüzden bunların kısırlık yaptığına dair yanlış bir kaniye varılabilir.2yıl sonunda gebelik hızı RiA ve O.C kullanımında olduğu gibidir.

Temel etki ovulasyonun önlenmesidir. Ayrıca servikal mukusu kalınlaştırarak sperm geçişine engel olur.

DMPA kullanımında ilk yıl için başarısızlık oranı % 0.3 olarak verilmiştir. Aylık enjekte edilenlerde bu oran: mesigyna için % 0.2, cyclofem kullanımında ise hiç gebelik bildirilmemiştir. Etkinlik ilk enjeksiyon zamanına, uygulama tekniğine, takvimine ve bu takvime uymaya bağlıdır.

**İlk enjeksiyon ne zaman yapılmalı?:** Kadının gebe olmadığından emin olunursa herhangi bir zaman yapılabilir. En iyisi adet ilk 7 gününde yapmaktır.

**Doğum sonrası ilk enjeksiyon ne zaman yapılmalı?:** Emziren kadınlarda doğumdan hemen sonra yapılabilir.Kadın laktasyonel amonoreye güveniyorsa,adet kanamaları başlayınca,yada yada tama yakın emzirmesi bitince ,veya doğumdan 6 ay geçtikten sonra DMPA veya NET-ENe başlayabilir. Emzirmeyen kadınlarda ise doğumdan hemen sonra veya gebe olmadığından eminsek herhangi bir zamanda yapılabilir.

**Düşük sonrası:** Hemen veya ilk 7 gün içinde yapılmalıdır.

**Enjeksiyon nereye yapılmalı:** Kola yada kalçaya kas içine yapılmalıdır.

### Enjeksiyon tarihinde zararsız kaydırmalar :

DMPA en fazla 2 haftaya kadar gecikme ,nüfusa göre en fazla 4 haftalık gecikme olabilir.ideal olmamakla birlikte en fazla 4 hafta önce yapılabilir.

NET-EN en fazla 1 hafta gecikme ve nüfusa göre en fazla 2 hafta gecikme ideal olmamakla birlikte en fazla 2 hafta önce

Aylık uygulananlarda 3 güne kadar gecikme ve en fazla 3 gün önce

Kümülatif etki yoktur ve uzayan amonore tıbbi bir problem değildir.

Kullanım bırakıldıktan sonra kadınlar 1 yıl içinde gebe kalmayı bekleyebilirler. Bu bekleme süresi oral kontraseptif bırakıldıktan sonra 3 ay ,RiA da 4.5 ay ,enjektale kontraseptifleri bırakanlarda ise 9 aydır.Enjektale kontraseptifler kesinlikle kısırlığa yol açmamaktadır.Kullanımı bıraktıktan sonra amenore birkaç ay daha devam edebilir.Uzun süreli ve kısa süreli kullanım arasında doğurganlığın yeniden kazanılması bakımından bir fark yoktur.

### YAN ETKİLER VE KOMPLİKASYONLAR

En sık görülen ve en fazla rahatsız edici yan etki amenore ve adet düzenindeki değişikliklerdir. Ayrıca kadınların çoğu kilo aldıklarını bildirmiştir. Az olarak baş ağrısı, baş dönmesi, karın bölgesinde rahatsızlık, akne ve huzursuzluk bildirilmiştir. Adet değişiklikleri ve kilo alma sık görüldüğünden danışmanlık sırasında bunlar anlatılmalıdır.

Enjektale kontraseptifler karbonhidrat metabolizmasını ve karaciğer fonksiyonlarını bozmaz.Emzirme sırasında rahatlıkla kullanılabilir. DMPA ve NET-EN kullanımını kısıtlayan durum bunların kolesterol metabolizmasına olan etkilerine dayanmaktadır.

DMPA kullananlarda kullanımın ilk yılında sadece %10'unda normal adet siklusları görülür.Kullanımın ilk 6 ayında düzensiz adet kanamaları,sonraki 6 ay adetlerde seyrekleşme ve amenore beklenebilir. NET-EN'in adet düzenine etkisi DMPA'dan daha azdır. Aylık enjekte edilenlerde kullanımın ilk yılında % 50 oranında düzenli adet kanamaları görülmüştür. İlk 3 ay düzensiz ya da uzun süren adet kanamaları gördükleri halde ,ilk yılın sonuna doğru adetler giderek düzenli hale gelmektedir. Adet düzenleri etnik gruplar arasında farklılık gösterir.Kişisel farklılıklarda adet düzenini etkileyebilir. DMPA kullananların % 15'i adet düzensizliği,% 12'si ise amenore nedeniyle yöntemi bırakmaktadır. NET-EN kullananlarda amenore nedeniyle yöntemi bırakanlar %7'lik bir grup oluşturur. Aylık enjekte edilenlerde adet düzensizliği nedeniyle %7, amenore nedeniyle %2 bırakım hızı görülmektedir. Bu sorunlarla baş etmede yeterli danışmanlık hizmeti verilmesi önemlidir. Danışmanlığa rağmen sık kanamaları kabul etmeyen kadınlarda, kanamayı azaltmada çeşitli yaklaşımlar denenebilir. Östrojen kullanımı kontraindike değilse ,1-3hf. kombine oral kontraseptif yada sadece östrojen verilebilir. Ancak uzun dönemde östrojen danışmanlıktan faydalı olmayacaktır. Aspirin dışındaki antiinflammatuar ilaçlar prostaglandin sentezi



ni bloke ederek kanamayı azaltabilirler. Ayrıca bir sonraki enjeksiyonu zamanından önce yapmak kanamayı kontrol etmede faydalı olabilir. DMPA kullanımında görülen amenore için O.C kullanımı tavsiye edilmez.

Kilo alma, baş ağrısı ve baş dönmesi sadece progestin içeren kontraseptiflerde görülür. DMPA kullananlar 1 yıl içinde 1.5-2kg. almaktadır. NET-EN ve aylık enjekte edilenlerde de kilo artışı olmuştur. O.C kullanımında ise çoğunlukla kilo artışı görülmemiştir. Kilo değişimi çok farklılık gösterir ve sebebi tam olarak bilinmemektedir. Fazla kilolar vücutta yağ tutulmasından kaynaklanmaktadır. Kullanıcıların bazıları iştah artışı bildirmiştir, ayrıca ilerleyen yaşla birlikte kilo artışı normaldir.

DMPA ve NET-EN LDL(low density lipoprotein) kolesterol seviyesini arttırmakta, HDL (high density lipoprotein)seviyesini düşürmektedir. LDL ateroskleroz, kalp krizi, felç ve damar hastalıklarının en büyük sebebidir.

Baş ağrısının nedeni enjekte edilen kontraseptiflere bağlı olmayabilir. Çünkü bir çalışmada baş ağrısı ve baş dönmesi yüzdesinin 3-19 arasında değiştiği, RIA ile norplantı karşılaştıran bir çalışmada, RIA kullananların % 7-10'unda baş ağrısı görüldüğü bildirilmiştir. Yetişkinlerdeki baş ağrısının sebebi vasküler sorunlardan çok, kas geriliminden kaynaklanmakta ve hormonal kontraseptiflerle ilişkili görülmemektedir.

Sadece progestin içeren enjekte kontraseptifler, kolesterol seviyesi üzerine etkileri nedeniyle ağır vasküler hastalıkları, vasküler komplikasyonu olan diabetlilerde, diğer yöntemlerin bulunmadığı veya diğer yöntemlerin uygun olmadığı durumlar dışında, enjekte edilen kontraseptifleri kullanmalarını önermektedir.

#### **Kemik dansitesi üzerine etkileri**

DMPA kemikler üzerinde hem azaltıcı, hem de çoğaltıcı etkiye sahiptir. Östrojen kemik emilmesini yavaşlatır ve kemik dansitesini muhafaza eder. Menapoz öncesi MPA östrojen üretimini baskılar ve kemik kaybına neden olur. Menapoz girmiş kadınlarda ise tam ters etki olur. Kemik dansitesi üzerine, bugüne kadar olan çalışmalar ve bilgiler DMPA kullanımına bir kısıtlama getirmez. Ancak 16 yaş altında dikkatli olunmalıdır. Bu yaşlarda kemik kitlesi kaybı ileri yaşlarda osteoporoz riskini arttırabilir. Ancak bu yaşlarda gebelikte aynı şekilde kemik kitlesini etkileyebilir. Sonuç olarak yararları zararlarından ağır basmaktadır.

#### **Fetüs ve çocuk gelişimi üzerine etkileri**

Enjekte edilen kontraseptiflerin fetüs üzerine etkilerini anlamak için yapılan araştırmalar sonucunda bunların kalp, beyin, kol, bacak, genital sistem üzerine olumsuz etkileri görülmemiştir. Bir araştırmada gebe kalmadan ya da gebeliğin ilk 1 ayı içinde DMPA kullananlarda düşük kilolu çocuk doğurma riskinin 2 misli olduğu, buna bağlı neonatal ölüm riskinin 2 mislinden fazla arttığı belirtilmiştir. Bu çocuklar 17 yaşına kadar takip edilmiş normal büyüyüp geliştikleri saptanmıştır. NET-EN'in fetüse etkileri konusunda bilgimiz azdır. Eldeki bilgilere göre olumsuz bir etki yoktur. Ne olursa olsun hizmet sunan kişiler enjeksiyonu yapmadan önce kadının gebe olmadığından emin olmalıdırlar.

#### **KANSER ÜZERİNE ETKİLER**

Bu konuda en geniş ve kapsamlı çalışma 1979-1988 yılları arasında WHO tarafından 10 ülkede yürütülen çalışmadır. (DMPA ile ilgili olarak) NET-EN ve aylık enjekte edilenler ile ilgili bilgimiz azdır. Çeşitli kanserlerle enjekte kontraseptif kullanımı arasındaki ilişki incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır. (WHO'nun araştırması)

**Meme kanseri:** Meme kanseri kadınlarda yaygın olarak görülen kanserlerden bir tanesidir. WHO'nun yaptığı araştırma sonucunda, DPA kullanıcıları arasında meme kanseri riskinin genelde artmadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır. Ancak her iki çalışmada da DMPA'yı yeni kullanmaya başlayan kadınlarda, kullanımın ilk birkaç yılında artan bir risk olduğu gösterilmiştir. Özellikle kullanımın ilk 5 yılı içinde relatif risk 2.0, istatistiksel olarak anlamlıdır. Eğer kullanımın ilk 5 yılı içinde meme kanseri görülmezse risk artışı söz konusu değildir. Geçmişte kullananlara göre, yeni kullanıcılar risk artışı görülmesi, DMPA'nın mevcut tümörlerin büyümesini hızlandırdığı, ancak normal hücreler tümör hücrelerine çevirmediğini düşündürmektedir. DMPA kullananlarda meme kanserinin daha iyi teşhis edilmesi risk artışının bir kısmını açıklayabilir. Bir başka olası açıklama ise DMPA'nın memenin iyi huylu hastalıklarının baskılaması ve böylece kanser hücrelerini açığa çıkarması şeklindedir.

Gebeliğin de meme kanseri üzerine benzer etkileri mevcuttur. Gebelik geçirenlerde geçirmeyen kadınlara göre kanser riskinde artış olmaktadır. Yani hormonların yüksek olmasının, mevcut tümörlerin gelişmesini arttırdığı düşünülmektedir. Bir araştırma sonucunda DMPA kullanmayan kadınlarda yılda meme kanseri görülme riski



100.000 kadında 3.2, DMPA kullananlarda ise 100.000'de 4.5'tur. Yani arada 1.3 gibi az bir fark ortaya çıkmaktadır. Meme kanseri ile elde edilen bu sonuçlara göre, DMPA kısıtlaması pek de haklı bulunmamaktadır. Ayda bir tekrarlanan kontraseptifler ile ilgili tek araştırmada istatistiksel anlamlı olmayan 0.8'lik relatif risk bulunmuştur.

**Serviks kanseri:** Invasiv Serviks kanserinde artan risk bulunamamıştır. Kullanım süresinin ya da ilk enjeksiyondan, son enjeksiyona kadar geçen sürenin invaziv kanser riskinde arttırıcı etkisi yoktur. Bu araştırmada in situ serviks kanserinde riskin az da olsa arttığı bildirilmiştir. Ancak in situ'da artan riske karşılık invaziv kanserde artan risk bulunmamıştır. Sonuçta DMPA'nın neden olduğu in situ kanserlerin düzelebileceği ya da invaziv kansere neden olmadığı görülmüştür. Aylık kullananlarla ilgili tek araştırma yayınlanmıştır ve bunlarda da hafifçe artan bir serviks kanseri riski görülmüştür. (relatif risk 1.3).

**Endometrium kanseri:** WHO'nun araştırmasına göre, DMPA kullanımı endometrium kanser riskini azaltmaktadır. Koruyucu etki ilk kullanımdan sonra 12 yıldan fazla sürmekte, son kullanımdan sonra 8 yıl daha devam etmektedir.

#### **Epitelial over kanseri:**

WHO'nun araştırmasında epitelial over kanseri ve DMPA kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Koruyucu etki olmaması da ilginçtir. Çünkü bunlar da oral kontraseptifler gibi ovulasyonu engellemelerine rağmen oral kontraseptifler gibi koruyucu etkiye sahip değildirler.

#### **Karaciğer kanseri:**

WHO'nun araştırması, artan bir risk olmadığını göstermiştir.

#### **KONTRASEPTİF ETKİ DIŞINDAKİ YARARLARI**

Bu ilaçlar endometrium ve muhtemelen over kanserinin önlenmesine yardımcı olurlar. Ayrıca, anemisi olan ve orak hücre hastalığı olan kadınlarda faydalıdır. Dış gebelikten korunma sağlar. Bazı araştırmacılar enjekte edilen kontraseptiflerin PID'yi engellemede faydalı olduğunu bildirmektedir. Sadece progesterin içeren enjektible kontraseptifler adet kanamasına bağlı kan kaybını azaltmaktadır ve eritrosit oluşumunu hızlandırıp yaşam sürelerini uzatarak, hemogloblin seviyesini yükseltmektedir. Aylık enjekte edilen kontraseptiflerle ilgili 2 çalışmada, Hb seviyesinde anlamlı bir degi-

şiklik bulunmazken, yine ayda bir yapılan mesiyona ile bir çalışmada 3. enjeksiyondan sonra Hb'inde anlamlı bir artış olmuştur. Testesteron, DMPA ve progesteron, muhtemelen eritrosit membranını stabilize ederek, orak hücre krizi engeller.

**Ek yararlar:** Sadece progesteron içeren enjektible kontraseptifler genital yol enfeksiyonu, epilepsisi ve endometriozisi olan kadınlara faydalı olabilir. Ancak bu konuda yeterli delil yoktur. Bunlar servikal mukusu kalınlaştırarak PID'ye yol açan mikroorganizmaların serviksten geçmesini engeller. Ancak yapılan birkaç çalışmada anlamlı bir fark bulunmamıştır. Progesteron seviyesi yükseldiği dönemlerde epilepsi nöbetleri sıklığı azalmakta, östrojen fazla ise nöbet sıklığı artmaktadır. Bir çalışmada nöbet sayısının azaldığı anlamlı olarak gösterilmiştir. Endometriozis tedavisi için günde 20-30 mikrogram MPA oral kullanılır, semptomlarda azalma izlenir.

#### **Kullanımın artması için neler yapılmalı**

Enjekte edilen kontraseptifler güvenle kullanılacak ilaçlardır, ancak kullanım halen fazla değildir. İnsanların bu konuda en büyük eksikliği, bilgilerinin sınırlı olmasıdır yada yanlış bilgilendirilmiş olmalarıdır. Enjekte edilen kontraseptiflerin avantajları ve dez avantajlarını kullanıcı kadınlar bilmelidir ve diğer yöntemlerle karşılaştırabilmelidir. Bu nedenle öncelikle geniş kitleleri bilgilendirebilecek, iyi yetişmiş hizmet sunan kişilere gereksinim vardır. Bundan sonrada bu kontraseptifleri tanıtıcı, bilgi verici malzemeler (Broşürler, dergiler...vb.) halka sunulmalıdır. Kullananlar arasında yapılan anketler sonucu, enjekte edilen kontraseptiflerin en beğenilen özellikleri tespit edilebilir ve tanıtımda bunlar özellikle vurgulanabilir. Eğer bir programda enjekte edilen kontraseptifleri sunmaya karar verirse, gerekli malzemeler sağlanmalı ve iletişim düzenli bir şekilde başlatılmalıdır. Özellikle kullanımın çok az olduğu yada hiç olmadığı bölgelerde pilot çalışmalar başlatılarak halkın tepkisi ölçülebilir. Enjekte edilen kontraseptiflerin bulunabilirliğini artırmak için kullanıcı sayısının önceden tahmin edilebilmesi, siparişlerin önceden verilmesi ve hizmet sunanların eğitilmesi, hizmet sunana kadar yolda duraklamaların ortadan kaldırılması ile zincirin kısaltılması gibi ayarlamalar yapılabilir. Ayrıca günümüze uyarlanmış olarak enjekte edilen kontraseptifler için uygunluk kriterlerinin oluşturulması önemlidir. Böylece bazı programların kullanımını ge-



reksiz kısıtlamasının da önüne geçilebilir.

Enjekte edilen kontraseptiflerin kullanımının artması ile iğne ucu ve şırıngalarla bulaşan AIDS ve hepatit B gibi virüslerin, kullanıcılara ve sağlık personeline bulaşmasını önlemek amacıyla çeşitli tedbirler alınmalıdır. En önemlisi hizmet sunanların eğitimidir. Eğitim, hizmet sunanların steril etmeden, bir kaç hastaya aynı iğne ucu ile enjeksiyon yapmaları gibi hataların düzeltilmesi için olmalıdır. En güzeli her kadın için, yeni bir iğne ucu ve enjektör kullanılmasıdır.

Enjekte edilen kontraseptifler ile ilgili eğitim verilmesi, aile planlaması hizmetlerinin toplam kalitesinin artırılması için gereklidir. Hizmet sunanların bilgisi ve eğitimi arttıkça, halkı daha iyi aydınlayabilecek ve yeterli danışmanlık hizmeti verebileceklerdir. Böylece halkın enjekte edilen kontraseptif kullanımına ilgisi artırılabilir.

Enjekte edilen kontraseptiflere ulaşılabilirliği arttırmak için, gezici sağlık ekipleri de oluşturulabilir. Böylelikle her kesimden halkın bilgilendirilmesi ve bu kontraseptiflere ulaşması sağlanabilir.

Sonuç olarak enjekte edilen kontraseptifler etkili geriye dönüşü kolay, kullanımı kolay ve kişiye özel yöntemlerdir. Yukarıda da belirtildiği gibi pek çok durumda avantajları dezavantajlarından fazladır ve güvenli yöntemlerdir. Aile planlaması programları halkı tam ve doğru şekilde bilgilendirmeli, bilinçli seçim yapmalarını sağlamalıdır. Tüm bunların sonucunda nitelikli bir aile planlamasına ulaşılacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Hall PE. World Health Organization task force on research on introduction and transfer of technologies for fertility regulation. The introduction of cyclofem into national family planning programs. Experience from studies in Indonesia, Jamaica, Mexico Thailand and Tunisia. *Contraception* 1994;49:489-507. May 1994.
2. International planned parenthood federation (IPPF) Medical and service delivery guidelines for family planning. London, IPPF 1992;169.
3. Isaacs W. Aand Hayhoe FGJ. Steroid hormones in sickle cell disease. *Nature* 1967;215:1139-42.
4. Mirza T, Barkat-E Khuda, Ashraf A, Humayun K, et al. Doorstep delivery of enjekttable kontraseptives in 8 thana findings. In: Barkat-e-Khuda, Mirza, T. and Ahmed S (eds) Lessons learned on doorstep delivery of enjekttable kontraseptives: Workshop proceedings. Dhaka, International Centre for Diarrhoeal Disease research 1994;25-41.
5. Newton JR, Darcangues C. Hall PE. Once a month combined enjekttable kontraseptives. *Journal Obstet and Gynecol* 1994;14 (suppl 1); 51-534.
6. O'brien, B. What are my chances doctor? A review of clinical risks. London. Office of Health Economics, Nov 1986 (Studies of Current Health Problems No. 84); 44.
7. Program for international training in health (intrah). Guidelines for clinical procedures in family planning A reference for trainers. 2 ed ed. Chapel Hill North Carolina, Intrah, 1992; 352.
8. Riley AP, Stewart MK, Chakraborty J. Program and method related determinants of first DMPA use in rural Bangladesh. *Studies in family planning* 1994; 25(5):255-67.
9. Skegg DCG, Noonan EA, Paul C Spears GFS, et al. Depot medroxyprogesterone acetate and breast cancer: A pooled analysis of World Health Organization and New Zealand studies. *Journal of American Medical Association* 1995;273:799-804.
10. Technical guidance working group: Recommendations for updating selected practices in contraceptive use: result of a technical meeting. (vol 1). Chapel Hill, North Carolina, Program for International Training in Health. 1994; 130.p.
11. Thomas DB, Noonan EA. Breast cancer and depot MPA: A multinational study. *Lancet* 1991; 338:833-38.
12. Tietjen, L, Cronin, W, Mcintosh. N. Infection prevention for family planning programs: A problem solving reference manual. Durant, Oklahoma, Essential Medical Information Systems 1992;254.
13. World Health Organization A cross-cultural study of menstruation. Implications for contraceptive use and development. *Studies In Family Planning* 1981;12:3-16.
14. World Health Organization facts about once-a-month enjekttable kontraseptives. Memorandum from a WHO meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1993;71:677-89.
15. World Health Organization: Improving access to quality care in family planning. Medical criteria in selected methods of contraception (Draft) 1994-1995;31.
16. World Health Organization (WHO) Injekttable kontraseptives Their role in family planning care. Geneva, WHO 1990;117.
17. World Health Organization: and United Nations Children's Fund. Injections.: Pledge for safety. (Binder with text, VCR tape, and slides) Geneva 1994.



## TÜBİTAK Ödülleri'nde Hacettepe

TÜBİTAK 1997 Bilim Ödülü'nü Sağlık Bilimleri alanında Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mustafa İhan ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Emin Kansu kazanmıştır. TÜBİTAK 1997 Hizmet Ödülü'nü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. İmran Özalp; Teşvik Ödülü'nü ise Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Murat Tuncer ile İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Murat Akova kazanmıştır.

## Bayındır Tıp Merkezi Ödülleri Açıklandı

1997 yılı Bayındır Tıp Merkezi Bilim Ödülü'nün Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalından Prof. Dr. Haluk Topaloğlu'na, Teşvik Ödülü'nün Farmakoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. M. Oğuz Güç'e ve Hizmet Ödülü'nün ise Fakültemiz Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı'ndan emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Aykut Erbenli'ye verildiği açıklanmıştır. Ödül töreni 20 Eylül'de yapılacaktır.

## (Sandoz) Novartis 1995-1996 Bilim Ödülü Töreni Yapıldı.

3 Haziran 1997'de Ankara Hilton Oteli'nde yapılan bir törenle Novartis 1995-1996 Bilim Ödülü Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Meral Tuncer'in yürütücülüğünü yaptığı araştırma grubu'na verildi. Törende Devlet Sanatçımız Sayın Ayhan Baran da bir resital verdi.

