

ISSN 1300-8404

cilt 28 • sayı 2 • 1997

# Hacettepe

# Tıp Dergisi

Uyku apnesi

AIDS / Antiretroviral tedavi

Büyüme hormonu eksikliği

Sağlık taramaları kimlere  
ve ne zaman

Stress inkontinansı

Kalp yetmezliği

Yeni antikonvülzanlar

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı  
tomografi

Apoptozis

Adezyon molekülleri

Sorun vaka

Biyoistatistik

Bilimsel yayın dünyasından

Tıp ve mizah

Hacettepeden haberler

Yeni kitaplar

Mezunlar derneği

Hacettepe  
Üniversitesi  
Tıp  
Fakültesi



# Cleocin®

(Klindamisin fosfat)

## Jinekolojik 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:** 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. **KULLANIS ŞEKLİ:** **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 arttırılabilir. 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'lik 150 mg klindamisine eşdeğerde klindamisin fosfat içeren 2 ve 4 mL'lik ampullerde. Cleocin Kapsül; Her kapsülde 150 mg klindamisin baze eşdeğer miktarda klindamisin hidroklorür bulunan 16 kapsüllük bister ambalajlarda. Cleocin Oral Süspansiyon; Her 5 mL'de 75 mg klindamisin baze eşdeğer miktarda klindamisin palmitat bulunan 100 mL'lik şişelerde. Reçete ile satılır.

**Upjohn**

İsanesi 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 Arıoğul

Turgay Çoşkun

Metin Çakmakçı

Ali Ergen

M. Oguz Güç

İbrahim Güllü

Haluk Özen

Meral Özgüç

Selçuk Palaoglu

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

Fax : (312) 230 7629

ISSN : 1300-8404

**İÇİNDEKİLER**

• <b>Editörden</b>	3
Yavuz Renda	
• <b>Uyku apnesi</b>	4
Salih Emri	
• <b>AIDS/Antiretroviral tedavi</b>	14
Yeşim Çetinkaya, Serhat Ünal	
• <b>Büyüme hormonu eksikliği ve tedavisi</b>	26
Nurgün Kandemir, Nurşen Yordam	
<b>BİRİNCİ BASAMAK</b>	
• Sağlık Taramaları ('check-up') kimlere ve ne zaman yapılmalıdır?	33
Tümay Sözen	
<b>PANEL</b>	
• Stress İnkontinansı	40
Moderatör : A. Ergen	
Tartışmacılar : Serdar Günalp, Türkan Akbayrak	
<b>NASIL TEDAVİ EDELİM</b>	
• Kalp yetmezliği: Eski sorun yeni çözümler	44
Ali Oto	
<b>İLAÇ DERLEMESİ</b>	
• Yeni antikonvülzanlar	49
Sabiha Aysun	
<b>TEMEL TIPTAN KLİNİĞE</b>	
• Apoptozis	58
Alev Türker	
<b>RADYOLOJİ</b>	
• Diffüz akciğer hastalıklarında yüksek rezolüsyonlu incelemeler	64
Macit Anyürek	
<b>GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL</b>	
• Adezyon molekülleri	72
Dicle Güç	
<b>SORUN VAKA</b>	
• Hafif zincir hastalığı, renal yetmezlik ve dolaşan plazma hücneleri	78
Mustafa Ancı, İbrahim C. Haznedaroglu, Sema V. Dündar, Şali Çağlar	
<b>HACETTEPEDEN HABERLER</b>	86
<b>BIYOİSTATİSTİK</b>	
• Doğru karar vermede ve bilimsel çalışmalarda biyoistatistğin rolü	89
Kadir Sümbüloğlu	
<b>BİLİMSEL YAYIN DÜNYASINDAN</b>	
• Salvador Mónico ve kılıpayı kaçırılan ödüller	92
Mustafa İlhan	
<b>YENİ KİTAPLAR</b>	94
<b>TIP VE MİZAH</b>	
• Hekimler ve Sağlık	95
<b>HACETTEPE TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU</b>	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 değildir. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazarın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir.

### Kaynaklar

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

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

### Örnekler

#### Dergi

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

#### Kitap

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

#### Kitap Bölümü

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

### Tablo, şekil ve resimler

Metin içinde geçtikleri sıraya göre arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Her tablo ayrı bir sayfada hazırlanmalı, başlığı olmalı ve tek başına bir anlam 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,

Derginin bu sayısında yine ilginizi çekecek konuları hazırladık. Sağlığa verilen önemin hala tartışıldığı ülkemizde bir yandan bireylerin sağlık hizmetlerinden yeterli yararlanma hakkı, öte yandan kaynakların doğru kullanımı açısından sağlık taramalarının önemi büyüktür. Buradan hareket ederek birinci basamaktan bölümünde "Erişkinlerde sağlık taramalarının kimlere ve ne zaman yapılması" konusu işlendi. Prof. Dr. Tümay Sözen'in bu yazısında rutin ve seçici olarak sınıflandırılan tarama yöntemleri ayrıntısı ile açıklandı. Sonraki sayılarda da bu konuyu başka yönleri ile incelemeyi planlıyoruz.

Ayrıca AIDS gibi güncel bir konu ile ilgili olarak "Anti-retroviral tedavinin yeri ve seçeneklerini" ve "Uyku apnesi" gibi sıklıkla ihmal edilen bir konuyu derlemeler bölümünde işledik. Radyoloji bölümünde ise teknolojiye bağlı olarak gelişen bir konuyu, "Akciğer hastalıklarında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografiyi" işledik. Nasıl tedavi edelim bölümünde "Kalp yetmezliği tedavisindeki yeni çözümleri", ilaç derlemesinde ise "Yeni antikonvülsan ilaçları" sizlere sunuyoruz. Bu sayıda "Doğru karar verme ve bilimsel çalışmalarda biyoistatistiğin rolünü" işlerken, bundan sonraki sayılarda biyoistatistik ve epidemiyolojik yöntemler konusunda seri yazılar hazırlamayı planladık.

Dergimizin daha iyi bir çizgiye ulaşması için geçmişte olduğu gibi bugün de sizlerin katkısı bize yol gösterici olacaktır. Dergi ile ilgili eleştirilerinizi, okumak istediğiniz konuları bize bildirirseniz, bu konuları dikkatle inceleyerek dergimize yansıtmaya çalışacağız.



Saygılarımızla,

**Yavuz Renda**

# Uyku apnesi

## Dr. Salih Emri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti

Son 20 yıldaki çalışmalar sonucunda genelde zamanımızın üçte birini geçirdiğimiz uyku hakkında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Obstrüktif uyku apnesi ('obstructive sleep apnea') uyku ile ilgili solunum bozuklukları arasında en çok çalışılanı olup, önemli bir halk sağlığı problemi oluşturmaktadır. Bu hastalığın önemi hastaların gündüzleri aşırı uykulu olmaları sonucunda yol açtığı sosyal ve kişisel risklerdir. Trafik kazaları ile iş kazaları bu hastalığın önemli sonuçlarıdır. Ayrıca son zamanlarda hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü ve serebro vasküler olay gibi çok görülen hastalıklarında patogenezinde rol oynadığına dair artan sayıda delil vardır. Bundan dolayı bu yeni hastalığın tanı ve tedavisinin değişik uzmanlık dallarından hekimler ile genel pratisyenler tarafından bilinmesi bu hastaların erken tanısı ve şimdilerde mevcut olan kesin tedavisi açısından önem arz etmektedir.

### TANIMLAR

Uyku sırasında üst hava yolunda gelişen obstrüksiyon sonucu üç tip hastalık meydana gelmektedir. Obstrüktif uyku apnesi, obstrüktif uyku hipopnesi ve üst hava yolu rezistansı sendromlarının tanımları ve genel özellikleri aşağıda verilmiştir (1,2).

#### 1. Obstrüktif uyku apnesi

Uyku sırasında solunum çabasının devam etmesine rağmen hava akımının 10 saniye ve daha uzun olarak kesilmesi. Genellikle oksijen saturasyonunda %4 veya daha fazla azalma ile birlikte olup, bir saatlik uykuda apne sayısı en az 5 olmalıdır.

#### 2. Obstrüktif uyku hipopnesi

Uyku sırasında 10 saniye veya daha uzun olmak üzere hava akımının %30-50 oranında azalmasıdır. Oksihemoglobin saturasyonunda başlangıca göre %4 veya daha fazla azalma ile birlikte olabilir. Bir saatlik uykuda hipopne sayısı 15 veya daha fazla olmalıdır.

#### 3. Üst hava yolu rezistansı sendromu

Hava akımında önemli bir azalma olmadan EEG ile saptanan kısa ve tekrarlayan uyanmalarla karakterizedir. Uyanmalar 1 saatlik uykuda 15 veya daha fazla olmalıdır. Oksihemoglobin saturasyonunda önemli düşmeler görülmez. Horlama mutadır.

Solunum çabası olmadan hava akımında 10 saniye veya daha uzun olan kesilmelere santral apne, santral ve obstrüktif şekillerin bir arada görüldüğü apne çeşidine ise mikst apne adı verilmektedir.

Epidemiyolojik olarak obstrüktif uyku apnesi tanısı için gerekli olan apne ve hipopne sayısı hakkında görüşler tam olarak belirginleşmemiştir. Çeşitli indeksler; apne indeksi, apne-hipopne indeksi, oksijen desatürasyon indeksi, respiratuar bozukluk indeksi ('respiratory disturbance index') kullanılmaktadır.

En çok kabul gören bir saatlik uykuda 15 veya daha fazla apne+hipopne sayısı (apne-hipopne indeksi) ve semptomların varlığıdır.

#### Epidemiyoloji

Obstrüktif uyku apnesinin prevalansına yönelik



çalışmalar arasında günümüzde kabul gören en önemlisi Wisconsin çalışmasıdır (3,4). Çalışan popülasyondan anket formu ile saptanan 30-60 yaşları arasında 602 erkek ve kadın üzerinde yapılan tam uyku çalışması (polisomnografi) ile uyku ile ilgili solunum bozukluğu (apne-hipopne indeksi (A+HI) saatte 5 veya daha fazla olmak üzere kabul edilmiştir) prevalansı kadınlarda %9, erkeklerde ise %24 olarak bulunmuştur. Apne-hipopne indeksi saatte 15 ve üzerinde alındığında ise prevalans erkeklerde %9.1, kadınlarda %4 dır.

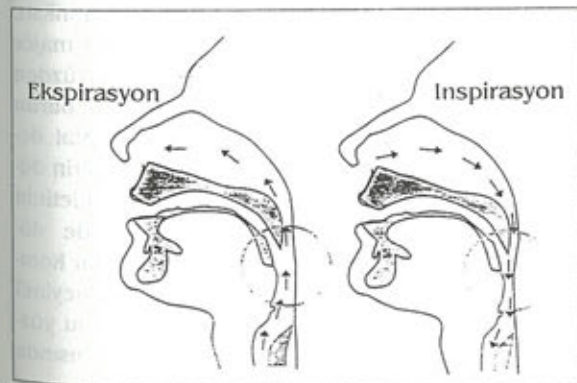
Aynı kohort çalışmasında erkeklerin %4'üne, kadınların ise %2'sine obstrüktif uyku apnesi tanısı konmuştur (horlama, gündüz uykulu olma ve A+HI > 15). Bu çalışma ile erkeklerde prevalans kadınlara göre 2-3.7 kat daha fazladır. Fakat pratikte erkek/kadın oranı 8:1 veya 10:1 gibidir. Bu durum önemli sayıda kadın hastaya tanı konulmadığını göstermektedir.

Bu hastalıkta şişmanlık önemli bir risk faktörü olduğundan değişik toplumlarda prevalans hızları değişmektedir. En önemlisi de boyun çevresi arttıkça apne prevalansının artmasıdır. Türkiyede prevalans hızlarına yönelik bir araştırma henüz yapılmamıştır. Bununla beraber yukardaki rakamlar dikkate alındığında toplumda diabetten daha sık rastlanan önemli bir hastalık olduğunu kabul etmek gerekir.

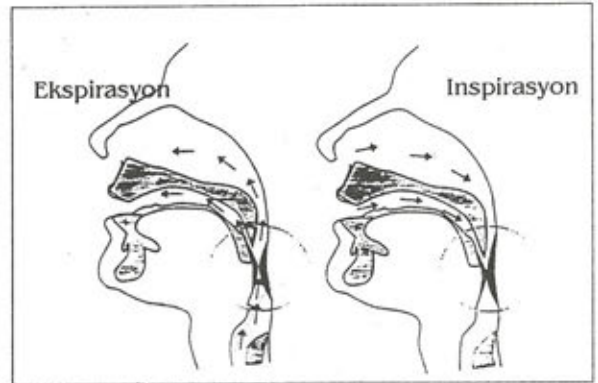
#### PATOGENEZ

Apne üst hava yolunun tıkanması sonucu, hipopne ise tam tıkanma olmadan üst hava yolunun şiddetli daralması sonucu meydana gelmektedir (5). Üst hava yolunda olan bu tıkanma esas olarak retropalatal ve retroglossal bölgelerdedir. Inspirasyon sırasında üst hava yolunda basınç subatmosferik olup, hava yolu açıklığı üst hava yo-

lunun dilatör kasları ile sağlanmaktadır. Bu kaslar genioglossus, geniiohyoid ve palatal kaslardır. Inspirasyon sırasında bu kaslar aktif olarak kasılarak hava yolunu açık tutmaya çalışırlar. Uyku sırasında diğer kaslarda olduğu gibi dilatör kaslarda da tonüs düşmekte ve böylece inspirasyon sırasında üst hava yolunda daralmaya meyil artmaktadır. Eğer hava yolu kritik seviyenin altında daralırsa hava akımında olan türbülans neticesinde oluşan vibrasyon ile horlama, kritik seviyede daralırsa hipopne, tam olarak tıkanırsa apne meydana gelmektedir (Şekil 1a,b). Hastalarda uyanık durumda farengal direnç ile üst hava yollarının normallere göre daha dar olduğu bulunmuştur. Burada genetik bir yatkınlıktan söz etmek olasıdır. Nitekim Mathur ve ark. uyku apnesinin hastaların akrabalarında kontrollere göre istatistiki olarak önemli oranda daha sık olduğunu rapor etmişlerdir (6). Küçük mandibula gibi anatomik anormallikler ile nazofarinks çevresinde mukoza altında yağ depolanmasına yol açan şişmanlık üst hava yolunun daralmasına yol açan diğer risk faktörleridir. Dil büyüklüğü ile yumuşak damak uzunluğunda bu hastalarda sık olarak rastlanmakta ise de bu değişikliklerin daha çok sekonder geliştiği düşünülmektedir. Hava yolu tıkanması meydana geldiğinde normal solunumun yeniden başlaması ancak kısa süreli bir uyanma ile mümkündür. Bu uyanmalar genelde 5 saniyeden daha kısa süreli olup, hasta tarafından hatırlanmamaktadır. Bu uyanmalar direkt olarak hipoksemi ile ilgili olmayıp, hastanın tıkalı üst hava yolu nedeniyle soluk alma çabası sırasında oluşan artan negatif intratorasik basınç sonucu meydana gelmektedir. Uyanmadan sonra hasta tekrar uykuya dalmakta, üst hava yolu daralmakta, horlama ve daha fazla daralma sonucunda hipopne veya apne meydana gelmektedir. Bu siklus tüm gece boyunca sür-



Şekil 1a. Normal solunum



Şekil 1b. Obstrüktif solunum. Bu şematik çizimde inspirasyon ve ekspirasyonda üst hava yolu uyku sırasında kollabe olmaktadır (bak metin)



mekte saatte 100 kez veya daha fazla olabilir. Bu uyku bölünmeleri hastalığın karakteristik olduğu olan gündüz aşırı uykulu duruma yol açmaktadır.

### KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Uyku apne/hipopne sendromunun üç majör klinik özelliği Horlama, Gündüz aşırı uykulu olma, Apnenin aynı odayı paylaşan eş tarafından gözlenmesidir (1, 2, 7).

#### 1. Horlama

Uyku apnesi sendromunda horlama aşırı derecede yüksek sesli ve rahatsız edici olup, intermitant karakterdedir. Horlamanın olmaması hastalığı düşündürmesinde kesinkes ekarte etmez. Tek başına yaşayan hastalarda horlama öyküsü ailenin diğer fertlerinden veya hastanın yakınlarından alınmalıdır. Genelde öykü alınırken eşin hastanın yanında olması tercih edilir. Horlama, habitüel horlama ve habitüel olmayan, basit horlama olarak iki grupta incelenmektedir.

Habitual horlama haftada en az 5 gece aşırı yüksek sesle horlama olarak tanımlanmakta olup, apne-hipopne skorları habitüel grupta daha yüksektir. Habitüel olmayan hasta grubunda hiçbir hastada A+Hl saatte 15 veya üzerinde bulunmamıştır. Wisconsin çalışmasında habitual horlama prevalansı erkeklerde %44, kadınlarda ise %28 olarak rapor edilmiştir. Obstrüktif apne-hipopne sendromunun doğal gidişi hakkında çelişkili raporlar mevcuttur. Bologna grubu horlama ve obstrüktif apne' nin aynı hastalığın iki spektrumu olduğunu ve hastalığın genç ve zayıfken aşırı ve sürekli horlama ile başladığını yaş arttıkça ve kilo alındıkça obstrüktif apnenin yerleştiğini ileri sürmüşlerdir (8). Buna karşılık obstrüktif apnenin progresif bir hastalık olmadığını rapor edenlerde vardır.

#### 2. Gündüz aşırı uykulu olma

Aşırı uykulu olma hastadan hastaya değişiklik göstermekte ve iki kısımda incelenmektedir. a) pasif uykulu hal; gazete okurken, televizyon seyredirken veya bir toplantıda uykuya dalma. b) aktif uykulu hal; otomobil sürerken, yüz yüze konuşurken veya çalışırken uykuya dalma. Hatta bazen o kadar şiddetli olabilmektedir ki hastalar cümlelerini tamamlayamadan uyumaktadırlar.

Hastaların çoğu monoton bir iş yaparken uykuya daldıklarını belirtmektedirler. Malasef monoton işlerin başında otomobil kullanmak gelmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu

hastalar kontrollere göre daha fazla trafik kazasına yol açmaktadır (9). Bazı hastalar tehlikeli makineleri kullanırken hatta uçakları kontrol ederken uykuya daldıklarını belirtmektedirler. Gündüzleri olan aşırı uykulu olma bu hastalığın en önemli psiko-sosyal sonucunu oluşturmaktadır. Bu hastalar uyanık olduklarında bile konsantrasyon ve öğrenme gücünü çekmektedirler. Bu durum özellikle gençler ve çocuklarda okul başarılarını engellemektedir.

#### 3. Apnenin aynı odayı paylaşan eş tarafından gözlenmesi

Aynı odayı veya yatağı paylaşanlar tarafından apnenin tespiti demektir. Klasik olarak hırıltı veya boğulma benzeri ses ile birlikte artan şiddette nefes alma hareketi olarak tanımlanmaktadır. Bu sırada vücut sıkılıkla hareket etmekte ve patlar gibi bir faringeal ses ile bazen uykudan uyanmaya neden olmaktadır. Esas çarpıcı olay bir süre solunum eforu olmasına rağmen solugun kesilmesidir. Hastaların eşleri genellikle bu durumdan oldukça endişelenmekte ve apne son buluncaya kadar ya hastayı gözlemekte çoğunlukla da hastayı uyarak tekrar soluk almasını sağlamaya çalışmaktadır.

Bu majör semptomlar yanında sık görülen minor semptomlar ise şunlardır: Gece boğulma atakları, gece uyanmaları, uyku bozukluğu/insomnia, uyku sırasında anormal motor aktivite, noktürü/enürezis, gastroözefagial reflü, başağrısı (sabah; gece), atipik göğüs ağrısı, gece terlemeleri, libido azalması/empotans, konsantrasyon ve hafıza bozukluğu ile kişilik değişiklikleri ve depresyon.

