

Hacettepe

Tıp Dergisi

Ötanazi

Çocuklarda PAN

Sigara savaşı

Gıda katkı maddeleri

İnmemiş testis

Uyuşturucu / uyarıcı bağımlılığı

Serebral anevrizma ve arteriovenöz
malformasyon tedavisi

Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar

Tıp ve mizah

Birinci basamakta genetik

Vajinozis tedavisi

Bronş astmasında tedavi

Mamografi

P53

Kolon kanserinin genetiği

Türkiye'de tıp dergileri

Yeni kitaplar

Hacettepeden Haberler

**Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi**



Cleocin®

(Klindamisin fosfat)

ginekolojik enfeksiyonlarda anahtar isim



ÜRÜN BİLGİSİ

KULLANILDIĞI YERLER: Streptokok, stafilokok ve pnömokoklar dahil, duyarlı anaerop ve aerop bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar.
KONTRENDİKASYONLARI: Klindamisin ya da linkomisine aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR ve ÖNLEMLER:** Birçok antibiyotikğin bu arada klindamisinin kullanımı sırasında ağır diyare ve psödomembranöz kolit durumları bildirilmiştir. Enjektabl klindamisinde bulunan benzil alkol prematüre çocuklarda "Gasping Syndrome" a yol açabilir. Cleocin, mide-barsak hastalığı, 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 ve DOZAJ:** 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; 1 mL'de 150 mg klindamisine eşdeğerde klindamisin fosfat içeren 2 ve 4 mL'lik ampullerde. Cleocin Kapsül; Her kapsülde 150 mg klindamisin baza eşdeğer miktarda klindamisin hidroklorür bulunan 16 kapsüllük bister ambalajlarda. Cleocin Oral Süspansiyon; Her 5 mL'de 75 mg klindamisin baza eşdeğer miktarda klindamisin palmitat bulunan 100 mL'lik şişelerde. Reçete ile satılır.

Upjohn

İsansı ile
Ruhsat sahibi ve üretici:

İİEczacıbaşı

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 Arioğul

Turgay Çoşkun

Metin Çakmakçı

Ali Ergen

M. Oğuz Güç

İbrahim Güllü

Haluk Özen

Meral Özgüç

Selçuk Palaoğlu

Ergül Tunçbilek

Serhat Ünal

Murat Yurdakök

*Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından
yayınlanmaktadır.*

*Hacettepe Tıp Dergisi
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama
Şirketi tarafından
desteklenmektedir.*

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

ISSN : 1300-8404

İÇİNDEKİLER

• Editörden	3
Yavuz Renda	
• Ötanazi	4
Ülkü Aypar	
• Çocuklarda poliarteritis nodosa	10
Seza Özen	
• Sigara ile savaşın neresindeyiz?	14
Nazmi Bilir	
• Gıda katkı maddeleri ve sağlığımız üzerine etkileri	18
Tülay Bağcı	
• İnmemiş testis	24
Cahit Tanyel	
PANEL	
• Uyuşturucu / uyanıcı bağımlılığı	30
Moderatör : S. Oğuz Kayaalp	
Tartışmacılar : Belma T. Akşit, Berna Uluğ, İsmail Üstel	
BİR KONU İKİ GÖRÜŞ	
• Serebral anevrizma ve arteriovenöz malformasyon tedavisinde cerrahi mi endovasküler girişim mi?	37
Tartışmacılar : Tunçalp Özgen, Saruhan Çekirge	
Yorumcu : Aykut Erbenli	
İLAÇ DERLEMESİ	
• Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar: İlaç seçim kriterleri	44
Reyhan Çeliker	
TIP VE MİZAH	50
Mustafa Erman	
NASIL TEDAVİ EDELİM	
• Bakteriyel vajinozis ve tedavisi	54
Serdar Günalp	
• Bronş astmasında tedavi	61
A. Fuat Kalyoncu	
BİRİNCİ BASAMAK	
• Birinci basamak sağlık hizmetlerinde genetik	66
Ergül Tunçbilek	
RADYOLOJİK TANI	
• Mamografi ve meme görüntülemenin temel ilkeleri	73
Figen Başaran Demirkazık	
GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL	
• p53	84
Ayşe Ayhan	
TEMEL TIPTAN KLİNİĞE	
• Kolorektal kanserin moleküler genetiği	90
Yavuz Özışık	
BİLİMSSEL YAYIN DÜNYASINDAN	
• Türkiye 'de süreli tıp yayıncılığı	93
Tezer Kutluk, Nilgün Yanş	
YENİ KİTAPLAR	95
HACETTEPE'DEN HABERLER	96

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

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

Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England Journal of Medicine 1991; 324: 424-28'de yayınlanan kurallar kullanılmalıdır. 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 taşımamalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Laser yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarında, yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonu resime zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.

İzin alınması

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

Sevgili "Hacettepe Tıp Dergisi" Okuyucusu,

Elinizdeki sayı ile baskı sayısını 8000'e yükseltmiş bulunuyoruz. Öğretim üyelerimizin katkıları ve okuyucularımızdan gelen beğeni ve teşvik ile bir yıl içinde bu başarıya ulaşmış bulunuyoruz. Derginin hazırlanmasında emeği geçen yayın kurulu üyelerine, dergiye sponsorluk yaparak Hacettepe Tıp Fakültesinin deneyimini yurt çapında tüm meslektaşlarımızla paylaşmamıza imkan veren Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.'ne teşekkür ederim.

Bu sayıda sizlere oldukça ilginç yazılar hazırladık. "Ötanazi", "Gıda katkı maddeleri" gibi tüm dünyada tartışılan konular derleme olarak sunuldu. Panel bölümünde ise "Uyuturucu/uyarıcı bağımlılığı" dile getirilirken ülkemizde de sorunun boyutları uzman kişilerce tartışıldı. Bir konu iki görüş bölümünde ise "Anevrizma ve arteriovenöz malformasyon tedavisinde cerrahi tedavi ile endovasküler tedavi" alternatifleri konunun uygulayıcıları tarafından tartışıldı.

Bu sayımızda yenilik olarak "Birinci basamak" isimli bir bölüm ekledik. İlk yazı olan "Birinci basamakta genetik kullanım" Prof. Dr. Ergül Tunçbilek tarafından hazırlandı. Her zamanki gibi Yeni ilaçlar, Nasıl tedavi edelim bölümleri yine mevcut. Radyolojik tanı bölümünde meme kanserinin erken tanısında özel bir yeri olan ve ülkemizde de artık yaygın kullanılmaya başlanan "Mamografi" yer alıyor. p53, kolon kanserinin genetiği gibi temel tıp dallarının önemli ve popüler konuları sunuldu. Hacettepe'den yeni haberleri vermeyi her zaman bir görev biliyoruz.

Çalışmalarınızda başarılar dileğiyle.



Saygılarımızla,

Yavuz Renda

Ötanazi

Dr. Ülkü Aypar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Profesörü

Tıp mesleğinin icrası sırasında her hekim bir takım etik sorunlarla karşılaşmaktadır. Antik çağdan yakın zamana kadar daha çok dine bağlı tıbbi etik kavramı geçerli olmuştur. Ancak son yarım asırda tıp ve cerrahi alanında in vitro fertilizasyon, kürtaj, gen manipülasyonları, organ nakli ve ötanazi gibi kavramların gerçeklik kazanması tıp camiasını bir çok etik sorunla karşı karşıya bırakmıştır. Bu sorunlar arasında; beyin ölümü kararları, organ transplantasyonu izni, resüsitasyon endikasyonları, ölüm hakkı-ötanazi ve hatta maliyet/yararlanma oranları sayılabilmektedir (1).

Ölüm hakkı-ötanazi

İrreversibl komadaki hastaların transplantasyon için donör aday olmaları bu konudaki yasal düzenlemelerin yapılmasını sağlamıştır. Ancak bunun dışında kuadriplejik hastalar, ağrısı dindirilemeyen son dönem kanser hastaları ve yakınlarından da yaşamlarının sona erdirilmesi talebi gelebilmektedir. Depresyonda olduğu gibi psikolojik problemlerini hayatına son vererek çözümlenmek, hastalar için bir çıkış yoluymuş gibi görülebilmektedir. Birçok son dönem hastanın ötanazi talebinde kronik hastalık depresyonunun altta yattığı da gözardı edilmemelidir (2). Stedman'ın Tıp sözlüğünde ötanazinin iki tanımı mevcuttur :

- Sakin, ağrısız ölüm
- Tedavisi olmayan ve ağrılı hastaların bilinçli ve suni olarak yaşamına son verilmesi (3).

Amerikan Tıp Kurumunun tanımına göre ötanazi hastanın tolere edemediği, tedavi edilemeyen ızdırabının yatıştırılması amacıyla letal bir ajanın tıbben uygulanmasıdır. Volonter ötanazi bilinci yerinde olan bir hastanın isteği doğrultusunda ger-

çekleştirilir. Nonvolonter ötanazi ise bilinç kaybı olan hastada yakınlarının isteği ile gerçekleştirilir. İvolonter ötanazi ise hastanın onayı alınmadan gerçekleştirilen ötanazi eylemidir (4).

Pasif ötanazi hayatı idame ettiren tedavinin kesilmesi, aktif ötanazi ise direkt olarak ölüme yol açan yöntemlerin uygulanmasıdır (5).

Asiste intihar kavramı volonter ötanaziye benzetmekle birlikte, bundan farklı olarak doktor hastaya intihar edeceği ilacı direkt olarak uygulamamakta, sadece önermekte ve reçete etmektedir (6).

Seale ve Addington, ölümüne yardım talebi olan hastalarda yaptıkları çalışmada, bu talepte en sık nedenin bağımlı olmak ve ağrı olduğunu bildirmişlerdir. Sosyal sınıf, yaşadığı şartların kötülüğü, güçsüzlük ve dini inançların ise taleplerinde neden olmadığını belirtmişlerdir (7).

Tıp uygulamasında ötanazi

Romalı filozof Seneca, Epistulae ad Lucilium adlı yapıtında; "Bir yolculuğa çıkarken bineceğim gemiyi veya bir yere yerleşeceğim zaman oturacağım evi seçtiğim gibi ölümümü de bu dünyadan ayrılacağım zaman kendim seçeceğim" demiştir. Antik Yunan ve Roma toplumunda intihar, örnek ve soylu bir davranış şekli olarak görülmekteydi. Ancak o dönemde de hekimler bu olaya yardım etme konusunda isteksizdiler. İmparator Hadrianus intihar etmek için yardım istediğinde, hekimi bunu yapmaktansa kendisi intihar etmeyi tercih etmişti (8). Napolyon ise hekiminden savaşamayacak ve ölümcül hastalığı olan askerlerinin yaşamına son vermek için kendisine öldürücü bir ilaç sağlamasını istediğinde al-

dığı cevap 'Hekimlerin görevinin insanları öldürmek değil tedavi etmek olduğu' idi (5).

İkinci Dünya Savaşı sırasında Almanya'da 100.000 fiziksel ya da mental hastalığı olan insan, Nazi partisinin saf ırk oluşturma politikası nedeniyle öldürülmüştü. O dönemde parti bu eylemini ötanazi olarak tanımlamaktaydı. Ancak bugünkü volonter ötanazi kavramından çok farklı olan bu eylem cinayet olarak da düşünülebilir (9).

Bugün tıp personelinin ötanaziye katkısı konusunda en tecrübeli ülke Hollanda'dır (10). Mahkemeye intikal eden ilk vaka, 1973 yılında bir doktorun son dönem kanser hastası olan anesinin isteği ile yaşamına son vermesidir (11). Bu doktor mahkemede suçlu bulunmuş ancak benzer vakaların meydana gelmesi sonucu 1985 yılında toplanan Hollanda Ötanazi Komisyonu bu konuda bazı öneriler ortaya koymuştur. Buna göre:

- **İrade** : Hastanın isteği kalıcı, bilinçli ve serbest olmalıdır.
- **İzdirap** : Ağrıyı içerir ama tek faktör değildir ve diğer tedavi yaklaşımlarına cevap vermemektedir. Hasta ve doktoru hastalığın tedavi edilemeyeceğinin bilincindedir.
- **Konsültasyon** : Doktor bir başka meslekdaşıyla hastanın durumunu ve ötanazi isteğinin uygunluğunu konsülte etmelidir (12).

Hollanda'da ötanazi halen illegaldır ve cezası 12 yıl haptir, ancak yukarıdaki önerilerden sonra hekimlerin ötanazi uygulaması nedeniyle mahkum edilmeleri ihmal olguları dışında olmamaktadır. Kasım 1995'te Hollandalı bir nörologa ötanazi uygulaması sırasında Hollanda Tıp Kurumunun önerilerine uymadığı için mahkemede 3 ay hapis cezası verildiği bildirilmiştir. 63 yaşında ve serebral kanaması olan ve birkaç haftadan fazla yaşaması beklenmeyen hastasına, hasta yakınlarının talebi ile aktif ötanazi amacıyla her 4 saatte 2 katına çıkarılacak şekilde 10mg/st morfin infüzyonu öneren RG isimli hekim, daha sonra hafta sonu iznine çıkmış, hemşireler ilacın devamı konusunda kararsız kalmışlar ve hasta 1 gün sonra ölmüştür. RG, bu eylemi hastanın iradesi dışında gerçekleştirmesi, bir meslektaşına konsülte etmemesi ve ötanazi sırasında hastanede bulunmaması nedeniyle 3 ay hapis cezasına çarptırılmış ancak iyi halden ötürü cezası 2 yıl gözlem altında tutulmaya indirilmiştir (13).

Van der Maas ve arkadaşları 1991'de Hollanda'da ötanazi ile yılda 2300 ölümün meydana geldiğini ve bunun total ölümlerin yaklaşık %2'sini kapsadığını bildirmişlerdir. Her yıl yaklaşık 9000

talebin olduğu bu ülkede doktorlar bunun %26'sına yardımcı olmaktadır. Bu hastaların %63'ünde yaşam beklentisi 2 haftanın altında, %10'unda ise 3 ayın üzerindedir (14).

A.B.D.'nin Oregon eyaleti ve Kuzey Avustralya eyaletleri dışında hiç bir ülkede ötanazi yasal değildir. Literatürdeki vaka takdimlerinden yasal organlarla, tıp personelinin değişik vakalarda farklı yaklaşımlarda olduğu görülmektedir.

Cruzan vakası aile, mahkeme ve doktor üçgeninin düştüğü açmazı en iyi gösteren örneklerden biridir (15-17). 1983 yılında bir trafik kazası sonrası uzamış kardiak arrest sonucu kalıcı bitkisel hayata giren 25 yaşındaki Nancy Cruzan'ın ailesi 1988 yılında bilincinin dönemeyeceğini kesin olarak gördüklerinden gastrostomi tüpünün çekilmesini talep etmişlerdir. Yerel Mahkeme izin vermesine rağmen Missouri Yüce Mahkemesi bu kararı onaylamamış, bunun hastanın kendisinin de onayladığının açık ve inandırıcı bir şekilde ispat edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Hasta yakınları Nancy'nin kazadan önce 'Hasta olursam ya da kaza geçirirsem yarım bir insan olarak yaşamımı sürdürmek istemem' şeklindeki beyanati olduğunu mahkemede söylemişlerse de bu da yetersiz bulunmuştur. Hasta'nın ailesi daha sonra A.B.D. Yüce Mahkemesi'ne başvurmuş ancak burada da Missouri Yüce Mahkemesi paralelinde bir karar çıkmıştır. Bunun üzerine aile vaka hakkında ilk kararı veren hakime daha açık ve ikna edici kanıtlarla başvurmuş ve basının da desteğiyle gastrostomi tüpünün çekilmesine tekrar karar verilmiştir. Nancy Cruzan 26 Aralık 1990'da yaşama veda etmiştir. Bu vaka ölüm hakkı için karar mekanizmasında **üç aşamalı bir sistemin** irdelemesine neden olmuştur. Bunlar :

- **1. Aşama** : Ne olmalı?
- **2. Aşama** : Ne olacağına kim karar vermeli?
- **3. Aşama** : Kimin karar vereceğine kim karar vermeli?

Sonuçta bu vakada en son kararı veren, ilk başvuru mahkeme olmuştur. Ancak olayı sadece karar verme aşamaları ile kısıtlamanın da sınırları vardır. Kararı kimin uygulayacağı da önemlidir (18-20).

Ölüm hakkı konusundaki bir başka vaka ise Helga Wanglie vakasıdır (21). 86 yaşındaki hasta bir yıldır kalıcı bitkisel hayatta iken respiratörden ayrılması talebi bu kez hekimlerden gelmiştir. Hasta yakınları mahkemeye başvurarak bunun gerçekleştirilmemesini talep etmişlerdir. Mahkeme hasta yakınlarının isteği doğrultusunda bir karar

almış, ancak hasta kararın alınmasından üç gün sonra sepsis nedeniyle ölmüştür.

Kalıcı bitkisel hayattaki hastalar hakkındaki kararlarda olduğu gibi, son dönem hastaların da ölüm kararlarında da benzer ikilem mevcuttur.

Debbie isimindeki son dönem kanser hastasına letal dozda morfin vererek ölümüne yardımcı olan dahiliye asistanı ötanazi ve asiste intiharın tıp uygulamasındaki yeri konusunda tartışmaların başlamasına öncülük etmiştir (22). Emekli bir patolog olan Dr. Jack Kevorkian'ın intihar makinesini ilk kez 54 yaşında bir Alzheimer hastasında kullanması ile tartışmalar daha da artmıştır (23). İntiharı asiste etmenin yasal olarak kısıtlanmadığı Michigan eyaletinde Kevorkian'ın bu uygulaması halen devam etmektedir. Ölümüne yardımcı olduğu bazı hastaların terminal dönemde olmaması ve hastaların sadece intihara yardımcı olması için hekime başvurmaları eleştirilerin temel kaynağını oluşturmaktadır. Tartışmalara yeni bir boyut ise Dr. Timothy Quill'in uygulaması ile gelmiştir (24). Dr. Quill'in Akut lösemi tanısı konan hastası başan şansı düşük olan kemoterapiyi kabul etmemiş ve intihar etmek istediğini bildirmiştir. Doktor, hasta ve ailesi geniş bir şekilde alternatifleri tartışmışlar ve sonradan intihar amacıyla kullanacağı yüksek doz barbitürat reçetesi hastaya verilmiştir.

Ötanazi konusunda Çin'den bir örnek te; Liu Shabo isimli kişi pestisitlerden hazırladığı bir karışımı terminal dönem kanser hastası olan eşine içirmiş ve bu nedenle 3 yıl hapis cezasına çarptırılmıştır (25). Bu karar üzerine bu konuda yoğun tartışmalar başlamış ve eylemin haklılığı konusunda bir kamuoyu oluşmuştur. Bu ülkedeki geleneksel inanışlara göre, vücut, saçlar ve cilt, ebeveynlerden birer hediyedir ve yok edilemezler. Bu ikileme karşın ötanazi konusunda yasal düzenlemeye gidilmesi için bir yol açılmıştır.

Gelişmekte olan ülkelerden bir örnek Tayland'dan bildirilmiştir (26). 21 yaşında C4 seviyesi altında komplet kuadrupleji ve solunum yetmezliği olan hastanın tıbbi ve cerrahi tedavisi sonucu kan gazları düzelince, respiratörden ayrılmış, ancak iki hafta sonra solunum yolu enfeksiyonu ve atelektazi gelişince tekrar respiratöre bağlanma indikasyonu doğmuştur. Hasta tedaviyi reddetmiş ve taburcu edildikten yarım saat sonra evinde ölmüştür.

Ötanazi konusunda ilginç bir örnek te Belçika'dan gelmiştir (27). Belçika Sağlık Bakanı Marcel Colla, bir dergi röportajı sırasında bundan 6 yıl önce terminal dönem kanser hastası olan annesi için ötanazi talebinde bulunduğunu söylemiştir.

Doktorunun bunu kabul ettiği bilinmemekteyse de hasta birkaç gün içinde yaşama veda etmiştir. Colla açıklamasında bu kararının derin bir hümanite ile verildiğini, ancak kanun karşısında bir katil olarak görülebilmesinin kabul edilemez olduğunu belirtmiştir. Bunun üzerine Belçika Hekimler Birliğinin eski başkanı Dr. André Wynen, Brüksel'de bir mahkemeye başvurarak, Sağlık Bakanının ülkenin ötanazi kanunlarına karşı çıktığını bildirmiştir. Dr. Wynen, bunların her ne kadar bakanın kişisel görüşleri olsa da, aktif ötanazinin yasak olduğu bu ülkede hukuk ve yasaları etkileyebileceği konusunda kaygıları olduğunu belirtmiştir. İstifası gündeme gelen Bakan Colla, parlamento komisyonundaki sorgulamasında kendi davranışlarının Hekimler Birliğinin davranışları ile ters düşmediğini söylemiştir. Birliğin başkanı Dr. Jacques de Toef da aktif ötanazinin yasadışı olduğu Belçika'da hekimlerin pasif ötanaziye sıcak baktığını ve 1992 yılındaki bildireleriyle bunu onayladıklarını belirtmiştir.

Üçüzyüzlü doktor, yardımcı sağlık personeli ve tıp öğrencisinde yapılan bir ankette pasif ötanazinin, aktif ötanaziye göre daha kabul edilebilir olduğunu belirtilmiştir (28). Tıp öğrencilerinin %38, doktorların %39.8 ve yardımcı sağlık personelinin ise %32'si aktif ötanaziye cinayet olarak tanımlamışlardır. Pasif ötanazi ise %3-5 oranlarında cinayet olarak tanımlanmıştır. Ankete cevap verenlerin %51'i hastanın destekleyici tedaviyi reddetmesini anlayışla karşıladıklarını, ancak sadece %16'sı hasta istediğinde ölümüne yardımcı olabileceğini bildirmiştir.

Bir başka çalışmada ise genç, yoğun bakım ünitelerinde daha çok çalışmış ve klinik tecrübesi daha fazla olan hekimlerin mekanik yaşam desteğini daha kolaylıkla sonlandırabildikleri ortaya çıkmıştır (29). Katolik ve Musevi hekimlerin ise bu konuda isteksiz oldukları bildirilmiştir.

A.B.D.'de ellibeş yaş üzeri kişilerde yapılan bir ankette, popülasyonun %64'ü asiste intihar uygulamasını kabul etmektedir. Yüzde 59 ise son dönem hastaların böyle bir seçeneğinin olması gerektiğini bildirmiştir. A.B.D. Yüce Mahkemesinde halen tüm ülkeyi bağlayacak ötanazi ile ilgili yasanın bir çıkması için tartışmalar sürmektedir (30).

Chest dergisinde yayınlanan bir editorial'da, yoğun bakım hastalarının makinelere bağlanmasının onları canlı tutmak için değil, yaşatmak için olduğunu belirtmiştir (31). Ötanazinin yassallaştırılması hekimlere aktif olarak hastalarının hayatını alabilme yetkisini de verebilir. 'Ölüm hak-

kı', 'onurlu ölüm', 'tıbbi yardım ile ölüm', 'kaçınılmaz ölümün kolaylaştırılması' gibi kavramların çok dikkatli kullanılması ve açıklığa kavuşturulması gerekliliği üzerinde durulmuştur. Eğer destek tedavisi kesilecekse; hasta ve yakınına emosyonel destek, sedasyon, ağrının giderilmesi ve solunum sıkıntısı gibi hasta konforunu olumsuz yönde etkileyen semptomların ortadan kaldırılması gibi yaklaşımlar sempati ve empati ile sürdürülmelidir.

Ötanazi uygulamasının yasallaştırılması konusunda çeşitli noktalar tartışılmalıdır :

- Kanuni ötanazinin kamuoyunda tıp uygulamasına olan güveni azaltabileceği düşünülmektedirler (32). 'Doktorlar öldürmemelidir' başlıklı bir makalede 'eğer hekimler öldürürse veya hekimlere öldürme ehliyeti verilirse, bir daha asla halkın gözündeki rahatlatıcı ve koruyucu niteliği konusunda güven ve saygı kazanamayacaklardır. Hollanda'da huzurevlerinde yapılan bir araştırmada burada yaşayan yaşlıların 2/3'ünün Hollanda'lı hekimlerin birgün kendilerini öldüreceklerine inandıklarını belirtmişlerdir (33). Diğer taraftan A.B.D.'de yapılan bir ankette Amerikan halkının hekimlerine bu yetkiyi vermeyi kabul ettikleri ortaya çıkmıştır.

- Ötanazinin yasallaştırılması, terminal dönemdeki hastaların bakımında aksamalara neden olabilir. Ciddi ağrı ve problemlerle mücadele etmek yerine, kolay alternatif olan ötanazi seçilebilir.

- Yüksek sağlık harcamalarının azaltılması da ötanazi uygulamasında bir neden olabilir. Hasta ailelerinin daha fazla mali yük altına girmek istememesinin özellikle A.B.D.'de ötanazi taleplerinde en sık neden olduğu bildirilmiştir. Bu faktör sağlık harcamalarının devlet tarafından sağlandığı Hollanda'da geçerli bir neden değildir.

- Ötanazinin yasallaştırılmasında ciddi tıbbi problemler ortaya çıkacaktır. Modern ötanazi hareketinde esas olan dayanılmaz ızdırabı olan veya terminal dönemdeki hastanın istekleri doğrultusunda yaşamlarının sona erdirilmesidir.

Washington ve Kaliforniya eyaletlerinde önerilen yasa tekliflerinde en az 2 hekim tarafından hastanın en fazla 6 ay ömrü kaldığı belirtilmesi gerekliliği ortaya konmuştur. Elbetteki hastanın bu kadar uzun dönemdeki prognozunu kestirebilmek oldukça zordur. Diğer taraftan insülin almayı reddeden bir hastada durumu kötüleşince gündeme gelebilecek bir ötanazi talebinin uygulanabilirliği de tartışılabilir. Mental ızdırab ta alta hiçbir neden

atmaksızın hasta için dayanılmaz olabilir. Bu nedenle ızdırabın tanımı ve ötanazi talebi yerine getirilecek hastaların seçimi çok iyi yapılmalıdır.

- Ötanazinin yasallaştırılması yatak başında hasta, yakınları ve hekimler tarafından verilen kararlarda yasal organların da katılmasına yol açacak ve bir çok gereksiz ve sonuca varılmayan tartışmalar ortaya çıkacaktır.

- Gönüllü ötanazinin yasallaştırılması, non-volonter anestezinin de gündeme gelmesine neden olacak ve bu da suistimallere neden olabilecektir. Hollanda'da volonter ötanazi serbesttir. Ancak, bundan destek alınarak nonvolonter ötanazi de gerçekleştirilmektedir. Ayrıca ciddi konjenital deformitesi olan yenidoğanların öldürülmesi ve destekleyici tedavinin kesildiği bilinci kapalı hastalara öldürücü medikasyon uygulanması da gerçekleştirilebilmektedir (34).

Ötanazi uygulaması konusunda görüldüğü gibi hekimler arasında halen tartışmalıdır (35). Ötanazi taraftarlarının savundukları, ızdırıp çeken hastanın ölüm istegine saygı gösterilmesi ve bu talebin kanunlar çerçevesinde gerçekleştirilerek hastaların kendi başlarına başansız intihar girişimlerinde bulunmamasını sağlamaktır.

Ötanazi karşıtlarının savundukları ise :

- İnsan hayatı kutsaldır,

- Suistimallerin yaratacağı sosyal risk, hastaya ait kişisel yarara göre daha ağır basar,

- Savunmasız kişiler, özellikle zayıf yaşlıların korunması gereklidir.

Ötanazi uygulanmasında anesteziyologların yeri

Onuncu Japonya Tıp Fakülteleri Etik Komiteleri Sempozyumunda her hastanın tıbbi bakım altında olan bir sosyal canlı olarak ele alınması ve kendi hakkında verilecek kararlarda söz sahibi olması gerektiği üzerinde durulmuştur. Hekimlerin de hastanın kararlarını dikkate alması önerilmiştir (36).

Hollanda'daki ötanazi hareketinin önde gelen isimlerinden, bir anesteziyolog olan Dr. Pieter Admiraal, kısa etkili barbitüratlarla kas gevşetici kombinasyonunu ötanazi uygulamasında önermektedir. Anesteziyologların bu ajanların kullanımında diğer uzmanlık dallarına göre daha tecrübeli olmaları, hiç kuşkusuz ki konsültasyona çağrılmalarını ve önerilerinin alınmasını gerektirecektir. New England Journal of Medicine'de 1992'de yayınlanan bir editorialda ötanazi kliniklerinin kurulması ve bir anesteziyologun bu kli-

nikte letal ilaçların uygulanmasından sorumlu olması önerilmektedir (37). Ancak buna Kanada'dan gelen cevap son derece açık ve kesindir: "Biz anesteziyologlar hastalarımızın fikrinde hayatı sonlandırma eylemi ile anılmak istemiyoruz. Çünkü bu, onların yaşamlarını sürdürmeleri için elimizden gelenin en iyisini yapacağımız konusundaki bize olan güvenlerini zedeleyebilir" (38).

Ötanazi tartışmaları halen devam etmektedir. Ancak bu süreç içinde hekimlerin yapması gereken, hastanın yaşamsal fonksiyonlarının idamesi için en iyi tedaviyi uygulamaları ve yasalara uymalarıdır.

KAYNAKLAR

1. Şahin A, Aypar Ü. Ötanazi ve Anestezi. Cerrahi Tıp Bülteni 1995; 4: 77-80.
2. Conwell Y, Caine ED. Rational suicide and the right to die. Reality and myth. N Engl J Med 1991; 325: 1100-3.
3. Stedman's Medical Dictionary. 24th ed. Baltimore, Williams and Wilkins, 1982.
4. Council on ethical and judicial affairs, American Medical Association: decisions near the end of life. JAMA 1992; 267: 2229-35.
5. Truog RD, Berde CB, Pain, euthanasia and anesthesiologists. Anesthesiology 1993; 78: 353-60.
6. Quill TE, Cassel CK, Meier DE. Care of the hopelessly ill: proposed clinical criteria for physician assisted suicide. N Engl J Med 1992; 327: 1380-4.
7. Seale C, Addington HJ. Euthanasia: why people want to die earlier. Soc Sci Med 1994; 39: 647-54.
8. Cowley LT, Young E, Raffin TA. Care of dying: an ethical and historical perspective. Crit Care Med 1992; 20: 1473-82.
9. Lifton RJ. The Nazi doctors: Medical killing and the psychology of genocide. New York, Basic Books, 1986.
10. Gevers S. Euthanasia: law and practice in the Netherlands. Br Med Bull 1996; 52: 326-33.
11. De Wachter MA. Active euthanasia in the Netherlands. JAMA 1989; 262: 3316-9.
12. De Wachter MAM. Euthanasia in the Netherlands. Hastings Cent Rep 1992; 22: 23-30.
13. Sheldon T. Dutch doctor given suspended sentence over euthanasia case. BMJ 1995; 1183-4.
14. Van der Maas PJ, Van Delden JJM, Pijnenborg L, Loman CWN. Euthanasia and other medical decisions concerning the end of life. Lancet 1991; 338: 669-74.
15. White BD, Siegler M, Singer PA, Iserson KV. What does Cruzan mean to the practicing physician? Arch Intern Med 1991; 151: 925-8.
16. Schauer F. The right to die as a case study in third order decision making. J Medd Philosoph 1992; 17: 573-87.
17. Orentlicher D. The right to die after Cruzan JAMA 1990; 264: 2444-46.
18. Andrews K. Patients in the persistent vegetative state: problems in their long term management. BMJ 1993; 306: 1600-2.
19. Evans SA. Who lives, who dies, who decides? Heart Lung 1990; 19: 21A-27A.
20. Thomas DC. The ethics of letting go. J Crit Care 1993; 8: 170-6.
21. Angell M. The case of Helga Wanglie: a new kind of 'Right to die' case. N Engl J Med 1991; 325: 511-2.
22. Anonymous. It's over, Debbie. JAMA 1988; 259: 272.
23. Cassel CK, Meier DE. Morals and moralism in the debate over euthanasia and assisted suicide. N Engl J Med 1990; 323: 750-2.
24. Quill TE. Death and dignity: a case of individualized decision making. N Engl J Med 1991; 324: 691-4.
25. Tomlinson R. China considers voluntary euthanasia. BMJ 1995; 310: 761.
26. Kovindha A. The right to die of a high quadriplegic in a developing country. Paraplegia 1990; 28: 272-3.
27. Sheldon T. Belgium brews row over euthanasia. BMJ 1995; 311: 1525-6.
28. Caralis PV, Hammond JS. Attitudes of medical students, housestaff and faculty physicians toward euthanasia and termination of life-sustaining treatment. Crit Care Med 1992; 20: 683-90.
29. Christakis NA, Arch DA. Physician characteristics associated with decisions to withdraw life support. Am J Public Health 1995; 85: 367-72.
30. Carey AR, Laird B. Doctor assisted suicide. USA Today 1997 Jan 8: 1-3.
31. Weg JG. To live, to keep alive, to let die. Chest 1994; 106: 1646-8.
32. Sommerville A. Euthanasia: the institutional response. Br Med Bull 1996; 52: 308-16.
33. Pijnenborg L, Van der Maas PJ, Van Delden JJM. Life terminating acts without explicit request of patient. Lancet 1993; 341: 1196-9.
34. Pinter A. Hippocrates or Taigetos: ethical dilemmas in neonatal surgery. Orv Hetil 1996; 137: 115-9.
35. Gordon M, Singer PA. Decisions and care at the end of life. Lancet 1995; 346: 163-6.
36. Mikami H. The patients' right of self-decision and discretion of physicians. Hokkaido Igaku Zasshi 1994; 69: 1088-95.
37. Benrubi GI. Euthanasia: the need for safeguards. N Engl J Med 1992; 326: 197-9.
38. Hemmings G, Salevsky FC, Sloan PA et al. Anaesthetists and the right to die. Can J Anaesth 1993; 40: 78-9.

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 reçeteyle satılır.

Upjohn

İsansi ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İlçeczacıbaşı

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

Çocuklarda poliarteritis nodosa

Dr. Seza Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri Anabilim Dalı Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi Doçenti

Tanım ve epidemiyoloji

Poliarteritis nodosa(PAN) küçük ve orta çaplı arterlerde fibrinoid nekrozla karakterize ve birden fazla organ sistemini tutan bir vaskülitir(1). Vaskülit sınıflamalarının ele alındığı romatoloji konsensus konseyinde (Chapel Hill) PAN'ın başlıca 2 grup altında ele alınması konusunda fikir birliğine varılmıştır: Bunların ilki orta çaplı arterlerin tutumu ile karakterize klasik PAN, diğeri küçük çaplı arterlerin tutulumu ile karakterize ancak orta çaplı arterlerin de tutulabildiği mikroskopik PAN'dır (2). Ayrıca cilt tutulumu ön planda olan iyi huylu 'kutanöz PAN' ve 'infantil PAN' da pediatriye ilave klinik sendromları oluşturmaktadır. Infantil PAN bazı romatologlarca Kawasaki hastalığı ile ortak hastalık spektrumunda ele alınmaktadır(1). Çocuk hekimliğinde ayırımın, erişkin hastadan farklı olarak daha belirsiz olması nedeni ile bu yazıda esas olarak klasik ve mikroskopik PAN kliniği birlikte ele alınacaktır.

PAN çocukluğun sık olmayan romatolojik hastalıklarındandır; Amerikan çocuklarındaki insidansı $0.2/10^5$ olarak bildirilmiştir (3). Aynı çalışmada sistemik lupus eritemozus $6/10^5$ ve dermatomyozit $0.8/10^5$ olarak verilmiştir. Türkiye'de epidemiyolojik bilgi olmamakla birlikte yazının ünitesinde sıklığının sistemik lupus eritematosus'un görülme sıklığına yakın ve dermatomyozitten daha sık olduğu gözlenmiştir. PAN'ın epidemiyolojisinde streptokokal enfeksiyonlar pekçok klinisyen tarafından ileri sürülmüşse de bu konuda deneysel veriler bulunmamaktadır.

Vaskülitlerin patogenezi çok komplikedir ve

damar duvarındaki enflamasyonun etyopatogenezi henüz kesinlik kazanmamıştır(4). Bu konuda son yıllardaki en önemli gelişme antinötrofil sitoplazmik antikorların (ANCA) tanımlanmasıdır. ANCA nötrofillerin yapılarındaki bir takım moleküllere karşı gelişen otoantikorlardır. PAN'da özellikle myeloperoksidaza karşı gelişen p-ANCA bu vaskülitin patogenezinde suçlanmaktadır.

Bu otoantikorların sitokinler ile ilişkili olarak, damar duvarı zedelenmesine yol açacak enflamatuvar olayı geliştirdikleri düşünülmektedir.

Başlıca bulguların karşılaştırılması

	Diğer üç seri, Hacettepe	
Ateş	92	65
Cilt bulguları	76	81
Myalji, artralji	56	81
Barsak tutulumu	80	61
Nörolojik hastalık	56	48
Hipertansiyon	96	65
Böbrek tutulumu	80	65
Yüksek sedimentasyon hızı	100	87

Klinik laboratuvar bulgular ve tanı kriterleri

Yukarıda belirtildiği üzere bu romatizmal hastalıkta birden fazla organ sistemi tutulur. Çocuklarda görülen en sık bulgular, literatürde yayınlanan diğer seriler, kendi serimiz ile karşılaştırıldığında cilt bulgularıdır ve özellikle bizim serimizde kas-iskelet sistemine ait bulgular ön

plana çıkmaktadır (6) (Tablo 1). Bulgular şu şekilde incelenebilir: Öncelikle ateş, iştahsızlık, halsizlik ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel bulgular hastaların çoğunda gözlenir. Bu bulgular tarafımızdan yayınlanan seride de dikkati çekmiştir(7) (Şekil 1).

Kas-iskelet sistemine ait bulgular hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterir. Analjeziklere dirençli şiddetli bir myalji serimizde en sık bulgulardan birini oluştururken, artrit veya artralji de hastaların yarısından çoğunda saptanmıştır.

Cilt bulguları palpabl nodüller, makulopapüller purpurik lezyonlar, livedo reticularis, dermal nekroz veya periferik gangrene, enfarktılara ilerleyen ağır vaskülitik lezyonlar şeklinde olabilir. Yine hipertansiyon önemli bir bulgudur ve hipertansiyonu olan her çocukta PAN' ait klinik bulgular sorulanmalıdır.

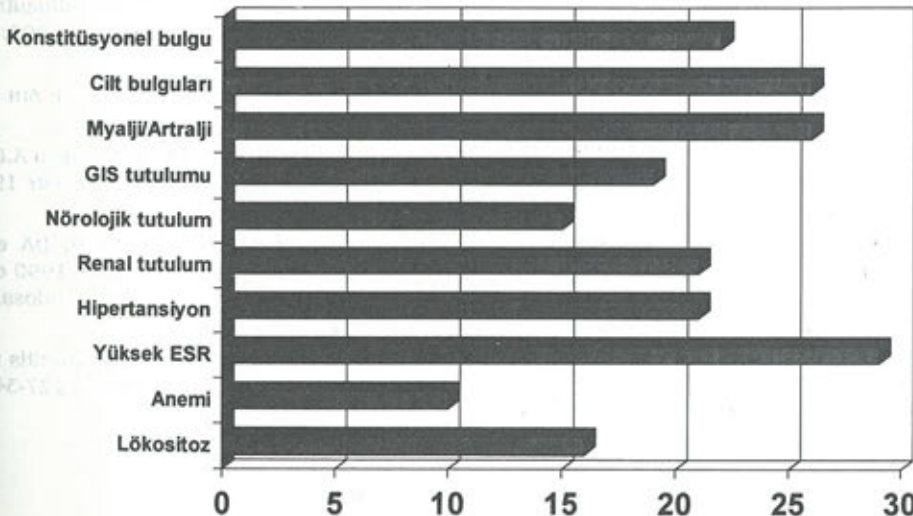
PAN için önerilen tanı kriterleri

Majör Bulgular	Böbrek tutulumu Kas-iskelet sistemine ait semptomlar
Minör Bulgular	Cilt bulguları Gastrointestinal sistem tutulumu Periferik nöropati SSS hastalığı Hipertansiyon Kardiyak tutulum Akciğer tutulumu Konstitüsyonel semptomlar Akut faz reaktanları

Gastrointestinal tutulum karın ağrısından ciddi kanamalara dek değişebilir. Periferik ve santral sinir sistemi tutulumları da sıktır. Periferik sinir sistemi tutulumu klinikte kendini uyuşukluk, parestezi, polinöropati ile gösterirken santral sinir sistemi bulguları ensefalopati, hemiparezi, kranial sinir felçleri ve konvülsiyonlar şeklinde izlenebilir. Manyetik rezonans bulguları oldukça karakteristik olup santral sinir sistemi tutulumlarında yardımcıdır. En tipik kalp tutulumu bulgusu miyokard enfarktüsü olarak bilinse de serimizdeki hastalarda perikardit, aritmiler ve kalp yetmezliği de saptanmıştır. Akciğer tutulumu hemoptizi, ilfiltratif veya kanamalı lezyonlar veya plevral efüzyon şeklinde izlenebilir.

Böbrek tutulumunun prognozu etkileyen en önemli bulgu olduğu düşünülmektedir. Nefrolojik bulgularda mikroskopik PAN kliniginde en tipik tutulum hızla ilerleyen glomerulonefrit klinigidir. Bu hastalarda histopatolojik incelemede kresent oranı prognoza önemli ölçüde etki eder. Farklı histopatolojik lezyonlar ile izole proteinüri, proteinüri ve hematüri veya nefrotik sendrom ve hematüri de izlenebilir.

Laboratuvar bulgularında lökositöz bizim serimizde vakaların yaklaşık yarısında izlenmiştir. Hafif anemi ve trombositozda izlenebilir. Eritrosit sedimentasyon hızı ve/veya CRP hemen daima yüksektir(4). İdrar tetkikine ait bulgular histopatolojik lezyona göre belirlenir. Yukarıda da bahsedildiği üzere son yıllarda gerek tanı gerekse patogenzi aydınlatmada en önemli gelişme ANCA'nın tanımlanması olmuştur(5). p-ANCA mikroskopik PAN'da sıklıkla yüksek titrelerde bek-



Şekil 1. PAN hastalarımızda önemli klinik ve laboratuvar bulgular (n:33)

lenirken, makroskopik PAN'da pozitif sonuçlar nadirdir (2).

Görüldüğü gibi hastalık pekçok sistemin tutulumu ile gelebilir.

Cilt lezyonları olan hipertansiyonlu veya ateşli çocuklarda, mono-veya polinöropatisi olan hastalarda, açıklanamayan myalji/artralji, böbrek, kalp, akciğer hastalığına eşlik ediyorsa ve bunlar akut faz reaktanları ile birlikteyse PAN tanısı akla gelmelidir.

Diğer romatizmal hastalıklarda da olduğu gibi, hastalıkta kesin tanı her zaman kolay değildir. Çocuklukta tanıya yardımcı olmak üzere kullanılan başlıca 2 set tanı kriteri vardır. Bunlardan ilki tarafımızdan önerilen ve klasik kitaplarda da kabul gören klinik kriterlerdir (7) (Tablo 2). Bu tabloda en az 1 major ve 4 minor kriteri olan hastalarda PAN tanısını kesinleştirmek için renal anjiyografi veya tutulum gösteren organdan biyopsi alınmalı ve gerekirse ilk tedaviye başlanmalıdır. Diğer tanı kriterleri ise Lightfoot ve ark(8) tarafından önerilen 1990 kriterleridir, ki bunda yer alan 10 kriter:

- 4 Kg. üzerinde kilo kaybı
- Livedo retikularis
- Testiküler ağrı, hassasiyet
- Myalji, bacakta hassasiyet
- Mono-, poli-nöropati
- Diyastolik kan basıncı 90 mmHg
- Böbrek fonksiyonlarında bozulma
- Hepatit B yüzey antijen (+)
- Arteriografide anormal bulgular
- Biyopside karakteristik bulgular şeklindedir(8)

Sözü geçen her iki tanı kriteri setinin tanıda duyarlılıkları benzerdir(%97). Kutanöz PAN ile karşılaştırma grubu alındığında tarafımızdan önerilen tanı kriterlerinde duyarlılık daha yüksekken (%100), 42 Henoch Schonlein purpurasından oluşan bir kontrol grubunda bu tanı kriterinin özgülüğü %88.1'e düşmektedir.

Tedavi ve Prognoz

Glukokortikoid tedavisi hemen tüm merkezlerce kabul edilen tedavidir. Tedavi konusunda

yayınlar çok kısıtlıdır(1,7,9). Böbrek, kalp, akciğer ve santral sinir sistemi tutulumlarında siklofosamid de verilebilir. Ünitimizde izlenen renal tutulumu olan hastalarda siklofosamid alanlarda böbrek prognozunun daha iyi olduğu izlenmiştir. Siklofosamid 2mg/kg/gün dozunda 3 ay verildikten sonra azathioprine'e geçilmektedir. Plazmaferezin belirgin yararı ise gösterilememiştir.

Prognoz hastalığın ilk şiddetine, tutulan organlara göre değişkenlik gösterir(1). Gerek bizim hastalarımızda gerek diğer çocukluk serilerinde böbrek tutulumu en sık ölüm nedenini oluşturmaktadır; böbrek tutulumu olan hastaların %14'ü kaybedilirken gastrointestinal tutulumu olan hastaların sadece %5.3'ü, sinir sistemi tutulumu olanların ise %6.6'sı kaybedilmiştir.

Merkezler arasında tedavi farklılığı da bulunduğundan prognoz konusunda yorumlar kısıtlıdır. Ancak tedavinin gecikmesi prognozu kötü etkilemektedir. Bu nedenle bahsi geçen bulgularla gelen hastalarda tanının düşünülerek kesin tanı ve tedavi girişimlerinin hızlandırılması gerekir.

KAYNAKLAR

1. Cassidy JT, Petty RE (eds). Vasculitis. In Textbook of Pediatric Rheumatology (3rd ed). Philadelphia: WB Saunders Co. 1995; 365-422
2. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K ve ark. Nomenclature of systemic vasculitides. Arthritis Rheum 1994; 37: 187-192.
3. Lawrence RC, Shulman LE (eds) Epidemiology of the Rheumatic diseases: Proceedings. New York, Gower Medical Pub. 1984.
4. Hunder G. Vasculitis: diagnosis and therapy. Am J Med 1996; 100: 37-45.
5. Savage COS, Lockwood CM. Antineutrophil antibodies in vasculitis. Adv Nephrol 1990; 19: 225-36.
6. Fink CW. Vasculitis. Pediatr Clin North Am 1986; 33: 1203-20.
7. Özen S, Beşbas N, Saatçi Ü, Bakkaloglu A. Diagnostic criteria for PAN in childhood. J Pediatr 1992; 120: 206-9.
8. Lightfoot RW Jr, Michel BA, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1990; 33: 1088.
9. Blau EB, Morris RF, Yunis EJ. Polyarteritis nodosa in older children. Pediatrics 1977; 60: 227-34.

Güçlü Vitamin - Mineral kompleksi

Unicap-T®

draje



ÜRÜN BİLGİSİ

BİLEŞİMİ: Her drajede Vitamin A 5000 İ.Ü., Vitamin D₃ 500 İ.Ü., Vitamin C (Na askorbat olarak) 300 mg, Vitamin B₁ (tiamin mononitrat) 10 mg, Vitamin B₂ (riboflavin) 10 mg, Nikotinamid 100 mg, Vitamin B₆ (piridoksin hidroklorür) 2 mg, Kalsiyum pantotenat 20 mg, Vitamin B₁₂ (köbalamin) 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

İlisansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İlEczacıbaşı

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

Sigara ile savaşın neresindeyiz?

Dr. Nazmi Bilir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı Profesörü

Tütünün ve sigara savaşının tarihçesi

Sigara ile savaş tütünün Avrupa'ya gelişi ile birlikte başlamıştır. Kristof Kolomb'un tayfalarından Rodrigo de Jerez, Avrupa'ya dönüşünde sigara içerken sigaranın dumanını burnundan çıkarınca bu işlem "**şeytan işi**" olarak değerlendirilmiş ve tayfa hapsedilmiştir. Onyedinci yüzyıl başlarında İspanya, Japonya ve Rusya'da da sigara konusunda çeşitli kısıtlamalar ve cezalar uygulanmıştır. İsviçre'de sigara içilmesi suç olarak değerlendirilmiş ve ağır şekilde cezalandırılmıştır. Bu dönemde sigara içenler Roma Katolik Kilisesi tarafından aforoz edilmiştir.

Sigara 17. yüzyıl başlarında Türkler tarafından da kullanılmaya başlanmış ancak beraberinde sigara içilmesi konusunda çok katı kısıtlamalar konmuştur. Özellikle IV. Murat döneminde sigara içenlerin ölümle cezalandırıldığı bilinmektedir. Hem Avrupa'da hem de Türklerdeki kısıtlamaların nedeni sigaranın yol açtığı sağlık sakıncaları değil daha ziyade dini baskılar ve yangın tehlikesi olmuştur. Sigaranın belli başlı sağlık sakıncası olan akciğer kanseri riskine ise ilk kez 1761 yılında Dr. John Hill adlı bir İngiliz hekim işaret etmiştir. Sigaranın sağlık yönünden sakıncaları ve özellikle de akciğer kanseri ile olan ilişkisi konusundaki bilgiler yirminci yüzyılın ikinci yarısında çok artmıştır. Bu bilgilerin ortaya çıkmasından sonra da sigara konusundaki kısıtlamalar daha bilimsel ve gerçekçi temellere dayalı olmaya başlanmıştır. İlk kez 1964 yılında ABD'de "Surgeon General" sigaranın zararlı olduğunu ifade etmiştir. Daha sonra 1986 yılında pasif olarak sigara dumanına maruz kalmanın da tehlikeli olduğu ortaya konmuştur. Aynı yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde sigaranın

sağlık yönünden taşıdığı riskler konusundaki bilgiler topluma ulaştırılmaya çalışılmış ve sigara içilmesi ile ilgili çeşitli kısıtlamalar gündeme gelmiştir.

Tütünün binlerce yıldan beri Güney Amerika yerlileri tarafından kullanılmakta olduğu bilinmektedir. Avrupalıların Amerika kıtasını keşfetmelerinden sonra tütün Avrupa'ya getirilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır. İlk kez 1560 yılında Fransa'nın Portekiz büyükelçisi Jean Nicot tarafından Paris'e getirilerek kraliçeye takdim edilmiş ve kraliçenin baş ağrısını geçirdiği için de büyük beğeni almıştır. Tütün bitkisine **nicotiana** adı verilmesi ve daha sonra da tütün içindeki etkili maddenin **nikotin** olarak adlandırılması elçinin isminden kaynaklanmaktadır. Sonraki yıllarda Avrupa ve Asya'nın pek çok bölgesinde tütün tanımı yapılmaya başlanmış, tütün tanımı ve sigara imalatı önemli bir ekonomik aktivite haline gelmiştir. Sigaranın sağlık açısından taşıdığı olumsuzluklar da bilinmediğinden tütün tanımı, sigara üretimi desteklenmiş ve bütün Avrupa'da sigara içmek popüler olmuştur. Kırım Savaşı sırasında (1854-1856) İngiliz ve Fransız askerleri Türklerden sigara sarma tekniğini öğrenmişlerdir. İlk sigara sarma makinası ise 1881 yılında ABD'de yapılmış, böylece sigara üretimi hızla artmış ve fiyatı ucuzlayan sigaranın tüketimi de hızla artmıştır.

Dr. Evarts Graham'ın yanlıgısı ve gerçeği bulması

Sigara-akciğer kanseri ilişkisine işaret eden ilk kapsamlı epidemiyolojik kanıt Dr. Evarts Graham tarafından ortaya konmuştur. ABD'de St. Louis'te tanınmış bir hekim olan Dr. Graham, öğrencisi Ernest Wynder ile birlikte 1950'de yayınladığı vaka

kontrol çalışmasında, 600'den fazla akciğer kanserli hasta arasında sigara içenlerin kontrol grubundakilere göre çok fazla olduğunu saptamış ve böylece bu konuya büyük katkı sağlamıştır. Sonraki çalışmalarda daha ileri epidemiyolojik kanıtlar da ortaya konmuştur.

Aslında Dr. Graham'ın bu yayınından önce, yine St. Louis'te Dr. Graham ile birlikte çalışan Dr. Norman Delarue 1947 yılındaki raporunda, sigaranın akciğer kanseri ile ilişkili olabileceğine işaret etmişti. Ancak o yıllarda koyu bir sigara tiryakisi olan ve zincirleme sigara içen Graham bu bulguyu reddetmişti. Kliniğindeki gözlemlere dayalı olarak akciğer kanserli hastaların hep erkek olması nedeniyle Graham, hastalığın erkeklere özgü olduğunu düşünmekteydi. Hatta, kadın olmanın hastalıktan koruyucu rol oynadığı düşüncesi ile akciğer kanserli hastalarını östrojenik hormonlar vererek iyileştirmeye çalışıyor ve bu çabasında başarısız oldukça da "artık birileri bu hastalığın nedenini bulsun" diye temennide bulunuyordu. Bu arada 1950 yılında Dr. Delarue bulgusunu yineleyerek "kimse'nin sigara içmemesi gerektiğini" ısrarla ifade ediyordu.

Bunun üzerine görüşlerini geliştiren Dr. Graham, o yıllarda bir tıp öğrencisi olan Ernest Wynder ile birlikte 1950 yılında, bilinen ilk büyük boyuttaki vaka-kontrol çalışmasını yaptı. Araştırmanın ortaya koyduğu sonuçlara göre akciğer kanserli hastaların yalnızca %1.3'ü sigara içmeyen kişiler iken hastaların yansından çoğu günde 20 ve daha fazla sayıda sigara içmekte olan kişilerdi. Buna karşılık kontrol gruptaki kişiler arasında sigara içmeyenler %15, günde 20 ve daha fazla sayıda sigara içenler ise %19'luk bir bölümü oluşturuyordu. Bu bulgu üzerine Graham sigaranın akciğer kanseri etyolojisindeki rolü konusunda ikna olmuş olmalı ki 1953 yılında sigara içme alışkanlığını terketti. Ne var ki sigarayı terketmesi yeterli olmadı ve Dr. Graham 1957 yılında akciğer kanserinden öldü.

Dr. Graham'ın bu yayını sigara-akciğer kanseri ilişkisinde bir dönüm noktasıdır. Bu araştırmadan sonra gerek vaka-kontrol gerekse kohort türünde çok sayıda araştırma yapılmıştır. Akciğer kanserinin etyolojisinin bilinmediği bir dönemde Dr. Graham'ın yanlılığı ve sonra ortaya konan bilimsel verilerin ışığında yanlılığından vazgeçmesi ve gerçeği bulması, bilimsel düşünce süreci bakımından da önemlidir.

Wynder, E.L. and Graham, E. A.; Tobacco Smoking as a Possible Etiologic Factor in Bronchogenic Carcinoma. A study of 684 proved cases; JAMA (1950) 143: 329-336.