## Uluslararası Yayınlar ve Türk Tıp Kurumları

Science Citation Index'in taradığı dergilerde Türkiye kaynaklı tüm tıp yayınlarının kurumlara göre dağılımında Fakültemiz, 1991'den bu yana birinciliğini sürdürmekte. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Altan Onat tarafından yapılan incelemede, Türkiye'den tıp alanında yapılan dış yayınların iki yılda ikiye katlandığı ve ülkemizin dünya tıp bilimindeki payının binde 4.3'e ulaştığı saptanmıştır. Aşağıdaki tabloda tam metinli makalelerin ilk on tıp kurumuna göre dağılımı görülmektedir.

Kurum	1991-19994	%	1995-1996	%
Hacettepe TF	323	24.7	215	17.7
Ankara TF	118	9.0	102	8.4
İstanbul TF	117	9.0	92	7.5
Cerrahpaşa TF	65	4.9	73	6.0
Ege TF	51	3.9	66	5.4
Gazi TF	79	6.0	56	4.6
Marmara TF	58	4.4	52	4.3
Dokuz Eylül TF	37	2.8	50	4.1
GATA	33	2.5	44	3.6
Çukurova TF	35	2.6	41	3.3
Diğer	931	29.9	424	34.9
<b>Toplam</b>	<b>1307</b>		<b>1215</b>	

(Kaynak: A. Onat, Türk Kardiyol. Dem. Arş. 25: 227-235, 1997.

## İhsan Doğramacı Dünya Sağlık Teşkilatı Ödülü'nü Aldı.

Üniversitemizin kurucusu ve Onursal Rektörümüz Prof. Dr. İhsan Doğramacı'ya Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO)'nın "Health for All" ödülü veriliyor. 1960 yılından itibaren New York'ta UNICEF'in Yürütme Kurulu'nda (Executive Board) Türkiye'yi temsil eden Doğramacı ülkemizde de UNICEF Türkiye Milli Komitesi'ni kurdu ve halen komitenin ülke sathında 15 şubesi bulunmaktadır. 1996 yılında Uluslararası Pediatri Cemiyeti (IPA)'nin başkanlığına getirildi. Doğramacı, yakın yıllarda gerek tüm dünyada başta çocuk sağlığı de kurdu. Gerek ülkemizde gerek tüm dünyada başta çocuk sağlığı olmak üzere tıba katkılar bilinen hocamız, 200'den fazla uluslararası ödülün sahibi. 15 Eylül 1997 tarihinde İstanbul Çırağan Sarayı'ndan yapılmış olan WHO Avrupa Bölge toplantısında Ödül'ün Altın Madalyası kendilerine verilmiştir. Hocamızı tebrik ediyoruz.

## "HATAM" Kuruldu

Üniversitemizde AIDS ve cinsel yolla bulaşan diğer hastalıkların önleme konusunda danışmanlık, tanı ve tedavi hizmetleri verecek ve bu hastalıklar ile ilgili araştırma yapacak olan "Hacettepe AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)" kurulmuştur. Merkez'in Müdürlüğüne Prof. Dr. Serhat Ünal atanmıştır. Merkez AIDS ile Savaşım Kulübü tarafından, Üniversite öğrencilerini cinsellik, cinsellikle ilgili sorunlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar ve korunma konularında bilgilendirmek amacı ile 1997-1998 eğitim döneminde "Cinsellik ve Cinsel Eğitim" konulu bir eğitim programı düzenlenmiştir. Oturumlar Ekim 1997 - Mayıs 1998 tarihleri arasında, ayda iki oturum olmak üzere, çarşamba günleri 17.30-19.00 saatleri arasında gerçekleştirilecektir. Tüm Hacettepe Üniversitesi öğrencilerine açık olan programa katılmak istenilenler 1 Ekim 1997'ye kadar (HATAM) kütüphane binası 3. kat adresi veya 1296-1573 numaralı telefonlara başvurmaları gerekmektedir. Oturumların yapılacağı yer daha sonra duyurulacaktır.

## Yeni Profesör ve Yardımcı Doçentlerimiz

Prof. Dr. Miyase Bayraktar, İç Hastalıkları  
Prof. Dr. Gonca Tatar, İç Hastalıkları  
Yard. Doç. Dr. Nurhan Puralı, Biyofizik  
Yard. Doç. Dr. Orhan Bükümez, Kadın Hast.  
Yard. Doç. Dr. Ali İhsan Ertemli, İç Hastalıkları  
Arkadaşlarımızı kutlarız.

## Yeni Anabilim Dalı Başkanlarımız

Fakültemizde Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı ve Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Doğan Taner'in emekli olmasından sonra Temel Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığına Prof. Dr. Ayhan Günalp ve Anatomi Anabilim Dalı Başkanlığına Prof. Dr. Behçet Sancak atanmışlardır. Ayrıca Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Başkanlığına Prof. Dr. Ülkü Aypar, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığına da Prof. Dr. Vural Berta atanmıştır. Kendilerine yeni görevlerinde başarılar dileriz.

## Emekli Olan Öğretim Üyelerimiz

Kuruluş aşamalarından itibaren aramızda olan ve yeni dönemlere katılmayacakları ve katkıları ile fakültemizi bu günlere taşıyan değerli hocalarımız Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. N. Yılmaz Sanaç, Ortopedi Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. N. Tokgözoğlu ve Anatomi Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Doğan Taner'in emekliliğinin burukluğunu taşıyoruz. Değerli hocalarımıza hayırlı bir emekliliğinin burukluğunu taşıyoruz. Değerli hocalarımıza hayırlı bir emekliliğinin burukluğunu taşıyoruz. Değerli hocalarımıza hayırlı bir emekliliğinin burukluğunu taşıyoruz. Değerli hocalarımıza hayırlı bir emekliliğinin burukluğunu taşıyoruz.



## Glokom tedavisi

**Dr. Murat İrkeç**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

Primer açık açılı glokom (PAAG), normal görüşümde ön kamera açısına sahip bulunan ve herhangi bir oküler veya sistemik hastalığı olmayan bireylerde optik sinirde dejenerasyon ve atrofi, tipik görme alanı defektleri ve olguların önemli bir kısmında göziçi basıncının (GİB) yüksekliğiyle karakterize bir hastalıktır. Hastalık nisbeten sık görülmesi ve körlüğe yol açabilmesi nedeniyle toplum sağlığı açısından bütün dünyada ciddi bir sorun oluşturmaktadır.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda 40 yaşın üzerindeki normal popülasyonda PAAG sıklığı %2 dolaylarında saptanmış ve ABD'nde beyazlarda en fazla körlük nedeni olan 3. hastalık olarak belirlenmiştir (1,2). Oluşum mekanizmaları bakımından son derece karmaşık bir hastalık olan PAAG bazı risk faktörleri ile ilişkili bulunmaktadır. Risk faktörleri arasında en önemlileri göziçi basıncının yüksekliği, yaş, ırk, aile öyküsü ve bir dereceye kadar olguda miyopi ve diabetin bulunmasıdır (1). Glokomatöz optik nöropatinin gelişiminde GİB yüksekliği tahribat oluşumu açısından rölâtif riski yükseltmekte ve bu bakımdan glokom tedavisinde hedef alınan en önemli risk faktörünü oluşturmaktadır. Bazı çalışmalar GİB'nin düşürülmesiyle görme alanı kaybı ilerleme hızının azaldığını gösterirken (3), diğer bazı araştırmalarda ise GİB önemli ölçüde azaltılsa bile glokomatöz optik nöropatinin ilerlemeye devam ettiği gözlenmiştir (4). PAAG'da tedavinin optik nöropati üzerindeki her zaman açık olmayan etkisine rağmen, oftalmolog açısından en önemli amaç GİB düzeyini emniyetli bir sınıra düşürebilmek ve glokomatöz görme alanı kaybını yavaşlatmak veya tamamen durduraktır. PAAG tedavisi tıbbi tedavi, laser cerrahisi ve in-

sizyonel cerrahi olmak üzere 3 bölümde toplanmaktadır.

### Primer açık açılı glokomda tıbbi tedavi

PAAG'un cerrahi tedavisindeki gelişmelere ve cerrahi komplikasyonların en aza indirilmesine karşılık olguların büyük bir bölümünde tıbbi tedavi önemini korumaktadır. Tıbbi tedavinin uygulanması bakımından hastanın tedaviye beklenebilecek uyumu ve glokomun klinik durumunun göz önüne alınması gerekir (5). Tıbbi tedavi ile GİB filtrasyon cerrahisi ile sağlanan düzeye düşürüldüğü takdirde, uzun dönemde görme işlevi ve optik diskin stabilitesi açısından tıbbi tedavi cerrahi tedavi ile benzer sonuç vermektedir (6). Öte yandan, glokomun medikal tedavisi esnasında olguların %30 - 60'ında ilaç kullanımı ile ilgili olarak tedaviye uyum sorunu ile karşılaşmaktadır. Tıbbi tedavinin yeterliliğini ve başarısını değerlendirirken göz önüne alınması gereken uyum sorunları hastanın ilaçlarını kullanmaması, gereğinden fazla doz ve frekansa kullanması, kendiliğinden ilaç ilave etmesi veya ilaçların kullanım zamanında ve sırasında hata yapılması olarak özetlenebilir (7). PAAG'da olgunun GİB düzeyi, optik diskteki harabiyet derecesi, görme alanındaki kayıp özellikleri ve diğer risk faktörleri geniş kapsamlı olarak değerlendirilerek tıbbi tedavi düzenlense bile, hastanın tedaviye uyumunu sağlamak için glokom hakkında yeterli bilgi verilmeli, tedavi rejimi minimize edilmeli, tedavi hastanın yaşam şekline uygun olarak düzenlenmeli, tedavi esnasında görülebilecek olan yan etkiler anlatılmalı ve hastalara ilaç kullanım yöntemleri öğretilmelidir.

Glokomun tıbbi tedavisinde en az sayıda, en düşük konsantrasyon ve frekansa ilaç kullanımı



ile başlanmalı ve daha koyu renkli gözlerin hipotansif etki için daha yüksek konsantrasyonda ilaç gereksinimi olduğu hatırlanmalıdır (8). GİB değişiminin geniş olduğu düşünülerek daima hastaya bir deneme tedavisi uygulanmalı ve GİB ölçümleri günün aynı saatinde yapılmalıdır. İlaçlar tek tek ve mümkünse önce bir göze eklenmeli ve ilaç etkinliği ve yan etkileri her iki gözde ve GİB ölçülerek değerlendirilmelidir. Son yıllarda PAAG'un tıbbi tedavisinde yeni tedavi ajanları kullanıma girmiştir. Tıbbi tedavide kullanılan ajanları genel olarak topikal ajanlar, oral ve intravenöz olarak kullanılan ilaçlar şeklinde 3 başlık altında toplamak mümkündür (Tablo 1). Glokomda tıbbi tedaviye başlarken glokomun türünü, hastanın yaşını ve tıbbi durumunu, diğer göz hastalıklarını ve glokomun ağırlığını dikkate almak gerekir.

**Tablo 1. Glokom tedavisinde kullanılan ajanlar (5,9)**

I. Topikal

A. B-Adrenerjik Blokörler

1. Selektif ( Betaksolol)
2. Nonselektif ( Timolol, Levobunolol, Metipranolol, Karteolol)

B. Kolinerjik

1. Pilocarpin
2. Karbakol
3. Ekotiofat
4. Demekaryum bromür

C. Sempatomimetik

1. Epinefrin
2. Dipivalil epinefrin

D.  $\alpha$ -agonist

1. Apraklonidin
2. Brimonidin

E. Karbonik anhidraz inhibitörü

1. Dorzolamid

F. Prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  analogu

1. Latanoprost

II. Oral

A. Karbonik anhidraz inhibitörleri

1. Asetazolamid
2. Methazolamid
3. Diklorfenamid

B. Osmotik (Gliserol, isosorbid)

III. intravenöz Ajanlar

A. Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid)

B. Osmotik (mannitol)

**Beta-Adrenerjik blokörler**

Beta-blokörler halen PAAG tedavisinde en yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçların koliner-

jik ve adrenerjik agonistlere olan üstünlükleri pupilla çapı ve akomodasyonu çok daha az etkilemeleri, karanlık görme, gece görmeye azalma ve bulanık görme sorunlarına yol açmamalarıdır. Beta-blokörler hümör aköz yapımını azaltarak GİB'ni düşürürler ve bu etkilerini siliyer cisimde bulunan beta-reseptörleri bloke ederek ve bu şekilde ya kapiller perfüzyon ve ultrafiltrasyonu azaltarak ya da sekresyonu azaltarak gösterirler.

Beta-blokörler  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  nonselektif ve  $\beta_1$ -kardioselektif antagonistler olmak üzere iki ana grupta toplanmaktadır. Timolol, levobunolol, metipranolol ve karteolol nonselektif antagonistlere, betaksolol ise kardioselektif olanlara örnektir. Beta-blokörler ciddi kontrendikasyon olmadığı zaman PAAG tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardır. 1978 yılında kullanıma girmiş olan timolol halen en sık kullanılan glokom ilacı olup, epinefrin ve pilokarpine göre GİB'ini daha fazla düşürmektedir. Levobunolol, karteolol ve metipranolol etkileri bakımından timolole benzer niteliktedir, ancak karteolol intrinsik sempatomimetik etkiye sahip olduğundan teorik olarak yan etkilerinin daha az olması beklenmektedir. Betaksolol kardioselektif bir antagonist olup pulmoner ve kardiovasküler sistem yan etkilerinin daha seyrek olarak görüldüğü bildirilmiştir (11), ancak betaksololun GİB'ini düşürücü etkisi timolole göre daha zayıf bulunmaktadır (12).

Beta-blokör ajanların günlük kullanım frekansları 1-2 keredir. Timolol GİB'inde %25 dolaylarında azalmaya yol açmaktadır, ancak ilaç kullanımı esnasında kısa ve uzun sürede taşıflaksi ile karşılaşılabilir. Beta-blokörler kolinerjik ilaçlarla ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile kombine tedavide kullanılabilirler ve additif etki gösterirler. Epinefrin bileşikleriyle birlikte kullanılacak beta-blokörler için tercih betaksololdur.

Beta-blokör ajanlarla yapılan tedavi esasen nokta keratit, gözlerde yabancı cisim hissi, kuruluk gibi oküler yan etkilerin yanı sıra kardiyovasküler, pulmoner, sindirim sistemi, sinir sistemi, deri, kas-iskelet sistemine ait yan etkiler görülebilir. Bu yan etkiler içinde özellikle anormal kalp ritmi, bradikardi ve miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler komplikasyonlar ve bronkospazm solunum yetmezliği gibi pulmoner sorunlar dikkatle izlenmeli ve beta-blokörlerin kontrendikasyonlarına titizlikle uyulmalı, bu ajanlarla tedaviye başlanmadan önce hastanın kalp-akciğer durumu multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Beta-blokörler sistemik olarak kullanılan ilaçlardır ve etkileşim gösterebilirler; örneğin, sistemik



beta-blokörlerin, kinidin ve digoksinin kalp üzerindeki etkilerini artırabilirler.

### Kolinerjik ilaçlar

Glokom tedavisinde GİB'ni düşürmek için kullanılan kolinerjik ajanlar oftalmolojide 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren kullanılmaktadır. Oküler kolinerjik ajanlar parasempatik sinir sisteminin nöromusküler birleşim yerinde direkt etkili olan ilaçlar (pilocarpin ve karbakol gibi) ve indirekt parasempatomimetikler (antikolinesteraz ilaçlar, örneğin, ekotiofat gibi) iki ana grupta incelenirler. indirekt kolinerjik ilaçların etki mekanizması kolinersteraz enziminin inhibisyonu ile olmakta ve etkileri çok uzun devam etmektedir, ancak sistemik toksisiteleri, gözde iris kistleri ve katarakt oluşturan etkilerinin fazla oluşu nedeniyle PAAG tedavisinde sınırlı bir yere sahiptirler (14).

Pilokarpin direkt etkili parasempatomimetik ilaçların en eskilerinden birisidir. Doğrudan reseptörler üzerine etki eder ve asetilkolinin muskarinik etkilerini gösterir. Topikal uygulamadan sonra korneayı geçerek göz içine giren pilokarpinin etkisi damlatıldıktan 20 dakika sonra başlamaktadır. Pilokarpinin esas etkisi trabeküler sistemden aköz dışakımını artırmak suretiyle GİB'ni düşürmek şeklindedir, ancak pilokarpin aközün insanlarda tali bir drenaj yolu olan uveoskleral drenajı inhibe etmektedir .

Pilokarpin damlatıldıktan 1 saat sonra GİB'ni azaltmaya başlamakta, bu etkisi 2. saatte azamiye çıkmakta ve 5-8 saat devam etmektedir. GİB'ni %20 dolaylarında düşüren pilokarpin PAAG tedavisinde %1-4 konsantrasyonda ve günde 3-4 kez damlatılmaktadır. Açık renkli gözler üzerinde pilokarpinin etkisi daha fazladır. Son yıllarda kullanım sıklığını azaltmak amacıyla günde bir kez uygulanan %4 jel formu kullanıma girmiştir.

Pilokarpine bağlı sistemik yan etkiler oldukça nadirdir . Pilokarpin ve diğer kolinerjik ajanların uygulanmasından sonra pupillada miosis, buna bağlı olarak görme azalması, başağrıları ve miyopi görülebilir ve çeşitli yaş gruplarında tolere edilemeyen sorunlara neden olabilir. Avrupa'da kullanılan sentetik bir kolinerjik ilaç olan aseklidin GİB üzerinde pilokarpine benzer etki gösterir; bu ilacın daha az akomodatif spazm yapması nedeniyle glokomlu olgular tarafından daha iyi tolere edilmesi söz konusudur (15). Karbakol direkt parasempatomimetik etkisinin yanısıra antikolinesteraz etkiye sahiptir. Pilokarpine göre daha güçlü hipotansif etkiye sahip olmasına karşın karbakolün başağrısı ve akomodatif spazmı daha rahatsız edicidir.

### Sempatomimetik ilaçlar

Epinefrin ve tuzları hipotansif etkileri nedeniyle PAAG tedavisinde kullanım alanı bulmuştur. Hem alfa hem de beta adrenerjik reseptörleri uyaran epinefrinin GİB üzerindeki hipotansif etkisi oldukça karmaşık bir mekanizmaya sahiptir. Epinefrin hem aköz yapımını azaltmakta, hem de uygulanmasından sonraki geç dönemde aközün dışakımını artırmaktadır. Epinefrinin hipotansif etkisi timolole benzemektedir. Epinefrin pilokarpin ve karbonik anhidraz inhibitörleri ile birlikte kullanıldığı zaman GİB üzerinde aditif etki gözlenmektedir (12). Biyoyararlanım ve önemli yan etkileri nedeniyle klinik kullanımı sınırlı olan epinefrin yerine PAAG tedavisinde dipivefrin (dipivalil epinefrin) kullanılmaktadır. Dipivefrin epinefrinin öncül şekli olup korneayı daha kolay geçmekte ve bu nedenle daha düşük konsantrasyonda uygulandığından yan etkileri azalmaktadır. Dipivefrin % 0.1 konsantrasyonda ve göze günde 1 veya 2 kez damlatılmak suretiyle kullanılmaktadır. Epinefrine göre daha az oküler yan etkiye sahip olan dipivefrin kullanan hastalarda foliküler konjonktivite rastlanabilir. Midriasisse yol açtığından dipivefrinin dar açılı gözlerde kullanılmaması gerekir.

### $\alpha$ -Agonist ilaçlar

Alfa-adrenerjik reseptör agonistleri klonidin ve apraklonidin GİB'ni aköz yapımını azaltarak düşürürler. Klonidin sistemik hipotansif etkisi nedeniyle PAAG tedavisinde apraklonidin topikal olarak kullanıma girmiştir. Nisbeten selektif bir alfa 2-adrenerjik agonist olan apraklonidin GİB düzeyini % 22-39 oranında azaltmaktadır (16). Apraklonidin topikal kullanımda önceleri ön segment YAG laser cerrahisinden sonra, özellikle kapsülotomiye takiben, ortaya çıkan GİB yükselmelerini önlemek amacıyla yer almıştır. PAAG tedavisinde % 0.5 konsantrasyonda genel olarak günde 2 kez damlatılmak suretiyle kullanılmaktadır (12). GİB kontrolünde etkin bir ilaç olmasına rağmen apraklonidin en önemli yan etkisi , olguların %20-50'sinde ortaya çıkan ve kullanım süresine bağlı olarak görülme sıklığı artan allerjik blefarokonjonktivit ve dermatittir (17). Allerjik reaksiyonların apraklonidin uygulanma frekansının düşürülerek azaltılabilmesi mümkündür (12).

Brimonidin diğer yeni bir alfa 2-adrenerjik reseptör agonistidir ve apraklonidine göre daha lipofiliktir. PAAG tedavisinde % 0.5 brimonidin günde 2 kez uygulanmak suretiyle GİB %20-30 oranında azaltılabilir. Brimonidin ile allerjik yan etkilerin daha az olduğu bildirilmiştir. Ağız kuruluğu, kon-



jonktivanın soluklaşması ve yorgunluk karşılaşılabilecek yan etkiler arasındadır.

Gerek apraklonidin, gerekse brimonidin maksimum tıbbi tedavi altında bulunan ve GİB kontrolü yine de yetersiz olan olgularda cerrahi tedaviye geçilmeden önce başvurulabilecek yeni tedavi olanakları olarak değerlendirilmelidir.

### Karbonik anhidraz inhibitörleri (KAI)

Sistemik KAI'leri glkom tedavisinde 40 yıldan beri kullanılmaktadır. KAI'leri aköz akımını %20-40 oranında azaltarak GİB'nı düşürürler. KAI'leri sulfonamid yapısında olup prototiplerini asetazolamid oluşturmaktadır. Asetazolamidin 250 mg.lık tabletleri ve 500 mg.lık yavaş salınan şekli bulunmaktadır. Asetazolamid kronik kullanımda günde 2 kere 125 mg dozundan günde 4 kez 250 mg doza kadar kullanılabilir. Asetazolamidin GİB düşürücü etkisi ilacın alınmasından 1 saat sonra başlamakta ve 6-8 saatte sonra tıdricen azalarak kaybolmaktadır. GİB üzerindeki etkisi güçlü olmakla birlikte sistemik olarak kullanımda KAI'leri hastaların yaklaşık olarak yansında tolere edilemeyen yan etkilere yol açmaktadır (18). KAI'lerinin hepsinde sistemik kullanım durumunda süre ve doza bağlı olarak benzer yan etkiler ortaya çıkmaktadır. En sık görülen olumsuz reaksiyonlar arasında halsizlik, depresyon, iştahsızlık, bulantı, kusma ve diare ve paresteziler yer almaktadır. En ciddi yan etki ise kan diskrazileri, özellikle aplastik aneminin gelişmesidir. Bu komplikasyonların dışında KAI'leri böbrek taşlarına, hipokalemiye, metabolik ve respiratuar asidoza ve geçici miyopiye neden olabilirler.