#### FİZİK İNCELEME

Tanıda yardımcı olacak spesifik bir bulgu yoktur. Ancak önemli risk faktörleri vardır. Obesite' nin derecesi, retrognathia, micrognathia, adenoidal büyüme, hipertrofik tonsiller, nasofarinkste platal ark darlığı ve büyük uzun uvula gibi majör anatomik anormallikler araştırılmalıdır. Bu yüzden hastaların konuyu bilen iyi bir kulak boğaz burun uzmanı tarafından muayenesi gerekir. Septal deviasyon, nazal polip gibi minor anormalliklerin düzeltilmesinin uyku apne sendromunun şiddetinin azaltılmasındaki rolleri az da olsa yine de düzeltilmesi gerekir. Semptom ve fizik bulgular kombin edildiğinde vakaların ancak %50' si deneyimli bir hekim tarafından saptanabilmektedir. Bu yüzden daha ileri incelemelerin uyku apnesi tanısında her zaman yeri vardır.

Fizik inceleme ile uyku apnesine zemin hazırlayan diğer risk faktörleri de araştırılmalıdır.



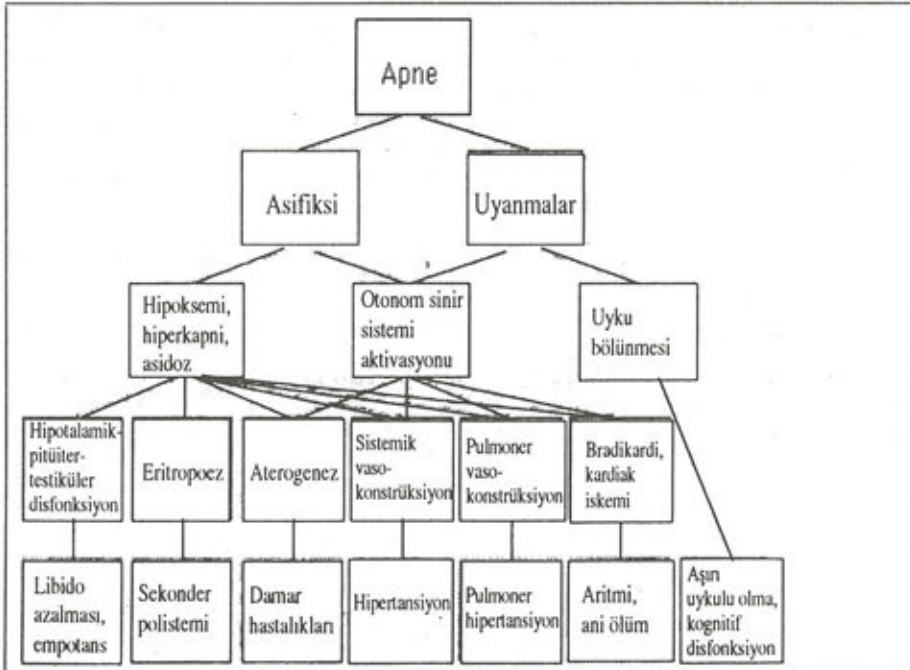
Uyku apnesi ve obezitenin ilişkisi iyi bilindiğinden boyun çevresi ölçümleri uyku apnesi sendromu düşündürmesi açısından iyi bir ölçüt olabilir. Ayrıca azalmış kemosensitivite, üst hava yollarının mikşödematöz infiltrasyonu ve üst hava yollarında myopati oluşturması nedeni ile hipotroidi uyku apnesine yol açmaktadır. Uyku apnesi aynı zamanda tiroid hormon replasmanı başladığında kardiovasküler komplikasyonlarda provake etmektedir. Akromegalili hastaların %50' sinde uyku apnesi rapör edilmektedir. Akromegalinin somastatin analogları ile tedavisi uyku apnesi şiddetini azaltmaktadır. Cushing hastalığında uyku apnesi ile birlikte bulunabilir. Hastalık erkeklerde daha çok görülmektedir. İlginç olarak androjen tedavisi uyku apnesini provake etmektedir. Buna karşılık erkeklerde şiddetli apnesi olanlarda anti-testesteron tedavi hastalığın şiddetini azaltmamaktadır. Marfan sendromunda uyku apnesi görülme sıklığı artmıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ile hipertansif hastaların %30' unda apne indeksi 10 veya daha fazla bulunmuştur (10). Bu yüzden hipertansif hastaların bu gözlede değerlendirilmesi gerekliliği vardır. Bütün bu risk

faktörlerinin yanında uyku apnesinin yapmış olduğu komplikasyonların varlığı da hastalarda araştırılmalıdır (Şekil 2).

### Uyku apnesi komplikasyonları

Uyku apne-hipopne sendromu olan hastalarda diüurnal hipertansiyon, noktüurnal disritmiler, pulmoner hipertansiyon, sağ ve sol kalp yetmezliği, myokard infarktüsü ve serebro vasküler olay geçirme riski artmıştır (11). Retrospektif çalışmalar ile uyku apnesi olan hastalarda kardiovasküler ve serebrovasküler nedenlere bağlı mortalite ve morbiditenin arttığı gösterilmiştir. Apne indeksi 20' nin üzerinde olan 50 yaşın altındaki hastalarda 5 yıllık yaşamın kontrolere göre anlamlı olarak kısaldığı gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda ise mortalite tedavi edilen ve edilmeyen gruplarda farklılık göstermemektedir. Bu patofizyolojik etkilerin apne sonucu meydana gelen asifiksi (hipoksi ve hiperkapni), artmış negatif intratorasik basınç ve tekrarlayan uyanmalar sonucu sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile meydana geldiği ileri sürülmektedir. Gündüz aşırı uykulu olma, halsizlik ve sürekli yorgun hissetme, iritabilite ve kişilik de-

## OSA Komplikasyonları



Şekil 2. Obstrüktif uyku apnesinin yol açtığı komplikasyonlar

gişiklikleri ise gece desatürasyonları ve uyku bölünmeleri nedeni ile meydana gelen kronik uyku yoksunluğuna bağlanmaktadır. Uyku apnesi kendini depresyon ve psikoz ilede belli edebilir. Etkili tedavi ile psikolojik durumda düzelmeye, anksiyete ve depresyonun düzeldiği görülebilir. Bu hastalarda büyüme hormonu ve testosteron salgısında reversible defekt olduğu gösterilmiştir. Bu muhtemelen uyku bölünmesi ve hipokseminin santral etkileri nedeniyledir. Bu durum çocuklarda adenotonsilektomi sonrası düzelen büyüme bozukluğunu açıklamaktadır. Erişkinlerde ise büyüme hormonu eksikliği santral şişmanlık, kas tonüsünde ve kemik kitlesinde azalmaya yol açmaktadır. İnsüline bağlı olmayan diabeti olan şişman hastalarda uyku apnesi sık olarak görülmektedir. Bu hastalarda uyku apnesinin CPAP ile tedavisi insülin cevabını artırmaktadır. Bu hastalarda gece normalde azalması beklenen eritropoetin salgısı olmaz ve bu durum sekonder polisitemiye yol açabilir. Atrial natriüretik hormon konsantrasyonu bu hastalarda artar bu durum diürez ve natriürezden sorumludur ve hastalar için çok rahatsız edici olan noktürü sık olarak görülür. Bu durum etkili CPAP tedavisi ile düzelir. Ayrıca bu hastalarda mekanizması henüz tam olarak bilinmesede proteinüri de saptanabilmektedir. Libido azalması ve empotans bu hastalarda sıktır. Fakat kültürel nedenler ile bu soruya doğru yanıt almak her zaman mümkün olamamaktadır. Bu durum depresyon veya hipotalmik-pitüiter disfonksiyon neticesi gelişmektedir ve etkili tedavi ile düzelebilmektedir. Sonuçta episodik olarak meydana gelen asifiksi ve uyku bölünmeleri birçok multiorgan bozukluğuna yol açmaktadır. Yani bir çok hastalığın altında uyku apnesinin yattığını söylemek sanırım yanlış olmaz.

#### TANI

İdeal şartlarda tam bir uyku çalışması yapılması uyku apne-hipopne sendromu tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir.

**Tablo 2. Obstrüktif uyku apnesi sendromunda hastalık şiddeti**

Hastalık Şiddeti	EDS*	A+Hl**	SaO2***	Birlikte Olan Hastalık
Hafif	Pasif	10-20	%2-5	Hipertansiyon
Orta	Aktif	>20	%5-15	Hipertansiyon, Bradikardi
Ağır	Aktif ve sakatlık oluşturan	<40	>%15	Aritmi, Alveolar hipoventilasyon, Korpulmonale

\* EDS= gündüz aşırı uykulu olma; \*\* A+Hl- apne+hipopne indeksi; \*\*\* SaO2= %90' in altında olan toplam uyku süresi

**Tablo 1. Polisomnografi sırasında kaydedilen parametreler**

<b>Uyku</b>	Elektroensefalogram(EEG) Elektrookülogram(EOG) Elektromyogram(EMG)
<b>Oksijenasyon</b>	Oksijen saturasyonu(SaO2)-oksimetri
<b>Solunum</b>	Hava akımı-termistör Torakoabdominal hareket-pletismografi Horlama-mikrofon
<b>Ösefagus basıncı</b>	
<b>Diğer</b>	Ayak hareketleri-EMG veya hareket dedektörü Vücut pozisyonu Video

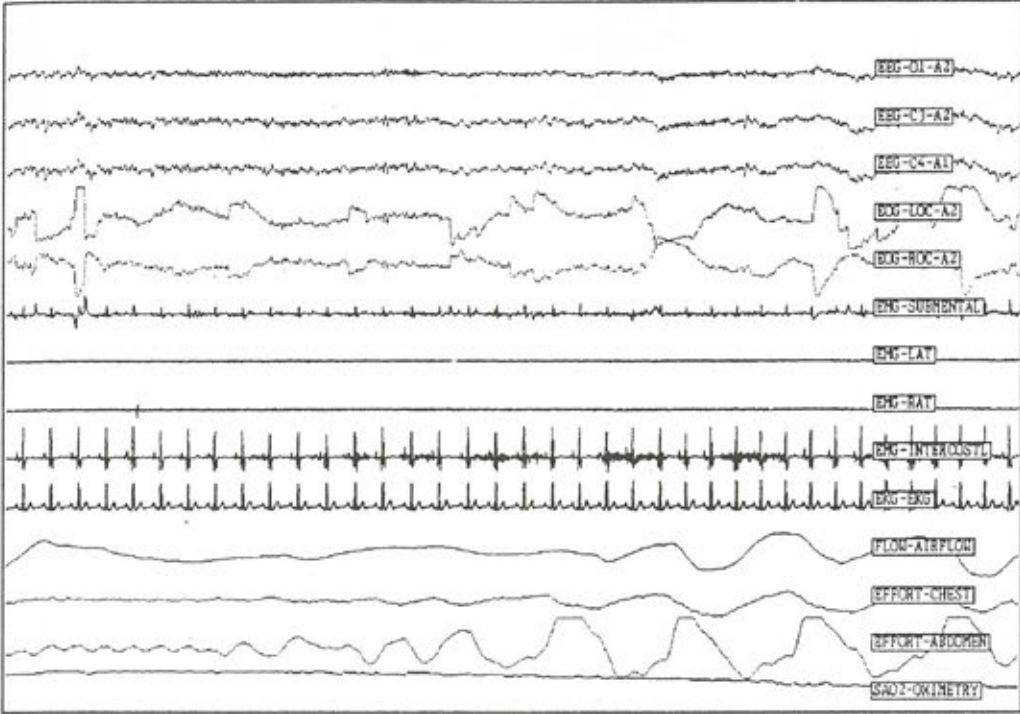
Uyku çalışması tüm gece boyunca polisomnografi ile uyku laboratuvarlarında gerçekleştirilmektedir (Şekil 3).

Nefes anormallikleri, uyku bölünmesi, uyanmalar ve oksijenasyon hakkında tam bir fikir vermektedir. Polisomnografi ile kaydedilen parametreler Tablo 1' de gösterilmiştir. Fakat son zamanlarda bu tetkikin pahalı olması ve refere edilen hasta sayısının çokluğu nedeni ile tam bir uyku çalışmasının her hastaya yapılmasının gerekip gerekmediğini sorgulanmaktadır. Bu yüzden hastaları başvuru yakınmalarına göre 4 gruba ayırmak karar vermek için faydalıdır (12): 1. Yüksek olasılıkla uyku apnesi olanlar, 2. Sadece horlayan fakat uyku apnesi klinik özellikleri olmayan hastalar, 3. Orta derecede uyku apnesi olasılığı olan hastalar, 4. Başka bir tanı olasılığı olan hastalar.

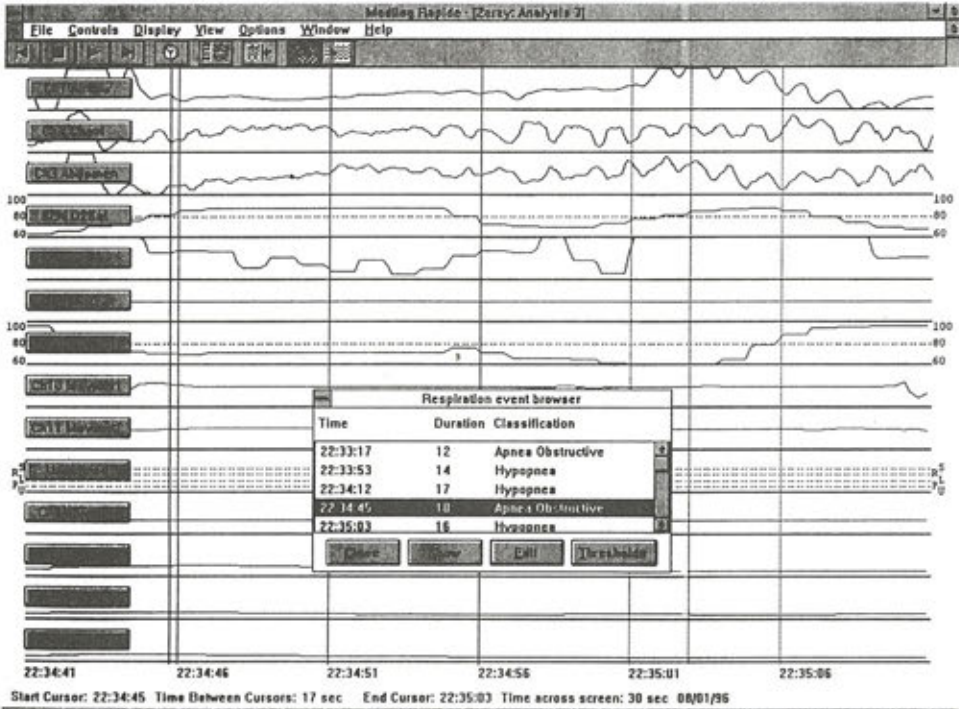
#### 1. Yüksek olasılıkla uyku apnesi olanlar

Uyku apne hastalığının tüm majör klinik özelliklerini gösteren hastalardır. Bu hastalarda klinik

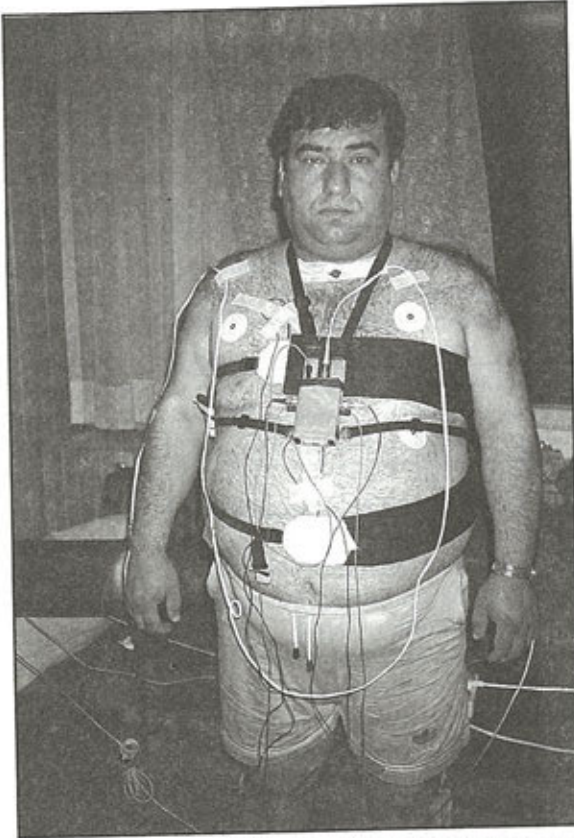




**Şekil 3.** CNS uyku laboratuvarı sisteminden alınmış 30 sn'lik REM uykusundan bir periyod. 14 kanallı kayıta EEG, EOG, EMG (submental, her iki ayak, intermostal), EKG, hava akımı ve oksimetre trasesi görülmektedir. (Boston Üniversitesi Uyku laboratuvarından Dr. Sanders Auerbach'ın izni ile)



**Şekil 4.** Oxford Medilog Rapid sınırlı sistemi ile 30 sn'lik bir obstrüktif apne kayıt örneği. 11 kanallı kayıt olup, hava akımı, torakoabdominal hareket ve oksimetre, horlama CPAP titreasyonu, EKG, nabız ve her iki ayak hareketi ve vücut pozisyonu monitörize edilmektedir.

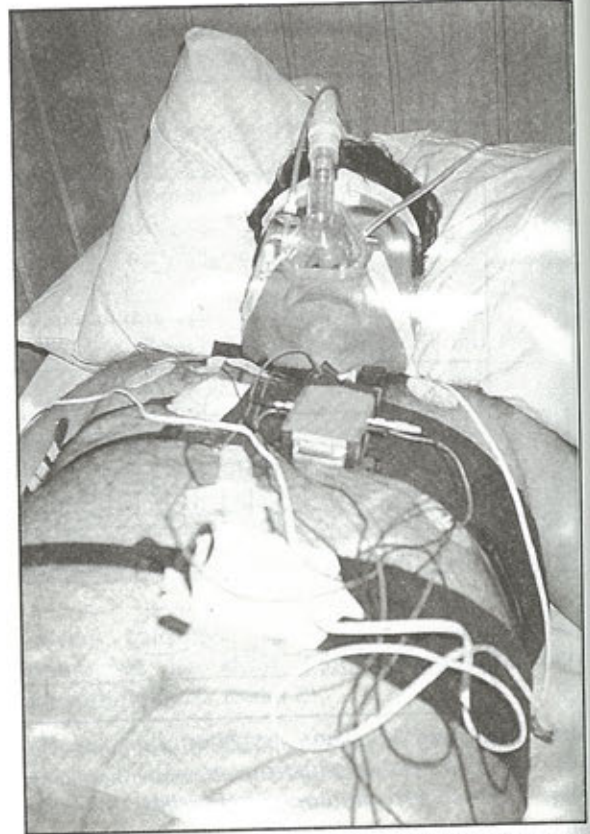


**Resim 1.** Uyku hastalıkları laboratuvarımızda çalışmaya hazır bir hasta

olarak narkolepsi veya periyodik bacak hareketi hastalığını düşündüren klinik bulgular yoksa sınırlı bir uyku çalışması yapılması şiddetli uyku apnesi tanısını koymada ve hemen CPAP ile tedaviye geçmede yeterlidir. Sınırlı uyku çalışmasında kullanılan sistem torakoabdominal hareketi, hava akımını, oksimetri ve ayak hareketlerini monitelize etmektedir. Bizim laboratuvarımızda kullandığımız sistem bu şekildedir (Resim 1, Şekil 4).