Sigara savaşının gerekçeleri

Sigara savaşının gerekçelerini **sağlık gerekçeleri ve ekonomik gerekçeler** olmak üzere iki ayrı başlıkta ele almak mümkündür. Sağlık gerekçeleri arasında en önemlisi kuşkusuz sigara içenlerde akciğer kanseri başta olmak üzere pek çok kanserin sık görülüyor olmasıdır. Kanserler dışında kalp-damar sistemi hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, sindirim sistemi hastalıkları gibi daha pek çok sağlık sorununun da sigara ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu sağlık sorunları nedeni ile insanlar sağlıklarını kaybetmekte, yaşam kaliteleri düşmekte, hatta erken yaşlarda yaşam kaybı da söz konusu olmaktadır.

Sigaranın kısıtlanmasında sağlık sorunlarının yanı sıra, sigaranın neden olduğu ekonomik kayıplar da önemlidir. Tütünün yol açtığı sağlık sorunlarının iyileştirilmesi amacı ile yapılan harcamalar ve bu sağlık sorunları yüzünden erken yaşta kaybedilen yaşam nedeni ile hem kişiler hem de toplumlar önemli ekonomik kayba uğramaktadırlar. Sigara nedeni ile olan sağlık sorunlarının tedavisi için yapılan harcamaların, tütün endüstrisinin sağladığı ekonomik getiriden daha fazla olduğu hesaplanmaktadır. Öte yandan tütün endüstrisinde tütünün kurutulması için gereken yakıtın ve sigara sarılması için gerekli kağıdın temini amacı ile her yıl dünyada 2.5 milyon hektar orman alanının tahrib edildiği ve sigara yüzünden çıkan yangınlar dikkate alındığında tütün endüstrisinin ekonomik olarak yararlı ve karlı bir alan olmadığı kolaylıkla anlaşılmaktadır. ABD'de Johns Hopkins hastanesinde yılda ortalama 10 yangın olayı meydana gelirken, hastanenin "sigarasızlık" politikası izlemeye başladığı 1986 yılından sonra hiç yangın olmayışı dikkat çekicidir.

Tıp dergilerinde sigara reklamları

Günümüzde her türlü sigara reklamlarının kısıtlanması amacı ile yoğun çabalar sarfedilmektedir. Ancak sigaranın sağlık sakıncalarının iyi bilinmediği yıllarda çeşitli kaynaklarda sigara reklamları yaygın bir şekilde yapılmaktaydı. Bu arada 1950'den önceki yıllarda Lancet, JAMA gibi ünlü tıp dergilerinde de sigara reklamlarının yer alması çok dikkat çekicidir. O yıllarda sigara ile kanser ve diğer hastalıkların ilişkisi bilinmiyordu. Sigara ile ilgili olarak bilinen tek sakınca, sigaranın boğazda yaptığı tahriş etkisi idi ve sigara reklamları da bu noktaya dayanılmaktaydı. Reklamlarda, adı geçen sigaranın daha az boğaz tahrişi yaptığı vurgulanıyordu. Aynı yıllarda sigara ve diğer tütün ürünleri oldukça popüler hediyeler arasında idi. Babalar günü nedeniyle tütün konulu çeşitli etkinlikler düzenlenirdi.

The Advertising of Cigarettes. (Ed.) JAMA 1948; 136: 652

Sigaraya bağlı sağlık sorunlarının gözlenmesi toplumsal olarak önem taşımaktadır. Bu sorunların dünyaca tanınmış kişilerde görülmesinin, konuya ilgiyi artırma bakımından rolü olmuştur. Örneğin ünlü film yıldızı Humphrey Bogart'ın, Mickey Mouse'ın yaratıcısı Walt Disney'in, ünlü ses sanatçısı Nat King Cole'ün, dünyanın en büyük sigara firmalarından olan R.J. Reynolds'un sahibinin ve iki oğlunun ve nihayet Marlboro sigarasının reklamlarında rol alan Mc. Laren'in sigaraya bağlı akciğer kanseri nedeniyle ölmeleri sigara ve akciğer kanseri ilişkilerine olan ilgiyi birden artırmış ve sigara-karşıtı çalışmalara hız vermiştir.

Türkiye sigara ile savaşın neresinde?

Sigara ile savaş konusunda özellikle gelişmiş ülkeler 1960'lı yıllardan başlayarak çeşitli etkinlikler yapmışsa da bu konudaki uluslararası etkinlikler 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından başlatılmıştır. Dünya Sağlık Örgütü 1980 yılındaki Dünya Sağlık Günü sloganını "**SİGARA YA DA SAĞLIK**" olarak ifade etmek suretiyle bütün üye ülkelerin dikkatini sigara konusuna çekmiştir. O yıllarda özellikle gelişmekte olan ülkeleri sigara konusunda bekleyen bir başka tehlike vardı. Gelişmiş ülkelerin çoğu 1960'ların ortalarından itibaren sigara konusunda yoğun eğitim ve bilgilendirme çalışmaları yapmışlardı. Ancak sigara firmaları üretimlerine devam ediyorlardı. Dünya Sağlık Örgütü gelişmiş ülkelerde tüketimi azalan sigaralann, bu firmalar tarafından gelişmekte olan ülkelere pazarlanması olasılığına karşı bu ülkeleri uyarıyordu. Nitekim pek çok sigara firması gelişmekte olan bazı ülkelerde yatırıma geçmişler ve o ülkelerde sigara fabrikaları kurmaya başlamışlardı. Bu gelişmelerden Türkiye de etkilenmiştir.

Türkiye'de tütün üretimi 1874 yılında başlamıştır. Bugün için Türkiye'de 6500 dolayında köyde toplam olarak 250-280 bin hektar alanında tütün tarımı yapılmakta ve yılda 300 bin ton dolayında tütün üretilmektedir. Bu miktar dünya tütün üretiminin %5 kadarını oluşturmaktadır. Türkiye'de üretilen tütünün yaklaşık yarısı ihraç edilmektedir. Türkiye'de 1924 yılında kurulmuş olan **TEKEL İDARESİ** tütün tarımının ve sigara üretiminin devlet kontrolünde olmasını sağlamıştır. Tütün ve sigaranın ihracat ve ithalatı da Tekel İdaresi tarafından yapılagelmıştır. Ancak 1984 yılında çıkarılan bir yasa ile yabancı marka sigaraların Türkiye'ye ithaline izin verilmiş, 1986 yılında da bu konudaki devlet tekeli kaldırılmıştır. Böylece yabancı sigara firmaları Türkiye'de fabrika kurarak sigara üretimine başlamışlardır. Bu gelişmeler Türkiye'deki sigara alışkanlığının yaygınlaşmasına yol açmış, özel-

likle kadınlar ve çocuklar arasında sigara alışkanlığında artma meydana gelmiştir.

Türkiye'de çeşitli dernekler, gönüllü kuruluşlar ve üniversiteler tarafından sigara karşıtı etkinlikler yapılmakla birlikte Devletin konuya ilgisi 1987 yılında olmuştur. Bu yılda Sağlık Bakanlığı sigara ile savaş konusunda nasıl bir yol izleneceğini belirlemek amacı ile konu ile ilgili kişileri bir araya getirmiştir. Bu toplantının ardından "sigara karşıtı" bir yasanın hazırlıklarına başlanmış ve hazırlanan yasa tasarısı 1991 yılında TBMM tarafından kabul edilmiştir. Ne var ki Parlamento tarafından kabul edilmiş, Cumhurbaşkanı tarafından veto edilmiş ve bazı maddelerinin bir kez daha incelenmesi için TBMM'ne geri gönderilmiştir. Sonraki yıllarda gerekli düzeltmeler yapılan tasarrının tekrar TBMM gündemine girmesi için çaba gösterilmiş, ancak bir türlü gündeme giremeyen tasarı TBMM'nin yasama döneminin bitmesi ile "kadük" olmuştur. Bu arada sigara ile savaş konusunda çaba gösteren çeşitli kurum ve kuruluşlar yasa tasarısının TBMM gündemine alınması ve yasa haline gelmesi amacı ile özellikle Parlamento içinde yoğun çaba göstermişlerdir. Bu çabalar sonucunda tasarı 1996 yılında gündeme girmiş ve TBMM tarafından kabul edildikten sonra Cumhurbaşkanı'nca da onaylanarak 26 Kasım 1996 tarihinde yürürlüğe girmiştir.

Sigara ile savaşın üç stratejisi

Çocuk ve gençlerin sigara alışkanlığını edinmemesi
Sigara içenlerin bu alışkanlıklarından vazgeçmesi
Pasif sigara dumanı maruziyetinin önüne geçilmesi

Yasada yer alan konular, sigara ile savaşta izlenmesi gereken stratejideki üç esasa yöneliktir. Bunlar çocukların ve gençlerin sigara alışkanlığını edinmemesi için çaba gösterilmesi, sigara içenlerin bu alışkanlıktan vazgeçmesi için kolaylık sağlanması ve pasif sigara dumanı maruziyetinin önüne geçilmesidir. Çocukların ve gençlerin sigara alışkanlığını edinmemeleri için yasanın getirdiği noktalar 18 yaşın altındaki çocuklara sigara satılmaması ve her türlü sigara reklamının yasaklanmasıdır. Bazı mahallerde sigara içilmesinin yasaklanması, sigara reklamlarının yasaklanması, sigara alışkanlığı olanların bu alışkanlıktan vazgeçmesi veya kişilerin içtikleri sigara sayısını azaltmaları bakımından yardımcıdır. Ayrıca sigara alışkanlığı olanlarda bu alışkanlıktan kurtulmak isteyenlere danışmanlık ve destek hizmeti de verilmektedir. Tütün taşıma araçları ve insanların toplu olarak bu yerlerde sigara içilmesinin yasaklanması pasif sigara dumanı maruziyetinin önüne geçilme amacına yöneliktir. Yasanın getirdiği çeşitli kıs-

malar konusunda bazı olumsuz örnekler olmakla birlikte günlük yaşamda kurallara çoğunlukla uyulduğu gözlenmektedir.

Tütün mamüllerinin zararlarının önlenmesine dair kanun (Başlıca maddeleri)

Kanun No.4207

Resmi Gazete Tarihi : 26 Kasım 1996

Sağlık, eğitim-öğretim ve kültür hizmeti veren yerler ile kapalı spor salonlarında ve toplu taşımacılık yapılan her türlü nakil vasıtaları ile bunların bekleme salonlarında, kamu hizmeti yapan kurum ve kuruluşlardan beş veya beşten fazla kişinin görev yaptığı kapalı mekanlarda tütün ve tütün mamüllerinin içilmesi yasaktır (Madde 2).

Tütün ve tütün mamüllerinin her ne suretle olursa olsun reklam ve tanıtımının yapılması yasaktır (Madde 3).

Onsekiz yaşından küçüklere tütün ve tütün mamülleri satışı yapılamaz (Madde 3).

Türkiye'de üretilen veya ithal edilen tütün ve tütün mamülleri paketinin üzerinde açıkça görülebilir ve rahatça okunabilir şekilde "Yasal uyarı : Sağlığa zararlıdır" ibaresi konulur (Madde 4).

TRT ve özel televizyon kurumları ayda en az doksan dakika tütün ve tütün mamülleri alışkanlığının zararları konusunda uyarıcı ve eğitici mahiyette yayın yapmak zorundadır (Madde 4).

Kanunun üçüncü ve dördüncü maddesinin hükümlerine aykırı hareket edenlere on milyon liradan beşyüz milyon liraya kadar ağır para cezası hükmolunur (Madde 7).

Sonuç

Sonuç olarak bazı ülkelerle karşılaştırıldığında Türkiye'nin sigara ile savaşta çok ileri durumda olmadığı ifade edilebilir. Örneğin ABD, Kanada, İngiltere gibi ülkeler, 1950-1960'lı yıllarda başlayan sigara karşıtı etkinlikleri sonucunda bugün önemli gelişmeler kaydetmişlerdir. Bu ülkelerde 40 yıl öncesine kadar artma gösteren ve o yıllarda yetişkinler arasında %50 dolayında olan sigara içme alışkanlığı, etkili çabalar sonucunda 1970-1980 döneminde duraklama göstermiş ve daha sonra da azalarak günümüzde %30 dolayına inmiştir. Türkiye'de de sigara içme alışkanlığı %50'nin biraz altındadır ve muhtemelen artma göstermektedir. Sigara karşıtı etkinlikler sonucunda bu sıklığın önümüzdeki yıllarda önce duraklama sonra da düşme göstermesi beklenir. Bu konudaki çabalar bakımından bir yasanın bulunmasının önemli bir destek olduğunda şüphe yoktur. Bununla birlikte ülkemizde yasanın yürürlüğe girmesinden uzun yıllar öncesinden başlayarak, özellikle insanların

toplu olarak buldukları bazı yerlerde ve bazı toplu taşıma araçlarında sigara içilmesi konusunda kısıtlamalar kendiliğinden gelişmiştir. 1960'lı yıllarda kütüphanelerde (örneğin Hacettepe Tıp Fakültesi kütüphanesinde) sigara içilmekte iken günümüzde kütüphanelerde ve dersanelerde sigara içilmemektedir. Benzeri şekilde şehir içi dolmuşlarda, banliyö trenlerinde, şehirlerarası otobüs ve trenlerde, iç hat uçak seferlerinde, sinema ve okullarda sigara içilmesi konusunda kısıtlamalar gelişmiştir. Sigara karşıtı yasanın yürürlüğe girmesinden sonra bu konularda olumlu gelişmeler gözlenmektedir. Özellikle reklamların ve çocuklara sigara satışının yasaklanması sonucunda çocukların ve gençlerin sigara alışkanlığını edinmelerinin önüne geçilmesi mümkün olacaktır. Bu konuda yasayı uygulamak durumunda olanların yanı sıra başta hekimler olmak üzere bütün sağlık personeline, öğretmenlere, anne-babalara da önemli görevler düşmektedir. Bu kişiler öncelikle kendileri sigara içmeyerek topluma 'örnek' olmalıdırlar. Ayrıca hekimler, diğer sağlık görevlileri, öğretmenler, anne-babalar, her düzeydeki kişilere sigaranın zararları ve sigarasız yaşam konusunda eğitici çalışmalar yapmalıdırlar. Ancak bu çalışmaların sonucunun alınmasının zaman alacağı ve bu konuda biraz sabırlı olunması gerektiği dikkatten uzak tutulmalıdır. Sigara ile savaşta ileri durumda olan ülkelerde de benzeri gelişmeler gözlenmiştir. Bu etkinliklerin ilk dönemlerinde hekimlerin büyük rolü olmuştur. Türkiye'de de hekimler arasında son yıllarda sigara karşıtı görüş ve etkinliklerin yayılmaya başlaması bu konuda olumlu bir göstere olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tütün mamüllerinin Zararlarının Önlenmesine Dair Kanun, Kanun No. 4207, Resmi Gazete yayın tarihi : 26 Kasım 1996.
2. Cunningham Rob. Smoke and Mirrors, The Canadian Tobacco War. International Development Research Centre, Ottawa 1996.
3. Türkiye'de Tütün. T.C. Maliye ve Gümrük Bakanlığı, Ankara, 1990.
4. Bilir Nazmi. Sigara ve Kanseri. in : Sigara ve Sağlık, T.C. Milli Eğitim Bakanlığı, Araştırma-İnceleme Dizisi, 1994.
5. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in Relation to Smoking : 40 years' Observation on Male British Doctors. Brit Med J 1994; 309: 901-911.
6. Bellagio Statement on Tobacco and Sustainable Development. Can Med Assoc J 1995; 153: 1109-1110.

Gıda katkı maddeleri ve sağlığımız üzerine etkileri

Dr. Tülay Bağcı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Halk Sağlığı Anabilim Dalı, PhD

Teknolojinin gelişmesi ve hayat koşullarının değişmesi ile birlikte tüketicinin gıda tercihinde değişmiştir. Teknolojik işlem görmüş hızlı hazır yiyeceklerin günlük diyeteye girmiş olmasıyla birlikte hazır yiyeceklerle çeşitli amaçlarla değişik gıda katkı maddeleri katılmaya başlanmıştır. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünün 1994 yılında hazırlanmış olduğu "Gıda Katkı Maddeleri Ulusal Spesifikasyonlar"ında 16 başlık altında toplanan yaklaşık 220 adet gıda katkı maddesi bulunmaktadır (1). Ülkemizde kullanılan katkı maddelerinin pek çoğunun analizleri sonuçlanmış ve günlük tüketilebilir miktarları (ADI) saptanmıştır.

Tüketime sunulan veya sunulacak olan gıdaların görünüm ve lezzetlerini tüketicinin arzu ettiği duruma getirmek, bozulmaları önleyerek, gıdanın raf ömrünü uzatmak amacıyla gıdalara tüketime sunulmadan önce bilinçli ve amaçlı olarak ilave edilen maddelere GIDA KATKI MADDELERİ denmektedir.

Gıdalara hile ve besin değerini arttırmak amacıyla katılan maddeler ise gıda katkı maddesi değildir (2). Gıda Katkı Maddelerinin gıdalardaki kullanımlarında genel koşullar vardır ve şu şekilde sıralanabilir. Katkı maddeleri gıdalara bilinçli ve amaca yönelik olarak katılmaları yanında, aşağıdaki koşullara uygun olarak da kullanılmak zorundadırlar (3,4).

• Gıda katkı maddelerinden hiçbiri, hangi amaçla gıdaya katılmış olursa olsun insan sağlığına zarar vermemelidir. Kullanılacak katkı maddesi hakkında analiz sonuçları ve kullanılma miktarları bilinmelidir.

• Gıda katkı maddesi katıldığı yiyecek veya karışımın besleyici değerine zarar vermemeli, besin değerini azaltmamalı ve değiştirmemelidir. Gıdanın içerisinde bulunan vitaminleri tahrip etmemeli ve besinlerin emilimini azaltmamalıdır.

• Gıdaya katılması düşünülen veya istenilen gıda katkı maddelerinin özellikleri hakkında bilgilerin bulunmalı, bu konuda in-vivo ve in-vitro deneyler yapılmalıdır. Katkı maddesi olarak kullanılan maddeler belirgin özelliklerine göre belirlenmeli ve belirlenen gıda katkı maddesinden başkası kullanılmamalıdır.

• Katılması düşünülen katkı maddesinin kalitatif analizini yapabilecek güvenilir analiz metodları bulunmalı ve bu analizleri yapacak, kontrol hizmetlerini yürütecek kurumlar olmalı. Ülke bulunan laboratuvarlar gıda katkı maddelerinin analizlerini yapacak koşullarda değil ise Uluslararası kuruluşların inceleme sonuçlarından yararlanılmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün alt kuruluşlarından biri olan Gıda Tarım Örgütü ve Dünya Sağlık Teşkilatının Gıda Katkı Maddeleri Ekspert Komitesi (JECFA-Joint FAO / WHO Expert Committee on Food Additives) her yıl Gıda Katkı Maddeleri ile ilgili toplantılar yapmakta ve toplantı sonuçları yayınlanmaktadır. JECFA'nın düzenlediği toplantılarda Gıda Katkı Maddeleri konusunda uzman ve yetkili ülke temsilcileri bulunmaktadır.

• Katkı maddesinin hangi gıdalara ne miktar ve hangi amaçlarla katılabileceği Gıda Katkı Maddeleri Kodeksinde belirtilmiş olması gıdaya belirtilen miktarlardan fazlasının kullanılmaması ve üretimleri sırasında katkı maddesinin

desi kullanılan gıdalar sürekli denetilmeli.

- Katılan maddenin açık ismi ve miktarı gıdanın üzerindeki etikette belirtilmelidir.
- Katkı maddesi, katıldığı gıdalarda homojen olarak dağılmış olmalı ve ürünün maliyetini arttırmamalıdır.
- Gıdaya katılan katkı maddesi gıdanın bozulmasını maskeleyici ve tüketiciyi aldatıcı olmamalıdır.
- Bazı gıdalara, özellikle çocuk mamalarına ve diyet gıdalara katılması düşünülen katkı maddesinin katılma koşulları ve miktarları özel izne tabii olmalıdır.

Gıdalarda kullanılan katkı maddeleri

1. Bozulmayı önleyenler : Antimikotikler (küflenmeyi önleyenler), bakteri üremesini önleyenler, oksidatif bozulmayı - acılaşmayı önleyenler (antioksidanlar) ve enzimatik bozulmayı önleyen katkı maddeleri bu grup içindedir. Bu tür gıda katkı maddeleri, gıdalarda bakteri, küf, maya bozulmalarından korumak, raf ömrünü uzatmak; doğal renk ve aromayı korumak amacıyla kullanılırlar (5,6). Antioksidanlar bu grup gıda katkı maddeleri içinde önemli yer tutmaktadır. Antioksidanlar arzu edilmeyen koku, tat, aroma değişikliklerini, enzimatik kararmayı veya oksidasyona bağlı renk kayıplarını önlemek veya geciktirmek, yağlı besinlerde acımayı önlemek ve geciktirmek amacıyla kullanılırlar (5). Gıda katkı maddelerinden en fazla bilinen ve en çok tartışması yapılan maddelerden biri de nitrat ve nitritlerdir. Et ürünlerinde (sucuk, salam, sosis gb.) olması beklenen parlak kırmızı - pembe rengin oluşması, bu ürünlerde kendilerine özgü tat ve aroma oluşması, Clostridium botilium çoğalması ve toksin oluşturulmasının önlenmesi gibi çok önemli fonksiyonları vardır (7). Et ürünlerinden nitritlerin yasaklanması ile; et ürünlerinin raf ömürleri azalacak, lezzetsiz ve kötü renkli ürünler oluşacak, kokuşma acılaşmaya daha uygun ortam gerçekleşecek ve sonuçta gıda zehirlenmeleri yoluyla halk sağlığı sorunları ortaya çıkacaktır (8). Tokoferoller, askorbik asit ve laktik asit bakterileri son üründe nitrit kalıntısını ve nitrosamin oluşumunu azaltmaktadır (9). Bu nedenlerle et ürünlerinin işlenmesi sırasında özellikle nitrit ve nitratlarla birlikte askorbik asit ürüne dahil edilmektedir. Et ürünlerindeki kalıntı nitrit miktarının 30 ppm limitini aşmaması gerekmektedir (7).

2. Görünüm lezzet yapı ve kalite geliştiriciler

● Boyalar ve renklendiriciler, tat koku vericiler ve

arttırıcılar, asit ya da baz yapıcılar ve nötralize ediciler, yapı geliştiriciler ve emülsifiyanlar bu grup gıda katkı maddeleri içinde yer almaktadır. Renklendiriciler; işleme veya depolama sırasında kaybolan doğal rengi yeniden kazandırmak, zayıf olan doğal rengi kuvvetlendirmek, gerçekte renksiz olan besine renk vermek ve tüketicinin beğenisini kazanmak amacıyla katılırlar (10). Aroma arttırıcılar ise; gıdadaki aromayı daha cazip hale getirmek orjinal aromayı korumak veya arttırmak amacıyla katılırlar (5). Aroma arttırıcı maddelerden biri olan mono sodyum glutamat (MSG) bu yüzyılın başından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. MSG'tamata ait reaksiyonların başında vitamin B6 yetersizliği, fazla sodyum alınması ve özefagusa ait reseptörlerin stimülasyonu gelmektedir (11). Günümüzde MSG'nin uzun süreli riskleri kesin olarak bilinmemektedir (12). Daha önceki çalışmalara göre MSG çok aşırı dozlarda alınmadığında olumsuz etki yaratmamaktadır ki kişinin günlük diyetiyle MSG katkılı gıdalardan aşırı tüketmesi, kişi tek yönlü beslenmediği sürece mümkün değildir (13).

3. Diğer katkı maddeleri, çözücüler ve filtre ediciler

Bu sınıflamaya göre 900'e yakın Gıda katkı maddesi bulunmaktadır. Bu katkı maddelerinden 100 adedi sodyum, 72 adedi potasyum içermektedir. Aroma arttırıcı 17 katkı maddesinin 8 adedi nükleik asit ve 6 adedi amino asit içermektedir. Amino asitler ve içerdikleri diğer katkı maddeleri nedeniyle bu katkı maddelerini içeren gıdaların 12 haftadan (3 aydan) küçük bebeklere verilmesinin sakıncalı olduğu bildirilmektedir (4).

Gıda katkı maddeleri konusunda çalışma yapan kuruluşlar

Hızlı endüstrileşme ve kentleşme hazır yiyeceklere olan talebi arttırmaktadır. Bu talebin sonucunda da gıdalara çok değişik kimyasal maddelerin katılması uygulamaları başlamıştır. Bu durum tüketiciler arasında allerjik ve toksik belirtiler gösteren vakaların görülmesine neden olmuştur. Durumu gözleyen ve değerlendiren Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ile Dünya Gıda ve Tarım Teşkilatı (FAO) konu ile ilgilenilmesini kararlaştırmıştır. Birleşmiş Milletler Örgütüne bağlı bu iki kuruluş 1956 yılında gıdalara katılan maddeler (Additives) hakkında bilgi toplamaya ve bunları değerlendirmeye başlamışlardır (14). Kuruluşlar elde edilen verilere dayanarak katkı maddelerinin güvenilir düzeyde kullanılmaları hususunda Hükümetlere önerilerde bulunmayı hedef almışlardır. Katkı maddeleri konusunda çalışmalar yapmak üzere WHO ve FAO

"The Joint Committee on Food Additive : JECFA" adı verilen eksperler komitesi kurmuşlardır. Bu komite 1962 yılından itibaren Dünya "Codex Alimentarius Commission"una önerilerde bulunan bir organ halinde çalışmalarını sürdürmektedir (15).

RAF ÖMRÜ : GIDANIN ÜRETİM TARİHİNDEN SON TÜKETİM TARİHİNE KADAR OLAN SÜREDİR.

JECFA : DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ, DÜNYA GIDA VE TARIM ÖRGÜTÜ, GIDA KATKI MADDELERİ UZMANLAR KURULU.

Komite genelde aşağıdaki hususlarda çalışmalar yapmaktadır :

- Gıdalara katılacak katkı maddelerinin izin verilen maksimum miktarlarını belirler ve onaylar.
- Gıda katkı maddeleri ile ilgili listeleri hazırlayarak değerlendirir.
- Gıdalarda katkı maddelerinin analizini yapabilmeye kullanılan metodları gözden geçirerek standardize eder.
- Gıdalarda kullanılan katkı maddelerinin sağlık üzerindeki zararları konusunda çalışmalar yapar, sağlık üzerinde olumsuz etkisi olan veya olduğu düşünülen katkı maddelerine geçici olarak izin verir. Analizler tamamlandığında ADI miktarını belirtir veya kullanımdan kaldırır.

JECFA'nın yayınlarında kullandığı kısaltmalar

JECFA tarafından analizi yapılan her gıda katkı maddesi için kabul edilen günlük tüketilecek miktarlar (ADI-mg/kg) belirlenir ve bazı kısaltmalar kullanılır (16,17).

FU : Full ve şartsız ADI; Bu sembol bu katkı maddesi ile ilgili değerlendirmelerin tamamlandığını ve belirtilen ADI miktarında kullanılacağını belirtir.

TE: Geçici ADI değeri olduğunu, ADI değerinin yapılacak araştırmalara göre değişebileceğini gösterir.

NS veya NL : ADI sınırlaması yoktur, katkı maddenin toksik etkisi yoktur ve teknolojinin gereğine göre yada tüketicinin revaç derecesine göre kullanılabilir.

NO : Henüz ADI değeri tahsis edilmemiştir. Mevcut bilgiler yeterli değildir. Kullanılmasından vazgeçilmesi düşünülmemekte ise de çalışma ve analizlerin yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

LGMP : İyi bir üretim tekniğinin gerektirdiği

miktarda sınırlı.

S : Yayında belirtilen özellik devam etmektedir. Daha önce verilmiş olan özellik devam etmektedir.

R : Özellikle yeni düzenleme yapılmıştır.

T: Belirtilen özellik geçicidir, kesinleşmemiştir.

RT : Özellikle yeni düzenleme yapılmıştır, ancak henüz geçicidir.

N : Daha önce belirtilen özelliği dışında yeni bir özellik belirlenmiştir.

Ö : Herhangi bir özellik belirtilmemiştir.

ST : Mevcut özellik devam etmektedir, ancak geçicidir.

NT : Yeni geçici bir özellik düzenlemesi yapılmıştır.

GRAS ("Generally Recognized As Safe"): Genel olarak güvenilir olduğu kabul edilir.

Gıda katkı maddeleri konusunda Türkiye'de uygulamalar

Bir ülkede katkı maddelerinin kullanımını düzenleyen Yasa, Yönetmelik ve kodekslerin kabul edilmesi kuşkusuz önemli bir Halk Sağlığı konusudur. Bilimsel çalışmaların sonucu WHO/FAO tarafından kabul edilen ADI değerlerinden yararlanılarak her ülkenin Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Gıda Maddeleri Tüzüğü ile yürütülen bu işlemler 28 Haziran 1995 tarihinde yürürlüğe girmiştir. 560 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile Tarım ve Orman Bakanlığına devredilen Tarım ve Orman Bakanlığında ise Gıda Maddeleri konusunda Gıda Kodeksi Yönetmeliği ile yürütülen çalışmalar devam etmektedir. Gıda katkı maddeleri konusunda yasalarda ve kodekslerde gözönüne alınması gereken temel koşul "Halkın Sağlığının Korunması İçin Gıda Maddelerinin Kullanılmasına İzin Verilmesi"dir. Tüketime sunulan gıda maddelerinin güvenliği için güvenilir olma nitelikleri belirlenmelidirler (3).

- Katkı maddelerinin türü, katılabilir miktarları yasa ve yönetmeliklerle düzenlenmektedir. Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan Gıda Maddeleri Tüzüğü ile yürütülen bu işlemler 28 Haziran 1995 tarihinde yürürlüğe girmiştir. 560 sayılı Kanun Hükmünde Kararname ile Tarım ve Orman Bakanlığında ise Gıda Maddeleri konusunda Gıda Kodeksi Yönetmeliği ile yürütülen çalışmalar devam etmektedir. Gıda katkı maddeleri konusunda yasalarda ve kodekslerde gözönüne alınması gereken temel koşul "Halkın Sağlığının Korunması İçin Gıda Maddelerinin Kullanılmasına İzin Verilmesi"dir. Tüketime sunulan gıda maddelerinin güvenliği için güvenilir olma nitelikleri belirlenmelidirler (3).

- Ancak; gıdalardaki birçok katkı maddesinin çeşit ve miktarını geçerli yöntem ve teknikler ile analiz edebilecek laboratuvarlar yeterli değildir.
- Pek çok gıda maddesinin ambalaj ve etiketi üzerinde içerdikleri katkı maddeleri konusunda tüketicie yeterli bilgi verecek mesajlar bulunmamaktadır.
- Gıdalara katıldığı beyan edilen katkı maddelerinin miktarının mevzuatlara uygun olup olmadığı şüphelidir.

Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerindeki etkisi

Çeşitli amaçlarla gıdalara katılan katkı maddeleri kimyasal bileşiklerdir. Önerilenden daha

fazla miktarlarda tüketildikleri zaman gıda katkı maddelerinin tümü insan ve hayvan organizması için sağlığı bozucu etkiler yapabilmektedir. Belirgin bir miktardan fazla tüketilen katkı maddesi zararlı olmaktadır. Doğal katkı maddelerinin bile fazla miktarda tüketimi sağlığı bozabilmektedir. Gıdalarn saklanmasıda yararlanılan tuz, şeker ve sirke gibi doğal maddeler de fazla tüketildikleri zaman sağlık üzerinde olumsuz etkiler yapabilmektedirler. Bundan dolayı herhangi bir maddenin sağlık üzerindeki etkileri çok iyi planlanan ve uzun süreli hayvan deneyleri ile tespit edilmelidir.

Kullanılmasına izin verilen katkı maddelerinin etkileri de toplumda epidemiyolojik yöntemler kullanılarak yapılacak çalışmalar ile sürekli olarak izlenmelidir (4). Gıda katkı maddelerinin sağlık

TABLO 1. Renk maddesi olarak kullanılan bazı katkı maddelerinin sağlık üzerine etkisi (18).

Katkı maddesi	Sağlık sorunu	Katılmasına izin verilen besinler
E 102 Tartrazin	Astım, Deri döküntüleri, Migren	Hazır jöle karışımları, içecek tozları, şekerleme, karides konservesi, lthal edilen kek ve kurabiyeler.
E 110 Sunset Yellow	Astım, deri döküntüsü ve hiperaktive	İçecek tozları, çerezler, hazır jöle karışımları, karides konservesi, şekerleme, aromalı bisküvi, gofret kremaları
E 127 Eritrosin	Astım, deri döküntüleri, hiperaktivite	Aromalı pudingler - bisküviler, gofret kremaları, dondurulmuş veya konserve karides, aromalı süt, hazır jöle karışımları, içecek tozları, çerezler ve şekerlemeler
E 131 Patent Blue V	Astım, deri döküntüleri, hiperaktivite	Şekerlemeler
E 132 Indigotin	Astım, deri döküntüleri, hiperaktivite	İçecek tozları, buz ürünleri, şekerlemeler
E 150 Karamel	Bazı tipleri gen bozukluklarına neden olabilir. Vitamin B6 düzeyini düşürebilir.	Alkolsüz içecekler, sos, aromalı süt, şekerleme, içecek tozları, aromalı puding, aromalı bisküvi ve gofret kremaları, hazır jöle karışımları, hazır çorbalıklar, buz ürünleri ve et suyu tabletleri.
E 124 Ponso 4R	Astım, deri döküntüleri ve hiperaktivite	Hazır jöle karışımları, içecek tozları, şekerlemeler

üzerine etkileri ancak gıdalarla çok yüksek dozlarda alınmış olmasına veya uzun süreli tek yönlü beslenmeye bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Tablo 1, 2 ve 3'de kullanılmasına izin verilen bazı gıda katkı maddelerinin sağlık üzerine etkileri verilmiştir. Gıda katkı maddelerinin sağlık üzerindeki etkilerini ortadan kaldırma veya en aza indirmek için şu konulara dikkat etmek gerekmektedir.

- Gıda üreticileri bilinçlendirilerek üretimde kullanılması zorunlu olan katkı maddelerinin önerilenden fazla kullanılması önlenmeli,
- Tüketici ; özellikle adölesan, gebe, emzikli ve çocuklar gıda katkı maddeleri ve zararları konusunda aydınlatılmalı,
- Tek yönlü beslenmeden kaçınılmalı. Yeterli ve dengeli beslenme unsurları sağlanmalı,

- Günlük diyetin ancak çok az bir bölümü hızlı hazır yemeklerden oluşmalı veya mümkünse hızlı hazır yemekler diyete dahil edilmemelidir.
- Tüketicinin sağlıklı gıdalarla beslenme, eğitilme-bilinçlendirilme ve korunma hakkı yerine getirilmeli.
- Tüketici gıdaları alırken gıdanın raf ömrünü ve içeriğine mutlaka dikkat etmeli.
- Adresi belli olmayan gıda üreticileri denetim altına alınmalı. Denetim mekanizması iyileştirilmeli.
- Adresi ve üretim kalitesi belirli olmayan maddeler sadece fiyat kaygısından dolayı tüketilmemelidir.

TABLO 2. Antioksidan katkı maddelerinden bazılarının sağlık üzerine etkisi (4)

Katkı maddesi	Sağlık sorunu	Katılmasına izin verilen besinler
E 310 Propil Gallat E 311 Oktil Gallat E 312 Dedosil Gallat	Karaciğer harabiyetine neden olabilir, Barsaklarda irritasyona yol açabilir.	Katı ve sıvı bitkisel yağlar, margarinler, patates cipsi, bisküvi, gofret, kek, kurabiye, pasta vb., çerezler kakaolu mamuller
E 320 BHA (Bütillendirilmiş Hidroksi Anisol) E 312 BHT(Bütillendirilmiş Hidroksi Tolien)	Deridöküntüsü,	Et suyu tb., katı ve sıvı bitkisel yağlar, margarin, badem ezmesi vb. bisküvi gb. Hazır pastalar, çorbalar, çerezler, etsuyu ve ekstratı içeren kuru hazır çorbalıklar.
E 250-251 Nitrit ve Nitrat	Kansere neden olan nitrosaminleri oluşturur, kanın oksijen taşıma yeteneğini azaltır	Salam sosis vb. işlem görmüş et ürünleri, sucuk tipi fermente et ürünleri
E 223 Sodyum Meta bisülfid	Astımlı hastalarda astım atakları başlatır. Bakterilerde mutasyona neden olur, Tiamini harab eder	Karides, bisküvi, gofret, kek, kurabiye, pasta vb., patates cipsi ve patates püresi, sirke
E 210 Benzoik Asit	Astım, deridöküntüleri, hiperaktiviteye neden olur	Margarin, zeytin ezmesi, sofralık zeytin, alkolsüz içecekler, reçel, jöle, marmelade bisküvi, gofret, kek kremalaları, soslar ketçap
E 627 Sodyum Guanilat E 631 Sodyum Inosinat	Gut veya düşük pürinli diyetlerde kullanılmamalı	Et ürünleri, et suyu tabletleri, soya mamulleri, hazır çorbalıklar
E 621 Monosodyum Glutamat (MSG)	Bazı kimselerde baş dönmesi ve çarpıntı, laboratuvar hayvanlarında beyin lezyonu, "Çin Restoranı" sendromu	Hazır çorbalıklar, et ürünleri, et suyu tabletleri, soyalı bulgur pilavı, çerezler patates cipsi, soslar ve fıstık kaplama ürünleri

KAYNAKLAR

1. Gıda Katkı Maddeleri Ulusal Spesifikasyonları, Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü yayını, Ankara 1994.
2. Köksal O. Katkı Maddelerinin Tanımı, Önemi ve Kullanımı. Sanayi ve Geliştirme Merkezi Genel Müdürlüğü 1988; 12-16 Aralık, Ankara.
3. Bağcı T. Gıda katkı maddeleri ve sağlığımız üzerine etkisi. Sağlık ve Sosyal Yardım Vakfı Dergisi 1991; 1 : 3-11.
4. Krause MV, Mahan KL. Food Nutrition Diet Therapy. WB Saunders Company Philadelphia 1984.
5. Thomas B. Manual of Dietetic Practice. Blackwell Scientific Publications London 1988.
6. Öztan A, Vural H. Sosis üretiminde nitrosamiyoglobin ve kalıntı nitrit miktarını etkileyen faktörler. Gıda 1991; 16:117-21.
7. Gökalp HY. Et ürünlerine katılan nitrat nitrit miktarının azaltılması, N-Nitrosamin oluşum reaksiyonlarının engellenmesi ve gıdalarda n-nitrosaminlerin saptanması. Gıda 1985; 10: 161.
8. Tömek S, Serdaroglu M. Et ürünlerine nitrosamin oluşumu ve nitrosamin oluşumunu etkileyen faktörler. Gıda Mühendisliği Kongresi 1992; Ege Üniversitesi Matbaası İzmir.
9. Topso H, Demirer A, Bozkurt M. Bazı şekerli gıdalara katılan sentetik organik gıda boyalarının miktar tayini. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 1991; 48 : 21-37.
10. Yentürk G, Bayhan A. Gıdalarda Monosodyum Glutamatın Katkı Maddesi Olarak Kullanılması. Gıda 1989; 14: 39-42.
11. Botay J, Cazzo NA, Marin A, et al Monosodyum Glutamate and Skin Pathology in Pediatric Allergology. Allergol Et Immunopathology 1988; 16: 425-28.
12. Tunçok U, Yurtyeri A, Bozkurt M. Bazı hazır çorbalıklarda ve et suyu tabletlerinde kolorimetrik metotla L-glutamik asit ve monosodyum glutamatın tayini. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 1991; 48; 85-97.
13. Evaluation of Certain Food Additives Twenty-Fifth Report of The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report Series 669, WHO-Geneva, 1981.
14. Codex Alimentarius Commission, Preceduran Manual, FAO-WHO Eighth Edition, 1993.
15. Ford GP, Gopal T, Grant D nad et al. Chronic Toxicity Carcinogenicity Study of Carmine of Cochineal In The Rat. Chemical Toxic 25: 897-902, 1987.
16. Maekawa A, Matsuo C, Onodera H, et al. Lack of Carcinogenicity of Tartrazin in The F344 Rat Fd. Chemical Toxic 1987. 25: 891-96.
17. Gıdalann Üretimi, Tüketimi ve Denetlenmesine Dair Kanun Hükmünde Kararname. KHK/560 28.06.1995 Tarih 22327 Sayılı Resmi Gazete.
18. Jacobson MF, Fritchner I. The Completely Revised and Updated Fast Food Guide, Workman Publishing New York 1991.

İnmemiş testis

Dr. F. Cahit Tanyel

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı Profesörü

İnmemiş testis oldukça sık kullanılan, buna karşın bazen aynı veya eşdeğer bir patolojiyi tanımlamayan, genel bir tıbbi deyimdir. Bu özelliği nedeniyle konuda bazı kavram karışıklıkları olabilmektedir (1). Yazımızda özellikle kavramlara değinilecek, herbiri ayrı birer yazı konusu olabilecek ancak henüz görüş birliği olmamış veya özel uzmanlık gerektirir konuların detaylarına inilmeyecektir.

Skrotumun bir veya her iki yarısının da boş olması yakınması ile başvuran hastalarda en olası tanı inmemiş testistir. Bu yakınma ile başvuran hastaların fizik incelemesine gereken önem verilmesi, birçok olguda tanı koydurucu olduğu, hatta çok sınırlı bazı endikasyonlar dışında tek tanı yöntemi olduğu unutulmamalıdır.

Fizik inceleme üşümemiş ve sakın bir hastada, soğuk olmayan bir ortamda, soğuk olmayan ellerle yapılmalıdır. Sırtüstü yatar durumda olan hastanın dizlerinin mümkün olduğunca ayrılmış durumda olması incelemeyi kolaylaştırır. İncelemede önce skrotum palpe edilmelidir.

Skrotum boş olarak bulunduğu olasılıklar inmemiş testis, retraktıl testis, kremaster refleksi ile yukarı çekilmiş testis, çıkan testis, yakalanmış testis, ektopik testis veya palpe edilemeyen testistir.

Hastanın bundan sonraki incelenmesi kesin tanının konulabilmesi için daha dikkatli yapılmalıdır. Yüzeysel inguinal bölge, tüm inguinal kanal ve skrotum üst ucu palpe edilmelidir. Testis yüzeysel inguinal bölgede bulunduğu proksimale ilerletilmeye çalışılarak inguinal kanal içine girip girmediği kontrol edilmelidir. Bu şekilde testis buluna-

madığında, inguinal kanal bir el ile distale doğru sağılırken, diğer el ile sağılan kısmın en distal ucu palpe edilerek testis aranmalıdır. İnceleme sırasında testis bulunduğu, ilk bulunduğu yer not edilmeli daha sonra skrotuma doğru çekmeye çalışılarak gelebileceği en distal yerleşime bakılmalıdır. Testisin büyüklük şekil ve kıvamına dikkat edilmelidir. Getirilebildiği en distal uç skrotum içi ise, bırakıldığında nasıl davrandığı, bırakılır bırakılmaz bir lastik gibi geri mi kaçtığı yoksa bırakılan yerleşimde mi kaldığı gözlenmelidir. İncelemede testis bulunamazsa çevre karın duvarı, uyluk proksimali, penis kökü ve perine araştırılmalıdır.

Bu şekilde dikkatli bir fizik inceleme ile skrotumda bulunmayan testislerin en az %80'inin yerleşim yerini saptamak ve boş skrotumla karşılaştığında olabileceği belirtilen olasılıklardan, o hastada hangisinin bulunduğu karar vermek mümkün olacaktır.

Eğer testis inguinal kanalda palpe ediliyor, skrotum içine çekilemiyor ve göç yolu boyunca geriye doğru manipüle edilebiliyorsa tanımız inmemiş testistir.

İnmemiş testis, testisin skrotum içinde sonlanacak normal göç yolunu tamamlayamayarak, bu göç yolu üzerinde bir yerde kalmasıdır.

Testisler hamileliğin 26-28 inci haftalarında iç halkadan inguinal kanala girmektedirler. Inguinal kanaldan geçmeleri sadece birkaç günlük bir sürede tamamlanmaktadır. Genellikle 28 inci haftada dış halkadan geçerek skrotum içine ilerlemeye başlamaktadırlar. Dış halkadan skrotum alt ucuna ulaşmaları 3-4 haftayı bulmakta, bazen bu yerleşime ulaşmaları doğumdan sonraki 12. haftaya

kadar zaman alabilmektedir (2).

Testisin hangi etkenlerle skrotuma ulaşmasının sağlandığı günümüzde tartışılmalıdır. Ancak testislerinin göçünün bazı hormonal ve mekanik faktörlere bağlı olabileceği, gubernakulum, genitofemoral sinir, kremasterik adale ve epididimisin rollerinin olduğu düşünülmektedir (3,4). Sonuçta bu mekanizmalardan biri veya bazılarının, eksikliği, yanlışlığı veya etkisizliği nedenleriyle, bazı testisler skrotuma olan yolculuklarını tamamlayamamakta ve inmemiş testis olarak karşımıza gelmektedir.

Inmemiş testis sıklığının günümüzde arttığını gösteren bulgular bulunmaktadır. Aynı yerleşim bölgesinde 1950 li yıllarda %0.8 olan sıklığının 1980 li yıllarda %1.61 olduğu bulunmuştur (5). Doğumda, ağırlığı 2500 gramdan az olan yenidoğanların %27 sinde, 2500 gramdan daha fazla olanların ise %4.8 inde testisler skrotuma ulaşmamıştır. Üçüncü ayın sonunda 2500 gramdan daha az doğum ağırlığı olmuş bebeklerin %5.56 sı, daha fazla doğum ağırlığı olmuş bebeklerin ise %1.4 ünde testisler halen skrotuma inmemiş durumdadır. Hamilelik süresi 36 haftadan az olan bebeklerde, testislerin ilk üç ayda skrotum içine inmeleri olasılığı daha fazladır.

Testislerin inmemesi %80 olasılıkla tek taraflı, %20 olasılıkla her iki tarafta birden olmaktadır (6). Tek taraflı inmemiş testislerin yaklaşık %70 i sağda görülmektedir.

Skrotuma inmeyen testislerin sonraki gelişimleri normalden farklılaşmakta, sperm üretimi kapasiteleri azalırken, malignansi gelişimine eğilimleri artmaktadır.

Germ hücreleri sayıca azalmakta, maturasyonları gecikmekte ve bozulmaktadır. Bu zedelenmenin nasıl ve ne zaman olduğu tartışılmalıdır. İnmemiş testislerde 28. hamilelik haftasında germ hücreleri sayısında bir azalma olduğu, bu nedenle inmemiş testislerdeki zedelenmenin kaudal gelişim bölgesindeki doğumsal bir gelişim bozukluğu olduğu ileri sürülmüştür (7). Ancak yazarların birçoğu doğumda ve hayatın erken dönemlerinde inmemiş testislerdeki germ hücrelerinin sayı ve gelişim olarak normalden farklı olmadığı, zedelenmenin daha sonra geliştiği kanısındadırlar. Zedelenmenin hayatın 60-90 ıncı günlerinde yaşanan gonadotropin azalması sonucunda gelişen hipogonadizme bağlı olduğu ileri sürülmektedir (8). Normalde bu dönemde gonadotropik hormonların etkileriyle LH ve testosteron düzeylerinin yükseldiği, bu yükselmelerin testislerin ileriki fonksiyonları için programlama açısından şart olduğu düşünül-

müştür. Postnatal gonadotropin dalgalanması olarak adlandırılan bu durumun inmemiş testisde olamadığı, sonuçta gonositlerin spermatogoniya dönüşünün gecikmiş ve bozulmuş olduğu, 6 aydan itibaren germ hücreleri sayısının azalarak hayatın ikinci yılında bu azalmanın en belirgin hale geldiği bildirilmiştir. Ancak inmemiş testislerdeki zedelenme, testisin yerleşimi ve süreye bağlı olarak değişmektedir (9). Normalde skrotal pozisyona inmiş olan bir testis bile skrotumdan proksimalde tutulduğunda zedelenmektedir (10). Çeşitli deney hayvanlarında değişik modeller uygulandığında, skrotumdan daha proksimalde tutulan testis etkilenmektedir. İnmeyen testis ne kadar proksimalde olursa ve ne kadar uzun süre o yerleşimde kalırsa o kadar çok zedelenme olmaktadır. Bu bulgular inmemiş testislerdeki zedelenmenin testisin supraskrotal yerleşimine bağlı akkiz bir zedelenme olduğunu düşündürmektedir (9). Skrotum ısı kanın içi ve inguinal bölgeye oranla 2-4 derece daha azdır. Daha düşük ısı varlığına gereksinim duyan testislerin zedelenmesinin hipertermi sonucunda gelişebileceği belirtilmiştir. Hiperterminin direk ısı etkisiyle veya kan testis bariyerini bozarak otoimmün bir reaksiyonu başlattığı veya metabolik hipoksiye neden olarak zedeleyici olabileceği ileri sürülmüştür (11,12).

Inmemiş testislerdeki zedelenme daha erken görülmesine ve daha belirgin olmasına karşın, inmiş olan karşı testis de zedelenmekte, sonuçta hastanın fertilitesi azalmaktadır.

Karşı testislerdeki bu zedelenmenin aslında testislerdeki intrensek doğumsal bir anomali olduğu ileri sürülmüştür. Diğer bir teori inmemiş testis varlığında testisleri programlayan gonadotropin dalgalanmasının olmamasıdır. Ancak çeşitli deneysel modellerde, değişik deney hayvanlarında testis supraskrotal yerleştirildiğinde, suprastrotal testislerdeki zedelenmeyi karşıdaki normal skrotal yerleşimli testisin de zedelenmesi izlenmektedir. Karşı testisin zedelenmesi için supraskrotal pozisyonda olması nedeniyle zedelenen bir testis ile, belirli bir sürenin olması gerekmektedir. Eğer testis tekrar skrotum içine indirilirse, o testis ve karşı testisin zedelenme süreci durmaktadır (9). Bu deneysel çalışma bulgularını klinik araştırmalar da desteklemektedir. Tek taraflı inmemiş testisi olan bir hasta 1-2 yaşlarında ameliyat edildiğinde fertilité şansı %87.5 iken, bu şans 5-8 yaşlarında ameliyat edildiğinde %57 ye, 14 yaşından sonra ameliyat edildiğinde %14 den aza inmektedir (13). Bu bulgular karşı testis zedelenmesinin de akkiz bir patoloji olduğunu düşündürmektedir. Zedelenen testisin

karşıdaki normal testisi zedeleyen bir madde saldırdığı, veya zedelenen testis nedeniyle oluşmuş oto-antikolar sonucunda karşı testisin zedelenebileceği görüşleri ileri sürülmüştür. Çalışmalarımızda, testis kanna yerleştirildiğinde laktik asit ve hipoksanin gibi hipoksi göstergelerinin, hem karındaki hem de skrotumdaki testislerde arttığı saptanmıştır. Kimyasal sempatektominin bu artışı engellediği, karşı testis histolojisini koruyucu etki gösterdiği ve fekunditeyi artırdığı bulunmuştur. Bu bulgularımıza dayanarak inmemiş testiste kan akımının azaldığı veya hipertemi nedeniyle artmış metabolik hız sonucunda relatif bir hipoksi geliştiği, refleks olarak karşı taraf testiste de kan akımının azaldığı, dolayısı ile *inmemiş ve karşı testislerde gelişen zedelenmelerin nedenlerinin hipoksi olduğu tarafımızca ileri sürülmüştür* (9, 11, 12).

Inmemiş olan testis tedavi edildiğinde, o testis ve karşı testiste zedelenme süreci durmaktadır. Ancak o süreye kadar olmuş zedelenmenin geri dönmeyeceği, genellikle kabul edilmektedir. Her iki tarafta birden inmemiş testis olduğunda, zedelenmenin daha fazla olduğu, uygun tedavi ile bile fertilitite şansının daha fazla azaldığı görülmektedir (6). Inmemiş testis varlığında ileriki fertilititeyi etkileyen diğer bir özellik de birlikte epididimal veya duktal bir anomalinin olup olmamasıdır. Epididimal veya duktal anomaliler, inmemiş testislerin %30-40'ına eşlik etmekte, testis daha yukarıda ise sıklığı daha da artmaktadır (14). Sperm akışında bir tıkanma olduğunda o testis zedelenmekte, bunu daha sonra karşıdaki normal sperm akışı testisin de zedelenmesi takip etmektedir (9). Dolayısı ile inmemiş testise eşlik eden bu tür bir anomali, fertilitite şansını daha da azaltmaktadır.

Toplumda her yıl için 1.000.000 erkek nüfusu içinde 40 adet testis tümörü görülmektedir. Testis tümörlerinin %7.3 ü inmemiş testisi olmuş hastalardadır. Bir toplumda inmemiş testis görülme sıklığını %1 olarak düşündüğümüzde, testis tümörlerinin %7.3 ünün bu %1 lik grupta görüleceği beklenmelidir. Dolayısı ile inmemiş testisi olanlarda testis tümörü görülme sıklığı, testisi normal inmiş erkeklere oranla 7.3 kez artmış olmaktadır (%7.3 / %1). 1.000.000 erkek nüfusunda görülen 40 testis tümörünün 4 ü bu topluluk içindeki %1 lik inmemiş testisli grubundan olacaktır. Diğer bir deyişle 1.000.000 erkek nüfusunda 10.000 adet inmemiş testis görülecek, bu grup içinden de 4 adet testis tümörü gelişecektir. Inmemiş testislerde görülen tümörlerin büyük çoğunluğu inmeyen testislerde olurken %5-20 si de karşı testiste olabilmektedir (1, 15). Her yıl için 2.500 inmemiş

testisli birinde tümör tanısı koyulacaktır. Günümüz verilerine göre hesaplanmış bu malignansi riski, önceki yıllara göre bir azalmayı göstermektedir. Günümüzdeki daha erken tedavi yaşının malignansi riskini daha da azaltacağı varsayılmaktadır (1). İnmemiş testis nedeniyle tedavi görmüş hastaların, hem inmemiş hem de normal inmiş karşı testislerinin sürekli kontrolleri, bu risk nedeniyle ayrıca önem kazanmaktadır (16).

Inmemiş testisler özellikle bu bahsedilen riskleri taşımalarından başka sıklıkla inguinal herni ile birlikte olmakla, çok objektif veriler olmamakla birlikte torsiyon gelişmesi riskinin artmış olduğu düşünülmekte, ayrıca büyüyen çocuk ve aileyi psikolojik olarak etkilemektedir. Bu nedenlerle tedavi edilmeleri gerekmektedir. İnmemiş testislerin hormon tedavisi ile indirilebilirliği 1930 lu yıllardan beri sürmesine karşın halen sonuçlandırılmamış bir tartışma konusudur. Bu tedavi ile kabul edilebilir başarı oranları ileri sürülmekle birlikte, gerçek bir inmemiş testisin indirilmesinde yarar olmadığı, bazı retraktil testislerin bu tedavi ile skrotuma yerleşebileceği daha çok kabul edilmektedir (3).