Sistemik karbonik anhidraz inhibitörlerinin neden olabilecekleri yan etkilerin fazlalığı ve bundan kaynaklanan tolerans sorunu topikal KAI'lerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu kapsamda FDA onayını da alarak PAAG tedavisine giren ajan dorzolamid hidroklorür topikal olarak beta-blokörlerin yetersiz kaldığı PAAG olgularında %2 konsantrasyonda günde 3 kez kullanıldığı takdirde GİB'da ek bir %20'lik azalma sağlamaktadır (19). Tek başına kullanıldığı zaman, %2 dorzolamid günde 3 kez uygulama ile GİB'nı %18-22 oranında azaltmaktadır (18). Dorzolamid astmalı ve konjestif kalp yetmezliği bulunan PAAG olgularında ilk tercih olarak kullanılabilir. En sık görülen yan etkileri ağızda acı tat, allerjik konjonktivit (%4) ve sindirim sistemi bozukluklarıdır (5). Dorzolamid gözde yanma, batma ve yabancı cisim hissine ve sulanmaya neden olabilir.

### Prostaglandin F<sub>2α</sub> analogu

PAAG'lu olguların önemli bir kısmında tedavide ilk seçim olarak beta-blokörlere başvurulmaktadır, ancak bu olguların yaklaşık olarak yansında GİB beta-blokörler tarafından yeteri kadar kontrol altına alınmadığından ikinci bir tedavi ajanının eklenmesine gereksinim duyulmaktadır. Bu amaca yönelik olarak son zamanlarda PAAG tedavisinde prostaglandin F<sub>2α</sub> isopropil ester analogu olarak latanoprost kuvvetli bir oküler hipotansif ajan olarak kullanıma girmiştir (20). Tek doz olarak uygulanan latanoprost GİB'ını %36 dolaylarında azaltmakta ve bu etkisi 23 saat devam etmektedir. Latanoprost hipotansif etkisini aközün uveoskleral drenajını artırmak suretiyle göstermektedir (5). Latanoprostun pilokarpin, beta-blokörler, topikal KAI'leri ve alfa-adrenerjik ilaçlarla aditif etkisi bulunmaktadır. Latanoprostun en sık görülen oküler yan etkisi, olguların yaklaşık olarak %20-25'inde ortaya çıkan konjonktiva hiperemisisidir. Açık renkli gözlerde latanoprostun 3 aydan daha uzun kullanımı sonucunda iris renginde koyulaşma gözlenebilir.

### PAAG tedavisinde azami tıbbi tedavi

PAAG'lu olguya uygulanan tedaviye yeni bir ajanın eklenmesinin mümkün olmadığı durumlar için azami tıbbi tedavi terimi kullanılmaktadır. Azami tıbbi tedavi her olgu için değişebilen bir ilaç kombinasyonunu ifade etmektedir. Tedavide göz önüne alınması gereken daha doğru bir ilaç kombinasyonu azami tolere edilebilen tedavi olmalıdır. Gerek hastanın tedaviye uyumundaki sorunlar, gerekse ilaçların yan etkileri veya glokomatöz süreci durdurmada yetersiz kalması cerrahi tedavi yöntemlerine geçişi gerektirecektir.

### PAAG tedavisinde laser trabeküloplasti

Noninvazif laser tedavisi PAAG tedavisinde azami tıbbi tedavi ile filtrasyon cerrahisi arasında ki boşluğu doldurmaktadır. Argon laser trabeküloplastisi (ALT) PAAG'da tıbbi tedavinin yerini tamamen almamaktadır, ancak tıbbi tedavinin yetersiz kaldığı olgularda GİB 40 mmHg gibi çok yüksek düzeylerde değilse ve filtrasyon cerrahisinin morbiditesi düşünülüyorsa ara yöntem olarak uygulanabilir.

Klasik ALT uygulamasından önce göze iopidil veya brimonidin damlatılarak uygulama sonucunda GİB'nda ani bir yükselmenin ortaya çıkışı önlenmelidir. İlk uygulama trabekulumun 180° ve 360° lik kısmına 50-100 adet, 50 µm çapında 800 mW gücünde argon laser spotlarının yerleştirilmesi



rilmesi ile sağlanmaktadır. 4-12 hafta sonra GİB kontrol edilerek gerekirse ek ALT uygulaması yapılabilir (21). ALT ile ilgili en önemli komplikasyonlar uygulamadan sonra GİB'nin aniden artarak progressif görme alanı kaybına neden olmasıdır. Ayrıca iris ve korneaya ait yanıklar ve periferik ön yapıksıklıklar gibi sorunlarla da karşılaşılabilir.

ALT'nin GİB üzerindeki etkisi tedavi öncesi GİB'na bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Tedavi öncesinde GİB düzeyi 20-29 mmHg arasında bulunan olgularda erken başarı oranı %70-90 arasında değişmektedir. ALT etkisi zamanla azalmakla birlikte, 2 yıllık takip sonunda olguların %70'inde tek başına ALT veya timolol/ALT kombinasyonu ile GİB'nin kontrol edilebildiği bildirilmiştir (21).

#### PAAG tedavisinde Filtran (İnsizyonel) cerrahi

Filtran cerrahinin PAAG tedavisinde ideali görme keskinliği değişmeksizin ve glokom ilaçlarına gereksinim kalmaksızın yaşam süresince glokomun kontrol edilmesidir. Öte yandan cerrahi başarısızlığın veya cerrahi komplikasyonların görme keskinliğinde ve görme alanında ciddi kayıplar hatta körlük gelişebilmektedir. Filtran cerrahiden sonra katarakt gelişimi hızlanmaktadır. Endoftalmi, vitreus kanaması, suprakoroideal kanama, hipotoni makülopatisi gibi olası komplikasyonlar filtran cerrahinin seçiminde dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

PAAG'un cerrahi tedavisinde trabekülektomi en çok tercih edilen cerrahi yöntemdir (22). Trabekülektomiden sonra ön kamera darlığı ve katarakt daha nadirdir. Trabekülektomi için endikasyonlar GİB yüksekliği ve bunun devam süresi, görme alanı defektlerinin yoğunluğu ve ilerlemesi, optik sinir başındaki harabiyetin derecesi ve hastanın genel sağlık durumu ve yaşam süresi beklentisi olarak özetlenebilir. Cerrahide amaç, genel olarak her olgu için değişen emniyetli GİB düzeyinin sağlanmasıdır (23). PAAG'lu olgularda trabekülektomi ile GİB kontrolünün sağlanabilme oranı, yani cerrahi başarı %75'den daha fazla olmasına rağmen, anti-inflamatuar ajanlar ve özellikle intraoperatif olarak mitomisin C veya 5-fluorourasil gibi antifibrotik ajanların dikkatle kullanılmasıyla ameliyatın başarısını artırmak mümkün olmaktadır.

#### PAAG tedavisinde gelecekteki yöntemler

Tanı yöntemlerindeki gelişmelere rağmen PAAG gerek oluşum mekanizmaları, gerekse ideal tedavi yöntemleri açısından henüz bütünüyle anlaşılama-

mıştır. Bu nedenle glokomatöz optik nöropatinin bilinmeyen yönlerinin açığa çıkarılmasıyla tıbbi ve cerrahi tedavide yeni gelişmeler beklenmelidir. Etakrinik asit, kalsiyum-kanal blokörleri, steroid antagonistleri, anjiotensin-converting enzim inhibitörleri, kanabinoidler ve dopamin ve ilişkili ilaçlar çeşitli glokomların ve PAAG'un tıbbi tedavisinde yer alabilecek ajanlar olarak dikkati çekmektedir. Konvansiyonel filtran cerrahi karşısında daha az invazif nitelik taşıyan laser yöntemleri ve cerrahiden sonra yara iyileşmesinin modülasyonunda sağlanacak ilerlemeler PAAG'un cerrahi tedavisinde de komplikasyon oranını azaltarak daha etkin GİB kontrolü sağlayabilecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Wilson MR, Martone JP. Epidemiology of chronic open-angle glaucoma. In: The Glaucomas. Ritch R, Shields MB, Krupin, (eds). St Louis, Mosby, 1996:735-68.
2. Wiggs JL. Genetics of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 1995;8:203-14.
3. Mao LK, Stewart WC, Shields MB. Correlation between intraocular pressure control and progressive glaucomatous damage in primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1991;111:51.
4. Sogano S, Tomita G, Kitazawa Y. Changes in retinal nerve fiber layer thickness after reduction of intraocular pressure in chronic open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 1993;100:1253.
5. Diestelhorst M. Medical treatment of glaucoma and the promising perspectives. *Curr Opinion in Ophthalmol* 1996;7:18-23.
6. Stewart WC, Sine CS, LoPresto C. Surgical vs medical management of chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1996;122:767-74.
7. Goldberg I. Compliance. In: The Glaucomas, Ritch R, Shields MB, Krupin T, (eds). St Louis, Mosby, 1996:1375-1384.
8. Harris LS, Galin MA. Effects of ocular pigmentation on hypotensive response to pilocarpine. *Am J Ophthalmol* 1971;72:923.
9. Weber PA. Medical therapy of glaucoma. In: Haver's Ocular Pharmacology. Mauger TF, Craig EL, (eds). St Louis, Mosby, 1994:189-200.
10. Singh K, Zimmerman TJ. Update on the status of topical beta blockers in the treatment of glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 1995;8:295-302.
11. Atkins JM, Pugh BR, Timewell RM. Cardiovascular effects of topical beta-blockers during exercise. *Am J Ophthalmol* 1985;99:173-75.
12. Gieser SC, Juzych M, Robin AL, et al. Clinical pharmacology of adrenergic drugs. In: The Glaucomas, Ritch R, Shields MB, Krupin T, (eds). St Louis, Mosby, 1996:1425-48.

13. Mauger TF, Craig EL. Mosby's Ocular Drug Handbook. 1st ed. St Louis, Mosby, 1996.
14. Derick RJ. Cholinergic agents. In: Havener's Ocular Pharmacology. Mauger TF, Craig EL, (eds). St Louis, Mosby, 1994:112-39.
15. Fechner PU, Teichmann KD, Weyrauch W. Accomodative effects of aceclidine in the treatment of glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1975;79:104.
16. Gharagozloo NZ, Relf SJ, Brubaker RF. Aqueous flow is reduced by the alpha-adrenergic agonist apraclonidine hydrochloride (ALD 2145). *Ophthalmology* 1988;95: 1217-20.
17. Butler P, Mannschreck M, Lin S, et al. Clinical experience with the long-term use of 1% apraclonidine; incidence of allergic reactions. *Arch Ophthalmol* 1995;113:293-6.
18. Lippa EA. Carbonic anhydrase inhibitors. In: *The Glaucomas*, Ritch R, Shields MB, Krupin T, (eds). St Louis, Mosby, 1996:1463-81.
19. Strahlman E, Tipping R, Vogel R and the International Dorzolamide Study Group. A double-masked, randomized 1-year study comparing dorzolamide (Trusopt), timolol and betaxolol. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1009-16.
20. Alm A, Vilumsen J. PhXA34, a new potent ocular hypotensive drug: a study of dose-response relationship and on aqueous humour dynamics in healthy volunteers. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1464-68.
21. Weinreb RN, Tsai CS. Laser trabeculoplasty. In: *The Glaucomas*, Ritch R, Shields MB, Krupin T, (eds). St Louis, Mosby, 1996:1575-90.
22. Watson P, Grierson I. The place of trabeculectomy in the treatment of glaucoma. *Ophthalmology* 1981;88:175.
23. Katz JL, Costa VP, Spaeth GL. Filtration surgery. In: *The Glaucomas*, Ritch R, Shields MB, Krupin T, (eds). St Louis, Mosby, 1996:1661-1702.



## Enüresis

**Moderatör : Dr. Emire Özdirim<sup>1</sup>**

**Tartışmacılar : Dr. Ümit Saatçi<sup>2</sup>, Dr. Serdar Tekgül<sup>3</sup>, Dr. Fatih Ünal<sup>4</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediyatri Anabilim Dalı Nöroloji Ünitesi Profesörü<sup>1</sup>, Nefroloji Ünitesi Profesörü<sup>2</sup>

Üroloji Anabilim Dalı Doçenti<sup>3</sup>, Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı<sup>4</sup>

**Dr. Özdirim:** Enüresis çocukluk çağında sık görülen, buna karşın tıbbi yönden yeteri ilgi gösterilmeyen genellikle geçici gözüyle bakılan önemli psiko- sosyal ve medikal bir sorundur. Çeşitli yönleri ile değişik disiplinleri ilgilendirmektedir. Konuya açıklık getirmek amacıyla bu paneli düzenledik. İlk sorumu Dr. Saatçiye yöneltmek istiyorum: Enüresis ne demektir ve nasıl sınıflandırılabilir?

**Dr. Saatçi:** Enüresis deyimi kontrollü miksiyon beklenen yaşta istek dışı idrar yapma anlamına gelir. Enüresis, çeşitli parametrelere göre sınıflandırılabilir: (1)

*Başlangıç yaşına göre :*

- Primer: Doğumu takiben hiç idrar kontrolünün olmaması
- Sekonder: En az 6 aylık kuruluğu takiben ıslatmanın başlaması.

*Semptomların günlük görülme zamanına göre:*

- Sadece geceleri (monosemptomatik nokturnal enüresis)
- Hem gündüz (Diurnal) ve hem de gece gözlenmesi.

*Desmopresine cevaba göre:*

- Cevap verenler
- Cevap vermeyenler.

*Poliürinin varlığına göre:*

- Gece poliüri var
- Gece poliüri yok.

**Dr. Özdirim:** Nokturnal ve diurnal enüresisi biraz açıklarmısınız ?

**Dr. Saatçi:** Nokturnal enüresis deyimi gece mesane kontrolünün olmaması nedeniyle 5 yaş üzeri haftada en az 3 defa yatak ıslatma olayı için kullanılır(2). Doğumdan itibaren varsa primer olarak isimlendirilir. 5 yaş üzeri çocuk popülasyonunda %15-20 oranında bulunur. %80 primerdir senelik %15 azalma sonucu 15 yaşına geldiklerinde bu oran %1-2 ye düşer. Nokturnal enüresis erkek çocuklarda daha fazla görülür. (2)

Diurnal enüresis gündüz istem dışı ıslatma olayıdır. Genellikle idrarın gündüz kontrolü 3 yaşında tamamlanır. Primer ve sekonder tipleri vardır. Sekonder olanlar daha çok 7-12 yaşlarında gözlenir. %50-60 nokturnal enüresisle birlikte. Enfeksiyon olaya eşlik edebilir. Islak ortam bakterilerin üremesine elverişlidir. (2)

Diurnal enüresiste ıslatma olayı kantitatif ve fizyolojik olarak sınıflandırılabilir, özellikleri :

Kantitatif olarak:

- a) Sadece kılota ıslanması,
- b) Dış giyimdede ıslanmanın olması,
- c) Oturduğu düzeyde veya ayakta ise yerde ıslaklık oluşturması şeklinde sınıflandırılabilir.

Fizyolojik olarak:

Vajinal reflü, giggle inkotinans ve ani idrar yapma şeklinde sınıflandırılır.

*Vajinal reflü:* İşeme anında idrarın vajinaya kaçması ve ayağa kalkıldığında çamaşırların ıslanması anlamını taşır. Tedavisinde tuvalette uzun

kalma ve labia majorların birbirlerinden uzaklaştırılması önerilir.

**Giggle inkontinans:** Bunda gülme provakatif fonksiyon yüklenir. Adölesanda sık görülür. Kesintili idrar yapma ekserzislerinden ve oxybutinininden yararlanır. Bazen organik nedenlere veya idrar yolları enfeksiyonuna eşlik eder veya enfeksiyonunun sebebi olarak ortaya çıkar (2,3).

#### **Dr. Özdirim: Nokturnal enüresisten sorumlu olan faktörler nelerdir?**

**Dr. Saatçi:** Sekonder şeklinde mesane boynu ve üretranın bozuklukları, enfeksiyonlar, kabızlık, psikolojik bozukluklar, poliuri yapan hastalıklar (Diabet mellitus, Diabet insipit, orak hücreli anemi, kronik böbrek yetmezliği, renal tubuler hastalıklar gibi), nadiren de allerjik nedenler olabilir.

Primer nokturnal enüresiste ise uyku düzensizlikleri, gece idrar miktarı ve fonksiyonel mesane kapasitesinden sorumlu yetersiz ADH yapımı, genetik yatkınlık gibi faktörler sorumlu tutulmuştur (3). Çeşitli faktörler değişik yaş gruplarında sorumluluk yüklenirler. Genellikle nokturnal enüresis idrar miktarının gündüzkü maksimal mesane kapasitesine ulaştığı zaman gelişir. Bazı tiplerinde hastalarda gece beklenen ADH yükselmesi oluşmaz ve idrar miktarı artar. Bu durumda mesane istek dışı boşalır (4). Evresel ve psikolojik faktörlerin rolünü de unutmamak gerekir.

**Dr. Özdirim: Enüresisin etiolojisine yönelik çalışmalar uzun yıllardan beri yapılmaktadır. Bugüne kadar edinilen bilgiler enüresisin çok faktörlü olduğu ve henüz kesin çözüme kavuşmadığı yönündedir. Dr. Tekgül'e sormak istiyorum? Mesane disfonksiyonunun enüresis etiolojisindeki önemi nedir?**

**Dr. Tekgül:** Mesanenin gelişimsel fizyolojisi incelendiğinde yenidoğandan başlayarak mesanede hızla artan depolama kapasitesinde bir artış vardır. Bu artış çocuğun genel gelişimden daha hızlı giden ve sadece mesanenin hacimsel büyümesinden farklı bir gelişmedir. Burada büyüme ile birlikte mesanenin kontrolünde santral merkezlerin kontrolünün ön plana geçmesi ile refleks kasılmalarının inhibe edilmesi depolama süresinin ve dolayısıyla da depolama kapasitesinin artışı söz konusudur. İnfantlarda uyku sırasında işemenin uyanık iken olan işemeye göre belirgin daha az olduğuna inanılmaktadır. İnfantlarda işemenin büyük kısmının uyanık iken ya da uyanmadan hemen önce ve sonra olduğu gösterilmiştir. Genellikle gece idrar kontrolü da çocuk gündüz idrar

kontrolünü öğrendikten sonra olmaktadır (5). Enüresiste de bu geçiş dönemindeki gecikmenin ya da patolojilerin rol oynayabileceğini tahmin etmek çok güç olmamasına rağmen, enüreziste mesane fizyolojisinin oynadığı role yönelik çalışmalar oldukça yenidir. Şimdiye kadar enürezisin bir gelişimsel gecikme olduğu üzerinde durulmuştur. Bu gecikmenin mesanenin gelişimi ve kontrolü ile ilgili olduğu hipotezi bugün için mesane fizyolojisi ile ilgilenen birçok pediatrik ürolog için önemli bir araştırma konusu olmaktadır (5).

İşeme disfonksiyonu sadece enürezis nokturna ile karakterize (monoseptomatik enürezis nokturna) çocuklarda yapılan ürokinamik çalışmalarda oldukça çok sayıda çalışma vardır. Zaman zaman birbirinin karşıtı çalışma olmasına rağmen bu çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında bugün için pediatrik ürologlar tarafından kabul edilen bu çocuklarda mesanede önemli bir disfonksiyonun olmadığıdır. Mesane insitabilitesinin enüretiklerde önemli bir bulgu olduğuna dair verilerde vardır. Ancak mesane instabilitesi gösterilen enüretiklerin çoğunda enürezis nokturnaya eşlik eden gündüz inkontinansı veya sık idrara çıkma gibi bir semptomatolojinin de olduğu görülmüştür. Yani aslında enürezis bu çocuklarda primer bir problem olmaktan çok genel bir işeme disfonksiyonunun bir parçasıdır (6).

**Dr. Özdirim:** Uyku ve mesane fizyolojisi arasındaki ilişkide üzerinde durulan önemli bir konudur. Ancak henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Enüretik çocukların sıklıkla ağır uykulu olduğu söylenir. Bunu destekleyen elektroensefalogram (EEG) çalışmaları mevcuttur. Enüretiklerin uykularının normal olduğu fakat uyanma sorunlarının bulunduğu görüşünde olanlar da vardır. Santral sinir sistemi (SSS) matürasyonunun tam olmaması mesane kontrolünü geciktirmektedir. EEG bulgularının bazı vakalarda bu görüşü desteklediği görülmektedir. SSS uyku ve mesane dinamiği arasındaki ilişki üzerinde çalışılması gereken önemli bir konudur. Bu yönde yapılacak yeni araştırmalardan pek çok bilgi edinilecektir.

**Dr. Özdirim: Enüreziste genetik faktörlerin rolü uzun yıllardan beri bilinmektedir. Anne ve babanın enüretik olduğu durumlarda çocuklarda görülme oranı belirgin yükselmektedir. Dr. Tekgül bu konu da neler söylemek istersiniz?**

**Dr. Tekgül:** Anne ve babada birlikte enürezis varken çocuklarda görülme oranı %72'dir. Sadece ebeveynlerden birinde bu sorun varsa aynı oran



%43'e hiçbirinde yok ise % 15'e kadar inmektedir. Monozigot ikizlerde erkeklerde %70, kızlarda % 65 oranında enüresis konkordans gösterirken, dizigot ikizlerde aynı oran erkeklerde %31 kızlarda % 44 olarak bulunmuştur. Bu erkeklerdeki ilişkinin kızlardan daha anlamlı olduğunu göstermektedir (2). Enüreziste genetik bir geçişin varlığına ait yukarıdaki gibi birçok veri olmasına rağmen bu genetik ilişkinin geçişi ve genotipik özellikleri konusunda hiçbir bilgi yoktur. Birçok enüretikte gece ADH salınımı ile ilgili sorunlar olduğunun saptanması ve bozukluğun genetik özelliklerini de araştırmayı gerektirmiş ve vazopressin-nörofizinin II geni (VPNP2) ile ilgili olup olmadığına bakılmıştır. Familial diabetes insipidus hastalığında defektif olan bu gen ile enüresis nokturna arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Aslında enüreziste sorun vazopressin salınım eksikliğinden çok regülasyonu ile ilgili görünmektedir ve enüretiklerde gündüz vazopressin salınımı ile ilgili problem yoktur. Familial geçişi iki jenerasyon süresince gösterilmiş 11 aile üzerinde yapılan bir araştırma da vazopressin salınım bozukluğu ve noktürnal poliüri saptanmış ve bunlarda genomik DNA belirleyicileri kullanılarak yapılan incelemede 5 ailede 13 nolu kromozomun q13 ve q14.2 bölgesinde lokalize bir gene ait ilişki saptanmıştır. Bu alan ENURI diye tanımlanmıştır (2). Benzeri bir başka çalışmada 13q yanısıra 12q' de de anlamlı olabilecek bir alanda bir enüresis geni tanımlanmıştır (7). Bu iki bulgu aslında genetik heterojeniteyi göstermekten daha önemli bir bulgu vermektir. Ancak bu tür çalışmalarla yakın gelecekte anlamlı sonuçların alınabileceği olası görünmektedir. Büyük olasılıkla değişik fenotipler için değişik genotiplerin tanımlanması gerekmektedir.

**Dr. Özdirim: Dr. Tekgül' e sormak istiyorum: Gece oluşan idrar miktarının fazlalığı enüresis etyolojisinde ne kadar rol oynar ?**

**Dr. Tekgül:** Vücuttaki su ve tuz ekskresyonunun kontrol eden vazopressinin diurnal regülasyonunun bozukluğu sonucu enüretiklerde gece idrar miktarının normale göre daha fazla olduğu ve etyolojide bunun da rol oynadığı son yıllarda gösterilmiş önemli bir bulgudur.