## 2. Basit horlaması olan fakat uyku apnesi klinik özellikleri olmayanlar

Eğer bu hastalara horlamaları için bir cerrahi girişim düşünülüyorsa uyku çalışması yapılması gerekliliği vardır. Bu hastaların uykuda önemli bir solunum bozukluğu problemi yaşamaları söz konusu olmadığı için sınırlı bir uyku çalışması yapılması yeterlidir. Eğer bu çalışma ile şüpheli bir sonuç elde edilirse o zaman daha ayrıntılı çalışmaya gerek vardır. Sınırlı uyku çalışması ile horlama gösterilebilmektedir. Eğer horlama saptanamazsa veya süresi kısa ise cerrahi endikasyon tekrar gözden geçirilir.



**Resim 2.** Uyku laboratuvarımızda nazal CPAP tirasyonu yapılan bir hasta.

## 3. Orta olasılıkla uyku apnesi hastalığı olanlar

Uyku apnesi kliniğini düşündüren fakat tam olarak desteklemeyen hastalara bir gecelik polisomnografik çalışma yapılması önerilmektedir. Bu hastalarda CPAP uygulaması ile uykunun kalitesinde artma ile uyanmaların sıklığında azalma olup olmadığı veya yeterli olarak uyuyamadığını belirten hastalara normal sonuçları göstermek önemlidir.

## 4. Uyku apnesi dışında bir hastalığı olanlar

Önemli derecede gündüz aşırı uykulu olup, uyku apnesi ve narkolepsi için yeterli öykü veremeyen, ilaç kullanma öyküsü veya psikiatrik hastalığı olmayanlarda tam bir polisomnografik çalışma yapılması önerilmektedir. Bu çalışmanın erken REM uykusunun gösterilmesi ve uykulu halin dökümantasyonu için multiple sleep latency test (MSLT) ile birlikte yapılması uygun olur.

Sınırlı uyku çalışması ile şüpheli sonuçlar alınan hastalarla, sınırlı çalışma sonucunda uyku apnesi tanısı konan ve CPAP tedavisine rağmen semp-



tomatik düzelme olmayan hastalarda da gecelik polisomnografi yapılması doğru olur.

Sınırlı özellikleri olan aletlere sahip olmayan hastanelerde eğer bir hastada uyku apnesinin kuvvetli klinik belirtileri varsa oksimetri tanı için kullanılabilir.

Bu amaçla 'software' veya 'manuel' olarak %4 veya daha fazla olan oksijen desaturasyonları sayılır ve desaturasyon indeksi saatte 15 veya daha fazla ise testin pozitif prediktif değeri %100 dür. Bu yöntemle olguların 2/3'ü oksimetri ile tanımlanmaktadır. Eğer bir hastanın gece boyunca kaldığı oksijen desaturasyonlarının toplamı (< %90) toplam zamanın %1' inden az ise tanının ekarte edilebileceğide ileri sürülmektedir. Eğer bir hasta uykulu (hipersomnolent) olup, oksimetri negatif ise bu hastada tam bir polisomnografik çalışma gerekir(13). Periyodik ayak hareketleri veya üst hava yolu rezistansı sendromu' nun bu hastalarda araştırılması gerekir. Oksimetri ile uyku apnesi olduğu kanıtlanan hastalar CPAP tedavisinin planlanması için uyku laboratuvarı olan merkeze refere edilmelidir.

## TEDAVİ

Uyku apnesi tıbbi ve/veya cerrahi olarak tedavi edilebilmektedir (14,15). Hastanın tedavisine karar vermede yalnızca apne ve hipopne sayısından daha önemlisi semptom ve kardiyopulmoner fonksiyonlarının durumudur. Hastalığın şiddeti semptom ve A+Hf'ne göre 3 grupta incelenmektedir (Tablo 2). Tedaviden amaç geceleri normal oksijenasyon ve ventilasyonun sağlanması, horlamanın önlenmesi ve uyku bölünmelerinin düzeltilmesidir.

## Tıbbi tedavi-non-farmakolojik

### Kilo kaybı

Daha öncede belirtildiği gibi boyun çevresi ve faringeal yağ depolanması ile uyku apnesi şiddeti arasında ilişki mevcuttur. Diyet veya cerrahi yöntemlerle kilo kaybı uyku apnesinin şiddetinde azalmaya neden olur. Bu düzelme lineer olmayıp, %10' luk bir kilo kaybı apne sayısında %50 oranında bir azalma ile birlikte gitmektedir. Bundan dolayı kilo kaybı tedavide oldukça önemli bir yere sahiptir. Kilo kaybı yanında alkol alımı da önlenmelidir. Çünkü alkol üst hava yolunun kas tonusunda selektif olarak azalmaya yol açmakta ve uykuda anormal solunum paterninin daha da bozulmasına ve apnenin uzamasına neden olmaktadır. Bazı hastalarda hastalık sadece sırt üstü

uyku sırasında ortaya çıkmaktadır. Bu hastalara yan yatmaları öğretilmelidir.

### CPAP tedavisi

Nazal CPAP ('continuous positive airway pressure') uyku apnesi tedavisinde tercih edilen yöntemdir. Sürekli olarak pozitif basınçtaki hava üst hava yoluna bir burun maskesi veya oro-nazal maske ile elektrikli ve kolay taşınır bir alet tarafından gönderilmektedir (Resim 2). Obstrüksiyonun yerine bakmaksızın bu şekilde üst hava yolunun açık kalması sağlanmaktadır. Üst hava yolunu açık tutacak basınç seviyesi uyku laboratuvarında ayarlanır. Bu işleme CPAP titrasyonu adı verilir. Tedavideki diğer etkileri fonksiyonel residüel kapasiteyi artırması ve hava yolundaki ödemi çözmesidir. Objektif olarak yapılan çalışmalarda hastaların CPAP tedavisine uyumlarının (komplians) %46 oranında olduğu belirtilmektedir. Komplians denilince hastanın gözlem süresinin en az %70' inde ve gecede en az 4 saat CPAP' ı kullanması anlaşılmalıdır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki eğer hastalar ne kadar eğitilmiş ise ve hastalık ne kadar şiddetli ise CPAP tedavisine olan uyum o kadar fazla olmaktadır. Burun cerrahisinde uyumu artırabilmektedir. Hastanın bu tedaviden fayda gördüğünü hissetmesi uyum sağlamakta önemli bir faktördür. CPAP tedavisinin ciddi yan etkileri yoktur. Burun ve ağız kuruması, burun akıntısı, burun kanaması, sinüzit ve maskenin neden olduğu derideki irritasyon en sık karşılaşılan yakınmalardır. Burun yakınmaları için antihistaminikli veya steroidli topikal spreyler kullanılabilir. Yine serum fizyolojikli burun damlaları veya nemlendirme hastalara önerilir. Bazı durumlarda inspirasyon ve ekspirasyonda ayrı basınç düzeyleri sağlayan ve BİPAP (bilevel positive airway pressure) adı verilen aletler ile ekspirasyon basıncı daha düşük tutularak hastanın uyumunu arttırmaya yönelik tercih yapılabilir. Hastaların bu aleti kabul etmesi daha kolay olmakla beraber objektif olarak uyumun CPAP' dan iyi olmadığı rapor edilmektedir. Apneyi kendisi saptayıp aynı zamanda gerekli basıncı oluşturarak daha fazla apne gelişmesini önleyen ve akıllı CPAP adı verilen yeni aletler piyasa çıkmıştır. Bu aletler gece boyunca burun tıkanıklığının derecesi, vücudun pozisyonu ve uyku evrelerine göre çok değişik limitte basıncı verebilmektedir. Bu aletlerle klinik deneyimler sınırlıdır.

CPAP tedavisi ile hastaların yaşam süreleri konservatif tedavilere göre artmıştır. Cerrahi tedavi ile survival arasında çelişkili raporlar mevcuttur.



### Ortodontik Cihazlar

Diğer bir konservativ tedavi yöntemi ise uyku sırasında dili önde tutmak için ağıza takılan ortodontik cihazlardır. Bu şekilde üst hava yolunun genişliği artırılmaya çalışılır. Diğer bir aperey ise mandibulayı öne doğru iterek hava yolunu genişleten Herbst apereyidir. Bu apereyler ile olguların %50' sinde apne-hipopne indeksinin 10' nun altına düştüğü bildirilmektedir. Farengeal cerrahi ile birlikte de bu apereyler kullanılabilir. Bu tedavi yöntemi gelecek vaad etmektedir.

### Tıbbi Tedavi-Farmakolojik

Uyku apnesinin kesin olarak ilaçla tedavisi için zaman henüz erkendir. Bu amaçla kullanılan birçok ilacın tedavi edici dozları ile yan etkilerin görüldüğü dozları birbirine çok yakın olup, esas olarak bu ilaçlar REM uykusunu (derin uyku) süprese ederek özellikle REM uykusu sırasında apnesi olanlara etkilidir. Trisiklik antidepressan ilaçlar, monoamin oksidaz inhibitörleri ve seratonin uptake inhibitörleri bu amaçla kullanılmaktadır. Fakat zaten uyku apnesinde REM uykusu az olduğundan bu ilaçlarla uyku daha da bozulmakta, ayrıca çeşitli antikolinergik yan etkiler nedeni ile hastaların %50' si tedaviyi kesmektedir.

Uyku apnesi ve hipotroidisi olanların uygun şekilde tedavi edilmeleri hastalığın tedavisine de yol açmaktadır. Nokturnal oksijen tedavisinin hipersomnolans ve pulmoner hipertansiyon üzerine etkili olmadığı bulunmuştur. Bunun nedeni hipersomnolansın uyku bölünmeleri ile ilgili olmasındadır. Sedatif ve hipnotiklerin tedavide yeri yoktur. Bu ilaçlar uyanmayı zorlaştırmakta ve böylece hava yolu obstrüksiyonu uzamakta ve oksihemoglobin desatürasyonu artmaktadır.

### Cerrahi Tedavi

Tıbbi tedavisinin henüz olmaması ve CPAP tedavisindeki uyum problemleri nedeni ile uyku apnesi tedavisinde cerrahi yöntemlerde denenmektedir. Burun obstrüksiyonlarının cerrahi olarak düzeltilmesi uyku apnesinde düzelmeye yol açmamaktadır. Fakat CPAP' a olan uyumu arttırması ve REM uykusunu arttırdığından tavsiye edilmektedir.

Uvulopalatopharyngoplasti (UPPP) ameliyatı 1981 yılında trakeostomiye alternatif olarak ortaya atılmıştır. Bu ameliyat ile uvula ve yumuşak damağın bir kısmı çıkartılmakta fakat levator palatini kası korunarak normal konuşma ve nazal rejürütasyon olmaması sağlanmaktadır. Bu operasyonun başarısı %50 oranındadır ( apne-hipopne

indeksinde %50 azalma sağlanması). Ayrıca elde edilen fayda uzun süreli olmamaktadır. Orafarinks altında obstrüksiyonu olan hastalarda sonuçların iyi olmadığı ileri sürüldüğünden obstrüksiyonun yerini saptamak için değişik yöntemler ortaya atılmıştır. Yani hasta seçiminde güçlükler vardır. Yine opere edilen hastalarda daha sonra CPAP kullanımında ağızdan olan kaçaklar nedeni ile güçlükler ortaya çıkmaktadır.

Son zamanlarda horlayan hastalarda ofiste lokal anestezi altında uygulanabilir olması nedeni ile de sıkça yapılmakta olan lazer uvuloplasti ameliyatı orta veya şiddetli derecede uyku apnesi olan hastalara önerilmemektedir. Bundan dolayı preoperatif polisomnografi yapılması şarttır.

Üst hava yolunu genişletmeye yönelik olmak üzere yapılan değişik ameliyatlarda vardır. Bu ameliyatlarda hedeflenen mandibular cerrahi, kısmi glossektomi veya hyoid kemigin pozisyonunun değiştirilerek dilin öne doğru çekilmesinin sağlanmasıdır.

Maksilla-mandibula ilerletme osteotomi ameliyatları ile diğer tedavilerin başarısız kaldığı hastalarda kür elde edildiğine dair yayınlar mevcutsa da bu ameliyatlara ile tecrübeler henüz sınırlıdır.

Sonuç olarak uyku apnesi tedavisinde objektif olarak uyku ile ilgili solunum bozukluğu saptanan hastalarda semptomatik olarak uykulu halde mevcutsa nazal CPAP verilerek hastanın zayıflaması sağlanmalı ve bu tedavi 6-8 hafta takip edilmelidir. Eğer hasta CPAP tedavisini tolere ediyorsa tedavi bu şekilde sürdürülmelidir. Üst hava yolunda önemli anatomik anormallikleri olan hastalarda ise cerrahi tedavi seçenekleri önce gündeme gelmelidir. Cerrahiden sonra hastaların birkaç yıl polisomnografik olarak takibi gerekir. Nazal CPAP tedavisini tolere edemeyen hafif ve orta derecede hastalığı olanlara ağız içi apereyler veya tıbbi tedavi denenebilir. CPAP ve diğer tedavileri tolere edemeyen bu hasta gruplarında da obstrüksiyonun yerine göre uygun cerrahi yöntem belirlenir (17).

### KAYNAKLAR

1. Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 1996; 334: 99-104.
2. Pack AI. Obstructive sleep apnea. Adv Int Med 1994; 39: 517-553.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230-35.
4. Stradling JR. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. Thorax 1995; 50:



- 683-9.
5. White DP. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1995; 50: 797-804.
  6. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 195; 122: 174-8.
  7. Douglas NJ. The sleep apnoea/hypopnoea syndrome. In: *Sleep*. Rosemary Cooper (ed), London, Chapman and Hall Medical 1994: 272-92.
  8. Lugaresi E, Cirignotta F, Gerardi R, and Montagna P. Snoring and sleep apnea: natural history of heavy snorers disease. In: *Obstructive sleep apnea syndrome: clinical research and treatment*. Guilleminaut C, Partinen M(eds). New York, Raven Press 1990: 25-36.
  9. Strohl KP, Bonnie RJ, Findley L, et al. Sleep apnea, sleepiness, and driving risk: The official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1463-73.
  10. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: Facts and theory. *Am J Med* 1995; 98: 118-28.
  11. Fleetham JA, and Fergusaon KA. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax* 1995; 50: 998-1004.
  12. Douglas NJ. How to reach a dignosis in patients who may have sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1995; 50: 883-6.
  13. Ryan P, Hilton F, Boldy DAR, et al. Validation of British Thoracic Society guidelines for the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnoeasynndrome: can polysomnorapy be avoided? *thorax* 1995; 50: 972-975.
  14. Hudgel DW. Treatment of obstructive slep apnea. A review. *Chest* 1996; 109: 1346-58.
  15. Abossouan LS, Golish JA, dinner DS, et al. Li-mitiation and promise in the diagnosis and treatment of obstructive slep apnoea. *Respir Med* 1997; 91: 181-91.
  16. Grunstein RR. Nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea. *Thorax* 1995; 50: 1106-113.
  17. Stradling JR, Bennett LA. Who should receive treatment for sleep apnoea? Editorials. *Thorax* 1997; 52: 103-4.

# AIDS / Antiretroviral tedavi

**Dr. Yeşim Çetinkaya<sup>1</sup>, Dr. Serhat Ünal<sup>2</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Uzmanı<sup>1</sup>, Profesörü<sup>2</sup>

"Human immunodeficiency virus" (HIV) enfeksiyonunda antiretroviral tedavinin amaçları yaşam kalitesini arttırmak, yaşam süresini uzatmak, HIV enfeksiyonunun etkilerini azaltmaktır. Birkaç yıl öncesine kadar HIV'un kantitasyonunu yapmak mümkün olmadığı için antiretroviral tedavinin başarısının veya etkinliğinin monitörizasyonunda CD4 sayısı, fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkışı ve mortalite gibi parametreler kullanılmaktaydı. Son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda HIV enfeksiyonunda viral yükün önemi, virus replikasyonunun dinamiği ve antiretroviral ilaçlara direnç konusunda yeni bilgiler edinilmiş ve bu bilgiler ışığında yeni tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir (1).

Hem plazmada hem de periferik kandaki mononükleer hücrelerde viral infektivitenin kantitasyonu sayesinde HIV enfeksiyonunun son derece dinamik bir seyir gösterdiği anlaşılmıştır (3,4). Primer HIV enfeksiyonuna bağlı klinik belirtilerin ortaya çıkışından 1 hafta sonra plazmada ve periferik kandaki mononükleer hücrelerde virus titresi 100-10.000/ml'ye ulaşır ve hızla artmaya devam ederek ileri evre AIDS tablosundaki düzeye (hatta üzerine) ulaşır. Bir-iki ay içinde periferik kandaki enfeksiyöz HIV partiküllerinin sayısı hızla azalır ve enfeksiyonun klinik açıdan sessiz seyrettiği bir dönem başlar. Ancak bu dönem süresince de virus replikasyonu devam eder (5).

HIV'un yaşam siklusunu 2 evreye ayırmak mümkündür. Erken dönemde tutunma, füzyon, revers transkripsiyon ve konakçı hücre genomuna integrasyon gerçekleşir (establishment phase). Geç dönemde ise proviral DNA'dan viral protein sentezlenmesi, virionların oluşumu ve tomurculanma yoluyla hücreden ayrılma meydana gelir.

HIV enfeksiyonunun tedavisinde ilk gündeme gelen ajanlar "reverse transcriptase" (RT) enzim inhibitörleridir. RT, virus RNA'sından DNA sentezleyerek konakçı genomuna integrasyonunda önemli rol oynar. Bu enzimin 2 tip inhibitörü vardır :

- Kompetitif inhibitörler (dideoksi nükleozid bileşikleri)
- Allosterik inhibitörler (nonnükleosid inhibitörler = NNRT): Bu grup HIV-1 için spesifiktir. HIV-2 RT ya da diğer RT enzimleri üzerinde etkili değildir.

RT inhibitörleri ile HIV enfeksiyonunun tedavisinde elde edilen başarının sınırlı olması, uzun süreli kullanımda direnç gelişimi ve tolerans problemi gibi nedenlerle virusun yaşam siklusunun farklı evrelerinde etkili olabilecek tedavi seçenekleri araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda HIV'un normal replikasyonu için gerekli olan viral proteinaz antiretroviral tedavi için ikinci hedef olarak belirlenmiş ve HIV proteaz inhibitörleri geliştirilmiştir. RT inhibitörleri yeni hücrelerde latent enfeksiyon gelişimini engelleyebilir. Ancak kronik olarak infekte olmuş hücrelerde virus replikasyonunu suprese edemez. Proteaz inhibitörleri, HIV proviral DNA'nın konakçı genomuna integre olmasından önceki ve sonraki dönemde etkili olabilmeleri ve "permanent" enfeksiyon gelişmiş hücrelerden virus salınımını azaltabilmeleri yönünden RT inhibitörlerinden daha üstündürler (6,7).

Integraz, HIV'un proviral DNA'sının konakçı genetik materyaline integrasyonundan sorumlu olan enzimdir. Bu integrasyonu inhibe edebilecek ve sonuç olarak viral genlerin viral proteinlere translokasyonunu engelleyebilecek integraz inhibitörleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir (7). tat geni



tarafından kodlanan proteinin HIV replikasyonunun regülasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu noktadan yola çıkarak tat antagonistlerine yönelik çalışmalar da başlatılmıştır. immünomodülatör tedaviler (interlökinler, interferonlar, tumor necrosis factor) virus replikasyonunun son aşamaları olan "assembly" ve tomurçuklanmayı hedef almaktadır. HIV replikasyonunu zayıf bir şekilde inhibe ettiği gösterilen glikozilasyon inhibitörleri (viral proteinlerin "posttranslational processing" üzerinde etkili) ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (7).