Inmemiş testisin standard tedavisi ameliyattır. Ancak ameliyat zamanlaması konusunda görüşler değişiktir. Zedelenmenin 6. aydan itibaren başlaması nedeniyle ilk bir yıl içinde tedavinin yapılması önerenler bulunmaktadır (17). Çok küçük bebekte, özellikle yeterince tecrübeli olmaya ellerde, ameliyat sırasında o testisin damarları ve veya spermatik kordonun zedelenmesi riski artmakta, bazen hastaya yarardan çok zarar verilebilmektedir. Bu nedenle iki yaşına kadar testisler indirilmiş olması yaklaşımı erken ameliyattan daha çok taraftar toplamaktadır. İnmemiş testisler 10 kadar erken indirilirse, testislerin sonraki gelişimleri o kadar normal olacaktır. Ancak bu müdahale yapacak kişinin konuda bilgi ve beceri sahib olması önemlidir.

Retraktil testis

İnceleme sırasında testis skrotuma çekilebiliyor, ancak bırakıldığında tekrar inguinal kanala kaçarsa retraktil olarak tanımlanmaktadır. Ancak retraktil testis tanımının bile kişiler arasında farklılar gösterebildiği, retraktil testis deyimini geçtiği herkesin aynı anlamı çıkarmadığı anlaşılmaktadır. Retraktil testisin hiperaktif bir kremasterik refleks sonucunda olduğu, bu refleksin bir yaşından sonra görüldükçe 5-6 yaşlarda en sık rastlandığı, puberteden önce kaybolduğu ve testisin skrotumda yerleştiği bilinmekteydi. Bu durum genellikle normal bir varyantı kabul edilmekteydi. Testislerin normal gelişim göstereceği, sonuçta skrotuma yerleşeceği

ve herhangi bir tedavi gerektirmediği, hatta retraktıl testis tanısından emin olunduğunda kontrollara bile gerek olmadığı düşünülmekteydi. Ancak 10 yaşından sonra skrotuma kendiliğinden yerleşmiş testislerin çoğunluğunda ileriki dönemde testis büyüklüğü ve sperm sayısı normalden daha az olarak bulunmuştur (18). Retraktıl testisi olanlarda ileriki hayatlarında infertilite daha sık olarak görülmektedir (19).

Diğer taraftan hiperterminin spermatogenezi inhibe edici olduğu bilinmektedir. Mieusset ve arkadaşları gönüllü erkeklerde özel tasarlanmış bir çamaşır yardımıyla sadece gündüz saatlerinde testisleri kanalda tuttuklarında, iki ayın sonunda hareketli sperm sayısının %97 oranında azaldığını bulmuşlardır (10). Bu konuda örnekleri arttırmak mümkündür. Testisler eğer skrotumda değil, günün belirli bir süresi için bile olsa inguinal kanalda bulunurlarsa spermatogenez bozulabilmektedir.

Retraktıl testisleri normalin içinde değil, anormalin bir grubu olarak kabul etmek hastaların daha yararına olacaktır (20). Eger bir testis inceleme sırasında skrotuma çekilebiliyor ancak bırakılır bırakılmaz tekrar inguinal kanala gidiyorsa, günün önemli bir kısmını kanalda geçirerek zedeleyici faktörlerin etkisi altında kaldığı izlenimi veriyorsa, bu tür testisleri inmemiş testis olarak kabul etmek gereklidir.

Sadece bir inceleme ile, bir testisin günün önemli bir kısmını skrotum dışında geçirdiğine karar verebilmek, bazen mümkün olmayabilecektir. Aileden alınacak detaylı bir öykü veya konu hakkında bilgilendirilen ailenin yardımları ile sonraki kontrollerle karar vermek gerekebilecektir.

Özellikle testisin skrotumun alt ucuna kadar getirilemediği ve testis büyüklük ve kıvamının normalden farklı olduğu durumlarda inmemiş testis tanısını koymada gecikilmemelidir.

Inmemiş testisin hormonal tedavisindeki en önemli tartışma hormon tedavisi ile, zaten kendiliğinden inmesi beklenen retraktıl testislerin inmesidir. Retraktıl testis de tedavisi gereken bir durum kabul edilmesi gerektiğine ve hormon ile tedaviden yarar gördüğü iddia edildiğine göre bu testislerde ilk tedavi olarak hormon tedavisi uygulanması, ancak cevap vermemesi halinde gecikmeden cerrahi tedavisinin yapılarak testislerin zedeleyici ortamdan doğal ortamlara taşınmaları, hastaların yararına olacaktır.

Kremaster refleksi ile yukarı çekilmiş testis

Eğer testis skrotuma rahatlıkla çekilebiliyor, bi-

rakıldığında aynı yerleşimde duruyorsa muhtemelen inceleme sırasında aktive olan kremasterik refleks nedeniyle yukarı çekilmiş testisidir.

Bu tanım, retraktıl testis tanımı ile iç içe geçmiş olup, konu ile ilgili herkezin bu tanımlamamıza katılmaması mümkündür. Kanımızca bu konuda asıl tanımlanması gereken kavramlar kremaster refleksinin ne olduğu, bu refleksin hiperaktifliği, bir refleksin günün önemli bir süresince hiperaktif olmasının olabirirliği, bir tarafta normalken sadece bir tarafta hiperaktif olabilen bir refleks ve diğer refleksler normalken sadece bir tarafta hiperaktif bir refleksin anlamı gibi aslında basit fakat günümüze kadar pek irdelenmemiş soruların cevaplandırılması konunun açığa çıkmasına yardımcı olacaktır.

Normalde skrotumun içinde duran bir testis soğukta veya ipsilateral uyluk iç kısmı veya skrotum cildi dokunma ile uyarıldığında kanala doğru hareket edecektir. Skrotumda duran bir testisin inceleme sırasında bu refleks ile inguinal kanala kaçması durumunda, inmemiş testis grubunda sayılacak retraktıl testisten ayırımı zor olabilecektir. Ailenin testisi skrotumda görmüş olması, banyo sırasında testisin skrotumda bulunması, inceleme sırasında skrotum alt ucuna kadar getirelen testisin bırakıldığında skrotum içinde kalması, refleksin aktivasyonu sırasında ilgili skrotum yarısında gubernakulumun çekmesine bağlı bir çöküklük görülmesi, testisin normal büyüklük ve kıvamda olması, o sırada yukarı çekilmiş bir testisin varlığını düşündürmelidir.

Kremaster refleksi ile yukarı çekilmiş testis, normal bir durum olup herhangi bir tedaviyi gerektirmemektedir.

Çıkan testis

Testis konusundaki yeni kavramlardan biri de çıkan testisidir. Önceleri testis bir kez bile skrotumda görüldüğünde, inmiş olduğu o andan sonra testis göçü ile ilgili bir sorun olmayacağı düşünülmekteydi. Bir inmemiş testisin daha önce skrotumda olduğu belirtildiğinde bunun olamayacağı, muhtemelen tanımın yanlış olduğuna karar verildi. Ancak daha önce skrotum içinde olduğu bilinen bazı testislerin daha sonra inmemiş testis yerleşimine çıkabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir (20). Hatta bazı yazarlar artmış bulunan inmemiş testis sıklığında çıkan testisin de rolü olabileceğini ileri sürmektedir. İngiltere'de aynı bölgede 3 aylık erkek çocukları arasında inmemiş testis sıklığı %1.61 olarak bulunmuşken, inmemiş testis tanısı ile ameliyat olma oranı aynı bölgede %2.9 olarak gerçekleşmiştir. Bu farklılığın muhte-

mel nedenleri arasında çıkan testisin olabileceği belirtilmiştir (5).

Çıkan testis de muhtemel zedelenme riski nedeniyle inmemiş testis gibi tedavi edilmelidir. Çıkan testis kavramı, puberteye kadar her erkekte normal fizik inceleme sırasında testislerin de mutlaka değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır.

Yakalanmış testis

Skrotum dışında yerleşmiş testisin olduğu tarafta inguinal bölgede bir insizyon skarı görüldüğünde, yakalanmış testis veya inmemiş testis nedeniyle testislerin indirilmeye çalışılmış olması düşünülmelidir. Alınacak öykü genellikle konuyu aydınlatacaktır. Hidroset veya herni onarımı gibi nedenlerle inguinal bölgeye cerrahi girişim yapıldığında, o taraftaki testis daha sonra inguinal bölgeye çekilerek orada kalabilmektedir. Yakalanmış testis olarak adlandırabileceğimiz bu testisler de inmemiş testiste olana benzer zedeleyici etki altında bulduklarından, spermatogenez bozulmaktadır (9). Yakalanmış testisler hormon ile tedaviden fayda görmemektedirler. Zedelenmenin engellenmesi veya en aza indirilmesi için ilk uygun zamanda cerrahi olarak skrotuma indirilmeleri gereklidir.

Ektopik testis

Palpe edilen testis eğer normal göç yolunda kraniale maniple edilemiyorsa büyük olasılıkla ektopik testistir (1). Ektopik testis deyimi, dış inguinal halkadan distale ilerlemiş, ancak skrotum dışı bir bölgeye yönelerek yerleşmiş testisi tanımlamaktadır. Dış halkayı geçtikten sonra öne ve dış halka üzerine doğru cilt altına ilerlemesi en sık görülmektedir. Bu şekilde yüzeysel inguinal yerleşimde olduklarında inceleme ile inmemiş testisten ayrılmalan oldukça zordur. İnceleme sırasında eğer testis normal göç yoluna doğru itilebiliyorsa, inmemiş testis olması olasılığı daha fazladır. Ektopik testislerin, inmemiş testiste olduğu gibi bir zedelenmeye uğrayıp uğramadıkları kesin değildir. Muhtemelen içinde buldukları şartlar, özellikle ortam ısısı belirleyici rol oynamaktadır.

Ektopik testisler hormon uygulamasından yarar görmezler. Bu nedenle cerrahi olarak skrotum içine yerleştirilmeleri gereklidir.

Palpe edilemeyen testis

İnceleme sırasında testis hiç palpe edilemezse olasılıklıklar testisin palpe edilebilir bölgelerden daha proksimalde yerleşmiş olması veya testisin yokluğudur. Palpe edilemeyen testislerin %85-90' 1 inguinal kanal proksimalinde veya karnı içinde yerleşmiş olarak bulunurlar (15). Testisin yokluğu

daha az olarak görülmekte, primer bir gelişim bozukluğu veya bir zedelenmeye ikincil olarak olabilmektedir. Bir zedelenme sonucunda yok olmuş olması daha yüksek bir olasılıktır.

Her iki testis birden palpe edilemediğinde, hastanın karyotipinin XY olduğundan emin olunmalıdır. LHRH ve HCG stimülasyonlarına LH ve FSH ile testosteron cevapları araştırılarak, fonksiyonel bir hipotalamo-pitüiter-gonadal mekanizma ile hormonal olarak aktif bir testis dokusunun olup olmadığı değerlendirilmelidir.

Fizik inceleme sırasında testis palpe edilemediğinde, tanı için yardımcı incelemelerin yeri tartışmalıdır. Ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntülemesi, arteriyografi ve venografi gibi yöntemlerin uygulanması, sonuçlarının güvenilirliği veya morbiditeyi artırmaları gibi nedenlerle günümüzde kullanılmamaktadır. Tanı için en önemli yaklaşım laparoskopidir. Laparaskopi ile testisin yerleşimi, kalitesi, damarları, epididimis ile ilişkisi gibi gerekli diğer bilgileri de sağlamak, bu sırada doku örneği almak mümkündür (21). Palpe edilemeyen testiste en son uygulanan, kesin sonuç veren yöntem cerrahi eksplorasyondur (15).

Eksplorasyonda testisin olmadığını söyleyebilmek için serbest sonlanan spermatik kordonun görülmesi yeterli olmayıp, mutlaka damarları görülmeli, damarlarının ucunda testis olmadığında emin olunmalıdır. Testis bulunduğu, skrotum içine yerleştirilmeye çaba sarfedilmelidir. Bir testis bulunamayıp, sadece bir tane skrotal testis varlığı durumunda da spermatogenezin baskılanmış olması riski artmaktadır (22).

Testis ne kadar yukarıda bulunursa skrotum taşınması o kadar güç olacak, bazen değişik tekniklerin uygulanması gerekecektir (23). Testis madığında veya atrofik bir testis nedeniyle orşietomi yapılması zorunda kalındığında psikolojik yarar için pubertede skrotum içine bir testis protez uygulanmalıdır. Ayrıca testis ne kadar proksimal yerleşimli ise kendisinin ve eşinin zedelenme olasılığının daha sık olacağı hatırlanmalıdır.

Sonuç

Inmemiş testis toplumda en sık karşılaşılan hastalıklardan biri olmasına karşın, az bilinmemesi bildiğimizi düşündüğümüz kavramları da değiştirmektedir. Testislerin normal göçü, bu göçü kontrol eden, engelleyen veya sapıran faktörler, retraktil testis, çıkan testis, inmemiş testis ve testisin zedelenme mekanizmaları, hormon tedavisi ve cerrahi tedavinin yerleri, erken cerrahi

davinin sonraki malignansı gelişimine etkileri, tedavi için en uygun zamanlama gibi konular belki de yakın bir gelecekte daha iyi bilinir hale gelerek, bu günkü bilgilerimizi güncel olmaktan uzaklaştıracaktır. Ancak günümüzdeki bilgiler, testisi skrotumda olmadığı halde iki yaşına kadar ameliyatla tedavi edilmemiş hastaların hayatları süresince bu hatanın sonuçlarına katlanmak zorunda kalabileceklerini, işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- Whitaker RH. Undescended testis-the need for a standard classification. *Br J Urol* 1992;70:1-6.
- Heyns CF, Hutson JM. Historical Review of theories on testicular descent. *J Urol* 1995;153:754-67.
- Kiely EA. Scientific basic of testicular descent and management implications for cryptorchidism. *BJCP* 1994;48:37-41.
- Rozanski TA, Bloom DA. The undescended testis: theory and management. *Urol Clin N Am* 1995;22:107-18.
- M.B Jakson and the John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Research Group. The epidemiology of cryptorchidism. *Horm Res* 1988;30:153-6.
- Schindler AM, Diaz P, Cuendet A, et al. Cryptorchidism: a morphological study of 670 biopsies. *Helv Paediat Acta* 1987; 42:145-58.
- Cortes D, Thorup JM, Beck BL. Quantitative histology of germ cells in the undescended testes of human fetuses, neonates and infants. *J Urol* 1995;154:1188-92.
- Huff DS, Hadziselimovic F, Synder HM, et al. Post-natal testicular maldevelopment in unilateral cryptorchidism. *J Urol* 1989;142:546-8.
- Tanyel FC. The possible mechanism of contralateral testicular damage. *J Urol* in press.
- Mieusset R, Bujan L, Mansat A, et al. Hyperthermia and human spermatogenesis: enhancement of the inhibitory effect obtained by artificial cryptorchidism. *Int J Androl* 1987; 10:571-80.
- Kamak I, Tanyel FC, Kılınc K, et al. Tissue hypoxia in ipsilateral and contralateral testes undergoing surgically induced maldescent. *Eur J Pediatr Surg* 1996;6:281-4.
- Kamak I, Gedikoglu G, Tanyel FC, et al. The effects of chemical sympathectomy on contralateral testicular histology, fertility and fecundity in unilateral abdominal testes. *Br J Urol* 1996;77:580-4.
- Fonkalsrud EW. The role and timing of surgery for cryptorchidism. *Aust N Z J Surg* 1984;54:431-4.
- Mollaecian M, Mehrabi V, Elahi B. Significance of epididymal and ductal anomalies associated with undescended testis: study in 652 cases. *Urology* 1994;43:857-60.
- Bianchi A. The impalpable testis. *Ann R Coll Surg Engl* 1995;77:3-6.
- United Kingdom Testicular Cancer Study Group. Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ* 1994;308:1393-9.
- McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW, et al. Fertility index analysis in cryptorchidism. *J Urol* 1995;155:1255-8.
- Rasmussen TB, Ingerslev HJ, Hostrup H. Natural history of the maldescended testis. *Horm Res* 1988;30:164-6.
- Nistal M, Paniagua R. Infertility in adult males with retractile testes. *Fertil Steril* 1984;41:395-403.
- Goh DW, Hutson JM. Is the retractile testis a normal physiological variant or an anomaly that requires active treatment? *Pediatr Surg Int* 1992;7:249-52.
- Bogaert GA, Kogan BA, Mevorach RA. Therapeutic laparoscopy for intra-abdominal testes. *Urology* 1993;42:182-8.
- Woodhead DM, Pohli DR, Johnson DE. Fertility of patients with solitary testes. *J Urol* 1973;109:66-7.
- Docimo SG. The results of surgical therapy for cryptorchidism: a literature review and analysis. *J Urol* 1995;154:1148-52.

Uyuşturucu / uyarıcı bağımlılığı

Moderatör : Dr. S. Oğuz Kayaalp¹

Tartışmacılar : Dr. Belma T. Akşit², Dr. Berna Uluğ³, Dr. İsmail Üstel⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü¹, Halk Sağlığı Anabilim Dalı Doçenti², Psikiyatri Anabilim Dalı Doçenti³, Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık İşletmeciliği Anabilim Dalı Profesörü⁴

Sunuş (S. O. Kayaalp) : Duygudurum, algılama, bilişsel ve diğer beyin fonksiyonları üzerinde etkili kimyasal maddelerin bu etkilerine keyiflenme veya keyif artmasının eşlik etmesi onların bu panelin kapsadığı anlamda suistimal edilmesinin ana nedenidir. İnsan hedonik bir varlıktır; eli altındaki olanakları keyfini artırmak için kullanması onun doğal bir içgüdüğü olarak kabul edilebilir. Keyiflenmeye yol açan etkenlerin çoğu ekstrinsik niteliktedir, çevredeki olayları ve durumları algılamaya ve kişiler ve çevre ile uygun yönde etkileşmeye dayanır.

Çevre ile etkileşme, kısmen, vücudun doğal maddi ihtiyaçlarını karşılamaya, fizyolojik etkinlikler sırasında eksileni yerine koymaya ve metabolik dengeyi sürdürmeye yönelik olarak dışardan madde alımı şeklinde olur. Kimyasal madde tüketimine dayanan ve normal keyiflenme düzeyinin sürdürülmesi veya artırılmasına yol açan bu durum yiyecek ve içecek dışında kalan maddelerle sağlanırsa bireye neyin yaraşıp neyin yaraşmadığı, başka bir deyişle neyi almanın kullanma ve neyi almanın kötüye-kullanma (suistimal) olduğu yakın çevrenin, bölgenin ve toplumun değer hükümleri çerçevesine girer. Ancak farmakolojik etkili maddelerin hekim tavsiyesi ile ilaç olarak kullanılması bu çerçevenin dışında kalır. Psikoaktif maddelerin keyiflenme için ve kişinin inisiyatifi ile kullanılması kötüye kullanmadır; fakat, bu durumun bir yere kadar yorumu açık olması nedeniyle, bütün ürünlerinin ve alkollü içkilerin kullanımı pek çok toplumda veya toplum kesiminde genelde kötüye kullanma sayılmaz. Yukarıda ana hatlarıyla belirtilen maddeleri kötüye kullanmanın ve madde bağımlılığının psikiyatri açısından belirlenmiş somut kriterleri vardır.

Keyif artırıcı nitelikteki psikoaktif ilacı veya maddeyi kullanma, pek çok kişinin maruz kalma ve erişme kolaylığına göre bir veya birkaç kez yaptığı ve ilgi duyulacak yanının görülmemesi nedeniyle vazgeçtiği bir olaydır ("deneyciler"). Maruz kalınan veya çevreden sunulan maddeleri "deneyenlerin" az bir kısmı, yere ve zamana göre, ölçülü şekilde ve yerleşmiş normları bozmadan onları kullanmaya devam eder. Bu bağımlılıksız (non-adiktif) madde kötüye kullanma durumunu, bağımlılık oluşmasının tetiklediği kullanımdan ayırt etmek gerekir. Bağımlılıksız kullananların çoğunda hedonik beyin merkezlerinin nöronlarında maddenin etkisi geçtikten sonra aşırı madde özleminin kalmasına yol açan uzun süreli bir değişiklik olmaz. Nöronları böyle bir değişimin ve kişide madde (ilaç) arayışının oluşması, madde alma ve onu sağlama dürtüsünün kişinin günlük etkinlikleri içinde öncelik sırasının başa kayması ve alım üzerindeki iradenin kontrolünün kaybolması psikik (psikolojik) bağımlılık olayının onsuz-olma ögesidir. Psikolojik bağımlılığın sonucu olan davranışlar ve biyolojik değişimler bağımlılığın tıbbi durumunu belirler.

Bağımlılığın ilaca sürekli bir şekilde maruz kalması sonucu beyin nöronlarında kimyasal, belki plastik nitelikte adaptif değişiklikler meydana gelmesi bunların ortak özelliği ilacın hücresel etkisine genellikle zıt yönde çalışan hücresel olayların engellenmesi şeklindeki kontra-adaptif değişikliklerin oluşmaları ve ilaç etkisinden daha uzun sürmeleri. Bu nöroadaptasyon veya başka bir deyişle fizyolojik (bünyesel) bağımlılık olayı, maddenin kesilmesinin (bünyesel) bağımlılık olayı, maddenin kesilmesi halinde ortaya çıkan yoksunluk (kesilme) sendromunun altında yatan nedendir. Fiziksel

gümlülük aslında bağımlının "istemediği", fakat kaçınılmaz olarak başına gelen bir durumdur. Bağımlının madde almayı sürdürmesinin nedeni, sadece ilaca olan aşırı özlemini ve ilaçtan alınan zevki tatmin etme değil, fakat aynı zamanda yoksunluğun negatif belirtilerinin ortaya çıkmasını önlemektir. Fiziksel bağımlılık ve ilacın hedef psikoaktif etkisi ile birlikte diğer etkilerinden bazılarında tolerans gelişmesi, çoğu durumda paralellik gösterir. Bazı maddelere karşı tolerans gelişmesi, bağımlının günlük madde tüketimini ileri derecede artırabilir.

Bağımlılık-yapıcı (uyuşturucu-uyarıcı) maddelerin on başlık altında toplanan çeşitli gruplarının ve o grup içindeki üyelerin yaptığı psişik bağımlılık ve fiziksel bağımlılığın şiddeti gruba ve üyeye göre değişkenlik gösterir. Bu iki bağımlılık ögesi genellikle paralellik göstermez. Opioid ilaçlar, barbiturat/benzodiazepinler ve alkol erken veya geç en güçlü fiziksel bağımlılık yapan maddelerdir. Kokaïn, amfetamin ve tütün (nikotin) güçlü psişik bağımlılık yaptığı halde zayıf fiziksel bağımlılık yapar.

Bağımlılık yapan ilaçlar deney hayvanlarında da bağımlılık yapar. Bu durum, self-administrasyon deneyleri ile kanıtlanmıştır. Hayvan deneyleri ile madde bağımlılığının nörokimyasal temeli aydınlatılmıştır. İlginç olarak incelenen çeşitli madde gruplarının "keyif-artırıcı" (pozitif pekiştirici) etkinliği, primer olarak, farklı nöromedyatör yollarını aktive ederek sonuçta ortak etki yeri olarak mezo-kortikolimbik dopaminerjik etkinliği artırmalarına bağlıdır. Sevinç, keyiflenme ve coşku gibi hedonik duygudurumlar ve deney hayvanlarındaki intrakranial selfstimülasyon olayı da limbik sistem ve ön beyin korteksindeki dopaminerjik sistemi ("zevk merkezleri") aktive etmektedir(6).

Madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı ile ilgili genel kavramları ve durumları belirttikten sonra, durumun toplumdaki boyutları, klinik yönü, sosyal ve halk sağlığı yönü, yol açtıkları önemli zararlar ve bunların önlenmesi ile ilgili olarak katılımcılara sorular yöneltilip görüşlerini alalım.

S. O. Kayaalp : Suistimal ve bağımlılığın psikiyatrik yönden tanımı ve teşhis kriterleri nelerdir? Kullanılan madde ve ilacın özelliğine göre bağımlılık tipleri ve suistimal kalıplarını belirtir misiniz?

B. Uluğ : Madde kullanımı ile ilişkili bozukluklar, DSM-IV'de (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Baskı) (1), herbir madde ayrı bir kategori oluşturmak üzere başlıca iki ana başlık altında sınıflandırılmaktadır :

1. Madde kullanım bozuklukları : a. Madde Bağımlılığı, b. Madde Kötüye Kullanımı

2. Madde kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan bozukluklar : Bu başlık altında, kullanılan maddenin etkilerine bağlı olarak intoksikasyon, kesilme (yoksunluk), intoksikasyon deliriyumu, kesilme deliriyumu, demans, kalıcı amnestik bozukluk, psikotik bozukluk, ve ayrıca duygudurum, anksiyete, cinsel işlev ve uyku bozuklukları yer almaktadır.

Bu bozukluklara yol açan maddeler ise, DSM-IV'de, ilki alkol olmak üzere, (İngilizcedeki isimlerine göre alfabetik sıra ile) şöyle sıralanmıştır. 1. Amfetamin, 2. Kafein, 3. Kokain, 4. Hallusinojenler, 5. İnhalanlar, 6. Nikotin, 7. Opioidler 8. Fensiklidin 9. Sedatif-hipnotik ve anksiyolitik etkili ilaçlar, 10. Birden fazla maddeyi birlikte kullanma, 11. Diğer veya bilinmeyen maddeler.

Madde bağımlılığı

Madde bağımlılığı, kötüye kullanım ile karşılaştırıldığında, daha güvenilir ve geçerli bir tanı kategorisi olarak ortaya çıkmaktadır. DSM-IV'e göre madde bağımlılığı tanı ölçütleri aşağıda sıralanmıştır.

Bunlardan en az üçünün bulunması bağımlılık tanısı koydurmaktadır :

1. Tolerans 2. Yoksunluk (kesilme) belirtilerinin olması ve bunları gidermek için maddeye gereksinim duyma 3. Maddenin tasarlandığından (niyetlenen) çok daha fazla miktarda ve daha uzun bir süre alınması 4. Madde kullanımına son vermek ya da bunu denetim altına almak için sürekli bir istek hissetme ve birçok kez bırakma girişiminde bulunma 5. Maddeyi elde etmek için ve madde etkisi altında çok zaman harcama 6. Kişinin gündelik işlerini yerine getirmesi beklenen zamanlarda madde etkisi altında olması ve bunları yerine getirememesi 7. Madde kullanımının neden olduğu sosyal, ruhsal veya bedensel bir sorunun varlığına rağmen madde kullanmayı sürdürüyor olma

Bu tanı ölçütleriyle maddenin, hastanın yaşamında merkezi bir rol oynuyor oluşunu, bireyin madde alımı üzerindeki kontrolünü kaybetmiş olmasını ve maddeye bağlı bedensel ve ruhsal sorunların varlığını göz önünde tutan geniş bir bağımlılık kavramı tanımlanır. DSM-IV'deki üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı ölçütler, geleneksel olarak "kompulsif madde kullanımı" veya "madde alışkanlığı" (İngilizce'deki karşılığı : "addiction") olarak adlandırılan duruma karşılık gelir.

Madde suistimali (Kötüye kullanımı)

Bir yıllık bir süre içinde tekrarlayan biçimde,

olası sosyal, yasal sorunlara veya fiziksel tehlikeye (örneğin tekrarlayan biçimde madde etkisi altında araç kullanma gibi) yol açacak madde kullanımını DSM-IV'de bağımlılık için olduğu kadar kötüye kullanım için de geniş bir ölçütler listesine yer verilmiştir. Ancak, bu ölçütlerle belirlenen tanı sınıfının klinik geçerliliğinin ve öneminin sınanması için araştırmalara gereksinim vardır. Özetle psikiyatrik yönden hem bağımlılık hem de suistimal kavramı geniş tutulmuştur ve operasyonel ölçütlerle tanımlanarak standartlaştırılmıştır. Kafein dışında yukarıda sıralanan bütün maddeler için, etkileri, kullanım yolları ve biçimleri ne olursa olsun, bağımlılık ve /veya suistimal gelişebilir. Esrar örneği düşünülürse belirgin tolerans ve kesilme sendromu olmasa da diğer ölçütlerden üçünün hastada bulunması nedeniyle bağımlılık tanısı konunabilecektir.

O. Kayaalp : Biliyoruz ki, siz 1996 yılında, bu konuda toplumda durum saptama ile ilgili bir çalışma yaptınız. Sizin bu deneyimlerinize göre, Türkiye'de toplumun değişik kesimleri tarafından bağımlılık ve suistimal ne şekilde algılanmaktadır?

B. T. Akşit : Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı olarak, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi, Alkol ve Madde Bağımlılığı Araştırma ve Tedavi Merkezi (AMATEM)'nden bazı arkadaşlarla birlikte, ağırlıklı olarak niteliksel çalışmalar içeren ve İstanbul'da madde istismarının doğasını ve boyutlarını araştıran bir proje yürütmekteyiz. Henüz tamamlanmamış olması nedeniyle, burada yalnızca İstanbul'da yaptığımız niteliksel çalışma sırasında, değişik mekanlarda yaptığımız gözlemler ve çok değişik kesimlerden gelen gruplar /kişilerle yapılan görüşmeler ve vaka çalışmalarından elde ettiğimiz verilerden söz etmek istiyorum. Burada hemen belirtmeliyim ki, bu tür çalışmaların doğası gereği, bu veriler, Türkiye için hiç bir şekilde genellenemez. Hatta İstanbul için bile... Kullanıcılar, satıcılar, kullanıcı yakınları, profesyoneller ve bu konu ile hiç ilgisi yok gibi görünen bir çok kişi ve gruplarla yapılan bu görüşmeler ancak bu kişiler için bilgi vermektedir. Bununla beraber uzun yıllardır aldığı gözlemlerle, 'İstanbul'dan daha çok, ülkemizin gerek kırsal, gerekse kentsel diğer bölgelerinden gelen ve sahip olduğu sosyal, kültürel ve demografik özelliklerinin değişmesinde önemli ölçüde rolü olan çeşitli alt kültürleri barındıran İstanbul'da yapılan bu çalışma, bu grupların davranış ve tutumları hakkında önemli ipuçları vermektedir.

Sorunuza dönecek olursak, 'bağımlılık' sözcüğünün anlamına ilişkin görüşler, eğitim ve entelektüel düzey ile maddeyi herhangi bir şekilde de-

nemiş/kullanmış olmak ve kullanıcı yakını olmak açısından bazı farklılıklar göstermektedir. Bu soruya spontan olarak verilen cevaplarda, bazen durum ('tutku', 'alışkanlık', 'aşırı istek', 'ihtiyaç duymak', 'iradesizlik'), bazen de madde adı (sıklıkla esrar, eroin ve tiner) verilmektedir.

Bir özel hastane kliniğinde kayıtlar incelenirken bir nokta dikkatimi çekmiştir. Bu merkezde tedavi olmak üzere gelen hastalar için doldurulan formda hangi maddeyi (leri), ne kadar süredir kullandığı ve 'kendisinin bağımlı olup olmadığı hakkında ne düşündüğü' sorulmaktadır. Yıllardır damardan eroin kullananlar bile bağımlı olmadıklarını, istesele madde kullanmayı bırakabileceklerini söylemektedirler.

Niteliksel çalışmalar sırasında, buna benzer ifadeler hem bağımlılardan, hem de bağımlı yakınlarından sıklıkla alınmıştır. (Sadece adsız narkotiklerin toplantılarına katılan kişilerin bağımlı olduklarını ifade ettikleri ve etkinliklerini buna göre planlamakta oldukları gözlenmiştir.) Çok az sayıda kişi, bağımlılığın bir hastalık olduğunu ifade etmiştir.

O. Kayaalp : İnceleme yapılan İstanbul'daki duruma göre, suistimal ve bağımlılığın nedenleri ve yaygınlık boyutları hakkında neler saptadınız?

B. T. Akşit : Bu sorunuza geçmeden öncelikle İstanbul'da yaygın olarak kullanılan maddeleri belirteyim. Sıklık sırasına göre sigara, içki, esrar, eroin, hap (Akineton, Rohypnol, Peracon, Xanax, Rivotril, Ecstasy, Aferin, Aparin, Gastrogut, Melleril, Tantum), tiner, Bally, Uhu, kain ve benzin sayılabilmektedir.

Hemen belirtiyim ki, İstanbul'da uyuşturucu uyarıcı maddelerin kullanımı, çalışmanın başlangıcında tahmin ettiğimden çok daha fazla... Özellikle adolesanlar arasında... Kullanıcı olarak bilinenler dışında az sayıda kişi bir maddeyi denediğini ve zaman zaman halen kullandığını söylemiştir. Özellikle esrar ve hapi deneyenlerin sayısı oldukça fazladır.

Maddenin kötüye kullanımının nedenleri, madde kullanımının nasıl yayıldığı konularını tartışmakta ve toplumdaki riskli grupları da ortaya çıkarmaktadır :

1. Ailelerin çocuğu maddeye iten tutumları : Aile içinde çocuğa iyi model olma eksikliği, ilgi, aşırı ilgi ve sevgi/şevkatin yerini paranın alma-

2. Kişiliğin yatkın olması : Yaşamın her döneminde, 'çok cesur', 'kendine aşırı güven', 'korkak', 'çok sorunlu', 'kişiliği oturmam-

'inançsız' kişilerin de, bu maddelere başlayabilecekleri söylenmektedir.

3. Adolesanların özelliklerinden yararlanılması : Özellikle adölesan döneminde merak ve özenti önemli rol oynamaktadır. Arkadaş gruplarında 'kullanmazsan korkaksın', 'bir defadan bir şey olmaz', 'iyi kafa yapıyor', 'grup içinde muhabbet bozulmaz' yaklaşımı içinde yayılmaktadır. Ayrıca, bu dönemde arkadaş grubundan dışlanmamak ve bir gruba ait olmak son derece önemli olup; gencin kendine aşırı derecede güvenmesi ve korkak veya çekingen olup; cesaret kazanmak amacıyla madde kullanmaya başlaması da sık görülmektedir. Dikkati çeken bir başka nokta da, lise son sınıf ve üniversitede okumakta olan bazı gençlerin, sınavlara hazırlanırken, uyarıcı haplara yönelmeleridir.

4. Pazarlayıcıların sosyal pazarlama yöntemlerini gayet iyi bilmeleri: Torbacıların (küçük satıcıların) okulların-ortaokul, lise ve üniversite önlerinde öğrenci kılıfına girip, veya simit, kağıt mendil satıcısı görünümünde; özellikle okulun popülar, güzel/yakışıklı öğrencileri ile arkadaşlık kurmakta oldukları söylenmektedir. Bu kişiler güven ortamını sağladıktan sonra, maddeleri önce ikram ederek seçmiş oldukları öğrencileri alıştırmakta, daha sonra da, maddeyi parayla satmaktadır. Daha sonraki evrede ise, kullanıcı öğrencinin kendi ihtiyacını karşılamak üzere satıcı rolünü üstlenmesi ve kendi yakın çevresindeki arkadaşlarını bağımlı hale getirmek üzere teşvik etmesi gündeme gelmektedir. Benzer senaryolar, bağımlıların bulunabileceği düşünülen hastane, cezaevi ve askerliğini yapmakta olan kişiler için de anlatılmaktadır. Özellikle cezaevlerinde, fuhuş yapılan yerlerde ve belirli mahallelerde işsizlerin suçu teşvik edilmesinde bu yöntemin kullanıldığı sıklıkla dile getirilmektedir.

5. Kullanıcıların yaklaşımları : Herhangi bir maddeyi kullanmaya başlamış olanlar, çevrelerinde bulunan diğer kişileri de bu işin içine çekmek istemektedirler. Bunun nedenleri, toplumun dışı ittiği ve kendilerinin de içinde bulunduğu gruptaki üye sayısını artırarak belli bir dayanışma ortamını olabildiğince genişletmek ve satıcı olduğunda da müşteri sayısını artırmaktır.

6. Doktor ve eczacıların yaklaşımları : Doktorların ve eczacıların ilaçları yazarken, verirken ve hastalara heyet raporu çıkarılırken, zaman zaman sorumsuz davrandıkları da, sık sık dile getirilmektedir.

7. Narkoterörizmin sonuçları : Kullanıcılar da dahil olmak üzere pek çok kişi tarafından, Türkiye'de madde istismarının son yıllarda hızla arttığı

ve bunun en önemli nedenlerinden birinin, özellikle eroin kaçakçılarının terörist hareketlerle yakından ilişkisi olduğu vurgulanmaktadır.

8. Maddelere ulaşmanın kolay olması : Yasal oldukları için sigara ve içkinin temin edilmesi gayet kolaydır. Esrar ve eroin, İstanbul'un belirli semtlerinde farklı alım güçlerine göre, değişik fiyatlarla satılmaktadır. Bazı haplar ise, eczanelerden ve bazı mahallelerden çok rahatlıkla ve çok ucuza, hiçbir engelle karşılaşmadan satın alınabilmektedir.

9. Orta öğretim sisteminin yanlışları : Yanıtlardan ve gözlemlerden çıkan odur ki, ülkemizde sigara ve içki, özellikle birayı ve diğer bazı maddeleri kullanmaya başlama yaşı ortaokul veya lise dönemine kadar inmiştir. Lise öğrencileri, özellikle kredili sistemin gereği, boş kalan vakitlerini okul civarında sayıları hızla artan kafe, bar gibi mekanlarda geçirmekte, bazılarında rahatça madde temin etmekte ve tüketmektedirler. Ayrıca, genellikle madde kullandığı tesbit edilen çocukların okuldan atıldıkları gözlenmektedir. Bununla 'okula ait' olması gereken bu çocuklar, 'sokağa ait' duruma getirilerek, tüm zamanını sokakta diğer kullanıcı/satıcılarla geçirmesi, daha da çok o dünyaya ait olması ve bağımlı sayısının artmasına katkıda bulunması için zemin hazırlanmaktadır.

10) "Esrar ottur, günahı yoktur." Sadece kimyasal maddelerin zararlı olduğuna inananlar oldukça fazladır. Esrarın kısa dönemde fiziksel bağımlılık yapmadığını söylemek (ki bu da ciddi bir tartışma konusudur.) mümkünse de; esrar kullanımının birlikte gittiği sosyal ve ritüel ortam nedeni ile esrarın ciddi biçimde psikolojik bir bağımlılık yarattığı açıktır. Diğer 'geçiş' maddeleri olan sigara ve içkiye kıyasla, yasak maddelerden biri olan esrarın farklı bir konumu bulunmaktadır. Bir kişi, özellikle bir adolesan, şayet kendisini yasaklara karşı çıkan bir alt kültüre ait hissediyorsa, buradan diğer, eroin gibi sonuçları çok daha ürkütücü olan maddelere geçiş çok kolaylaşmaktadır. Ülkemizde belli bir gelenegi olan esrarın, bu denli masum gösterilmesi çok tehlikelidir.

S. O. Kayaalp : Psikiyatri poliklinik ve klinikleri ile acil servise başvuru durumuna göre yaygınlığın boyut ve doğası hakkında siz ne düşünüyorsunuz?

B. Uluğ : Türkiye'de madde kullanımı ve ilişkili bozukluklar alanında epidemiyolojik çalışmalar erkenlik dönemi ile sınırlıdır. 1991 yılında 1500 lise öğrencisi ile yapılan çalışmada alkol dışı herhangi bir maddeyi yaşam boyu en az bir kere kullanmış olma oranı %2.6 (9), 1995 yılında 2800 lise öğrencisinde ise aynı oran %7 (11) olarak saptan-

mıştır. Lise öğrencilerinde, yalnızca esrar kullanımına bakıldığında yaşam boyu en az bir kez kullanmış olma oranı 1991'de %0.7, 1995'de %4, 1996'da ise %4.2 olarak saptanmış (8). Bu çalışmalarındaki yöntem ve örneklem farklılıkları nedeniyle tam bir karşılaştırma yapılamasa da hastane başvuruları, polis ve mahkeme kayıtları, yakalanan madde miktarı ve maddelere bağlı ölümlerdeki artış gibi veriler de ülkemizde madde kullanımı ve ilişkili bozuklukların yaygınlığında son yıllarda önemli bir artışa işaret etmektedir. Hastane kayıtlarına bakıldığında, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi bünyesindeki AMATEM Kliniği'nin verileri de 1983 yılından itibaren her yıl, yapılan başvuru sayılarının artmış olduğunu göstermektedir (8). 1990 yılında uyuşturucu madde bağımlılığı tedavisi için başvuranların resmi makamlara bildirim zorunluluğunun kalkması özellikle bu yıldan sonra gözlenen belirgin artışın bir nedeni olabilir. Ankara'da devlet, sigorta ve üniversite hastanelerinin psikiyatri bölümleri ve acil servislerine madde kullanımı ile ilgili başvurular hızla artmakta, bu başvuruların önemli bir kısmını inhalan (uhu, balı, tiner) kullanan çocuk ve gençler oluşturmaktadır.

S. O. Kayaalp : Sigara ve alkol suistimali/bağımlılığı gibi çok büyük boyutlarda sağlığı bozduğu bilinenler dışında, Türkiye'de en önemli sağlık sorunu oluşturan madde ve ilaçlar hakkında açıklama yapabilir misiniz?

B. Uluğ : Türkiye'de hastane ve polis kayıtları ile ulaşılabilen kullanıcılara dair bilgiler, en sık kullanılan maddenin esrar olduğunu göstermektedir. Kenevir ekimi ve bazı kırsal yerleşim yerlerinde esrar kullanımının tütün kullanımı gibi kabul görmesi bunda önemli rol oynamaktadır. Evrensel bir kavram olan "geçit teorisi" ile uyumlu olarak, Türkiye'de de daha ağır maddeleri kullananların büyük bir kısmının bu maddelere başlamadan önce esrar kullandıkları saptanmıştır. Ülkemizde uçucu maddelerin (UHU, Bally, Tiner) kullanımı son 5 yıl içinde hızla yayılmış ve çocuk ve ergen sağlığı için ciddi bir tehdit haline gelmiştir. Bu maddelere hızla tolerans gelişmekte ve bir süre kullanımdan sonra kalıcı beyin hasarına bağlı apatik durum ve kognitif (bilişsel) yetilerde yıkım gelişmektedir. Kullanımın kesilmesi ile beyin hasarı önlenilmekte ve bir ölçüde geri dönebilmektedir. Bu nedenle bu alanda koruyucu ve tedavi edici hizmetlerin acilen artırılması ve niteliklerinin yükseltilmesi gereklidir. Eroin kullanımı da hızlı yaygınlaşmakta, sık görülen eroin aşırı doz ölümleri bunun bir göstergesi olarak ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde sık olarak kötüye kullanılan diğer maddeler, biperiden (Akineton),

benzodiazepinler (özellikle flunitrazepam - Rohypnol), kokain ve Ecstasy (3,4-metilendioksime-tamfetamin) olarak sayılabilir.

S. O. Kayaalp : Sağlıkla ilgili direkt ve indirekt zararlar konusunda sizin eklemek istediğiniz neler var? Ayrıca, sağlıkla ilgili zararlar hakkında toplum ne derece bilinçlidir?

B. T. Akşit : Çalışmaya katılanlara, "madde kullanımının insanların hayatlarında yarattığı etkiler" hakkında ne düşündükleri genel olarak sorulduğunda, kullanıcı ve satıcı durumunda olanların dışındakiler, daha çok madde kullanımının neden olduğu olumsuz sosyal, psikolojik ve ekonomik sonuçlar üzerinde durmaktadırlar. Burada dikkat çeken bir nokta, böyle bir soruyla karşılaşıldığında, herkesin aklına hemen "eroin" geliyor olmasıdır. Diğer maddelerin kullanımı göz ardı edilmekte, pek de önemsenmemektedir.

Kullanıcılar da, bedensel ve ruhsal sağlıklarını kaybettiklerinin farkında olduklarını, ama artık yapacak fazla birşey kalmadığını ifade etmektedirler. Sanırım, 17 yaşında, 2 yıllık eroin kullanıcısı olan çocuğun şu cümleleri durumu çok iyi özetlemektedir :

"Bedenen çöker. 'Ayaklı ceset' deriz, biz birbirimize. Kendini uyuşturuyor, beyni çalışmıyor. Bir 'can ki' (eroini damardan alan kimse) ayaklı tehlikeli ke.." Özellikle son cümlesinde, satır aralarında önemli bir başka konunun altını çiziyor: Hastaların başkalarına da bulaştırılmasının..

Damardan eroin alanların bazıları, kanla bulaşan hastalıklar açısından ortak enjektör kullanmaktan çekindiklerini ama bunu her zaman sağlamadıklarını, dezenfekte etmek amacıyla iğne tuzlu suyla yıkadıklarını söylemişlerdir.

S. O. Kayaalp : Sık görülen suistimal ve bağımlılık olgularında tedavinin esasları ne şekilde olmalıdır?

B. Uluğ : Madde bağımlılığı tedavileri başlıca ana alanı kapsar : 1. Acil tedaviler : İntoksikasyon ve kesilme sendromlarının tedavisi 2. Uzun süreli bağımlılığı giderme ve nüksleri önleme tedavisi 3. Bağımlılığın, kronik bir beyin hastalığı olarak kavramlaştırıldığı günümüzde bu tür uzun süreli tedaviler için rehabilitasyon terimi kullanılmaktadır. Rehabilitasyon çalışmalarının temel ilkeleri şunlardır (10) :

1. Rahatsızlığın doğal seyri iyi bilinmelidir. alanda sık sık yeni tedavi yaklaşımları ve yeni ilaçlar önerilmekte, ve doğal seyir ile ilgili dalgalar yanlış biçimde, tedavi sonucu olarak yorumlanabilmektedir. Bunu engellemek için y

tedavilerin geçerli olup olmadığı kontrollü çalışmalarla gösterilmeli ve bundan sonra yaygın kullanıma geçilmelidir. 2. Hastaların ne tür tedavi programlarından daha çok yararlanacağına dair bazı objektif ölçütler gösterilmiştir. Bunlar bilinmeli ve hastalar standart tanı ve değerlendirme araçları ile değerlendirilmelidir. 3. Hastanın tedaviden beklentileri iyice netleştirilmeli ve en az 6 ay süreli uzun bir danışmanlık ve terapi süresi yürütülmeye çalışılmalıdır. 4. Çevresel koşullar değerlendirilmeli ve ayık kalmayı kolaylaştıracak her türlü düzenleme yapılmalıdır. 5. Hastanın bedensel ve ruhsal sağlık sorunları çok iyi biçimde ele alınmalı ve tedavi edilmelidir. Kronik tıbbi ve ruhsal sorunların varlığı tedavinin önündeki en önemli engellerden birisidir. 6. Eğitim (hem hastanın hem ailenin ve yakınlarının) tedavinin en önemli bileşenidir. 7. Özellikle yatarak tedavi olan hastalarda taburculuk sonrası zamanın yapılandırılması, yani hastanın zamanını nasıl geçireceğinin, bunun için hangi becerileri ve tutumları seferber edeceğinin, seçeceği uğraşların, arkadaş çevresinin ve izleme-terapi programının belirlenmesi büyük bir önem taşır. Davranışçı-bilişsel tedavilerin bu alandaki önemi giderek artmaktadır.

Rehabilitasyon sürecinin başlamasının ilk koşulu, hastanın tedavi gereksinimini kabul etmesidir. Madde kullanımının hastanın hayatı üzerindeki olumsuz etkilerinin incelenmesi ve bunun bireysellik çerçevesinde yapılması yani genel zararlardan çok özel olarak 'o' hastanın gördüğü zararların netleştirilmesi hastanın tedavi isteğini arttıracak etkenlerden birisidir. Hastayı yargılamamak, hastanın kendi sorunlarının sorumluluğunu üstlenmesini ve kendine güvenmesini sağlamak tedavinin ilk basamaklarıdır. Destek gruplarının (Adsız Alkolikler, Adsız narkotikler gibi) ve sürekli ve düzenli bir izlem sürecinin (yerine koyma tedavileri ile birlikte veya değil) nüksleri azaltmakta etkili olduğu bilinmektedir. Tedaviler alanında ülkemizde yaşanan en önemli sorunlar, düzenli rehabilitasyon hizmeti verebilecek tedavi merkezlerinin yeterli sayıda ve yaygınlıkta olmayışı ve detoksifikasyon ve idamede yerine koyma tedavileri için gerekli ilaçların bulunmayışıdır. Son zamanlarda Sağlık Bakanlığı ve diğer kurumlarca bu eksikler üzerinde önemle duruluyor oluşu umut verici bir gelişmedir.

S. O. Kayaalp : İlaç suistimal ve bağımlılığının yayılmasını önlemek için neler yapmalıyız?

İ. Üstel : Yayılımın önlenmesi için, öncelikle olayın boyutlarını ve hızını/ivmesini bilmeliyiz.

Diğer bir anlatımla, atılacak ilk adım, 'durum saptaması ve değerlendirmesi' olmalıdır. Bu noktadan hareketle, geleceğe dönük 'iyimser-kötümser senaryolar' ölçeklendirilmelidir.

Bugünü analiz ederken ve geleceği aydınlatmaya çalışırken, görünürdeki sorunların ardında yatan unsurların (kaynak/kök sorunların) üzerine odaklanılmalıdır. Sözü edilen etmenler sınıflandırılmalı ve aralarındaki öncelikler belirlenmelidir. Ardından, olası çözüm seçenekleri yelpazeleri boyutlandırılması ve uygulanabilirliği ('fizibilitesi') incelenmelidir. Her türlü kaynağın kullanımı - ulusal çerçevenin yanısıra - yerel farklılıklar doğrultusunda ve 'proje yönetimi yaklaşımı - hizmet kalitesi felsefesi' rotasında gerçekleştirilmelidir (3).

'Peki ben ne yapabilirim?..' sorusunun yanıtına gelince... Önce, kendimizden başlamalıyız : Madde bağımlılığı sorununun çokyönlülüğünü kavrayabilmesi için 'beyin ve yürek imcesinin' gerektiğini içimize sindirebilmeliyiz. Bu noktada (birey ve meslek olarak) hepimize görev düştüğünün bilincine varabilmeli, gereken özveriyi katıksız-koşulsuz gösterebilmeliyiz. Başkalarına sözlerimizle değil, davranışlarımızla örnek olmamız gerektiğini unutmamalı; yapılması gerekenleri söylemeden eyleme taşıyabilmeliyiz.

Bir sağlık profesyoneli, 'elinde sigara bulunan beyaz önlüklü görüntünün' topluma ne gibi mesajlar yansıtacağına; bu 'rol modelinin' çevrede nasıl yankılanacağına hesabını çok iyi yapmalıdır.

S. O. Kayaalp : Önleme ve savaşımında toplum katılımını artırma ve bilinçlendirmek için neler yapılmalıdır?

İ. Üstel : Bu konuda yapılması gereken ilk iş, toplumsal duyarlılığı belirli bir kıvama getirmek olmalıdır (7). 'Dozunda duyarlılık' kavramının altını çizmek istiyorum. Şöyle ki; duyarsızlık, aldırmaçlık ve aymazlık ne kadar riskli ise; dozaşımı / neredeyse, panik düzeyine var(dır)lmış duyarlılık da o denli risklidir. Toplum kesimlerinin konuya sevinçlilikle ve sürekli bir kararlılıkla/kararlı bir süreklilikle yaklaşabilmesi sağlanmalıdır. Anılan stratejinin anahtar sözcüğü, 'sosyal pazarlama'dır (7). Diğer bir anlatımla, toplumla paylaşılacak tüm mesajlar, sosyal pazarlama süzgeçlerinden geçirilmelidir. Hedef kitle(ler) belirlenirken, psikografik profilleme üzerinde de durulmalıdır. Mesajlar geliştirilirken, hedeflenen 'kültür iklimi' (inançlar, değerler, tutumlar ve davranışlar) gözönünde bulundurulmalıdır. Tüm mesajların -sloganların- eğitim programlarının bu kültürel motiflerle uyumlu olabilmesine özen gösterilmelidir.

Madde bağımlılığı mücadelesinde eğitim il- kelerinin başında, merak uyandırmaktan kaçınmak gelmektedir. Yoksa, 'kaş yapayım der- ken, göz çıkarmak' konumuna düşülebilir.

Eğitimin öncelikli amaçlarından biri de, risk altındaki kesimlere (özellikle 12-24 yaş grubu gençlere) ve yakın çevrelerine (ilk plan- da aile, okul ortamlarına) 'yaşam becerileri' kazandırılması olmalıdır (2,4). Bu çerçevede, sevgi, hoşgörü, iletişim, uzlaşma, takım çalış- ması, özgür düşünme, doğru ve çabuk karar verebilme, yaratıcı düşünce-davranış, sorun farkedebilme/çözebilme, akılcılık ve erdem ile risk unsurlarını tanımlayabilme ve karşı koyabilme becerisi sayılabilir.

Görüldüğü gibi, madde bağımlılığı müca- delesi, sağlıkçıların kendi başlarına üstesin- den gelebilecekleri bir konu değildir. Yalnızca eğitim söz konusu olduğunda bile, olaya 'takım çalışması' perspektifinde bakılmalıdır. Bu ekipte -sağlıkçıların yanı sıra- eğitimbilimci- ler, iletişim uzmanları, sosyal pazarlamacılar, psikologlar ve antropologlar yer almalıdır.

Kapanış (S. O. Kayaalp) : Sonuç olarak madde kötüye kullanımı ve bağımlılığı insan sağlığında, aile ilişkilerinde, kişinin ekonomik durumu ve üretkenliğinde, halk sağlığında, toplum düzeninde ve ulusal ekonomilerde bozukluklara ve yıkıntılara yol açmaktadır.

Türkiye'de sorun Batı ülkelerinde olduğu kadar büyük boyutlu gözükmemektedir; toplumdaki yaygınlık ve çeşitlilik henüz yeterince izlenip incelenmemiş olmakla beraber metro- politen bölgelerde esrar, kokain, heroin, am- fetamin türleri ve benzodiazepin suistimalinin arttığı kestirilmiştir. Sunumun, dağıtımın ve kaçak ticaretin ("trafiğin") önlenmesi için gü- venlik güçlerinin eskidenberi organize olduğu ve etkin bir şekilde çalıştığı görülmekle be- raber, istemin azaltılması ve supresyonu konu- sunda yeterli bir örgütlenme yoktur; bu konu- da ailelere, okullara, sivil toplum örgütlerine, ilgili bakanlıklara ve medyaya önemli yükümlülükler düşmektedir. Planlama tabanı olarak ve ileride önlemlerin başarı göstergesi olarak kapsamlı, doğru ve verimli bir durum saptama elzemdir. Bunu yaparken Birleşmiş Milletler Örgütü'nün olanak ve rehberliğinden yararlanılabilir.