Noktürnal poliürinin enüresisde oynadığı rol başlangıçta oldukça şüphe ile karşılanmış ve birçok çalışma ile sorgulanmıştır. Enüretikler bu açıdan değerlendirildiğinde birtakım subgruplara ayrılmaktadır. Vazopressin diurnal ritmi bozuk alan ve desmopressin (Minirin) tedavisine iyi cevap verenler bir grubu oluştururken bir başka grupta noktürnal poliüri vardır fakat vazopressinin diurnal

salınımı ile ilgili bir patoloji yoktur ve bu olgular desmopressin tedavisine cevap vermezler. Büyük olasılıkla bu ikinci grupta vazopressine renal duyarlılık söz konusudur. Bir başka grupta ise poliüri söz konusu değildir ve bu olgular da kısmen desmopressine cevapsızdır kısmen de cevap gösterir. Tüm olgular içinde de desmopressine tam cevap gösterme oranı 18 randomize kontrollü çalışmayı irdeleyen bir metanalizde % 24.5 (%10-40) olarak saptanmıştır. Yüzde 47(%10-91) olguyu oluşturan daha büyük bir grupta ise kısmi cevap alınabilmiştir (8).

Sonuç olarak noktürnal poliürinin etiyolojideki rolü ilk başta sanıldığı kadar önemli görünmemektedir. Tek başına noktürnal poliürinin etkin olduğu enüretik grubu aslında oldukça küçük bir grubu oluşturmaktadır. Daha önemli olan noktürnal idrar miktarı ile mesane kapasitesi arasındaki dengedir. Noktürnal idrar miktarının mesane kapasitesini aştığı durumlarda enüresisin oluşma şansı artmaktadır (9).

**Dr. Özdirim: Şimdiye kadar enüresisin etiyolojisi hakkında çeşitli görüşler üzerinde durduk. Şimdi de Dr. Ünal' a sorumu yöneltmek istiyorum: Enüresisin etiyolojisinde psikososyal etkenlerin rolü nedir ?**

**Dr. Ünal:** Enüresisin etiyolojisinde biyolojik etkenlerle psikososyal etkenlerin bir etkileşim içinde olduğu ileri sürülebilir. Biyolojik etkenlerin çocukta bu hastalığa karşı bir tür 'yatkınlık' oluşturduğu ileri sürülebilir. Uygun olmayan tuvalet eğitimi ve zorlu yaşam olayları gibi psikososyal etkenlerin ikincil enüresisde olduğu kadar birincil enüresisde de bu yatkınlığın hastalığa dönüşme riskini arttırabildiği söylenebilir.

Tuvalet eğitimine erken başladığında sorun, gelişimsel açıdan sfinkter tonusunun denetlemesinin olanaksız olduğu bir dönemde bebeğin bu konuda zorlanmasıdır. Tizit annelerin izlediği bu yöntemde, anne 'başarısız' oldukça, sorunun üstüne daha çok gider. Bu çocuklar daha sonra bilinç dışı bir motivasyon ile idrar kaçırabilirler. Tuvalet eğitimine 2.5 yaşından sonra başlanması ise çocuğun sfinkterleri üzerinde denetimi olmasına karşın uygun tuvalet alışkanlığının öğretilmemesi, dolayısıyla idrarını bezine yapmasının pekiştirilmesi anlamına gelir. Böylece geç başlanan tuvalet eğitiminde daha önce pekişen tutumların değiştirilmesi aileyi daha fazla zorlayabilir. Bir çalışmada tuvalet eğitimine 20. aydan önce başlanan 6-8 yaşlarındaki çocuklarda enüresis oranı %5' de kalırken aynı oran tuvalet eğitimine daha geç baş-



lanan çocuklarda %20 olarak bulunmuştur (10).

Aile düzenindeki önemli değişiklikler ve kayıplar gibi zorlu yaşam olayları, özellikle ikincil enüresisde nedensel açıdan önem taşırlar. Boşanma, ölüm ya da iş gezisi nedeniyle yaşanan baba kaybindan sonra enüresis başlaması oldukça sıktır. Yeni bir kardeşin doğumu da enüresisi başlatabilir. Bu durumda, tahtından inen çocuğun ana babasından aynı ilgiyi görebilmek için, bilinç dışı olarak kardeşi ile benzer bir düzeye gerilediği söylenebilir. Zorlu yaşam olayları yalnızca ikincil enüresis için belirleyici değildir. Gelişimsel bir nedenle de ortaya çıkarsa, birincil enüresisin belirtinin sürmesinde çevresel koşulların önemli rolü olabilir. Medikal olmayan tedavilere her iki alt grubun benzer oranlarda yanıt vermesi, bu görüşü destekler niteliktedir. Ayrıca yapılan çalışmalarda sosyal açıdan uygunsuz koşullarda yaşayanlarda, sürekli çatışan, çocukları ile ilgilenemeyen ailelerde ve göç ya da benzer psikososyal stresler altında olanlarda EN'nin kontrol grublarına göre daha sık raslandığı bulunmuştur (11).

Epidemiyolojik çalışmalar, enüretik çocuklarda psikiyatrik sorunların özellikle depresif belirtilerin daha sık görüldüğünü göstermiştir. Ancak psikiyatrik sorunla ilgili neden-sonuç ilişkisi çok iyi belirlenmemiştir. Bu günlerde yaygın olan görüş, bu çocukların hem biyolojik hem de çevresel nedenlerle gelişimsel açıdan risk altında olduğu yolundadır. Bir başka deyişle çocuğu enüresise karşı yatkın kılan biyolojik / çevresel etkenler aynı şekilde onu psikiyatrik bir bozukluğa karşı da savunmasız bırakabilir.

#### Dr. Özdirim: Dr.Saatçi enüretik çocuğa yaklaşım nasıl olmalıdır ?

**Dr. Saatçi:** Enüretik çocuğa yaklaşıma ayrıntılı medikal ve sosyal öykü, fizik inceleme, idrar incelemesi ve kültürü ile başlanmalıdır (12). Bunlar arasında öykü çok önemli bir yer tutar. Gece birden fazla ıslatma çoğu kez normal mesane kapasitesine eşlik eder ve poliüri olduğu anlamına gelir. Buna karşılık gündüz idrar kaçırmaları ile birlikte zayıf işeme örneği, sık ani idrar etme şekli olanlar küçük mesane kapasitesi ve/veya mesane disfoksyonunu akla getirmeli ve mesane kapasitesi ölçülmelidir. Mesane kapasitesi (yaş sene olarak+2) "Ounces" formülü ile hesaplanır. Ağır diurnal işeme bozukluğu olanlarda konstipasyon veya gaita kaçırmaları (Enkopresis) birlikte bulunur. Bu durum altta nöropatik bir olayın sorumluluğunu akla getirmelidir.

Psikolojik öykü daha çok sekonder enüresis vakalarının ayırımında önemlidir.

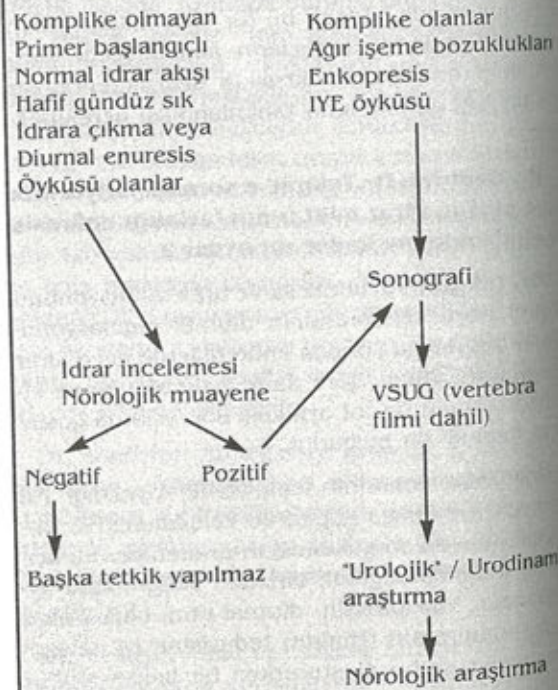
Epidemiyolojik çalışmalar ise çevresel ve

sosyo-ekonomik koşulların enüretik çocukların bazılarında sorumlu olduğunu göstermiştir. Öyküde aile öyküsü ve çocuğun uyuma paterni ve alışkanlıkları, geçirilmiş idrar yolları enfeksiyonu da araştırılmalıdır. Çocuğun ve ailenin enüresise karşı davranışlarında seçilecek tedavi yöntemini etkilemek-tedir.

Fizik incelemede karında mesane büyüklüğü, genital organların anatomik yapısı ve yürüyüş, gözlenmeli, sakral dimpling veya derideki anomaliler araştırılmalıdır. Primer nokturnal enuresis vakalarının fizik inceleme bulguları normaldir.

İdrar incelemeleri, normal veya metabolik bozuklukları ekarte etmeye yarar. İdrar dansitesi 1022 ve üzerinde ise (Diabetes Mellitus yok ve kontrast madde kullanılmamış, proteinleri yoksa) böbreğin idrarı yeterli konsantrasyon etme yeteneğinin olduğunu gösterir. Sabah ilk idrarın incelenmesi tercih edilmelidir. Komplike olduğu düşünülürse renal mesane sonografisi, miksiyon sistouretragram yapılmalıdır. Urodinamik çalışmalar ise a) Nörolojik bozukluk düşünülen b) Pubertal yaşta devamlı nokturnal enuresisin olması c) Patoloji yokken diurnal inkontinansın olması ve d) Miksiyon sistouretragramda mesane de trabekülasyon veya sfinkterde spazm saptanan vakalarda uygulanmalıdır. Böylece enüresisin ilk yaklaşımında komplike olup olmadığı saptanmalıdır.

#### Enüresisin izlenmesi (1)





### Dr. Özdirim: Dr. Tekgül tedavi yaklaşımında ürolojik bakış açısı nedir ?

**Dr. Tekgül:** Ürolojiyi ilgilendiren enüresis daha çok monoseptomatik olmayan komplike enüresistir. Komplike enüreziste tedavi enürezise de neden olan işeme disfonksiyonunun özelliği ya da diğer ürolojik probleme spesifiktir. Mesane instabilitesinin ön planda olduğu olgularda antikolinergik tedaviler işeme alışkanlıklarını düzenleyen işeme terapileri ön planda olurken, edinilmiş sfinkter dissinerjisine bağlı işeme disfonksiyonu ve enürezisi olan olgularda antikolinergiklerin yanı sıra sfinkter gevşetme egzersizleri, gerekirse çizgili kas relaksanları kullanılabilir.

Non-komplike monoseptomatik enürezisde tedavi yaklaşımları konusunda kesin sınırlamalar yapmak ve spesifik tedavilerden bahsetmek ne yazık ki mümkün değildir.

### Dr. Özdirim: Enüretik çocuk ve ailesi bu sorun ile ilgili neler yaşamaktadır ? ve enüretik bir çocuğun ailesine yaklaşım nasıl olmalıdır? Dr. Ünal bu konu da neler söylemek istersiniz?

**Dr. Ünal:** Evde enüretik bir çocukla yaşamak bütün aile için oldukça güç bir durumdur. Hergün yatağını ıslatmak, çocukta başarsızlık duygularını ve "büyümemenin" verdiği üzüntüyü pekiştirir; çocuğun yaşamın diğer alanlardaki etkinliklerini kısıtlayıp cesaretini kırabilir. Enüresis tanısı alan çocukların benlik saygılarının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, sorun düzelince benlik saygısının normale döndüğünü gösteren çok sayıda çalışma vardır. Ana babalar da doğrudan ya da dolaylı olarak sorundan etkilenir. Her aile kısa bir dönem için de olsa, çocuklarının istemli olarak yataklarını ıslattıklarını düşünebilirler. Enüretik çocukların, ana babaların çok önem verdikleri durumlarda, örneğin birkaç geceliğine misafir olarak gidilen evde kuru kalmaları; ailede bu tutumun istemli olabileceği ile ilgili şüpheleri pekiştirir. Bu durum çocuğa yönelik kızgınlık duygularını artırabilir. Ayrıca hergün çamaşır yıkamak ve bunları ütölemek annelerin yükünü doğrudan artıran bir sonuçtur.

Enüretik bir çocuğun ailesine nasıl yaklaşım yapılacağına gelince;

Aile ile yapılan görüşmede, tedavi için başvuranın kimin fikri olduğu, kimlerin sorundan daha çok etkilendiği, evde bu sorunun daha önce nasıl ele alındığı sorulduğunda, ailenin tedavi konusundaki motivasyonu ve bu motivasyondaki bireysel

farklılıklar anlaşılmalıdır. Hekimin görevi hastanın da ailenin motivasyonuna koşut olarak, tedavinin içinde yer almasını kolaylaştırmaktır. Eğer hastanın ya da ailedeki başka bir üyenin tedavi ile ilgili motivasyonu, belirgin olarak diğerlerinden az ise; bu durumun nedenleri araştırılmalı ve belki de enürezis belirtisinin o evdeki "işlevleri" üzerine daha fazla odaklanılmalıdır. Ayrıca enüresise neden olabilecek zorlu yaşam olayları ve eşlik eden diğer sorunlar da bu görüşmede irdelenmelidir. Ailenin o güne kadar denedikleri yöntemleri eleştirmeden dinlemek, ailenin suçlanmasını önler ve daha sonraki işbirliğini artırır.

### Dr. Özdirim: Enüretik çocuklarla bu sorunu nasıl ele almak gerekir ?

**Dr. Ünal:** Enüretik çocukların çoğu hekime neden getirildiklerini bilmeden gelirler. Eğer ana baba çocuklarının enüretik olduğunu ondan gizli olarak dile getirmişlerse, hekimin çabası çocuğun bu konudaki yakınmasını onun ağzından dinlemek yönünde olmalıdır. Çocuğun yakınmasını utanmadan ve suçlanmadan söyleyebilmesi için fırsat yaratılmalıdır. *"Ben burada genellikle uykusu ile ilgili sorunları olan çocuklar görüyorum; örneğin bazı çocukların uykusu o kadar derin ki, gece su içmek ya da tuvalete gitmek için bile kolay kolay uyanamıyorlar"* gibi bir yaklaşım çocuğu rahattabilir. Hekim bu soruları kendi tarzına göre değiştirebilir; ancak temel ilke idrar kaçırmanın istemsiz bir davranış olarak değerlendirileceğinin çocuğa aktarılmasıdır. Bu ilişki kurulmadan çocuğun sorunu sahiplenmesi ve tedavide etkin rol alması beklenmemelidir. Ayrıca bu yaklaşımın klinik tabloya eşlik eden suçluluk ve yetersizlik duygularına yönelik de olumlu etkisinin olduğu söylenebilir. Daha sonra uygun tedavi yöntemlerinin seçimine geçilebilir. Tedavi yönteminin seçimi nedensel etkenlere, çocuğun yaşına, sorunun sıklığına, sonuçlarına ve tedavinin aciliyetine göre yapılır. 6 yaşında birincil enüresis tanısı olan, haftada 1-2 kez yatağını ıslatan ve depresyonu olmayan bir çocukta hemen ilaç kullanmak gerekli değildir. Buna karşın 15 gün sonra yatılı okula başlayacak bir çocukta, davranışçı yaklaşımların etkisini gözleyebilmek için yeterli zaman yoktur. Boşanma ya da kardeş doğumundan sonra başlayan ikincil enüresisde nedensel etkenlere yönelik psikoterapi tek başına yeterli olabilir. Bölümümüzün tedavi politikası acil bir girişim gerekmedikçe ilk planda ilaç kullanmamak yolundadır. Bize başvuran hastaların ortalama ıslak gece sayısında daha hiç ilaç kullanmadan, yalnızca davranışçı bazı yaklaşımlarla %41.75 oranında azalma bu-



lunmuştur (13). Bölümümüzde ancak davranışçı yaklaşımlara iyi yanıt vermeyen ya da eşlik eden psikiyatrik belirtileri olan hastalarda ilaç ya da alarm cihazı kullanma gündeme gelmektedir.

**Dr. Özdirim:** **Dr. Ünal davranışçı yaklaşımlardan söz ettiniz, bu konuya biraz açıklık getirebilir misiniz?**

**Dr. Ünal:** Kayıt tutma ve ödüllendirme

Sabah uyandığında hem ana babanın hem de çocuğun takvim üzerinde önceki gece ile ilgili kayıt tutmasının yararı gösterilmiştir. Kayıt tutmanın önemi yalnızca sorunun monitörizasyonu ile ilgili değildir. Çocuğun tedaviye katılması ve sorumluluk alması için de bu yöntemin çok yararı vardır. Çocukların kuru kaldıkları sabahlar ödüllendirmeleri tedaviyi olumlu yönde etkiler. Düşünülenin tersine, duygusal içeriği olan ödüller; oyuncak vb. Somut ödüllere göre daha etkili bulunmuştur. Çocuk ıslak kalktığında ise bu durumla hiç ilgilenmemek, daha önceki ödülün etkisini artıracaktır.

*Sıvı kısıtlanması ve gece uyandırma*

Akşam yemeklerinin çocuğu susatmayacak şekilde yapılması ve yemekten sonra yapılacak sıvı kısıtlaması uykudaki idrar miktarını azaltabilir. Bu öneri çocuğun işbirliği olmadan yapılamaz. Bu konuda çocukla yapılan görüşmede anlaşmaya varılmalıdır. Sıvı kısıtlanması konusunda sorumluluk çocuğa verilmeli, konunun yeni bir inatlaşma odağı haline gelmesi engellenmelidir. Çocuklar uyuduktan 1-1,5 saat sonra uyandırılıp tuvalete gitmeleri söylenirse sıvı kısıtlanmasının başarısı artabilir.

*Alarm cihazı*

Alarm cihazı bazı yazarlara göre tek başına en etkin tedavi yöntemi olarak değerlendirilmiştir. Tedavinin başarı düzeyi tek başına kullanıldığında %75-86 oranları arasında değiştiği anlaşılmıştır. Ana babanın terapist olarak kullanıldığı alarmın hemen peşi sıra ödüllendirmenin yapıldığı bir teknikte başarı düzeyinin %98'e ulaştığı bildirilmiştir (14). Bu cihaz çocuk yatağı ıslatınca onu uyandırarak işlev görür. Tedavinin tamamlanması için en az iki ay gereklidir. İlk zamanlar çocuğun mesane tonusu belirli bir düzeyin üstüne çıktığında, yatak ıslanır ve zil çalar. Bir süre sonra, koşullanma tamamlandığında; mesane tonusunun artması, zil çalmadan da çocuğu uyandırmak için yeterli bir uyarıcı olmaya başlar.

**Dr. Özdirim:** **Bu yöntemlerle sonuç alınmadığı zaman ilaçla tedavi denenmektedir. Dr.Saatçi'ye sormak istiyorum: Enüresis teda-**

**visinde hangi ilaçlar kullanılmaktadır?**

**Dr. Saatçi:** Tedavi yöntemleri mesane aktivitesini deprese eden, üretra resistansını oluşturan uyku paternini değiştiren ilaçlar veya elektrofizyolojik tedaviler şeklinde sıralayabiliriz. Kullanılan ilaçlar başlıca 3 grupta toplayabiliriz (15).

1. Trisiklik antidepresan,
2. Desmopressin,
3. Oxybutinin

*Trisiklik Antidepresan;* Bu grupta imipramin en sık kullanılanıdır. 25 mg ile başlanıp cevap şekline göre 1-3 mg/kg'a kadar çıkarılır. İlacın kesilmesinde azaltılarak yapılmalıdır. Uygun dozda alınırsa ciddi bir yan etkisi yoktur. Etki mekanizması tam anlaşılmamıştır.

İlacın uyuma paternini ve ADH ekskresyonunu değiştirdiği gösterilmiştir. İlacın antidepresan etkisinin yanı sıra antikolinergik ve lokal anestetik etkileride vardır. Ayrıca santral etkisinde olduğu bilinmektedir.

*Desmopressin;* Gece vazopressin düzeyinin yükselmediği vakalarda etkilidir. Desmopressin sentetik ADH hormon analogudur. Ancak tedavi sonrası relapslar çok çabuk gelişmektedir. Ticari şekli (DDAVP) nasal sprey şeklindedir. Başlangıç doz 20 mg'dır. Her iki burun deliğine 1 spray şeklinde uygulanır. (1 spray de 10 mg bulunur). Doz tedrici olarak artırılarak maksimum 40 mg'a kadar çıkabilir (Her iki burun deliğine 2 spray şeklinde). Bu ilaca cevap doza bağımlıdır. Yan etkisi çok az olup semptomatik hiponatremi bunlar arasındadır.

*Oxybutinin (Ditropan-Uropan);* Antispazmodik tir direk etkisinin yanısıra düz adeledeki asetilkolinin muskarinik etkisine inhibe ederek spazmı çözer.

5 yaş ve üstü çocuklara 2X5 mg oral olarak verilir. Etkisini görmek için 2 hafta devamlı verilmelidir. Yan etkisi çok sıcaklarda terleme azaltığı için sıcak çarpması yapabilir (16).

#### KAYNAKLAR

1. Ritting S. Nocturnal enuresis at the molecular level. Scand J Urol Nephrol Suppl 1995;173:9-14.
2. Elberg H. Nocturnal enuresis is linked to a specific gene. Scand J Urol Nephrol Suppl 1995;173:15-18.
3. Alon US. Nocturnal enuresis, Ped Nephrol 1995;9:94-103.
4. Nrogaard JP, Djurhuus JC. The pathophysiology



- enuresis in children and young adults. Clin Pediatr Jul Spec No: 5-9 1993.
5. Muellner SR. Development of urinary control in children: some aspects of the cause and treatment of primary enuresis. J Am Med Assoc 1960;172: 1256-60.
  6. Watanabe H, Azuma S. A proposal for a classification system of enuresis based on overnight simultaneous monitoring of electroencephalography and cystometry. Sleep 1989;12: 257-64.
  7. Arnell H, Hjalmas K, Jagervall M, et al. The genetics of primary nocturnal enuresis: inheritance and suggestion of a second major gene on chromosome 12q. J Med Genetics; in press 1997.
  8. Moffat MEK, Harlos S, Kirschen AJ. Desmopressin Acetate and nocturnal enuresis: How much do we know? Pediatrics 1993;92: 420-25.
  9. Norgaard JP, Djurhuus JC, Watanabe H, Stenberg A, Lettgen B. Experience and current status of research into the pathophysiology of nocturnal enuresis. Brit J Urol 1997;79: 825-35.
  10. Schaffer D. Enuresis. In: Child and Adolescent Psychiatry. Rutter M, Taylor E, Hersov L (eds). Blackwell Science, London, 1994:505-19.
  11. Ben Noun L. Enuresis in children 5-18 years old in severe dysfunctional families. Harefuah 1993; 124:71-75.
  12. Rushton HG. Wetting and functional voiding disorders. Urol Clin North Amer 1995;22:75-79.
  13. Ünal F, Pehlivan Türk B, Baysal ZB, ve ark. Omipramin ve desmopressin' in enürezis nokturna tedavisindeki etkinliinin karşılaştırması. 6. Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatri Kongresi' nde sunulan serbest bildiri, 1996.
  14. Van Londen A, van Londen Barentsen MW, van Son MJ, Mulder GA. Arousal training for children suffering from nocturnal enuresis: a 2 1/2 year follow-up. Behav Res Ther 1993;31:613-15.
  15. Hjalmas K and Sillen U. Pharmacological treatment of bed-wetting. Drug Investiation 2, (Suppl 5) 1990;2:17-21.
  16. Novella AC, Novello JR. Enuresis. Ped North Amer 1987;34:719-33.