### DİDEOKSİ NÜKLEOZİD ANALOGLARI (ddN)

1986 yılında bir grup nükleozid bileşiğinin HIV'u in vitro olarak güçlü bir şekilde inhibe ettikleri saptanmıştır. Bu bileşikler 3'OH grubu içermedikleri için purin ve pirimidin deoksi nükleotidlerinden farklıdır ve kinaz, nükleotidaz ya da diğer hücrel fosforlayıcı enzimlerle 5' trifosfat formlarına dönüşerek aktive olmaları gerekir. 5' trifosfat formları, endojen 2' deoksinükleosid 5' trifosfatla (NTP) RT'a bağlanmak için yarışır ya da 3' 5' fosfodiester bağlarının oluşmasını engelleyecek alternatif bir substrat gibi hareket eder ve viral DNA zincirinin elongasyonunun erken dönemde sonlanmasına neden olur. Mevcut ddN analogları HIV-1 replikasyonunu yalnızca kısmen inhibe eder. Önemli toksik etkileri vardır. Ayrıca uzun süreli kullanımlarını takiben bu ilaçlara karşı direnç geliştiği hem invitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir.

### Zidovudine (ZDV, Retrovir®)

ZDV (3'-azido-3'-deoksitimidin), HIV üzerinde in vitro etkinliği gösterilen ve HIV enfeksiyonunun tedavisinde ilk kullanılan antiretroviral ajandır (8). Periferik kan mononükleer hücrelerindeki ve plazmadaki HIV miktarını azaltmasının yanı sıra, HIV enfeksiyonu taşıyan kişilerin çeşitli immün fonksiyonlarında düzelmeye neden olur.

Oral alımı takiben emilimi iyidir. KC'de glukuronidasyona uğraması nedeniyle biyoyararlanımı % 60 düzeyindedir. Hem glukuronidasyona hem de sitokrom p450 aktivitesiyle redüksiyona uğrayarak metabolize edilir. Eliminasyon yarı ömrü 1 saattir. İntrasellüler aktif trifosfatın yarı ömrü ise 3-4 saattir. Günde 3-5 kez alınması önerilir. Hücrel kinazlar yoluyla fosforile edilir ve aktif hale geçer. Daha çok proliferasyon halindeki hücreleri etkiler. Bir ZDV metaboliti olan 3' deoksitimidin üretiminde önemli kişisel farklılıklar gözlemlendiği ve bu metabolitin ZDV'in hematopoetik toksisitesiyle ilişkili olduğunu gösteren veriler vardır. Beyin-

omurilik sıvısına (BOS) geçişi en iyi olan RT inhibitörüdür.

ZDV'in en önemli toksik etkileri nötropeni anemi ve miyopatidir. Bunların çoğu doza bağlıdır. Ayrıca ileri evre HIV enfeksiyonlarında toksik etkiler daha sık görülür. ZDV'e bağlı anemi kan transfüzyonu ya da rekombinan eritropoetin (EPO) verilmesiyle düzeltilebilir. ZDV kullanan hastalarda EPO'ye cevap endojen EPO düzeyleriyle yakından ilişkilidir. EPO düzeyi <500 mu/ml olanlarda 100 U/kg EPO haftada 3 kez verilmelidir. Bu tedaviyle tansüzyon ihtiyacında % 40 azalma olur. Aneminin demir ya da vit B12 eksikliğine, hemolize ya da gastrointestinal kanamaya bağlı olduğu durumlarda EPO önerilmez. İlaç dozunu azaltarak ya da ilaca ara vererek ZDV'e bağlı nötropeni düzeltmek mümkündür. Kan hücrelerindeki mitokondriyal DNA'nın deplesyonuna bağlı olarak ZDV kullananlarda miyopati gelişebilir.

CD4+ T hücre sayısı 300/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olanlarda ZDV'e bağlı anemi, nötropeni nadiren görülür (<%4-5). Daha ileri HIV olgularında anemi ve nötropeni hastaların %8-20'sinde saptanır. ZDV'in baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, halsizlik, miyalji gibi yan etkileri özellikle subklinik olgularda ilacın kullanımını güçleştirmektedir. Günde 3 x 100 mg dozuyla başlayıp yavaş yavaş 3 x 200 mg/gün ya da 5 x 100 mg/gün dozuna çıkarak bu etkiler azaltılabilir. ZDV tedavisine %10-20 arasında değişen oranlarda intolerans bildirilmiştir. Hem in vitro hem in vivo çalışmalarda ZDV'e direnç gelişimi gösterilmiştir. İn vitro olarak 12-14 ay ZDV kullanımını sonrasında ZDV'e duyarlılıkta 50-100 kat azalma olduğu saptanmıştır. Bu azalma RT üzerindeki spesifik nokta mutasyonları nedeniyle olur.

### Didanosine (ddI, Videx®)

ddI asit labil bir bileşiktir bu nedenle özel tabletler halinde verilmesi gerekir. Gıdalarla beraber alındığında biyoyararlanımı azaldığı için aç karına alınması önerilir. Ketoconazole, dapsone gibi mide asitlerinin tamponlanmasından etkilenen ilaçlar ddI'den en az 2 saat önce verilmelidir. Plazma yarı ömrü 1,6 saat, aktif metabolitin hücre içi yarı ömrü ise 8-24 saattir. Bu nedenle günde 2 kez kullanılır. Periferik nöropati (PNP) ve pankreatit en önemli toksik etkileridir. Tedavinin kesilmesiyle PNP düzelir. Serum amilaz düzeylerinin belirli aralıklarla takibi pankreatit riskini azaltabilir. Pankreatite neden olan diğer ilaçların kullanımı ve alkol alımı ddI'e bağlı pankreatit gelişme riskini artırır. Önerilen dozlarda ddI kullanan hastaların % 4-5'inde



pankreatit gelişir. ddI ve ZDV'in toksik etkileri birbirinden farklı olduğu için bu 2 ilaç kombine de kullanılabilir. Tabletlerin büyüklüğü ve tadının kötülüğü tedaviye uyum problemi yaratmaktadır.

ddI kullanımını takiben bu ilaca duyarlılıkta 4-5 kat azalma olduğunu bildiren yayınlar vardır. ddI'e duyarlılığı azalan HIV izolatları aynı zamanda ZDV'e de azalmış duyarlılık gösterir. Ancak in vitro ZDV direnci gösteren izolatlar ddI'e duyarlıdır. ddI direnci RT üzerindeki 74. amino asitin değişmesine bağlıdır.

### Zalcitabine (ddC, Hivid®)

ddC'in oral biyoyararlanımı % 80 civarındadır. Gıdalarla beraber alındığında emilimi azalır, biyoyararlanımında ve peak plazma konsantrasyonunda % 40 azalma olur. Plazma yarı ömrü 1-2 saat, aktif trifosfat metabolitinin hücre içi yarı ömrü ise 2,6 saattir. Böbreklerden elimine edilir. Alınan dozun % 75'i idrarla değişmeden atılır. Klirens 40 ml/dk'nın altına inince doz ayarlaması yapılır. Günde 3 kez 0,75 mg dozunda verilir. En önemli yan etkisi, ağrılı PNP'dir. Erken dönemde saptanırsa geri dönebilir. İlaça devam edilirse kalıcı olabilir. Pankreatit, özefajiyal ve penil ülserler, kardiyomyopati diğer toksik etkileridir. ddI gibi ddC'in de belirgin hematolojik toksisitesi yoktur ve ZDV ile beraber kullanılabilir. İlerlemiş HIV olgularında ddC ve ZDV'nin beraber kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.

### Stavudine (d4T, Zerit®)

d4T HIV RT'nin güçlü in vitro inhibitörü olan bir timidin analogudur. Oral biyoyararlanımı % 90'ın üzerindedir. Plazma yarı ömrü 1 saat, trifosfat formunun hücre içi yarı ömrü ise 3,5 saattir. En önemli yan etkisi ağrılı PNP'dir. Hematolojik toksisite sık görülmez.

### Lamivudine (3TC, Epivir®)

3TC sentetik bir nükleotid analogudur. Oral biyoyararlanımı %80 civarındadır. Yemeklerle beraber ya da aç karına verilebilir. Plazma yarı ömrü 4,3 saattir. Yarı ömrü en uzun olan nükleozid RT inhibitörüdür. Trifosfat formunun hücre içindeki yarı ömrü 10-13,5 saattir. BOS'na geçişi iyidir (ZDV'den daha az). İlacın %80'i metabolize edilmeden idrar yoluyla atılır. En sık bildirilen yan etkiler karın ağrısı ve ishaldir. Bilinen önemli bir ilaç etkileşimi yoktur.

### NONNÜKLEOZİD RT İNHİBİTÖRLERİ (NNRTİ)

NNRTİ'leri ile HIV RT arasındaki interaksyon sonucunda viral RT'nin inhibisyonuna neden olan

bir konformasyon değişikliği meydana gelir. Virus replikasyonuna engel olarak p24 ve plazma RNA düzeylerinde belirgin azalmaya neden olur. Ancak bu grup ilaca karşı çok hızlı direnç gelişimi önemli bir problemdir. Direnç gelişimini takiben p24 ve plazma RNA düzeyleri artar. NNRTİ'leri yüksek dozlarda güvenle kullanılabilir.

### Nevirapine (Viramune®)

Nevirapine çok düşük konsantrasyonlarda bile HIV-1 RT'ı spesifik olarak inhibe edebilen bir NNRTİ'dür. Ayrıca HIV RNaz üzerinde de inhibe edici etkisi vardır. Biyoyararlanımı %95'den fazla, yarı ömrü 24-48 saattir. İn vitro olarak nevirapine ve ddI'ler arasında sinerji gösterilmiştir. Nevirapine, ddI ve ZDV ile kombine edildiğinde HIV-1 replikasyonu kuvvetli bir şekilde inhibe edilir. Nevirapine'in 40 mg/gün altında kullanılmasını takiben hızlı bir direnç gelişimi gözlenir (RT üzerindeki nokta mutasyonlara bağlı). Bu in vitro rezistans sonucunda antiviral aktivite azalır, CD4+ hücre sayısındaki artış geri döner. Nevirapine yüksek dozlarda kullanıldığında direnç gelişimi azalır. 40 mg/g dozunda iyi tolere edilir. En önemli yan etkisi döküntüdür ve genellikle tedavinin başında gözlenir.

### Delaviridine

Delaviridine bir bisheteroarilpiperazin türevi olan kuvvetli bir NNRTİ'dür. Hem ZDV hem de ddI'e dirençli suşların delaviridine'e duyarlı olduğu saptanmıştır. Delaviridine ile ZDV arasında in vitro sinerji gösterilmiştir. Delaviridine'e dirençli olan HIV-1 suşları diğer NNRTİ'lerine kros rezistans göstermez. Delaviridine'e direnç gelişimine neden olan mutasyonlar sonucunda nevirapine'e daha duyarlı izolatlar ortaya çıkar. Eğer bu bulgular in vivo çalışmalarda da desteklenirse NNRTİ'lerinin kombine kullanımı gündeme gelebilir.

### FOSCARNET

Foscarnet, CMV retinitis tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. İn vivo ve in vitro antiretroviral etkisi de vardır. Foscarnet ve ZDV arasında sinerji (in vitro) saptanmıştır. pahalı oluşu, parenteral verilmesi ve renal toksisitesi nedeniyle kullanımı CMV retinitis ile sınırlanmıştır.

### INTERFERON - ALFA (IFN - $\alpha$ )

Özellikle AIDS'na bağlı bazı Kaposi sarkomu olgularında IFN -  $\alpha$  parenteral olarak kullanılmaktadır ve kısa dönemde p24 gibi virolojik markerlar üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Parenteral IFN -  $\alpha$  'nın sistemik toksik etkileri antiretroviral ajan olarak kullanımını sınırlamaktadır.



## PROTEAZ İNHİBİTÖRLERİ

HIV'un bilinen 9 geni vardır ve kompleks bir genetik regülasyon sistemine sahiptir. Bu kompleks sistemde antiretroviral tedavi için potansiyel hedef oluşturabilecek çeşitli basamaklar mevcuttur. RT enziminden sonra HIV proteaz ikinci hedef olarak seçilmiştir. Proteaz enzimi inhibe edildiğinde virus matürasyonu (final protein assemblage) gerçekleşmez ve noninfeksiyöz viral partiküller oluşur. HIV çok sayıda polipeptid üretir. gag ve gag-pol genlerinin ürünleri bu polipeptidlere birer örnektir. Polipeptid yapısında yer alan çeşitli proteinlerin fonksiyonel hale gelebilmesi için viral proteaz tarafından spesifik noktalardan kesilmeleri gerekir. Bu işlem sonucunda gag geni ürününden çeşitli yapısal proteinler (p7, p9, p17, p24) ve gag-pol geni ürününden de RT, integraz ve proteaz oluşur. HIV proteaz enzimi bu virus için spesifikdir. HIV, memeli hücrelerinde bulunan proteazları kullanamaz. Halen klinik kullanıma girmiş olan 3 proteaz inhibitörü vardır: **Saquinavir**(Invirase®), **Ritonavir**(Norvir®), **İndinavir**(Crixivan®). Bu ilaçların farmakolojik profilleri tablo 3'de özetlenmiştir.

**Saquinavir** kullanımı FDA tarafından onaylanmış olan (Aralık 1995) ilk HIV proteaz inhibitörüdür. Enzimin 3 boyutlu yapısı esas alınarak bilgi-

sayar aracılığıyla geliştirilmiş bir ilaçtır. İlk olarak HIV proteaz üzerindeki 8 kırılma noktasından 3'ünün Phe-Pro veya Tyr-Pro amino asit dizilerinde yer aldığı dikkati çekmiştir. Memeli hücrelerinde Proline'in amino ucundaki bağların nadiren endopeptidaz aracılığıyla kırılmaya maruz kaldığı bilinmektedir. Virusun bu bölgesini hedef alarak geliştirilecek bir ilacın selektif viral inhibisyon yapacağı ve memeli hücrelerindeki diğer aspartik proteinaz grubuna dahil enzimlere zarar vermeyeceği düşünülmüştür. Bu çalışmaların sonucunda geliştirilerek klinik kullanıma giren ilk proteaz inhibitörü olan saquinavir in vitro koşullarda hem HIV-1 hem de HIV-2 proteazını güçlü bir şekilde inhibe eder. İn vitro koşullarda ZDV ve ddC ile sinerjistik olduğu gösterilmiştir. ZDV ile kombine kullanıldığında CD4 sayısında daha belirgin ve daha uzun süreli bir artış sağladığı gözlenmiştir (6,10). Terapötik indeksi oldukça geniştir. Hem tek başına hem de ZDV ile beraber kullanıldığında iyi tolere edilir. Saquinavir'in oral biyoyararlanımı düşüktür (%4) ve yemeklerle birlikte alınmasına bağlıdır. Günde 3 kez doyurucu bir öğünü takiben 2 saat içinde alınması gerekir. Üzerinde çalışılan yeni formülasyonla biyoyararlanımın 4-5 kat artması beklenmektedir. En sık görülen yan etkiler ishal, karın ağrısı ve bulan-

Tablo 1. ddN analoglarının kullanım dozları

İlaç	Doz
ZDV	3x200 mg/gün veya 5x100 mg/gün PO
ddi	2x250 mg/gün PO (sachet) 2x200 mg/gün PO (tablet) (>60 kg) 2x125 mg/gün PO (tablet) (<60 kg)
Zalcitabine	3x750 mg/gün PO
Lamivudine	2x150 mg/gün PO
Stavudine	2x10-40 mg/gün PO

Tablo 2. ddN analoglarının majör toksik etkileri (9)

Yan etki	ZDV	ddi	ddC	3TC	d4T
Anemi	+++	-	-	-	-
Lökopeni	+++	-	-	-	-
Nötropeni	+++	-	-	-	-
Tombsitopeni	+	-	-	-	-
Pankreatit	-	+++	+	-	++
Hepatit	+/-	+/-	+/-	?	+/-
Miyopati	+ / +	-	?	?	?
Mukozal ülserasyonlar	-	-	++	?	?
Periferik nöropati	-	-	++	+	++

Tablo 3. HIV proteaz inhibitörlerinin farmakolojik profilleri

Farmakokinetik Özellikler	Saquinavir	Ritonavir	İndinavir
Oral biyoyararlanım (BY)	%4	%70-90	%14-70
Yemeklerle etkileşim	BYa	BYa	BYa
Proteinlere bağlanma	%98	%99	%60
Yarı ömür	1,5-2 saat	3-4 saat	1,5-2 saat
Klerens	Hepatobiliyer	Hepatobiliyer	Hepatobiliyer
Önerilen doz	3x600 mg/gün	2x600 mg/gün	3x800 mg/gün
Yan etkiler	Hafif, kısa süreli yan etkiler: alt gastrointestinal sistem semptomları, nadiren hipokalemi ve hipokalsemi	Doza bağımlı, kısa süreli, hafif yan etkiler: İshal, bulantı perioral parestezi, trigliserid ve transaminaz düzeylerinde yükselme	Transaminaz ve bilirubin düzeylerinde yükselme, hastaların %2-5'inde böbrek taşı oluşumu



Tablo 4. Antiretroviral tedaviye ne zaman başlanmalı? (6)

Durum	Öneri
Semptomatik HIV olguları	Tüm olgulara tedavi önerilir
Aseptomatik, CD4 sayısı < 500/mm <sup>3</sup>	Tedavi önerilir (CD4 sayısı 350-500/mm <sup>3</sup> arasında stabil seyreden (18-36 süreyle) ve plazma virüs yükü < 5000-10.000 HIV RNA/ml olanlarda geciktirilebilir.)
Aseptomatik, CD4 sayısı > 500/mm <sup>3</sup>	a. Viral yük > 30.000-50.000 HIV RNA/ml plazma olanlarda tedavi önerilir. b. CD4 sayısında hızlı düşüş olanlarda tedavi önerilir. c. Viral yük > 5000-10.000 HIV RNA/ml plazma olanlarda tedavi düşünülebilir.

tdır. Bir yıl süreyle saquinavir monoterapi verilen hastaların %45'inde direnç geliştiği bildirilmiştir (16. haftadan itibaren başlar). Kombinasyon tedavisiyle direnç gelişimini geciktirmek mümkündür.

Diğer bir proteaz inhibitörü olan **ritonavir**'in oral biyoyararlanımı iyidir (%70-90). Yemeklerden bağımsız olarak da verilebilir. Plazma yarı ömrü 3-4 saattir ve günde 2 kez kullanılır. BOS'na geçişi iyi değildir. Ritonavir'in en sık karşılaşılan yan etkileri bulantı, sihal, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, ağızda kötü bir tat hissi, ağız çevresinde ve periferde parestezidir. Saquinavir ve ritonavir p450 enzimi tarafından metabolize edilir. Ritonavirin bu enzimi inhibe ettiği hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda gösterilmiştir. Bu nedenle iki ilaç kombine kullanılırsa saquinavir'in kan düzeyleri artırılabilir. p450 inhibisyonu nedeniyle ritonavir'in birçok ilaçla ciddi etkileşimi vardır. Saquinavir ile arasında çapraz direnç yoktur.

Tablo 5. Tedavi değişikliği örnekleri (6)

Başlangıç Rejimi*	Önerilen Rejim
ZDV	ZDV + ddi ± proteaz inhibitörü ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü ddi ± proteaz inhibitörü ddi + d4T ± proteaz inhibitörü
ddi	ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü ZDV + ddi ± proteaz inhibitörü d4T ± proteaz inhibitörü
ZDV + ddi	ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü d4T ± proteaz inhibitörü ZDV + 3TC ± proteaz inhibitörü
ZDV + ddC	d4T ± proteaz inhibitörü ddi ± proteaz inhibitörü
ZDV + 3TC	ddi ± proteaz inhibitörü d4T ± proteaz inhibitörü ddi + d4T 3TC + d4T

\*Başlangıç rejiminde bir proteaz inhibitörü bulunandıysa yeni rejim en az 2 yeni ilaç (ddN analogu, NNRTI analogu veya çapraz direnç olmayan bir proteaz inhibitörü) içermelidir.