Bağımlılık-yapıcı maddelerden bazıları, başta ağrı kesici opioid ilaçlar ve anksiyolitikler olmak üzere, hasta tedavisinde değerli

ilaçlardır. Bunların yukarıda belirtilen zararlı yönle- ri ve bağımlılık yapma potansiyelleri, hekimi bun- ları hastanın yararı için kullanmaktan alıkoymama- lıdır. Bu ilaçların tıbbi kullanım koşulları altında kullanılmasının bağımlılığa yol açmasının düşük bir olasılık olduğunu (6) hekimin unutmaması gerekir. Ancak bu ilaçların uzun süre tıbbi kullanımları ka- çınılmaz olarak fiziksel bağımlılığa ve tedavi birden kesilirse yoksunluk sendromuna neden olabilir. Türkiye'de morfin ve benzeri ilaçların tüketimine ait yıllık istatistiklere bakarak yeterli bir ağrı teda- visinin yapıldığını söylemek zordur. Bağımlıların tedavisi ve rehabilitasyonu ile ilgili kuruluşların sa- yısının halen ihtiyacı karşılaması kuşkuludur.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th ed.), American Psychiatric Press, Washington D.C., 1994.
2. Anonim : Prevention Adolescent Drug Use : From Theory To Practice. OSAP Prevention Monograph & Office for Substance Abuse Prevention, Rockville, MD, USA, 1991.
3. Anonim : Prevention Plus II - Tools for Creating and Sustaining Drug -Free Communities. Office for Substance Abuse Prevention, Rockville, MD, USA, 1991.
4. Anonim : Prevention Research : Detering Drug Abuse Among Children and Adolescents. NIDA Research Monograph 63. National Institute on Drug Abuse, Rockville, MD, USA, 1990.
5. Anonim : Turning Awareness Into Action. Office for Substance Abuse Prevention, Rockville, MD, USA, 1991.
6. Kayaalp, S.O.: İlaç Suistimali ve İlaç Bağımlılığı (15. Konu). Tıbbi Farmakolojide, 1. Cilt, 7. Baskı, s. 408-426, Feryal Matbaası, Ankara, 1994.
7. Kotler P, Roberto EI, Social Marketing - Strategies for Changing Public Behaviour. The Free Press - Macmillan Inc, New York, USA, 1989.
8. Ögel K, Tamar D: Türkiye'de Madde Bağımlılığı, TÜGİAD yayını, 1996.
9. Özer OA: Ortaöğrenim öğrencilerinin psikoakti- madde kullanımına yaklaşımları ve demografik özellikler, Uzmanlık tezi, İstanbul, 1991.
10. Schuckit MA: Drug and Alcohol Abuse: A Clinico- Guide to Diagnosis and Treatment, 4. Baskı, Plenum Medical Book Company, New York, 1995.
11. Yazman Ü: Lise gençliğinin psikoaktif maddele- bakışı ve kullanım oranlarının Türkiye-İstanbul ö- negi ile incelenmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1995.

Serebral anevrizma ve arteriovenöz malformasyon tedavisinde cerrahi mi, endovasküler girişim mi?

Tartışmacılar :Dr. Tunçalp Özgen¹, Dr. Saruhan Çekirge²
Yorumcu : Dr. Aykut Erbenği¹,

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirurji Anabilim Dalı Profesörü¹, Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti²

1. Cerrahi Tedavi

Dr. Tunçalp Özgen

Serebral Anevrizma ve serebral AVM'lerin tedavisinde her iki patolojiyi ayrı ayrı tartışmak gerekir.

Anevrizma tedavisinde önce bir tedavi gerekiyor mu? diye sormak lazım. Bu sorunun cevabını da iki ayrı hasta grubunda incelemek doğru olur.

1. Kanamış Anevrizma

2. Kanamamış Anevrizma

Kanamış anevrizmalı hastaların ikinci veya üçüncü defa kanama oranlarına baktığımız zaman 1966'da yapılan ve daha sonraki çalışmalarda doğrulanmış Locksley H.B.'nin klasik kooperatif çalışmasındaki istatistik sonuçlara göre, kanamış hastaların % 50'si kanamadan sonraki 2 hafta içerisinde ve çoğunlukla 10-14 günler arasında kanamaktadırlar ve her bir kanamada % 25-35 arasında değişen mortalite söz konusudur. Bu kural birinci kanamadan sonraki ikinci kanama, ikinci kanamadan sonraki üçüncü kanama vs. için geçerlidir. Böylelikle kanamış hastaların yaklaşık 6 ay sonunda toplam mortalitesi % 70'e ulaşmaktadır(1,2,3). Bu sonuç bir müdahale yapılması endikasyonunu göstermektedir. Bu müdahale ne olacaktır? Açık cerrahi mi? Endovasküler cerrahi mi? Veya tıbbi yöntemler var mıdır? Deneyimler göstermiştir ki tıbbi tedaviler (Epsilonamino kaproik asit, hipotansif tedavi vs) tek başına kanama olasılığını önemli oranda azaltmamaktadır(4).

Bu tıbbi tedaviler ancak cerrahi yöntemlere ek olarak düşünülebilir. Endovasküler cerrahi mi?

Açık cerrahi mi ? Sorusuna gelince, intrakraniyal anevrizmalı bir kişiye senin beyinde böyle bir balon damarı var, bunu kafatasını açıp mı tamir edelim? Yoksa kasıktan damara yerleştireceğimiz bir katater vasıtasıyla mı tamir edelim? diye sordumuzda tabiidir ki topluma ikinci yöntem daha sempatik daha kolay, daha iyi görünecektir.

Ancak, hastaya acaba böyle kapalı bir yöntemde olabilecek komplikasyonlarda tamir şansının hemen hiç olmadığını, buna karşın açık cerrahide göre göre daha uygun bir tamir yapılacağı söylenirse acaba hasta nasıl düşünür? Acaba biz bu iki yöntemi birbirinin alternatifi olarak göstermekle hata mı yapıyoruz? Sadece yöntemleri mukayese etmek doğru mudur? Hekimin ister endovasküler ister açık cerrahide bilgisi, yeteneği, tecrübesi, sonucu etkilemeyecek midir? Tabii ki evet. O zaman serileri birbiri ile mukayese etmek doğrudur? Kanımca endovasküler yöntemler bu konuda istikbalde daha da öne çıkacak ve temel tedavi yöntemi olacaktır. Ancak bugün için endovasküler yöntemleri daha kısıtlı daha uygun vakalara uygulamak böylece tecrübeyi artırmak ve komplikasyonları azaltmak doğru olanıdır.

FDA'in Amerika Birleşik Devletleri'nde anevrizmalann endovasküler tamirinde anevrizmanın içini doldurmada kullanılan "Coil" denilen metal yayların kullanılmasındaki izin kriterleri bu sorunun bugün için cevabını belirlemektedir.

FDA'e göre "Coil" konması kriterleri şunlardır :

1. Açık cerrahi ile ulaşılamayan anevrizmalar,

2. Ulaşılabilen ancak açık cerrahi ile tamir edilememiş veya edilemeyecek anevrizmalar (dev anevrizma vs.)

3. Hastanın başka medikal problemleri nedeniyle çok yüksek açık cerrahi risk taşıması.

Endovasküler yöntemle ancak iyi bir boynu olan anevrizmanın içi doldurulabilir. Boynu geniş veya gayri muntazam olan anevrizmalar da bipolar koagülasyon ile boyun yapmak ve sonra boynu klipte kapatmak gerekir. Anevrizma cerrahisini çok sık yapanlar bilirler ki, anevrizma boynu nadiren balonun boğazı gibi ince, muntazam, kolaylıkla kapatılacak şekildedir. Çoğunlukla gayri muntazam veya geniş boyunlar nedeniyle bir çok çeşitli klip imal edilmiştir ve cerrah ameliyatta uygun olanını seçecektir. İşte bu faktörde, endovasküler yöntemi kısıtlayıcı bir diğer nedendir. Bugün için ulaşılabilen anestezi esnasında sakınca olmayan ve cerrahi ile boynu kapatılabilecek anevrizma olan hastaların temel cerrahi yaklaşımı açık cerrahi olmalıdır (5).

Arteriovenöz malformasyonların tedavisinde açık cerrahi ile endovasküler girişimleri birbirinin alternatifi olarak düşünmek bence büyük hatadır. Buna bir üçüncü yöntemi yani odaklanmış radyoterapiyi de (Gamma knife veya Linear Akseleratör) ilave etmek gerekir. AVM tedavisinde açık cerrahi, endovasküler girişim ve radyoterapi birbirinin alternatifi değil birbirini tamamlayan yöntemlerdir. Her bir hastada ayrı ayrı bu yöntemlerden hangisinin ön planda olacağı yani ilk uygulanması gerekenin ne olduğuna karar verilecektir.

2. Endovasküler tedavi

Dr. Saruhan Çekirge

A. Serebral anevrizmaların endovasküler tedavisi

Normal popülasyonun yaklaşık %2'sinde intrakraniyal anevrizma bulunmaktadır. Bu anevrizmaların yaklaşık yarısında anevrizma rüptürü sonucu subaraknoid kanama (SAK) ve/veya intraparaknoidal kanama gelişmekte ve bu kanamaların üçte biri ölümcül seyretmektedir. Anevrizma rüptürüne bağlı SAK ile hastahaneye başvuran hastanın tedavisinde ana amaç genellikle ölümcül seyreden kanama tekrarı önlemektir. Bunu sağlamak için yapılması gereken ideal tedavi anevrizmanın orijin aldığı ana beyin damarını koruyarak anevrizma kesesinin boynunun kapatılmasıdır. Bu,

Arteriovenöz malformasyonun lokalizasyonu, besleyici arter ve sistem sayısı göz önüne alınarak her bir hastada öncelikle bu malformasyonun kanama riski nedir? Açık veya endovasküler veya odaklanmış radyoterapi yapılabilir mi? Yapılırsa başarı yüzdesi veya komplikasyon oranı nedir? Bu soruların cevapları ortaya konmalı ve hastaya durum açıkça izah edilmelidir. Bir diğer deyiş ile "her AVM'ye açık cerrahi yapılmalıdır." veya bunun karşısı "her AVM'ye endovasküler, veya radyoterapi girişim uygulanmalıdır." sekeline bir sabit fikir yanlıştır.

İki cm. çapından büyük AVM'lerde odaklanmış radyoterapinin çok etkili olmadığı geniş alan radyasyon yapıldığı takdirde venöz tıkanma ile kanama riskinin çok arttığı artık bilinmektedir. Bu nedenle büyük AVM'lerde ön plana cerrahi veya endovasküler girişim çıkmaktadır.

Kolay ulaşılabilen, hastaya bir nörolojik seke bırakma şansının çok az olduğu uygun anatomik yerleşimli AVM'lerde cerrahi total rezeksiyon ile bence daha rekkürens ihtimalini ortadan kaldırdığı için tercih yöntemi olmalıdır. Ancak yapılacak AV cerrahisi seke bırakma açısından büyük risk taşıyor ise veya büyük hacmi nedeniyle olabilecek bir operatif kanama riskini azaltmak için öncelikle AVM'nin endovasküler yöntemle embolizasyonu gidilmeli, eğer embolizasyonda total obliterasyon yapılamaz ise kalan parça cerrahi veya radyasyon ile yok edilmelidir. Endovasküler yöntemle total oklüzyon yapılan hastalarda kapiller yatağın akmaması ile rekkürens olup olmadığı aralıklı kontrollerle takip edilmelidir.

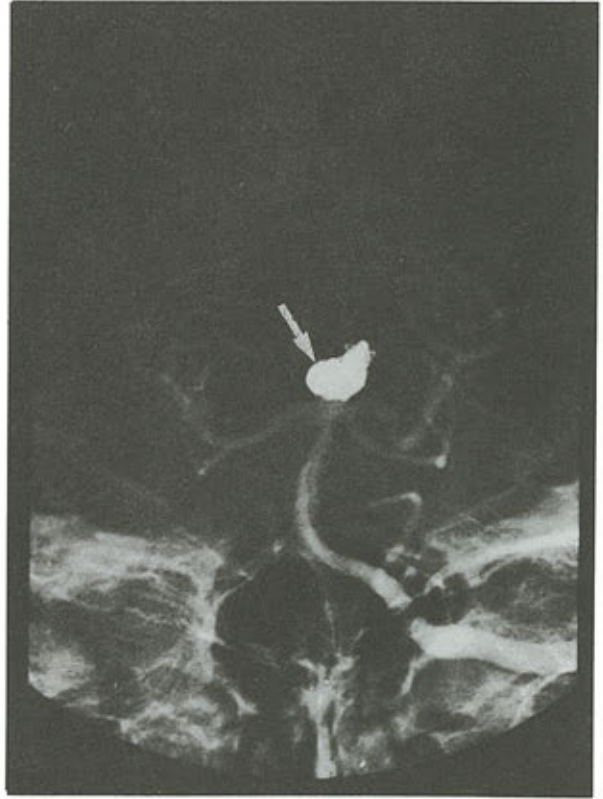
günümüzde açık mikrocerrahi yöntemle anevrizma boynunun kapatılması ile yapılabileceği gibi endovasküler embolizasyonla da mümkündür. Mikrocerrahi genel anestezi altında açık kraniyotomi beyin retraksiyonu ve anevrizma boynuna ulaşmak için çeşitli manipülasyonları içeren oldukça uzun operasyonları gerektirmektedir. Özellikle son 15 yıl içinde vasküler girişimsel radyolojinin, nörolojideki çok önemli gelişmelere paralel olarak, açık ilerlemesi ile intrakraniyal anevrizma kraniyotomisiz, endovasküler yöntemle tedavi cerrahiye çok önemli bir alternatif hatta şu dünyadaki birçok merkezde olduğu gibi öncelikle uygulanan ilk tedavi seçeneği haline gelmiştir.

Anevrizma tedavisinde endovasküler tekniğin avantajları arasında genel anestezi olmadan hafif sedasyon ve lokal anestezi ile yapılabilmesi, kraniyotomi gerektirmemesi, diagnostik anjiyografide tanının konmasından sonra hemen tedaviye geçilebilmesi, postoperatif dönemde 1-2 gün içinde hastanın taburcu edilebilmesi sayılabilir. Ayrıca anevrizmanın içine intraarteriyel yolla ulaşıldığı için eğer intraserebral damarlarda vazospazm varsa selektif papaverin infüzyonu ve/veya anjiyoplasti ile vazospazmın tedavisi de anevrizmanın tıkanması ile birlikte uygulanabilir. Özellikle ilk kanama sonrası nörolojik durumu çok bozuk cerrahiye tolere etmesi mümkün olmayan hastalarda, kalp ve akciğer problemleri nedeniyle genel anestezi alamayacak hastalarda endovasküler tedavi tek seçenektir.

Anevrizmaların endovasküler tedavisi ilk defa 1970'li yılların başında Serbinenko ile ortaya atılmıştır. Serbinenko geliştirdiği ilk Latex detachable balonlar ile inoperabl anevrizmaların orijin aldığı damarı endovasküler yolla kapatarak anevrizma tedavisini uygulamıştır. Daha sonra 80'li yıllarda detachable mikrobalon teknolojisi gelişince, balonlar doğrudan anevrizmaların içine yerleştirilerek ana arterin korunması sağlanabilmiştir(6). Fakat bu teknikte anevrizma rekürrens ve tedaviye bağlı mortalite oranları oldukça yüksektir. Son yıllarda ise Guglielmi detachable koilleri (GDC) anevrizma kesesinin selektif olarak tıkanmasında kullanılmaktadır. Bu mikroembolizasyon koilleri son derecede yumuşak atravmatik olup, anevrizmanın içine yerleştirilirken elektrik akımı verilerek anevrizmanın aynı zamanda elektrokoagülasyonunu sağladığı için günümüzdeki en etkin endovasküler tedavi aracıdır(7). Ayrıca mekanik detachable "Coil"ler de anevrizma tedavisinde kullanılmaktadır (8,9). Anevrizma endovasküler tedavisinde ana arterin korunarak anevrizma kesesinin "Coil" ile selektif tıkanması en tercih edilen teknik olmasına



Resim 1B. Mikrokateter anevrizma içine yerleştirilmiş



Resim 1C. Anevrizma içine yerleştirilmiş Coil yumağı (ok)



Resim 1A. Baziler arter anevrizması

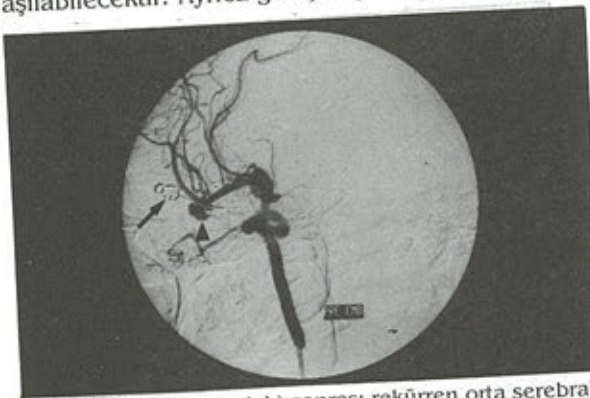


Resim 1D. 3 ay kontrol anjiyografi

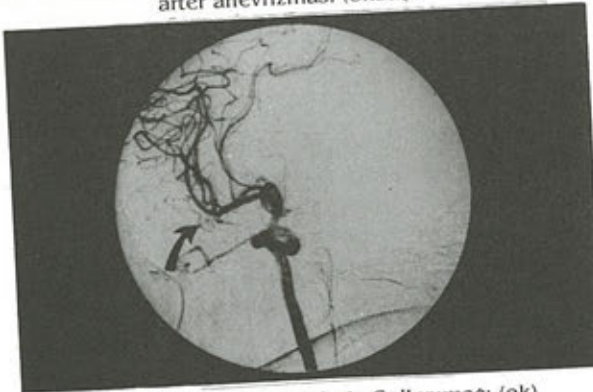
rağmen özellikle dev, çok geniş boyunlu anevrizmalarda mikrobalonlar ile anevrizmanın orijin aldığı ana arterin tıkanması hala çok basit ve etkili bir tedavi metodu olarak sıklıkla kullanılmaktadır.

Tedavi tekniği : Sıklıkla femoral arter bazen direkt karotid arter ponksiyonu ile girildikten sonra, karotid veya vertebral arter içine yerleştirilen ana kateter içinden geçirilen bir mikrokater ve mikrokılavuz tel aracılığı ile anevrizma kesesi içine ulaşılır (Resim 1A,B). Daha sonra anevrizma içine yerleştirilen mikrokater içinden kollanılan mikrokoiler kese içinde sıkı bir yumak yapılarak (Resim 1C) anevrizmayı ve boynunu tam kapatacak şekilde sarılır. Tüm endovasküler serilerde (bizim serimizde de) erken ve geç (3. ay ve 1.yıl) kontrol anjiyografiler (Resim 1D) mutlaka yapılır.

Endikasyonları : Anevrizmanın endovasküler yolla tedavi edilebilirliği anevrizma çapının boyun genişliğine oranı ile değerlendirilmektedir. Maksimum çap/boyun genişliği >2 ise anevrizma tedavisi kolay, <1 ise tedavisi güçtür. Geniş boyunlu anevrizmalarda tam tıkama yapılsa da anevrizma boynunda rekürrens sıktır. Fakat "Coil" teknolojisindeki hızlı gelişme ile bu problem de yakında aşılabilecektir. Ayrıca geniş boyunlu anevrizmalar-



Resim 2A. Kliplenme (ok) sonrası rekürren orta serebral arter anevrizması (okbaşı)



Resim 2B. Anevrizma içinde Coil yumacı (ok)

da anevrizmanın boynu seviyesinde bir balon şişirilerek anevrizma içinin daha sıkı bir şekilde tıkanması tekniği ile rekürrens oranlarının çok düştüğü görülmüştür. Tüm endovasküler serilerde postoperatif ve uzun dönem kontrol anjiyografiler yapıldığı için anevrizma rekürrensleri saptanabilmektedir. Bu açıdan cerrahi serilerle endovasküler serileri karşılaştırmak mümkün değildir. Çünkü literatürde anevrizma kliplenmesi sonrası geç kontrol anjiyografileri olan bir seri mevcut değildir. Postoperatif dönemde kontrol anjiyografi yapılan serilerde %4-8 arasında inkomplet anevrizma kliplenmesine bağlı rekürrenslere izlenmiştir(10,11).

Bunun gibi teknik tanımlar dışında anevrizmalarda endovasküler tedavinin kullanım sıklığı merkezdeki beyin cerrahlarının bu tedaviye bakış açıları ile paralel gitmektedir. Bazı merkezlerde sadece cerrahi olarak ulaşılması çok güç anevrizma olan (baziler tepe anevrizmaları, kaverno veya karotikooftalmik karotid arter anevrizmaları vb.), genel durumu operasyonu tolere edemeyen hastalar endovasküler tedaviye verilirken, bazı merkezlerde de her anevrizma önce endovasküler tedaviye alınmakta eğer başarısız olunursa cerrahiye verilmektedir. Daha uç olarak hastaların hepsinin opere edildiği ve endovasküler tedavi hiç uygulanmadığı merkezler de vardır. Artık günümüzde endovasküler tedavi 5-10 yıl arası sonuçları olan operatif mortalite ve morbidite cerrahiye eşit, hatta bazı lokalizasyonlardaki anevrizmalarda çok daha düşük bir tedavi tekniğidir. Benim fikrime göre hastaya beyin cerrahisi ve radyolojik yaklaşımı uygun mu yoksa değil mi, bu iki grup arasında bir kompetisyon değil, ortak bir çalışma sistemi olmalı ve hastanın içinde bulunduğu klinik durum da gözönüne alınmalıdır. Anevrizmanın lokalizasyonuna göre en uygun tedavi seçeneği birlikte seçilmelidir. Bu ortak yaklaşımla, gerektiğinde daha önce koillenmiş bir anevrizma boynundaki rekanalizasyon sebebiyle operasyona alınıp kliplenebileceği gibi opere edilemeyen anevrizma boynuna yerleştirilmiş olan klipleme işleminden gelişen rekürren anevrizma koilleri tedavi edilebilir (Resim 2A,B).

Hacettepe Tıp Fakültesi Vasküler/Giriş Radyoloji ünitesinde 1994 yılından bu yana toplam 55 anevrizma endovasküler yolla tedavi edilmiştir. Bu anevrizmaların 16'sında balon ile ana arter lüzyonu uygulanmış, geri kalan 39 anevrizma kesesi selektif olarak koiller ile tedavi edilmiştir. Tüm anevrizmalarda tedaviye mortalite oranı %5, morbidite oranı ise %5'tir. Serimizdeki anevrizmaların yaklaşık % 50'si

hi olarak inoperabl kabul edilen anevrizmalardır. Baziler tepe ve posterior sistem anevrizmalarında mortalite ve morbiditemiz 0'dır.

Sonuç olarak serebral anevrizmalarda endovasküler tedavi günümüzde etkin bir alternatiftir. Fakat hiçbir zaman cerrahi tedavi ile kompetisyona sokulmadan her zaman cerrahi ile paralel düşünülerek hasta yararına kullanılması gereken bir tekniktir.

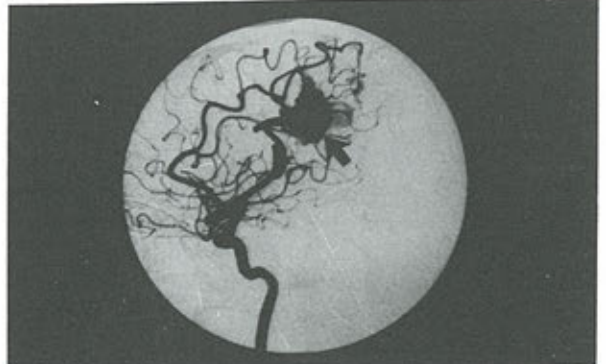
B. Serebral arteriyovenöz malformasyonlarda endovasküler tedavi : Nidus embolizasyonu

Arteriyovenöz malformasyonlar (AVM) anevrizmalardan sonra subaraknoid kanamaların ikinci en sık sebebidir. AVM'lerde intrakraniyal hemoraji insidansı her yıl için % 2-5'dür. İlk kanamadan sonra bu risk % 6 veya daha fazla olur. Her kanamada %10-15 mortalite riski vardır. Serebral AVM'ler kanama dışında epilepsi, ilerleyici nörolojik defisit, hidrosefali, baş ağrısı gibi klinik bulgularla da kendini gösterirler.

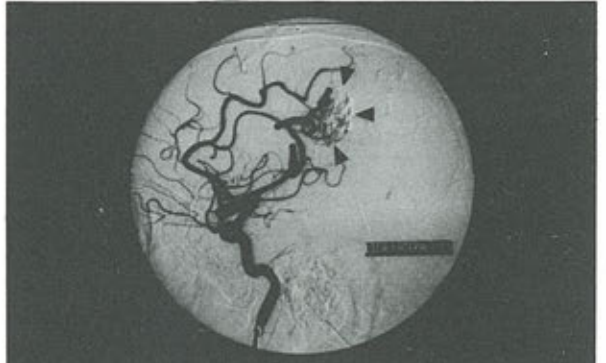
Serebral AVM'lerde endovasküler tedavi 80'li yıllardan beri yaygın olarak kullanılmaktadır ve en etkin embolizan ajan olarak siyanoakrilat (glue) kabul edilmektedir. Fakat özellikle son üç yıl içinde mikrokater teknolojisindeki olağanüstü gelişmeler ile yerleşen nidus embolizasyonu kavramı endovasküler tedavinin etkinliğini çok arttırmıştır. Endovasküler tedavide amaç vasküler malformasyonun nidusunun tamamen oblitere edilmesidir. Fakat bu malformasyonların arteriyel besleyicileri çok tortuyöz yapılar olduğu için eski kateter teknolojisi ile bu besleyicilerin içinden nidusa ulaşmak çoğu zaman mümkün olmuyor ve embolizasyon besleyicilerin tıkanması ile sonuçlanıyordu. Bunu takiben de AVM'ler başka dallardan besleniyor, nidusları bloke olmadığı için yüksek oranda, rekanalize oluyorlardı. Bu sebeplerle sadece endovasküler tedavi ile komplet oklüzyon oranları %7-10 arasındaydı (12). Besleyici oklüzyonu yapılan AVM'lerde bu preoperatif embolizasyon sonrası cerrahi ile çıkartılıyordu.

Son üç yıl içinde son derecede hidrofilik ve akıma bağımlı mikrokaterlerin geliştirilmesiyle transfemoral yolla girildikten sonra tortuyöz AVM besleyicileri içinden gidilerek malformasyon nidusuna ulaşmak çok daha kolay hale gelmiştir. Böylece siyanoakrilat nidus içine enjekte edilip nidusun kalıcı oklüzyonu sağlanmaktadır(13). (Resim 3 A,B,C). Nidus embolizasyonu tekniği ile yalnız endovasküler tedavi ile tam oklüzyon oranı %30-40'lara çıkarılmıştır(14). Küçük AVM'lerde tedavi

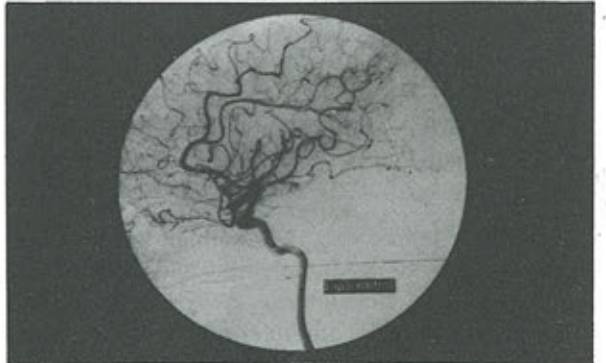
tek seansta bitirilebilirken, dev AVM'lerde birden çok tedavi seansı ile sonuç alınabilmektedir.



Resim 3A. Sol karotid arteriyografide motor kortekste yer alan AVM (ok)



Resim 3B. AVM: AVM'nin besleyicileri korunarak nidusun seçtif olarak siyanoakrilat ile doldurulduğu izleniyor (okbaşları)



Resim 3C. 1. yıl kontrol anjiyografi AVM'in tam kuru sağlanmış durumda. Nidus içindeki siyanoakrilat makrofaj aktivitesi ile yok edilmiş olup izlenmemektedir.

Literatürdeki endovasküler tedaviye bağlı mortalite oranları % 2-3 olarak verilmektedir. İşleme bağlı nörolojik sekel yani morbidite oranı %5-6 civarındadır(12). Genel olarak endovasküler tedavi verilen AVM'lerin çoğunun inoperabl ve dev, cerrahi mortalite oranı çok yüksek vakalar olduğu

gözönüne alınırsa bu rakamlar dikkat çekicidir. Teknolojideki tüm gelişmelere rağmen serebral AVM'lerin ancak üçte biri sadece endovasküler tedavi ile tam tedavi edilebilmektedir. Bu nedenle endovasküler tedavi radyoşirürji ve cerrahi ile kombine edilmektedir. Endovasküler nidus embolizasyonu ile nidus çapının 3 cm'nin altına indirildiği dev AVM'lerde rezidü kalan bu alana radyoterapi verilerek komplet oklüzyon oranları %60-70'lere çıkarılmıştır (14). Gene endovasküler tedavi ile kısmi devaskülarize edilmiş malformasyonların cerrahi olarak çıkartılması da bu kombine tedavinin parçasıdır. Embolizasyon uygulanmış AVM'lerin hiç uygulanmamış olanlara göre cerrahi olarak çok daha kolay çıkarıldığı tüm beyin cerrahlarınca kabul edilmektedir.

Hacettepe Tıp Fakültesi vasküler girişimsel rad-

yoloji ünitesinde 1993'den bu yana 47 AVM'ye endovasküler tedavi uygulanmıştır. Bunların 10'unda(%21) sadece endovasküler tedavi ile tam oklüzyon sağlanabilmiştir. Hastaların %40'ında rezidüleri 3 cm'nin altına indirilmiştir ve radyoterapi ve/veya cerrahi uygulanacaktır. Diğer hastaların embolizasyon seansları devam etmektedir. Tedaviye bağlı mortalite oranımız % 5 ve kalıcı morbidite oranımız % 8'dir.

Sonuç olarak serebral AVM'lerin endovasküler nidus embolizasyonu tekniği ile siyanoakrilat kullanılarak tedavisi etkili ancak çok dikkat ve deneyim gerektiren bir yöntemdir. Cerrahi ve radyoterapi ile kombinasyon sağlanarak tam oklüzyon günümüzde vakaların çoğunda sağlanabilmektedir.

3.Yorum

Dr. Aykut Erbenği

Serebral anevrizma ve Serebral Arteriovenöz Malformasyonların tedavisinde cerrahinin ve endovasküler girişimlerin yerini Prof.Dr. Tunçalp Özgen ve Doç.Dr. Saruhan Çekirge yazılarında çok samimi ve dürüst bir şekilde tartışmışlar. Bu iki patolojinin tedavisi başlangıçta sadece cerrahi olarak yapılagelmekte iken son yılların gelişmeleri endovasküler girişimlere giderek daha büyük ölçüde yer vermeye başlamıştır. Ancak henüz hangi lezyonlarda hangi tedavinin seçilmesinde tam anlamıyla bir fikir birliği oluşmamıştır. Hekimlerin temel görevinin hastaya en uygun tedaviyi uygulamak olduğuna göre her iki dalın uzmanlarının birbirlerine rakip olarak değil birlikte çalışmalarını en doğru yol olacaktır.

Özellikle her iki tedavi yönteminin en tecrübeli ellerde bile ciddi mortalite ve morbiditesinin olduğu düşünülürse bu konunun ne kadar önemli olduğu anlaşılır. Bu yöntemlerin uygulandığı merkezlerde etik prensiplere sadık kalınarak hastalara ve yakınlarına açıkça var olan bu riskler anlatılmaktadır. En uygun tedavi seçeneğinin hangisinin olduğu hakkında, tıbbi kriterlere dayanılarak hasta ve hasta yakınları bilgilendirilmeli ve yönlendirilmelidir. Varılacak kararda her iki alanın uzmanlarının fikir beraberliğinin olduğunun bilinmesi tabii özellikle hasta açısından en doğru yaklaşım olur (1) (2).

Birlikte çalışmanın getirdiği başka avantajların

da olduğu dikkatten kaçmamalıdır. Bunların içinde :

- Bir yöntemin (Cerrahi veya - Endovasküler girişim) uygulanması başarısız olduğunda diğer uygulanabilir olması,

- Vakanın özelliğine göre önceden planlanan iki yöntemin bir arada uygulanabilir olması,

- Bunların dışında en önemli olarak Endovasküler yöntem esnasında olabilecek komplikasyon nöroşirürjiyenin, hastayı çok iyi bildiği için, ardu müdahale edebilecek durumda olması, sayılabılır.

Endovasküler girişimler başlangıçta nörologların yanı sıra, nöroşirürjiyenler ve hatta yerlerde nörologlar tarafından yapılmakta iken günümüzde hemen her yerde nöroradyologlar tarafından yapılmaktadır. Tabii ki böyle olması deneyim ve bilgi birikimini çok daha uygun şartlarda oluşturmaktadır. Burada dikkat edilmesi gereken önemli nokta hasta üzerinde bir girişim yapacak nöroradyologun her şeyden önce temel ve nörolojik bilimlerde eğitim almış olmasıdır. Nöroşirürjiyeye girişimsel nöroradyoloji eğitimi yapılan merkezlerde ciddi olarak eğilinmektedir (8). Eğitim bu şekilde yapmış olan nöroradyologların hastalarının nörolojik değerlendirmelerini girişim öncesi ve sonra layikiyle yapabilmeleri ancak en önemli avantaj olarak değerlendirilmelidir.

Özellikle AVM oluşumunun embriyolojisinin bilinmesi bu lezyonların tedavisini yapacak olan hem nöroşirürjiyen ve hem de nöroradyologlar tarafından uygulanacakları tekniği önceden planlayabilmeleri açısından çok büyük önem taşımaktadır (5) (7). Tabii bu bilgi AVM tedavisinde 3'cü bir modalite olan radyoşirürjiyen için de çok gereklidir. Zira lezyonun embriyolojik oluşumu hakkında yeterli bilgi yoksa radyoşirürji yapılan hastalarda kanamalar olabilmektedir (3).

Her iki yazının da kendi bilim alanları çerçevesinde verdikleri bilgiler ve koordine çalışmanın hastalara verilecek hizmetin en iyisi olduğu hakkındaki düşünceleri hakikaten tebriğe şayandır.

Intrakranial kanama sebeplerinin önde gelen sebeplerinden Serebral Arter Anevrizmaları ve Arterio venöz Malformasyonların tedavisinde 19'cu asır başlarından yirminci asır sonlarına kadar büyük aşamalar gerçekleştirilmiştir. 21'ci asırda hasta açısından çok daha yararlı gelişmelerin olacağı da muhakkaktır (4,6,9).

KAYNAKLAR

1. Kassell NF., Torner JC. Epidemiology of intracranial aneurysms. *Int Anesthesiol Clin* 1982; 20: 13-17.
2. Locksley H.B. Report on the cooperative study of Intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage. Section V, Part II. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. Based on 6368 cases in the Cooperative Study. *J Neurosurg* 1966; 25: 321-68.
3. Phillips, LHIII, Whisnant J.P., O'Fallon WM, Sundt TM. The unchanging pattern of subarachnoid hemorrhage in a community. *Neurology* 30: 1980; 30: 1040-1980.
4. Torner JC, Kassell NF, Wallace RB Adams HP Jr. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: Report of the cooperative aneurysm study. *Neurosurgery* 1981;9: 506-12.
5. Sundt, TM Jr Whisnant JP. Subarachnoid hemorrhage from intracranial aneurysms. Surgical management and natural history of disease. *N Engl J Med* 1978; 299: 116-22.
6. Higashida RT, Halbach VV, Barnwell S. Treatment of intracranial aneurysms with preservation of parent vessel: Results of percutaneous balloon embolization. *AJNR* 1990; 11: 633-640.
7. Guglielmi G, Vinuela F, Duckwiler G. Endovascular treatment of aneurysms by electrothrombosis using electrically detachable coils. *J Neurosurg* 1992; 77: 515-524.
8. Saatçi I, Çekirge S, Fırat M. et al. Placement of mechanically detachable spiral coils in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *JVIR* 1996; 7: 75-79.
9. Çekirge S, Saatçi I, Fırat M. et al. Interlocking detachable coil occlusion system in the endovascular treatment of intracranial aneurysms. *AJNR* 1996; 17: 1651-1657.
10. McDonald RL, Wallace MC, Kestle JRW. Role of angiography following aneurysm surgery. *J Neurosurg* 1993; 79: 826-832.
11. Vinuela F. North American Experience in the embolization of intracranial aneurysms with the GDC system. *AJNR* (in press).
12. Vinuela F. Update on intravascular functionalevaluation and therapy of intracranial arteriovenous malformations. *Neuroimaging Clin North Am* 1992; 2: 279-89.
13. Gobin P, Laurent A, Merienne L et al. Treatment of brain AVMs by embolization and radiosurgery. *J Neurosurg* 1996; 85: 19-28.
14. J Moret. Kişisel bilgilendirme.
15. Bavinzski M, Killer M, Ferraz-Leite H, Gruber A and Richling B: False aneurysms of the intracavernous carotid artery-report of 7 cases. *Acta Neurochir (Wien)* 139: 37-43, 1997.
16. Collice M, Arena O, D'Alberti GD, Todaro C et al : Aneurysms of the vertebra - basilar Junction area : Preliminary Experience in endovascular and surgical management. *Acta Neurochir (Wien)* 139 : 124-133, 1997.
17. Friedman WA, Blatt DI, Bova F et al : The risk of hemorrhage after radiosurgery for arterio venous malformations. *J Neurosurg* 84 : 912-919, 1996.
18. Leipzig TJ, Redelman K and Horner TG: Reducing the risk of rebleeding before early aneurysm surgery : a possible role for antifibrinolytic therapy. *J Neurosurg* 86: 220-225, 1997.
19. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL: Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg* 85: 1-8, 1996.
20. Raymond J, Roy D, Bojanowski M, Moumdjian R and L'Esperance G: Endovascular treatment of acutely ruptured and unruptured aneurysms of the basilar bifurcation. *J Neurosurg* 86: 211-219, 1997.
21. Riva D, Pantaleone C, Devati M: Lindquist C, Steiner L and Giorgi C: Radiosurgery for cerebral AVM's in children and adolescents: the neurobehavioral outcome. *J Neurosurg* 86: 207-210, 1997.
22. Valavanis A: Kişisel bilgilendirme
23. Vinuela F, Duckwiler G, and Mawad, M: Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 86: 475-482, 1997.

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar : İlaç seçim kriterleri

Dr. Reyhan Çeliker

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Doçenti

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİ) kullanımı en yaygın olan ilaç gruplarından birisidir ve romatoid artrit (RA), osteoartrit (OA) ve diğer romatizmal hastalıkların tedavisinde temel taşı oluşturmaktadır. Analjezik ve antiinflamatuvar etkileri ile milyonlarca artritli hastanın yaşam kalitesini arttırmışlardır. Günde yaklaşık 30 milyon kişinin SOAİ kullandığı tahmin edilmektedir (1). SOAİ'lar inflamasyona ait belirti ve bulguları azaltır, ancak inflamasyonun altında yatan nedeni ortadan kaldırmazlar. Ağrı, şişlik, ısı artışı, eritem ve fonksiyon kaybına olan etkisi hızla başlar, birkaç hafta içinde klinik olarak belirgin hale gelir. Analjezik, antipiretik ve antiprostaglandin etkileri nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmuştur (2). 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asit ve 1898'de aspirin bulunmuştur. SOAİ tanımı ilk kez 1949'da fenilbutazon için kullanılmış, bundan sonra yeni ürünler üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır (2,3).

SOAİ'ların etki mekanizmaları

SOAİ'ların başlıca etki mekanizması siklooksijenaz enzim (Cox) inhibisyonu ile prostaglandin (PG) sentezini baskılamasıdır ve 1971'de Sir John Vane tarafından tanımlanmıştır. Diğer bir mekanizma ise yine arakidonik asit metabolizmasında yer alan lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrien sentezinin baskılanmasıdır (2-4). SOAİ'ların PG sentez supresyonu ile inflamasyon supresyonu arasında belirgin kolerasyon vardır. SOAİ'lar siklooksijenazı reverzibl olarak inhibe ederler ve bu etkileri doza bağımlıdır. SOAİ'ların hepsi PG sentezini inhibe ederler, lökotrien yapımı ise benoksaprofen, diklofenak ve ketoprofen ile inhibe olur(2). Son 5 yıl içerisinde SOAİ'ların etki mekanizmaları konusunda çok önemli gelişmeler olmuş ve Cox enziminin

2 izoformu tanımlanmıştır. Bunlar Cox-1 ve Cox-2 olarak adlandırılmıştır. Yapısal enzim olan Cox koruyucu etkisi olan PG'lerin yapımından sorumludur. İndüklenebilen enzim olan Cox-2 ise inflamasyon bölgesindeki PG'lerin fazla miktarda yapımından sorumludur. Cox-2 selektif inhibisyonu gastrik ve renal PG'lerin korunacağı ve yan etkile azalacağı konusunda olumlu veriler vardır (5,6).

Tablo 1. SOAİ'ların Yarı Ömürlerine Göre Sınıflandırılması (4)

Kısa yarı ömürlü ilaçları	Diklofenak Etodolak Fenoprofen Flurbiprofen İbuprofen İndometazin Pirprofen Tiaprofenik asit Tolmetin
Uzun yarı ömürlü ilaçlar	Azapropazon Diflunisal Fenbufen Nabumeton Naproksen Oksaprazosin Fenilbutazon Piroksikam Sulindak Tenoksikam Prokuazon

SOAİ'ların özellikleri

Kimyasal yapılarına göre asidik ve non-ajanlar olarak sınıflandırılabilirler. Bu ilaçların organik asitlerdir, farmakolojik özellikleri genellikle benzerlik gösterir, %90'ı plazma protein

bağlanır ve iyonizasyon katsayıları düşüktür. Bu özellikleri sayesinde aktif ilaç inflamasyonlu dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşır. Nabumeton ve prokuazon gibi nonasidik ajanlar da vardır. Diğer bir sınıflama ise ilaçların yarı ömürlerine göre yapılır (Tablo 1). Yarı ömrü 12 saat ve üzerinde olan ilaçlar uzun yarı ömürlü kabul edilir ve günde 1-2 kez verilirler. Yarı ömrü 6 saat ve altında olan ilaçlar ise kısa yarı ömürlüdür. İlacın stabil bir plazma konsantrasyonuna ulaşması için 5 yarı ömür kadar süre gereklidir, bu nedenle akut yanıt beklenen olgularda kısa yarı ömürlü ilaçlar tercih edilmektedir (2,4,7).

SOAİ'ların etkileri

SOAİ'ların etkileri 4 ana başlıkta toplanabilir. a) Antiinflamatuvar etki, b) analjezik etki, c) anti-piretik etki, ve d) antitrombosit etki. SOAİ'ların antiinflamatuvar etkileri plasebo ve aspirin ile çift-kör randomize çalışmalarla karşılaştırılmış ve 1-2 hafta içinde plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir. SOAİ'ların etkinliği konusunda belirgin farklılıklar bulunmazken, yan etki profilinde değişiklikler gözlenmiştir (2,7). Analjezik etki, antiinflamatuvar dozdan daha düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır ve yine PG sentez inhibisyonuna bağlıdır. SOAİ'lar platelet siklooksijenazını inhibe ederek platelet agregasyonunu azaltırlar, ancak bu amaçla kullanılmazlar, çünkü bu etkileri geçicidir. İnflamatuvar, dejeneratif ve lokal romatizmal hastalıklar yanısıra siklooksijenaz inhibisyonu etkisi ile menstruel kramplar ve patent duktus arteriosus kapatılması için yenidoğanlarda kullanılabilir. Ayrıca göz inflamasyonları, kanser ağrısı, periodontal hastalıklar ve spor yaralanmalarında da tedaviye yardımcıdır (2).

Tablo 2. Çocuklarda Kullanılan SOAİ Dozları ve Yarı Ömürleri (18)

	Doz (mg/kg/gün)	Günlük bölünmüş doz	Yarı ömür (saat)
ASA	75-90	4	2-12
Ibuprofen	35	4	2
Naproxen	15	2-3	14
Ketoprofen	4	4	2-4
İndometazin	1.5	4	2-11
Tolmetin	25	4	1-2
Diklofenak	2-3	2-4	2
Piroksikam	0.2	1	30-86

ASA: Asetil salisilik asit

SOAİ'ların yan etkileri

SOAİ'lar genellikle ortak bir klinik toksisite spektrumu gösterirler. Özel bazı yan etkiler ise ajanlar arasında farklılıklar gösterir. Tüm ilaç yan etkilerinin %25'inin SOAİ'lar ile oluştuğu bildirilmektedir (3,8). Kronofarmakolojik çalışmalar ilaç-

ların alınma zamanlarının etkinlik ve yan etki oluşumunu değiştirdiğini göstermiştir (2). SOAİ yan etkileri temel olarak 2 grupta toplanabilir; PG inhibisyonuna bağlı olanlar ve idiosenkratik reaksiyonlar. Gastrointestinal sistem, renal yan etkiler, platelet agregasyon inhibisyonu ve bronkospazm PG sentez baskılanmasına bağlıdır. İdiosenkratik reaksiyonlar ise dermatit, santral sinir sistemi etkileri, hepatit, akut interstisyel nefrit ve hepatotoksite olarak özetlenebilir (7).

a) Gastrointestinal sistem (GİS) yan etkileri :

SOAİ'lar ile oluşan GİS toksisitesinin başlıca 3 nedeni vardır. Bunlar direkt topikal etki, PG sentez inhibisyonu ve antiplatelet etkidir. SOAİ'lar ile oluşan GİS kanamalarının daha şiddetli olmasının sebebi ilacın etkisi ile platelet agregasyonunun azalmasıdır. PG'ler gastrik asit sekresyonunu azaltır ve gastrik mukozal bariyerin devamını sağlar. SOAİ'lar PG sentez supresyonu ile gastrik irritasyona neden olur ve peptik ülser riskini artırır (2,8,9). Direkt topikal zedelenme ile mukozal hücre membranında permeabiliteyi artırır ve müküs sentezini azaltırlar(8). SOAİ'lara bağlı semptomlar dispepsi, epigastrik ağrı, hazımsızlık, yanma, bulantı ve kusma şeklinde olabilir. Mukozal lezyonlar hiperemiden, diffüz gastrite, yüzeysel erozyondan, penetran ülser kadar değişiklik gösterebilir. Enterohepatik sirkülasyona katılan ilaçlarda (indometazin, sulindak) GİS toksisitesi daha siktir(2).

Subjektif dispepsi semptomları, fekal kan kaybı ve endoskopik bulgular arasında zayıf bir korelasyon vardır ve bazen asemptomatik seyredebilir. SOAİ'ların analjezik etkisinin ülser ağrısını maskeleyebileceği düşünülmektedir(8-11). Üç ay SOAİ kullananlarda %1-2, 1 yıl kullananlarda ise %2-5 oranında ülser, kanama veya perforasyon olduğu bildirilmiştir (2). GİS toksisite riskinin arttığı durumlar ileri yaş, ülser veya kanama öyküsünün olması, yüksek doz SOAİ kullanımı, birlikte kortikosteroid kullanımı, hepatik ve renal hastalığın eşlik etmesi, sigara ve alkol kullanımı olarak özetlenebilir(9,11). SOAİ'lara bağlı ülseler gastrik bölgede duodenal bölgeye oranla 2 kat fazla görülmektedir(11). Risk grubunda uygun olan en düşük doz kullanılmalıdır. GİS toksisitesini azaltmak için SOAİ dozunu azaltmak veya kesmek, H2 antagonistleri, omeprazol, sukralfat ve misoprostol kullanımı alınacak önlemler arasındadır. H2 reseptör antagonistleri ve proton pompası inhibitörü olan omeprazol duodenal ülsere karşı koruyucudur. PG analogu olan misoprostolün ise hem gastrik, hem duodenal ülsere etkili olduğu göz-

terilmiştir(8-10,12).

b) Hepatik yan etkiler : SOAll'lar ile karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik olabilir. Hastalar genellikle asemptomatiktir, doz azaltılması veya ilacın kesilmesi ile transaminaz düzeyleri normale döner, çok nadiren fatal seyredebilir. Hepatik toksisite riski ibuprofen ve ketoprofen ile düşüktür. İleri yaş, azalmış renal fonksiyon, multipl ilaç kullanımı, yüksek dozlar, uzun tedavi süresi, juvenil romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) varlığında karaciğer toksisite riski artar. Protrombin zamanının artması veya hiperbilirubinemi kötü prognoz işaretidir. Özellikle risk faktörü olan hastalarda tedavinin 4-6'ncı haftalarında karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir(2,11).

c) Renal yan etkiler : Sağlıklı, iyi hidrate kişilerde ve normal böbreklerde PGE2 ve I2 renal fonksiyonların kontrolünde çok az rol oynar, ancak lokal dolaşım problemleri olduğunda ve angiotensin 2 ve katekolaminlerin artığı durumlarda lokal vazodilatör PG'ler renal fonksiyonların devamında önemli rol oynar(11). SOAll'ların renal yan etkileri renal PG yapımını inhibe etmeleri ile oluşur. Predispoze kişilerde PG supresyonu ile renal kan akımı ve glomerüler filtrasyon azalır, sıvı retansiyonu, ödem ve serum kreatinininde artış olur. Konjestif kalp yetmezliği, SLE, kronik glomerülofrit, asit ile birlikte karaciğer yetmezliği, prematür infantlar ve diüretik alanlarda renal toksisite riski artmıştır. İkinci renal yan etki idiosenkratik reaksiyondur. Masif proteinüri ve akut interstisyel nefrit ile seyrederek(2,13).

Genellikle ilacın kesilmesi ile renal fonksiyonlar tamamen düzelir. SOAll başlanan hastaların iyi hidrate olmaları önemlidir. Predispozan hastalığı olanların minimum efektif doz ile tedavi edilmeleri gereklidir. Başlangıçta ve 5-7 gün sonra serum kreatinin ve elektrolit düzeyleri bakılmalıdır(2).

d) Kütanöz yan etkileri : Çok farklı şekillerde belirti verebilir. Benign morbiliform erupsyonlar, fiks ilaç erupsyonları, fotosensitivite reaksiyonları, vezikülobüllöz erupsyonlar, eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis bildirilmiştir(2).

e) Hipersensitivite reaksiyonları : Bronşial astımı olanlarda, özellikle vazomotor rinit, nazal polipozis ve astım triadı olanlarda aspirin ve SOAll akut astmatik atığı presipite edebilir. Bu etki bronkodilatasyon yapan PG'lerin inhibisyonu nedeniyle olur. Ayrıca siklooksijenaz metabolik yolunun inhibisyonu arakidonik asit metabolizmasını lipoksijenaza yönlendirebilir ve bu yolun ürünleri olan lökotrien C4 ve D4 bronkospazmı presipite

edebilir. Bu reaksiyonu gösterenler genellikle tüm SOAll'lara karşı duyarlıdır(2).

f) Hematolojik yan etkiler : Aplastik anemi, agranülositoz ve trombositopeni nadirdir. SOAll'lar tromboksan A2 sentezini bloke ederek platelet agregasyonunu reverzibl olarak bozabilirler. Cerrahi öncesi bu ilaçlar ilacın yarı ömrünün 4-5 katı süre önce kesilmelidir(2,14).

g) Santral sinir sistemi yan etkileri : Indometazin'e bağlı baş ağrısı, sersemlik, konfüzyon, depresyon, halusinasyon, depersonalizasyon, nöbet ve senkop bildirilmiştir. Naproksen ve ibuprofen ile kognitif disfonksiyon, hafıza kaybı, konstrasasyon güçlüğü, kişilik değişikliği, unutkanlık depresyon, uykusuzluk ve iritabilite olabilir(2,11).

h) Diğer yan etkiler : Fenilbutazon ile pulmoner ödem, naproksen ile pulmoner infiltrasyon sulindak ile jinekoma, ibuprofen ile alopesi bildirilmiştir(2).

İlaç etkileşimleri :

İlaç etkileşimleri ilacın emilim, dağılım, proteine bağlanma, metabolizma ve atılımını etkileyebilir. Bu etkileşimler kişiler arasında farklılıklar gösterebilir. Antiasitler ve yiyecekler SOAll'ların emilimini geciktirirler ancak biyoyararlanımını azaltmazlar, yalnız diflunisalin emilimini azaltmış gösterilmiştir. SOAll'lar proteine sıkıca bağlanmaları için diğer ilaçların proteine bağlanmalarını azaltabilirler. Bu mekanizma ile oral hipoglisem ajanlar, oral antikoagülanlar, fenitoin, sulfonamidler ve metotreksatin aktivite ve toksisitesini artırabilirler. Diklofenak, flurbiprofen, ibuprofen, ketorolak, tolmetin ve naproksenin diğerlerine oral Warfarin ile etkileşimleri daha azdır. Oral hipoglisemik ajanlar ise diklofenak, etodolak, fenofen, flurbiprofen, ibuprofen, indometazin, ketorolak, ketorolak, tolmetin, diflunisalin, naproksen sulindak ile daha az etkileşirler(2). Indometazin, diklofenak ve piroksikam proksimal tubuler atılımı nedeniyle lityumun renal klerensini azaltır. Fenilbutazon fenitoinin metabolizmasını inhibe eder. SOAll'ların renal ve bilier atılımı probenidil ile inhibe olur. Bu özellikle hepatik glukronidasyon ile metabolize olan naproksen, indometazin, cimetidin ve ketoprofen ile görülür. Tiazid diüretik beta blokörler ve ACE inhibitörlerinin terapötik kisi SOAll ile özellikle indometazin ile azaltır. Pertansif hastaya SOAll başlandığında kan ba ve serum kreatininini yakın takip edilmelidir(15).

SOAll kullanım amaçları :

SOAll reçete edilmesinin başlıca üç amacıdır. Bunlar a) ağrıyı azaltmak, b) inflamasyonu

azaltmak, c) fonksiyonları restore etmektir.

Hekimlerde yapılan araştırmalarda ağrıyı azaltmanın en önemli amaç olduğu belirlenmiştir. Hastalarda yapılan çalışmalarda ise RA'de %66, OA'de %54 ve diğer romatizmal hastalıklarda %52 oranında ağrının en önemli yakınma olduğu sonucuna varılmıştır. Bu temel amaçlara ilave edilmesi gereken diğer bir hedef ise eklemde oluşacak hasarı minimuma indirmek olmalıdır(1).

SOAİİ seçiminde önemli kriterler :

Klinik uygulamada SOAİİ seçimi ampiriktir ve belirlenmiş çok net kriterler yoktur. Bu durumda hekim SOAİİ seçiminde tedavi edilmesi gereken hastalığın patofizyolojisi, tedavi amaçları, hastalığın tedaviye yanıtı ve çeşitli ajanların toksisitelerini göz önüne alarak bir strateji belirlemelidir(1).