## Son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların tedavisinde hemodiyaliz mi, sürekli ayaktan periton diyalizi mi?

**Tartışmacılar : Dr. Yunus Erdem<sup>1</sup>, Dr. Turgay Arınsoy<sup>2</sup>**  
**Yorumcu: Dr. Şali Çağlar<sup>3</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi Doçenti<sup>1</sup>, Profesörü<sup>3</sup>,  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Ünitesi Doçenti<sup>2</sup>

### 1. Hemodiyaliz

**Dr. Yunus Erdem**

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) sürecine ulaşmış hastaların tedavisinde günümüzde iki temel seçenek bulunmaktadır: diyaliz ve renal transplantasyon. Canlı verici ya da kadavradan yapılan transplantasyon bu süreçteki hastalar için ideal tedavi yaklaşımı olmakla birlikte, yeterli sayıda organın bulunamaması nedeni ile bu konuda en gelişmiş ülkelerde bile hastaların önemli bir kısmına organ temin edilememektedir. Bu durum SDBY sürecindeki hastaların önemli bir kısmının diyaliz tedavileri ile yaşamlarını sürdürmeleri gereğini ortaya çıkarmaktadır. Bu hastaların tedavisinde herbiri için değişik diyaliz seçenekleri bulunmakla birlikte iki ana yaklaşım bulunmaktadır: hemodiyaliz ve periton diyalizi. SDBY hastalarının tedavisinde sürekli hemodiyaliz işlemi 1960'lı yıllardan itibaren kullanılmaya başlamıştır. Günümüze kadar olan teknolojik ve bilimsel gelişmeler hemodiyaliz tedavisi altındaki hastaların morbidite ve mortalite oranlarında önemli düzeltilmelerin olmasını sağlamıştır. Hemodiyaliz ünitemizde de 20 yılı aşkın süredir diyaliz programında olan hastalar bulunmaktadır. Bununla birlikte bu hastaların sağ kalım oranları ve yaşam kaliteleri istenilen düzeylerde değildir. Bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi belirleyen faktörler dört ana grupta incelenebilir (Tablo 1)

**Tablo 1. Hemodiyaliz hastalarında riski belirleyen temel faktörler**

1. Diyaliz işlemi
2. Beslenme
3. Son dönem böbrek yetmezliği ile ilgili sorunlar
4. Birlikte olan diğer hastalıklar

### Diyaliz işlemi

Günümüzde gelişmiş teknolojinin ortaya çıkardığı, bilgisayar kontrollü diyaliz makineleri ile yapılan hemodiyaliz işlemi temelde iki fizyolojik prensibe dayalıdır (1): 1) hastanın kanı ile diyalizat arasındaki solüt geçişleri (ör. kandan üre ve potasyumun uzaklaştırılması ve kana diyalizattan kalsiyum ve bikarbonat geçişi), 2) hastadan volumün uzaklaştırılması (ultrafiltrasyon). Bu iki temel amaç gerçekleştirilebilmek için gerekli olan faktörler ise hastadan belli miktarlarda kan akımını sağlayacak olan vasküler bir girişim yeri, yan geçiren bir membran (diyalizer), içeriği ve akım hızı belirlenmiş olan diyalizat sıvısı ve bunların istenilen koşul ve düzeylerde karşılaşmasını sağlayacak olan diyaliz makinesidir. Hastalar ihtiyaçları bireysel olarak belirlenmekle birlikte genelde haftada 3 kez, 4-5 saatlik süreler ile hemodiyaliz işlemi almaktadırlar. Hastalarda uzun süreli sağ kalımı belirleyen faktörlerin başında etkin ve yeterli diyaliz yapılması gereği gelmektedir. Diyaliz işlemi ne kadar kısa tutulursa morbidite ve mortalite oranında artmaktadır. Hekim ve yardımcı sağlık personelinin gözetiminde yapılan hemodiyaliz işleminin diyaliz etkinliği sağlamadaki avantajı ortadadır. Ayaktan yapılan periton diyalizinde ise bu kontrol ancak indirek yöntemlerle yapılabilmekte ve genellikle ölçüde hastanın kendi insiyatifinde kalmaktadır.

Hemodiyaliz işleminin uzun dönemde ortaya çıkardığı önemli sorunlardan bir tanesi vasküler girişim ile ilgili komplikasyonlardır. Ancak denetimli sağlık personeli ile vasküler girişimin yapılması



ması ile arteryovenöz fistüllerin hizmet verme süreleri uzamaktadır. Tekrarlayan girişimlerden sonra da fistül sorunu olan hastalara polietilen greftler konulabilmektedir (2). Periton diyalizinde ise peritonit riski önemli bir morbidite nedenidir.

Her iki diyaliz seçeneğinin maliyetlerine bakıldığında ise gelişmiş ülkelerde periton diyalizinin hemodiyalize göre daha ekonomik olduğu, bu durumun da periton diyalizi için bir tercih nedeni olduğu görülmektedir. Ancak ülkemizde hemodiyaliz işleminin daha az maliyetle yapılabilmesi nedeni ile periton diyalizi ile arasında herhangi bir maliyet farkı oluşmamaktadır. Tersine yüksek peritonit riski nedeni ile periton diyalizinin bazı hastalarda daha yüksek maliyetle yapılabileceği ortaya çıkmaktadır.

### Beslenme

Herhangi bir diyaliz programında olan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicilerinden biri de hastanın nütrisyonel durumudur (3). Hastaların nütrisyonel durumlarının değerlendirilmesinde kullanılan en pratik parametre, etki edilecek diğer faktörler de gözönüne alınmak kaydı ile serum albumin düzeyidir. Diyaliz programındaki hastalarda albumin düzeyi 3,5 g/dL'nin altında olanlarda mortalite oranları, daha yüksek değerlere sahip hastalara göre daha yüksektir. Hemodiyaliz işlemi ile seans başına 6-8 gram aminoasit kaybı olmakta, ancak bu kayıplar genelde hemodiyaliz hastalarının kompanse edilebilmektedir. Periton diyalizinde ise bu kayıplar daha fazla olmaktadır. Sosyoekonomik düzeyin yüksek olduğu gelişmiş batı ülkelerinde bile yapılan çalışmalarda sürekli periton diyalizi hastalarının yarısının malnütrisyonu olduğu bildirilmektedir (4). Ülkemiz koşullarında ise bu oranın çok daha yüksek olması beklenmelidir, bu durumun hastaların morbidite ve sağkalım sürelerine olumsuz etkiler yapacağı ortadadır.

### Son dönem böbrek yetmezliği ile ilgili sorunlar

Renal osteodistrofi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, anemi gibi kronik üremi ile ilgili sorunlarla her iki hasta grubunda da karşılaşmaktadır. Bu gibi kronik dönemde morbidite ve mortalitenin önemli belirleyicisi olan sorunlara yaklaşımda temel amaç, sorunlar ortaya çıkmadan gerekli önlemleri almaktır. Bu da hastaların tanı aldıktan sonra başta diyet olmak üzere, medikal tedaviye tam uyumlarını gerektirmektedir. Hastaların iki seans arasındaki diyeteye olan uyumları hastaların diyaliz giriş BUN, potasyum, kalsiyum, fosfor ve albumin gibi parametrelerinin bakılması ile değerlendirilebilmektedir. Daha da önemlisi kardiyovasküler hastalık için önemli bir risk faktörü olan kronik volüm yüklenmesi hastaların seans aralarındaki vücut ağırlık değişimleri ile yakından izlenebilmektedir. Genelde ortalama olarak en kısa ayda bir hekim tarafından görülen periton diyalizi hastalarında ise bu izlem daha çok indirek bulgulara dayanmakta ve geniş ölçüde hastanın ifadesi ile yürütülmektedir.

Gelişmiş batı ülkelerinde renal replasman tedavisinde en çok kullanılan yol hemodiyalizdir. SDBY sürecine ulaşmış hastalarda periton diyalizi %12-35 oranlarında tercih edilmektedir (5). Ancak bu ülkelerde dikkat edilmesi gereken nokta hemodiyaliz maliyetinin çok yüksek oluşudur. Ülkemizde ise hemodiyaliz ile periton diyalizi arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır. Maliyet, hasta takibi, etkinlik gibi faktörler gözönüne alındığında hemodiyalizin SDBY sürecindeki hastalar için daha uygun bir tedavi şekli olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak hemodiyalizin vasküler sorunlar gibi teknik nedenlerle sürdürülemediği ve periton diyalizini tek başına yapabilecek durumda olan seçilmiş hastalarda periton diyalizi hemodiyalizin bir alternatifi olarak düşünülmelidir.

## 2. Sürekli ayaktan periton diyalizi

### Dr. Turgay Arınsoy

Akut amaçlı olarak böbrek yetmezliği tedavisinde uzun zamandır kullanılan periton diyalizi yöntemi, 1976 yılında Moncrief ve Popovich'in periton içerisine kalıcı kateter uygulaması ile sürekli uygulanabilecek bir renal replasman tedavisi olarak önerilmiş ve sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) (CAPD) olarak adlandırılmıştır (6). SAPD, periton boşluğuna kalıcı bir kateter yardımı ile uygun içerikli bir solüsyon verilmesi ve birkaç sa-

atlik beklemeden sonra sıvının yerçekimi yardımı ile boşaltılması esasına dayanan basit bir işlemdir. Yarı geçirgen bir yapıda olan periton zarı hemodiyaliz işlemindeki diyalizerin görevini görmektedir. Diffüzyon yolu ile kanda biriken toksik maddeler periton diyaliz sıvısına geçerken, vücuttaki fazla sıvı da ozmoz yolu ile diyalizata geçer. Periton diyaliz sıvısının glukoz içeriği artırılarak daha fazla sıvı vücuttan uzaklaştırılabilir. SAPD işlemini,



uygun ve yeterli eğitimi almak koşulu ile hastaların kendi kendilerine rahatlıkla uygulaması oldukça önemli bir avantajdır, hemodiyaliz (HD) makineleri gibi karmaşık aletlere ve yardımcı personele gerek yoktur.

#### **SAPD için gerekli teknik unsurları şöyle sıralayabiliriz:**

1. Kateter (Nefrolog veya cerrah tarafından periton içine yerleştirilir)

2. Periton diyaliz sıvıları (Genellikle 2 litrelik plastik torbalar içerisinde değişik glukoz) konsantrasyonlarındadır.

3. Bağlantı sistemleri (Günümüzde değişim işlemi sonrasında hastanın boşaltım torbasını üzerinde taşımaya gerek olmayan Y set, çiftli torba gibi sistemler geliştirilmiştir.)

Hastalar genellikle 2 litrelik periton diyalizi sıvısı içeren torbalarla günde 4 kez değişim yaparlar. Diyaliz sıvısının karında bekleme süresi 4-6 saattir. Diyalizin yetersiz olduğu durumlarda dializat miktarı ve değişim sayısı artırılır. (2.5-3 litrelik sıvılarla günde 5-6 değişim yapılır.)

#### **SAPD tedavisinin uygun olduğu hastalıklar şu şekilde sıralanabilir:**

1. HD için vasküler giriş yolu sağlanamayan hastalar

2. Dolaşım yetersizliği olan hastalar
3. İskemik kalp hastalığı, aritmisi olan hastalar
4. Diabetik nefropati
5. Çok küçük (0-5 yaş) ve ileri yaşta hastalar
6. Kanama diyatezi olan hastalar

Yukarıda sayılan tıbbi endikasyonların yanında hastaların serbest ve bağımsız kalma isteği, hemodiyaliz merkezinden uzakta yaşama, sık seyahat etme zorunluluğu gibi sosyal ve psikolojik endikasyonlar da söz konusudur.

#### **SAPD tedavisinin kontrendike olduğu durumlar**

1. Daha önce geçirilmiş hastalıklar ya da cerrahi girişimler sonucu oluşan karın içi yapışıklıklar
2. Mental gerilik, demans ve kendi işini yapamayacak kadar düşkün hastalar
3. Malnütrisyon ve aşırı obesite
4. Pleuro-peritoneal açıklık
5. Akut divertikülit ve iskemik barsak hastalığı

6. İleostomi, kolostomi ve nefrostomili hastalar
7. Kann içi abse ve kitle
8. İleri derecede kronik obstrüktif akciğer hastalığı
9. Gebeliğin son trimesteri
10. Kann duvarı hernileri ve hiatal herni
11. Şiddetli hipertrigliseritemi
12. Hijyenik alışkanlığı bozuk, uyumsuz hastalar

Kronik böbrek yetmezliği tedavisinde HD mi yoksa SAPD yöntemi mi daha etkindir şeklinde olan tartışmalar yoğun biçimde sürmektedir. Her iki tedavi yönteminin de birbirlerine karşı üstün olduğu durumlar söz konusudur. SARD tedavisinin avantajları şu şekilde sıralanabilir.

1. Renal yetmezliğe bağlı kanda biriken toksik maddelerin daha dengeli biçimde ve sürekli olarak uzaklaştırılmasının hastaların kendini daha iyi hissetmesine neden olduğu düşünülmektedir. Diyaliz yeterliliğinin değerlendirilmesinde kullanılan parametrelerden biri olan üre değeri, SAPD tedavisinde HD'in yarısı kadar olmasına rağmen klinik olarak fark olmaması, hatta SAPD hastalarının kendini daha iyi hissetmesi çelişkili bir durum olarak görülmektedir. Keshaviah (7) bu konuyu "Pik Konsantrasyon Teorisi" ile açıklamaktadır. Buna göre HD işlemi ile düşen üre değeri bir sonraki HD'e kadar yeniden yükselmekte ve en yüksek düzeye ulaşmaktadır. SAPD'de ise sürekli bir tedavi olduğundan bu pik değeri oluşmamakta ve üre düzeyi sabit olduğundan klinik bulgular daha iyi olmaktadır.

2. SAPD'de orta ve büyük molekül ağırlıklı maddelerin klerensi HD'e göre daha yüksektir. Bu nedenle de hastaların üremik semptomları HD hastalarına göre daha hafiftir (8).

3. SAPD'de ultrafiltrasyonun yeterli olması nedeniyle hastalara daha az sıvı ve diyet kısıtlaması yapılmakta, buna karşılık hipertansiyonun kontrolü daha etkin olmaktadır (9).

4. Nedeni tam bilinmemekle birlikte rezidüel renal fonksiyonlar SAPD tedavisi sırasında HD'e göre daha uzun süre korunabilmektedir. Primer glomerulonefritli hastalarda yıllık kreatinin klerensi azalması her iki tedavide de aynı iken, interstisyel nefrit ve nefroangiosklerozlu hastalarda SAPD tedavisi olanlarda daha az bulunmuştur (10).

5. SAPD tedavisinde böbrek yetmezliğine bağlı gelişen anemi HD'e göre daha hafif düzeyde olmakta ve tedavi için daha düşük eritropoetin dozu



gerekmektedir (9).

6. Diabetik nefropatisi olan hastalarda vasküler sorunların sık olması SAPD'yi tercih ettirmektedir. SAPD sırasında insülinin intraperitoneal uygulanabilmesi ise bir başka kolaylık oluşturmaktadır.

7. HD tedavisi olan hastaların haftada 3 kez 4'er saat HD merkezinde olmaları zorunluluğu vardır. SAPD yönteminde ise hastalar tedavilerini evde, işyerinde tatilde yapabilmektedirler. Bu dolaşım serbestliği psikososyal olarak hastalar için çok önemlidir.

### SAPD Tedavisinin Komplikasyonları

1. Enfeksiyon: Çıkış yeri enfeksiyonu, tünel enfeksiyonu ve en önemlisi olan peritonittir. Peritonit hem en önemli komplikasyondur hem de hastalığın tedaviyi terk etmesine yol açan en büyük etkidir. Çünkü sık geçirilen peritonit atakları sonucunda oluşan yapışıklıklar peritonun geçirgenliğini azaltır ve diyalizin etkinliği düşer. Günümüzde bağlantı sistemlerinin gelişmesi ile peritonit sıklığı önemli ölçüde azalmıştır. Yapılan son çalışmalarda 24-36 hasta ayında 1 peritonit atak olduğu bildirilmektedir (11). Olguların yarısında etken gram (+) basillerdir ve çoğunlukla intraperitoneal antibiyotik ile ayaktan tedavi edilebilmektedir.

2. Sürekli olarak periton boşluğu içinde sıvı bulunması intraabdominal basınç artışına neden olarak abdominal hernilere, bel ve sırt ağrısına neden olabilir. Ayrıca genital ödem, hidrotoraks ve reflü özofajitine yol açabilir.

3. Ultrafiltrasyon yetersizliği: Periton membranı uzun yıllar diyalizat içindeki değişik maddelere ve enfeksiyonlara maruz kalarak yapısal değişikliğe uğrar ve geçirgenliği azalır. Bazı çalışmalarda tedavinin 1. yılında %10, 2.yılında ise %30 ultrafiltrasyon yetersizliği geliştiği saptanmıştır (12).

4. Sklerozan kapsülleyici peritonit: SAPD tedavisinin en tehlikeli komplikasyonudur. Mortalitesi %50 dir. Oldukça nadir görülen bu tabloda ince barsaklar kalın bir fibröz tabaka ile kaplanarak intestinal tıkanmaya neden olur. Bu tablo basit ultrafiltrasyon yetersizliğine yol açan fibröz adezyon-

ların oluştuğu ve sıklıkla peritonite sekonder gelişen peritoneal skleroz ile karıştırılmamalıdır.

5. Obesite ve dislipidemi: Periton diyalizi sıvılarına yüksek konsantrasyonda bulunan glukozun emilimi en önemli nedendir. (100-200 g/gün). SAPD hastalarına hem serum trigliserit hem de total kolesterol düzeyi HD hastalarından daha yüksektir. Ancak trigliserit artışı daha belirgindir. Sonuçta ateroskleroza eğilim daha fazla olmaktadır (9).

6. Hipoalbuminemi: SAPD sırasında günlük protein kaybı 6-12 gram arasındadır. HD'de ise protein kaybı olmamaktadır (Eğer hastalar yeterli protein alamazlarsa malnütrisyon gelişmekte ve mortalite artmaktadır. Bu nedenle hastaların en az 1.2g/kg/gün protein içeren diyet alması önerilmektedir. Günümüzde SAPD tedavisi olan hastaların sayısı giderek artmaktadır. Bugün tüm dünyada diyaliz tedavisi olan hastaların %12'si peritoneal diyaliz tedavisindedir. Ülkelerin sağlık politikaları ve sigorta sistemleri ülkeler arasında farklılıklara neden olmaktadır. Örneğin Meksikada bu oran %90 iken İngilterede %40 Almanyada ise %8 dir. Ülkemizde son 5 yılda yaygınlık kazanmaya başlayan SAPD tedavisi tüm diyaliz hastalarının %10'unun oluşturmaktadır (14).

SAPD hastalarında HD'de olduğu gibi en önemli ölüm nedeni kardiovasküler hastalıklardır. HD ve SAPD tedavisi olanların sağkalım oranları benzer gruplarla karşılaştırıldığında pek çok çalışmada önemli bir fark bulunmadığı saptanmıştır. Maiorca ve arkadaşlarının 1981-1993 yılları arasında izledikleri 578 hastayı içeren çalışmada HD ve SAPD hastaları arasında sağkalım açısından fark bulunmamıştır. Mortaliteyi etkileyen en önemli etkenler eşlik eden hastalıklar (kalp hastalıkları, diyabet gibi) ve dializ yeterliliğidir. KT/V üre değeri SAPD'de 1.7/hafta, HD'de ise 1/seansın üzerinde olması halinde her iki grupta sağkalım aynıdır (15).

Sonuç olarak kronik böbrek yetmezliğinin sağaltımında SAPD veya HD yöntemlerini seçerken hipertansiyon tedavisinde olduğu gibi kişiselleştirilmiş tedavi ilkeleri uygulanmalı, tıbbi endikasyonların yanında sosyal ve psikolojik durumlarda göz önünde tutulmalıdır.

## 3. Yorum

Dr. Şali Çağlar

Toplumun sağlık çalışanları üzerinde oluşturduğu gittikçe artan yoğun baskı tedavi kalitesini iyileştirmede önemli bir unsur olmuştur. Nitekim

kronik böbrek yetmezliği sürecindeki hastalarda düzenli olarak uygulanır hale gelen diyaliz tedavisi (hemodiyaliz ve peritoneal diyaliz) ile birlikte has-

talarn içinde teknik düzeyde sağlanan gelişmeler tedavideki başarının artmasına önemli katkı sağlamıştır.

Sözgelimi uygulama aşamasında hemodinamik sorunların giderilmesi sıvı alımının daha kolay ve sorunsuz uygulanabilmesi, beslenmede hasta beklentisi yönünde sağlanan gelişmeler, hastaların topluma kazandırılmaları ilk bakışta göze çarpan tedavide sağlanan kazançlardır.

Hekimlik uygulamasının her dalında olduğu gibi hastanın sorunlarını gidermeye yönelik hizmet üreten hekimin, işini ciddiye alması ve yeterli bir- kim ve deneyimin ve bunları çağın bilgisi ile do- natması gerekir. Diyaliz tedavisi ile uğraşan heki- min de başarıya ulaşması için yukarıda söz ü edilen donanımda olması şarttır.

Hemodiyaliz ya da peritoneal diyaliz tedavisini birbirin karşısında iki farklı tedavi türü sayma yeri- ne birbirini tamamlayan yöntemler olarak kabul etmek daha doğru olur. Tedaviye alınması planla- nan hastalar, hastalıklarının türü, içinde bulundu- ğu koşullar ile sosyoekonomik koşullar yönünden değerlendirilmelidir. Nitekim içinde bulunduğu- muz yılın başında tüm dünyada hemodiyaliz teda- visi ile yaşamının sürdüren hasta sayısı 750- 800.000, peritoneal diyaliz tedavisi ile 120.000 kadardır. Önemli olan doğru zamanda doğru karar verip, doğru olarak uygulayabilmektir.

Konuyu ayrı ayrı tartışan, sizlere özet olarak sunan Doç. Dr. Turgay Arınsoy ve Doç. Dr. Yunus Erdem dallarında başarılı olan doğru uygulayıcılar- dır. Tecrübelerine literatür bilgilerini de ekledikleri makalelerinin okuyuculara yararlı olacağını uma- nm.

#### KAYNAKLAR

1. Lazarus JM. Hemodialysis: concept of clearance. In Brenner BM, Rector FC (eds): The Kidney, 5th edition. WB Saunders, Philadelphia, 1996, p:2424
2. Windus DW. Permanent vascular access: A nephro- logist view. Am J Kidney Dis 1993;15:458.