Tablo 6. RT İnhibitörlerine direnç (monoterapi) (16)

Antiretroviral ajans	RT genindeki mutasyon	Çapraz direnç	Artmış duyarlılık
ZDV	41 67 70 215* 219 Fenotipik**		
ddC	65 69* 184	d4T ddi, 3TC	
ddi	65 74* 184	3TC, ddi ddC, 3TC ddC	Zidovudineφ Zidovudineφ Zidovudineφ
3TC	184*	3TC, ddC ddC, ddi	
d4T	50 (yalnızca in vitro) 75 Fenotipik**	ddC, ddi ZDV, ddi	?Zidovudineφ
Nevirapine	181, 98, 100, 103, 106, 108, 188, 190 ve diğerleri	Diğer NNRTI'leri	Zidovudineφ

\* In vivo en sık görülen mutasyon; \*\* Genotipik temali henüz bilinmiyor; φ 215. kodonda mutasyon olan durumlarda



**İndinavir** plazma proteinlerine %44 oranında bağlanır. Oral biyoyararlanımı iyidir (%14-70). Plazma yarı ömrü 1-2 saattir. İndinavir'in direnç profili diğer bazı proteaz inhibitörlerinininki ile çakışır (ritonavir dahil).

### TEDAVİ PRENSİPLERİ

1994 yılı sonuna kadar HIV enfeksiyonunun kısa süreli, muhtemelen semptomatik bir viral replikasyon fazıyla başladığı, bunu yaklaşık 10 yıl kadar süren bir latent dönemin izlediği ve bilinmeyen bir stimulusun etkisiyle latent HIV enfeksiyonunun aktif hale geçtiği düşünölmekteydi. Ancak yapılan çalışmalar HIV enfeksiyonunun gerçek anlamda latent bir döneminin olmadığını göstermiştir. Tam tersine vücuda girişi takiben hızlı bir viral replikasyon başlar ( $10^9$  virion/gün,  $t_{1/2}=2$  gün) ve buna yüksek bir CD4 hücre turnover'ı eşlik eder ( $1-2 \times 10^9$  hücre/gün) (11). Primer enfeksiyonu takiben her hastada virus replikasyonu belirli bir hıza ulaşır (set point) ve asemptomatik dönem boyunca sabit kalır. "Set point" kişiler arasında farklılık gösterir ( $10^2-10^6$  HIV RNA kopyası/ml plazma). Hastalık progresyonunun ve antiretroviral tedavinin etkinliğinin takibinde plazma viral RNA yükünün takibi, CD4 takibine oranla daha güvenilir bir yöntemdir. Ancak replikasyonun en önemli bölümünün lenfoid dokuda gerçekleştiği, immünolojik fonksiyonlardaki progresif kayıptan esas olarak bu replikasyonun sorumlu olduğu ve plazma viral RNA miktarının vücuttaki total virus yükünün indirekt bir göstergesi olduğu unutulmamalıdır (6). Plazmadaki viral RNA yükü lenfoid dokudaki sabit virus yüküyle orantılı olmasına rağmen bu sayıya bakarak vücuttaki total virus miktarını hesaplamak mümkün değildir. Enfeksiyonun asemptomatik seyrettiği dönemdeki virus replikasyon hızı (set point) ile hastalık progresyonu ve ölüme kadar geçen süre arasında yakın bir ilişki vardır. Plazma HIV RNA düzeyi düşük, CD4 sayısı normale yakın olan olgularda enfeksiyon yavaş bir seyir gösterir. Virus yükü fazla olanlarda ( $>50.000-100.000$  HIV RNA kopyası/ml plazma) klinik progresyon riski yüksektir. Virus yükü  $<5000$  HIV RNA/ml plazma olan kişilerde progresyon riski (AIDS ve ölüm) en düşük,  $>30.000-50.000$  HIV RNA/ml plazma olanlarda en yüksektir (Tablo 4).

Kısa bir süre öncesine kadar antiretroviral tedavi planlanırken tedavi öncesindeki semptomların, CD4 sayısının ve daha önceye ait tedavi öyküsünün dikkate alınması önerilmekteydi. Son çalışmalar tedavi planı yaparken bunlara ek olarak plazma virus yükünün de dikkate alınması gerektiğini ortaya çıkarmıştır. Klasik olarak ZDV monote-

rapisinin CD4 düzeyi  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına inen asemptomatik hastalarda, hafif ve ağır semptomatik hastalığı olan olgularda hastalık progresyonunu geciktirdiği, CD4 sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün üzerinde iken ZDV başlanması klinik progresyon veya yaşam süresi üzerinde ek bir yarar sağlamadığı bilinmektedir (12,13).

Enfeksiyonun patogenezi ve doğal seyri ile ilgili olarak edinilen yeni bilgiler ışığında plazma virus yükünü monitörize ederek asemptomatik dönemde daha kuvvetli kombine antiretroviral tedavinin kullanımı gündeme gelmiştir. Viral replikasyonu yeterince suprese edememesi ve direnç gelişimi gibi nedenlerle tedaviye tek ilaçla başlanması yaklaşımdan uzaklaşmıştır. Kombinasyon tedavisiyle erken dönemde plazmadaki virus yükünü mevcut yöntemlerle saptanamayacak kadar düşük düzeylere indirmek, lenfoid dokudaki replikasyon hızının azalmasını sağlamak mümkündür. HIV enfeksiyonunun en önemli özelliği replikasyonlar sırasında mutasyon oranının fazla olmasıdır. Bunun sonucunda oluşan yeni mutant viruslar immün sistem tarafından tanınmaz ve hastalık ilerlemesi yeniden hızlanır. Ayrıca bu mutant viruslar kullanılan antiretroviral ilaçlara karşı da dirençlidirler. Kombinasyon tedavisi ile erken dönemde replikasyonu maksimum düzeyde suprese ederek dirençli suşların ortaya çıkışı geciktirilebilir.

Kombinasyon ve monoterapi rejimlerini karşılaştıran çok sayıda klinik çalışma yapılmıştır. ABD'de AIDS Ckinical Trials Group (ACTG) tarafından daha önceden antiretroviral tedavi almamış ve CD4 sayıları  $200-500/\text{mm}^3$  arasında olan hastalar üzerinde yapılan randomize çalışmada (ACTG 175) kombinasyon rejimlerinin ZDV monoterapisinden üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmada ddI monoterapisinin kombinasyon tedavileri (ZDV + ddI, ZDV + ddC) kadar etkili olduğu tespit edilmiş ise de ilk başlanacak antiretroviral tedavi kombinasyon tedavisi şeklinde olması ve santral sinir sistemine iyi geçmesi nedeniyle ZDV içermesi gerektiği pek çok yazar tarafından kabul edilmektedir (6). ZDV + 3TC kombinasyonunun bu ilaçların tek başına kullanımına oranla daha başarılı sonuç verdiği bildirilmiştir. ZDV içermeyen başlangıç kombinasyon rejimlerinin etkinliği konusunda henüz yeterli veri yoktur. Nükleozid analogu kombinasyonlarına proteaz inhibitörlerinin eklenmesiyle plazma viral RNA yükünde daha belirgin azalma sağlandığı bildirilmiştir.

HIV enfeksiyonunda antiretroviral tedaviye "irreversible" immünolojik hasar meydana gelmeden önce başlamak gerekir (14). Tedaviye başlama za-



Tablo 7. HIV proteaz inhibitörlerine direnç

Antiretroviral ajans	Proteaz genindeki mutasyon	Çapraz direnç
Saquinavir	90*, 48, 54**	Nelfinavir
İndinavir	10, 46, 63, 82*, 84, diğerleri	Multiple
Ritonavir	82* + 54, 36, 71, diğerleri	İndinavir, ritonavir
Nelfinavir	46,84**	Bildirilmemiş

\* Anahtar mutasyon ya da in vivo en sık görülen mutasyon

\*\* Yalnızca in vitro

Tablo 8. Sağlık personelinde BSK endikasyonları ve önerilen rejimler (18)

Temas şekli	Kaynak materyal*	Antiretroviral Profilaksi	Önerilen antiretroviral ilaçlar
Perkutan	Kan Çok yüksek risk $\Sigma$ Yüksek risk Risk artışı yok (%0,3)	Önerilir Önerilir Önerilebilir	ZDV + 3TC + IDV ZDV + 3TC $\pm$ IDV ZDV + 3TC
Mukoza	Kan Gözle görülebilir kan içeren sıvılar, diğer infeksiyöz sıvılar $\emptyset$ ve dokular Diğer vücut sıvıları (idrar, vb.)	Önerilir Önerilir  Önerilmez	ZDV + 3TC $\pm$ IDV ZDV $\pm$ 3TC
Cilt Artmış risk	Kan Gözle görülebilir kan içeren sıvılar, diğer infeksiyöz sıvılar $\emptyset$ ve dokular Diğer vücut sıvıları (idrar, vb.)	Önerilir Önerilir  Önerilmez	ZDV + 3TC $\pm$ IDV ZDV $\pm$ 3TC

\*Konsantre HIV (araştırma laboratuvarlarında, vb.) ile her türlü temas, kanla perkutan çok yüksek risk grubundaki gibi tedavi edilir.

$\emptyset$  Semen, vajinal sekresyonlar, serebrospinal, sinoviyal, pleval, peritoneal, perikardiyal sıvılar ve amniyon sıvısı  
 $\Psi$ ZDV 3 x 200 mg/gün, 3TC 2 x 150 mg/gün, IDV 3 x 800 mg/gün

$\Sigma$  Çok yüksek risk; Hastanın arter ya da veninde çıkan kalın bir iğnenin derin dokuya batması (özellikle hasta kanının dokuya ya da damara enjeksiyonu) ve hasta kanındaki virus titresinin yüksek olması (hastanın akut retroviral sendrom ya da terminal AIDS evresinde olması). Yüksek risk; fazla miktarda kanla VEYA virus titresi yüksek olan kanla temas. Risk artışı yok; yüksek risk grubuna giren özelliklerin bulunmaması (örneğin, asemptomatik HIV seropozitif bir hastanın solid sütür iğnesinin batması)

Tablo 9. Vertikal bulaşın önlenmesi için önerilen tedavi rejimi (ACTG 076)

<ul style="list-style-type: none"> <li>Gebeliğin 14-34 haftalarından başlayarak doğuma kadar geçen sürede 5x100 mg/gün ZDV PO</li> <li>Doğum eylemi başladığında 1 saat içinde 2 mg/kg ZDV IV yükleme dozunu takiben 1 mg/kg/saat hızında devamlı IV infüzyon (doğum eylemi bitene kadar)</li> <li>Doğumdan sonraki ilk 8-12 saat içinde bebeğe 2 mg/kg dozunda oral ZDV (suspansiyon) başlanması ve ilk 6 hafta boyunca devam edilmesi.</li> </ul>
---



manı progresyon riskini değerlendirerek belirlenmelidir. Yapılan klinik çalışmalar CD4 sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün altına inen hastalarda antiretroviral tedaviye başlanmasını destekler sonuçlar vermiştir. Bazı uzmanlar CD4 sayısı 350-500/mm<sup>3</sup> arasında stabil seyreden (18-36 süreyle) ve plazma virus yükü <5000-10.000 HIV RNA/ml olan hastalarda tedaviyi geciktirmeyi tercih etmektedir (6). CD4 sayısı >500/mm<sup>3</sup> olan, ancak plazma virus yükü >30.000-50.000 HIV RNA /ml olan veya CD4 sayısı hızla düşen hastalara (12-18 ayda >300/mm<sup>3</sup> azalma) tedavi başlanması önerilmektedir. Plazma HIV NA düzeyi 5000-10.000/ml arasında seyredenlere de progresyon riskinin fazla olması nedeniyle tedavi önerilebileceği belirtilmektedir. CD4 sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olan hastalara antiretroviral tedavi başlanmasını destekler nitelikte klinik çalışma olmadığı için bu hastalarda karar verirken uzun dönemdeki toksik etkiler, tolerans, maliyet, direnç gelişimi gibi bir çok nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

Semptomatik olan tüm HIV/AIDS olgularına (rekürren mukozal candidiasis, oral hairy leukoplakia, kronik ya da başka bir nedenle açıklanamayan ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, vb.) antiretroviral tedavi başlanmalıdır (Tablo 4).

Proteaz inhibitörlerinin erken dönem HIV olgularında ve başlangıç antiretroviral tedavisinde kullanımıyla ilgili yeterli veri olmadığı için tedaviye nükleosid analog kombinasyonlarıyla başlanması önerilir. Klinik yararlılığı en fazla gösterilmiş olan kombinasyonlar ZDV + ddC ve ZDV + ddI'dir. ZDV + 3TC daha iyi tolere edilebilen ve benzer antiretroviral etkinliğe sahip bir rejimdir. 3TC kullanımına bağlı olarak gelişen M184V/L mutasyonu ZDV'e direnç kazanmış olan virusun yeniden duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Ancak aynı mutasyon daha sonraki dönemlerde ddI ve ddC'e cevabı azaltıcı yönde de etki yapabilir.

ACTG175 sonuçlarına göre ddI monoterapisi başlangıç için uygun bir seçenektir ve daha sonraki dönemlerde ddI'e ZDV eklenmesine ya da ZDV + ddC veya ZDV + 3TC kombinasyonlarına geçilmesine olanak sağlar.

CD4 sayısı düşük olan ya da hızla düşen veya plazma HIV RNA yükü fazla olan semptomatik hastalarda başlangıç rejimine 3. ilaç olarak proteaz inhibitörleri de dahil edilebilir. Proteaz inhibitörü seçilirken etkinlik, güvenilirlik, ilaç etkileşimleri, direnç paterni, tolerans, maliyet ve daha sonraki tedavi seçenekleri ile etkileşim gibi noktalara dikkat edilir.

Hastalığın daha sonraki evrelerinde sıklıkla başlangıç antiretroviral tedavisinde değişiklik yapmak gerekir. Tedavi değişikliğinin 3 temel nedeni vardır:

**1. Tedavi başarısızlığı:** Dirençli suşların ortaya çıkışı ve virus replikasyonunda artış immünolojik ve klinik progresyona neden olur. Plazma virus yükünde tedavi öncesi döneme oranla 0,5log<sub>10</sub> artış, CD4 sayısında azalma ya da klinik kötüleşme tedavi başarısızlığının göstergeleridir. Tedavi değişikliğini takiben plazma HIV RNA düzeyindeki değişiklik 3-4 hafta içinde kendini gösterir. CD4 sayısının ve plazma HIV RNA düzeyinin periyodik olarak takip edilmesi gerekir (3-6 ayda bir). immünizasyon sonrası ilk bir ay içinde veya araya giren aktif hastalıklar sırasında plazma virus yükünde geçici artışlar gözlenebilir. CD4 sayısı için tedavi değişikliği gerektiren net bir değer vermek mümkün değildir. Tedavi öncesindeki düzeye dönüş genel olarak ilaç etkisinin kaybolması lehine yorumlanır.

## 2. Toksikite, intolerans veya uyumsuzluk

## 3. Kullanılmakta olan tedavi rejiminin suboptimal olması

Tedavi değişikliği yaparken hastanın daha önceden almış olduğu ilaçlar, mevcut tedavi seçenekleri, kullanılan diğer ilaçlar, maliyet ve altta yatan diğer durumlar (nöropati vb.) dikkate alınmalıdır. Tedavi başarısızlığı nedeniyle ilaç değişikliği yaparken daha kuvvetli, farklı etki mekanizmaları olan ve aralarında çapraz direnç olmayan ilaçlar seçilmelidir (15,16). Tablo 5'de tedavi değişikliği ile ilgili bazı örnekler verilmiştir.

## ANTİRETROVİRAL İLAÇLARA DİRENÇ GELİŞİMİ

HIV enfeksiyonunun en önemli özelliği replikasyon sırasında mutasyon oranının fazla olmasıdır. Bu mutasyonlar sonucunda antiretroviral ilaçlara dirençli suşlar ortaya çıkar. Uygulanmakta olan antiretroviral tedavinin etkisiyle dirençli suşlar seleksiyona uğrayarak çoğalır ve tedavi başarısızlığına neden olur. Kombinasyon tedavisiyle direnç gelişimini geciktirmek mümkün olabilir.

ZDV'e yüksek derecede direnç gelişmesi için RT geninde 5 ayrı mutasyonun oluşması gerekir (41, 67, 70, 215, 219. kodonlar). ddI ve ddC'e direnç için tek bir mutasyon yeterlidir. ddI'e direnç gelişimine neden olan Leu74(Val mutasyonu 215. kodondaki mutasyona bağlı ZDV direncini antagonize ederek bu ilaca duyarlılığı artırır (phenotypic reversal). ZDV'e dirençli olan HIV suşları 3' azşdo grubu içeren diğer nükleosid analoglarına ve d4T'ye

Tablo 7. HIV proteaz inhibitörlerine direnç

Antiretroviral ajans	Proteaz genindeki mutasyon	Çapraz direnç
Saquinavir	90*, 48, 54**	Nelfinavir
Indinavir	10, 46, 63, 82*, 84, diğerleri	Multiple
Ritonavir	82* + 54, 36, 71, diğerleri	Indinavir, ritonavir
Nelfinavir	46,84**	Bildirilmemiş

\* Anahtar mutasyon ya da in vivo en sık görülen mutasyon

\*\* Yalnızca in vitro

Tablo 8. Sağlık personelinde BSK endikasyonları ve önerilen rejimler (18)

Temas şekli	Kaynak materyal*	Antiretroviral Profilaksi	Önerilen antiretroviral ilaçlar
Perkutan	Kan Çok yüksek risk $\Sigma$ Yüksek risk Risk artışı yok (%0,3)	Önerilir Önerilir Önerilebilir	ZDV + 3TC + IDV ZDV + 3TC $\pm$ IDV ZDV + 3TC
Mukoza	Kan Gözle görülebilir kan içeren sıvılar, diğer infeksiyöz sıvılar $\emptyset$ ve dokular Diğer vücut sıvıları (idrar, vb.)	Önerilir Önerilir  Önerilmez	ZDV + 3TC $\pm$ IDV ZDV $\pm$ 3TC
Cilt Artmış risk	Kan Gözle görülebilir kan içeren sıvılar, diğer infeksiyöz sıvılar $\emptyset$ ve dokular Diğer vücut sıvıları (idrar, vb.)	Önerilir Önerilir  Önerilmez	ZDV + 3TC $\pm$ IDV ZDV $\pm$ 3TC

\* Konsantr HIV (araştırma laboratuvarlarında, vb.) ile her türlü temas, kanla perkutan çok yüksek risk grubundaki gibi tedavi edilir.