Uygun ilaç seçimi için ilk basamak tanının doğruluğu ve endikasyonun geçerliliğidir. OA'li hastalarda SOAİİ kullanımı hastalığın aktivitesi ve evresi ile ilişkilidir. Akut inflamatuvar evrede ağrının azaltılması için SOAİİ gereklidir, oysa kronik noninflamatuvar dönemde basit analjezikler veya düşük doz SOAİİ semptomların azaltılması için yeterlidir. RA'de SOAİİ genellikle endikedir ancak yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar ile kombinasyonu SOAİİ gereksinimini azaltabilir(12).

SOAİİ kullanımına karar verdikten sonra dikkate alınması gereken çok sayıda değişken vardır. İlacın etkinliği, güvenilirliği, maliyeti seçimi etkileyen faktörlerden birkaçıdır. İlaç etkinliği konusunda yapılan çalışmalarda uygun dozlarda kullanıldığında belirgin farklılıklar olmadığı gözlenmiştir. Bu durumda ilacın güvenilirliği ve yan etki profili daha önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Tolerans hastanın ilacı uzun süre kullanabilmesi olarak tanımlanır ve hasta yan etkiler nedeniyle ilacı kullanamıyor ise etkin olmasının önemi yoktur(7). Ancak ilaca yanıt konusunda bireysel farklılıklar görülmektedir. Bunun ilacın fizyokimyasal, farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle başarılı bir seçim için farklı ilaçların denenmesi gerekebilir. Hekimin tecrübeleri ve hastanın tercihinin de ilaç seçiminde rolü olduğu söylenebilir(12). İlaç etkileşimleri, hipertansiyon, renal, hepatik ve gastrointestinal sistemde eşlik eden hastalık bulunması, üretici firmanın güvenilirliği ilaç seçimini etkileyen faktörlerdendir. İlacın yan ömrü gibi farmakolojik özellikleri önemlidir; çünkü hastanın uyumunu ve ilacın atılım hızını etkileyecektir. Uygulama yollarının çeşitliliği de ilaç seçiminde rol oynar(7). Sonuç olarak uygun ilaç seçiminin bilimden çok sanat olduğu düşünülmektedir(12).

Çocuklarda SOAİİ Kullanımı

SOAİİ kullanım endikasyonları ve farmakokinetikleri çocuklarda farklılık gösterir ve ilaç seçenekleri daha kısıtlıdır (Tablo 2). Sistemik juvenil kronik artrit (JKA) ateş yakınması belirgin ise salisilatlar, indometazin ve ibuprofen tercih edilir. Eklem yakınmaları için ise diklofenak, ibuprofen, tolmetin ve naproksen önerilmekte, bu ilaçların etkinlik ve toleransı benzerlik göstermektedir(16). JKA'te ketoprofen ve piroksikamın etkin olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(17,18). Salisilatlar ve indometazin daha etkili olmasına karşın daha toksik olarak kabul edilmektedir. Çocuklar SOAİİ'leri erişkinlere oranla daha iyi tolere ederler ve gastrointestinal semptomlar daha az görülür(16). Çocuklarda hospitalizasyon gerektirecek düzeyde gastrointestinal toksisite bildirilmemiştir(19). Renal toksisite nadirdir. JKA'te karaciğer ilaç toksisitesine karşı duyarlıdır(16). Çocuklarda SOAİİ seçiminde dikkat edilmesi gereken bazı temel prensipler tanımlanmıştır. Öncelikle ilaç başlanması için spesifik bir romatizmal hastalık tanısı kesinleşmiş olmalıdır. Tedavinin amacı net olarak belirlenmelidir; çünkü analjezi etkisi veya inflamatuvar yanıtın supresyonu için ilaç seçimi, uygulama yöntemi ve ilacın dozu değişecektir. İlacın etkinliği konusunda karar vermek için uygun dozda ve yeterli sürede kullanılmalıdır ki bu da 6-8 hafta olarak kabul edilmektedir. İlaçlar arasında gösterilmiş bir sinerji olmadığı için ilaç kombinasyonlarından kaçınılmalıdır. Ayrıca birden fazla ilaç toksisiteyi arttırabilir ve etkinliği azaltabilir. Tedavinin etkinliği akut faz reaktanları gibi objektif laboratuvar parametreleri ile izlenmelidir (18). İlaç etkinlikleri çocuklar arasında da farklılık göstermektedir. Seçilen bir SOAİİ'ye yanıt alınmadığı halde diğeri ile etkinlik sağlanabilir. İkinci seçenek ilaç başlanacağına öncekinden farklı moleküler konfigürasyonu veya kimyasal yapısı olan bir SOAİİ tercih edilmelidir(18). Gece ağrısı ve sabah tutukluğu olanlarda ve okula devam edenlerde uzun etkili ilaçlar tercih edilmelidir(16). İlaç etkileşimleri çocuklarda önemli bir sorun oluşturmamaktadır. JKA'te metotreksat SOAİİ ile birlikte alındığında yan ömrü uzamaktadır(16,17).

Yaşlılarda SOAİİ kullanımı

Yaşam süresi arttıkça yaşla korelasyon gösteren OA gibi romatizmal hastalıkların görülme olasılığı ve bağlantılı olarak bu popülasyonda SOAİİ kullanımı da artmaktadır. Yaşlılarda eşlik eden hastalıklar ve farklı ilaç alımları söz konusu olduğu için SOAİİ'lerin emilim, dağılım ve atılımlarında fizyolojik değişiklikler oluşmaktadır(20,21). Geriatrik yaş grubunda özellikle oral hipoglisemikler, kumadin, tiazid diüretikler ve antihipertansif ilaçlar ile etki-

leşim ön plana çıkmaktadır(15,22). İlaçların dağılımı vücut kompozisyonu, plazma proteinleri ve organların kan akımına bağlıdır. Yaş ile birlikte vücut kompozisyonunda total sıvı ve kas kitlesinde azalma, yağ oranında artma gibi değişiklikler oluşur ve bu ilaçların yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşmasına ve dağılım volümünün azalmasına neden olur(11,23). Yaşlı popülasyonda ülser ve kanama gibi semptomatik GI toksisite riski artmıştır. Baş ağrısı, konfüzyon, kişilik değişiklikleri gibi santral sinir sistemi etkileri ve renal disfonksiyon geriatrik hastalarda daha sık bildirilmektedir(11).

Gebelerde SOAİİ kullanımı

Aspirin ve SOAİİ'ler gebelikte plasentayı geçirenler ve hayvanlarda konjenital anomalilere neden oldukları bildirilmiştir. İnsanlarda teratojenik etkileri kesin bilinmiyor, ancak anne ve fetusta istenmeyen etkiler oluşturduğu düşünülüyor. Gebelik ve doğum süresinin uzaması, maternal aneminin artması ve peripartum kanamanın uzaması bilinen etkiler arasındadır(24). İndometazin gebeliğin ikinci yarısında kullanıldığında patent duktus arteriosusun erken kapanmasına, oligürük renal yetmezliğe, hemoraji, intestinal perforasyon ve fetal distrese neden olmaktadır(25). SOAİİ'ler gebelikte güvenli kabul edilmemektedir ve eğer agresif bir tedavi gerekli ise düşük doz kortikosteroid tercih edilmelidir(24).

SOAİİ'ler anne sütünde yüksek konsantrasyonlara ulaşmadığı halde genellikle önerilmemektedir. Seçilmiş olgularda kısa yarı ömürlü olanlar ve inaktif metabolitler tercih edilmelidir. Bunlar flurbiprofen, ibuprofen, diklofenak ve mefenamik asittir. Asetaminofen de emzirme döneminde analjezik olarak kullanılabilir(24).

KAYNAKLAR

1. Emery P. Considerations for nonsteroidal antiinflammatory drug therapy: benefits. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(suppl 105):5-12.
2. Clements PJ, Paulus HE. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. In: *Textbook of Rheumatology*. Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). (4th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company 1995: 700-30.
3. Wright V. Historical overview of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1985; 34(suppl 1): 2-4.
4. Oates JA, Wood AJJ. Nonsteroidal antiinflammatory drugs. Differences and similarities. *N Eng J Med* 1991; 324: 1716-25
5. Spanger RS. Cyclooxygenase 1 and 2 in rheumatic disease: Implications for nonsteroidal antiinflammatory drug therapy. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 435-46.
6. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(suppl 102): 9-21
7. Willkens RF. The selection of a nonsteroidal antiinflammatory drug. Is there a difference? *J Rheumatol* 1992; 19(suppl 36): 9-12
8. Blower AL. Considerations for nonsteroidal antiinflammatory therapy: safety. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(suppl 105): 13-26.
9. Kimmey MB. NSAID, ulcers and prostaglandins. *Rheumatol* 1992; 19(suppl 36): 68-73.
10. Agrawal NM. Epidemiology and prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug effects in the gastrointestinal tract. *Br J Rheumatol* 1995; 34(suppl 5-10): 5-10.
11. Weinblatt ME. Nonsteroidal antiinflammatory drug toxicity: increased risk in the elderly. *Scand J Rheumatol* 1991; (Suppl 91): 9-17.
12. Peloso PM. Strategies and practice for use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1996; 25(suppl 105): 28-48.
13. Delmas PD. Non-steroidal antiinflammatory drugs and renal function. *Br J Rheumatol* 1995; 34(suppl 1): 25-28.
14. Furst DE. Are there differences among nonsteroidal antiinflammatory drugs? *Arthritis Rheum* 1994; 1-9.
15. Weinblatt ME. Drug interactions with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Scand J Rheumatol* 1991; (Suppl 83): 7-10.
16. Hollingworth P. The use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in paediatric rheumatic diseases. *Rheumatol* 1993; 32: 73-77.
17. Skeith KJ, Jamali F. Clinical pharmacokinetics of nonsteroidal antiinflammatory drugs used in juvenile arthritis. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 21: 129-149.
18. Cassidy JT, Petty RE. Basic concepts of Drug Therapy. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. ed. New York, Churchill Livingstone 1990: 55-60.
19. Dowd JE, Kimaz R, Fink CW. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastroduodenal injury in children. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1225-31.
20. Seda H. The elderly patient: A special case. *J Rheumatol* 1989; (suppl 83): 5-6.
21. Hodinka L. Improving the risk-benefit ratio of therapy in the elderly. *Scand J Rheumatol* 1991; (Suppl 91): 3-8.
22. Hughes GRV. The problems of using NSAIDs in the elderly. *Scand J Rheumatol* 1991; (Suppl 91): 25.
23. Menkes CJ. Renal and hepatic effects of NSAIDs in the elderly. *Scand J Rheumatol* 1989; (Suppl 83): 11-15.
24. Soscia PN, Zurier RB. Drug therapy of rheumatic diseases during pregnancy. *Bull Rheum Dis* 1991; 1-3.
25. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, et al. NSAIDs in pregnancy: maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Med* 1992; 28: 141-7.

Romatoid artrit ve Enflamatuvar barsak hastalığında



ERKEN GİRİŞİM İÇİN

Salazopyrin

EN-tab®

(Enterik kaplanmış sülfasalazin)

ÜRÜN BİLGİSİ

Barsakta çözünen tablet. **BİLEŞİMİ:** Her tablette Salisilazosülfapiridin (sülfasalazin)0.5 g.
Özellikler: Salazopyrin, sülfapiridin ve salisilik asidin bir asit-azo bileşimidir. İltihaplı barsak hastalıkları ve aktif romatoid artrit tedavisinde kullanılır. Salazopyrin EN-tab ilacın yalnızca barsakta çözünen enterik kaplı formudur. Romatoid artritli hastalar sadece Salazopyrin EN-tab formunu kullanmalıdır. **KULLANIŞ ŞEKLİ:** İLTİHAPLI BARSAK HASTALIKLARINDA (Ülseratif Kolit) **DOZ:** Akut durumlarda. **Yetişkinler:** Ağır durumlarda: Günde 3-4 defa 2-4 tablet. Orta dereceli ve hafif durumlarda: Günde 3-4 defa 2 tablet. Nükslerden Koruyucu Olarak. **Yetişkinler:** İdame tedavisi: Ülseratif kolitte mukusların önlenmesi amacıyla uygulanması önerilen doz günde 2-3 defa 2 tablettir. Yan etkiler görülmediği sürece bu tedaviye devam edilmelidir. Doz yeterli olmadığı takdirde günde 3-4 defa 2-4 tablete çıkarılmalıdır. Preparat dozları yemeklerden sonra alınmalıdır. **ROMATOİD ARTRITTE DOZ:** Günde (2-3) defa iki adet Salazopyrin EN-tab alınır. İdame tedavisindeki doz için prospektüse bakılmalıdır. Deneyler klinik etkinin, tedavinin 6.-10. haftasında ortaya çıktığını göstermiştir. Salazopyrin tedavisiyle birlikte, analjezik ve anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Sülfamid ve salisilatlara aşırı duyarlı olan hastalarda intestinal ve üriner obstrüksiyonlarda, porfirialı hastalarda, iki yaşından küçük çocuklarda, şiddetli alerji ve bronşiyal astma olgularında kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLER:** Tedavi sırasında sık bildirilen yan etkiler şunlardır: Bulantı, iştahsızlık, vücut sıcaklığının artışı, eritem, kaşıntı, baş ağrısı. **ÖNEMLER:** Salazopyrin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında haftada 1 defa tam kan sayımı ve idrar tahlili yaptırılması 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 dozda tekrar başlanırsa ve doz yavaş yavaş artırılır. **Gebelik ve Emzirme:** Klinik araştırmalar ve bildirilen yan etkiler ilacın fetus üzerinde istenmeyen etkiler meydana getirdiğini göstermemiştir. Hayvan deneylerinde fetusun hiçbir zarar görmediği saptanmıştır. Bununla birlikte, ilaç hamilelik sırasında ancak çok gerekli olduğunda kullanılmamalıdır. Sütte geçen salisilazosülfapiridin miktarı ihmal edilebilir. Annenin sülfapiridin serum yoğunluğunun %40'ı sütte geçer. Ancak sülfapiridin, bilirubin 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. **Diğer ilaçlarla Geçimsizlik:** Salazopyrin ile birlikte kullanıldığında folik asit ve digoksin emiliminde azalma olduğu bildirilmiştir. **TICARI ŞEKLİ:** 50 tabletlik ambalajlarda.

Ruhsat sahibi ve üretici
Pharmacia lisansı ile
İİEczacıbaşı

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

Biyoloji, Körler ve Filler*

Dr. Berril Yushomerski Yankelowitz

Çeviri : Dr. Mustafa Erman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Newton, bir elmanın yere düştüğünü göerek Yer Çekimi Kanunu'nu ortaya koymuştu (A). Halbuki biyologlar bu soruna daha bilimsel bir yaklaşım getirebilirlerdi:

Giriş

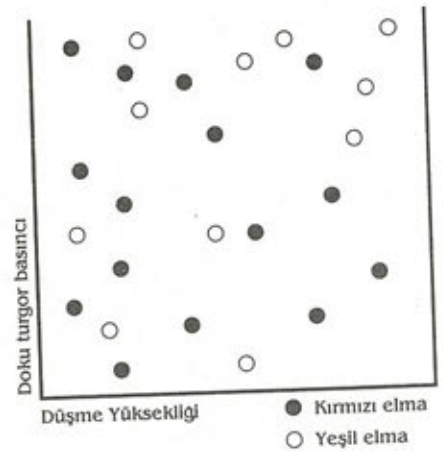
Elmaların yere düşme eğiliminde oldukları bilinmektedir. (1-50,52,54,57). Elmaların bir özelliği, bu duruma zemin hazırlıyor olabilir, Yüksekten düşen elmaların doku turgor basınçlarında bariz değişiklikler olduğu da gösterilmiştir (51,55,56-80). Bu durum intraselüler su ve elektrolit kaybının sonucu olabilir. Dolayısıyla, elmanın düşüşüyle doku turgor basıncı ve intraselüler elektrolit içeriği arasında ilişkinin araştırılması uygun olacaktır.

Materyal, metod ve sonuçlar

Washington eyaletindeki bir meyva bahçesinden rastgele olarak toplam 500 elma alındı. Wisconsin eyaletinden 500 elma da kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Daha önceden tanımlanmış olan yöntemler kullanılarak elmalar renk, içlerindeki çekirdek ve kurt sayısı, başlangıç doku turgor basıncı ve elektrolit içeriği açısından sınıflandırıldı (53,81-200). Her elma numaralandırılarak kesekağıtlarına yerleştirildi (Cheatern marketler zincirine teşekkür borçluyuz). Daha sonra bütün torbalar, içlerinde ne olduğunu bilmeyen bir araştırmacı tarafından 1, 10, 20 ve 100 feet (sırasıyla 30, 300, 600 ve 3000 cm) yükseklikten yere bırakıldı. Düşme sonrası doku turgor basıncı ve elektrolit konsantrasyonları daha önceden tanımladığımız başka bir yöntemle tekrar ölçüldü (53,201-430).

* Bu yazı British Medical Journal 1978;2: 1775'de yayınlanmıştır.

Sonuçlar ki-kare, Student t-testi, Wilcoxon, F varyant analiz ve multipl lineer regresyon testlerinin yardımıyla değerlendirildi. Yeşil elmaların kırmızı elmaların içerdikleri kurt sayıları arasında anlamlı bir fark gözlemlendi ($p < 0.05$). Bunun ötesinde 10 taneden fazla kurt ve 5 taneden az çekirdek içeren elmalardan Wisconsin'den toplanmış olanlarda düşme sonrasında gözlenen doku turgor basıncı düşüşünün, Washington'dan toplananlara göre belirgin olarak daha fazla olduğu saptandı ($P < 0.00001$). Kovaryans analizi multipl lineer regresyon yardımıyla, düşme yüksekliği ile doku turgor basıncı arasında hemen hemen lineer bir ilişki olduğu gösterildi (Şekil 1).



Şekil 1.

Ezilme artefaktının etkisi giderildiğinde, düşme öncesinde ve sonrasında ölçülen intrase-

elektrolit içerikleri arasında bir fark saptanmadı. Yüksekten bırakılan elmaların hepsi yere düştü. Dolayısıyla turgor basıncındaki değişikliklerin düşme ile olan ilişkisi istatistik olarak gösterilemedi. Yine de yetersiz sayıdaki düşme, önemli bir Tip II hayata yol açmış olabilir, izleyen çalışmalarda elma sayısının artırılması bu konunun aydınlatılmasına yardımcı olabilir.

Yorum

Çalışmayı daha fazla sayıda elma ile tekrarlamayı ve bu arada elmaların düşme öncesi ve sonrasında raf ömürlerini hesaplamayı planlıyoruz. Çalışmamıza, 'Araştırmacı elmaların cinsini belirtmemiş', 'Elmaların ağaçlardan yere düşmesi gerekirdi.', 'Bizim çalışmalarımızda 1.20, mevsim ve hava sıcaklığı ile önemli bir ilişki gözledik, bu çalışmanın sonuçlarının gerekli mevsim ve sıcaklık verileri olmadan sağlıklı olarak değerlendirilmesi mümkün değildir.' gibi bazı eleştirilerin yöneltilmesinin kaçınılmaz olduğunun da farkındayız.

Ancak bu eleştiriler geçiştirildikten sonra, faaliyet tekrar başlayacaktır. Aynı araştırma armutlar, erikler, bal kabakları ve karpuzlar üzerinde de tek-

rarlanarak, bu çalışmanın sonuçlarının genele de uygulanabilir olduğu gösterilecektir. Çalışmanın bilimsel ve sosyal ortamlarda tanıtım için araştırmacıların yaklaşık 6 aylarını ayırmaları gerekecektir. Kamu kuruluşlarından ve yardım derneklerinden oluk oluk destek akacaktır. Arkasından da Nobel ödülü gelecektir. Bu arada ya İstatistik, gerçeği yansıtmaz. İstatistik bilimi, sadece biz doğaya doğru soruları sormayı bilmediğimiz ve hipotezlerimizi denemek için uygun yöntemleri geliştiremediğimiz için varlığını sürdürebilmektedir.

Ancak, bu tür bilimsel çalışmaların tatminkar sonuçlar vermediği açık olsa da, bizim oynamayı çok sevdiğimiz bir yığın verinin oluşturulmasına olan katkısı göz ardı edilmemelidir. Ayrıca, bu şekilde araştırmacılar da ekmek paralarını kazanabilmektedirler. O yüzden şimdi sizden ayrılıp, gözlerimi kapayıp bir filin kuyruğu, hortumu ve kulaklarına elleyerek, aslında nasıl bir yaratık olduğunu tahmin etme konusundaki son çalışmama geri dönmek zorundayım (B)

A Newton, Sir Isaac, kişisel iletişim

B Ezop, kişisel iletişim

Duspatalin®

Mebeverin

DÜZENLİ BARSAK MOTİLİTESİ VE HUZURLU BİR YAŞAM İÇİN



ÜRÜN BİLGİSİ

Bileşimi: Her drajede, Mebeverin hidroklorür 10 mg. **Kullanıldığı yerler:** • abdominal ağrı, • kabızlık, • basit diyareler, fermentasyon ve pütrüksiyon diyareleri, • kabızlık ve diyare dönemleri, • hazımsızlık, • anksiyete ya da depresyon belirtileri ile kendini gösteren primer iritabl kolon sendromu ve aşağıdaki nedenlere bağlı sekonder iritabl kolon sendromunda kullanılır, • divertiküloz ve divertikülit, • regional enterit, • safra diskinezi, • mide ve duodenum ülserleri, • sindirim yolunun spesifik ya da spesifik olmayan iltihapları, enterit, dizanteri. **Özellikleri:** • duspatalin primer ya da sekonder iritabl kolon sendromunun hedefe yönelik tedavisinde sayısız üstünlüklere sahiptir. • duspatalin doğrudan doğruya düz adele üzerine güçlü bir etki göstererek hastalık belirtilerini ortadan kaldırır. Diğer antispazmodiklerin tersine duspatalin otonom sinir sistemini etkilemez. • duspatalin atropin benzeri preparatlara ait hiçbir yan etki taşımadığı gibi, prostat hipertrofisi, glokom ya da pilor tikanıklığı gösteren hastalarda kontrendike değildir; uzun süre kullanılabilir. • duspatalin kolon diveriküliti, regional enterokolit, safra diskineziye bağlı bozukluklar, mide ve duodenum ülserleri, sindirim sisteminin spesifik ve non-spesifik iltihaplarının tedavisinde yararlı bir yardımcıdır. Kontrendikasyonları yoktur. **Dozaj:** Yemeklerden önce yatarken 1 draje (günde 4 draje). **Ticari şekli:** Her drajede, 100 mg mebeverin hidroklorür bulunan 50 drajelik ambalajlarda.

Cleocin®

(Klindamisin fosfat)

İnnekolojik enfeksiyonlarda anahtar isim



RÜN BİLGİSİ

KULLANILDIĞI YERLER: Streptokok, stafilokok ve pnömokoklar dahil, duyarlı anaerop ve aerop bakterilerin yol açtığı enfeksiyonlar.
KONTRİNDİKASYONLARI: Klindamisin ya da linkomisine aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR ve DİKKETLER:** Birçok antibiyotik bu arada klindamisin kullanımı sırasında ağır diyare ve psödömembranöz kolit durumları bildirilmiştir. Özellikle klindamisinde bulunan benzil alkol prematüre çocuklarda "Gaspig Syndrome"ya yol açabilir. Cleocin, mide-barsak hastalığı, özellikle koliti olan şahıslarda ihtiyatla kullanılmalıdır. İlacın gebelikte güvenilirliği araştırılmamıştır. Anne sütüne geçebilir. Atopik şahıslarda kullanırken ihtiyatlı olunmalıdır. **YAN ETKİLER:** Karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare. Oral yolla tedavisinde özofajit. **KULLANIŞ ŞEKLİ ve DOZAJ:** 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 dozlar artırılabilir. Çocuklar; 1 ayıktan 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 ayıktan yukarı olanlar, günde kilo başına 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; 1 mL'de 30 mg klindamisine eşdeğerde klindamisin fosfat içeren 2 ve 4 mL'lik ampullerde. Cleocin Kapsül; Her kapsülde 150 mg klindamisin baza eşdeğer miktarda klindamisin hidroklorür bulunan 16 kapsüllük bister ambalajlarda. Cleocin Oral Süspansiyon; Her 5 mL'de 75 mg klindamisin baza eşdeğer miktarda klindamisin palmitat bulunan 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

Bakteriyel vajinozis ve tedavisi

Dr. Serdar Günalp¹, Dr. Aygül Demiroğlu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Doçenti¹,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi²

Bakteriyel vajinozis reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen şikayetlerin oldukça büyük bir çoğunluğunu oluşturur. Morbiditesi oldukça yüksek olan bu hastalığın yakından gözden geçirilmesi faydalı olacaktır.

Kadın genital sistem florası sanıldığından daha komplekstir. Vajinal sekresyonda bakteri sayısı yaklaşık olarak 10^8 - 10^9 /ml.dir. Predominant fakültatif organizma laktobasillerdir. Öte yandan streptokok çeşitleri (özellikle E.coli), anaerob gram (+) koklar, basiller ve gram (-) basiller de bulunur. (1,2,3)

Kadın organizmasının çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerinde de vajinal floradaki dominant bakteri türü değişkenlik göstermektedir. Örneğin Mead'in raporlarına göre servikal kanserli kadınların vajinal florasında E.coli ve bakteriodes anlamlı olarak fazladır (1). Ohm ve Galask araştırmalarında histerektomi (abdominal ve vajinal) öncesi ile karşılaştırılmalı olarak postop 5.günde E.coli, Klebsiella, proteus, enterobakter, B.fragilis ve enterokokları daha baskın olarak bulmuşlardır (1). Ayrıca perioperatif sefalosporin profilaksisi uygulananlarda enterokok kolonizasyonunun da artmış olduğu bildirilmiştir (4-8).

Bakteriyel vajinozis tanımı.

Tanım olarak; vajinozis terimi ile vajinal sekresyon artışına rağmen objektif incelemede rölatif olarak polimorfonükleer lökosit (PMNL) azlığı ifade edilmektedir. Bu da gerçekte bir inflamasyon sürecinin olmadığını göstermektedir. Bakteriyel terimi ise anormal sayıda bakterinin vajende bulunmasını gösterir. Kısaca iki terimi birleştirirsek, bakteriyel vajinozis vajende anormal sayıda bakteri bu-

lunmasına karşın enfeksiyonun objektif olarak gösterilemediği bir durumdur.

Non-spesifik vajinozis, gardnerella vajinozisi gibi isimleri de olan bakteriyel vajinozis, normal bakteriyel florada baskın olan ve glikojenden laktik asit üreterek ortamın asiditesini sağlayarak enfeksiyondan koruyucu olan laktobasillerin kaybıyla gözlenir. Laktobasillerin yerini fakültatif mikroorganizmalar ve genellikle anaeroblar, bakteriodes türleri (%80 olguda B.meloninogenicus) aynı zamanda gram (+) anaerob koklar, bütirik üreten peptostreptokoklar, mobilincus türleri, koplazma hominis ve gardnerella vajinalis (%10 olguda) alır. Normalde anaeroblar vajinal floranın %1'den daha az olarak bulunurlarken bakteriyel vajinozis'de bu durum 100 ila 1000 kat artmıştır.

Tablo 1. Bakteriyel vajinozis bakteriyolojisi

Peptokok türleri
Peptostreptokok türleri
Propionobakterium türleri
Bakteriodes türleri
Fusibakterium türleri
Gardnerella vajinalis
Mobilunus mulieris
Öbakteriyum türleri
Anaerobik laktobasillus türleri
Gaffkya anaerobia
Bifidobakterium türleri

* Infections in Medicine, January, 1992.

Bakteriyel vajinozis mikrobiyolojisi

a. Major mikrobiyolojik gruplar : Gardnerella, anaerobik gram (-) koklar, peptostreptokoklar ve genital mikoplazmalar hemen daima bakteriyel vajinozis'de bulunur ve sayıları belirgin olarak artmıştır. Mobiluncus türleri ise %0-97 arasında saptanmış olup, bu tür normal vajinal florada hemen hiç görülmez (Mobiluncus hominis bu türün en sık rastlanılan formu olup %58-70 arasında saptanmıştır). Bakteriyel vajinozis'de Ureaplazma urealyticum %62-92 oranında tesbit edilmiş olup normal vajen florasında çok az sayıda bulunur (5).

b. Aerobik fakültatif bakteriler : Gardnerella, bakteriyel vajinozis'de genellikle yüksek konsantrasyonda bulunur ve fakültatif bakteriler içinde predominanttır. Az sayıda laktobasil bakteriyel vajinozis'de izole edilebilir. Difteroidler, koagülaz (-) stafilokoklar, streptokoklar düşük ve orta derecede konsantrasyonda saptanır. Gram (-) basillerden ise primer olarak E.coli %25 veya daha az olguda saptanır (5).

c. Anaerob bakteriler: Anaerob gram (+) koklar bakteriyel vajinozis'de çok sık olarak karşımıza çıkar. En sık rastlanılanlar Peptostreptokok asaccharolyticus Peptostreptokok prevor, Peptostreptokok anaerobicus ve Peptostreptokok tetradicus'dur. Peptostreptokok magnus ise daha az sıklıktadır. Anaerob gram (-) basiller özellikle protella türleri (diğer adıyla bakteriodesler) bakteriyel vajinozis'de önemli yer tutar. Fusobakteriler ise daha az sıklıktadır (1).

Tanısal mikrobiyoloji

Bakteriyel vajinozis'de vajinal kültürlerin sensitivitesi çok yüksek olmasına rağmen gardnerella vaginalis için pozitif prediktif değeri %50'nin altında olması nedeniyle önerilmez. Gram boyama %62-100 sensitivite ve pozitif prediktivitesi %76-100 olup önerilen bir tetkiktir. Papanicolaı boyama (pap smear) ile 'clue cell' (ipucu hücre) bakılması %90 sensitivite ve %97 spesifisite göstermesine karşın henüz standardize edilmiş kriterleri olmadığından günümüzde rutinde pek kullanılmamaktadır (6).

Kullanımda olmayan diğer bazı tetkikler mevcut olup bunlar şöyle sıralanabilir:

a. Bakteriyel ürünlerin saptandığı bazı testler : Bunlardan en karakteristik olanı Whiff testidir. Bu testte arka fornikste biriken akıntıdan kuru ve steril bir spekulum yardımıyla alınan akıntı örneği bir lam üzerinde 1-2 damla %10'luk potasyum hid-

roksit (KOH) ile karıştırılır. Bakteriyel vajinozis'de Gardnerella vaginalis tarafından sentezlenen çeşitli aminoasitlerin anaeroblarca metabolize edilmesi sonucu oluşan aminlerin (petrasin, cadaverin, trimetilamin, diamin) alkali pH'da ortama yaydığı 'tiksindirici kokmuş balık kokusu' önemli oranda nonspesifik vajinite özgüdür.

b. Oligonükleotit prob test : Yararlı bir test olarak gözükmektedir. Yetenekli bir mikroskopist gerektirmez. Ayrıca az sayıda patojen bakteri de saptanabilir.

c. Gaz kromatografisi : Bu yöntemle süksinat ve laktat seviyesi saptanmaktadır.

d. Kalorimetrik testler : Aminopeptidaz tayini yapılmaktadır.

Etyoloji

Normal vajinal florayı bozan etkenler tam olarak bilinmemekle birlikte tekrarlayan vajen alkalizasyonunun önemli bir etken olduğu bildirilmektedir (sık cinsel ilişki, vajinal duş)(2). Bakteriyel vajinozis ile giden klinik durumları şu şekilde sıralayabiliriz :

- Pelvik inflamatuvar hastalık (PID)
- Postabortal PID
- Poptop cuff enfeksiyonu
- Anormal smear
- Artmış EMR riski
- Preterm doğum
- Korioamnionit ve post C/S (Sezaryen) endometrik

Epidemiyoloji

Bakteriyel vajinozis %50 asemptomatik seyreder. Bu hastalığı geçiren kişi yeni bir atak için (trikomona ve kandidaya göre) daha yüksek bir risk taşır. 18 ay izlemde, önceden bakteriyel vajinozis öyküsü olanlarda en azından yeni bir atak daha geçirdiği gözlenmiştir (%58). Kıyaslamada kontrol grubunda bu dönemde bakteriyel vajinozis %12 sıklığında görülmüştür. Geçmişte bakteriyel vajinozis öyküsü olması relatif riski 7-8 kat artırmaktadır (7,8).

Bu sonuçlar ile şöyle bir hipotez ortaya çıkmaktadır; bakteriyel vajinozis, tam olarak belirlenememiş faktörlerin etkilediği kronik veya rekürren bir sendromdur. Asemptomatik ve semptomatik fazları kapsar, dinamiktir. Vajinal eko sistemin bozulmasına bağlı olarak farklı evrelere sahiptir. Patogenezini polimikrobial ve çok nedenlidir.

Klinik tanı

Bakteriyel vajinozis %50 semptomatiktir ve tanı için objektif testler gereklidir. Klinik tanı için Amsel'in 4 kriteri standarttır (2,3,6,8,9) Bunlar:

1. Homojen vajinal akıntı: İnce, homojen, sulu, gri-beyaz renkte ve vajen duvarına yapışık görünümündedir. Normal bir vajende ise heterojen ve posterior fornikte biriken akıntı vardır.

2. pH'nın 4.5'in üzerinde olması : Normalde vajen pH'sı 4.5'un altındadır. Bakteriyel vajinozis'de ise laktobasil kaybına bağlı olarak pH 4.5'un üzerine çıkar. pH belirlenirken servikal sekresyonun kaınışmamasına dikkat etmek gerekir. Servikal sekresyon pH'sı 7 civarındadır. Klinik tanı için en sensitif fakat en az spesifik olanıdır.

3. Pozitif 'Whiff' testi: Lam üzerine yayılan vajinal sekresyon üzerine %10'luk KOH çözeltisi damlatılır. Bakteriyel ürünlere özellikle aminlere bağlı olarak kokmuş balık kokusu oluşur. En az sensitif fakat en spesifik olanıdır.

4) Salin ile ıslak preparatta 'clue cell' görülmesi: Çeperlerine, miktarca artmış olan gardnerella vajinalis ve anaeroblarn yapışmasıyla kümeler teşkil etmesi sonucu hücre sınırları belirsiz hale gelen vajina epitel hücrelerine 'clue cell' adı verilir.

Bu kriterlerden üçünün olması klinik tanıyı koydurur. Öte yandan, laboratuvar tanı için gram boyama ile normalde görülen laktobasil dominant floradan laktobasiliden fakir gram (-) ve gram (+) kokları kapsayan floraya değişim görülmelidir. Laboratuvar tanı klinik tanıdan daha sensitiftir (6).

Reprodüktif çağdaki kadında bakteriyel vajinozis alt genital sistem enfeksiyonların en büyük kısmını oluşturur (%45). Olgular vajinal akıntı ve kötü koku ile başvururlar fakat bu güvenilir bir bulgu değildir. Semptomatik kadınlarda yapılan bir araştırmada: 30/32 (%93.8) bakteriyel vajinozis'de, 36/56 (%64.3) vulvovajinal kandida'da, 66/242 (%27.3) normal vajende anormal akıntı ve kötü koku olabilir (8). Vulvar irritasyon daha çok kandidaya özgüdür.

Bu sensitivite ve spesifitenin yokluğu tanı için objektif testleri gerektirmektedir.

Bakteriyel vajinozis ile ilgili jinekolojik ve obstetrik durumlar

a) Seksüel yolla geçen hastalıklar ve bakteriyel vajinozis arasındaki ilişki: 1077 sağlıklı kadını içeren Afa çalışmasında vajinal ve erkek üretra kültürleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta bakteriyel vajinozis tanısı alan kadınların eşlerinde

gardnerella vajinalis için düşük taşıyıcılık oranı saptanmıştır.

Holst'un çalışmasında kondom kullanılarak ve korunulmadan bakteriyel vajinozis'li kadınlarla ilişkilerde kuranlarda üretral örnekler incelendiğinde kondom kullanmayanlarda az sayıda da olsa Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Mobiluncus mulieris, gardnerella vajinalis, ve Clostridium hominis için sonuç pozitif bulunmuştur. Ayrıca Bump ve Buesching bakteriyel vajinozis ile ilişkili bakterilerde %12 ve seksüel olarak aktif bayanlarda ise %15 benzer prevalans bulmuşlardır (7,8).

Birçok çalışmada bakteriyel vajinozis ilk defasında ve relaps tedavisinde partnere de tedavi vermenin faydalı olmadığı bulunmuş, başka çalışmada saf gardnerella vajinalis inokulasyonu bakteriyel vajinozis oluşturmazken; bakteriyel vajinozis tanısı almış olguların vajinal sıvılarının kültürünü normal deneklerde vajinal florayı değiştirmiştir. Bu durum başka ajanların rolünü anlamıza getirmektedir.

b) Bakteriyel vajinozis ve kontraseptif tötler:

Amsel ve arkadaşlarının çalışmasında RIA (Rapid İncubation) ve bakteriyel vajinozis arasında yüksek korelasyon bulunmuştur (RIA grubunda 13/69 kontrol grubunda 13/242, $p<0.01$) (8). RIA vajinal florayı değiştirerek yani anaerob bakterilerde neden olarak böyle bir sonuca yol açmaktadır. Ancak RIA kullanan bayanların yaşlarının ileri ve belik sayılarının fazla olduğunu göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Çünkü bunlar kontrol grubu etkileyen faktörlerdir.

Mai araştırmasında bariyer yöntemi kullanan bakteriyel vajinozis sıklığını az olarak bulmuştur (8). Diğer kontraseptif yöntemlerin prevalansından çoğa doğru sırasıyla oral kontraseptif kullanımı, kontraseptif yöntem kullanmama şeklinde.

Afa çalışmasında ise; RIA kullanan ve kondom kullanmayanlarda bakteriyel vajinozis ile ilişkili korelasyon (%24-25, kontrol grubunda %11) gözlenirken oral kontraseptif ile negatif ilişki bulunmuştur (%11, kontrolde %19). Kondom kullanımı ile ilişki saptanmamış daha sonra kontraseptif kullanılması normal durum olarak kabul edilip buna göre bir modifikasyon yapıldığından kontraseptifin koruyucu etkisi yine tespit edilmiştir. Kondom ile de negatif ilişki bulunmuştur. RIA ile bakteriyel vajinozis arasında korelasyon saptanmamıştır (8).

Oral kontraseptifin koruyucu etkisi vajinal

telinde glikojen miktarını artırarak olmaktadır. Glikojen miktarı artınca laktobasiller bunu substrat olarak kullanıp laktik asit üretmekte böylece diğer bakterilerin gelişimi inhibe olmaktadır.

c) Sigara ile bakteriyel vajinozis: Nikotin güçlü bir alkali amin olup servikal mukusda 40 kez yüksek miktarda konsantrasyon olmakta, ortam pH'sını alkaliye kaydırmakta ve ayrıca immün süpresif etki göstermektedir.

Afa çalışmasında sigara kullanan kadınlarda bakteriyel vajinozis prevalansı % 52 iken kullanmayanlarda bu prevalans % 32 bulunmuştur (8).

d) Gebelik ve Bakteriyel Vajinozis: Bakteriyel vajinozis, preterm doğumlarda risk faktörü oluşturabilir. Gerçekte, preterm doğum yapanların korioamniyonunda bakteriyel vajinozis'de rol alan anaerob mikroorganizmalar izole edilmiştir⁶. Lamont yaptığı çalışmada preterm doğum esnasında vajende mikoplazma hominis'i kontrollere göre daha sık bulmuştur. Yapılan bir başka çalışmada 16. gebelik haftasından önce bakteriyel vajinozis açısından çalışmada yapılmış ve geç düşük ve preterm doğumda bakteriyel vajinozis 5 kez daha sık bulunmuştur.

Gebelik esnasında bozulmuş vajinal flora zamanla normale dönmektedir, yani gebelik ilerledikçe bakteriyel vajinozis sıklığı azalmaktadır. Bu da gebelikteki hormonal değişikliklerin vajinal laktobasil konsantrasyonunu arttırmasına ve ayrıca azalmış cinsel ilişkiye bağlanmaktadır. İlk trimester'den sonra bakteriyel vajinozis nadiren gelişir.

EMR ve Bakteriyel Vajinozis: Membranların erken yırtılması (PROM) tüm gebeliklerin %5-10'unda görülür. Bu da preterm doğumların 1/3'ünü oluşturur. Bakteriyel vajinozis ile PROM ve preterm doğum arasındaki ilişkiye bakıldığında birlikteli olduğu görülmektedir. Ancak bu durumla ilgili olarak diğer bazı faktörlerinde etkili olduğu unutulmamalıdır. Örneğin, PROM, preterm eylem ve bakteriyel vajinozis'in tümü düşük sosyoekonomik düzeyle ilişkilidir.

Vajinal bakterilerin asendan yolla membranlara ulaşması membranları frajil hale getirir ve Braxton-Hicks kontraksiyonları ile kolaylıkla membran rüptürü oluşur.

Minkoff ve arkadaşları PROM, preterm doğum ve bakteriyel vajinozis arasındaki korelasyonu ilk gösterenlerdir (8). Bu vaka kontrollü çalışmada PROM'lu olgularda %40 bakteriyel vajinozis varken

kontrol grubunda (yani term doğumda) bu oran %28 olarak bulunmuştur.

Gravett'in çalışmasında ise bakteriyel vajinozis ve preterm doğum arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (8). Çalışmaya alınan olgularda bakteriyel vajinozis prevalansı %43 iken kontrol grubunda bu oran %14'dür.

Bakteriyel vajinozis ile ilgili olan mikroorganizmaların ürettiği proteazlar fetal membranlarda destrüksiyon yapmakta ve ayrıca salgıladıkları müsinaz koruyucu servikal mukustaki müsinini bozmakta aynı zamanda Ig A proteaz'da mukozal membran Ig A'yı parçalamaktadır. Artmış olan süksinat seviyesi ise PMNL kemotaksisini azaltmakta ve konağın immün yanıtını baskılamaktadır.

Korioamniyonitis ve Bakteriyel Vajinozis: Klinik olarak intraamniotik enfeksiyon ateş, maternal/fetal taşikardi, uterin hassasiyet, maternal lökositoz ve sıklıkla membran rüptürü ile birlikte gözlenir.

Bakteriyel vajinozis ve intraamniotik enfeksiyonu olanda ortak mikroorganizmalardan M.hominis ve G.vajinalis saptanmıştır. Kontrollü bir çalışmada intraamniotik enfeksiyon olanlarda %56 anaeroblar bulunmuş, kontrol grubunda ise bu oran %25 olarak saptanmıştır. Bakteriyel vajinozis varlığında intraamniotik enfeksiyon %69 olarak bulunurken bakteriyel vajinozis yokluğunda bu oran %46 olarak bulunmuştur (8).

	Intraamniotik Enfeksiyon	
	Bakteriyel vajinozis*	
	(+)	(-)
(+) n 65	22(%69)	43(%46)
(-) n 60	10(%31)	50(%54)

* Silver et al, Am J Obs Gynecol, 1989

Plasental histoloji incelendiğinde; pozitif plasental kültür %31-52, histolojik korioamniyotit ise % 15-45 olarak görülmüştür.

Normalde steril olan amnion doğum esnasında ve membran rüptüründe alt genital bakterilerin amniona ulaşması ile %2-5 hastada korioamniyonit oluşturur. Bakteriyel vajinozis tanısı alan olgularda ise bu oran 6-8 kat daha fazladır.

Postpartum Endometrit : Normal doğumda % 2-5 oranında, C/S'de %15-20 oranında görülür. Bakteriyel vajinozis olanda ise 5.1 kat artmış risk vardır ve daha fazla yara enfeksiyonu saptanır. Postpartum endometritlerde anaerob veya G.vajinalis

tek veya birlikte %61 olgudan izole edilmiştir. Bir çalışmada bakteriyel vajinozis'li hastalarda C/S sonrası endometrit %55 iken bakteriyel vajinozis olmayanlarda bu oran %17 olarak bulunmuştur.

Diğer bir çalışmada, bakteriyel vajinozis olanlarda C/S ve normal doğum sonrası 2 kat daha fazla postpartum endometrit saptanmıştır (7,8)

Vajinal Cuff Sellülit: Profilaktik antibiotik kullanımına rağmen histerektomi sonrası %5-10 cuff sellülit gelişmektedir. Bakteriyel vajinozis'de bu oran 4 kat artmaktadır. Bu nedenle operasyon öncesi bakteriyel vajinozis taraması ve tedavisi önem kazanmaktadır. Tedavi operasyondan en az 1 hafta önce tamamlanmalıdır (2,6).

Post Abortal PID : PID sıklıkla N.gonore ve C.trachomatis tarafından oluşturulur. İlk trimester düşüklerde %4-12 oranında PID mevcuttur. Bakteriyel vajinozis mevcut ise postabortal PID sıklığı 3 kat artmaktadır. Fakat asemptomatik bakteriyel vajinozis tedavisi ile PID sıklığında azalma henüz kanıtlanmış değildir (2,8).

Tedavi

Tedavide ideal olan laktobasilleri inhibe etmeden anaeroblara inhibe etmektir. Klasik tedavi protokollerini şu şekilde sıralayabiliriz :

1. Metronidazol: Anaeroblara etkisinin düşük olması önemli bir özelliğidir. Günde 2X500mg 7 gün kullanılır. Kullanırken ve tedavi bitiminden 24 saat sonraya kadar alkol alınmamalıdır. 7 günlük tedavide tedavi oranları %95'dir. Tek doz 2 gr. metronidazol verilmesi bir diğer uygulama şekli olup tedavide başarı oranı %54'dür.

2. Metronidazol jel(%0.75): Aplikatör dolusu jel (5gr) intravajinal günde 2 kez 5 gün süreyle uygulanır.

3. Klindamisin kapsül: 300 mg. oral günde 2 kez verilerek 7 gün tedaviye devam edilir.

4. Klindamisin krem(%2): Gece yatmadan intravajinal olarak 7 gün boyunca uygulanır.

Bakteriyel vajinozis tedavisinde lokal bir yaklaşım klindamisin fosfatlı vajinal kremlerdir. Randomize bir çalışmada günlük 5 gr vajinal krem 7 gün kullanılmış ve %87 olguda tedavi sağlanmış ve tedaviden 28-35 gün sonra kontrol edildiğinde %81 olguda tam kür sağlanmıştır. Karşılaştırmalı olarak diğer gruba meklasiklin 35mg/gün vajinal supozituar olarak verilmiş ve 7 gün sonra %70, 35 gün sonra ise %58 tam kür oranları bulunmuştur. Klinik değerlendirmeye göre yukarıdaki sonuçlar verilmektedir. Aynı çalışmada laboratuvar tanı ola-

rak gram boyama yöntemi kullanılmış ve klindamisin fosfatlı vajinal krem ile %75, meklasiklin ile ise %44 tedavi sağlanmıştır.

Klindamisin 300mg. oral, günde 2 kez, 7 gün şeklindeki tedavi protokolünde de başarı oranı 500mg. Oral, günde 2 kez 7 gün metronidazol ile karşılaştırıldığında yaklaşık eşit bulunmuştur (sırasıyla %94 ve %96).

Gebelikte bakteriyel vajinozis tedavisinde klindamisin fosfatlı krem ilk seçenek olarak kullanılmalıdır. Bu vajinal preparatın absorpsiyon oranı %5 olduğu için gebelerde tercih edilir. Metronidazol ve sistemik klindamisin Food Drug Administration'FDA'a göre B kategorisinde yer almakta olup gebelikte kullanımları risklidir.

Bakteriyel vajinozis tedavisinde en etkin 2 ajan metronidazol ve klindamisin'dir. Ampisilin'in anaerobik etkisi zayıf olduğu için çok etkili değildir. Sulbaktam/ampisilin, siprofloksasin ve ofloksasin oral metronidazolden daha az etkindir. Eritromisin asidik vajinal pH'da aktivitesini yitirdiğinden pek tercih edilmemektedir (2,3,8,9,12,13).

J) Semptomatik olgularda tedavi endikasyonları

Bakteriyel vajinozis %50 asemptomatik seyretmektedir, ancak bu durum tamamen zararsız olarak da değerlendirilmemelidir. Çünkü postop morbidite ve obstetrik yan etkiler açısından önemli bir risk oluşturmaktadır.

Asemptomatik bakteriyel vajinozis'li olgular endometrial biopsi, histeroskopi, histerosalpingografi ve RIA yerleştirilmesinden önce tedavi edilmeli, ayrıca abdominal ve vajinal cerrahi öncesinde de bakteriyel vajinozis taraması yapılmalı ve tedavi uygulanmalıdır. Gebelik olgularında ise erken membran rüptürü (EMR), preterm doğum öyküsü olanlarda bakteriyel vajinozis araştırılmalı ve eğer saptanırsa gene tedavisi verilmelidir (2,8,10)

KAYNAKLAR

1. Mead PB. Postoperative Infections in Te Linde's Operative Gynecology, J.B. Lippincott, Philadelphia 1992:195-205
2. Soper DE. Genitourinary Infections and Sexually Transmitted Diseases in Novac's Gynecology, Appleton, London, 1986:429-31
3. David A. Ischenbach-Pelvic Infections and Sexually Transmitted Diseases in Danfort Obstetrics and Gynecology, J.B. Lippincott, Philadelphia, 1994:641-65.

4. Eschenbach DA, et al. Diagnosis and clinical manifestation of bacterial vaginosis, *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:819-28.
5. Gale BH. The microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, August, 1993
6. Hillier SL. Diagnostic Microbiology. *Am J Obstet Gynecol*, 1993,169:446-49
7. Mead PB. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1993,169:446-49
8. Bacterial Vaginosis, Report of the Third International Symposium on Vaginitis/Vaginosis, Oxford, London, 1994
9. Ülgenalp I, Orhan E. Seksüel Geçişli Hastalıklar ve Pelvik Enfeksiyonlar Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi, 1996:575-591
10. James A, et al. Premature Rupture of Membranes and Bacterial Vaginosis, *Am J Obstet Gynecol*, 1993,169:463-466
11. Gibbs RS, Chorioamniotitis and Bacterial Vaginosis, *Am J Obstet Gynecol*, 1993;169:460-466
12. Schlicht JR, Treatment of Bacterial Vaginosis, *Annals Pharmacother* 1994;28:483-87
13. Sweet RS. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*, August, 1993, 169.:479-82.

DEPRESYONDAN ÇIKIŞ



Fluvoksamin

FAVERIN®

FORMÜLÜ: Her enterik kaplı tablet 50 mg. fluvoksamin maleat içeriği. Fluvoksamin etkisini beyindeki nöronları serotonini geri almasını inhibe ederek gösteren selektif bir serotonin geri-alma inhibitörüdür. **ENDİKASYONLAR:** 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 etki günlük doz, genellikle 100 mg'dır. Hastadan alınan yanıtta görülen ayarlanmalıdır. Doz günde 300 mg' kadar yükseltilebilir (150 mg'dan yüksek dozlar, bölünerek verilmelidir). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerilerine göre, depresif bir dönemin iyileşmesinde sonra en az 6 ay süreyle antidepresan ile tedavisine devam edilmelidir. Obsesif-kompulsif bozuklukta başlangıç dozu 3-4 gün süreyle akşamları bir defada alınarak 50 mg'dır. Etkili günlük doz, genellikle 100-300 mg'dır. Etkili doza ulaşılana kadar ve maksimum 300 mg olacağı 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 gözle ayarlanmış dozlarda devam edilebilir. 6 haftalık tedaviden sonra düzelme görülmezse, fluvoksamin tedavisine devam edip etmeme konusu yeniden değerlendirilmelidir. **YAN ETKİLER:** 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 hastalığa ilgilidir ve tedaviyle ilişkili olmayabilir. **ETKİLEŞİMLERİ:** Fluvoksamin karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize olan ilaçların eliminasyon sürelerini uzatabilir. Terapötik indeksi dar olan ilaçlar warfarin, fenitoin, teofilin, klozapin ve karbamazepin gibi ilaçlarla klinikte önemli etkileşimler görülebilir. Trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanımı önerilmez. Propranololun plazma düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Lityum, fluvoksaminin serotonerjik etkilerini arttırabileceğinden birlikte kullanılacaksa dikkat gerekir. Hastaların alkol kullanmaktan kaçınmaları önerilmektedir. **KONTRENDİKASYONLARI:** MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Ayrıca preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastaların kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Depresyonlu hastalar intihar girişimlerinden yakından izlenmelidir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastaların tedaviye düşük dozla başlanmalıdır. Hastalar yakından izlenmelidir. Anamnezinde konvülsiyon bulunan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Yaşlılarda doz arttırmaları dikkatli yapılmalıdır. Çocuklarda kullanımı yönelik klinik bilgi olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmez. Gebelik herhangi bir ilacın kullanımı sırasında uyulması gereken önlemlere uyulmalıdır. Emziren anneler tarafından kullanımı önerilmez. **TİCARİ ŞEKLİ:** Her enterik kaplı tablette 50 mg fluvoksamin maleat içeren 30 tablet ambalajlarda. **REÇETE İLE SATILIR.**

Solvay Duphar B. V. Weesp-Hollands
lisansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İİEczacıbaşı

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

Bronş astmasında tedavi

Dr. A. Fuat Kalyoncu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti, Erişkin Allerji Ünitesi

Tedavinin amacı, hastaya astma semptomlarının olmadığı veya olabildiğince en aza indirilmiş bir yaşam sağlamak olmalıdır. Hasta normal bir kişinin yaptığı tüm sosyal ve fiziksel aktiviteleri yapabilmeli ve geceleri kesintisiz uyuyabilmelidir. Astma atakları olmamalı, tedavide kullanılan ilaçların yan etkileri kontrol altında olmalı ve kesinlikle astmaya bağlı ölüm olmamalıdır. Başarıya ancak eğitilmiş hasta ve ilgili doktorun yakın ilişkisi sonucu ulaşılacaktır.

Eğitim

Teşhis sonrasında hasta mutlaka astma hakkında ayrıntılı olarak eğitilmelidir. Yurtdışında bu konuda eğitim veren özel okullar ve kurslar vardır(1,2). Ülkemizde de bazı şehirlerimizde hastalara yönelik eğitim toplantıları yapılmaya başlamıştır. Mümkünse hastaya rahat okuyup anlayabileceği bir kitap verilmelidir(3,4).