4. Young GA, Kopple JD, Lindholm B. Nutritional as- sessment of continuous ambulatory peritoneal di- alysis patients: An international study. Am J Kidney Dis 1991;17:462.
5. United States Renal Data System: USRDS 1993 An- nual Data Report: International comparison of ESRD therapy. Bethesda, 1993, p:91
6. Popovich RP Moncrief JW, Nolph KD, Ghodos A, Twardowski Z, Pyle WK. Continuous Ambulatory Pe- ritoneal Dialysis. Ann Int Med 1978;88:449-456.
7. Keshaviah P, Nolph KD, Van Stone C. The peak concentration hypothesis: A urea kinetic approach to comparing the adequacy of Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) and Hemodialysis. Perit Dial Int 1989;9:257-260.
8. Pippe B, Krediet RT. Peritoneal physiology-transport of solutes. In: The Textbook of Peritoneal Dialysis. Gokal R, Nolph KD (eds). Dordecht Kluwer Academic Publishers 1994;69-113.
9. Complications During Peritoneal Dialysis. In: The Essentials of Peritoneal Dialysis. Khanna R, Nolph KD Oreopoulos DG (eds). Dordecht Kluwer Academic Publishers 1993;89-98.
10. Lindblat AS, Nolph KD. Recovery of renal function in continuous ambulatory peritoneal dialysis. A study of National CAPD Registry data. Perit Dia Int 1992;12:43-47.
11. Greca LG and The Italian Cooperative Peritoneal Di- alysis Study Group. Long Term PD Patients. The Ita- lian Experience. Sixteenth Annual Conference on Pe- ritoneal Dialysis, Seattle. Washington Feb 21- 23 1996 Abstract Book:388-399.
12. Slingeneyer A, canaud B, Mion C. Permanent loss of ultrason capacity of the peritoneum in long term peritoneal dialysis: an epidemiological study. Nephr- ron 1983;35:133-138.
13. Westman J. Worlwide dialysis update. Annual Sur- vey by Baxter Healthcare Inc., Deerfield IL, 1993.
14. Periton Diyalizi In: Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon (Registry 95). Ereğ E, Süleymanlı G, Serdengeçti K (eds). İstanbul Türk Nefroloji Der- neği Yayınları 1996;35.
15. Maiorca R, Cancarini G, Brunori G, Zubani R, Camerlin C, Manili L, Campanini M, Mombelloni S. Which Tre- atment for which patient in the future? Possible modifications in CAPD. Nephrol Dial Transplan 1995;10(suppl 7):20-26.



## Mycobacterium tuberculosis'in ilaçlara karşı direncinden sorumlu moleküler mekanizmalar

Dr. Tanıl Kocagöz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doçenti

Günümüzde tüberküloz önemli bir ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Dünya nüfusunun üçte biri *M. tuberculosis* taşıyıcısıdır ve her yıl 8-10 milyon kişi tüberküloz olmakta ve bunlardan 2-3 milyonu ölmektedir (1). Antibakteriyellerin enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanıma girmesinden önce, tüberküloza yakalanan hastaların %50-60'ı ölmekteydi. Streptomisin'in 1944 yılında, izoniazid (INH) ve pirazinamid'in 1952 yılında tedavide kullanılmaya başlanmasından sonra mortalite önemli ölçüde düşmüştür. Toplum taraması, erken tanı ve tedavi hizmetlerini etkin bir şekilde yapabilen ülkelerde, toplumdaki tüberkülozlu sayısı hızla azalırken diğer ülkelerde önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmiştir. Buna karşın 1985 yılından itibaren gelişmiş birçok ülkede tüberkülozlu sayısı yeniden artışa geçmiştir. Bunda, AIDS'in yaygınlaşması ve bu hastalarda tüberküloz görülme sıklığının yüksek oluşu; sağlık tarama programlarının iyi çalışmaması, ekonomik durumu kötü, evsiz bireylerin sayısındaki artış gibi nedenlerin etkili olduğu ileri sürülmüştür (1). Yukarıdaki verdığımız rakamlara göre ilaç tedavisinin, mortalitenin azalması, ve toplumda bulaş zincirinin kırılması için ne kadar önemli olduğu gayet açıktır. Bu nedenle ilaçlara dirençli tüberküloz basillerinin sayısındaki artış, ilaç tedavisi öncesindeki korkutucu rakamlara yeniden dönülmesine neden olabilir. Bazı umut verici gelişmelere karşın, ufukta, yakın gelecekte tüberküloz tedavisinde klasik ilaçların yerini alabilecek, yeni bir ilaç görünmemektedir. Antitüberküloz ilaçlara karşı *M. tuberculosis*'te ilaç direncinin ortaya çıkışındaki moleküler mekanizmaları anlamak, bu ilaçlar uygun kullanılmadığı zaman ne kadar kolay direnç geliştirebileceğini de anlamaya yardımcı olacaktır (2).

### Mikobakterilerde ilaç direncinin özellikleri

Mikobakterilerde gelişen ilaç direnci 'birincil direnç', yani dirençli basil ile hastalanma, ya da 'tedavi sırasında gelişen direnç' şeklinde olabilir. Tedavi sırasında gelişen direncin en sık nedeni, yanlış ilaç uygulaması ve yetersiz tedavidir. Bugün için önerilen 'kısa süreli' standart tedavi, iki ay süre ile INH, rifampisin, etambutol ve pirazinamid'in birlikte verilmesi, daha sonra INH ve rifampisin ile dört ay daha tedaviye devam edilmesi şeklindedir (3, 4).

Mikobakteriler '*Actinomycetales*' grubu içerisinde yer alan mikroorganizmalardır ve bu grubun diğer üyeleri (*Rhodococcus*, *Corynebacteria*, *No-cardia*) gibi, hücre duvarının dış kısmı mikolik asit denen (40 ila 90 karbonlu) uzun ve dallı yağ asitlerinden oluşur. Bu kalın mumsu tabaka birçok ilaç molekülünün hücre içine girişini engelleyerek doğal bir direnç oluşturur. Mikobakterilere etkili olacak ilaçlar öncelikle bu tabakadan kolayca geçebiliyor olmalıdır (5).

Mikobakterilerin bir başka özelliği diğer bakterilerle kıyaslandığında, mutasyon hızlarının yaklaşık 10 kat daha yüksek olmasıdır. Yani bir ilaçla karşılaştığı zaman, mikobakteri topluluğunda diğer bakterilere oranla 10 kat daha fazla, bu ilaca dirençli organizma canlı olarak kalır. İşte bu nedenle mikobakteri tedavisinde kombine ilaç uygulaması çok önemlidir. Çünkü bir bakterinin aynı anda birden fazla mutasyon geçirecek, birden fazla ilaca karşı dirençli hale gelme olasılığı çok düşüktür. Bu nedenle uygun kombinasyonda, uygun süre, uygun dozda ilaç verilmemesi tedavi sırasında direnç gelişmesinin en önemli nedenidir (2, 6).

Mikobakteriler çok yavaş üreyen organizmalar-

dır. Kültürde üretilmeleri 2-4 haftalık bir süre gerektirdiğinden, ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi de 6-8 hafta sürmektedir. Bu durum, hastalara ilaç duyarlılığı bilinmeden tedavinin başlanmasını gerektirmektedir. Tüberküloz basili başta birkaç ilaca birden dirençli ise, duyarlı olduğu ilaca, sanki tek ilaç veriliyormuş gibi, kolayca direnç kazanabilmektedir. Bu nedenle tedaviye çok ilaçla başlanmanın önemi büyüktür (3, 4).

### Hücre duvarı yapımını bozan antitüberkülozlara karşı direnç

#### INH ve Etionamid direnci

INH ve etionamid mikolik asit yapımını bozan ilaçlardır. Kimyasal yapıları ve etki mekanizmaları birbirine benzer (7). INH'a dirençli birçok *M. tuberculosis* suşunun katalaz enzimini yapamadığı ya da çok az miktarda yapabildiği gözlenmiştir (8). Katalaz eksikliği olan bakterilerde ikinci bir mutasyon ile alkil hidroperoksidaz enziminin normalden fazla yapılmaya başladığı ve katalazın işlevini üstlendiği gösterilmiştir (9). Bu durumun INH direnci ile ilgisi araştırıldığında INH'ın aslında bir ön ilaç olduğu ve katalaz tarafından aktive edildiği saptanmıştır. INH ve etionamid aktif taşıma ile mikobakteri içine alınırlar. INH katalaz tarafından aktive edilerek asıl hedefi olan ve mikolik asit sentezinde rol oynayan enoil redüktaz enzimine bağlanarak onu inhibe eder. Bu, NADH bağlayan bir enzimdir. CoA veya açıl taşıyıcı protein (ACP) üzerindeki trans-enoil-tiyoesterlerin redüksiyonunu sağlar. Etionamidi katalaz gibi aktive eden bir enzimin var olup olmadığı henüz bilinmemektedir. İnhibe edilen enoil redüktaz, inhA isimli gen tarafından kodlanır ve bunda ortaya çıkan mutasyon hem INH hem de etionamid direncine yol açar (10). Bu gende bir timinin guanine değişmesi 94. aminoasitin alanından serine değişmesine ve böylece direnç oluşmasına neden olmaktadır. Bir başka direnç nedeni ise bu genin promotör bölgesinde ortaya çıkan bir mutasyon ile redüktaz yapımının çok artmasıdır (11). Böylece enzim moleküllerinin bir kısmı ilaç tarafından inhibe edilse bile, geriye kalan kısım gerekli mikolik asit yapımını sürdürebilmektedir.

#### Etambütol direnci

Etambütol de INH gibi *M. tuberculosis*te hücre duvar sentezini bozar. Mikolik asitlerin peptidoglikana bağlanmalarında köprü görevi üstlenen arabinogalaktanın hücre duvarına eklenmesini engeller. Mikolik asitler duvara katılamadıkları için dimikolat ve trehaloz birikimine yol açar. Arabino-

galaktan, arabinozların polimerizasyonu ile yapılır (5). Bunu sağlayan arabinoziltransferazların etambütölün hedefi olduğu belirlenmiştir. Etambütöl direncinden sorumlu bu enzimleri kodlayan, üç geninden oluşan bir operon saptanmış ve genlere embA, embB ve embC adı verilmiştir. Daha sonra etambütöle dirençli hale gelen mikobakterilerin %89'unda embB geninin 306. kodonunda mutasyon olduğu saptanmıştır (12).

### Protein yapım inhibitörlerine karşı direnç

#### Streptomisin ve diğer aminoglikozidlere karşı direnç

Streptomisin ve diğer aminoglikozid antibiyotikler bakterilerde protein yapımını bozarak etki gösterir. Bunu, ribozomlarda m-RNA'dan proteine çevirinin başlamasını engelleyerek yaparlar. Birçok bakteri türünde aminoglikozid direnci, ilacın enzimatik olarak modifikasyonu sonucu inaktivasyonu ile ortaya çıkar. Başka bakteri türlerinde son derece yaygın olan bu direnç türüne *M. tuberculosis*te rastlanmamıştır. Bu bakteride direnç, mutasyonlar sonucu ribozomlarda ortaya çıkan değişiklikler, bunların ilaca affiniteyi azaltması sonucunda oluşur (13). Bilindiği gibi ribozomlar protein ve RNA'dan oluşur. Aminoglikozid direncine neden olan mutasyonlar ribozomal protein veya RNA'larda, mutasyonlar sonucu ortaya çıkan değişikliklerle olabilir. Ribozomal proteinlerden, S12 proteinini dizgeleyen gen, *rpsL*'de ortaya çıkan mutasyonlar ile bu proteinin, 43 ve 88. aminoasitlerini oluşturan lizinlerden ilki arginin veya treonin, ikincisi ise arginine değişir. Suşların %80'inde direnç bu mutasyonlara bağlıdır (14). *E. coli*'de aynı bölgelerde mutasyonların dirence neden olduğu belirlenmiştir. Benzer şekilde 16S ribozomal RNA'nın rrs bölgesindeki mutasyonlar da streptomisin direncine yol açabilmektedir. Bu bölgenin S12 ribozomal proteini ile ilişkide olduğu sanılmaktadır. Dirence neden olan gen değişikliklerinin, 16S ribozomal RNA'nın 530 kıvrımını dizgeleyen bölgede, 491, 512, 516 da C'den T'ye, 513'te A'dan C'ye, ayrıca 913'te A'dan G'ye mutasyonlar sonucu ortaya çıktığı belirlenmiştir. *E. coli*'de de aynı mutasyonların streptomisin direncine yol açtığı saptanmıştır (2, 13).

*M. tuberculosis*'te ortaya çıkan streptomisin direncinin tek iyi tarafı, tüberküloz tedavisinde kullanılabilen diğer aminoglikozidler olan kanamisin, amikasin, kapreomisin ile çapraz direnç yaratmamasıdır (2). Yani tedavi sırasında streptomisin karşı direnç saptanacak olursa bunun yerine diğer aminoglikozidler kullanılabilir.



509	Phe	Asn	521
Ser-Gln-Leu-Ser-Gln-Phe-Met-Asp-Gln-Asn-Asn-Pro-Leu-			
Thr	Pro	Gly	Met
522			533
Ser-Gly-Leu-Thr-His-Lys-Arg-Arg-Leu-Ser-Ala-Leu-			
Leu	Arg Gln	Leu	Pro
	Asp		
	Leu		
	Pro		
	Tyr		

Şekil 1. Rifampisin direncine yol açan, RNA polimeraz b altbirimi mutasyonları sonucu ortaya çıkan aminoasit değişiklikleri. Değişikliklerin görüldüğü 509-533, aminoasit arasında kalan normal dizi ortada verilmiştir. Normal dizi altına yazılanlar, aminoasit değişmesi, üste yazılanlar ekleme veya eksilme değişikliğini göstermektedir.

88	89	90	91	92	93	94
Gly	Asp	Ala	Ser	Ile	Tyr	Asp
Cys		Val	Pro			Asn
						Ala
						Tyr
						His
						Gly

Şekil 2. Kinolon direncine yol açan DNA giraz alfa altünitesini, aminoasit değişiklikleri. Üste koyu olarak mutasyonların görüldüğü normal dizinin 88-94, aminoasitleri arasında kalan kısmı, alta mutasyon sonucu ortaya çıkabilen aminoasit değişiklikleri gösterilmiştir.

## Nükleik asit sentezini bozan ilaçlara karşı direnç

### Rifampisin direnci

*Streptomyces mediterranei* kültürlerinden elde edilen rifampisin, RNA polimeraz enzimini inhibe ederek DNA'dan RNA yapımını durdurur. Hızlı bakterisidal bir antibiyotiktir ve tedavi süresinin kısaltılmasında önemli rol oynamıştır. Direnç, RNA polimeraz enzimi, B altbirimini kodlayan genin, 25 amino asitlik bir bölgedeki mutasyonları ile ortaya çıkar (15). RNA polimerazın rifampisini bağlayan bu bölgedeki aminoasit dizisi ve dirence neden olan aminoasit değişiklikleri Şekil 1'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi rifampisin direncine yol açabilecek çok sayıda mutasyon bölgesi bulunmakta ve bu durum rifampisin direncinin ne kadar kolay oluşabileceğini göstermektedir. Rifampisin, tedavide tek

başına verilecek olursa, kısa sürede direnç gelişmesi kaçınılmazdır. *M. tuberculosis*'in yaygın olduğu toplumlarda, rifampisin başka enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılması, mümkün olduğunca başka tedavi alternatifi bulunmadığı durumlarda düşünülmelidir. Yoksa tüberküloz tedavisinde kıymetli bir yeri olan bu ilaca direncin yaygınlaşması çok hızlanabilir.

### Kinolon direnci

Son yıllarda, birden fazla ilaca dirençli tüberküloz basillerinin yaygınlaşması ile, klasik ilaçlarla tedavi edilemeyen olguların ortaya çıkışı, araştırmacıları yeni ilaç arayışına itmiştir. Başka enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde başarıyla kullanılan fluorokinolonlar bu tür olgularda umut veren ilaçlar olarak gündeme gelmiştir. Ancak bizim ve diğer araştırmacıların yaptığı araştırmalar, bu ilaçlara karşı da *M. tuberculosis*'in kolayca dirençli hale gelebileceğini göstermiş, hatta tedavi sırasında direnç geliştiği belirlenmiştir (16). Bu nedenle tedavide kullanımları şimdilik sadece klasik ilaçlara dirençli olgularda düşünülmelidir.

Kinolonlar, hücre içinde DNA'yı süpersarmal hale getirerek, hücre içine sığdırılmasını sağlayan, DNA giraz enziminin inhibitörüdür. Son yıllarda farklı bakteri türlerinde ilacın başka hedeflerinin de olabildiği saptanmakla beraber, *M. tuberculosis*'te direnç en sıklıkla DNA giraz alfa altünitesini kodlayan gendeki mutasyonlar sonucunda ortaya çıkar (17, 18). Bu değişiklikler Şekil 2'de gösterilmiştir. Bizim araştırmamızda B altünitesinde oluşan değişiklik (495. aminoasitin aspartik asitten arginin veya histidine değişmesi) ve bakteri duvarında geçirgenlik azalmasına bağlı olarak da direnç gelişebileceği saptanmıştır (18).

### Pirazinamid direnci

İlk kez 1952'de etkinliği gösterilmiş olan pirazinamid 1980'lerde yaygın olarak tüberküloz tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle uyuyan (aktif olarak çoğalmayan) basillerin öldürülmesinde önemli olan bu ilaç, mikobakterilerin canlılığını sürdürdüğü makrofağ fagolizozomu gibi asit pH'larda etkili olabilmektedir. Nikotinamid analogudur ve etkinliği bir amidaz varlığını gerektirir. Ön ilaç olarak hücre içine girip, pirazinamidaz adı verilen bu enzimle, pirazinoik aside çevrilir. Pirazinamide dirençli suşlar pirazinoik aside duyarlıdır ancak pirazinoik asit farmakokinetik özelliklerinden dolayı in vivo etkisizdir. Pirazinamid direncinin, pirazinamidazı dizgeleyen gen *pncA*'da ortaya çıkan mutasyonlar ile, amidaz aktivitesindeki azalmaya bağlı olduğu belirlenmiştir (19).

## KAYNAKLAR

- Bloom BR, Murray CJ. Tuberculosis: commentary on a reemerged killer. *Science* 1992; 257:1055-64.
- Blanchard CS. Molecular mechanisms of drug resistance in *M. tuberculosis*. *Annu Rev Biochem* 1996; 65:215-39.
- Mitchison DA: The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. *Tuberle* 1985; 66:219-26.
- Heym B, Honore N, Truffot-Pernot C, Banerjee A, Schurra C, Jacobs WR Jr, et al. Implications of multidrug resistance for the future of short-course chemotherapy of tuberculosis: a molecular study. *Lancet* 1994; 344:293-8.
- Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem* 1995; 64:29-63.
- Morris S, Bai GH, Suffys P, Portillo-Gomez L, Fairhok M, Rouse D. Molecular mechanisms of multiple drug resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Infect Dis* 1995; 171:4954-60.
- Zhang Y, Young DB. Molecular mechanisms of isoniazid: a drug at the front line of tuberculosis control. *Trends Microbiol* 1993; 1:109-13.
- Altamirano M, Marostenmaki J, Wong A, FitzGerald M, Black WA, Smith JA. Mutations in the catalase-peroxidase gene from isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Infect Dis* 1994; 169:1162-5.
- Sherman DR, Mdluli K, Hickey MJ, Arain TM, Morris SL, Barry CE 3rd, Stover CK. Compensatory *ahpC* gene expression in isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1996; 272:1641-3.
- Banerjee A, Dubnau E, Quemard A, Balasubramanian V, Sun Um K, Wilson T, et al. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* 1994; 263:227-30.
- Rousse DA, Li Z, Bai G, Morris SL. Characterization of the *katG* and *inhA* genes of isoniazid-resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:2472-7.
- Sreevatsan S, Stockbauer KE, Pan X, Kreiswirth BN, Moghazeh SL, Jacobs WR, et al. Ethambutol resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Critical role of embB mutations. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1677-81.
- Meier A, Sander P, Schaper KJ, Scholz M, Bottger EC. Correlation of molecular resistance mechanisms and phenotypic resistance levels in streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2452-4.
- Nair J, Rouse DA, Bai GH, Morris SL. The *rpsL* gene and streptomycin resistance in single and multiple drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*. *Mol Microbiol* 1993; 10:521-7.
- Telenti A, Imboden P, Marchetti F, Lowrie D, Cole S, Colston MJ, Matter L, Schopfer K, Bodmer T. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis*. *Lancet* 1993; 341:647-50.
- Cambau E, Sougakoff W, Besson M, Truffot-Pernot C, Grosset J, Jarlier V. Selection of a *gyrA* mutant of *Mycobacterium tuberculosis* resistant to fluoroquinolones during treatment with ofloxacin. *J Infect Dis* 1994; 170:479-83.
- Takiff, H. E., Salazar L., Guerrero C., W. Phillip W., Huang M., Kreiswirth B., et al. Cloning and nucleotide sequence of *Mycobacterium tuberculosis gyrA* and *gyrB* genes and detection of quinolone resistance mutations. *Antimicrob. Agents Chemother* 1994; 38:773-80.
- Kocagöz, T., C. J. Hackbarth, I. Ünsal, E. Y. Rosenberg, H. Nikaido, H. F. Chambers. Gyrase mutations in laboratory-selected, fluoroquinolone-resistant mutants of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996; 40:1768-74.
- Scorpio A, Zhang Y. Mutations in *pncA*, a gene encoding pyrazinamidase / nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. *Nat Med* 1996; 2:662-7.



## Bilimsel yaniltma ve önlenmesi

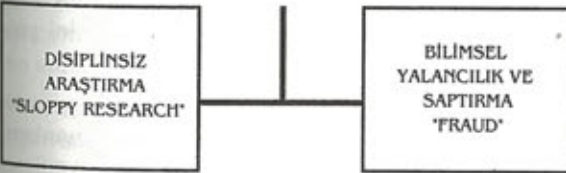
**Dr. Emin Kansu**

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü  
Temel Onkoloji Anabilim Dalı Profesörü

Bilim dünyasında emek verenlerin gelenekleri, belirli standartlar ve değer ölçülerinin yanısıra objektif olma, dürüstlük, açık sözlülük ve mesleki yönden üstün ahlaklı olma özelliklerini taşımalarını gerektirir. Yüzyıllardır, bilim adamları birbirlerine inanmak durumunda kalmışlardır ve herhangi birinin dürüst olmayan bir davranışı ortaya çıktıktan sonra o kişinin veya grubunun araştırmaları bilim dünyasında tüm değerini kaybetmiştir. Bu nedenle, bilimsel yaniltma veya aldatmacaların iyi değerlendirilmesi, doğru tanınması ve gereken tedbirlerin zamanında alınması büyük bir önem taşımaktadır.

Bilimsel yaniltma ("scientific misconduct") araştırmanın değerini veya güvenilirliğini azaltan her türlü girişim olarak tanımlanmaktadır. Ancak, bu tanımlı yaparken disiplinsiz ve düzensiz araştırma ("sloppy research") kavramı ile bilimsel yalancılık/yaniltma (fraud) kavramını birbirinden ayırmak gerekir. (Şekil 1).