$\emptyset$  Semen, vajinal sekresyonlar, serebrospinal, sinoviyal, plevral, peritoneal, perikardiyal sıvılar ve amniyon sıvısı

$\Sigma$  ZDV 3 x 200 mg/gün, 3TC 2 x 150 mg/gün, IDV 3 x 800 mg/gün

$\Sigma$  Çok yüksek risk: Hastanın arter ya da veninde çıkan kalın bir iğnenin derin dokuya batması (özellikle hasta kanının dokuya ya da damara enjeksiyonu) ve hasta kanındaki virus titresinin yüksek olması (hastanın akut retroviral sendrom ya da terminal AIDS evresinde olması). Yüksek risk; fazla miktarda kanla VEYA virus titresi yüksek olan kanla temas. Risk artışı yok; yüksek risk grubuna giren özelliklerin bulunmaması (örneğin, asemptomatik HIV seropozitif bir hastanın solid sütür iğnesinin batması)

Tablo 9. Vertikal bulaşın önlenmesi için önerilen tedavi rejimi (ACTG 076)

- Gebeliğin 14-34 haftalarından başlayarak doğuma kadar geçen sürede 5x100 mg/gün ZDV PO
- Doğum eylemi başladığında 1 saat içinde 2 mg/kg ZDV IV yükleme dozunu takiben 1 mg/kg/saat hızında devamlı IV infüzyon (doğum eylemi bitene kadar)
- Doğumdan sonraki ilk 8-12 saat içinde bebeğe 2 mg/kg dozunda oral ZDV (suspansiyon) başlanması ve ilk 6 hafta boyunca devam edilmesi.



manı progresyon riskini değerlendirerek belirlenmelidir. Yapılan klinik çalışmalar CD4 sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün altına inen hastalarda antiretroviral tedaviye başlanmasını destekler sonuçlar vermiştir. Bazı uzmanlar CD4 sayısı 350-500/mm<sup>3</sup> arasında stabil seyreden (18-36 süreyle) ve plazma virus yükü <5000-10.000 HIV RNA/ml olan hastalarda tedaviyi geciktirmeyi tercih etmektedir (6). CD4 sayısı >500/mm<sup>3</sup> olan, ancak plazma virus yükü >30.000-50.000 HIV RNA /ml olan veya CD4 sayısı hızla düşen hastalara (12-18 ayda >300/mm<sup>3</sup> azalma) tedavi başlanması önerilmektedir. Plazma HIV NA düzeyi 5000-10.000/ml arasında seyredenlere de progresyon riskinin fazla olması nedeniyle tedavi önerilebileceği belirtilmektedir. CD4 sayısı 500/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde olan hastalara antiretroviral tedavi başlanmasını destekler nitelikte klinik çalışma olmadığı için bu hastalarda karar verirken uzun dönemdeki toksik etkiler, tolerans, maliyet, direnç gelişimi gibi bir çok nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

Semptomatik olan tüm HIV/AIDS olgularına (rekürren mukozal candidiasis, oral hairy leukoplakia, kronik ya da başka bir nedenle açıklanamayan ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, vb.) antiretroviral tedavi başlanmalıdır (Tablo 4).

Proteaz inhibitörlerinin erken dönem HIV olgularında ve başlangıç antiretroviral tedavisinde kullanımıyla ilgili yeterli veri olmadığı için tedaviye nükleosid analog kombinasyonlarıyla başlanması önerilir. Klinik yararlılığı en fazla gösterilmiş olan kombinasyonlar ZDV + ddC ve ZDV + ddI'dir. ZDV + 3TC daha iyi tolere edilebilen ve benzer antiretroviral etkinliğe sahip bir rejimdir. 3TC kullanımına bağlı olarak gelişen M184V/L mutasyonu ZDV'e direnç kazanmış olan virusun yeniden duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Ancak aynı mutasyon daha sonraki dönemlerde ddI ve ddC'e cevabı azaltıcı yönde de etki yapabilir.

ACTG175 sonuçlarına göre ddI monoterapisi başlangıç için uygun bir seçenektir ve daha sonraki dönemlerde ddI'e ZDV eklenmesine ya da ZDV + ddC veya ZDV + 3TC kombinasyonlarına geçilmesine olanak sağlar.

CD4 sayısı düşük olan ya da hızla düşen veya plazma HIV RNA yükü fazla olan semptomatik hastalarda başlangıç rejimine 3. ilaç olarak proteaz inhibitörleri de dahil edilebilir. Proteaz inhibitörü seçilirken etkinlik, güvenilirlik, ilaç etkileşimleri, direnç paterni, tolerans, maliyet ve daha sonraki tedavi seçenekleri ile etkileşim gibi noktalara dikkat edilir.

Hastalığın daha sonraki evrelerinde sıklıkla başlangıç antiretroviral tedavisinde değişiklik yapmak gerekir. Tedavi değişikliğinin 3 temel nedeni vardır:

**1. Tedavi başarısızlığı:** Dirençli suşların ortaya çıkışı ve virus replikasyonunda artış immünolojik ve klinik progresyona neden olur. Plazma virus yükünde tedavi öncesi döneme oranla 0,5log10 artış, CD4 sayısında azalma ya da klinik kötüleşme tedavi başarısızlığının göstergeleridir. Tedavi değişikliğini takiben plazma HIV RNA düzeyindeki değişiklik 3-4 hafta içinde kendini gösterir. CD4 sayısının ve plazma HIV RNA düzeyinin periyodik olarak takip edilmesi gerekir (3-6 ayda bir). İmmünizasyon sonrası ilk bir ay içinde veya araya giren aktif hastalıklar sırasında plazma virus yükünde geçici artışlar gözlelenebilir. CD4 sayısı için tedavi değişikliği gerektiren net bir değer vermek mümkün değildir. Tedavi öncesindeki düzeye dönüş genel olarak ilaç etkisinin kaybolması lehine yorumlanır.

## 2. Toksikite, intolerans veya uyumsuzluk

## 3. Kullanılmakta olan tedavi rejiminin suboptimal olması

Tedavi değişikliği yaparken hastanın daha önceden almış olduğu ilaçlar, mevcut tedavi seçenekleri, kullanılan diğer ilaçlar, maliyet ve altta yatan diğer durumlar (nöropati vb.) dikkate alınmalıdır. Tedavi başarısızlığı nedeniyle ilaç değişikliği yaparken daha kuvvetli, farklı etki mekanizmaları olan ve aralarında çapraz direnç olmayan ilaçlar seçilmelidir (15,16). Tablo 5'de tedavi değişikliği ile ilgili bazı örnekler verilmiştir.

## ANTİRETROVİRAL İLAÇLARA DİRENÇ GELİŞİMİ

HIV infeksiyonunun en önemli özelliği replikasyon sırasında mutasyon oranının fazla olmasıdır. Bu mutasyonlar sonucunda antiretroviral ilaçlara dirençli suşlar ortaya çıkar. Uygulanmakta olan antiretroviral tedavinin etkisiyle dirençli suşlar seleksiyona uğrayarak çoğalır ve tedavi başarısızlığına neden olur. Kombinasyon tedavisiyle direnç gelişimini geciktirmek mümkün olabilir.

ZDV'e yüksek derecede direnç gelişmesi için RT geninde 5 ayrı mutasyonun oluşması gerekir (41, 67, 70, 215, 219. kodonlar). ddI ve ddC'e direnç için tek bir mutasyon yeterlidir. ddI'e direnç gelişimine neden olan Leu74(Val mutasyonu 215. kodondaki mutasyona bağlı ZDV direncini antagonize ederek bu ilaca duyarlılığı artırır (phenotypic reversal). ZDV'e dirençli olan HIV suşları 3' azşdo grubu içeren diğer nükleosid analoglarına ve d4Tye



çapraz direnç gösterir. Kullanımda olan diğer anti-retroviral ilaçlarla ZDV arasında çapraz direnç görülmemesi ve BOS'na geçişinin iyi olması nedeniyle ZDV'nin başlangıç kombinasyon tedavi rejimlerinde yer alması önerilmektedir. ZDV direnci ile artmış klinik progresyon ve ölüm riski arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. *in vivo* koşullarda 3TC'ye direnç gelişimi hızlıdır (genellikle Met184 (Val)). Bu mutasyon ddi ve ddC'e çapraz dirence neden olurken 215. ve 41. kodonlardaki mutasyonlara bağlı ZDV direncini antagonize eder ve ZDV'e duyarlılığı artırır (phenotypic reversal). NNRTI'lerinde direnç gelişimi çok hızlıdır (günler içerisinde). Dirençten sorumlu mutasyonlar genellikle RT geninin 100-108 ve 181-190. kodonlarında oluşur. Aralarında çapraz direnç vardır. Tablo 6'da RT inhibitörlerine dirençten sorumlu mutasyonlar ve çapraz dirence ait örnekler verilmiştir.

HIV proteaz geninde oluşan çeşitli mutasyonlar sonucunda proteaz inhibitörlerine de direnç gelişmektedir. Saquinavir ile ritonavir ve indinavir arasında çapraz direnç bildirilmemiştir. Ancak yapısal olarak saquinavir'e benzeyen diğer bir proteaz inhibitörü olan nelfinavir ile arasında çapraz direnç gözlenmiştir. Tek bir mutasyon sonucunda (örneğin Leu90(Met) saquinavir'e duyarlılık 10 kat azalır. İki mutasyonun birarada olması durumunda (daha nadir) duyarlılıkta 100 kat azalma meydana gelir. İndinavir ve ritonavir'e direnç gelişimi için bir dizi mutasyona ihtiyaç vardır. Val82(Ala veya Phe) anahtar mutasyon rolüne sahiptir. Ancak tek başına yeterli değildir. Tablo 7'de proteaz inhibitörlerine dirençten sorumlu mutasyonlar ve çapraz dirence ait örnekler verilmiştir.

### PRİMER HIV İNFEKSİYONU

HIV ile ilk karşılaşmayı takip eden 4-7 haftalık hızlı viral replikasyon dönemi primer HIV infeksiyonu olarak adlandırılır. Bu dönemde olguların %30-60'ında ateş, halsizlik, baş ağrısı, miyalji, farengit, lenfadenopati ve bazen döküntüyle karakterize akut bir tablo görülür. Primer infeksiyonu takiben serokonversiyon olur (30-50 gün içinde). Primer HIV infeksiyonu yüksek plazma HIV RNA yükü ile karakterizedir ve bu dönemde daha sonraki progresyon riskinin belirleyicisi olan 'set point' belirlenir. Teorik olarak bu dönemde uygulanacak antiretroviral tedavi ile viral 'set point'i aşağı çekmenin mümkün olabileceği sanılmakta, ayrıca daha az sayıda HIV varyantının bulunması nedeniyle primer infeksiyonun başarılı antiretroviral tedavi için uygun bir dönem olduğu düşünülmektedir. Antiretroviral tedavi verilmeyen hastalarla karşılaştırıldığında primer infeksiyon döneminde

ya da serokonversiyonun hemen ardından ZDV monoterapisi (2 x 250 mg) verilen hastalarda progresyonun daha yavaş olduğu, CD4 sayılarının daha yüksek seyrettiği ve viral RNA yükündeki azalmanın daha belirgin olduğu gözlenmiştir.

Primer HIV infeksiyonunun tedavisi ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Antiretroviral etkinliği arttırmak ve direnç gelişimini geciktirmek amacıyla mevcut olan en güçlü kombinasyon tedavisinin tercih etmenin uygun olacağı düşünülmektedir. Bu nedenle en az 2 ddN analogunun (ZDV + ddi, ddC veya 3TC) birarada verilmesi, mümkünse bu kombinasyona bir proteaz inhibitörünün veya NNRTI'nün de eklenmesi önerilir. İdeal tedavi süresi henüz belirlenmemiştir (6 ay?)

### BULAŞ SONRASI KORUNMA

Sağlık personeline HIV geçişini engellemenin en etkili yolu HIV ile infekte hastaların kanyıyla ya da kanla kontamine olmuş vücut sıvılarıyla temasın önlenmesidir. Perkutan yolla bir HIV/AIDS olgusunun kanyıyla temas eden sağlık personeline zidovudine (ZDV) kullanımının HIV serokonversiyon riskinde % 79 oranında azalma sağladığının bildirilmesiyle birlikte bulaş sonrası korunma (postexposure prophylaxis) üzerindeki çalışmalar yoğunlaşmıştır. ZDV ile bulaş sonrası korunma (BSK) uygulanmasına rağmen HIV Ab(+)'liği gelişen olgular da bildirilmiştir (17)

HIV ile infekte bir hastanın kanyıyla perkutan yolla temas sonrasında serokonversiyon riski ortalama % 0,3'tür (17). Temas edilen kan miktarının fazla olması ve/veya hastanın kanındaki HIV titresinin yüksek olması durumunda risk % 0,3'ün üzerine çıktığı bildirilmiştir (yüksek riskli grup) (18). Yüksek riskli gruba giren durumlar şunlardır:

- Derin yaralanmalar
- Yaralanmaya neden olan aletin (iğne, vb.) üzerinde gözle görülebilir miktarda kan bulunması
- HIV ile infekte bir hastanın ven ya da arterinden çıkarılmış bir iğne ile yaralanma (örneğin flebotomi iğnesi)
- Kanyıyla perkutan yolla temas edilen hastanın 60 gün içinde HIV/AIDS nedeniyle ölmesi (hastanın kanında virus titresinin yüksek olması)
- HIV ile infekte bir hastanın kanyıyla cilt ya da mukoza kontaminasyonunda serokonversiyon riskinin % 0,1'in üzerine çıktığı durumlar şunlardır (18):
- Kontaminasyonun uzun sürmesi



- Kontaminasyon alanının geniş olması
- Kontaminasyon alanında cilt ya da mukoza bütünlüğünün bozulmuş olması

- Hastanın kanında HIV titresinin yüksek olması

Antiretroviral ilaçların infekte olmayan kişilerde BSK amacıyla kullanıldığındaki etkinlikleri ve toksik etkileri konusunda henüz yeterli veri yoktur. HIV ile infekte olan kişilerde ZDV + lamivudine (3TC) kombine tedavisinin antiretroviral etkinliğinin ZDV tedavisine oranla daha fazla olduğu bilinmektedir. Ayrıca bu kombinasyon ZDV'ne dirençli olan birçok HIV suşu üzerinde de etkilidir ve toksisite belirgin bir artışa neden olmaz. ZDV + 3TC kombinasyonuna bir proteaz inhibitörü eklendiğinde antiretroviral aktivite daha da artmaktadır. Rutin olarak kullanılması önerilen dozlarda indinavir (IDV), saquinair'den daha etkilidir. Ayrıca saquinavir'e oranla daha az ilaç etkileşimi vardır ve kısa dönemdeki yan etkileri daha azdır.

Antiretroviral ilaçların infekte olmayan kişiler üzerindeki potansiyel toksik etkileri tam olarak bilinmediği için sağlık personeline BSK yalnızca yukarıda belirtilen yüksek riskli durumlarda önerilmelidir. Orta derede risk taşıyan durumlarda risk ve potansiyel yan etkiler birlikte değerlendirilerek öneride bulunulabilir. Riskin ihmal edilebilecek kadar düşük olduğu durumlarda ise BSK önerilmez (Tablo 8).

BSK'nın gündeme geldiği durumlarda sağlık personeli şu noktalar konusunda uyarılmalıdır:

- BSK uygulamasının etkinliği ve toksisitesi konusunda henüz yeterli veri yoktur.
- ZDV dışında diğer antiretroviral ilaçların HIV ile infekte olmayan kişiler ya da gebeler üzerindeki toksik etkileri ile ilgili yeterli veri yoktur.

BSK önerilen kişi bu ilaçlardan herhangi birini ya da tümünü kullanmayı reddedebilir.

BSK endikasyonu olan durumlarda uygulamaya hemen (tercihen ilk 1-2 saat içinde) başlanması önerilmektedir. Hayvanlarda 24-36 saattten sonra başlanan BSK'nın etkili olmadığı bildirilmiştir. Ancak insanlar için henüz bu tür bir zaman dilimi belirlenmemiştir. Çok yüksek riskin söz konusu olduğu durumlarda 1-2 haftalık bir gecikmeyle bile BSK'ya başlanabilir. Bu gibi durumlarda infeksiyonu önlemek mümkün olmasa da verilen antiretroviral ilaçlar akut HIV infeksiyonunun erken tedavisi yönünden yararlı olabilir. BSK'ya ne kadar devam edilmesi gerektiği bilinmemektedir. BSK amacıyla

4 hafta süreyle verilen ZDV'nin koruyucu etkisi olduğu bildirildiği için BSK'nın da 4 hafta süreyle verilmesi (tolere edilebilirse) önerilmektedir. BSK için önerilen ilaç rejimlerinde hastadaki HIV virusunun direnç paternine göre değişiklik yapılabilir.

Perkutan yolla, cilt ya da mukoza düzeyinde HIV ile infekte kan veya sıvılarla teması olan sağlık personeline HIV konusunda danışmanlık hizmeti verilmeli ve en az 6 ay süreyle belirli aralıklarla 6., 12. hafta, 6. ay gibi HIV Ab testi yapılmalıdır. BSK verilen hastalarda bazal kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalı ve belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

### VERTİKAL BULAŞIN ÖNLENMESİ

HIV ile infekte olan ve antiretroviral tedavi uygulanmayan kadınlardan doğacak bebeklerde vertikal bulaş riski %15-35'tir (2). Dört saatten uzun süreli membran ruptürü ve bebeğin anne kanıyla karşılaşmasını sağlayacak her türlü girişim riski artırır. CD4 sayısı >200/mm<sup>3</sup> olan ve daha önceden uzun süreli ZDV kullanma öyküsü olmayan kadınlarda ZDV tedavisinin anneden bebeğe HIV geçişini önlemede etkili olduğu bilinmektedir. Anneye antepartum ve intrapartum dönemde, bebeğe doğumu takiben ilk 6 hafta boyunca ZDV verilmesi vertikal bulaş riskini %24,8'dan %7,8'e indirdiği belirlenmiştir (Tablo 9) (19). Bu nedenle HIV ile infekte olan tüm gebe kadınlara perinatal profilaksi ve bu annelerden doğan bebeklere tedavi önerilmektedir. ZDV dışında diğer antiretroviral ajanların bu endikasyondaki etkinlik, güvenilirlik ve muhtemel teratojenik etkileri konusunda yeterli veri yoktur.

### KAYNAKLAR

1. Chamberland ME, Ward JW, Curran JW. Epidemiology and prevention of AIDS and HIV infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin Raphael (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Churchill and Livingstone, 1995;1174-1203.
2. Havlir VH, Richman DD. Viral dynamics of HIV: Implications for drug development and therapeutic strategies. Ann Intern Med 1996;124:984-94.
3. Dear ES, Moudgil T, Meyer RD, Ho DD. Transient high levels of bacteremia in patients with primary human immunodeficiency type 1 infection. N Engl J Med 1991; 324:961-4.
4. Phillips AN. Reduction of HIV concentration during acute infection: independence from a specific immune response. Science 1996; 271:497-9.
5. Jakson JB, Kwok SY, Sninsky JJ, et al. Human im-

- munodeficiency virus type 1 detected in all seropositive symptomatic and asymptomatic individuals. *J Clin Microbiol* 1990;28:16-9.
6. Carpenter CJC, Fischl MA, Hammer SM, et al: Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. *JAMA* 1996;276:146-54.
  7. Anonymous. New drugs for HIV infection. *The Medical Letter On Drugs and Therapeutics* 1996;38:35-8.
  8. Fischl MA, Richman DD, Griceo MH, et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double blind placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:185-9.
  9. Corey L: Therapy of HIV infection. In: Mandell GL, Dolin R, Bennet JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill and Livingstone, 1995:1267-80.
  10. Vella S Update on a proteinase inhibitor. *AIDS* 19948(Suppl 3):25-30.
  11. Wei X, Ghosh SK, Taylor MA, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature* 1995;373:117-21.
  12. Kinloch-de Loes S, Hirschell BJ, Hoen B, et al. A controlled trial of zidovudine in primary human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995;333:408-13.
  13. Hamilton JD, Hartigen PM, Simberkoff MS, et al. A controlled trial of early versus late treatment with zidovudine in symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;326:437-42.
  14. Graham NMH; Zeger SL, Park LP, et al. The effects on survival of early treatment of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1992;326:1037-41.
  15. Larder BA. Viral resistance and selection of antiretroviral combinations. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995;10(Suppl 1):28-32.
  16. Moyle GJ. Use of viral resistance patterns to antiretroviral drugs in optimising selection of drug combinations and sequences. *Drugs* 1996;52(2):168-79.
  17. Tokars JI, Marcus R, Culver DH, et al. Surveillance of HIV infection and zidovudine use among health care workers after occupational exposure to HIV-infected blood. *Ann Intern Med* 1993;18:913-18.
  18. Update: Provisional Public Health Recommendations For Chemoprophylaxis After Occupational Exposure to HIV. *MMWR* 468, June 1996.
  19. Centers for Disease Control and Prevention: Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *MMWR* 1994;43:285.