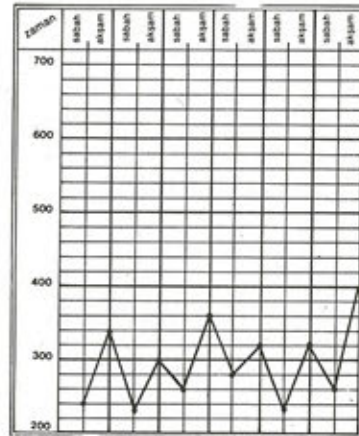
Tetik çeken faktörlerden kaçınma

Hasta semptomlarını ortaya çıkaran nedenlerden mutlak surette kaçınacaktır. Ülkemiz için önemli olmak üzere ailesiyle konuşularak; ev içinde **sigara içimi, aşırı deterjan ve insektisit benzeri kimyasal madde** kullanımı yasaklanacaktır. Eğer allerjisi varsa, duyarlı olduğu etkenle mümkünse teması önlenecektir. Bu durum polen allerjisi olanlar için zorsa da, evtozu akarı veya kedi allerjisi olanlar için nisbeten daha kolaydır. Polen allerjisi olanlar polen mevsiminde ev ve otomobil pencerelerini kapalı tutmalı, polenlerin yoğun olduğu bölgelere öğleden sonra ve akşamdan çıkarmamalıdır. Evler sabah erken saatlerde havalandırılmalıdır. Yurtdışında bazı oto ve bina havalandırılmalarına polen filtreleri takılmaktadır. Eğer allerji evdeki hayvana karşı ise hayvan evden uzaklaştırılmalıdır. Yapılan araştırmalar Türkiye'de

atopik astmaları etkileyen en önemli allerjenin ev tozu akarları olduğunu göstermiştir. Ülkemizin sahil kesimlerinde astmalılarının yaklaşık %40'ı bunlara duyarlı iken, iç ve doğu kesimlerde bu oran %20'lere düşmektedir. Ev tozu akarı duyarlılığı olanlara öneriler Tablo 2'de gösterilmiştir(5,6).

Self-monitorizasyon

Hasta semptomlarını ve solunum kapasitesini kendisi monitorize etmelidir(7,8). Bu amaç için kullanılan en basit ve ucuz yöntem, **'PEFmetre'**dir (hastanın tepe akım hızı=peak flow değerini gösteren basit ve ucuz bir alet). Hasta bu alet yardımı ile hergün aynı saatlerde, sabah ve akşam, 12 saat aralı ile kendi ölçümünü yapabilir. Ayrıca bronkodilatör ilaç kullanacağı zaman, kullanmadan önce ve sonra bu ölçümü yapması ve kaydetmesi doktoruna büyük yardım sağlayacaktır (Şekil 1). Hastalara kendilerini değerlendirmede kolaylık olması açısından trafik lambası renkleri ile belirtilen bölge sistemi kullanılması önerilmektedir (Tablo 3).



Şekil 1 . Tepe akım hızı ölçümlerinin günlük olarak kaydedilmesi

Tablo 1. Astma tedavisinde hedefler ve önemli noktalar

Astma tedavisinde hedefler
1. Semptomların kontrolü
2. Pulmoner fonksiyonların düzeltilmesi ve korunması
3. Tetik çeken faktörlerin tesbiti ve eliminasyonu
4. Ölümün önlenmesi
5. Normal yaşam ve aktivitenin sağlanması
Tedavide önemli noktalar
1. Hastaların astma hakkında eğitimi
2. Akciğer fonksiyonlarının objektif ölçümleri ile astma şiddetinin değerlendirilmesi ve monitörizasyonu (PEF izlemi)
3. Astmayı provoke eden faktörlerden kaçınma (allerjenler, kimyasal maddeler, ilaçlar, viral enfeksiyonlar, soğuk, stress vs)
4. Uygun bir kronik tedavi stratejisi
5. Atakların tedavisi için plan
6. Rutin takibin sağlanması.

Tablo 2. Evtozu akarı duyarlılığı olan hastalara öneriler

- Elektrik süpürgesi ile temizlik. Bu esnada hasta mümkünse ev dışında olmalıdır.
- Halılar kaldırılmalı ya da en azından duvardan duvara halı kesinlikle olmamalıdır. Keçe, kilim, paspas, perde, battaniye ve tüylü oyuncaklar yatak odasında mümkün olduğunca azaltılmalı, kaldırılabilenler kaldırılmalıdır.
- Genel olarak evdeki tekstil yüzeyler azaltılmalı. Yani koltuk, kanape vs. üzeri sentetik yapıda olmalı, yeni alınacak koltuklar mümkünse deri/vinylex kaplama, tahta, plastik ya da mümkün olduğunca az kumaşlı olarak seçilmelidir.
- Ev hayvanı beslenmemeli. Çünkü bunlar kedi-köpek gibi hayvanların tüyleri arasında da yaşayabilirler.
- Ev içi sıcaklığı 22°C'de ve relatif humidite yani nem oranı %50'nin altında tutulmalıdır. Halıların direk olarak güneşlendirilmeleri akarları öldürür.
- Sentetik yastık ve yatak malzemesi kullanılmalı ve bunlar 7-10 günde bir >55°C'nin üzerinde sıcaklıkta yıkanmalıdır.
- Mite allerjenlerini azaltmak için %3'lük taninik asit veya mite miktarını azaltmak için akarisitler kullanılabilir.

İlaç tedavisi

Astma ilaçları tercih olarak **inhalasyon yoluyla ve kullanılmalıdır. Bu amaçla geliştirilen çeşitli kullanım yöntemleri her hasta için ayrı ayrı değerlendirilme sonucunda önerilmelidir** (metered dose inhaler, spacer, autohaler, turbahalers, diskhaler, rotahalers, diskus). Hasta acilen hastahaneye başvurduğunda da ilk seçilecek yöntem **nebülizer cihazı veya spacer ile inhalasyon** olmalıdır. Metered dose inhaler (MDI) tipi ilaçları kullanamayan hastalar diskhaler, diskus, turbahalers veya rotahalers tipi toz form içeren türleri daha kolay kullanmaktadır. MDI ilaçlar freon içerdiği için bazı ülkelerde kullanımdan kaldırılma kararı alınmıştır. Ancak bu tip ilaçlar diğer türlerle kıyaslandığında, en ucuz olanlardır (9-11).

Astma bronş sisteminin uygun genetik zeminde gelişen yaygın kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu nedenle tedavide temel prensip **antiinflamatuvar** ilaç kullanımınıdır. Bunların yetmediği durumlarda bronkodilatör ilaçlar devreye girmektedir. **Steroidler, sodyum kromoglikat ve nedokromil sodyum** en sık kullanılan antiinflamatuvar ilaçlardır (3,8,10). Daha az sıklıkla ve bazı özel durumlarda altın tuzları, methotraxate, kolşisin ve siklosporin de bu amaçla uygulanabilir. Bu grup ilaçların ortak özelliği; hastanın yakınması olsun veya olmasın her gün belli bir düzen içinde kullanılmalıdır. Bazı Avrupa ülkeleri ve ABD'de piyasaya yeni çıkan lökotrien reseptör antagonisti **zafirlukast** ile 5-lipooxygenase inhibitörü **zileuton** da aynı amaçla hafif persistan astmalı 12 yaşından büyüklerde kullanılabilir (11).

Steroidler; Bugün için astma tedavisinde bilinen en etkili antiinflamatuvar ilaç grubudur. Bilindiği kadarıyla etkileri şunlardır;

- Sitozolik glukokortikoid reseptörlere bağlanarak hücredeki birçok gen ekspresyonunu regüle eder.
- Astmatik inflamasyonda rol oynayan bir çok sitokini inhibe eder. Özellikle IL-5 inhibisyonu, eozinofilik infiltrasyonu azaltır.
- Lökotrien ve prostoglandin gibi mediatörlerin yapımını inhibe eder.
- Mikrovasküler düzeyde sızıntıyı ve mukus sekresyonunu azaltır.
- İnflamatuvar hücrelerin aktivasyon ve migrasyonunu önler.
- Hava yolu düz kasındaki β_2 reseptörlerin ekspresyonunu artırır ve bunlara karşı desensitizasyonu artırır.

yonu önler(3,5,11).

Steroidler sistemik (parenteral veya oral) veya inhalasyon yoluyla uygulanabilir. Astmanın ciddi akut tablosunda verilen oral steroidler atağın ilerlemesini, hastaneye yatışı veya yoğun bakım ünitesine gidişi yani sonuç olarak morbiditeyi önler. Astmanın akut tablosunda, kısa süreli olmak üzere yüksek doz steroid rahatlıkla kullanılabilir. İnhaler steroidler astmanın kronik tedavisinde gayet etkili ve emin bir seçimdir. Bildirilen bazı araştırmalar 1000 µg/gün üzerindeki beklometazon dipropionate dozunun sistemik etkileri olduğunu göstermiştir. Sistemik etki çocuklar, postmenopozal kadınlar ve Addison hastalarında daha düşük dozlarda ortaya çıkabilir.

Bu ilaçların **lokal yan etkileri** ; orofaringeal kandidiazis, ses kısıklığı ve bazen de üst hava yolları irritasyonuna bağlı öksürüktür. Lokal yan etkiler spacer kullanımı ve her inhalasyon sonrası **ağız-boğaz çalkalanması** ile önlenbilir. İlacın dozu mutlaka hastanın durumuna göre ayarlanmalı, alevlenmeler esnasında doz artırılmalı, remisyon döneminde ise doz mutlaka azaltılmalıdır. Hastalığın derecesine göre, bu ilaçların kullanımı Tablo 4'te gösterilmiştir. Ülkemizde **beklometazon dipropiyonat**, **budesonid** ve **flutikazon propiyonat** türleri bulunmaktadır(5,6).




Kromolin sodyum; inhaler olarak hafif-orta derece astma tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar etkili bir ilaçtır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılammakla birlikte, mast hücrelerinden IgE'ye bağlı olan mediatör salınımını inhibe etmesi ve diğer inflamatuvar hücreler üzerinde de benzer etkilerinin olduğu kabul edilmektedir. Esas olarak hafif atopik astmada ve çocuklarda profilaktik olarak kullanımı önerilmektedir. Etkisini kesin olarak görebilmek için en az 4-6 haftalık bir süre kullanılmalıdır. Sadece toz formunun kullanımına bağlı (seyrek olarak) öksürük ve refleks bronkospazm olabileceği bildirilmiştir. İlacın 1 ve 5 mg/puffluk inhaler ve pulber kapsülleri olup, günde 4 kez 1 veya 2 puff kullanılır. Çocuklar için nebulizer solusyonu da bulunmaktadır. **Nedokromil sodyum** ise aynı gruptan olup kromolinden 4 ila 10 kat daha etkili olduğu kabul edilen bir diğer antiinflamatuvar ilaçtır. Klinik çalışmalar, astmalılarda nonspesifik bronş hiperreaktivitesini azalttığını göstermiştir. Bu ilacın 16 mg'ının, 400µgr beclometazone dipropionate'ın etkisine eşit olduğu kabul edilmektedir. Yan etki olarak ağızda kötü tad, bulanık ve kusma bildirilmiştir. Sadece inhaler biçimi olup günde 4 kez 2 puff olarak kullanılır (2,8).

Bronkodilatör grupta ise β2 mimetikler, metilksantinler ve antikolinergikler bulunur. Bu ilaçlar genellikle düzenli olarak kullanılmaz, gerektiğinde hasta tarafından veya hasta acilen hastaneye başvurduğunda kullanılır. Ancak orta ve ağır derece astmada düzenli olarak kullanılabilirler. β2 **mimetikler**; hava yolu düz kasında gevşeme, mukosilyer klirenste artma, vasküler permeabilitede azalma ve mast hücreleri ile bazofillerden mediatör salınımında modülasyon şeklinde etki gösterirler. **Salbutamol** ve **terbutalin** gibi klasik kısa etkili β2 mimetiklerin etki süresi 4-6 saat iken, yeni çıkan uzun etkili **formoterol** ve **salmeterol**'ün etkileri 12 saat kadar sürmektedir. Taşikardi, tremor, kramplar ve hipokalemi gibi yan etkiler oral formlarda daha sık görüldüğünden, inhaler formlarının kullanımı tercih edilmelidir. Düzenli bir antiinflamatuvar tedavi kullanmadan sadece kısa etkili β2 mimetiklerle idare edilmeye çalışılan orta ve ağır dereceli astmalılarda, hastalığın daha da kötüleştiği bilinen bir gerçektir. β2 mimetikler bugün için akut astma tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir. Nebulizer cihazı ile uygulandığında, salbutamol 0.15 mg/kg veya 2.5-5 mg (1 veya 2 ampul), terbutaline ise 0.25 mg/kg veya 5-10 mg (1 veya 2 ampul) dozunda kullanılır. Acilde uygulanan bir diğer yöntem de, hastaya spacer (volumatic veya nebulizer) içinden bu ilaçları 4-10 puff olarak vermektir. Bu ilaçlar 20 dakikada bir tekrarlanabilir. Herhangi bir nedenle antiinflamatuvar tedaviyi alamayan hastalarda uzun etkili β2 mimetikler kullanılabilir(3,4,10).

Bir **antikolinergik** olan **ipratropiyum bromür** postganglionik efferent vagal yolu bloke ederek etkisini gösterir. İn hale edildiğinde hava yolundaki intrinsik vagal tonusunu azaltarak, bronkodilatasyon oluşturur. Astmada ancak β2 mimetiklerden sonra kullanılacak ikinci basamak, biraz daha yavaş etkili bir ilaçtır. Akut atakta nebulizer cihazında salbutamol ile kombine verildiğinde, daha potent bir bronkodilatasyon sağladığı kabul edilmektedir. İlacın maksimal etkisi 30 ila 120 dakikada ortaya çıkar ve 4-8 saat devam eder. Çok seyrek olarak ağız kuruluğu gibi lokal yan etkiler yaratabilir ve glokom'lu hastaları etkileyebilir. İçerdiği koruyucu maddelerden dolayı refleks bronkospazm bildirilmiş ve bugün bu nedenle batı ülkelerinde prezervatifsiz pulber ve cep ultrasonik nebulizer biçimleri piyasaya çıkmıştır. Dozu; inhaler olarak 80 µgr X 4 kez ve nebulizer solusyonu olarak 250-500 µgr X 4 kez'dir(3,8,11).

Metilksantinler; astma tedavisinde kullanılan yalnız pulmoner değil ekstrapulmoner etkileri de

Tablo 3. Astmalı hastaların değerlendirilmesinde kullanılan bölge (zone) sistemi.

Bölge	Tanımlama	Tedavi
YEŞİL 	Durum kontrol altında, PEF beklenen değerin %80-100'ü ve variabilitesi %20'den az. Uyku normal, aktivite normal.	Bu durumun devamını sağlayacak minimum ilaç kullanımı, gerekirse düzenli olarak.
SARI 	Uyarı bölgesi. PEF beklenenin %50-80'i ve variabilitesi %20-30. Hastanın günlük yaşamını bozan semptomlar var.	Eğer alınıyorsa inhaler steroid dozu ikiye katlanabilir veya kısa süreli oral steroid verilebilir(30-60 mg/gün prednisolone). Doktora başvurulmalı.
KIRMIZI 	PEF beklenenin %50'sinin altında. İstirahatte de astma semptomları var. Bronkodilatör sonrasında da PEF beklenenin %50'sini geçmiyor.	Acil hastane ziyareti

Tablo 4. Astma tedavi planı

Hastalığın derecesi	Tedavi öncesi klinik bulgular	Tedavi planı
HAFİF intermittan	Haftada 1'den az semptom, Ayda 2'den az gece semptomu, ataklar arası asemptomatik, PEF beklenenin >%80'i ve variabilitesi <%20'den az.	Kısa etkili β 2-mimetik inhaler, haftada 1-2'den fazla değil. Egzersiz veya bilinen bir antijenle kontak öncesi profilaktik olarak kromolin veya β 2-mimetik
Hafif persistan	Haftada 1-2'den sık atak ve bu ataklar günlük aktivite ve uykuyu etkiliyor. Ayda 2'den çok nokturnal semptomlar. Hemen her gün kısa etkili β 2-mimetik ihtiyacı olması, PEF veya FEV ₁ beklenenin \geq %80'i ve variabilitesi %20-30 arasında.	A) Günlük düzenli antiinflamatuvar tedavi. *Çocuklar için kromolin, erişkinlere inhaler steroid(200-500 μ gr ve gerektiğinde 750 μ gr). B) Kısa etkili β 2-mimetikler, günde 3-4 kezden sık değil.
ORTA	Önceki basama tedavisiyle 3 hafta içinde istenilen boyutta klinik kontrol sağlanamadığında bu basamağa geçilir.	A) Günlük inhaler steroid 800-1000 μ gr. >1000 μ gr. sadece göğüs hst uzmanına danışılarak. B) Uzun etkili β 2-mimetik, oral β 2-mimetik veya sustained release teofilin kullanılabilir. C) Kısa etkili β 2-mimetik gerektiğinde veya 3-4 kezden fazla değil.
AĞIR	Sık ataklar, devamlı semptomlar, sık nokturnal semptomlar, fizik aktivitede astma nedeniyle kısıntı. PEF <%60 beklenenin ve variabilitesi >%30.	A) Günlük inhaler steroid 800-2000 μ gr. B) Teofilin ve/veya, oral/uzun etkili β 2-mimetik C) Inhaler antikolinergik D) Oral steroid (günde tek doz ve/veya günde 2 kez) E) Kısa etkili β 2-mimetik, günde 3-4 kere veya gerektiğinde.

(diüretik, solunum merkezini uyancı, diafragma kontraktilesi ile mukosilyer klirensi arttırıcı) olan bir ilaç grubudur(1,7). Esas etki mekanizması bilinmemektedir. **Sustained release** tablet formları nokturnal astmanın tedavisinde kullanılabilir. Metabolizması bir çok faktörden etkilendiğinden, toksik yan etkiler kolayca ortaya çıkabilmektedir. Kronik teofilin tedavisinde yan etkileri minimuma indirmek için serum düzey kontrolü ile kullanılmalıdır (5-15 µgr/ml arası). Aşağı yukarı hastaların dörtte biri bu ilacı tolere edemezler. Sigara içimi, alkol kullanımı, rifampisin, phenytoin, kistik fibrozis, esrar kullanımı ve çocukluk döneminde bu ilacın klirensi artmasına rağmen yaşlılık, karaciğer ve kalp yetmezliği, cimetidine, oral kontraseptif, eritromisin, siprofloksasin kullanımı ve ateşli viral enfeksiyonlarda klirens azalır. İlacın en belirgin yan etkileri; bulantı, kusma, iştahsızlık, baş ağrısı ve hafif santral sinir sistemi stimulasyonudur. Yüksek dozlarda aritmiler ve konvülsiyonlara yol açabilir. Acil durumda, eğer hasta daha önce teofilin preparatı kullanmıyorsa önce 5 mg/kg IV (20 dk içinde) yükleme dozunda veya daha önce kullanıyorsa yan dozda (2.5 mg/kg) yükleme dozunda verilir. İdame dozu; sigara içen erişkinler için 0.8 mg/kg/saat, sağlıklı sigara kullanmayanlar için 0.4 mg/kg/saat ve kalp yetmezliği veya karaciğer hastalığı olanlar için 0.2 mg/kg/saat'tir(3,6,11).

İyi bir tedavide hasta yakından izlenmeli, ilaç dozları sabit kalmamalı, gereğinde arttırılmalı ve azaltılmalıdır. Bugün için dünyada kabul edilen tedavi planı Tablo 4'te gösterilmiştir. Yakın zamanda hafif astma "**mild intermittent**" ve "**mild persistent**" olarak iki bölüme ayrılmış ve "mild persistent" astma da düzenli antiinflatuar tedavi kapsamına alınmıştır. Tüm astmalıların %75'inin hafif astma olduğu zannedilmektedir. Hasta akut atakta hastaneye başvurduğunda, olabildiğince çabuk hava yolu obstrüksiyonu giderilmeli, hipoksemisi düzeltilmeli ve gelecek relapsları önlemeye yönelik tedavi planı gözden geçirilmelidir. Tedavide **ekspektoran, mukolitik, antihistaminik** ilaçların ve **öksürük şuruplarının** yeri yoktur. Üzerinde yoğun tartışmaların sürdüğü **immünoterapinin** etkisi kesin ispatlanmış değildir (6,9,10). Hastaların katılmayı yazılı onay verecek kabul ettikleri bilimsel araştırmalar dışında, rutin olarak kullanımı gereksiz ve hayati tehlike

yönünden sakıncalıdır. Medyanın sık olarak gündeme getirdiği bioenerji, akupunktur, homeopati gibi **alternatif tedavi** yöntemlerinden hiçbirinin bilimsel etkisi veya plasebo etkiye üstünlüğü gösterilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. National Asthma Education Program Expert Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Publication no: 91-3042A, Bethesda/Maryland, 1991.
2. National Asthma Education and Prevention Program Coordinating Committee. National Asthma Education and Prevention Program Task Force Report on the Cost Effectiveness, Quality of Care, and Financing of Asthma Care. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154 (suppl 3).
3. National Asthma Campaign. Asthma Management Handbook 1996. National Asthma Campaign Ltd., Melbourne 1996.
4. Başş YI, Şahin AA, Çöplü E, Emri S, Selçuk ZT, Savcı S. Bronş Astması El Kitabı (Editör Kalyoncu AF). Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları No: 4. II. Baskı, Ankara 1996 (Hasta eğitim kitabı, 194 sayfa).
5. International Asthma Management Project. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma. Allergy 1992; 47 (suppl 13).
6. Başş YI(Editör). Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım. Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları No: 6. Ankara 1995.
7. Committee on the Definition, Treatment, and Management of Bronchial Asthma. Guidelines for the Diagnosis and Management of Bronchial Asthma. Allergy 1995; 50 (suppl 27).
8. Global Initiative for Asthma. Asthma Management and Prevention. A practical guide for public health officials and health care professionals. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Publication no: 96-3659A, 1995.
9. Toraks Derneği Bronş Astması Grubu. Bronş Astması Tanı ve Tedavi Rehberi. 1996.
10. International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases. Management of Asthma in Adults. A guide for low income countries. Paris, 1996.
11. National Asthma Education and Prevention Program. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Expert panel report II. National Institutes of Health. Bethesda, Maryland, 1997.

Birinci basamak sağlık hizmetlerinde genetik

Dr. Ergül Tunçbilek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri Anabilim Dalı, Genetik Ünitesi Profesörü

Günümüzde insan genetiği ile ilgili bilgi ve uygulamaların güncel tıp hizmetindeki payı çok artmış olup, önümüzdeki yıllarda bu artış daha büyük bir hızla devam edecek görünmektedir. Genetikteki ilerlemeler tıbbın bütün sahalarını etkilemektedir. Konjenital malformasyonlar, kromozom hastalıkları ve tek gen hastalıklarına ek olarak kanser, kalb hastalıkları, nörolojik hastalıklar, gelişimsel anomaliler ve psikiyatrik problemlerde de genetik faktörlerin rolü bugün çok iyi belirlenmiştir ve bu hastalıkların tanı ve takibinde bu bilgiler çok önemli bir yer tutmaktadır. Hatta enfeksiyon hastalıklarında bile konakçının bir patojene cevabını belirleyen genetik özellikleri hastalığı yakalanmayı belirleyen en önemli faktördür.

Toplumun bu derece geniş bir grubunu ilgilendiren, etyolojisinde genetiğin rol oynadığı hastalıklar sadece üçüncü basamak hekiminin ilgi alanına mı girmeli yoksa bu hastalıklar için birinci basamakta da verilecek hizmet var mıdır? Genel kanının aksine birinci basamakta da genetik hastalıklar için yapılabilecek ve bu hastalıkların görülme sıklığını etkileyebilecek pek çok şey vardır. Bu yazı kapsamında birinci basamakta genetik hastalıklar yönünden verilebilecek hizmetler ayrıntılı olarak çalışılacaktır.

Konunun anlaşılmasına yardımcı olacağı inancı ile öncelikle bazı tanımlamaları vermek istiyorum.

Konjenital malformasyonlar

Embriyonik ve fetal hayat, hücre büyümesi, göç ve farklılaşma sonucunda organ sistemleri ve diğer kompleks yapıların meydana gelişine yol açan yüksek derecede organize bir aktivitedir. Gelişme ve farklılaşmanın bir devreden diğerine ilerlemesi

belirli bir zamanda ve belirli bir sıra ile bazı proteinlerin yapımına ihtiyaç gösterir. Genetik materyaldaki bozukluklar sonucu bu proteinlerin yapılamayışı veya fonksiyonlarında meydana gelen değişiklikler embriyonik gelişimde bozukluklara ve gelişimsel defektlerin meydana gelmesine neden olurlar (1-4).

Malformasyon : Embriyo veya fetusun intrinsek bir anomalisi sonucu ortaya çıkan organogenezis veya morfogenezis anomalileridir (yarık dudak ± damak veya polidaktili gibi). Major malformasyonlar yeni doğanların % 2-3'ünde görülür ve ilgili organların fonksiyonlarında bozulmalara neden olurlar. Bebeğin daha uzun süre takip edilebilmesi durumunda bu sıklık bir miktar daha artar ve 1 yaşında % 3-4'e ulaşır. Hastaların ortalama % 0.7'sinde çoklu malformasyon vardır. Minör malformasyonlar ise ciddi bir sağlık problemi yaratmayıp daha çok kozmetik sorunlara yol açarlar (1-4).

Konjenital malformasyonların % 20 kadınının etyolojisinde multifaktöryel kalıtım söz konusudur. Kromozom hastalıkları ve tek gen kalıtımı ile geçen hastalıkların, herbiri % 6-7 kadar olmak üzere % 15'inde etyolojiden sorumludur. İntrauterin enfeksiyonlar, annenin bazı hastalıkları ve bazı ilaçlar da bir grub malformasyon etyolojisinde yer alırlar (Tablo 1). Ancak vakaların % 50'sinden fazlasında olayın nedenini bilmek mümkün değildir.

Üniversitelerimiz Tıp Fakülteleri kadın doğum kliniklerinde 1993-1994 Temmuz ayları arasında doğan 21907 yenidoğanda yapılan bir konjenital malformasyon çalışmasında Türkiye genelinde doğumların % 3.7'sinde malformasyon olduğu ve en

az malformasyon görülen bölgenin Batı Anadolu olduğu (%2.7) diğer bölgeler arasında istatistiki bir farklılık olmadığı saptanmıştır (5).

Tablo 1. Bilinen Bazı Teratojenler

I. İlaç ve Kimyasallar

Talidomid
Dietilstilbesterol
Warfarin
Hidantoin
Karbamazepin
Diazepam
Lityum
Trimetadion
Valproik Asit
Aminopterin-metotreksat
Tetrasiklin
Streptomisin
Isoretinoin
ACE(Angiotensin Converting Enzyme)
Inhibitörleri
Penisilamin
Antitiroid ilaçlar
Androjen, androjenik progesterinler
Metilmerkürü
Poliklorobifeniller
Alkol Alımı

II. Annenin Enfeksiyonları

Kızamıkçık
Sitomegalovirus
Toksoplazmosis
Su Çiçeği
Sifiliz
Parvovirus

III. Annenin Hastalıkları

Diabetes Mellitus
Fenilketonüri
Sistemik Lupus Eritematosus
Graves Hastalığı

IV. İyonize Radyasyon

Anne yaşının 35'in üstünde olduğu durumlarda malformasyon sıklığının iki misline çıktığı ve eğitim durumlarına göre en yüksek malformasyonun okur yazar olmayan kadınların çocuklarında olduğu görülmüştür. Sistemlere göre incelendiğinde dünya genelinde beklenenden daha sık görülen bir malformasyon belirlenmemiştir. Malformasyon sıklığımızın genel olarak beklenen % 2-3'ten bir miktar yüksek oluşu, değerlendirilmeye alınan malformasyonların daha fazla oluşu ile açıklanmıştır (5).

Embriyo veya fetusun intrinsek bir problemi sonucu ortaya çıkan malformasyondan farklı ola-

rak deformasyon ve disrupsiyon normal gelişmenin dış faktörlerle (extrensek) bozulması sonucu meydana gelir.

Deformasyon : Ekstrensek veya intrinsek nedenlerle uterusun etkilenmesi ve bebeği etkilemesi sonucu ortaya çıkacağı gibi aynı şekilde ekstrensek veya intrinsek nedenlerle fetal hareketlerin azalmasına bağlı olarak da meydana gelebilir. Deformasyona örnek olarak 'club foot', kal-kaneovalgus, eklem dislokasyonları veya kont-raktürleri, pulmoner hipoplazi sayılabilir (Tablo 2).

'Disruption' ise normal gelişecek doku ve organların dış faktörler nedeni ile harabiyetine verilen isimdir (Ammiotik band anomalisi gibi).

Teratojenler, fetus genomuna etki ederek yapısal anomaliler, büyüme gerilikleri ve fonksiyonel değişiklikler yapan dış ajanlardır. Konjenital malformasyonların küçük bir kısmının teratojenler nedeni ile meydana gelmesine karşın, korunmanın mümkün olması nedeni ile teratojenlerin bilinmeleri önemlidir. Genel olarak bir maddenin teratojen olduğunun saptanabilmesi çok zordur, uzun incelemelere ihtiyaç gösterir. Teratojen olduğu bilinen bazı maddeler tablo 1'de gösterilmiştir. Teorik olarak hamilelikte kullanılan ilaçlar muhtemel teratojenler olarak kabul edilmeli ve kullanılma endikasyonları titizlikle belirlenmelidir (5).

Korunma

Hastalıklardan korunma üç düzeyde sağlanabilir. **Birincil (primer)** korunma hastalığa neden olan temel patolojinin ortadan kaldırılmasına yöneliktir. Aşılama ya da perikonsepsiyonel folik asit kullanımı bu şekilde korunma sağlayan yöntemlerdir. Hastalığın presemptomatik döneminde taramalar yoluyla saptanan vakaları tedavi etmek, örneğin fenilketonüri ve hipotiroidide uygun tedavi, **ikincil (sekonder)** korunmadır. Hastalık bulguları ortaya çıktıktan sonra komplikasyonların veya erken ölümlerin önlenmesine yönelik bütün önlemler de **üçüncül (tersiyer)** korunmayı oluşturur (Tablo 3).

Yapısal defektlerin çoğunun sebebi bilinmediği için konjenital malformasyonlardan birincil korunma sağlayabilmek büyük ölçüde zordur. Çoğunlukla ikincil veya üçüncül korunma yapılır.

Nöral tüp malformasyonlarının sık görüldüğü İngiltere'de 1980'lerin başında yapılan iki ayrı çalışma ve bunu takip eden diğer çalışmalar konsepsiyon sırasında anneye **folik asit** preparatları verilmesinin nöral tüp defektlerinin görülme sık-

Tablo 2. Deformasyonların etyolojileri

Hastalık	Etyoloji		
Intauterin Sıkışma	Ekstresek	Multiple hamilelik Uterusun şekil anomalileri Intrauterin kitleler Fetal pozisyon Makat gelişi Yüz gelişi Oligohidramnios Amnion rüptürü Amniotik mayi sızması Annenin hipertansiyonu Plasental yetersizlik Anormal dolaşım özelliği olan tek yumurta ikizleri.	
	Intrensek (embriyo veya fetus)	Oligohidramnios Renal agenezis Polikistik böbrek Obstruktif üropati	
	Fetal Hareketlerin Azalması	Ekstresek	Annenin nöromusküler hastalığı Myastenia Gravis Myotonik Distrofi
		Intrensek	Nöromusküler hst. Fetal akinezi sekansı

Tablo 3. Hastalıklardan korunma

Hastalığın Doğal Seyri	Korunma	Yolları
Hastalık Riski	Primer Korunma	Perikonsepsiyonel Folik Asit Kullanımı Kızamıkçık aşılınması v.s.
Preseptomatik Hastalık	Sekonder Korunma	Taramalar
Semptomatik Hastalık	Tersiyer Korunma	Komplikasyonların önlenmesi

Tablo 4. İkinci trimester ultrasonografisi ile teşhis edilebilen bazı hastalıklar

Nöral Tüp Defektleri

Anensefali
Ensefalosel
Holoprosensefali
Hidrocefali
Meningomyelosel
Spina Bifida

Kraniofasial Defektler

Kleft lip

Göğüs

Konjenital Kalb Hastalıkları
Diafragmatik Hemi

Batın

Gastrointestinal Atreziler
Gastroşizis
Omfalosel
Renal Agenezis
Kistik Böbrek
Hidronefroz

İskelet Anomalileri

lığını azalttığını göstermiştir (6-7). Bugün özellikle önceki çocuklarında bu patoloji olan anneler başta olmak üzere doğurganlık çağındaki bütün kadınların hamileliklerinde folik asit alması tavsiye edilmektedir.

İlk çalışmalar 4 mg folik asitle yapılmış olmakla birlikte konsepsiyondan en az üç ay evvel başlamak ve hamileliğin ilk üç ayında devam etmek kaydıyla verilecek 0.4 mg folik asitin de nöral tüp defektlerinin görülme sıklığını % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (4,7-9).

Kızamıkçık aşılmasının ülke çapında yaygınlaştırılması da kızamıkçığa bağlı konjenital malformasyonların önlenmesi yolu ile önemli bir grubun malformasyonun görülme sıklığını azaltabilir.

Prekonsepsiyonel danışma, primer korunmanın bir başka örneğidir. Diabetes mellitus, lupus, fenilketonüri gibi hastalıkları olan kadınların hamile kalmadan önce hastalıkları ile ilgili gerekli kontrolleri yaptırmaları ve uygun tedbirleri almaları da çocuklarında malformasyon meydana gelme riskini azaltacaktır.

Ultrasonografi (US) : Ultrasonografide sağlanan teknolojik ilerlemeler, bu tekniği prenatal tanıda önemli bir yöntem haline getirmiştir. Bugün US, fetal görüntüleme en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Hamilelik sırasında annenin kontrolde olması ve hamileliğin 10-12 ve 17-20 haftalarında iki defa ultrasonografi çektirilmesi bazı konjenital malformasyonların erken tanınmasına imkan verir. Fetusun mal-

formasyonlarının saptanmasının yanında, fetusun gelişmesinin ve hamilelik yaşının değerlendirilmesi, amniosentez, korion villus biopsisi ve kordosentez sırasında da US yol gösterici olarak kullanılmaktadır. Tablo 4'de ikinci trimester US ile saptanabilen bazı malformasyonlar gösterilmiştir (1-4,10).

US taramaları ile ilgili çalışmalar major konjenital malformasyonların saptanmasındaki sensitivitesinin % 30-50, spesifitesinin ise %99 olduğunu göstermiştir. Genel olarak konjenital malformasyonlar için US'nin sensitivitesi düşük olmakla birlikte nöral tüp defektlerinin saptanmasında sensitivitesi çok yüksektir. Ancak, burada fetal US yapan kişinin bu konudaki deneyiminin önemli olduğunu da belirtmek gerekir.

Anne serumunda alfa-fetoprotein ölçümleri: Alfa fetoprotein (AFP) fetusta ilk yapılan proteindir. Hamileliğin 10-14 haftalarına kadar amniotik mayide miktarı artar daha sonra fetusun vücut mayilerinin artması nedeni ile dilüsyona ikincil olarak azalır.

Nöral tüp defektlerinde amniotik mayide AFP düzeyinin arttığı bilinmektedir. Fetal ölüm, ikiz hamilelik, kan kontaminasyonu, hamilelik ayının iyi saptanamaması gibi nedenlerin yanında omfalosel, gastroşizis, üst gastrointestinal sistem obstruksiyonları, kistik higroma, konjenital nefrotik sendrom gibi hastalıklarda da AFP düzeyi yükselir.

AFP, fetal membranlar ve plasenta yolu ile anne serumuna geçtiği için anne serumu AFP (MSAFP)

değerleri amniotik mayi AFP değerleri ile uyumludur. Bu nedenle anne serumu AFP ölçümleri gibi invazif olmayan bir yöntemle amniotik mayi AFP değerini öğrenmek mümkün olur. Bununla birlikte anne serum AFP'nin normal ve anormal değerleri büyük ölçüde üstüste çakışır. Bu nedenle değerlendirilmede testin yapıldığı hamilelik haftası için median değer katları (MoM- Multiple of Median) kullanılır. MoM değerinin normalin 2.5-3 katından fazla yükseldiği durumlarda NTD'lerinin % 96'ya varan oranlarda saptanması mümkündür.

Düşük AFP değerlerinin Down Sendromu ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu testin sensitivitesi ve spesifitesi düşük olduğu için "unconjugated" estriol (uE^3) ve insan korionik gonadotropin ölçümleri ile birlikte kullanılmasının ("Triple test"- Üçlü test) sensitivitenin bir miktar daha yükselmesini sağladığı bilinmektedir (Tablo 5). Bununla birlikte üçlü testin de sensitivitesi ("detection rate") ortalama % 60 kadardır. 35 yaş üstünde bu değer daha yüksek olmakla birlikte 35 yaşından gençlerde %25'e kadar inmektedir. Bu nedenle iyi bir tarama testi değildir (1-4,10).

Down sendromunun prenatal tanımlanmasında bugün dünyada kabul edilen prensip 35 yaş üstünde bütün hamilelere amniosentez yaparak fetal karyotipi belirlemektir. Bugün dünyada en sık amniosentez endikasyonu 35 yaşından büyük annelerin hamilelikleridir. Prenatal tanı amaçlı diğer amniosentez endikasyonları Tablo 6'da gösterilmiştir. Bu endikasyonlar için en uygun hamilelik zamanı 15-21 haftalardır. Daha sonra yapılan analizlerde, analiz sonuçlarının alınmasından sonra gerekirse hamilelik tahliye edilmeyecek kadar büyüdüğünden tanının bir faydası olmayacaktır.

DNA analizleri ile tanının konulacağı durumlarda annenin daha da erken refere edilmesi hatta indeks vakasının ve gerekirse ailenin DNA çalışmalarının hamilelikten önce tamamlanması gerekir.

Down Sendromu görülme sıklığını etkileyecek en önemli faktör şüphesiz toplumun **ileri yaş doğurganlığının azalmasıdır**. Geçen 50 yıl içinde özellikle gelişmiş ülkelerde doğumdaki anne yaşında önemli değişiklikler olmuş ve 35 yaş üstünde doğum yapan annelerin sayısı azalmıştır. Bu düşünüş, Down Sendromu görülme sıklığında da azalmaya neden olmuştur. Mesela İngiltere'de 35 yaş üstündeki anneler 1960'da toplam annelerin % 11'i

iken 1976'da % 4.5'a düşmüş ve aynı süre içinde 35 yaş üstündeki annelerden doğan Down Sendromlular, bütün Down Sendromluların % 45'i iken, 1976'da % 23.7'ye düşmüştür. Sonuçta Down Sendromu insidansı 1000'de 1.2'den 1000'de 0.9'a düşmüş yani % 25 azalmıştır. Ülkemizde 35 yaşından büyük doğum yapan annelerin toplam anneler içindeki payı % 8.82 iken Türkiye Konjenital Malformasyon çalışmasında saptanan 27 Down sendromlu bebeğin % 51.85'inin annesinin 35 yaşından daha büyük olduğu görülmüştür (5,12). Bu rakamlar İngiltere'nin 1960'taki değerlerine çok benzemektedir (Tablo 7). Bu değerlendirmelere göre 35 yaşından sonra doğum yapan annelerin azaltılması ile Down Sendromu sıklığında genelde çok önemli düşüşlerin sağlanacağı açıkça görülmektedir. Bu yaştan sonra doğum yapacaklara da prenatal tanı imkanlarının sunulması kişisel risklerin ortadan kaldırılmasını sağlayacaktır. Her ikisinin birlikte sağlayacağı azalma çok önemli olup bunun kişi ve toplum bazında sağlayacağı faydalar yadsınamaz. İleri yaş doğurganlığının anne ve çocuk sağlığı bakımından taşıdığı diğer riskler de dikkate alındığında doğumda anne yaşının küçültülmesinin sağlayacağı faydaların büyüklüğü daha iyi anlaşılacaktır.

Genetik hastalıkların özellikle otozomal resessif hastalıkların görülme sıklığını etkileyen bir başka faktör de **akraba evlilikleridir**. Özellikle 1. ve 2. derece akraba evliliklerinin tıbbi sakıncalarının ailelere ve gençlere anlatılması bu evlilikleri bir miktar azaltabilir. Büyük oranda kültürel ve ekonomik nedenlerle yapılan bu evliliklerin ülkemizde halen çok sık olduğunu (%21.1) ve görülme sıklığını azaltacak en önemli faktörün kız çocuklarının eğitimi olduğunu belirtmek isterim (12).

Genetik hastalıklardan korunma konusunda dikkat edilmesi gereken bir husus da benzer şikayetlerle tekrarlayan hastalıklar, zeka gerilikleri ve ölümlerin olduğu ailelerde, tanının konması için hastanın uygun merkezlere gönderilmesi ve **taniya varmak için bütün imkanların kullanılmasıdır**. Bu durumda hasta çocuğunun tedavi edilemeyeceği gibi bir düşünce taniya varma çabalarını engellememelidir. Çünkü tanının konulamadığı durumlarda, ailenin diğer çocukları için yardım yapabileme imkanları da ortadan kalkmaktadır. Unutulmamalıdır ki prenatal tanı, sadece kesin tanı konmuş hastalıklar için söz konusudur.

Tablo 5. Spesifite ve Sensitivitenin Değerlendirilmesi

Test	Kişi	
	Hasta	Sağlıklı
Pozitif	a- Gerçek pozitif	b- Yalancı pozitif
Negatif	c- Yalancı negatif	d- Gerçek negatif
Toplam	a + c Hasta Kişiler	b + d Sağlıklı kişiler
Spesifite = $\frac{d}{b + d}$		Sensitivite = $\frac{a}{a + c}$

Tablo 6. Amniosentezle sitogenetik tetkik amaçlı prenatal tanı endikasyonları

- Anne yaşının 35'den daha büyük olduğu hamilelikler
- Daha önce kromozom anomalisi olan çocuk doğurmuş annelerin hamilelikleri.
- Translokasyon taşıyıcı ebeveynlerin hamilelikleri.
- US'de çoklu malformasyon saptanan hamilelikler.
- İki veya daha fazla tekrarlayan ilk trimester düşüğü olan annelerin hamilelikleri (anne ve baba karyotipi bilinmiyorsa).
- Üçlü testte yüksek risk saptanan hamilelikler.
- X'e bağlı hastalık riskinin olduğu hamilelikler (hastalığın DNA tanısı yapılamıyorsa).

Tablo 7. İngiltere'de Down Sendromu sıklığının anne yaşı ile değişmesi ve Türkiye ile karşılaştırılması

	İngiltere		Türkiye
	1960	1974	1993
> 35 yaş doğum yapan anne yüzdesi	11	4.5	8.2*
> 35 yaş annelerden doğan Down Send. bebeklerin yüzdesi	45	25.7	51.85**
Down Send. Sıklığı	0.12	0.09	0.12**

* 1993 TNSA

** 1993 Türkiye Konjenital Malformasyon Araştırması.

KAYNAKLAR

- 1- Thompson, MW, Mc Innes, RR, Willard, HF, Thompson & Thompson. Genetics in Medicine. 5th ed. W.B. Saunders Co. Phila-London. 1991. s-391.
- 2- Young TD. Incidence and genetics of congenital malformations. Eds-Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, Prenatal Diagnosis and Screening adlı kitapta 1992. Churchill Livingstone. Edinburg-London, Tokyo. s-171.
- 3- Seashore MR, Wappner RS. Genetics in Primary Care and Clinical Medicine. Appleton & Lange. 1996. s-261.
- 4- Jorde LB, Carey JC, White RL, Medical Genetics. Mosby Year Book Inc. 1997.
- 5- Tunçbilek E, Alikışifoglu M, Akadlı B, Hancıoğlu A, Boduroğlu K, Türkiye'de Konjenital Malformasyon Sıklığı, Dağılımı, Risk Faktörleri ve Yenidoğanların Antropometrik Değerlendirilmesi, 1996. Tübitak Matbaası, Ankara.
- 6- Smithells RW, Shephard S, Schorah CJ, et al. Possible prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation Lancet 1980; I, 339-40.
- 7- Laurence KM, James N, Miller NH et al. Double blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. Br Med J 1981; 282, 1509-11.
- 8- Motulsky A. Nutritional Ecogenetics: Homocysteine - Related Arteriosclerotic Vascular Disease, Neural Tube Defect and Folic Acid. Am J Hum Genet 58: 17-20, 1996.
- 9- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991; 338, 131-197.
- 10- Simpson JL, Noninvasive screening for prenatal genetic diagnosis Bulletin of WHO 1995. 73: 799-804.
- 11- Sağlık Bakanlığı. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüpleri Enstitüsü. Macro International Inc. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 1993. Ankara, Türkiye, 1994.
- 12- Tunçbilek E, Koç I : Consanguineous marriage in Turkey and its impact on fertility and mortality. Ann Hum Genet 1994; 58: 321-329.

Mamografi ve meme görüntülemenin temel ilkeleri

Dr. Figen Başaran Demirkazık

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti

Meme kanseri, ülkemizde kadınlarda kanserden ölüm nedenleri arasında akciğer kanserinden sonra ikinci sırayı almaktadır (1). ABD'nde yaklaşık her 8 kadından birinin yaşamı sırasında meme kanseri tanısı alacağı ve 30 kadından birinin meme kanseri nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir (2).

Meme kanserinde mamografik tarama ile erken tanı mortaliteyi %20-70 oranında düşürmektedir.

Bugüne kadar mamografi nedeniyle kanser olan hiçbir kadın yoktur. Mamografi tekniği geliştikçe meme dokusunun aldığı doz düşmektedir. Bugün iki yönlü mamografi için bir memenin aldığı ortalama glandüler doz 2.5 m Gy (0.25 rad) olarak bildirilmektedir. Bu dozun yaratacağı ölüm riski üç adet sigara içmenin veya 60 yaşında 15 dakika yaşıyor olmanın riskine eşittir (3).

Mamografinin tanı veya tarama amaçlı kullanımı giderek yaygınlaşmıştır :

1. Tanı amaçlı mamografi : Memesinde ağrı, akıntı veya kitle yakınmaları ile hekime başvuran 30 yaş üzerindeki kadınlara meme muayenesinden sonra bilateral mamografi yapılmalıdır. Palpasyonda malign kitle lehine bulgular olan ve biyopsi yapılacak hastalara da biyopsi öncesinde mamografi yapılmalıdır. Çünkü, palpe edilen alan malign patolojiden ayrı bir kist olabilir. Kanserinin multifokal veya bilateral olması cerrahi planını değiştirecektir. Tanı amaçlı mamografinin etkinliği için, mutlaka önce meme muayenesi yapılmış olmalıdır ve tetkiki yapan radyoloğa bilgi verilmelidir.

Meme koruyucu cerrahilerden sonra radyoterapi öncesinde postoperatif mamografi alınmalı, tedavi bitiminden 3-6 ay sonra bazal ma-

mografi çekilmelidir. Bundan 6 ay sonra inceleme bilateral yapılmalı ve klinik bulgular gerektirmedikçe yıllık bilateral mamografilerle takibe devam edilmelidir (4).

2. Tarama amaçlı mamografi : Mamografi meme kanserinin erken teşhisinde yarar gösterilmiş tek görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografinin (US) tarama amaçlı kullanımı hastaya yarar sağlamadığı gibi zarar verebilir. Meme muayenesi olmadan yapılan mamografinin duyarlılığının %5-15 oranında düştüğü kabul edilmektedir (3). Bu nedenle tarama amaçlı mamografi öncesinde de meme muayenesi yapılmalıdır.

Tarama için 35-40 yaş arasında önerilen bazal mamografiden yararını gösteren veriler olmadığı için vazgeçilmiştir.

'Amerikan Kanser Cemiyeti', 'Amerikan Tıp Birliği' ve 'Amerikan Radyoloji Koleji' tarafından mamografik taramaya 40 yaşında başlanması ve yılda bir yapılması önerilmektedir.

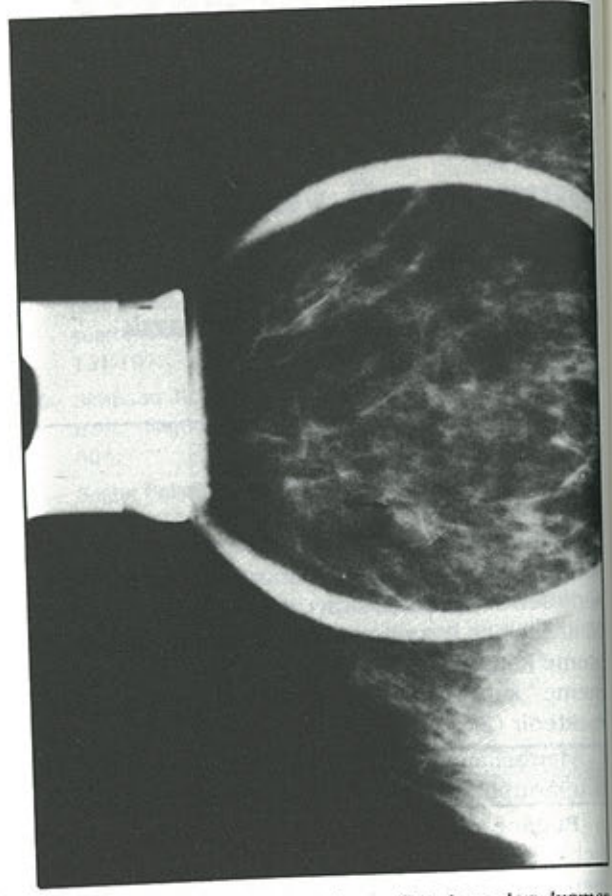
40-49 yaş grubunda mamografinin %25-30 oranında mortaliteyi düşürmesi beklenmektedir (3,5). Mastektomilerden sonra da diğer memenin yılda bir mamografi ile taranmasına devam edilmelidir.

Meme anatomisi

Meme dokusu göğüs ön duvarında pektoral kas üzerinde gelişir. Pektoral fasyanın derin ve yüzeysel katları memeyi sarar; bu katları birleştiren Cooper ligamanları memenin bez, stroma ve yağ dokusu için iskelet görevi yaparlar. Memenin büyüklüğü ve yoğunluğu kadından kadına farklı olduğu gibi bir kadında yaşam süresince de değişiklik gösterir.



Resim 1. MLO grafide pektoral kas gölgesinin meme başı seviyesine kadar üçgen şeklinde görüldüğü izlenmektedir (kalın oklar). Ayrıca benign, radyolüsen hilusları bulunan meme içi lenf nodları gösterilmiştir (ince oklar).



Resim 2. Spot kompresyonlu grafide kenarları kısmen keskin sınırlı, diğer kesimlerde çevre parankim ile karışan fibroadenom (oklar).

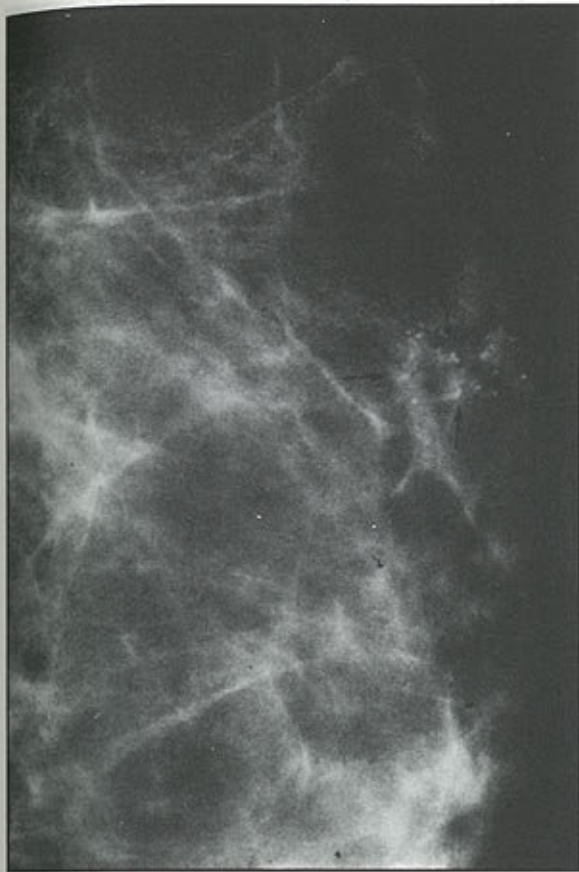
Meme involüsyonu ve yağ replasmanı 3. ve 4. dekatta başlar, menopozdan sonra hızlanır. Meme dokusunun miktar, bileşim ve dağılımının farklılık göstermesi 'normal' mamografinin büyük varyasyonlar göstermesine neden olur. Genellikle bilateral meme parankiminin dağılımı simetriktr. Bu nedenle asimetrik dokunun algılanabilmesi için iki tarafın yan yana asılarak değerlendirme yapılmalıdır. Yeni ortaya çıkabilecek bir lezyonun tespit edilebilmesi için mutlaka varsa önceki yıllarda çekilmiş mamografilerle birlikte değerlendirilmelidir.

Meme parankimi 15-20 segmente bölünmüş olup, herbiri bir laktiferöz duktusa açılır, bunlar da birleşerek 5-8 toplayıcı duktus ile meme başına direne olurlar. Normal duktuslar 1-2 mm çapında olup çoğu kez mamografilerde diğer yapılardan ayırt edilemezler. Memenin temel histopatolojik ünitesi sütün yapıldığı ve kanserlerin büyük kıs-

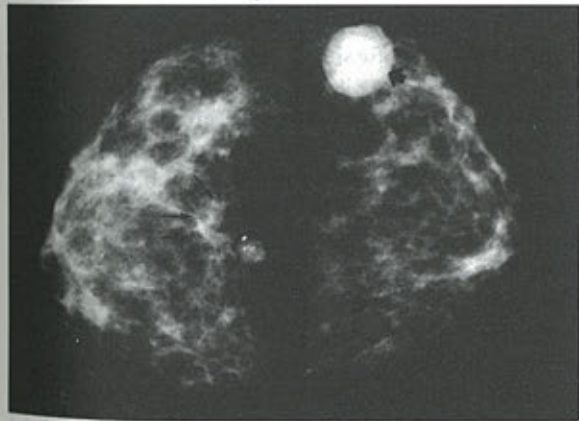
mının geliştiği yer olan terminal duktal lobüler ünitedir (TDLU). TDLU laktiferöz duktusun en küçük dalı olan ekstralobüler terminal duktus ve lobüliden ibarettir. Tek katlı küboidal epitel hücreleri ve bunların çevresinde myoepitelyal hücreler duktül ve lobülleri oluştururlar. Lobüller adenozis ve sklerozan adenozis gibi fibrokistik değişiklikleri bazı tiplerinde büyürler ve küçük, yuvarlak operiteler şeklinde görüntü verirler (6).

Mamografi Tekniği

Rutin mamografi incelemesi için meme sınırlarını belirlemek amacıyla mediolateral oblik (MLO) ve kraniokaudal (KK) grafileri çekilir. MLO grafi diğer projeksiyonlardan daha fazla meme dokusunu gösterir; özellikle üst dış kadrani, aksiller kuyruk çok iyi gösterir. Bu grafi için meme pektoralis major kasının düzlemine paralel komprese edilir. X ışını yönü memenin süperomedialinden inferolateraline doğrudur. Gerektiği gibi çekilen b-



Resim 3. Magnifikasyon grafisinde grup yapan, granüler yapıda malign mikrokalsifikasyonlar izlenmektedir (oklar).