### BİLİMSEL YANILTMA



Şekil 1

#### a) DISİPLİNSİZ ARAŞTIRMA

Disiplinsiz ve düzensiz araştırma yapan bir araştırmacı, araştırma planlanmasını, uygun metod

seçimini, metodları uygulamasını, sonuçların analizini ve yorumunu bilmemektedir. Araştırmacı, yaptığı yanlışlarının "iyi niyetli" olarak farkında değildir ve yanlışlarını bilmeden güvenilir olmayan sonuçlar üretmektedir. Bu şekilde bilgisizce yanlış sonuçlar üreten araştırmacıların muhakkak dikkati çekilmeli, kendilerine araştırma eğitimi verilmeli, araştırma disiplini öğretilmeli ve yaptıkları araştırmalar yakinen takip edilmelidir. Bu özellikteki bilimsel yaniltmalar iyi ve disiplinli bir araştırma eğitimi sonucu düzeltilebilir ve araştırmacılar bilime olumlu bir yaklaşımla kazandırılabilir.

#### b) BİLİMSEL YANILTMA VEYA YALANCILIK

Bilimsel yaniltma, saptırma veya yalancılık (Fraud) ise araştırmacının bilinçli olarak ve amaçlı bir yaklaşımla çalışmanın metod veya sonuçlarını "kötü niyetle" saptırması ve değiştirmesi olarak tanımlanmaktadır. Bilimsel yalancılığın hiçbir özürü yoktur. Birey şüphe üzerine uygun ve objektif yöntemlerle incelenmeye alınmalı ve bilimsel yalancılık tesbit edilecek olursa kendisine gereken ceza muhakkak verilmelidir.

Bu bölümde bilimsel yaniltma veya yalancılığın şekilleri, nedenleri ve önlenmesinde düşünülmesi gerekli yaklaşımlar tartışılacaktır.

Bilimsel yaniltma (scientific misconduct) temelde 3 grupta toplanmaktadır :

1. Bilimsel korsanlık (piracy) : Başka araştırmacıların verilerini kendi izni olmadan almak,
2. Başkalarının fikir, yazı ve çalışmalarını aşırı-

\* Bu makale TÜBA tarafından düzenlenen "Bilimsel Araştırmalarda ve Üniversitelerde Etik" konulu sempozyumda sunulmuş ve ek kitapçığında yayınlanmıştır.

rak (aşırma) aldığı kişilere gereken şekilde atıf yapmadan kendisinin gibi göstermek, söylemek veya yayınlamak (Plagiarism)

3. Verilerin 'saptırılması' veya varolmayan bilgilerin/verilerin 'yoktan varedilmesi' (fabrication, 'desk - research' veya 'dry - lab')

Bilimsel dürüstlüğü dışına çıkılmasına etki eden faktörler çok çeşitli olmakla birlikte, bireyin yetersiz araştırma eğitimi ve disiplini almamış olması başta gelmektedir. Kişisel hızlı yükselme hırısı, başkalarının kendisinin olumlu ve başarılı tanımlarını arzulama, kurumun veya bölümün baskısı (projelerinin destekli olmasını isteme v.b.) 'fazla yayın = fazla prestij' duygusu, parasal kazanç hırısı ve nadiren de psikiatrik kişisel bozuklukların bilimsel yanıltma ve yalancılıkta etken rol oynadığı düşünülmektedir.

Genelde tıptaki uygulamalarda, bilimsel yanıltmaların sık olmadığı kabul edilirken, az sayıda da olsa bu gibi durumların ortaya çıkması bu konuda çok titiz ve kurallara uygun davranılması, kurumlardaki yöneticilerine ve çalışanlarına belirli sorumluluklar verdiği açıktır. Bilimde yanıltma ve saptırmanın sıklığı konusunda değişik çalışmalar mevcuttur. Amerika Birleşik Devletleri Sağlık Enstitüsü bünyesinde bulunan Bilimsel Etik Kurulu'na Mart 1989 ile Mart - 1991 tarihleri arasında bilimsel yanıltma olduğu düşünülen 200'den fazla müracaat olmuş ve bunlardan ancak 30'ünde inceleme sonucunda iddianın doğru olduğu görülmüştür (1). Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından yılda ortalama 26.000 araştırma projesinin desteklendiği düşünülecek olursa, bilimsel saptırma yapan araştırmacı oranının çok düşük olduğu izlenmektedir. A.B.D.'de Ulusal Bilim Vakfı (National Science Foundation - NSF) desteği ile yürütülen bir çalışmada 2000 doktora derecesi programında olan aday ile 2000 fakülte öğretim üyesi olmak üzere toplam 4000 kişiye anket uygulaması ile bilimsel yanıltma konusu araştırılmıştır. Bu uygulamada anketler kimya, inşaat mühendisliği, mikrobiyoloji ve sosyoloji bölümlerindeki öğrenci ve öğretim üyelerine dağıtılmıştır. Öğrenci ve öğretim üyelerinin %6 ile %9'u en az bir kez fakültede 'bilimsel yanıltma' ya şahit olduklarını ifade etmişlerdir. İnşaat mühendisliği ile sosyoloji öğretim üyelerinin %40'ı doktora öğrencilerinde ve %18'i kendi meslektaşlarında bilimsel saptırma ile plagiarizm izlediklerini belirtmişlerdir. Mikrobiyoloji doktora öğrencilerinin %12'si öğretim üyelerinin bilimsel yanıltma yaptığını ifade ederken, kimya öğrencilerinin %20'si anketlerde arkadaşlarının bilimsel yanıltma yaptıklarını gözlediklerini belirtmişlerdir (2).

Bilimsel yanıltma (scientific misconduct)'nın sıklığını belirleme konusunda yeni çalışmalara gerekse olduğu açıktır. Ancak bilim dünyasında bu oranların genelde çok yüksek olmadığı düşünülmektedir.

Dünya üzerinde bilimsel yanıltma ve yalancılık konusunda çeşitli araştırmaların dosyaları üzerinde durulmuştur. Bunlar arasında, W.G. McBride (1961 - 1982), Alsabti (1975 - 1978) davası, Gullis (1970), Buck ve Goutsmit (1990), Soman (1972), Darsee (1983) ile Imanishi - Kari ve D. Baltimore (1989 - 1991) sayılabilir.

Bilimsel yalancılığın önlenmesinde üç genel yaklaşımın yararlı ve önemli olduğu üzerinde durulmaktadır :

1. Araştırmacıların eğitimi ve öğretimi
2. Araştırmacılar üzerinde baskıları azaltmaya yönelik tedbirlerin alınmasına yönelik tedbirler
3. Araştırmacılar üzerinde mali baskıların azaltılması.

Bu yaklaşımları sırasıyla ele alabiliriz :

### 1. EĞİTİM VE ÖĞRETİM

Bilimsel yanıltmaları önlemek amacıyla yapılması öngörülen eğitim ve öğretimin prensipleri aşağıdaki şekilde özetlenebilir :

I. Üniversite ve diğer eğitim kurumlarında mezuniyet - öncesi ve mezuniyet - sonrası dönemde, daha da önemlisi araştırma yapan gruplara etik standartların öğretilmesi gerekmektedir. Bu konuda temel sorumluluk kurumlardaki işverenlerde olmalıdır ve her kurumun 'İyi Araştırma İdaresi' (Good Research Management) konusunda kendi prensiplerini saptaması gerekir. İyi Araştırma İdaresi konusunda her kurum evrensel ölçülerde araştırma metodolojisi, veri toplama ve saklama, veri analizi ile yorum ve yayın konularında standartları öğretmeli, uygulamalı ve denetimini yapmalıdır.

II. Her genç araştırmacının yeterince danışmanlık alabilmesine özen gösterilmesi ve danışmanların sorumluluğuna çok sayıda araştırmacı adayını verilmesi uygundur. Genelde her bir danışman 2'den fazla öğrencinin sorumluluğunu almamalıdır.

III. Araştırma verilerinin her zaman incelenmeye hazır, düzenli ve eksiksiz, kurumca tasdikli defterlere yazılması ve en az beş yıl süreyle dökümanlarının saklanması gereği üzerinde önemle durulmalıdır.

IV. Veri analizleri ve istatistiksel hesaplar ile



danışmanlık hizmetlerinin konunun uzmanlarıncaya yapılmasına özen gösterilmelidir. Araştırmacılara erken dönemde özellikle bilimsel etik ve istatistik konularında etraflı bir eğitim verilmelidir.

V. Araştırmaların yayına gönderilmeden önce verilerinin tamamının üst düzeyde ve araştırmacının yürütülmesinden sorumlu üyeler tarafından incelenmesi gerekmektedir. Yayında ismi olan her birey çalışmayı etraflıca ve titizlikle okumalı, kanıtlayıcı bilgileri imzalamalı ve ilk yazara yayın hakkı için yetki vermelidir. Yayınlarında uygun sitasyonlar açık bir ifadeyle yapılmalı ve yayınların seçimine titizlikle dikkat edilmelidir.

VI. Araştırma verilerinin yayınlarda ve metod kayıtlarında diğer araştırmacılar tarafından da kolaylıkla tekrarlanabilmesine ve bağımsız denetime kolaylıkla imkan verebilecek şekilde çok etraflı sunulması gerekir.

Ayrıca, araştırma yürüten kurumlarda yüksek bilimsel denetim ve değerlendirme kriterlerinin saptanmasının uygulanan araştırmaların kalitesini olumlu etkileyeceği ve bilimsel yanıltmaları engellemede önemli rol oynayacağı düşünülmelidir (3).

## 2. BİLİMSEL YALANCILIĞA NEDEN OLABİLECEK BAZI BASKILARIN AZALTILMASINA YÖNELİK TEDBİRLER

I. Yayın yapma konusunda genç araştırmacılara 'gereksiz' baskıdan kaçınılmalıdır. Bilimde gelişim için yayının önemi hiç tartışılmaz iken genç araştırmacıların akademik yükselmelerinde "ölçüt" olarak yayınları alındığında konu bir "baskı" unsuru olabilmektedir. Bu nedenle, özellikle araştırmaya yeni başlayan gençlere spekülasyon konularının proje olarak verilmesi yerine, kurulu teknikleri kullanarak uygun bir zaman birimi içinde sonuç alabilecekleri araştırmalara özendirilmeleri gerçekçi bir yaklaşım olacaktır. Araştırmacı daha kariyerinin ilk döneminde gereksiz baskıdan kurtarılmalı ve sonuç alabileceği araştırma projeleri ile bilimsel çalışmalarına başlama imkanı elde edebilmelidir.

II. Kurumlarda araştırmacılara ve genç adaylara yayın sayılarının değil, yayınlarının kalitesini çok önemli olduğunun eğitiminin verilmesi gereği ve önemi üzerinde durulmalıdır.

III. Akademik yükseltmelerde adayın kendince "önemli" gördüğü yayınları, örneğin 5 ila 10 adet yayını "peer - review" için belirlemesi istenebilir.

## 3. ARAŞTIRICILAR ÜZERİNDEKİ MALİ BASKILARIN AZALTILMASI VE DÜZENLENMESİ

Tıp araştırmaları bazı alanlarda yeterli mali

destek bulabilmektedir. Ancak, son yıllarda bazı farmasötik sanayi kuruluşları araştırmacılara ve üniversitelere klinik çalışmalar için ödemeler yapabilmektedir. Özellikle firmaların kurumlar içindeki araştırmalara verdikleri mali desteklerin ve bütün sözleşmelerin kurumun mali ve idari organlarıncaya denetimi altında ve bilgisi dahilinde olmasına özen gösterilmelidir. Bütün mali desteklerin kurumun etik ve idari yetkili gruplarıncaya onaylanması gerekmektedir.

## BİLİMSEL YANILTMA YAPANLARLA İLGİLİ SORUŞTURMA

Bilimsel yanıltma konusunda herhangi bir iddia varlığında gereken yasal girişimler kurum içinde başlatılmalı, soruşturmacılar tam bir gizlilik içinde ve hızlı bir şekilde yürütülmelidir. Soruşturma, sonuçlanan araştırmacının saygınlığını ve haysiyetini zedelemeyecek şekilde olmalıdır. Araştırmacının bilimsel yanıltma ve saptırma yaptığı belirlenecek olursa yasal cezai hükümler uygulanabilmektedir. Örneğin, 1983 yılında Darsee davasında olduğu gibi araştırmacının saptırma tespit edilen bütün yayınları uluslararası literatürden daha önce yayınlandığı aynı mecmualarda ilan edilerek çekilmelidir (5).

Sonuç olarak, bilimsel saptırma, yanıltma veya bilimsel yalancılığın bilim evreninde sık olmadığını kabul etmeliyiz, ancak dikkate geldiği ve doğrulandığı zaman gereken yaptırımlar uygulanmalıdır.

Ancak, insan davranışı içinde bu gibi saptırmalara meydan vermeyerek bilimsel etik, bilimsel ahlak ve doğru araştırma yöntemlerini araştırmacılara mezuniyet - öncesi ve sonrası dönemlerde öğretmeli ve denetimini yakından yapmalıyız. Akademik ve mali baskılarla bilimsellikten sapma gösterebilecek bireyleri belirlemeli, kendilerini eğitmeli ve bu faktörlerin en aza indirilmesine çaba göstermeliyiz. Akademik yükseltme ve değerlendirmelerde evrensel ölçütler kullanılmalı ve bilimsel çalışma örneklemelerini adaylardan talep etmeliyiz. Bilimsel yanıltma yaptığı konusunda bir iddia varlığında soruşturmacılar, araştırmacının kişiliğini ve onurunu zedelemekten tam bir gizlilik içinde ve kurumca yürütülmelidir.

Yazımı prestijli bir tıp dergisinin editöründen aldığım cümle ile bitirmek istiyorum :

"Deneylerin ve çalışmaların dikkatli uygulanması, dürüst ve açık olarak takdim edilmesi şartıyla bilimde yanlış yapmak hiçbir zaman bir suç sayılmaz".

## KAYNAKLAR

1. Responsible Science, Ensuring the Integrity of the Research Process. Volume I. National Academy Press. Washington, D.C. 1992;1-16.
2. Swazey JP, Anderson MS, Lewis KS. Ethical Problems in Academic Research. American Scientist 1993;81:542-53.
3. Harvard Medical School. Guidelines for Investigators in Scientific Research. Cambridge, Massachusetts, 1988.
4. Scientific Dishonesty and Good Scientific Practice. Edited by D. Anderson, L. Attrup, N. Axeisen and P. Riis. Published by the Danish Medical Research Council. 1992;19-37.
5. Darsee Affair. Retractions. N Engl J Med 1983;308:1400.

## YENİ KİTAPLAR

## 1994 TÜRK TIP DİZİNİ

Editör : Doç. Dr. Selçuk Aslan  
Ankara, Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma  
Kurumu, 1997, 123 sayfa  
ISSN 1300-7602

Türkiye'de sağlık bilimleri konusunda birçok dergi yayınlanıyor olmasına karşın bu dergilerin pek azı uluslararası dizinlerde yer alabilmektedir. Günümüzde uluslararası dergilerde yer alan yayınlara çok çeşitli dizinler ve özellikle bilgisayar destekli erişim sistemleri aracılığıyla kolayca ulaşabilmekte iken, ülkemizde yayınlanan çok sayıda dergi için periyodik bir dizinlemenin olmaması nedeniyle bu dergilerde yayınlanan araştırmalara yayın tarama yoluyla ulaşmak mümkün olamamaktadır. Türkiye'de sağlık bilimleri konusunda yayımlanan tüm özgün çalışmaların biraraya toplanabilmesi için ilk çalışmayı TÜBİTAK Enformasyon Hizmetleri Müdürlüğü başlatmıştır. TÜBİTAK Sağlık Hizmetleri Araştırma Grubu bünyesinde kurulmuş bulunan Türk Tıp Dizini Oluşturma Komisyonu ise sağlık bilimleri konusunda ulusal bir dizinleme sistemini ülkemize kazandırmak üzere çalışmalarına

Aralık 1994'te başlamış ve Türk Tıp Dizinine girmesi öngörülen yayınları artık ULAKBİM bünyesinde çalışmalarını sürdüren Enformasyon Ürün ve Hizmetleri Müdürlüğüne bildirmiştir. Yayımlanmış bulunan 1994 yılı Türk Tıp Diziniinde yer alan 40 derginin seçiminde araştırma yazılarında salt İngilizce özet ile anahtar sözcüklerin varlığı Komisyon tarafından yeterli bulunmuştur. Türk Tıp Dizininin 1994 sayısının formatı Index Medicus'un 1980 yılından beri kullanmakta olduğu formatın Ulusal Tıp Veri Tabanına uyarlanması ile oluşturulmuştur. Türkçe anahtar sözcük standardizasyonunun sorunu olması nedeniyle özgün Index Medicus çerçevesinde İngilizce anahtar sözcükler kullanılmış olan kitap, konu ve yazar dizinleri olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır.

Türk Tıp Dizini bu alandaki önemli bir boşluğu dolduracak ve sağlık bilimleri konusunda çalışmalar yapan araştırmacılar için vazgeçilmez bir başvuru kaynağı olacaktır. İzleyen yıllarda yayımlanacak Tıp Dizinlerine dahil olacak dergilerin seçiminde daha fazla uygunluk koşulu aranacak ve daha seçici olunacak olması yurtiçi yayınların uluslararası alanda daha fazla kabul görmesini de sağlayacaktır.

Tezer Kutluk



## Travma ile başlayan bel ağrısı: Seronegatif spondiloartropati olabilir mi?

Özlem Onur<sup>1</sup>, Ayşen Sivri<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi<sup>1</sup>, Doçenti<sup>2</sup>

26 yaşında erkek hasta, merdivenlerden düşme sonrası başlayan bel ağrısı yakınması ile başvuruyor. Yaklaşık olarak 3 ay önce merdivenlerden düşüp belini çarpan hastanın her iki kalça ve bacağına yayılan bel ağrısı başlamış. Ağrı özellikle sabahları ve istirahat sonrası daha fazla oluyormuş. Alt ekstremitelerde duyu kusuru, güçsüzlük olmadığını söylüyor. Hasta bu yakınmalar ile bir hastaneye başvurduğunda çekilen bel grafilerinin normal olduğu söyleniyor ve hastaya basit analjezikler ile yatak istirahati öneriliyor. Hasta ilacını kullanmasına ve istirahat etmesine rağmen 3 aylık süre içinde ağrısında artış olduğunu söylüyor. Özgeçmişinde; daha önce bel ağrısı veya başka kas iskelet sistemine ait şikayeti olmadığını öğreniliyor. Özgeçmişinden, ayrıca, tüberküloz, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriasis veya kan hastalığı gibi başka bir sistemik hastalık öyküsü bulunmadığı anlaşılıyor.

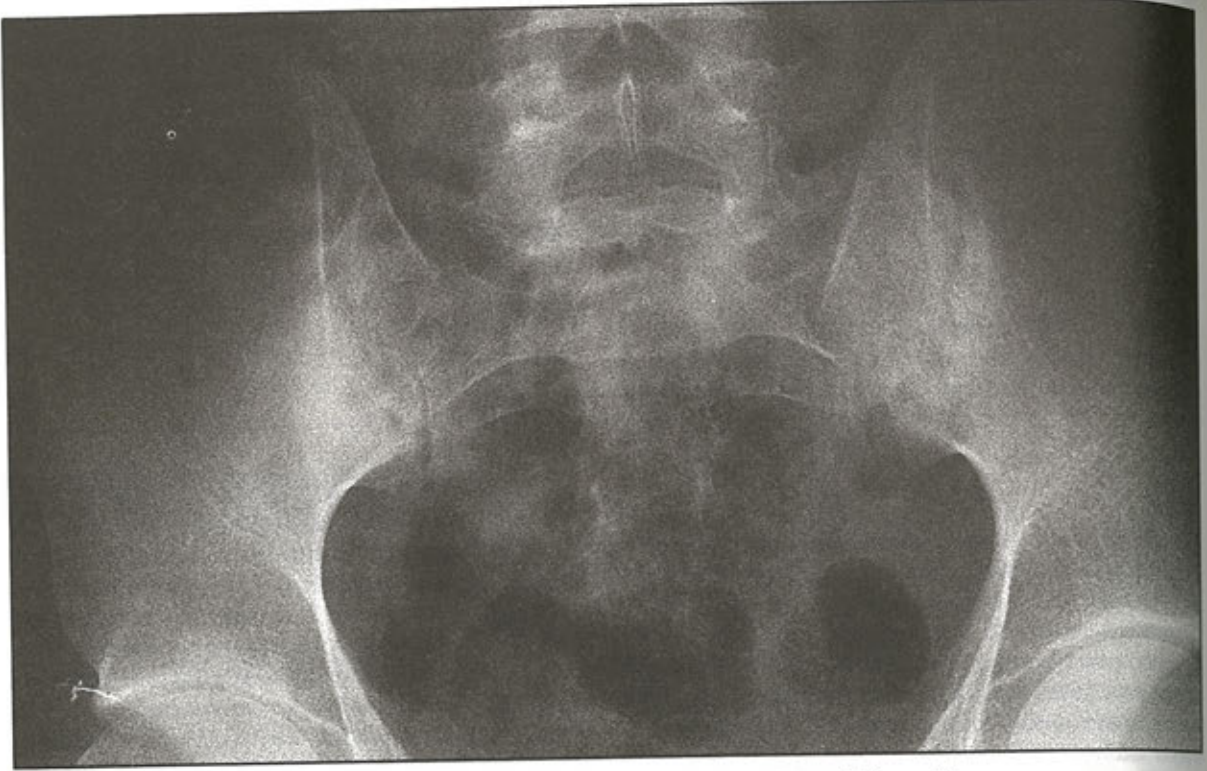
Hastanın öyküsünden, travmayı takiben başlayan bel ağrısı olduğu anlaşılıyor. Ağrının kalçaya ve bacaklara yayılımı daha çok lumbal sinir kökü iritasyonunun bir belirtisi olduğunu düşündürüyor. Bu şikayetlerin travma sonrası başlaması da yine bu tanıya yönlendiriyor. Ancak, öyküde duyu kusuru ve güçsüzlük olmaması, her ne kadar lumbal sinir kökü iritasyonunu ekarte ettirmese de, bu tanıdan uzaklaştırıyor. Ayrıca bel ağrısının istirahat sonrası artması, ağrının daha çok inflamatuvar tipte bir ağrı olduğunu düşündürüyor.

Hastanın lokomotor sistem muayenesinde, boyun ve üst ekstremitelerde eklem hareketlerinin normal olduğu görülüyor. Her iki tarafta lomber paravertebral adale spazmı olduğu

ve bel hareketlerinin her yöne limitli ve ağrılı olduğu saptanıyor. Düz bacak germe testi, femoral germe testi ve Laseque testleri her iki tarafta negatif olarak bulunuyor. Lomber Shoerber testi 3 cm, göğüs ekspansiyonu 3.5 cm, oksiput-duvar mesafesi 0 cm, parmak-yer mesafesi 17 cm olarak kaydediliyor. Hastada derin tendon reflekslerinin normoaktif olduğu, motor ve duyu defisitinin olmadığı görülüyor. Her iki kalçanın, eklem hareketlerinin son derecelerinde ağrı ve limitasyon, sakroiliak kompresyon manevraları ve Faber testinde her iki sakroiliak eklemde hassasiyet saptanıyor.