## Romatoid artrit ve Enflamatuar barsak hastalığında



# ERKEN GİRİŞİM İÇİN Salazopyrin EN-tab®

(Enterik kaplanmış sülfasalazin)

### ÜRÜN BİLGİSİ

Barsakta çözünen tablet. **BİLEŞİMİ:** Her tablette Salsilazosülfapiridin (sülfasalazin) .....0,5 g.  
**Özellikleri:** Salazopyrin, sülfapiridin ve salsilik asidin bir asit-azot bileşimidir. İltihaplı barsak hastalıkları ve aktif romatoid artrit tedavisinde kullanılır. Salazopyrin EN-tab ilacı yalnızca barsakta çözünen enterik kaplı formudur. Romatoid artritli hastalar sadece Salazopyrin EN-tab formunu kullanmalıdır. **KULLANIŞ ŞEKLİ:** İLTIHAPLI 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 nükslerin 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. **ROMATOID 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, anajezik ve anti-enflamatuar ilaçlar kullanılabilir. **KONTRENDİKASYONLAR:** Sülfamid ve salsilatlara aşırı duyarlı olan hastalarda intestinal ve üriner obstrüksiyonlarda, porfirialı hastalarda, 80 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. **ÖNLEMLER:** Salazopyrin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında haftada 1 defa tam kan sayımı ve idrar tahlii yapılması önerilir. Böbrek hasarı durumunda kristalleri ve taş oluşumunu önlemek amacıyla hasta uygun miktarda sıvı almalıdır. Ağır toksik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelirse ilaç derhal kesilmelidir. İlaç bırakıldıktan birkaç hafta sonra tedaviye düşük dozda tekrar başlanır ve doz yavaş yavaş artırılır. **Gebelik ve Emzirme:** Klinik araştırmalar ve bildirilen yan etkiler ilacın fetüs üzerinde istenmeyen etkiler meydana getirdiğini göstermemiştir. Hayvan deneylerinde fetüsün hiçbir zarar görmediği saptanmıştır. Bununla birlikte, ilaç hamilelik sırasında ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Sütte geçen salsilazosülfapiridin 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 tedavi 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. **TİCARİ ŞEKLİ:** 50 tabletlik ambalajlarda.

Ruhsat sahibi ve üretici  
Pharmacia İsanisi ile  
İlçecacbaşı

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

# Büyüme hormonu eksikliği ve tedavisi

Dr. Nurgün Kandemir<sup>1</sup>, Dr. Nurşen Yordam<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti<sup>1</sup>, Profesörü<sup>2</sup>

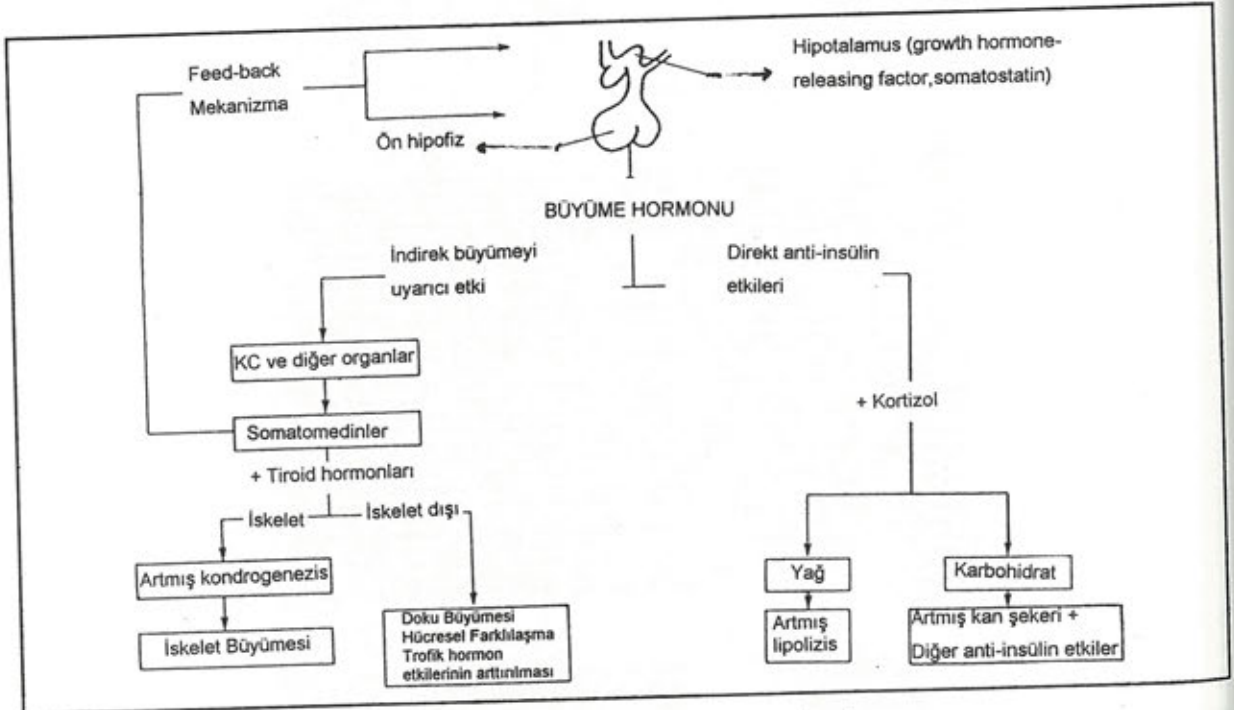
Büyüme hormonu ön hipofizin asidofil hücrelerinde sentezlenen ve depolanan bir hormon olup sekresyonu hipotalamusdan salgılanan 'growth hormone releasing hormone (GHRH)' ve somatostatatin (inhibe edici hormon) tarafından düzenlenir.

Bu iki hipotalamik hormon büyüme hormonunun siklik ve pulsatil sekresyonundan sorumludur.

İnsan büyüme hormonunu kodlayan gen 17 numaralı kromozomun uzun kolunda yaklaşık 50000 baz çiftlik bir bölgede lokalizedir. Bu bölge

ayrıca insan plasental laktojenini (insan koruyonik somatomammotropin) de kodlar.

Büyüme hormonunun büyümeyi uyarıcı etkisi direkt olmayıp serumdaki büyüme hormonuna bağımlı faktörler aracılığı ile olmaktadır. Bu faktörler 'insulin-like growth factor-I (IGF-I)' ve IGF-II olarak bilinmektedir. IGF-I (Somatomedin-C) büyüme hormonu ile yakın ilişkili iken IGF-II daha çok insulin benzeri aktiviteden sorumludur. Şekil-1'de büyüme hormonunun etkileri özetlenmiştir (1).



Şekil 1. Büyüme hormonunun etkileri



## Büyüme hormonu eksikliği

### Tanım ve insidansı

Klasik büyüme hormonu eksikliği aşikar büyüme geriliği, azalmış büyüme hızı, kemik matürasyonunda gecikme, fizyolojik ve farmakolojik büyüme hormonu uyarısına yetersiz yanıt ile tanımlanır. Büyüme hormonu eksikliği geçici ve kalıcı olarak ayrılmakta olup kalıcı grup da farmakolojik uyarı testlerine verilen cevaba göre parsiyel veya komplet olarak ayrılabilir. 1960'lı yıllarda uyarı testlerine alınan pik büyüme hormonu yanıtının  $>5$  ng/ml olması normal kabul edilmekteydi. Daha sonraki yıllarda büyüme hormonunun rekombinant teknikler ile sınırsız miktarlarda elde edilmesi ile bu değer  $>8$  ng/ml'e çıkarılmıştır. Bugün ise pek çok merkezde uyarı testlerine alınan büyüme hormonu cevabının  $<5$  ng/ml olması komplet büyüme hormonu eksikliği,  $5-10$  ng/ml olması parsiyel büyüme hormonu eksikliği olarak kabul edilmektedir.

Komplet büyüme hormonu eksikliği insidansı İskoçya'da 48000 okul çocuğunda yapılan bir çalışmada  $1/4000$  olarak bildirilmiştir (2). Diğer bir çalışmada ise boyu 3 percentilin altında kalan 100 çocuktan birinde ağır büyüme hormonu eksikliği gösterilmiştir (3).

### Belirti ve Bulgular

Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hipoglisemi ve mikropenis saptanabilir. Büyüme hormonunun glikojenik bir hormon olması nedeniyle yokluğu hiperinsülinizm olmaksızın hipoglisemiye yol açar. Mikropenis genellikle intrauterin gonadotropinleri de eksik olanlarda daha belirgin olup izole büyüme hormonu eksikliği olanlarda da gözlenebilir. Beraberinde nistagmus saptanması septo-optik displaziye düşündürür. Septo-optik displazi, septum pellisidum yokluğu, displastik veya hipoplazik optik diskler, izole veya multipl hipofizer hormon eksikliği ve bazen ek olarak antidiüretik hormon eksikliği ile karakterizedir.

Çocukluk çağında proporsiyone boy kısalığı, immatür yüz görünümü tipiktir. Genellikle boya göre ağırlıkları fazla olup toplu görünümdeyler. Büyüme hızı takvim yaşına göre 5 percentilin altında olup tanıda en önemli kriteri oluşturur. Kemik matürasyonu geri olup primer ve sekonder dişler genelde geç çıkar ve beraberinde hipotiroidi de mevcut ise bu gecikme artar. Büyüme hormonu eksikliği kranial ve yüzde orta hat defektleri (yank damak ve yank dudak) ile birlikte olabilir.

Adölesan dönemde sekonder seks karakterlerinin geciktigi saptanır. Bu dönemde büyüme hor-

monu eksikliği ile konstitüsyonel büyüme geriliğinin ayıncı tanısı oldukça zordur.

### Tanısal Yaklaşım

#### Genel değerlendirme

Büyüme hormonu eksikliği şüphesi olan bir çocukta büyüme geriliğinin derecesi, midparental boy ve büyüme hızının değerlendirilmesi tanıda en önemli kriterleri oluşturur. Büyüme eğrisinin ayrıntılı ve tekniklere uygun değerlendirilmesi patolojik bir büyüme paterni ile normalin varyantı olarak kabul edilen büyüme paterninin ayırd edilmesini sağlar. Konstitüsyonel büyüme geriliği olan çocuklar genellikle 3 percentile paralel büyüme eğilimindedirler. Buna karşın 3 percentilden devamlı uzaklaşan büyüme eğrisi büyüme hormonu eksikliği veya Crohn hastalığı, Çöliak, kistik fibrozis, renal asidoz gibi sistemik hastalıklarda gözlenir. Büyüme geriliği saptanan çocukta öncelikle hormonal olmayan nedenlerin ekarte edilmesi gerekir. Bunun için örneğin sedimentasyon hızı kronik inflamatuvar bağırsak hastalıklarında, total protein, prealbümin, demir bağlayıcı protein, eritrosit sayısı, beslenme bozukluğu ile ilişkili büyüme geriliğinin tanısında; elektrolit, kalsiyum, fosfor ve idrar analizi ise hafif renal tübüler asidoz veya subklinik rikets vakalarında tanıda yardımcıdır. Bu antiteler çoğunlukla aşikar klinik bulgu vermeden seyredebilir.

Sol el ve el-bilek kemiklerinin değerlendirilmesi ile belirlenen kemik yaşı hem tanı bakımından hem de tahmini erişkin boyunun belirlenmesi bakımından önemlidir. En kolay yöntem kemik yaşının Greulich and Pyle atlası ile değerlendirilmesi ve atlasın arkasındaki Bayley tahmini erişkin boy tablolardan beklenen nihai boyun saptanmasıdır. Kemik yaşı geriliği büyüme hormonu eksikliği olan çocuklarda beklenen bir bulgu olup konstitüsyonel büyüme geriliği veya diğer nedenlere bağlı büyüme geriliğinde de saptanabilir.

### Hormonal testler

Serum büyüme hormonu düzeyleri düşük olup ölçüm için hipofizden büyüme hormonu sekresyonunu uyaracak bir stimulus gereklidir. Bunun farklı olduğu tek dönem doğumdan sonraki ilk bir kaç gündür. Bu dönemde bazal serum büyüme hormonu düzeyleri yüksek olup miyadında doğanlarda doğumdan sonraki 4-55 gün içinde ortalama  $8$  ug/L ve prematürelere  $30-35$  ug/L düzeyinde bulunur (4). Tanı için farklı iki uyarıya verilen cevabın yetersiz olması gereklidir. Uyarıya verilen pik büyüme hormonu yanıtı bazı merkezlerde  $8$  ng/ml



bazılarında ise 10 ng/ml'in üzerinde olması normal kabul edilir. Puberte başlamadan önceki dönem ve erken puberte döneminde seks steroidleri ile teste hazırlık yapılması geçici büyüme hormonu eksikliğinin ayırd edilmesini sağlar. Büyüme hormonu eksikliğinin tanısında tarama testi olarak serum IGF-I düzeyleri de ölçülebilmektedir. Ancak bu düzeyleri yaş, beslenme durumu, tiroid hormonları

### Büyüme hormonu sekresyonunun değerlendirilmesi

1. Fizyolojik testler
  - Diüurnal ve/veya noktüurnal sekresyon
  - Spontan hipoglisemi
  - Standard egzersiz
  - İdrar büyüme hormonu düzeyleri
2. Farmakolojik testler
  - Arginin
  - Clonidin
  - L-Dopa veya L-DOPA-Propranolol
  - Glukagon
  - İnsülin

ve pubertal gelişim etkilediği için değerlendirme sırasında bu faktörler gözönünde tutulmalıdır. IGF-I bağlayıcı protein olarak bilinen IGFBP-3 düzeyleri de tarama testi olarak kullanılmakta olup bazı merkezlerde IGF-I düzeylerinden daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (5). Büyüme hormonu eksikliği tanısı konulan hastalarda diğer hipofizer hormon eksiklikleri açısından değerlendirme yapılmalıdır. Tiroid hormonlarına yönelik replasman tedavisi büyüme hormonu uyan testlerinden önce başlanmalı ve testler sırasında tiroid hormon düzeylerinin normal olmasına dikkat edilmelidir.

### Geçici büyüme hormonu eksikliği

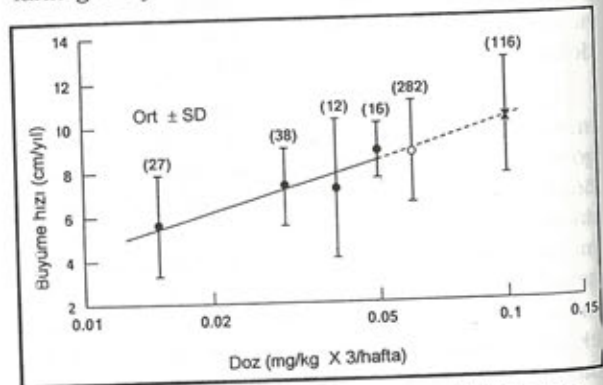
Puberte başlamadan hemen önceki dönemde büyüme hızı, büyüme hormonu eksikliği olan çocuklardaki kadar düşük olabilir (3-4.5 cm/yıl). Bu dönemde büyüme hormonu uyan testlerine elde edilen cevap da büyüme hormonu eksikliği düzeyindedir. Seks steroidleri ile teste hazırlık yapılması bu hastalarda normal büyüme hormonu cevabının elde edilmesini sağlayabilir. Teste hazırlık protokolleri değişkenlik göstermekte olup kemik yaşı kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşın üzerindeki hastalarda uygulanmaktadır (6). Kızlarda etinil estradiol testten üç gün önce 0.03-0.06 mg/gün dozunda kullanılabilir (6). Son dozun testten 1 saat önce alınmış olmasına dikkat edilmelidir (3). Erkeklerde ise testesteron enantat veya sipiyonat 50-100 mg dozunda testten bir hafta önce uygulanabilir (6).

### Büyüme hormonu tedavisi

İnsan büyüme hormonu ilk kez yaklaşık 30 yıl önce hipofiz hipofonksiyonu olan bir çocuğun tedavisinde kullanılmıştır (7). Bu yıllarda kullanılan büyüme hormonu otopilerden elde edilen hipofiz ekstresi idi ve sınırlı miktarlarda elde edilebilirdi. Örneğin büyüme hormonu eksikliği olan bir hastanın bir yıllık tedavisi için 365 hipofiz ekstresinin gerektiği bildirilmekteydi. İlk kez 1985 yılında hipofiz ekstresi kullanılan bir hastada Jakob-Creutzfeld hastalığı tanımlanmış ve bunu takiben başka vakalar da bildirilmiş ve bu tedavi durdurulmuştur (8). Biyosentetik yöntem ile elde edilen insan büyüme hormonu 1985'de kullanıma girmiş ve E Coli veya memeli hücrelerinde rekombinant teknikler ile sınırsız miktarlarda üretilmesi mümkün olmuştur.

### Tedavi dozu ve verilme şekli

Çocukluk yaş grubunda tedaviye en iyi cevabı elde etmek için gerekli büyüme hormonu dozu, verilme sıklığı ve şekli ilgili çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Önceleri haftada 3-4 kez uygulanan subkutan enjeksiyon yerine günlük enjeksiyonların büyüme hızını arttırdığına dikkat çekilmiştir. İntranasal veya depo şeklinde uygulanacak preparatlar ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Doz ile ilgili çalışmalarda büyüme hızında doza bağımlı artışa neden olduğu bildirilmiştir (Şekil 2) (9). Büyüme hormonu tedavisi olan çocuklarda tedavinin birinci yılında büyüme hızı 0.05 mg/kg dozunda 8.5 cm/yıl iken dozun 0.1 mg/kg'a artırılması 10.5 cm/yıl'a çıktığı bildirilmiştir (10). Ünitimizde büyüme hormonu eksikliği nedeniyle 0.1 ü/kg/gün dozunda büyüme hormonu verilen 82 hastada tedavinin birinci yılındaki büyüme hızı  $10.6 \pm 2.5$  cm/yıl olarak bulunmuştur (11). Subkutan enjeksiyonların gece yatmadan önce uygulanması fizyolojik



Şekil 2. Büyüme hormonu doz-yanıt eğrisi; 12 aylık büyüme hormonu tedavisi sırasında. (J Clin Endocrinol Metab 1981;53:1213-1217)



büyüme hormonu sekresyonu taklit etmesi nedeni ile tercih edilen uygulama şeklidir.

Pubertede (Tanner evre 3-4) fizyolojik büyüme hormonu sekresyonu yaklaşık 2-3 kez artmaktadır. Bu nedenle bazı araştırmacılar pubertal dönemde verilen büyüme hormonu dozunun artırılmasını önermektedir. Erken tanı ve tedavi ile hastaların genetik boy potansiyellerine ulaşmaları mümkün olmaktadır.

### Büyüme hormonu tedavisine başlama kriterleri

1. Büyüme hormonu tedavisine tanı konulduğu yaşta başlanmalıdır. Tedavideki gecikmeler ulaşılacak boyu olumsuz etkilemektedir.

2. Büyüme hormonu eksikliği tanı ve tedavisi pediatrik endokrinoloji ünitesi bulunan bir merkezde bu konuda uzman veya deneyimli hekimler tarafından yürütülmelidir. Tedaviyi başlatacak olan rapor büyüme hormonu eksikliğinin aşağıda belirtilen tanı kriterlerini, kullanılan büyüme hormonu dozunu, haftalık enjeksiyon sayısını, hastayı takip eden hekim yada hekimlerin listesini içermelidir.