Resim 4. KK grafilerde, solda keskin sınırlı, içinde kaba, patlamış mısır tarzında kalsifikasyonlar bulunan, MLO grafide de tespit edilmiş olan fibroadenomla uyumlu kitle (küçük oklar) mevcuttur. Buna komşu alanda MLO grafide izlenmeyen yapısal distorsiyon saptanmıştır (büyük oklar). Stereotaktik tel ile işaretleme sonrası biyopsi sonucunda bu alanda invazif duktal karsinom tespit edilmiştir. Diğer memede keskin sınırlı, benign özelliklere sahip kitle (kalın ok) mevcuttur. US incelemesinde bu kitlenin kist olduğu tespit edilmiştir.

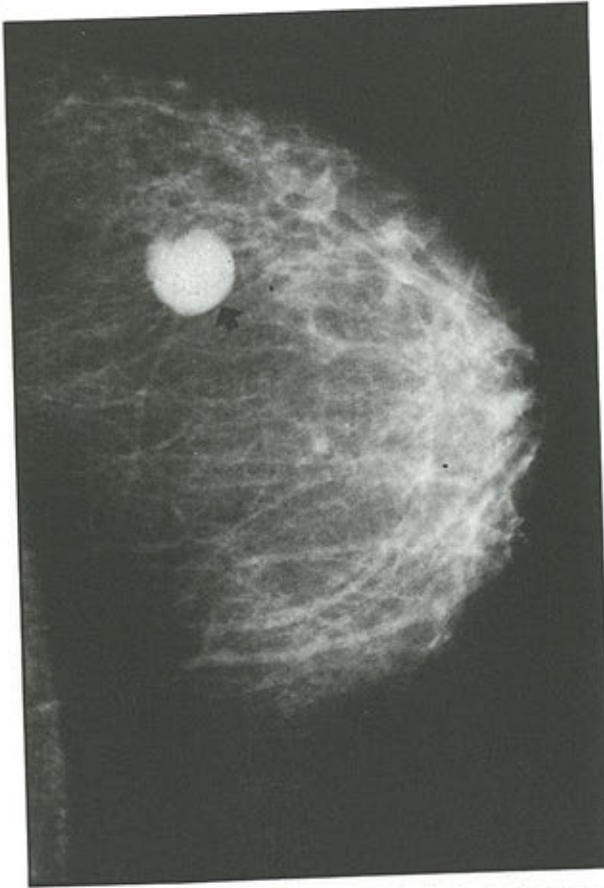
MLO grafide pektoral kas meme başı seviyesine kadar üçgen dansite şeklinde görülmeli, meme aşağı doğru sarkmamalı ve dokularda üstüste binme olmamalıdır (Resim 1). KK grafide subareolar, santral ve medial meme dokusu iyi bir şekilde görüntülenir. Her iki grafide de memeye yeterli kompresyon yapılmalı, meme başı tam profilden görülmeli, ince lineer çizgiler keskin olmalı, küçük radyoopasiteler ve mikrokalsifikasyonlar görülebilmelidir (7).

Standart grafilerden sonra yalnız bir projeksiyonda görülen dansitelerin gerçek olup olmadığını anlamak için ek grafiler alınabilir (mediolateral, lateral kraniokaudal gibi). Spot kompresyon plağı ile şüpheli küçük bir alana daha fazla kompresyon uygulanarak buradaki doku kalınlığı azaltılır, dokuların birbirinden ayrılması sağlanır. Bu yolla nodül ile dokuların üstüste gelmesi sonucunda oluşabilecek yalancı kitle görünümünün ayrımı sağlanır. Nodül kenarlarının incelenmesi biyopsi veya mamografi ile takip kararının verilmesini kolaylaştırır (Resim 2). Magnifikasyon grafileri ise rezolüsyonu artırmak için çekilir ve özellikle mikrokalsifikasyonların değerlendirilmesinde kullanılır (Resim 3).

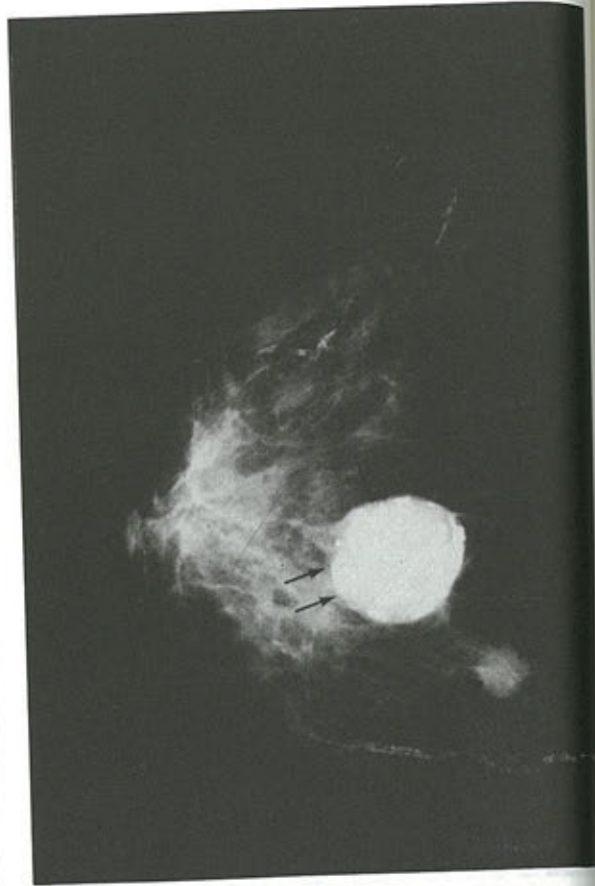
En güvenilir serilerde bile mamografinin yanlışnegatiflik oranı %5-10'dur. Bunların bir kısmını gerçekten mamografilerde görülmeyen mikroskopik kanserler, yerleşimi nedeniyle film üzerine projekte olmayan kitleler ve mamografi bulgusu olmayan kanserler oluşturmaktadır. Bazı durumlarda ise mamografi ile görülebilen malign özellikte bir lezyon gözden kaçabilmekte veya benign olarak yorumlanabilmektedir. Meme kanserlerinin mamografi ile erken tespitini etkileyen faktörlerin başında mamografi kalitesi gelmektedir. Günlük, aylık ve daha uzun aralıklarla yapılan testlerle mamografi kalitesinin standartlara uygunluğu kontrol edilmelidir. Teknik olarak yeterli olduğuna karar verdikten sonra mamografide lezyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Gerçek bir lezyon olduğuna karar verildikten sonra lezyon analizine geçilmelidir.

Mamografik Değerlendirme

'Amerikan College of Radiology' Meme görüntüleme raporu ve data sistemi (BI-RADS) 'kitle' tanımını iki değişik projeksiyonda yer işgal eden lezyon olarak yapmaktadır (Resim 4). Sadece bir projeksiyonda görülen bir lezyon 'dansite' olarak tanımlanmaktadır (8). Kitle şekli yuvarlak, oval, lobüler veya düzensiz olarak tarif edilebilir. Eğer kitle görünmüyor ama memenin normal yapısı bozulmuşsa, bir noktadan ışınal tarzda yayılan spi-



Resim 5. MLO grafiğinde, keskin sınırlı, minimal lobüle kitle tespit edilmiştir (ok). Biyopsi ile fibroadenom olduğu anlaşılmıştır.



Resim 6. KK grafiğinde keskin kenarlı, içinde patlamış mısırlar şeklinde kalsifikasyonlar bulunan fibroadenom (ince oklar) ve buna komşu kenarları spiküle, malign yapıda ikinci bir kitle gösterilmiştir.

külasyonlar varsa veya parankim kenarında fokal retraksiyon izleniyorsa 'yapısal distorsiyon' tanımı kullanılmaktadır (Resim 4). Bir kitlenin kenarları keskin sınırlı, mikrolobüle, çevre doku tarafından gizlenmiş, belirsiz veya spiküle olabilir. Keskin sınırlı kitleler çevre dokudan ani bir geçişle ayrılır ve invazyon lehine bulgu yoktur. Mikrolobüle kenarlarda küçük ondülasyonlar bulunur. Sınırları belirsiz, keskin olmayan kitlelerin çevre dokuya invazyonu olabilir. Spiküle kenarlar bir kitleden ışınal tarzda yayılan düz çizgilerdir. Bu lezyonlar için kullanılan 'stellat' tanımı artık önerilmemektedir (8).

Keskin sınırları olan, yuvarlak, oval veya minimal lobüle kitleler:

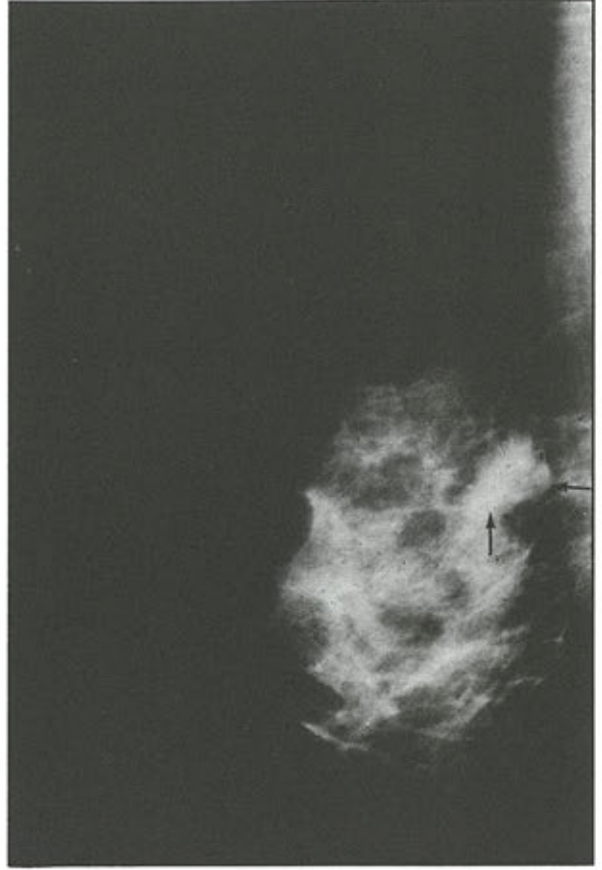
Yuvarlak veya oval bir kitlenin benign olma şansı yüksektir. Minimal lobüle kitleler için de durum aynıdır; ancak lobülasyon arttıkça malignite riski artmaktadır. Keskin sınırlı lezyonlar büyük olasılıkla kanser değildir. Lezyon sınırları keskinliğini kaybettiğçe malignite riski yükselmektedir.

En sık görülen keskin sınırlı kitleler kist ve fibroadenomlardır (Resim 2,4,5). Her ikisi de yuvarlak veya oval, tek veya iki taraflı olabilir, sınırları çevre doku tarafından tam veya kısmen gizlenebilir. Fibroadenomlar menopozdan sonra involüsyona uğrar ve kalsifiye olabilirler. Kaba 'patlamış mısırlar' tarzındaki kalsifikasyonlar fibroadenomlar için tanı koydurucudur (Resim 4,6). Az görülmekle birlikte bazı kistlerin duvarında ince, çizgisel kalsifikasyon bulunabilir. Kist ile fibroadenomun ayrımında US kullanılır.

Yağ içeren iyi sınırlı kitleler her zaman benign olup biyopsi gerektirmezler. Bunlar hamartom (fibroadenolipom), galaktosel, yağ kisti, meme içi lenf nodu ve lipomlardır. Meme içi lenf nodları tipik olarak dış yarıda görülür ve çapları 1 cm'den küçükür. Yağlı hilus nedeniyle santral lüsen olur ve ya periferinde hiler çentik görülür. Hamartomlar değişik miktarlarda fibroglandüler doku ve yağ içerirler, genellikle ince bir kapsülleri bulunur. Yağ kistleri yağ nekrozunun fokal şekli olup radyolüsen



Resim 7. Dens bir memede, biyopsiye sekonder, duvarında kalsifikasyon bulunan radyolüsen yağ kisti tespit edilmiştir(oklar).



Resim 8. MLO grafide, göğüs duvarına yakın sınırları keskin olmayan, lobüle kitle (medüller karsinom) izlenmektedir (oklar).

görürlükler, US kistik yapısını ortaya koyar (Resim 7). Medüller, müsinöz ve papiller karsinomlar iyi sınırlı kitle şeklinde görülebilirler (Resim 8). Bazı duktal karsinoma in situ ve invazif duktal karsinomlar, nadiren invazif lobüler karsinomlar iyi sınırlı olabilirler. Bu tip kanserlerde spikülasyon yoktur veya skiröz kanserlere oranla daha belirsizdir. Çoğunda lezyon kenarları kısmen de olsa keskin değildir. Magnifikasyon grafleri mikrolobülasyonu veya spikülasyonu göstererek tanıya yardımcı olurlar.

Meme dışı bir neoplazmın meme dokusuna metastazları genellikle iyi sınırlı, soliter nodül (%85) şeklinde olur. En sık sırasıyla malign melanom, lenfoma ve lösemiler, over kanseri, yumuşak doku sarkomları, genitoüriner ve gastrointestinal maligniteleri memeye metastaz yapar.

Mamografi ile tespit edilen ve palpabl olmayan yuvarlak, oval, hafif lobüle iyi sınırlı lezyonlar US ile değerlendirilebilir. US ile basit kist tanısı konulan kistlere ek bir inceleme gereksizdir. Kist duvarı

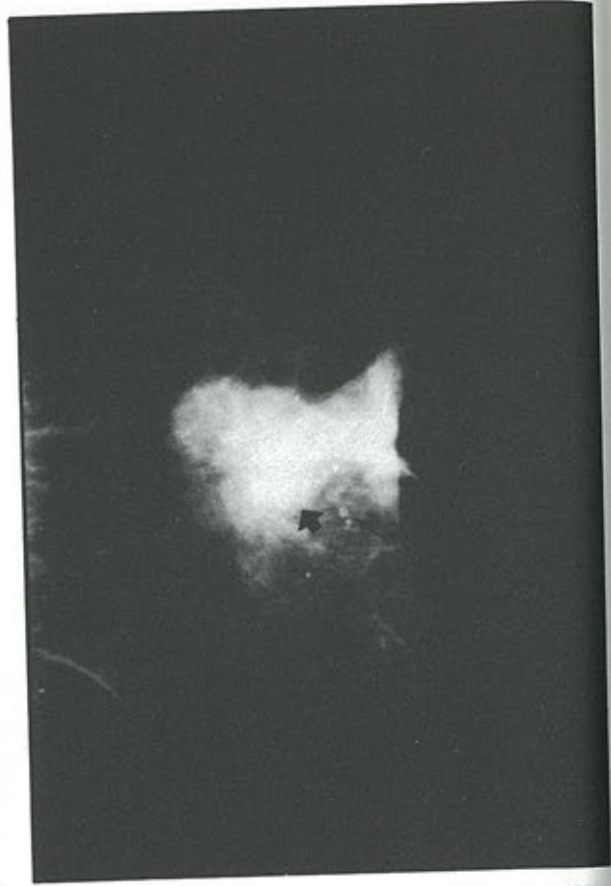
kalın olabilir, içinde debri veya hemorajiye sekonder ekolar, ince veya kalın septalar bulunabilir. Bu durumlarda aspirasyon yapılmalıdır. Aspirasyon sıvısı hemorajik değil ve kist aspirasyon sırasında kollabe oluyorsa rutin takip önerilir. Ancak sıvı hemorajik ise veya kist içinde kalın septalar, mural kitle varsa biyopsi yapılmalıdır (8).

Mamografi ile takip edilen 1403 keskin sınırlı kistlerde malignite oranı %1.4 olarak tespit edilmiştir. Takip sırasında tanı alan kanserlerin %89.5'i evre 0 veya 1 olup klinik gidip etkilenmemiş, lokal veya sistemik rekürrens olmamıştır (9). Bu nedenle büyük olasılıkla benign, US'de solid olan veya görülemeyen iyi sınırlı lezyonların mamografi ile takibi önerilmektedir. En çok kullanılan takip protokolünde 6 ay sonra lezyon tarafına mamografi yapılmaktadır. İkinci 6 ay sonunda bilateral mamografi ve daha sonra bir veya iki kere birer yıl arayla bilateral mamografi çekilmektedir (10).

Biyopsi yapılması önerilen kitle büyüklüğü uzmanlara göre değişmektedir. S. Feig tarafından



Resim 9. KK grafide, tama yakın yağ replasmanı izlenen bir memede kenarları spiküle, ortası radyodens, invazif duktal karsinom gösterilmiştir (oklar).



Resim 10. Areola altında, meme başında retraksiyona neden olan, kenarları spiküle malign kitle mevcuttur (kalın oklar). Ayrıca, ortaları radyolüsen yağ bezi kalıfifikasyonları izlenmektedir (ince oklar).

1 cm'den küçük lezyonlara takip, 1-1,5 cm çapındaki lezyonlara takip veya biyopsi, 1,5 cm'den büyük kitlelere ise biyopsi önerilmektedir (11).

Kenarları spiküle, belirsiz, gizlenmiş veya mikrobüle olan düzensiz kitleler :

Meme kanserleri duktal (%90) veya lobüler (%10) yapılardan kaynaklanmaktadır. Duktal veya lobüler invazif meme kanserinin tanı koydurucu görünümü irregüler şekilli, spiküle kenarlı ve yüksek dansiteli kitledir (Resim 6,9). Nonpalpabl spiküle kitlelerin pozitif prediktiflik oranı %74 iken, bu rakam palpabl kitlelerde %100'e yaklaşmaktadır (Resim 10). Spikülasyonlar tümör çevre dokuya yayılırken oluşan dezmozplastik reaksiyon sonucunda ortaya çıkar. Fibroglandüler parankim tarafından gizlenen kitlelerin oluşturduğu minimal yapısal distorsiyon spot kompresyon grafisi ile daha iyi gösterilebilir. Duktal karsinom ile karşılaştırıldığında invazif lobüler karsinom meme dokusuna yaygın infiltrasyon gösterir ve minimal doku reaksiyonu oluşturur. Tubüler

karsinom tipik olarak spikülasyon oluşturur ve böylece çapı 1 cm'nin altında iken tanı alabilir.

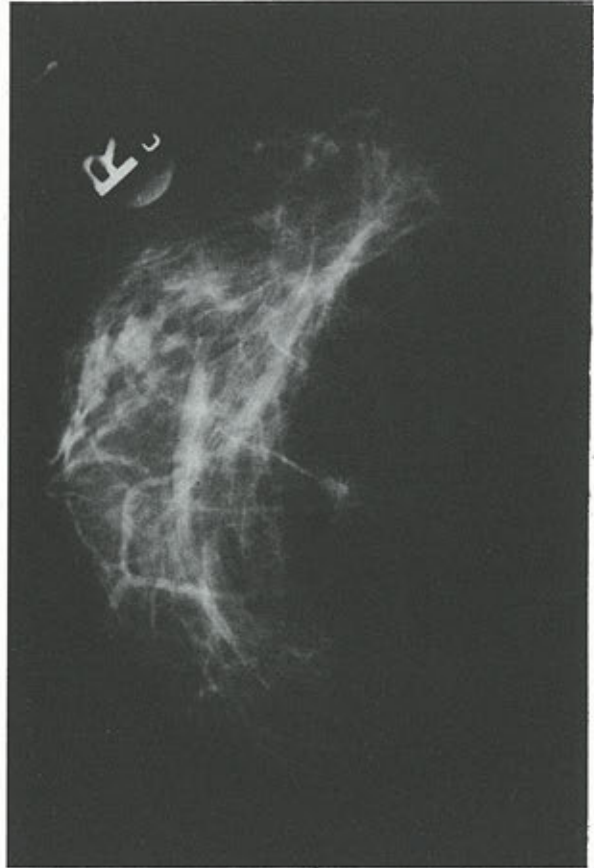
Spiküle kitlelerin çoğunluğunda negatif bulgular değerlendirmeyi etkilemeyeceği için US gereklidir (8).

Spikülasyon oluşturan ve sık görülen benign lezyonlar radyal skar, sklerozan adenozis, cerrahi sonrası skar, yağ nekrozu ve apsedir. Radyal skarn ve kompleks sklerozan lezyonların histolojisinde sklerotik bir merkez vardır ve fibrozis bantları ışınal dağılım gösterir. Bu lezyonların cerrahi, travma veya inflamasyonla ilgisi yoktur. Radyal skarn ortasında kitlelerde bulunan radyoopasite bulunmaz ve düzlemsel biçimi nedeniyle bir grafide diğerinden daha iyi görülebilir (Resim 11). Bu bulgularla radyolojik tanı konulsa da bazı durumlarda birlikte malignitenin bulunabilmesi nedeniyle kesin tanı için cerrahi biyopsi gereklidir (12).

Cerrahiye sekonder skar tanısı için biyopsi öyküsü bulunmalı ve mamografide görülen kitlelerin yeri biyopsi lokalizasyonuna uymalıdır. Skarnların



Resim 11. Spot kompresyon grafisinde, biyopsi sonucu radyal skar tanısı alan, ortasında yüksek dansiteli kitle bulunmayan spiküle lezyon tespit edilmiştir (ok).



Resim 12. Nonpalpabl, US bulgusu olmayan spiküle kitlenin (ok) işaretleme sonrasında biyopsi ile invazif duktal karsinom olduğu anlaşılmıştır.

çoğunluğu zamanla küçülürlerse de bazıları stabil kalabilirler (özellikle radyoterapi alanında bulunanlar). Meme hematomlarında genelde travma öyküsü vardır ve deride ekimoz görülür. Hematomlar haftalar içinde küçülürler. Cerrahi skar veya hematom düşünülen kitlelerde klinik veya mamografik olarak büyüme olursa biyopsi yapılmalıdır.

Meme apseleri çoğunlukla genç, emziren kadınlarda areola altında şişlik ve duyarlılıkla birlikte olur, uygun tedavi ile tanısı doğrulanır. Spiküle lezyonların ortasında radyolüsen odaklar varsa yağ nekrozu söz konusu olabilir.

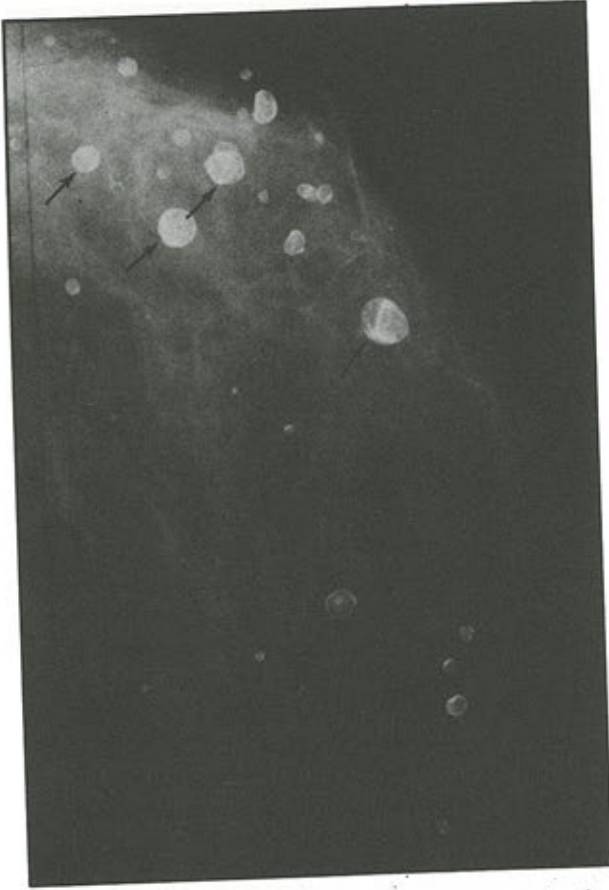
Spiküle kitle şüphesi varsa, lezyonun yeni olmasına veya yıllardır var olup olmadığına bakılmaksızın biyopsi gereklidir (Resim 12). Eğer cerrahi skar, hematom veya yağ nekrozu için yeterli öykü ve klinik bilgi yoksa, spiküle bir kitle kısa aralıklarla takibe alınmamalıdır (8,12).

Kalsifikasyonlar

Mamografi ile tespit edilen nonpalpabl meme

kanserlerinin %30-50'si sadece mikrokalsifikasyonlarla bulgu vermektedir. Bu nedenle mamografi değerlendirmesinde benign ve malign kalsifikasyonların ayrımının yapılması gerekmektedir. BI-RADS'a göre tipik olarak benign olan kalsifikasyonlar şunlardır: Yumurta kabuğu veya rim kalsifikasyonları, boş bir kürenin etrafını saran yuvarlak, ince, rim tarzında kalsifikasyonlardır (Resim 7). Bunlar küçük kistlerin duvarında veya yağ nekrozlarının duvarında görülebilir. Sferik veya lüsen merkezli kalsifikasyonlar öncekine oranla daha kalın duvarlı kalsifikasyonlardır, cerrahi, radyoterapi, duktal ektazi veya yağ nekrozuna sekonder gelişebilirler (Resim 13).

Vasküler kalsifikasyonlar tipik olarak tren rayı şeklinde birbirine paralel iki çizgi şeklinde görülürler. Büyük çubuk şeklindeki kalsifikasyonlar genellikle sekreter hastalığa sekonderdir, duktus lümeni içinde veya duvarında olabilirler, dalanma gösterirler (Resim 14). Kaba veya patlamış mısır tarzındaki kalsifikasyonlar çoğunlukla fibroadenomlarda görülür (Resim 4,6).



Resim 13. Çok sayıda sferik, ortalan radyolüsen benign kalsifikasyonlar (oklar).

Kalsiyum sütü küçük mikrokistlerin içinde çöken kalsiyuma bağlıdır, lateral grafide menisküs veya çay fincanı şeklinde seviye verirler. KK grafide ise sınırları daha belirsiz, çamur gibi görülebilirler.

Ayrıca ortası lüsen, poligonol kalsifikasyonlar derideki yağ bezlerinin kalsifikasyonları olup benign dirlir (Resim 10).

Malign kalsifikasyonları benign olanlardan ayırmak için şekil, dağılım, büyüklük ve kenar özelliklerine bakılır. Malign kalsifikasyonların çoğunluğu duktus içindeki nekrotik debrinin kalsifiye olması sonucunda ortaya çıktığı için duktus lümenin şeklini alırlar (casting), lineer olurlar ve dallanma gösterirler (Resim 15) (13). Segmenter veya lineer dağılım gösteren punktata, granüler veya 'casting' kalsifikasyonlar malignite lehine değerlendirilmelidir.

Malign kalsifikasyonlar, genellikle 0.5-1 mm'den küçüktürler, küme yaparlar ve unilateraldirler. Şekil ve boyut açısından farklılık gösteren ve düzensiz kenarlı kalsifikasyonların ma-

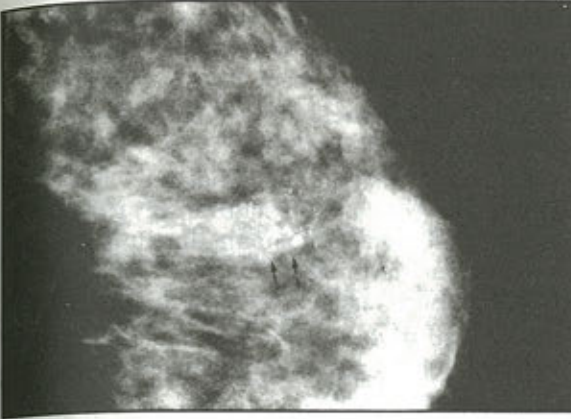


Resim 14. Sekretuar hastalığa sekonder yaygın, benign, duktal kalsifikasyonlar.

lignite riski fazladır. İki cm³'den daha küçük bir dokuda yoğunlaşan ve memenin başka alanlarında benzeri olmayan malign özelliklere sahip kalsifikasyonlara biyopsi yapılmalıdır (Resim 3,16) (13). Bu amaçla, özellikle palpabl kitle olmayan durumlarda mamografi klavuzluğunda preoperatif tel ile işaretleme, stereotaktik ince ve kalın iğne biyopsileri yapılmaktadır.

Meme görüntülemesinde US'nin yeri:

US, seçilmiş vakalarda mamografiye ilave olarak kullanıldığında yararlı bir görüntüleme yöntemidir. US, mamografiyi yorumlayan hekim tarafından, bir veya iki memenin taranması yerine mamografik olarak şüpheli alanın ve/veya palpabl bir anormallığın incelenmesi amacıyla yapılmalıdır. US sırasında uygun alanın incelenebilmesi için mamografiler radyologun elinde olmalıdır. US meme kanseri taramasında etkili bir yöntem olmadığı ve yüksek yanlış pozitif sonuçlar verdiği için tarama amacıyla kullanılmamalıdır (14).



Resim 15. İnvazif duktal karsinomda grup yapan, lineer dallanma gösteren mikrokalsifikasyonlar gösterilmiştir (oklar).

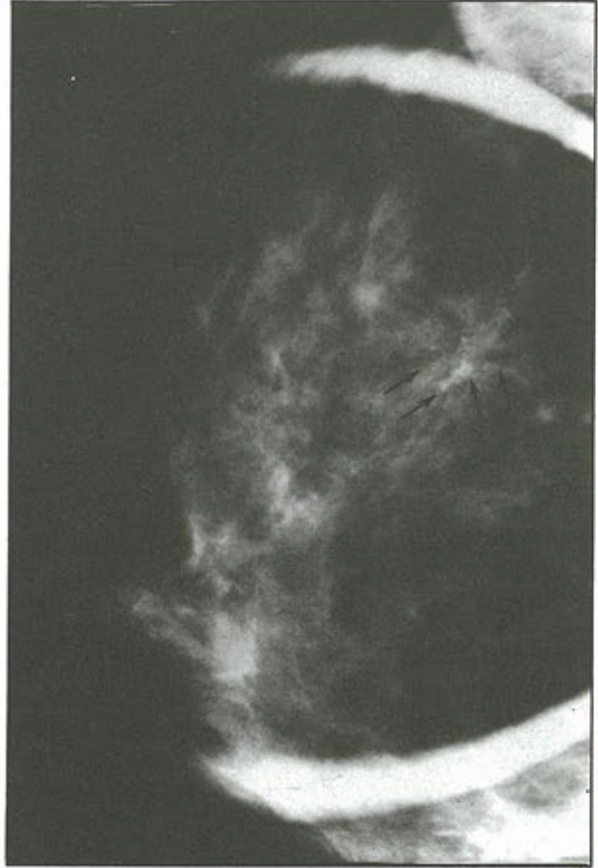
US endikasyonları şunlardır :

1. Kist-solid kitle ayrımının yapılması :

US'nin en önemli yeri mamografide tespit edilen iyi sınırlı veya sınırları çevre parankim tarafından gizlenen veya palpasyonda bulunan kitlelerin kistik veya solid yapısını ortaya koymaktır. US ile %96-100 doğrulukla kist tanısı konulabilmektedir. US yapılması gereken en küçük kitle boyutu nedir sorusunun cevabı lezyonun yeri, memenin büyüklüğü ve yapısı ile US donanımının tipine göre değişmektedir. Küçük memelerde 2-3 mm çapındaki bir kist US ile tespit edilebilirken büyük, yağlı memelerde 2 cm çapındaki bir kist görülemeyebilir. Beş mm'den küçük kistlerin çoğunda parsiyel hacim etkisi nedeniyle kist-solid ayrımı yapılamaz.

2. Dens bir memede görünmeyen palpabl kitlelerin araştırılmasında : Normal fibroglandüler dokular mamografide kitleleri kısmen veya tamamen gizleyebilir. Bu nedenle palpabl bir kitle mamografide görülüyorsa ve onu gizleyecek miktarda meme dansitesi varsa kist-solid ayrımını yapmak için US yapılmalıdır. Mamografide görünmeyen palpabl meme kanserlerini US gösterebilir, ancak US bütün solid kitleleri ortaya koyamaz. Bu nedenle fizik muayene bulguları kanser açısından anlamlı ise, mamografi ve US ile tespit edilemeyen kitleler solid kabul edilmeli ve biyopsi yapılmalıdır.

3. Yerleşimi nedeniyle mamografi ile tam olarak incelenemeyen kitlelerin değerlendirilmesinde : Nadiren, zayıf hastalarda periferde kalan palpabl kitlelerin görüntü alanına yerleştirilmesi mümkün olmaz. Bu durumda, palpabl kitle US ile değerlendirilmelidir. US bulgusunun olmaması kanser olasılığını yok etmez.

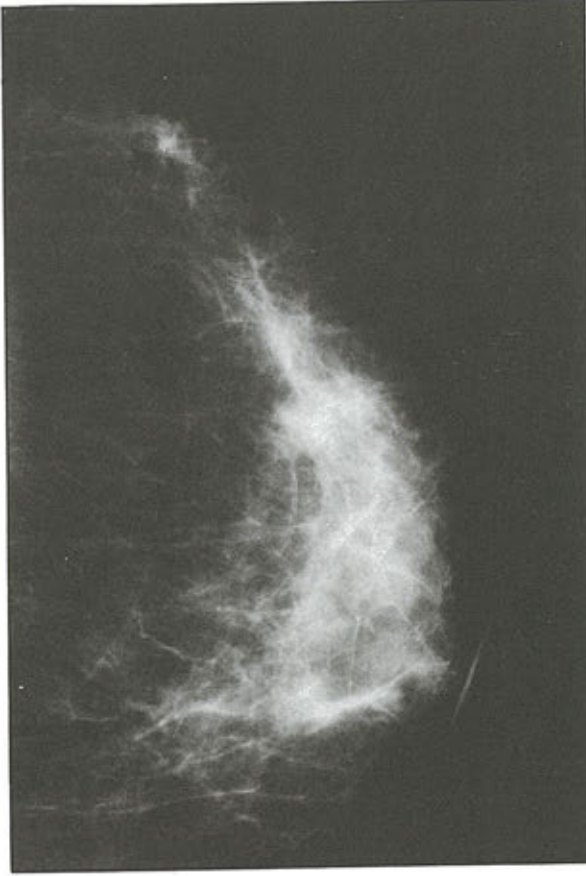


Resim 16. Endometrium kanseri tanısı olan hastanın tarama amacıyla yapılan mamografisinde grup yapan mikrokalsifikasyonların işaretleme sonrasında biyopsi sonucunda invaziv duktal karsinoma ait olduğu anlaşılmıştır (oklar). Kitle nonpalpabl olup US bulgusu yoktu.

4. Genç hastalarda palpabl kitlelerin araştırılmasında : 30 yaşın altında palpabl kitlesi olan bir kadında ilk görüntüleme yöntemi olarak US kullanılabilir. Eğer kitle kist ise mamografi gerekmez. Ancak, kitle solid veya görülemiyorsa mikrokalsifikasyonların araştırılması için mamografi gereklidir. 30 yaşın üzerindeki kadınlarda mamografi ile başlanmalı, US gerektiğinde kullanılmalıdır.

5. Apse tanısında : Klinik bulgular apse oluşumunu düşündürüyorsa US apse kavitesini göstermek için iyi bir yöntemdir. Bu durumlarda mamografi çekmek ağrı ve ödem nedeniyle güç olabilir ve artmış inflamasyon nedeniyle apse oluşumu görünmeyebilir.

6. Girişimsel yöntemler için klavuz olarak : US kist aspirasyonları, ince iğne aspirasyonları, US ile görülebilen kitlelerin "tru-cut" biyopsileri ve preoperatif tel ile işaretlenmelerinde başarı ile kul-



Resim 17. Üç yıl önce sağ mastektomi yapılan hastanın sol mamografisinde, palpabl olmayan ve US bulgusu olmayan spiküle kitle tespit edilmiştir (oklar). Tel ile işaretleme sonrasında yapılan biyopside invazif duktal karsinom bulunmuştur.

lanılmaktadır.

US'nin yanlış kullanımları : US'nin meme kanseri taramasında kullanılması hastalara zararlı olabilir. Çünkü, US mikrokalsifikasyonları tespit edemez ve yağlı veya kanşık dokuya sahip memelerde küçük, solid kitleleri gösteremez (Resim 12, 16). Çoğunluğu palpabl olan meme kanserlerinde yapılan çalışmalarda US'nin %0.3-47 (ortalama %20.7) oranında yanlış-negatif sonuçlar verdiği ortaya konmuştur (14).

Ultrasonografinin, iyi kaliteli mamografi ile tespit edilen nonpalpabl meme kanserlerinin önemli bir kısmını gösteremediği saptanmıştır. Semptomu ve palpabl kitlesi olmayan kadınlarda US tarama yöntemi olarak kullanılmamalıdır (Resim 2, 16, 17).

US'nin yanlış-pozitiflik oranı da yüksektir. Dens memeli, semptomu olmayan 587 kadında US ile tespit edilen 80 solid kitlenin hiçbirinin kanser olmadığı saptanmıştır (15). Bunlara dayanarak ABD'nde mamografisi dens olan semptomsuz me-

melerin US ile taranmasından vazgeçilmiştir. Bu tip vakalarda çok dikkatli bir meme muayenesi yapılmalıdır.

Meme incelemesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'nin yeri :

MRG'nin mikrokalsifikasyonların ayıncı tanısında yeri yoktur; inflamatuvar veya fibrokistik değişiklikleri duktal karsinoma in situ gibi malign durumlardan ayırmak amacıyla kullanılamaz. MRG'nin başlıca kullanım yerleri şunlardır (16) :

1. *Meme protezlerinin değerlendirilmesi:* MRG protez rüptürünü gösterme açısından US'den daha duyarlı bir yöntemdir.

2. *Meme kanserinin evrelendirilmesi :* Meme koruyucu cerrahi planlanan hastalarda multifokal veya multisentrik odakların tespiti cerrahiye etkiliyecektir. Aksillasında adenokarsinom metastazı olan ve mamografisi negatif olan vakalarda MRG yararlı olabilir.

3. *Değerlendirmesi zor olan mamografilere sahip kadınlarda :* Cerrahiye sekonder distorsiyonlar nedeniyle veya yüksek risk altında olup dens meme görünümü nedeniyle mamografi değerlendirilmesinin güç olduğu vakalarda MRG önerilebilir. Ancak rutin kullanıma sokmak için klinik etkinliği henüz araştırılmaktadır.

4. *Kanser tedavisi sonrasında takip :* Segmentektomi yapılmış ve radyoterapi almış vakalarda, rutin görüntüleme yöntemleri negatif veya ortada olan durumlarda rekürrens şüphesi yükseldiğinde MRG yardımcı olabilir.

Sonuç olarak, meme değerlendirilmesinde ilk baş vurulacak görüntüleme yöntemi mamografi olmalıdır. Meme kanserlerinin erken tespiti için taranma mamografi ile yapılmalıdır. Kaliteli bir mamografinin yerini alabilecek başka bir görüntüleme yöntemi henüz yoktur.

KAYNAKLAR

1. Firat D, Hayran M. Cancer statistics in Turkey and in the world, 1990-1992; 63.
2. Smith R. The epidemiology of breast cancer. RSNA Categorical Course in Breast Imaging 1995; 7-20.
3. Feig SA, Hendrick RE. Risk, Benefit, and Controversies in mammographic screening. RSNA Categorical Course in Physics 1994; 121-37.
4. Dershaw DD. Evaluation of the breast undergoing lumpectomy and radiation therapy. Radiol Clin North Am 1995; 6: 1147-60.
5. Kopans DB. Mammography screening and the controversy concerning women aged 40 to 49. Radiol Clin North Am 1995; 6: 1273-89.
6. de Paredes ES. Radiographic breast anatomy: Re-

- diologic signs of breast cancer. RSNA Categorical Course in Physics 1994; 35-46.
7. Basset LW. Clinical image evaluation. Radiol Clin North Am 1995; 6: 1027-39.
 8. Evans WP. Breast masses, appropriate evaluation. Radiol Clin North Am 1995; 6: 1085-1107.
 9. Sickles EA. Periodic mammographic follow-up of probably benign lesions: Results in 3184 consecutive cases. Radiology 1991; 179: 463-68.
 10. Sickles EA. Management of probably benign lesions. RSNA Categorical Course in Breast Imaging 1995; 133-38.
 11. Feig SA. Breast masses, mammographic and sonographic evaluation. Radiol Clin North Am 1992; 1: 67-92.
 12. Adler DD. Mammographic evaluation of masses. RSNA Categorical Course in Breast Imaging 1995; 107-16.
 13. Feig SA. Mammographic evaluation of calcifications. RSNA Categorical Course in Breast Imaging 1995; 93-105.
 14. Jackson VP. The current role of ultrasonography in breast imaging. Radiol Clin North Am 1995; 6: 1161-70.
 15. Sickles EA. Benign breast lesions: Ultrasound detection and diagnosis. Radiology 1984; 151: 467-70.
 16. Stelling CB. MR imaging of the breast for cancer evaluation. Radiol Clin North Am 1995; 6: 1187-1204.

p53

Dr. Ayşe Ayhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Patoloji Anabilim Dalı Profesörü

Science dergisinin 1993 yılında 'yılın molekülü' seçtiği p53, hala gündemdeki yerini korumayı sürdürüyor. Geçtiğimiz aylarda Newsweek'in de kapak konusu yapması ile yeniden medyada popülerite kazanan p53 yakın yıllarda yoğun araştırmalara konu olmuştur.

Onyedinci kromozomun kısa kolunda, 17p13.1 bölgesinde yer alan p53 geni, insan kanserlerinde rastlanan genetik değişikliklerin en sık rastlanan hedefini oluşturuyor(1).

Günümüzde en yaygın kanser tiplerini gözden geçirecek olursak koleraktal karsinomların %70'inden daha çoğunda, meme karsinomlarının %30-50'sinde ve akciğer kanserlerinin yaklaşık %50'sinde p53 geninde homozigot zedelenme saptıyoruz (2,3).

Üstelik p53 mutasyonları sadece epitelyal tümörlere has olmayıp, sarkomlar, lösemi ve lenfomalar, nörojenik kökenli tümörler de dahil olmak üzere çok çeşitli histogeneze sahip malign neoplazilerde mevcut. Aslında her ne kadar malign tümörlerde rastlanan p53 mutasyonlarının çoğu somatik hücrelerde akkiz mutasyonlar şeklinde iseler de, retinoblastom ailelerinde olduğu gibi p53 mutasyonlu ailevi kanserler olduğunu 1990 yılında şaşırarak öğrendik: Otozomal dominant geçişli Li-Fraumeni kanser aileleri genç yaşta multipl kanser olma riski taşıyorlar (4-5). p53 geninin her iki alleli de olmayan 'knockout' farelerde erken dönemde çok çeşitli tümörlerin oluşması p53 tümör baskılayıcı geninin insan tümörleri oluşumundaki santral rolünü destekliyor (5). Tek bir genin, ürünü olan proteindeki tek bir aminoasiti ilgilendiren bir mutasyonun bu kadar çeşitli kanser

tipiyle ilgili olması, neoplastik büyümenin kontrolü için hücreye normal bir p53 geni yerleştirilmesi veya p53 proteininin üç boyutlu yapısının düzeltilmesinin yeterli olacağı izlenimi veriyor. Bu hikayeyi daha da ilginç kılan bir konu, farklı karsinogenlerin p53 geni üzerinde farklı mutasyonel değişiklik yapıyor olması, ki sonuçta bu değişikliklerin spesifik yapısı, etkenin parmak izini bulmamızı sağlayabilecektir (7).

p53 keşfi, virüslerle ilişkileri

p53 proteini ilk kez 1979'da, transforme edici bir virus olan SV40 virusünün büyük T antijeni ile oluşturduğu sıkı ve stabil kompleksler aracılığı ile bulundu, yazarlar immünohistokimyasal olarak bu kompleksi saptadıklarında p53'ün 'büyüme kontrolüyle ilgili bazı hücre fonksiyonlarının regülatörü' olarak görev yapabileceğini düşündüler (8). O yıllarda onkogenler popülerdi, tümör baskılayıcı genler hakkında bilgilerimiz, bir tümör baskılayıcı genin mutasyon nedeniyle onkogenik transformasyona uğrayabileceğini akıldan geçiremeyecek kadar azdı ve sonuçta, malign tümörlerde saptanan ve mutasyon nedeniyle onkogenik aktivasyona uğramış p53, onkogenler arasında sınıflandırıldı. Bugün p53 molekülünün, tümör baskılayıcı bir genin ürünü olduğunu biliyoruz. Her iki allelde meydana gelen mutasyon sonucu tümör baskılayıcı fonksiyonu inaktive olabileceği gibi, allellerden birinde oluşacak bazı aktive edici mutasyonların diğer allelin inaktivasyonuna da neden olabileceğini öğrendik ve 1989'da Vogelstein ve arkadaşlarının kolorektal adenomdan karsinoma geçiş basamağında yer aldığını öne sürdükleri bu gen hakkında fikirlerimiz değişti. O günden bu yana artık normal hücrelerde bulunur

görevi normal büyümenin kontrolü olan 'wild' tipteki p53'ün major bir tümör baskılayıcı gen olduğunu kabul etmiş durumdayız (3). Artık SV40 virüsünün büyük T antijeninin p53'e bağlanarak onun DNA bağlayıcı protein ve transkripsiyon faktörü olarak görev yapmasını engellemekle kalmayıp büyümeyi durdurucu ve apoptotik fonksiyonlarını da bloke ettiğini anladık. p53 fonksiyonunu nötralize ederek görev yapan başka virüsler de var: Adenovirus E1B ürünü olan 55kDa protein, yüksek riskli HPV serotiplerinde bulunan E6 proteini bunlar arasında sayılabilir ve bu virüslerin etyolojide rol oynadığı kanserlerde etyopatogenezi izah edilebilir: Özellikle insan uterus serviks kanserlerinde HPV negatif tümörler daha sık p53 mutasyonu taşımakta, HPV pozitif olanlarda ise viral genomun entegre olduğu bölgenin transforme edici E6 ve E7 proteinlerini baskılayıcı fonksiyon görmesi, transforme edici E6 proteininin normal p53 proteinine E7'nin ise bir başka tümör baskılayıcı gen ürünü Rb proteinine bağlanarak onları parçalaması bize p53 ve diğer tümör baskılayıcı gen ürünlerinin mutasyon olmadan da inaktive edilebileceğini gösteriyor.

p53 geninin fonksiyonu

Onyedinci kromozomun kısa kolunda yer alan p53 geni, 53 kilodalton ağırlığında ve 393 aminoasitten oluşan bir protein kodlamaktadır. Bu fosfoprotein, homooligomerler oluşturur, spesifik DNA bölgelerine bağlanabilir ve DNA eşleşmesinde transkripsiyon faktörü olarak görev yapar. Normal hücrelerde çeşitli DNA zedeleyicileri (ultraviyole, radyomimetik ilaçlar, gamma irradyasyon...) hücrede p53'ün posttranslasyonel stabilizasyonu sonucu birikimine neden olur. p53 protein düzeyindeki artış, hücre siklusunun G1 fazında (mitozdan sonra, DNA sentezinden önce büyüme fazı) durmasına neden olur ve bu dönemde spontan veya indüklenerek oluşan DNA zedelenmesinin tamiri başlanır. Eğer söz konusu DNA tamiri gerçekleştirilemez ise programlı hücre ölümüne (apoptozis) giden yol açılır ve hücre kaderiyle ölür (Fig 1,a). Kısacası p53 genomik bütünlüğün sigortasıdır (9). p53 geni aslında genomun bütünlüğünü direkt olarak değil, diğer genlerin ekspresyonunu artıran bir transkripsiyon faktörü olarak sağlar. Bu genlerden biri DNA zedelenmesinde büyümeyi durduran gen (Growth arrest and DNA damage-GADD45), diğeri ise siklus moleküllerinden olan p16'dır. p53 fonksiyonunun olmaması, tümör hücrelerinde anöploid ve gen de amplifikasyonu ile karakterli genomik instabiliteye de neden olmaktadır (10). Atimik farede akciğer,

meme ve kolon hücre dizileriyle oluşturulan tümörlerin bu hücre dizilerinde normal p53 fonksiyonu sağlanmasıyla ablasyona uğraması da p53'ün tümör baskılayıcı rolünü doğrulamaktadır.

p53 gen değişiklikleri

p53 mutasyonları insan kanserlerinde en sık rastlanan genetik anormalliktir (Tablo 1). p53 gen mutasyonuna ilaveten, gende mutasyon olmaksızın ortaya çıkan p53 protein inaktivasyonu, diğer proteinlere bağlanma veya yıkımının artması gibi nedenlerle de olabilir. Bununla birlikte mutasyon, p53 inaktivasyonunun en sık rastlanan nedenidir. En sık rastlanan mutasyon da tek bir baz çifti değişikliği (nokta mutasyonu) şeklinde olup sonuçta ya bir aminoasit değişikliğine (missens mutasyon) veya bazan da genin kodlama bölgesinde 'stop kodon' olduğu için (nonsens mutasyon) budanmış diyebileceğimiz farklı bir protein ortaya çıkmasına neden olur. Delesyon ve insersiyon mutasyonları yanı sıra prekürsör RNA'nın matür RNA'ya dönüşümünde 'splicing' mutasyonları da, az da olsa p53 genini ilgilendirmektedir. p53 geninde oluşan mutasyonlar genin evrim boyunca korunan bölgesi olan 4 ile 8 ci ekzonları arasında olmaktadır (Fig.2); oluşan mutasyonlar belli bir bölgeye has olmayıp genin kodlayan sekansının dörtte birinden fazla bir alana yayılmıştır. Diğer tümör baskılayıcı genlerden farklı olarak, p53 missens mutasyonlarının çoğu dominant negatif mutasyondur, diğer bir deyimle allelden biri normal diğeri mutant ise mutant allelin ürünü olan protein normal allelin ürünü bağlayarak heterooligomer oluşturur (normal ve mutant p53 kompleksi). Sadece normal p53'ten oluşan protein kompleksinden farklı olarak bu proteinin yarı ömrü uzamakla kalmaz, artık bir transkripsiyon faktörü olarak da görev yapmadığından hücre büyümesine engel olamaz. Bu dominant mutantların biraz önce bahsettiğimiz uzun yarılanma ömürleri nedeniyle immünolojik olarak kolayca saptanabilme özellikleri vardır. Buna karşılık normal p53 proteini veya 'nonsense' ya da 'frameshift' mutasyonlarda p53 immünolojik olarak saptanamamaktadır. 'Nonsens' ve 'frameshift' mutasyonlar, -budanmış- diye tabir edebileceğimiz, eksik ve oligomerizasyon için gerekli olan karboksi terminal ucu olmayan tipte mutant p53 proteinlerine neden olmaktadır. Kolayca anlaşılacağı gibi bu mutant tipler oligomerize olamayacağından diğer p53 allelinin normal olduğu durumlarda onun ürünü olan normal p53 proteinini bağlamayacak, heterooligomerler oluşturamayacak -dominant negatif- değil diğer tümör

baskılayıcı genlerde görüldüğü şekilde resesif davranacaktır. Bu şartlar altında hücrede p53 fonksiyonunun ortadan kalkması diğer allelde de bir mutasyon gerektirir. p53 fonksiyonunu ortadan kaldıran mutasyonların varlığında ise DNA zedelenmesi sonrası hücrede istirahat fazında kalabilmesi için gerekli normal p53 olmadığı için DNA'sı zedelenmiş hücreler çoğalmaya devam edecek ve sonuçta hücrede transformasyon oluşacaktır (Fig. 1b).

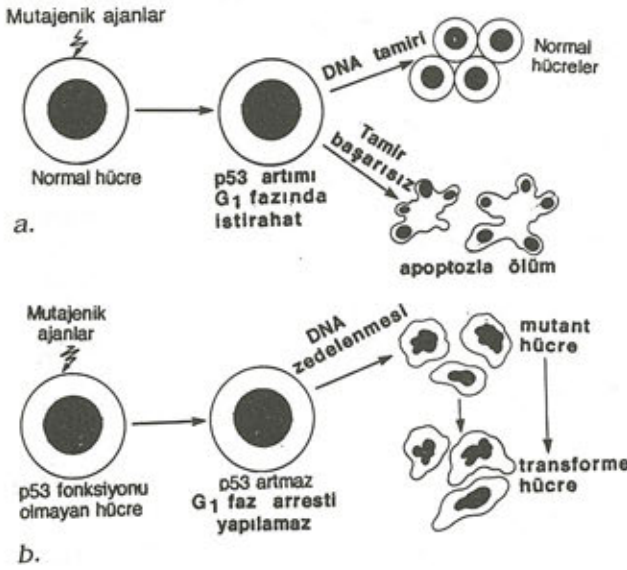


Fig. 1 (a,b). Normal ve mutant p53'ün muhtemel etki mekanizması



Fig. 2. p53 proteini ve türler arası korunan bölgeleri (I-V solid kutular). En sık mutasyon gösteren belgeler (hot spot) II-V kısımları arasında. Oligomerizasyon için gerekli uç ise karboksil terminal bölgede bulunuyor.

p53 mutasyon patterni

Şimdiye dek bildiğimiz tüm diğer moleküllerden farklı olarak, p53 mutasyonları tümörden tümöre farklılık göstermekle kalmamakta, etyolojik ajana bağlı olarak aynı tümörde farklı coğrafi bölgelerde farklı mutasyon patterni görmektedir. Hatta değişik organlarda, çok basamaklı

karsinogenezin değişik evrelerinde p53 mutasyonu zamanlaması bile farklılık göstermektedir. Epidemiyolojik olarak sigara ile yakın ilişkili kanser tipleri olan akciğer kanserleri ve skuamöz tipteki baş-boyun kanserlerinde en sık rastlanan p53 nokta mutasyonu patterni G'den T'e olan transversiyonlardır. Bu bulgu, söz konusu tümörlerde oluşan p53 mutasyonunun, sigara dumanında mevcut benzo(a) pyren gibi mutajenik ajanlar sonucu olduğunu düşündürmektedir. Benzo(a) pyren doku kültürü hücrelerinde de baskın olarak G'den T'e p53 mutasyonları oluşturmaktadır. Buna karşılık uranyum madeninde çalışan işçilerde saptanan p53 mutasyonları etyolojisinde iyonize radyasyon söz konusu olup bu neoplazmlarda saptanan p53 mutasyonları G'den T'e transversiyon niteliğinde değildir.

Deri epidermoid kansinomlarında da, güneş ışığı ile ilişkili tümörlerde yaklaşık %50 oranında p53 mutasyonları olmakta ve bunların bir kısmı ultraviyole etkisi ile geliştiği bilinen CC'den TT'e dinükleotid değişimleri şeklinde olmaktadır. Hiçbir iç organ malignitesinde bu tip bir p53 mutasyonu bildirilmemiştir.

Hepatosellüler kansinomlar (HCC) genellikle kronik viral hepatitler zemininde, bazen de Aflatoksin B₁ maruziyeti sonucu gelişir. Etiyolojide Aflatoksin B₁ in yüksek oranda bulunduğu Çin ve Güney Afrika ülkelerinde HCC'ların yaklaşık %50'sinde p53 mutasyonları saptanmıştır. İlginç olarak, bu mutasyonların %85'i, 249'uncu kodonda G'den T'e olan transversiyonlardır. Diyetle aflatoksin kontaminasyonunun bulunmadığı diğer coğrafi bölgelerde, mesela Japonya, Almanya gibi ülkelerde HCC'da saptanan p53 mutasyonlarının G'den T'e transversiyonlar olduğu ancak 249'cu kodona sınırlı olmadığı dikkati çekmiştir. In vitro çalışmalarda da Aflatoksin B₁, 249'uncu kodonda aynı tip mutasyon oluşturmuştur. HCC ile Aflatoksin B₁ arasında epidemiyolojik ilişkiyi destekleyen bu çalışmalar, bu ilişkide rol oynayan neden-sonuç ilişkisinin p53 molekülünde oluşan 'site-specific' bir mutasyona dayandığını göstermektedir (19,20).