Hastanın lokomotor sistem muayenesinde, bel hareketlerinin limitasyonu ve lomber Shoerber testinin 3 cm olması alt lomber omurgalarda normal hareketin azaldığının göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu durum, bu bölgede ağrılı adale spazmına yol açan, lomber sinir kökü iritasyonu, lomber strain veya lomber vertebralarn inflamatuvar hastalıkları gibi birçok nedenle ortaya çıkabilir. Hastanın düz bacak germe, femoral germe ve Laseque testlerinin negatif olması, motor ve duyu defisitinin olmaması lumbal sinir kökü iritasyonu tanısından uzaklaştırıyor. Sakroiliak kompresyon testlerinde her iki sakroiliak eklemde hassasiyet saptanması ise sakroiliiti düşündürüyor.

Laboratuvar incelemede, hemoglobin 13.8 gr/dl, beyaz küre sayısı 6000/uL, trombosit sayısı 308 000/uL, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 34 mm/saat, kan biyokimyasında glukoz 95 mg/dL, kan üre azotu (BUN) 8 mg/dL, ürik asit 0.9 mg/dL, ALT 16 U/L, AST 16 U/L, alkalen fosfataz (ALP) 117 U/L olarak saptanıyor. ASO negatif, C-reaktif protein



**Şekil 1.** Direkt grafilerde her iki sakroiliak ekleminde düzensizlik ve skleroz

0.2mg/dL, romatoid faktör (RF) negatif, Brucella agglütinasyon testi negatif, HLA B-27 antijeni pozitif olarak saptanıyor. 2 yönlü lumbosakral ve sakroiliak grafilerde her iki sakroiliak eklemde düzensiz ve sklerotik olduğu görülüyor (Şekil 1). Ayrıca Tc<sup>99m</sup> ile yapılan kemik sintigrafisinde her iki sakroiliak ekleminde radyoaktivite tutulumunda artış saptanıyor (Şekil 2).

Hastanın laboratuvar incelemelerinde hafif ESH yüksekliği dışında herhangi bir pozitif bulguya rastlanmamaktadır. Direkt grafilerde sakroiliak eklem düzensizliği ve skleroz sakroiliak eklem patolojisini göstermektedir. Ayrıca kemik sintigrafisinde her iki sakroiliak ekleminde radyoaktivite tutulumundaki artış da sakroiliit tanısını desteklemektedir. Hastanın inflamatuvar tipte bir bel ağrısının olması, lomber Shoeber testinin 3 cm, göğüs ekspansiyonunun 3.5 cm, parmak yer mesafesinin 17 cm bulunması, direkt grafilerde sakroiliak eklemlerde düzensizlik ve skleroz saptanması ve kemik sintigrafisinde sakroiliak eklemlerde radyoaktivite tutulumunda artış gözlenmesi hastada bilateral sakroiliit yapan bir spondiloartropati olduğunu düşündürmektedir. Öyküde tüberküloz, psöriasis, inflamatuvar barsak hastalığı

veya brucella gibi sakroiliite neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi ve ankilozan spondilit tanı kriterlerine uyması nedeniyle hastaya ankilozan spondilit tanısı kondu.

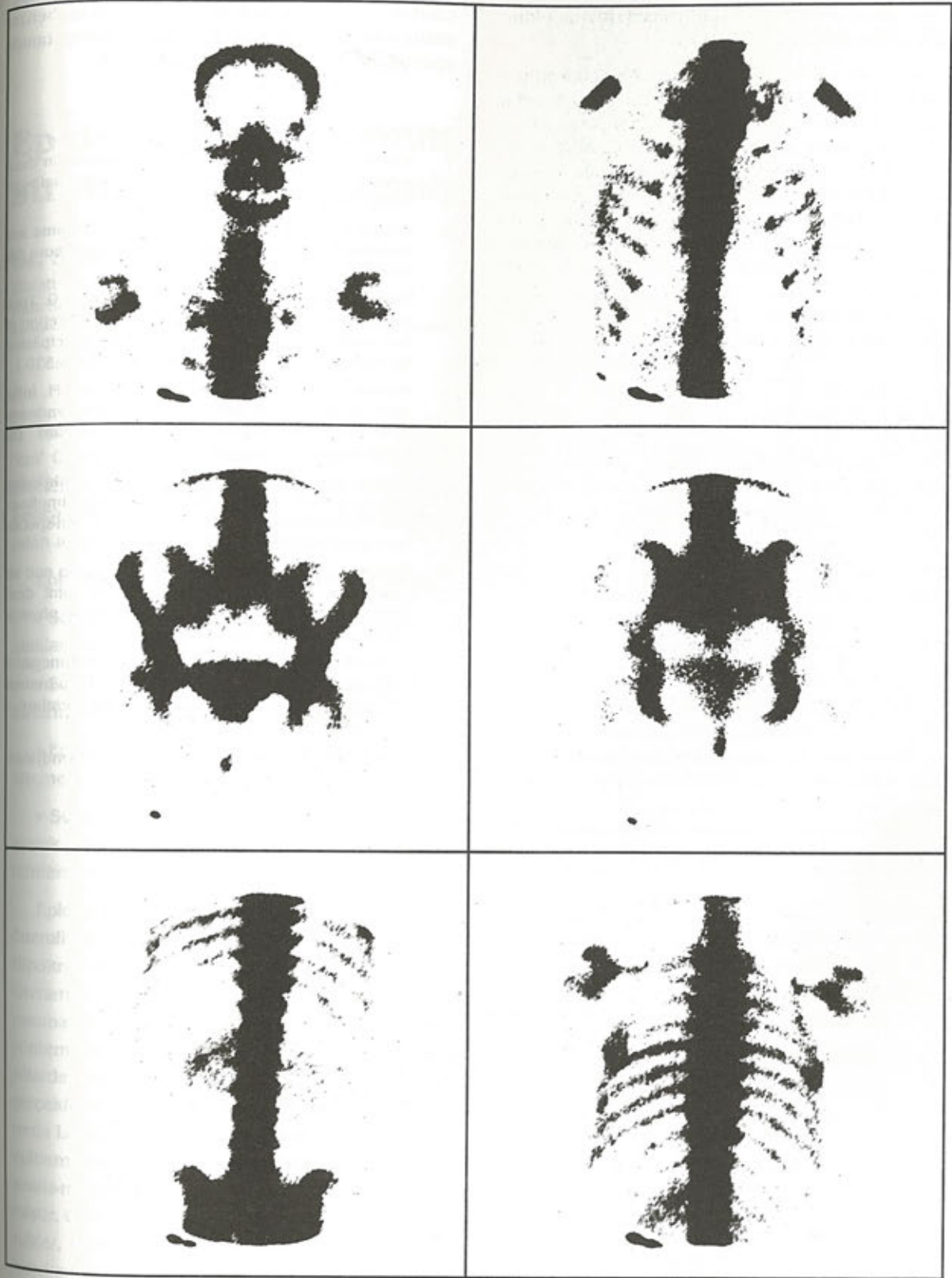
Ankilozan spondilit tanısı alan hastaya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve salazopirin tedavisi başlandı. Ayrıca postür ve solunum egzersizlerinden oluşan ev egzersiz programı verildi. Sonraki takiplerde hastanın yakınmalarını giderek azaldı ve 3. ay kontrolünde fizik muayene bulgularında da belirgin bir düzelme gözlemlendi.

#### YORUM

Fiziksel travmanın inflamatuvar artritlerin başlamasında tetiği çeken bir faktör olduğu uzun süredir bilinmektedir. Wallace ve arkadaşları, romatoid artrit ile travma arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, fiziksel travmanın presipite edici bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir (1).

Travma ve spondiloartropatiler arasındaki ilişki ise birçok araştırmacı için daha büyük bir ilgi odağı olmuştur. Scarpa ve arkadaşlarının araştırmalarında, 209 seronegatif spondiloartropati hastasının (158 psöriatik artrit, 49 ülseratif kolite bağlı artrit ve 22 ankilozan spondilit) %5'inde hastalığın baş-





Şekil 2. Kemik sintigrafisinde her iki sakroiliak eklemdede artmış radyoaktivite tutulumuna ait görünüm

### EPİDEMİYOLOJİK ARAŞTIRMALARIN SINIFLANDIRILMASI

Epidemiyolojik araştırmalar şöyle gruplandırılır.

#### I. Gözlemsel Yöntemler

1. Tanımlayıcı (deskriptif) araştırmalar
2. Çözümleyici (analitik) araştırmalar
  - a. Vaka-kontrol (retrospektif) araştırmalar
  - b. Kesitsel araştırmalar
  - c. Kohort (prospektif) araştırmalar

#### II. Müdahale (Deneysel) Araştırmalar

1. Saha Müdahale araştırmaları
2. Klinik Müdahale araştırmaları

#### III. Metodolojik Araştırmalar

1. Tutarlılık (consistency)-Güvenilirlik (reliability) araştırmaları
2. Tanı Doğruluğu-Geçerlilik (Validity) araştırmaları
3. Diğer araştırmalar

### TANIMLAYICI EPİDEMİYOLOJİK ARAŞTIRMALAR

a. Hastalıklar, sendromlar ve diğer toplumsal sağlık sorunlarının semptomlar-fizik ve laboratuvar bulgularına göre tanımlanması, bunların kişisel özellikleri, yaşantıları yer özellikleri ve zaman birimlerine göre dağılımlarının belirlenmesi tanımlayıcı araştırmalarla gerçekleştirilir. Bu yöntemle kısaca dört soruya "Olay nedir?", "Kimlerde?", "Nerede?", "Ne Zaman görülür?" sorularına yanıt aranır.

b. Bu tanımların sonucunda hastalığın-sorunun en çok hangi özellikleri taşıyan kişilerde görülebileceğine dair önemli bilgiler elde edilir. Diğer bir deyişle risk faktörleri ve "**risk altındaki grupların (veya toplumun)**" özellikleri belirlenir. Bu epidemiyolojide önemli bir kavramdır ve bir hastalıkla veya sağlık sorunuyla karşılaşma olasılığı yüksek olan grupları tanımlamayı ifade eder.

c. Tanımlayıcı çalışmaların diğer önemli bir özelliği de yukarıda belirtilen sorulara alınan yanıtların-bilgilerin ışığında hastalıkların-sağlık sorunlarının nedenleri, oluşma özellikleri (bulaşıcılığı, bulaşma yolu vb) hakkında **hipotezler (varsayımlar)** oluşturulmasını sağlamalarıdır.

Tanımlayıcı çalışmalar şöyle gruplandırılabilir:

#### 1. Bireysel tanımlayıcı çalışmalar

- a. Vaka serileri
- b. Vaka takdimleri (yeni/nadir görülen hastalıklar)
- c. Sağlık kurumlarına başvuranların tanı-kişiyer-zaman özelliklerine göre tanımlanması

#### 2. Toplumsal tanımlayıcı çalışmalar

- a. Korrelasyon çalışmaları-ekolojik çalışmalar
- b. Bazı toplumsal tanımlayıcı izleme çalışmaları

Tanımlayıcı çalışmalarda en fazla incelenen özellikler şunlardır:

### HASTALIKLARIN KİŞİSEL/AİLE ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMI

- YAŞ
- CİNSİYET
- MEDENİ DURUM
- EĞİTİM DÜZEYİ/DEVAM ETTİĞİ OKUL
- ÇALIŞMA DURUMU / MESLEK
- SOSYO-EKONOMİK DURUM
- YER DEĞİŞTİRME / SEYAHAT DURUMU
- DOĞURGANLIK ÖZELLİKLERİ
- CİNSEL YAŞAM ÖZELLİKLERİ
- BESLENME DURUMU TÜKETİM ÖZELLİKLERİ
- STRES DURUMU
- GENETİK ÖZELLİKLERİ
- FİZİK AKTİVİTE
- ALIŞKANLIKLARI (Sigara, alkol, ilaç)
- BAĞIŞIKLIK DURUMU
- SAĞLIK DURUMU
- KULLANDIĞI İLAÇLAR
- GEÇİRİLEN HASTALIKLAR
- AİLE TİPİ (geniş-çekirdek-parçalanmış)
- AİLE BÜYÜKLÜĞÜ
- AİLE BİREYLERİNİN SAĞLIK DURUMU
- ANNE-BABANIN AKRABALIK DURUMU



## HASTALIKLARIN YAŞANILAN YER ÖZELLİKLERİNE GÖRE DAĞILIMI

### • KONUT ÖZELLİKLERİ

(Konut tipi, oda sayısı, aydınlanma-havalandırma, ısınma, akarsu durumu, atık kontrolü vb).

### • YERLEŞİM YERİ ÖZELLİKLERİ

#### • Kentsel Kent merkezi

Gecekondu (yeni, eski)

#### • Kırsal

• COĞRAFİ BÖLGE (İklim koşulları, bitki örtüsü, toprak, su, hava kirliliği, ulaşım durumu vb).

### • HASTALIKLARIN ULUSAL ULUSLARARASI DAĞILIMI

## HASTALIKLARIN ZAMANA GÖRE DAĞILIMI

• Saat, gün, hafta, ay, mevsim yıllara göre dağılımı

Tanımlayıcı çalışmalarda dikkat edilmesi gereken bazı noktalar vardır:

Risk Faktörleri ve etiyolojik hipotezler oluşturulmasına ilişkin yorumlarda bazen önemli yanlışlar meydana gelebilir.

Yukarıda gruplanan tanımlayıcı çalışmalarda genellikle bir sağlık kurumuna (polikliniğe veya muayenehaneye başvuranlar, hastaneye yatanlar, otopsi yapılanlar vb.) başvuran kişilere ilişkin bilgilerin değerlendirilmeleri ile sonuca ulaşılmaya çalışılır.

Oysa toplumda var olan hastaların hepsi tüm sağlık kurumlarına veya belirli bir kuruma başvurmayabilir. Başvuranlarla başvurmayanlar arasında hastalığın evresi, ciddiyeti, türü, hastalıkların özellikleri, risk faktörleri yönünden farklılıklar olabilir. Yani başvuranlar seçilmiş (selektif) vakalardır. Ayrıca "**risk altındaki toplum**" yani hastalık riski altındaki kişilerin tümü ne kadardır bilinemez. Oysa bir toplumda bir hastalığın / sağlık sorununun boyutu, yakalanma olasılığı ve nedenleri hakkında

kesin konuşabilmek için prevalans, insidans gibi morbidite, fatalite, neden-özel ölüm hızı gibi mortalite ölçütlerine gerek vardır. Bu ölçütlerin hesab edilmesinde pay (hastalık, ölüm vb. gibi olay sayısı), payda (belirli bir toplumda risk altındaki toplam kişi sayısı) gereklidir. Tanımlayıcı araştırmalarda ise payda bilinemez, payın, yani belirli bir toplumdaki hasta sayısının tamamı değil, sadece başvuruların sayısı ve bazı özellikleri bilinir. Dolayısıyla burada kısmi "**pay analizi**" yapılmaktadır. Sonuçlar sadece çalışma grubu için geçerlidir. Risk altındaki tüm kişilere genellenemez, genellenirse hata / taraf tutma (bias) olasılığı yüksektir.

Ancak aynı konuda, çeşitli kurumlarda benzer tanımlayıcı çalışmalar yapıyor ve benzer sonuçlar elde ediliyorsa, bunların olayın aydınlatılmasında hipotez oluşturulmasında önemleri artar.

Toplumsal tanımlayıcı çalışmalarda ise "**ekolojik yanlış**" olasılığı vardır. Bunlarda bir hastalık ile onun etiyolojisinde rol oynadığı düşünülen bir faktör arasında dağılım benzerliğine dayanan ilişki kurulmaya çalışılır. Bu çabalar bazen olumlu sonuç verir, bazen vermez, bazende etiyolojiji aydınlatmada bir ara basamak oluştururlar.

Örneğin 1950'li yıllarda toplumda birinci dünya savaşından sonra artan sigara satışları ile ikinci dünya savaşından sonra artan akciğer kanseri insidansı arasında bir korelasyon saptanmış ve bu sigaranın akciğer kanserine yol açtığı hipotezinin doğrulanmasında önemli bir bulgu olmuştur.

Oysa bazen ilişkili olmadığı halde bir hastalık ile bir özellik benzer dağılım gösterebilir. Örneğin dondurma satışlarının artması ile suda boğulmaların artması arasında ilişki bulunması gibi.

Sonuç olarak tanımlayıcı çalışmalar yukarıda belirtilen sakıncaları konusunda ihtiyatlı olunursa analitik epidemiyolojik araştırmalar için çok önemli bir aşamadır ve yeni sendromların hastalıkların tanımlanmasında, etiyolojilerinin aydınlanmasında gereklidirler.

## Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

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

Adres : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı Mezunlarla İlişkiler ve Sürekli Eğitim Çalışma Grubu (MİSEÇ) 06100 Ankara

Faks : 312 310 0580

### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI : .....  
OKULDAKİ SOYADI : .....  
MEZUNİYET YILI : .....

İŞ ADRESİ : .....

İŞ TELEFONU : ..... FAX : .....  
EV ADRESİ : .....

EV TELEFONU : ..... FAX : .....  
E-MAIL ADRESİ : .....

UZMANLIK DALI : .....  
UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH : .....

Baba Adı : .....

Ana Adı : .....

Doğum Yeri : .....

Doğum Tarihi : .....

Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl : .....

İlçesi : .....

Mahalle / Köy : .....

Cilt No : ..... Sayfa No : ..... SıraNo : .....

Nüfus Cüzdanı No : .....

Verildiği Nüfus İdaresi : .....

Veriliş Tarihi : .....



# Panik bozukluğu, Anksiyete, Karma Anksiyete-Depresyon'da Alprazolam Güvenilirliği

## Xanax® Tablet (Alprazolam)



### ÜRÜN BİLGİSİ

**FORMÜLÜ:** Her bölünebilen tablette 0.5 mg veya 1 mg alprazolam içerir. **ENDİKASYONLARI:** Anksiyete durumları (anksiyete nevrozları), karma anksiyete-depresyon durumları, nörotik ya da reaktif depresyon durumları, başka hastalıklara eşlik eden anksiyete durumları, karma anksiyete-depresyon ya da nörotik depresyonlar ve panikle birlikte görülen hastalıklar. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Anksiyete durumunda önerilen başlangıç dozu günde 3 kez 0.25-0.5 mg, normal doz günde 1.5-4.5 mg'dır ( bölünmüş dozlar şeklinde). Panikle birlikte görülen hastalıklarda başlangıç dozu akşam yatarken alınan 0.5-1.0 mg'dır. Ortalama doz günde 5.7±2.3 mg'dır. **YAN ETKİLER:** En sık görülen yan etkiler uyku hali ve baş dönmesidir. **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** XANAX, merkezi sinir sisteminde depresyona yol açan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, ek bir depresif etki yaratabilir. **KONTRENDİKASYONLAR, UYARILAR:** XANAX- benzodiazepinlere aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. Alkolikler ve uyuşturucu alışkanlığı olanlarda tedavi yakın gözlem altında yürütülmelidir. XANAX tedavisini de birdenbire kesmekten kaçınılmalıdır. Ağır depresyonlu ya da intihara eğilimi olan hastalara, ilaç kısıtlı miktarda reçete edilmelidir. Çocuklarda XANAX'ın etkinlik ve güvenilirliği gösterilmemiştir. Gebeliğin ilk 3 ayında XANAX kullanımından kaçınılmalıdır. XANAX kullanan annelerin emzirmemesi önerilir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:** Her tablette 1 mg alprazolam bulunan 50, 0.5 mg alprazolam bulunan 30 tabletlik ambalajlarda. Yeşil reçeteye satılır.

### Upjohn

İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

### İliEczacıbaşı

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

# DEPRESYONDAN ÇIKIŞ



Fluvoksamin  
**FAVERIN®**

**FORMÜLÜ:** Her enterik kaplı tablet 50 mg. fluvoksamin maleat içerir. Fluvoksamin etkisini beyindeki nöronların serotoninini geri almasını inhibe ederek gösteren selektif bir serotonin geri-alım inhibitörüdür. **ENDİKASYONLARI:** Depresif hastalıkların ve depresyon belirtilerinin tedavisi ile obsesif-kompulsif bozukluk belirtilerinin tedavisinde endikedir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Depresyonda başlangıç dozu olarak tercih akşamları bir defada 50-100 mg'lık dozlar önerilir. Depresyonda etkili günlük doz, genellikle 100 mg'dır ve hastadan alınan yanıtı göre ayarlanmalıdır. Doz günde 300 mg'a kadar yükseltilebilir (150 mg'dan yüksek dozlar, bölünerek verilmelidir). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerilerine göre, depresif bir dönemin iyileşmesinden sonra en az 6 ay süreyle antidepressan ilaç tedavisine devam edilmelidir. Obsesif-kompulsif bozuklukta başlangıç dozu 3-4 gün süreyle akşamları bir defada alınan 50 mg'dır. Etkili günlük doz, genellikle 100-300 mg'dır. Etkili doza ulaşılan kadar ve maksimum 300 mg olacak şekilde dozun giderek artırılması önerilir. 150 mg'a kadar olan günlük dozlar tercih akşamları olmak üzere bir defada verilebilir. 150 mg'dan yüksek dozları iki ya da üçe bölünerek verilmesi önerilir. Yanıt iyi ise, tedaviye hastaya göre ayarlanmış dozlarla devam edilebilir. On haftalık tedaviden sonra düzelme görülmezse, fluvoksamin tedavisine devam edip etmeme konusu yeniden değerlendirilmelidir. **YAN ETKİLERİ:** Fluvoksamin tedavisi sırasında en sık görülen yan etki bazen kusmanın eşlik edebildiği bulantıdır. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk iki haftasında giderek azalır. Klinik çalışmalar sırasında görülen diğer istenmeyen olaylar ise sıklıkla hastalıkla ilgilidir ve tedaviyle ilişkili olmayabilir. **ETKİLEŞİMLERİ:** Fluvoksamin karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize olan ilaçların eliminasyon sürelerini uzatabilir. Terapötik indeksi dar olan ilaçlarla warfarin, fenitoin, teofilin, klozapin ve karbamazepin gibi ilaçlarla klinikte önem taşıyan etkileşimler görülebilir. Triksik antidepressanlarla birlikte kullanımı önerilmez. Propranololun plazma düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Lityum, fluvoksaminin serotonerjik etkilerini arttırabileceğinden birlikte kullanılacaksa dikkat gerekir. Hastaların alkol kullanmaktan kaçınmaları önerilmelidir. **KONTRENDİKASYONLARI:** MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Ayrıca preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Depresyonlu hastalar intihar girişimi açısından yakından izlenmelidir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviye düşük dozla başlanmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Anamnezinde konvülsiyon bulunan hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilir. Yaşlılarda doz arttırılmı daha yavaş yapılmalıdır. Çocuklarda kullanımı yönelik klinik bilgi olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmez. Gebelikte herhangi bir ilacın kullanımı sırasında uyulması gereken önlemlere uyulmalıdır. Emziren anneler tarafından kullanılması önerilmez. **TİCARİ ŞEKLİ:** Her enterik kaplı tablette 50 mg fluvoksamin maleat içeren 30 tabletlik ambalajlarda. **REÇETE İLE SATILIR.**

Solvay Duphar B. V. Weesp-Hollanda  
İlisansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri  
**İİEczacıbaşı**

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