Kolon kanserlerinin üçte ikisinde saptanan missens mutasyonlar CG dinükleotid bölgelerinde G den A e olan transizyonlardır. Bu mutasyon patterni, kolon kanserlerinin patogenezinde metillenmiş sitozin rezidülerinin deaminasyonu ile oluşan endojen bir mekanizmanın bulunduğunu düşündürür (2).

Meme ve mide kanserlerinde ise p53 mutasyon

patterni coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir. Örneğin meme kanserlerinde CG dinükleotidlerinde transizyonlar orta ve batı Amerika Birleşik Devletlerinde sık iken (22), eksojen mekanizmaları oluşan mutasyonlar Kuzey Karolina (23) ve İskoçya popülasyonlarında siktir (24). Bu olay, mutasyon mekanizmaları farklı, veya coğrafi bölgelere göre genetik kişisel farklılıklar olsa da patolojik olarak benzer tümörler oluşabileceğini düşündürmektedir. Ancak bugüne kadar meme tümörlerinde epidemiyolojik çalışmalarda eksojen mekanizmayı açıklayacak bir izah henüz bulunamamıştır.

Li-Fraumeni Sendromu

Otozomal dominant geçişli Li-Fraumeni sendromu aileleri meme kanseri, sarkomlar ve diğer tümörler için artmış risk taşırlar. Bu sendromun klinik tanısı için:

1. Hastanın 45 yaş öncesi sarkom tanısı alması,
2. Birinci derece akrabasının 45 yaş öncesi kanser olması,
3. Başka bir birinci derece ya da ikinci derece akrabasının herhangi bir yaşta sarkom, ya da 45 yaş öncesinde kanser tanısı alması gereklidir (25). Bu hastaların tümürlü dokularında normal p53 alleli bulunmaz. Somatik mutasyonlu hastalarda olduğu gibi germline mutasyonlar da genin evrim boyunca en iyi korunmuş bölgelerinde olmaktadır. Sporadik meme kanserlerinde veya sarkomlarda hasta yaşının 40 ve altında olması ender iken ailevi ve multipl primeri olan genç hastalar sıklıkla p53 mutasyonu taşımaktadır. Li-Fraumeni sendromunda saptanan p53 gen mutasyonları sporadik mutasyonların saptandığı bölgelerdedir ve çoğu 'missense' mutasyonlardır. Bu mutasyon patterni daha ziyade ya CG dinükleotid bölgelerinde 5-metil-sitozin deaminasyonu ya da DNA polimeraz enzimi sadakatsızlığı sonucu oluştuklarını düşündürmektedir.

Onkoproteinlere bağlanarak p53 inaktivasyonu

p53 diğer proteinlere bağlanarak da inaktive olabilmektedir. DNA tümör virüslerinin onkoproteinleri, yukarıda da bahsettiğimiz gibi normalde hücrede bulunmayan proteinlerdir: Adenovirüs E1B proteini p53'e bağlanarak p53'ün aktive ettiği transkripsiyonu engeller. Bazı HPV tiplerinde bulunan E6 proteini de p53'e bağlanarak p53 yıkımına neden olmak suretiyle fonksiyonunu engeller. Bilindiği üzere HPV'nin sadece E6 proteini

yapan tipleri HPV ilişkili anogenital kanserlerde rol oynamaktadır (tip 16 ve 18 gibi). Endojen hücre proteinleri ile olan interaksiyon sonrası p53 inaktivasyonuna gelince, sarkomların yaklaşık 1/3'ünde amplifiye olan, sarkomlarda sık rastlanan sitogenetik anomali nedeni olan 12q13-14 yerleşimli MDM2 geni örnek olarak verilebilir: MDM2, p53 proteinine bağlanarak onu inaktive etme yeteneğine sahiptir.

p53 inaktivasyonu zamanlaması

Onkogeneziste p53 inaktivasyonu sık rastlanan bir olay olmakla birlikte mutlak bir basamak değildir. Ayrıca, değişik organlarda oluşan tümörlerde, p53 inaktivasyonu zamanı organdan organa farklılık göstermektedir. Sporadik ve ailevi adenomatöz polipozis sendromları ile birlikte görülen kolorektal invaziv neoplazilerde p53 mutasyonu sonucu oluşan inaktivasyon izlenirken benign nitelikteki adenomlarda izlenmez. Buna karşılık özofagusun Barrett özofagusu, displazileri ya da in situ karsinomları gibi premalign lezyonlarında, akciğerin bronş epitel displazilerinde p53 mutasyonları mevcuttur (26,27). Bu bulgular, mutant p53 varlığına dayandırılabilmektedir. Bu kanserler erken tanı-tarama stratejilerinin geliştirilmesinde önemlidir.

p53 prognostik faktör olabilir mi?

p53 mutasyonları ya da immünohistokimyasal çalışmalarla saptanan p53 mutasyon değişiklikleri, çeşitli kanser tiplerinde muhtemel prognostik faktör olma açısından araştırılmıştır. Erken evre rezektabl küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde iki retrospektif çalışmada p53 mutasyonları ile kısalmış survival arasında önemli bir ilişki bulunmuştur(28,29). Bu çalışmalardan biri p53 mutasyonlarının kısa yaşamla korele olmakla kalmayıp çok değişkenli analizlerde bağımsız bir parametre olduğunu göstermiş, p53 mutasyonu bulunan tümürlü hastalar arasında nisbi ölüm riski 3.5 kat fazla bulunmuştur.

Meme kanserinde de p53 immünohistokimyası ile hastalığın evresi, metastaz varlığı, progesteron içeriği azlığı gibi kötü prognostik faktörlerle bir ilişki olması nedeni ile meme kanserlerinde p53 immünohistokimyasının bir prognostik faktör olup olamayacağı araştırılmıştır. Bu çalışmalarda özetle, tek değişkenli analizlerde p53 pozitifitesi ile kısalmış survival arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur. Ayrıca lenf nodu negatif meme kanserlerinde immünohistokimyasal olarak p53 pozitifitesi ile kısalmış survival arasında da bir ilişki bildirilmekle birlikte istatistiksel önem sap-

Tablo 1. İnsan malignitelerinden bazılarında p53 mutasyonları

Tümör tipi	p53 mutasyon %	Predominant mutasyon
Akciğer(küçük hücreli)(11)	77-100	G den T e
Akciğer(küçük hücreli dışı)(11)	49-75	G den T e
Baş-boyun, dil (12,13)	100	G den T e
Kolon (2)	70	G den A e (CpG bölgesi)
Meme(14)	38	G den A e (CpG bölgesi)
Over(15)	30-70	G den A e (CpG bölgesi)
Endometrium(16)	25-40	*
Mide(17)	20-40	**
Deri, skuamöz(18)	58	C den T e
Hepatosellüler(19,20)	50	G den T e (kodon 249)
Mesane(21)	48	*

* Predominant tip kesin belirlenmiş değil

** Çalışılan popülasyona göre değişiklik gösteriyor.

tanamamıştır. Yine çok değişkenli analizlerde p53 immünohistokimyası ile meme kanserlerinde metastazsız survival istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalmış olmakla birlikte daha kısa 'overall survival' için bu ilişkinin istatistiksel anlamı marjinaldir. Yine lenf nodu negatif meme kanserlerinde sistemik adjuvan kemoterapi kullanımını yönlendirecek evre dışında faktörler olabileceği düşünülerek sadece lokal tedavi alan hastalarda retrospektif olarak p53 immünohistokimyası çalışıldığında p53 immünohistokimyası pozitif olan hastalarda survival anlamlı bir şekilde kısalmış olarak bulunmuş, relatif ölüm oranı 2.7 olarak saptanmıştır. Bu bulgu menopoz durumu, tümör boyutu, histolojik diferansiyasyon, tümörün mitotik aktivitesi, estrogen veya progesteron reseptör içeriği, c-erbB2 ekspresyonu ve DNA indeksinden bağımsızdır, ancak S fazı fraksiyonunun önemi p53 immünohistokimyasından fazla bulunmuştur. Anlaşılan lenf nodu negatif meme kanserlerinde sistemik adjuvan tedavide p53'ün olası rolünü anlayabilmemiz için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (9).

Kolon kanserlerinde de evre ilerledikçe p53 geninde heterozigosite kaybı ve mutasyon artmakta, immünohistokimyasal olarak da anormal p53 birikimi saptanmaktadır. Tek değişkenli analizlerde önemli olan bu ilişki, survival kısalığı bakımından çok değişkenli analizlerde bağımsız bir risk faktörü değildir (2).

Son olarak p53'ün prognostik faktör olabileceği

endometrium kanserlerinde yapılan çalışmalardan bahsedecek olursak prognozu belirleyen önemli diğer klinikopatolojik kriterlerle karşılaştırıldığında istatistiksel bakımdan anlamlı olacak şekilde lenf nodu metastazı ve evre ile anlamlı bir ilişki bulunmuştur (16).

p53 fonksiyonunun kanser tedavisinde önemi

Karsinogenezde p53, limitli de olsa bazı mevcut antikanser tedavilerin etkinliğini anlamamızda ve yenilerini geliştirmek için yaklaşımlarımızda önemli bilgiler sağlamaktadır. İnsan çoklu ilaç direnci (MDR) geninin promoter bölgesinin modülasyonunda p53 geninin önemi inkar edilemez (30). Aynı evrede benzer histolojik tipte ve aynı cerrahi tedavi uygulanan, primer ameliyat sonrası rezidüel tümörü bulunmayan over karsinomlu hastalara aynı süreyle aynı tipte kemoterapi uygulanmasına rağmen bazı hastaların second-look laparotomy-SLL' sonrası tümürlü, diğerlerinin tümörsüz olması bizi, kemoterapiye duyarsızlıkta p53'ün rolünü araştırmaya yönelttiğinde de p53 immünopozitif hastaların kemoterapiye daha az duyarlı olduğunu saptadık (15). Yine sisplatin rezistan serviks kanserlerinin büyük oranda p53 pozitif oluşu, bu tümörlerde de p53 durumunun tedavide önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Yine bazı tedavilere gen amplifikasyonu ile oluşan rezistans, p53 fonksiyonu defektif olan hücrelerin genomik instabilitesi ile de oluşabilmektedir. Akciğer, meme ve kolorektal karsinomlardan elde

edilen tümör hücre dizilerinde p53 fonksiyonunun geriye getirilmesi tümörigenede azalmaya neden olmaktadır. Hatta p53'ü de içeren multipl genetik anormallikler olan hücre dizilerinde sadece p53 fonksiyonu düzeltilmesi diğerlerinde de düzeltilmeye neden olmaktadır (9). Gen transfer teknikleri kullanılarak yapılan bu in-vitro çalışmalar tüm organizma için henüz kullanılabilir aşamada değildir. p53'ün biyokimyasal rolünü daha iyi anlamak için yapılacak çalışmalar p53 fonksiyonunu replase edecek klinik olarak uygulanabilir tedavilerin geliştirilmesinde önemli aşamalar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Stratton MR. The p53 gene in human cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28: 293-95
2. Ayhan A, Yasui W, Yokozaki H. et al. Genetic abnormalities and expression of p53 in human colon carcinomas. *Int J Oncol* 1992; 1: 431-37
3. Jensen RA, Page DL. p53: The promising story continues to unfold. *Human Pathol* 1993; 24: 455-56
4. Malkin D, Li FP, Strong LC et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science* 1990; 250: 1233-38
5. Sristava S, Zou ZQ, Pirolo K et al. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 1990; 348: 747-49
6. Donehower LA, Harwey M, Slagle BL et al. Mice developmentally deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumors. *Nature* 1992; 356: 215-18
7. Kosland DE Jr. Molecule of the year (editorial). *Science* 1993; 262: 1953.
8. Lane DP and Crawford LV. T-antigen is bound to host protein in SV40 transformed cells. *Nature* 1979;278:261-63
9. Kelley MJ, Johnson BE. Genetic mechanisms of solid tumor oncogenesis. *Adv Int Med* 1994; 39: 93-122
10. Livingstone LR, White A, Sprouse Jet al. Altered cell cycle arrest and gene amplification potential accompany loss of wild-type p53. *Cell* 1992; 70:923-35
11. Johnson BE, Kelley MC. Overview of genetic and molecular events in the pathogenesis of lung cancer. *Chest* 1993; 100: 1S-3S
12. Somers KD, Merrick MA, Lopez ME, et al. Frequent p53 mutations in head and neck cancer. *Cancer Res* 1992;52:5997-6000
13. Ünal ÖP, Ayhan A, Hoşal Ş et al. Prognostic value of p53 expression and histopathological parameters in squamous cell carcinoma of oral tongue. *Rinshou biyorigakkai zashi* 1996; 44: 203
14. Coles C, Condie A, Chetty U et al. p53 mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 5291-98
15. Ayhan A, Ayhan A, Küçükali T, Yüce K, Doğan L, Tuncer ZS. p53 expression in serous ovarian carcinoma and its variability with regard to second-look findings. *Int J Gynec Cancer* 5;34,1995 suppl. 1
16. Ayhan A, Tuncer ZS, Ruacan Ş, Küçükali T, Ayhan A. Abnormal expression of cripito and p53 protein in endometrial carcinoma and its precursor lesions. *Rinshou biyorigakkai zashi* 1996;44:202.
17. Yokozaki H, Kuniyasu H, Ayhan A, Yasui W, Tahara E. p53 point mutations in primary human gastric carcinomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 119: 67-70
18. Brash DE, Rudolph JA, Simon Ja et al. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 10124-28
19. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350:427-8
20. Bressac B, Kew M, Wands J, Öztürk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from Southern Africa. *Nature* 1991; 350: 429-31
21. Tekin I, Özen H, Toklu C, Kendi S, Ayhan A. Expression of p53 in superficial transitional cell bladder cancer. *Rinshou biyorigakkai zashi* 1996; 44: 203
22. Sommer SS, Cunnigham J, McGovern RM et al. Pattern of p53 mutations in breast cancer of women of the midwestern US. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 246-52.
23. Davidoff AM, Humphrey PA, Iglehart JD, et al. Genetic basis for p53 expression in human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 5006-10
24. Prosser J, Thompson AM, Cranston G et al. Evidence that p53 behaves as a tumor suppressor gene in sporadic breast tumors. *Oncogene* 1990; 5: 1573-79
25. Li FP, Fraumeni JF, Mulvihill JJ, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358-62
26. Bennett WP, Hollstein MC, Metcalf RA et al. P53 mutation and protein accumulation during multistage human esophageal carcinogenesis. *Cancer Res* 1992; 52: 6092-97
27. Sozzi G, Miozzo M, Donghi R et al. Deletions of 27p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung. *Cancer Res* 2993; 52: 6079-82
28. Horio Y, Takahashi T, Kuroishi T et al. Prognostic significance of p53 mutations and 3p deletions in primary resected non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 1-4
29. Quinlan DC, Davidson AG, Summers CL et al. Accumulation of p53 protein correlates with poor prognosis in human lung cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 4828-31
30. Chin KV, Ueda K, Pastan I, Gottesman MM. Modulation of activity of promoter of the human MDRI gene by ras and p53. *Science* 1992; 255: 459-62

Kolorektal kanserin moleküler genetiği

Dr. Yavuz Özışık

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü
Medikal Onkoloji Ünitesi Doçenti

Kolorektal karsinogenezde iki farklı yol ileri sürülür. Bunlar:

1. Adenomdan gelişen karsinom.
2. Adenomatöz olmayan mukozadan çıkan karsinom.

Her iki yolda farklı genetik değişiklikler rapor edilmektedir. Bu makalede birinci yol tartışılacaktır. Burada aktive ras onkogeni ile p53, APC ("adenomatous polyposis coli") ve DCC (deleted in colorectal cancer) geni gibi birçok tümör supresör genin inaktif şekli birlikte rol oynar (1,2).

Normal kolonik kriptte düzenli proliferasyon ve farklılaşma prosesi vardır. Devamlı proliferasyon yeteneğinde olan stem hücre kriptin tabanında lokalizedir. Stem hücreler yukarı doğru luminal yüzeye göç eder ve bu esnada hücreler diferansiyasyon (farklılaşma) olurken, hücreler proliferasyon durur. Böylece hücrelerin su ve besinleri absorpsiyon yeteneği gelişir ve barsak yüzeyini koruyacak olan mukus sekresyonu başlar. Daha sonra villüs yüzeyindeki yaşlı hücreler programlı hücre ölümüne (apoptosis) girer ve lümeneye düşer. Intestinde bu şekilde olan epitel turn over'i oldukça hızlı olup 3-4 gün kadar sürer. Bu proses kusursuz bir balans halinde olup hücreler üretilen hücreler kayıpla dengede tutulur ve mukozal bütünlük devam ettirilir (3, 4).

Neoplazideki birinci step proliferasyon zoonunun kolonik kriptin üst kısmına taşınmasıdır. Bunun mekanizması bilinmemekle birlikte APC genindeki anomalliğin bundan sorumlu olduğu ileri sürülür. Bu gen ürününün kritik dozunun proliferasyonun sınırlandırılması için gerekli olduğu ve anormal gen ürününün yapımı sonucu normal

fonksiyonun bozulduğu düşünülür.

APC geni

APC geninde germline mutasyonlar kolorektal tümörlerin yalnız çok küçük bir kısmında görülmekle birlikte, somatik mutasyonlar sporadik tipteki adenom ve karsinomların üçte ikisinden daha fazlasında tespit edilmiştir. Somatik APC mutasyonu küçük adenomlarda karsinomlardaki gibi yaygındır. APC genindeki somatik mutasyonların çok büyük kısmı inheritid mutasyonlardakine benzer olarak budanmış (truncated) APC protein ürününe neden olabilir. APC klasik bir tümör supresör genidir, herediter kanserlerde germline düzeyinde olan ilk mutasyon taşınır ve somatik dokuda genin ikinci kopyasının mutasyon veya delesyon ile kaybı sonucu kanser meydana gelir. Diğer tümör supresör genlerdeki gibi, sporadik (non-familial) kanserlerde APC geninin her iki allelinin kaybı veya inaktivasyonu olur. Polip gelişiminde APC gen mutasyonlarının dominant bir etkisinin olduğu ileri sürülür. Her iki allelin inaktivasyonu sporadik tümörlerde ve poliposis zemininde çıkan kolorektal tümörlerin önemli bir kısmında tayin edilmiştir (5-7).

APC geni kromozom 5q üzerinde lokalize olup, relatif moleküler kitlesi 300.000 daltondan daha fazla olan çok büyük bir protein kodlar. Bunun sellüler fonksiyonu kesin bilinmemekle birlikte sitoplazmada lokalizedir. Sitoskeletal proteinlerle özellikle önemli bir adherens kavşak (junction) proteini olan beta-katenin ile etkileşime girer. Adherens kavşaklar bütün epitelyal yüzeylerin zorunlu bir komponentidir ve multiprotein kompleksinde oluşur. Kompleksdeki proteinlerden biri kadherinlerdir. Bu transmembran molekül bitişik hücreler arasındaki hücre-hücre adhezyonunu onlar

ekstrasellüler sıraları aracılığıyla yapar. Kadherin proteininin sitoplasmik yüzü kateninlerle (alfa, beta, ve gamma-katenin) adheren kavşakları hücre sitoskeletonuna demirlemek ve adhezyon (yapışma) sinyallerini hücreye iletmek için etkileşime girer. APC ve beta-katenin arasındaki etkileşimin fonksiyonel öneminin bilinmemesine rağmen, bu interaksiyon adhezyon ile kanser arasında önemli bir bağlantı olduğunu destekler (8). Ayrıca, adheren kavşaklardaki defekt kanser hücrelerinin bazı invazif ve metastatik özelliklerinin temelini oluşturabilir.

MCC geni

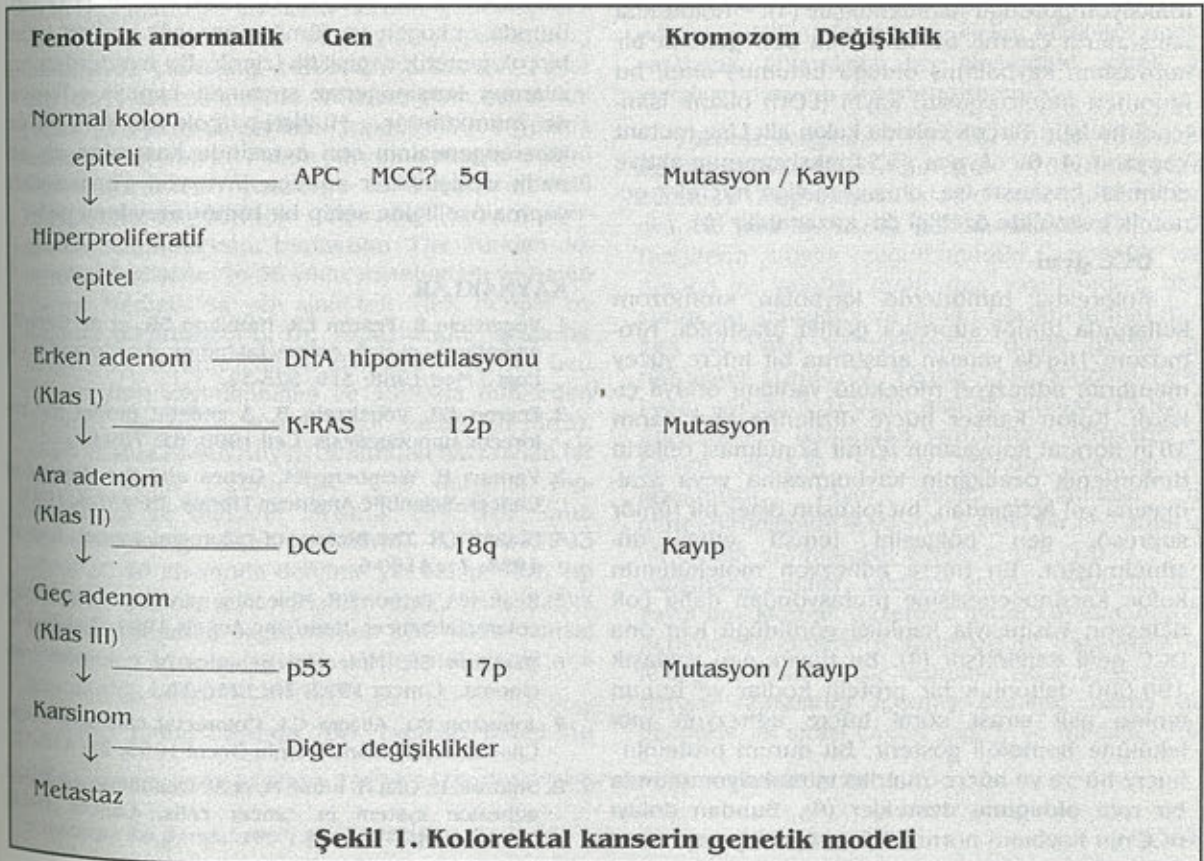
APC geni ile ilgili araştırmalar kromozom 5q'da APC genine yakın diğer bir aday tümör supresör genin tanınmasına neden oldu. Kolorektal neoplazmlarda olan bazı 5q allelik delesyonları bu geni içerir ve bazı kanserlerde MCC (mutated in colorectal carcinoma) geni mutasyona uğramıştır. MCC gen ürününün G protein-bağlanma özelliği olan m3 asetilkolin reseptör bölgesine homolojisi vardır. G protein aile üyelerinin hücresel sinyal iletiminde önemli bir rolü olduğu düşünülmeyle birlikte kolorektal kanserde MCC rolü henüz tam tayin edilememiştir (7).

Ras gen mutasyonu

K-ras kromozom 12p ve N-ras kromozom 1p'de lokalize olup ras gen ailesi sinyal iletiminde rol oynayan 21.000 dalton membran-bağlı proteinler kodlar. Kodon 12, 13 ve 61 de lokalize mutasyonlar uygunsuz stimülasyon sinyalleri ile sonuçlanır ve tümör progresyonuna izin verir. Ras mutasyonu adenoma- karsinoma gelişimi sırasında relatif olarak erken bir olay gibi görünür. Adenomatöz polipler büyürken, K-ras mutasyonlarının oranı %50 dolayında maksimuma ulaşır fakat karsinomalarda daha sıklıkla bulunmaz (4). Ras mutasyonları küçük adenomdan büyük adenomaya progresyonu ilk yönlendirebilir ve sonuçta kolon kanserinin malignant fenotipi ile ilişkili olabilir (4, 6).

p53

Adenomlarda karsinom gelişimi ile ilişkili olarak en göze çarpan gen p53 genidir. p53 geni kromozom 17p'de lokalize olup, 53.000 dalton nükleer fosfoprotein kodlar. Diğer tümör supresör genler gibi p53 de normal sellüler gendir, hücre proliferasyonunu kısıtlamak için ifade edilir ve böylece normal sellüler diferansiasyon ve apoptosise (programlı hücre ölümü) aracılık eder. Çevre ile etkileşim halindeki diferansiye kolon epitelinin



Şekil 1. Kolorektal kanserin genetik modeli

ölümü kritik homeostatik prosedir. Normal kolon fonksiyonu yürütülürken yüzeysel epitel hücreleri genomun bütünlüğüne zarar verebilecek çevresel ajanlara maruz kalır. Halbuki kolonik kriptin tabanındaki proliferatif kompartımanda bulunan hücreler relatif olarak bu zararlı etkilerden korunurlar. Bu nedenle diferansiye hücrelerin programlı ölümü zedelenmiş DNA replikasyonunu engelleyen zorunlu homeostatik prosedir. DNA hasarına cevap olarak p53 geni yüksek oranda ifade edilir ve buna bağlı olarak hücre siklusu G1 de durur. Böylece zedelenmiş DNA tamir edilecek veya hücre apoptosise uğrayarak DNA replikasyonu engellenecektir. p53 mutasyonların çoğu, hücre siklus kontrolünün kaybolmasına neden olarak bu fonksiyonların yerine getirilmesini engelleyecek ve malign transformasyona yol açacaktır. Kolon adenomlarının kanserlere değişimi esnasında p53 allelleri kaybolur. Böylece p53 supresyonunun kaybı adenomdan karsinomaya progresyon için spesifik bir yol olabilir. Bu geni inaktive ederek hizmet görebilecek birçok mekanizma vardır. Bunlar mutasyon, LOH (loss of heterozygosity) ve inhibitör proteinlerin amplifikasyonudur. p53 geninin normal kopyasının yerine konulması ile kolon kanser hücrelerinin tümörojenik özelliğinin kaybolduğu gösterilerek p53'ün bir tümör supresör gen olarak fonksiyon gördüğü kanıtlanmıştır (4). Kolorektal kanserlerin önemli bir kısmında p53 geninin bir kopyasının kaybolmuş olduğu bulunmuş olup, bu fenomen heterozigosite kaybı (LOH) olarak isimlendirilmiştir. Birçok vakada kalan allel ise mutant kopyadır (4, 6). Ayrıca p53 fonksiyonunun aktive edilmesi başarısız ise, oluşan malign hücreler genomik instabilite özelliği de kazanabilir (4).

DCC geni

Kolorektal tümörlerde kaybolan kromozom kollarında tümör supresör genler araştırıldı. Kromozom 18q'da yapılan araştırma bir hücre yüzey membran adhezyon molekülü varlığını ortaya çıkardı. Kolon kanser hücre dizilerine kromozom 18'in normal kopyasının tekrar konulması onların tümörijenik özelliğinin kaybolmasına veya azalmasına yol açtığından, bu lokusun diğer bir tümör supresör gen bölgesini temsil ettiği düşünülmüştür. Bu hücre adhezyon molekülünün kolon karsinogenezine mutasyondan daha çok delesyon vasıtasıyla katıldığı görüldüğü için ona DCC geni denilmiştir (4). Bu büyük gen yaklaşık 190.000 daltonluk bir protein kodlar ve bunun amino asit sırası nöral hücre adhezyon molekülüne homoloji gösterir. Bu durum proteinin hücre-hücre ve hücre-matriks interaksyonunda bir rolü olduğunu destekler (6). Bundan dolayı DCC'nin kaybının normal hücre-hücre yapışmasını

bozarak neoplazi ile ilişkili olabileceği ileri sürülür. DCC geninin bir kopyası büyük kolon adenomlarının %50'sinde ve kolon kanserlerinin %75'inde deletedir. DCC transkripti normal kolonik mukozada ifade edildiği halde kolon kanser hücre dizilerinde büyük oranda yoktur. Onun aktivitesi adenoma formasyonunda veya adenomadan karsinoma progresyonunda büyük oranda kaybolur (7). Bundan dolayı bu genin p53 geni gibi benign neoplastik dokunun (adenom) malign neoplastik dokuya (kanser) dönüşümü için önemli mekanizma olduğu ileri sürülür (4).

Anormal DNA metilasyonu

Spesifik genetik değişikliklere ek olarak, genomdaki abnormal DNA metilasyonu kolorektal kanserlerde önemli gözükmektedir. Genetik ifadenin regülasyonunda sitozin metilasyonu özellikle önemlidir. Adenom genlerinde hipometilasyon ve hipermetilasyon varlığı DNA metilasyon değişikliklerinin kolorektal karsinogenezinde önemli olabileceğini destekler. Bu durum hücre genetik kararsızlık (instabilite) ve genetik değişikliklerle ilişkili olabilir (6, 7).

Sonuç olarak çok aşamalı transformasyonda önce kolon epitelinde displastik değişiklikler, sonra adenomatöz polipler ve sonunda aşkar karsinom evrelerini içeren yol vardır (Şekil 1) (1, 2). Burada onkogen ve tümör supresör genleri tutan birçok genetik değişiklik izlenir. Bu evrelerden bazıların karsinogenez sırasında bypass edilmesi de mümkündür. Multistep (çok aşamalı) kolon karsinogenezinin son evresinde kazanılan ek genetik değişiklikler sonucu invazyon ve metastaz yapma özelliğine sahip bir tümör meydana gelir.

KAYNAKLAR

1. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *Engl J Med* 1988; 319: 525-32.
2. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
3. Varmus H, Weinberg RA. *Genes and the Biology of Cancer*. Scientific American Library, New York 1992.
4. Boland CR. The biology of colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 4180-6.
5. Reale MA, Fearon ER. Molecular genetics of hereditary colorectal cancer. *Hered/Onc Annals* 1994; 2: 129-40.
6. Hamilton SR. Molecular genetics of colorectal carcinoma. *Cancer* 1992; 70: 1216-21.
7. Johnston PG, Allegra CJ. Colorectal cancer biology. Clinical implications. *Semin Oncol* 1995; 22: 418-33.
8. Shiozaki H, Oka H, Inoue M, et al. E-cadherin mediated adhesion system in cancer cells. *Cancer* 1991; 77:1605-13.

Türkiye'de süreli tıp yayıncılığı(*)

Dr. Tezer Kutluk¹, Dr. Nilgün Yarış²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediyatri Anabilim Dalı, Pediyatrik Onkoloji Ünitesi Profesörü¹ Pediyatrik Onkoloji Ünitesi Uzmanı²

Özellikle 1980'lerden sonra tıp dergilerinin sayısında hızla artma izlenmiştir. Ancak sağlık bilimleri ile ilgili süreli yayınların tümünün toplandığı bir kaynak bulunmamaktadır. Bu konuda yaptığımız incelemede az sayıda kişisel çalışma saptanmıştır. Dr. Kartoglu ve Dr. Hoşgeldin 1987 yılında 63 adet derginin yayınlandığı ve bunların % 71'inin baskı sayısının 1000'in altında olduğunu bildirmiştir(1). Dr. Özsoylu'nun yaptığı bir çalışmada ise ülkemizde 1991 yılına kadar 116 derginin yayınlandığı, bunların 88'inin genel tıp konularını içermiş olduğu ve büyük çoğunluğunun zamanında çıkmadığı belirlenmiştir(2). Dr. Kayar son 65 yılda ülkemizde 443 derginin yayın hayatına girdiğini, çalışmanın yapıldığı 1994 yılında bunlardan ancak 187'sinin yayınının devam ettiğini saptamıştır(3). Dr. Tınaztepe 1994 yılına ait Milli Kütüphane kayıtlarında 100 adet Pediyatri dergisinin bulunduğunu, bunlardan "The Turkish Journal of Pediatrics" in 36 yıldır yayınlandığı ve halen "Index Medicus" da yer alan tek Türk dergisi olduğunu bildirmiştir(4). Dr. Topuzlu'nun yaptığı bir çalışmada, cerrahi bilimler alanında 1928'den beri 67 derginin yayınlandığını ve 1990'da bunlardan 27'sinin yayını sürdürdüğünü belirlenmiştir(5). 1996 yılında Aysen Küyük tarafından hazırlanan bir yüksek lisans tezinde ise 276 derginin toplanabildiği ve bunların 24'ünün 1995'den sonra yayına başladığı bildirilmektedir(6). TÜBİTAK 1993 yılına ait 40 civarında derginin yer aldığı "Türk Tıp Dizinini" yayınlamıştır. Dizin'in önsözünde sağlık bilimleri alanında saptanabilen 150 kadar ulusal derginin çoğunun kendi dizinlerini dahi çıkaramadığı belirtilmektedir(7).

1996 yılının başında Türk Tabipler Birliği Tıp

Dergileri Kurulu tarafından Türkiye'de sağlık bilimleri alanındaki süreli yayınlara ilişkin bilgileri içerecek bir katalog hazırlama çalışması başlatılmıştır. Öncelikle bir bildirim formu hazırlanmış ve ulaşılabilen tüm dergilerin editörlerine, Tıp Fakültesi Dekanlıklarına, Sağlık Bakanlığı ve SSK Eğitim Hastaneleri Başhekimliklerine, Tabip Odalarına, Sağlık Müdürlüklerine bu form gönderilerek mevcut yayınlar ile ilgili bilgiler toplanmıştır. Sonuç olarak 130 tıp dergisinden gerekli bilgi akışı sağlanırken, 111 dergiye ilişkin ayrıntılı bilgi elde edilememiştir. 130 dergiye ilişkin bilgilerin analizi yapılarak ülkemizde tıp alanındaki süreli yayıncılığın durumu değerlendirilmiştir.

Yüzotuz dergiden 72'si (%53.3) son 10 yıl içinde yayın hayatına girmiş olup 30 yıl üzerinde yayını süren 18 dergi bulunmaktadır(Tablo 1). Dirim Dergisi 72 yılla ilk sırada yer almaktadır (Tablo 2). Dergilerin büyük çoğunluğunun uzmanlık dernekleri ve vakıflar tarafından yayınlandığı, daha sonra ise üniversite ve eğitim hastanelerinin (bunlara ait vakıf ve dernekler dahil) geldiği görülmüştür (Tablo 3). Yetmişsekiz derginin (%68) baskı adedinin 1000'in altında olduğu (Tablo 4), üniversiteler tarafından yayınlanan dergilerin çoğunun (%63.6) 500'ün altında basıldığı belirlenmiştir. Yayın sıklığı açısından değerlendirildiğinde %60'ının 3 ayda bir, %7'sinin aylık olarak yayınlandığı saptanmıştır (Tablo 5). Bu çalışmada bilgiler, bildirim yoluyla edinildiğinden yayın aralıklarının düzenine uyulup uyulmadığı değerlendirilmemiştir. Konulara göre dağılımına bakıldığında önemli bir kısmının (%39.2) genel tıp dergisi konularını içermiş olduğu, branş dergilerinde ilk sırayı çocuk sağlığı ve hastalıklarının

(*) Bu çalışma yazarların hazırladığı "Türkiye Tıp Dergileri Kataloğu"ndan özetlenerek alınmıştır.

aldığı görülmüştür (Tablo 6). Dergilerin %57.7'sinin Türkçe, %10'unun İngilizce, %32.3'ünün her iki dilde de yazılan çalışmalara yer verdiği belirlenmiştir. İçerik açısından %61.5'inin 'araştırma dergisi' niteliğinde olduğu saptanmıştır. 'Araştırma dergisi' kapsamında derlemeler, literatür özetleri, toplantı-sempozyum bildirilerine yer vermekle birlikte, asıl olarak klinik-deneysel çalışmaların ve ilginç vaka raporlarının yer aldığı dergiler kabul edilmiştir. Ağırlıklı olarak derleme yazıların yer aldığı dergiler 'derleme dergisi' olarak tanımlanmış ve bu kapsamda 10 dergi yer almıştır (Tablo 7). Popüler tıp ve tıbbi magazin konularını ele alan; genellikle tabip odaları, sağlık müdürlükleri tarafından yayınlanan ve sağlık personeline yönelik olan bülten adedi 7 gibi görülmekle beraber bu sayının çok daha fazla olduğu, ancak bu dergilere ilişkin bilgilerin bize ulaşmadığı düşünülmüştür.

Sürelî tıp yayınları ülkemizde tıp ortamının gelişmesine, mezuniyet ve uzmanlık sonrası tıp eğitimine önemli katkılarda bulunmaktadır. Ülkemizde yayınlanan tıp dergilerinin sayısı son yıllarda çok hızlı bir şekilde artmıştır. Bu artışla beraber özellikle dergilerin içerikleri, düzeyleri, okunurluk oranları, süreklilikleri ile ilgili konularda sorunlar ortaya çıkmıştır. Burada sunulan bilgilerin, sürelî tıp yayıncılığının şu andaki durumunu saptayarak bu sorunların daha somut olarak değerlendirilmesine çözümler üretilmesine katkıda bulunacağını umuyoruz.

Tablo 1. Dergilerin yayın süresi

Yayın süresi	Dergi Sayısı	%
50 yıl ve üzeri	5	3.8
40-49 yıl	2	1.6
30-39 yıl	11	8.5
20-29 yıl	15	11.5
10-19 yıl	25	19.3
6-9 yıl	28	21.5
5 yıl ve altı	44	33.8
TOPLAM	130	100.0

Tablo 2. En uzun süreli yayınlanan dergiler

Dirim (1925)
Türk Oftamoloji Cemiyeti Gazetesi(1929)
İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası (1937)
Türkiye Hastane Tıp Dergisi(1946)
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası(1947)
Turkish Journal of Hematology (1951)
Gülhane Tıp Dergisi(1957)
İzmir Atatürk Devlet Hastanesi Dergisi(1958)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi(1958)
Turkish Journal of Pediatrics (1959)
Haydarpaşa Numune Hastanesi Dergisi(1960)
Zeynep Kamil Tıp Bülteni(1961)
Ege Tıp Bülteni(1962)
Yeni Symposium(1962)
Medical Bulletin of İstanbul Medical Faculty(1965)
Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi(1966)
İstanbul Çocuk Kliniği Dergisi(1966)
Mikrobiyoloji Bülteni(1967)

Tablo 3. Dergileri yayınlayan kurumlar

Yayınlayan kurum	Dergi sayısı	%
Üniversite	31	23.8
Eğitim Hastanesi	15	11.5
Dernek-Vakıf	53	40.7
Yayınevi	13	10.0
S.Müd. *-T.Odası**	11	8.5
Kişi	2	1.6
İlaç Firması	1	0.8
Diğer	4	3.1
TOPLAM	130	100.0

Tablo 4. Dergilerin baskı sayısı

Baskı sayısı	Dergi sayısı	%
500'den az	19	14.6
500-1000 adet	59	45.4
1001-2500 adet	23	17.7
2501-5000 adet	6	4.6
5001-10.000 adet	5	3.8
10.000'den fazla	4	3.1
Bilinmiyor	14	10.8
TOPLAM	130	100.0

Tablo 5. Dergilerin yayın sıklığı

Yayın sıklığı	Dergi sayısı	%
Yılda bir	1	0.8
Altı ayda bir	15	11.5
Dört ayda bir	79	11.5
Üç ayda bir	79	60.8
İki ayda bir	9	6.9
Ayda bir	10	7.7
Bilinmiyor	1	0.8
TOPLAM	130	100.0

Tablo 6. Dergilerin konularına göre dağılımı*

Konu	Dergi sayısı	%
Genel Tıp	51	39.2
Dahili Tıp Bilimleri	43	33.0
Cerrahi Tıp Bilimleri	26	20.0
Sosyal Tıp-Tıbbi Magazin	8	6.1
Temel Tıp	8	6.1
Diğer	11	8.5

* Bazı dergiler birden fazla konu ile ilgilidir.

Tablo 7. Dergilerin türüne göre dağılımı

Türü	Dergi Sayısı	%
Araştırma dergisi	64	49.2
Derleme dergisi	10	7.7
Araştırma+Derleme	46	35.4
Popüler tıp dergisi	3	2.3
Çeviri dergi	3	2.3
TOPLAM	130	100

KAYNAKLAR

1. Kartoglu Ü, Hoşgeldin K, Türkiye'de Tıbbi Dergiler. Sağlık ve Toplum, 1990; 1: 38-40.
2. Özsoyul Ş. Türkiye'de tıp dergileri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi ve TÜBİTAK Tıp Araştırma Grubu. Tıp Alanında Bilimsel Yayınlar Sempozyumu. 30 Eylül 1991. İstanbul, Sempozyum kitabı, 1991, 67-70.
3. Kayar R. Cumhuriyet dönemi (1928-1944) tıp dergilerimizin kısaltılmış isim indeksi ve analizi. SSK Tepecik Hastanesi Dergisi, 1994; 4: 69-77.

4. Tınaztepe K. Publication potential in pediatrics in Turkey, Turk J Pediatr, 1996; 38: 205-16.
5. Topuzlu C. Türkiye'de cerrahi bilimler alanındaki yayınların değerlendirilmesi. TÜBİTAK Sağlık Bilimleri Araştırma Grubu. Tıpta Bilimsel Yazım, Editörlük ve Denetleme Sempozyumu. 18 Kasım 1994, Ankara, Sempozyum kitabı 1996, 35-38.
6. Küyük A. Türk Literatüründe Bilgi Erişimi. Hacettepe Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, 1996, Ankara
7. Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu. Türk Tıp Dizini, 1993; 1 (1-4).

YENİ KİTAPLAR

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ, ULUSLARARASI
YAYINLAR 1995
HACETTEPE UNIVERSITY FACULTY
OF MEDICINE, INTERNATIONAL
PUBLICATIONS 1995**

Yavuz Renda, Tezer Kutluk

Ankara, Emek Ofset, 1997, 58 sayfa.

Birincisi 1994 yılı için hazırlanan Hacettepe Tıp Fakültesinin 1995 yılında yapmış olduğu uluslararası yayınları içeren kitap üç bölümden oluşuyor. İngilizce olarak hazırlanan kitap Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Yavuz Renda ve Tıp Fakültesi Öğretim üyesi Prof. Dr. Tezer Kutluk tarafından hazırlanmış. Birinci bölümde Tıp Fakültesinin öğretim üyelerinin bölümlere göre listesi verilmiş. İkinci bölümde ise bilim dallarına göre alfabetik olarak Hacettepe Tıp Fakültesinden 1995 yılında yapılan yayınlar listelenmiş. Her yayının yanında hangi indekslere girdiği de ayrıca belirtilmiş olması sunulan verinin değerini daha da artırıyor. Son bölümde ise yazar isimlerine göre hazırlanmış olan alfabetik index var.

Tüm yayınlar incelendiğinde 1995 yılında yapılan 409 uluslararası yayının 297'sinin (%72.6) Science Citation Index'e girdiği, 75'inin ise sadece Index Medicus'a girdiği, bu iki indeks dışında ise 37 uluslararası yayının bulunduğu görülüyor.

Kitap Hacettepe Tıp Fakültesinin yayınlarının gerek Üniversite içinde gerekse Üniversite dışında bilim çevrelerine tanınması için iyi bir kaynak tutmaktadır.

Serhat Ünal

ENDOSKOPİK SİNÜS CERRAHİSİ

Metin Önerci

Ankara, Kutsan Ofset, 1996, 109 sayfa

Geçmiş daha eskilere gitmesine rağmen endoskopik cerrahinin dünyada yaygınlaşmaya başlaması 1980'li yıllardan sonra olmuştur. Bunu takibeden yıllarda ülkemizde de endoskopik sinüs cerrahisinin kullanılmaya başlanmış olmasına rağmen bu konuda yazılı kaynak bulunmaması Hacettepe Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Bogaz Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Metin Önerci'yi bu konuda bir kitap hazırlamaya yöneltmiş. Tamamı renkli olarak basılan kitabın önemli bir özelliği kullanılan tüm fotoğraf, şekil ve şemaların orjinal olması.

Onsekiz bölümden oluşan kitap paranasal sinüslerin anatomisi ile başlıyor. Endoskopik sinüs cerrahisi endikasyonları, sfenoid, frontal sinüs cerrahisi, çocuklarda endoskopik sinüs cerrahisi, komplikasyonları, diğer uygulamaları kitabın bölümlerinden bazıları.

Baskı ve resim kalitesi de bilimsel içeriğe ek olarak kitabı zevkle okunabilecek bir kitap haline getirmiş. Kapakta yer alan fotoğraf ise 600 yıl önce Anadolu'da yapılan endoskopik muayeneyi göstermesi açısından ilginç bir kompozisyon oluşturmaktadır.

Metin Çakmakçı

HACETTEPE'DEN HABERLER

Cumhurbaşkanımız Ziyaret Edildi

Cumhurbaşkanımız Sayın Süleyman Demirel, 13 Mart 1997 Perşembe günü, aralarında Fakültemiz Öğretim Üyelerinin de bulunduğu Ankara'daki diğer üniversitelerin öğretim üyelerinden oluşan elli kişilik bir akademik heyeti Çankaya köşünde kabul ettiler. Kabul sırasında Dekanımız Prof.Dr.Yavuz Renda bir konuşma yaparak, son günlerde Atatürk'ün bize emaneti olan çağdaş değerlere yönelik saldırılar karşısında Fakültemiz mensuplarının hassasiyetlerini dile getirdi. Sayın Cumhurbaşkanımız da cevaben yaptığı konuşmasında laik ve demokratik hukuk düzeninden taviz vermenin mümkün olmadığını belirttiler.

TÜBİTAK Üniversitesi Öğrencileri Arası Teorik Araştırma Projeleri Yarışması Birincisi Hacettepe'den....

TÜBİTAK'ın düzenlediği 1995-1996 yılı "Üniversite Öğrencileri Arası Teorik Araştırma Projeleri Yarışması"nda dereceye girenler açıklandı. Toplam 12 projenin katıldığı yarışmada, üçüncülük ve mansiyona layık proje bulunmazken, Fakültemiz Dönem IV. öğrencisi Stj. Dr. Bedile İrem Çıkrıkçı "Endotoksinin indüklediği yenidoğan sepsisinde profilaktik amaçla CD14 moleküllerinin blokajının mortaliteye olacak etkisi"ni inceleyen projesiyle birincilik ödülüne layık görülmüştür.

Farmakoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. M. Oğuz Güç'ün danışmanlığında hazırlanıp, yarışmaya sunulan projede, endotoksinin vücuttaki etkilerinden sorumlu temel basamaklardan birini teşkil eden CD14 moleküllerinin, monoklonal anti-CD14 antikorları ile bloke edilmesinin ve bu antikorların sepsise girmesi muhtemel yenidoğanlara verilmesinin mortaliteye olacak etkileri tartışılmıştır.

1995 Yılı Yayınları Kataloğu Yayınlandı.

Fakültemiz mensupları tarafından 1995 yılı içerisinde yapılan uluslararası yayınların toplu halde yer aldığı katalog yayınlandı. Editörlüğünü Prof. Dr. Yavuz Renda ile Prof. Dr. Tezer Kutluk'un yaptığı katalogta 409 adet yayın yer almaktadır.

Dekanlık Konferansları

Hacettepe Tıp Fakültesi Dekanlığı 30 Ocak 1997'de Anadolu Üniversitesi, İletişim Bilimleri Fakültesi, Sinema-Televizyon Bölümü'nden Prof.Dr. Seçil Büker'in konuşmacı olarak katıldığı "Görüntü ve İdeoloji" başlıklı bir konferansı düzenlemiştir.

Ödüller

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. Öğretim Üyesi Doç.Dr. Rezzan Topaloğlu, Türk Nefroloji Demeği tarafından 22-23 Ekim 1996 tarihinde İstanbul'da yapılan XIII. Ulusal Böbrek Hastalıkları Dializ ve Transplantasyon kongresinde "C1q eksikliği gösteren bir ailenin moleküler yünden incelenmesi"konulu posterini ile en iyi poster sunumunda 1. ödülü almıştır.

Meclis Başkanımız Ziyaret Edildi

Akademik personelimizin büyük kısmının üzerinde hassasiyet ile durduğu ve endişe ile izlediği, hukuk devletine, laik ve özgür toplum düzenimize yönelik tehlike oluşturan gelişmelere tepki olarak Hacettepe Üniversitesi Senatosunun 5-7 ve 8 Şubat 1997 tarihlerinde Milliyet, Cumhuriyet ve Yeni Günaydın gazetelerinde de yayınlanan bildirisine paralel olarak, Üniversitemizden de bir grup öğretim üyesinin yer aldığı Ankara'daki Üniversitelerin öğretim üyelerinden oluşan bir heyet TBMM Başkanı Dr. Mustafa Kalemli'yi ziyaret etmişlerdir. Türkiye'de yaşanan demokrasi, laiklik ve hukuka aykırı olaylardan duyulan endişeyi dile getiren Öğretim Üyelerimiz'in bu ziyaretlerinin olumlu gelişmelere yol açması tüm mensuplarımızın en büyük dileğidir.

14 Mart Tıp Bayramı kutlandı

İlk kez bu yıl Üniversitemiz 30. yıl kutlamaları çerçevesinde başlatılan ve geleneksel olması amaçlanan "1. Mantar Şöleni" de aynı gün yapıldı. Tıp Fakültesi Dekanlığı Sosyal Komitesi öğretim üyeleri tarafından organize edilen kutlamalar Merkez Kampüsü M. salonunda Saat 10.00'da, Devlet Konservatuarı öğrencilerinin yaptığı açılış ile başladı. Şiir ve gitar dinletilerini takiben, Prof.Dr. Cengiz Güleç'in moderatörlüğünde araştırma görevlisi doktorlar ve farklı düzeylerde dönem öğrencilerinin yaptığı söyleşi beğeni ile izlendi. HÜ. Klasik Türk Müziği Korosu, Prof.Dr. Erol Belgin'in tenorlarından sonra doktor bestekarların eserlerini seslendirdi. Prof. Dr. Çağatay Güler'in mizahi konuşması ise dinleyicileri kahkahalara boğdu. Mantar soslu spaghetti ve ayran ziyafetinden sonra şenlik, Türk halk müziği, dans ve folklor gösterileri ile devam etti. Öğrenci ve öğretim üyelerinin birlikte haley çekerek sonlandırdığı şölenin nice 14 Mart'larda tekrarlamak tüm Hacettepelilerin amacı oldu.

Hastanelerimizin Yeni Yöneticileri

Prof.Dr. Kubilay Varlı'nın istifası ile boşalan Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Genel Direktörlüğüne atanan Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr. Mustafa Artvinli'ye görevine başlandı. KBB Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd.Dr. M. Umur Akyol Erişkin Hastanesi Başhekim Yardımcılığına atandı. İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Başhekimliğine ve Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürlüğü görevlerine ise 21 Mart 1997 tarihi itibarıyla Prof. Dr. A. Murat Tuncer, Çocuk Hastanesi Başhekim Yardımcılığına da Prof. Dr. Tezer Kutluk atanmıştır. Arkadaşlarımız kutlar, başarılar dileriz.

Emekli Olanlar

Fakültemize özveri ile çalışmaları ile katkıda bulunan hocalarımızdan Prof. Dr. Ahsen Orhon, Prof. Dr. Gültekin Kanra, Prof. Dr. Doğan Remzi ve Yrd. Doç. Dr. Ünser Ankan emekli olmuşlardır. Kendilerini saygı ve şükran ile uğurluyoruz.

Acı Kaybımız

Üniversitemiz Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroenteroloji Bilim Dalı'nın kurucusu Prof. Dr. Hasan Telatar'ı kaybettik. Kendisine Allah'tan rahmet, ailesine ve Üniversitemiz camiasına başsağlığı dileriz.

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'dir (bölünmüş dozlar şeklinde). Panikle birlikte görülen hastalıklarda başlangıç dozu akşam yatarken alınan 0.5-1.0 mg'dir. Ortalama doz günde 5.7±2.3 mg'dir. **YAN ETKİLER:** En sık görülen yan etkiler uyku hali ve baş dönmesidir. **ILAÇ 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 tabletlilik ambalajlarda. Yeşil reçeteyle satılır.

Upjohn

İsansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İlçeczacıbaşı

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 serotonini geri almasını inhibe ederek gösteren selektif bir serotonin geri-alımı 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 yanıtta 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 antidepresan 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 ulaşana kadar ve maksimum 300 mg olacağı şekilde dozun giderek artırılması önerilir. 150 mg'a kadar olan günlük dozlar tercih akşamları olmak üzere bir defada verilebilir. 150 mg'dan yüksek dozlar iki ya da üçe bölünerek verilmesi önerilir. Yanıt iyi ise, tedaviye hastaya göre ayarlanmış dozlarda devam edilebilir. On haftalık tedaviden sonra düzelmeye görülmezse, fluvoksamin tedavisine devam edip etmeme konusu yeniden değerlendirilmelidir. **YAN ETKİLERİ:** Fluvoksamin tedavisi sırasında en sık görülen yan etki bazen kusmanın eşik edebildiği bulantıdır. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk iki haftasında giderek azalır. Klinik çalışmalar sırasında görülen diğer istenmeyen olaylar ise sıklıkla hastalıkla ilişkilidir 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 önemli etkileşimler görülebilir. Trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanımı önerilmez. Propranololun plazma düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Lityum, fluvoksaminin serotonerjik etkilerini arttırabileceğinden birlikte kullanılacaksa dikkat gerekir. Hastaların alkol kullanmaktan kaçınmaları önerilmektedir. **KONTRENDİKASYONLARI:** MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Ayrıca preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalar kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Depresyonlu hastalar intihar girişimi açısından yakından izlenmelidir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastaların tedaviye düşük dozla başlanmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Anamnezinde konvülsiyon bulunuşu olan hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilir. Yaşlılarda doz arttırılmamalıdır. Çocuklarda kullanımı yönelik klinik bilgi olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmez. Gebelikte herhangi bir ilacın kullanımı sırasında uyulması gereken önlemlere uyulmalıdır. Emziren anneler tarafından kullanımı önerilmez. **TİCARİ ŞEKLİ:** Her enterik kaplı tablette 50 mg. fluvoksamin maleat içeren 30 tabletlik ambalajlarda. **REÇETE İLE SATILIR.**

Solvay Duphar B. V. Weesp-Hollanda
lisansı ile

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İİEczacıbaşı

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