#### Büyüme hormonu eksikliğinin tanı kriterleri

- Yaş ve cinse göre boyun 3 persentilin altında olması
- Yıllık büyüme hızının : 1-2 yaş arası 10 cm'den az; 2-3 yaş arası 8 cm'den az; 3-4 yaş arası 6 cm'den az; 4 yaşından sonra 4 cm'den az olması veya büyüme hızı persentillerinin 10 persentilin altına düşmesi
- Ötiroid halde iken yapılan en az 2 uyan testinde büyüme hormonu yanıtının 10 ng/ml'in altında bulunması
- Kemik yaşı kızlarda 8, erkeklerde 9 yaşın üzerinde bulunan prepubertal veya erken pubertal (testis uzun çapının 3 cm'in altında olması) çocuklarda seks steroidleri ile priming yapılarak tekrarlanan bir uyanı testine yetersiz yanıt alınması

### Uzun süreli büyüme hormonu tedavisi sonuçları

Büyüme hormonu tedavisinin en önemli amacı nihai boyun normale getirilebilmesidir. Bu amaca ulaşabilmek için dikkat edilmesi gereken noktalar şu şekilde özetlenebilir.

1. Tedavi mümkün olan en erken dönemde başlanmalıdır.
2. Uygun doz seçilmeli
3. Tedavi her gün uygulanmalıdır.

Değişik merkezlerde büyüme hormonu tedavisi başlanan hastalarda tedavinin birinci yılındaki büyüme hızları Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Büyüme hormonu tedavisinin birinci yılındaki büyüme hızları**

Referans	Büyüme hormonu dozu (U/kg/hafta)	Ortalama büyüme hızı (cm/yıl)
Kaplan et al. <sup>10</sup>	0.6	10.5
Witt et al. <sup>12</sup>	0.5	9.1
De Muinck et al. <sup>13</sup>	0.8	13.5
Albertson-Wickland et al. <sup>14</sup>	0.7	10.7
Yordam et al. <sup>11</sup>	0.7	10.6

Ünitemizde büyüme hormonu tedavisi başlanan 118 hastanın 37'si nihai boya ulaşmış olup bu hastaların verileri Tablo 2'de özetlenmiştir (15).

**Tablo 2. Büyüme hormonu tedavisi ile erişkin boya ulaşan 37 hastanın verileri**

	Erkekler (n=23)	Kızlar (n=14)
Tedaviye başlama yaşı		
Ort (SD)	12.67 (2.38)	10.49 (2.42)
Tedavi öncesi büyüme hızı		
Ort (SD)	3.36 (1.06)	3.07 (0.8)
Hedef boy		
Ort (SD)	168.8 (2.7)	154.3 (7.1)
Nihai boy		
Ort (SD)	161.8 (4.5)	149 (4.8)

### Büyüme hormonu tedavisini sonlandırma kriterleri

Tedavinin sonlandırılması konusunda değişik merkezlerde uygulanan protokoller birbirinden farklıdır. Tedavi süresince büyüme hızı yakın takip edilmeli ve pubertal yaş grubunda gonadotropin eksikliği olanlarda kızlarda 13, erkeklerde 14 yaşından itibaren seks steroidleri tedaviye eklenmelidir.

Ünitemizde büyüme hormonu tedavisini sonlandırma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Tedavi alan hastalarda boyun Türk ve Dünya Sağlık Örgütü standartlarında belirtilen normların alt sınırı olan kızlarda ortalama 150-152 cm, erkeklerde 162-164 cm'e ulaşması
2. İzlemede büyüme hızı

Ünitemizde tedavi altında büyüme hızının birbirini izleyen iki altı aylık dönemde her 6 ay için 3 cm'in altına inmesi tedavi kesme kriteri olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte literatürde tedavi ile ulaşılan büyüme hızının tedavi öncesi büyüme hızı



zından 2 cm ve üzerinde artma göstermesi tedaviye yeterli yanıt olarak kabul edilmekte ve tedaviye devam edilmektedir. Ayrıca bazı merkezler tedavinin birinci yılında büyüme hızının tedavi öncesi döneme göre en az iki kat artmış olması gerektiğini belirtmektedirler.

3. Kemik yaşı kızlarda 14, erkeklerde 16 yaşın üzerine ulaşanlar nihai boya ulaşmış kabul edilmekte ve tedavi kesilmektedir.

### Büyüme hormonu tedavisi sırasında gözlenen yan etkiler

Bugün için rekombinant teknikler ile elde edilen insan büyüme hormonunun emniyetli ve etkili olduğu söylenebilmektedir. Tedavi ile ilişkili olabileceği düşünülen yan etkiler aşağıda belirtilmiştir (16,17).

- Büyüme hormonu tedavisi insuline olan sensitiviteyi azaltmakta ise de aşikar glukoz intoleransı nadirdir.
- Sıvı retansiyonu tedavinin başlangıcında görülebilsen de genellikle hafif olup kendi kendini sıırırlar
- Pseudotumor cerebri bildirilmiş olmakla beraber sıklıkla glukokortikoid tedavisi alan ve Chiari malformasyonu gibi predispozisyonu olanlarda görüldüğü bildirilmiştir (18).
- Femur başı epifizinde kayma ve skolyoz nadir olmakla beraber literatür bilgilerinde mevcuttur.
- Pankreatit gelişen vakalar bildirilmiştir (19). Bunların bir grubunda kronik böbrek yetmezliği, valproik asit tedavisi veya diabetes mellitus gibi risk faktörleri mevcuttur. Diğerlerinde ise büyüme hormonu tedavisi ile direkt ilişki gösterilmemiştir.
- İmmünolojik fonksiyonlarda klinik olarak belirgin bir değişiklik saptanmamıştır.
- Büyüme hormonunun potent anabolik etkileri nedeniyle aktif malignansı olan hastalarda kullanılması kontrendikedir. Malignansinin başarılı bir şekilde tedavi edilmesini takiben en azından bir yıl sonra kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Son yıllarda özellikle santral sinir sistemi malignansilerde rekürrens ile büyüme hormonu tedavisi arasında bir ilişki olup olmadığı tartışılmaktadır. Ancak bu çalışmada büyüme hormonu tedavisi ile SSS tümörlerinde rekürrens arasında belirgin bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (20).
- Büyüme hormonu tedavisi ile lösemi arasındaki ilişki uzun yıllardır tartışılmakta olan bir konudur

(21). Bugüne kadar lösemi veya prelösemik myelodisplastik sendrom bütün dünyada toplam 39 hastada tedavi sırasında veya sonrasında gözlenmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısında lösemi gelişmesi açısından bir veya birden fazla risk faktörü mevcuttur (Radyasyon tedavisi almış olma, Fanconi, Bloom sendromu vs). Bugün için genel kanı büyüme hormonu tedavisi alan çocuklarda lösemi riskinin genel popülasyondan farklı olmadığıdır.

- Ünitimizde büyüme hormonu tedavisi sırasında iki hastada myosit saptanmış olup bu durumun büyüme hormonu preparatının içinde bulunan koruyucu madde ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (22).

### KAYNAKLAR

1. Underwood LE, Van Wyk JJ: Normal and aberrant growth. In: Williams Textbook of Endocrinology. Wilson JD, Foster DW (Eds) Philadelphia: WB Saunders Co. 1992;1079-1138.
2. Vimpani GV, Vimpani AF, Lidgard GP, Cameron EHD, Forquhar JW. Prevalence of severe growth hormone deficiency. BMJ. 1997;2:427-130.
3. Blizzard RM, Johanson A. Disorder of growth. In: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (Eds) Springfield, Illinois 1994;383-455.
4. Cornblath M, Parker MI, Reiner, SH et al. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full term infants. J Clin Endocrinol Metab 1965; 25:209.
5. Blum WF, Ranke MB, Keitzmann K, et al. A specific radioimmunoassay of the growth hormone dependent somatomedin binding protein: Its use for diagnosis of growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:1292.
6. Ranke MB, Haber P. Growth hormone stimulation tests. In: Functional endocrinologic diagnostics in children and adolescents. Ranke MB (ed) Mannheim J&J Verlag 1992:61-75.
7. Raben MS. Treatment of a dwarf with human growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 1958;18:901-903.
8. Fradkin JE, Schonberger LB, Mills JL et al. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. JAMA 1991;265:880-884.
9. Frasier SD, Costin G, Lippe MB, Aceto T, Bunge P. A dose-response curve for human growth hormone. J Clin Endocrinol Metab 1981;53:1213.
10. Kaplan SL, Underwood LE, August GP, et al. Clinical studies with recombinant DNA derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children Lancet 1986;1:697-700.



11. Yordam N, Kandemir N, Alikasıfoğlu A. Results of long-term human growth hormone therapy in growth hormone deficiency. International symposium Growth hormone and growth factors in Endocrinology and Metabolism. Prague, April 21-22, 1995.
12. Witt JM, Faber JAJ, Van den Brande JL. Growth response to human growth hormone treatment in children with partial and total growth hormone deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:767-73.
13. De Muinck, Keizer-Schrama SMPF, Rikken B, Wynne HJ, Hokken-Koelega ACS, Wit JM, Bot A, Drop SLS and Dutch Growth Hormone (GH) in growth hormone deficient children: effects on auxological and biochemical parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:898-905.
14. Albertson-Wickland K, Aronson S, Nilsson KO. Recombinant somatotropin in treatment of growth hormone (GH) in GH deficient children in Sweden and Finland. *Acta Paediatr Scand (suppl)* 1988;347:176-9.
15. Yordam N, Kandemir N, Alikasıfoğlu A. The results of long term growth hormone replacement therapy in Turkish children with growth hormone deficiency. *The Turkish Journal of Pediatrics (baskıda)*
16. A report by the Drug and the Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Guidelines for the use of growth hormone in children with short stature. *J Pediatr* 1995;127:857-67.
17. Allen BD. Safety of human growth hormone therapy: current topics. *J Pediatr* 1996;128:S8-13.
18. Malozowski S, Tanner LA, Wysowski DK, Flemming GA. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and benign intracranial hypertension. *N Eng J Med* 1993;329:665-666.
19. Malozowski S; Hung W, Stadel BV. Acute pancreatitis associated with growth hormone therapy for short stature. *N Eng J Med*. 1995;332:401-2.
20. Ogilvy-Stuart AL, Ryder WDJ, Gatamaneni HR, Clayton PE, Shalet SM. Growth hormone and tumour recurrence. *BMJ* 1992;304:1601-5.
21. Fradkin JE, Mills JL, Schonberger LB, et al. Risk of leukemia after treatment with pituitary growth hormone. *JAMA* 1993;270:2829-32.
22. Yordam N, Kandemir N, Topaloglu H, Gögüs S, Küçükali T. Myositis associated with growth hormone therapy. *J Pediatr* 1994;125:671.

# 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-alım inhibitörüdür. **ENDİKASYONLARI:** Depresif hastalıkların ve depresyon belirtilerinin tedavisi ile obsesif-kompulsif bozukluk belirtilerinin tedavisinde endikedir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Depresyonda başlangıç dozu olarak tercih anksamları bir defada 50-100 mg'lık dozlar önerilir. Depresyonda etkili günlük doz, genellikle 100 mg'dır ve hastadan alınan yanıtı göre ayarlanmalıdır. Doz günde 300 mg'a kadar yükseltilebilir (150 mg'dan yüksek dozlar, bölünerek verilmelidir). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerilerine göre, depresif bir dönemin iyileşmesinden sonra en az 6 ay süreyle 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 ulaşılan kadar ve maksimum 300 mg olacak şekilde dozun giderek artırılması önerilir. 150 mg'a kadar olan günlük dozlar tercih anksamları olmak üzere bir defada verilebilir. 150 mg'dan yüksek dozların 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 eşlik edebildiği bulantıdır. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk iki haftasında giderek azalır. Klinik çalışmalar sırasında görülen diğer istenmeyen olaylar ise sıklıkla hastalıkla ilgilidir ve tedaviyle ilişkili olmayabilir. **ETKİLEŞİMLERİ:** Fluvoksamin karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize olan ilaçların eliminasyon sürelerini uzatabilir. Terapötik indeksi dar olan ilaçlarla warfarin, fenitoin, teofilin, klozapin ve karbamazepin gibi ilaçlarla klinikte önem taşıyan etkileşimler görülebilir. Trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanımı önerilmez. Propranololun plazma düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Lityum, fluvoksaminin serotonerjik etkilerini arttırabileceğinden birlikte kullanılacaksa dikkat gerekir. Hastaların alkol kullanmaktan kaçınmaları önerilmelidir. **KONTRENDİKASYONLARI:** MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanımı kontrendikedir. Ayrıca preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Depresyonlu hastalar intihar girişimi açısından yakından izlenmelidir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviye düşük dozla başlanmalı ve hastalar yakından izlenmelidir. Anamnezinde konvülsiyon bulunan hastaların tedavisinde dikkatli olunması önerilir. Yaşlılarda doz arttırmaları daha yavaş yapılmalıdır. Çocuklarda kullanımına yönelik klinik bilgi olmadığından, bu yaş grubunda kullanımı önerilmez. Gebelikte herhangi bir ilacın kullanımı sırasında uyulması gereken önlemlere uyulmalıdır. Emziren anneler tarafından kullanılması önerilmez. **TİCARİ ŞEKLİ:** Her enterik kaplı tablette 50 mg fluvoksamin maleat içeren 30 tabletlik ambalajlarda. REÇETE İLE SATILIR.

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

**İlçecacıbaşı**

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



## Sağlık taramaları ("Check-up") kimlere ve nasıl yapılmalıdır?

**Dr. Tümay Sözen**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Genel Dahiliye Ünitesi Profesörü

Doktorların görevi, sadece hastaları muayene ve tedavi etmek olmayıp, sağlıklı insanların sağlık kontrollerini de yapmak, onları sağlığı bozacak davranış biçimlerinin değiştirilmesi yönünde uyararak ve hastalıklardan korunma yöntemleri konusunda onları bilgilendirmektir. Sağlıklı insanlarda, bazı hastalıkların erken tanısı için taramalar yapılarak, erken tedavi ile sağlıklı yaşamın uzatılması mümkün olmaktadır.

İlk defa 1957 de Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) kronik hastalıkların kontrolünde strateji belirleme amacıyla federal bir komisyon kurulmuştur. Sonraları bu komisyon, sağlıklı insanların da olası hastalıklar için taraması programlarını belirlemiştir. Bu taramaların amacı, geç devrede saptandığında tedavisi tam yapılamayan hastalıklar, preklinik devrede saptayarak etkili şekilde tedavi etmek, böylece hastalıklı yaşamının vereceği ızdıraptan insanları kurtarmak ve yaşamı uzatmaktır. Daha sonraki yıllarda, onlarca yıl toplum ve tıp adamları tarafından kritik edilmeden uygulanan, genel hedefleri iyi belirlenmemiş bu sağlık taramalarının etkinliği, sorgulanmaya başlanmıştır. Değişik sıklıkla yapılan periyodik fizik muayeneler yapılmaya değer miydi? Bazı hastalıklar için kitlesel taramalar ne kadar yararlıydı? Sağlık harcamalarının giderek artan maliyetleri nedeniyle bu ve buna benzer sorular daha ısrarlı bir şekilde sorulmaya başlandı. Sağlık için yapılan harcamalar 1975 yılında ABD'de 119 milyar dolar civarında idi, ve vergi mükellefleri bu harcamalardan elde edilecek yararların, bu harcamaya değip değmediğini sormaya başladılar (1). İlk defa Frame ve Carlson (2) periyodik sağlık muayenelerinin bilimsel bir dayanağı olmadığına dikkat çekmiş ve seçtikleri 36

hastalığın insidans ve prevalansını, tedavinin hastalığın seyrine etkisini, hastalığın oluşumundaki risk faktörlerini, mevcut tarama testlerini ve taramanın maliyetini, bu maliyetin yaşam kalitesinde ve kantitesinde olası kazançta değip değmediğini, diğer bir deyişle taramayı mazur gösterip göstereceğini araştırmışlar ve taramada, taranacak hastalığa ait belli kriterlerin uygulanması gerekliliğini vurgulamışlardır. Bu yazarlar, primer bakım doktorlarının asemptomatik erişkinlerin sağlıklı yaşam için taramalarında kullanılacak kriterler önerdiler:

1. Taraması yapılacak hastalık veya durumun, yaşamın kalitesi ve kantitesi üzerinde ki etkisi önemli olmalıdır.
2. Bu durum veya hastalığın tedavisi mümkün olmalıdır.
3. Hastalığın asemptomatik bir devresi olmalı ve bu devrede tanınması ve tedavisi, mortalite ve morbiditeyi önemli derecede azaltmalıdır.
4. Asemptomatik devredeki tedavinin sonuçları, hastalığın semptomlarının çıktığı devredeki gecikmiş tedaviye göre daha üstün olmalıdır.
5. Asemptomatik devrede hastalığı gösterecek ve hastalar için kabul edilebilir nitelikte, ekonomik ( maliyeti yüksek olmayan) testler mevcut olmalıdır .
6. Hastalığın insidansı ve prevalansı, tarama masraflarını haklı gösterebilecek düzeyde olmalıdır.

Tarama yapılması düşünülen hastalığın, bu 6 kriterin hepsine uyması ve risk faktörü olarak insanların yaş ve cinslerinin de göz önüne alınması

gerekliliği gelişmiş ülkelerde ilke olarak kabul edilmiştir.

Kanada da 1976 da hükümet, halkın sağlıklı yaşamlarının periyodik sağlık muayeneleri ile nasıl artırılabileceğini saptamak üzere 'Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (CTF)' kurmuş ve 1979 da seçkin klinikçiler ve Uluslararası nitelikli bilim adamlarının da katkısı ile CTF yaşam boyu koruyucu hekimlik planının ilkini yayınlamıştır. 1977 de Breslow ve Somers(1) "yaşam boyu sağlık kontrolü programını" önermişlerdir. 'American Cancer Society (ACS), United States Department of Health and Human Services (DHHS), American College of Physician (ACP), the United States Preventive Services Task Force (USTF)' de benzer listeler yayınlamışlardır. Bütün bu komiteler, belli aralıklarla kendi önerilerini güncelleştirmektedirler. ABD ve Kanada' daki belli başlı komitelere ait önerilerin birbirleri ile mukayesesi 1991 yılında yayınlanmıştır (1) ve 1994 de Sox 1988-1993 yılları arasında bu 3 komitenin önerilerine atıfta bulunan 1916 yayını inceleyerek değerlendirilmesini yapmıştır. (3)

'Check-up' tabiri ile adlandırdığımız sağlıklı insanların olası, önlenebilecek ve erken tanı ile tedavi olma şansı, gecikmiş tedaviye üstün olan, sonuçta bireyin yaşamının daha kaliteli olmasını sağlayacak ve / veya süresini uzatacak hastalık durumlarının saptanması için bu 3 komitenin hemfikir olup önerdikleri hususlar şunlardır:

- Periyodik sağlık muayenelerinde, ayrıntılı bir hikaye alınmalı, şahsın belli hastalıklar için risk taşıyıp taşımadığı, buna göre bireyin, doktor muayenelerinin sıklığı saptanmalıdır. Hikaye verileri ışığında yapılacak fizik muayenede, özellikle bazı bölgelerin muayeneleri (örneğin boyun damarlarının A. karotis akımları yönünden oskültasyonu), hastanın taşıdığı riskler düşünülerek yapılmalıdır.

ACS, ACP, CTF, USTF düşük risk taşıyan asemptomatik insanlarda sağlık taraması amaçlı fizik muayene ve laboratuvar tahlillerinin yapılmasındaki önerileri bazı konularda ve bireyin maruz olduğu risklere göre de birbirinden farklılık göstermektedir, bunun nedenleri Hayward ve ark. tarafından tartışılmıştır(2). Rutin olarak önerilmeyen bazı taramalar, risk gruplarında seçici olarak önerilmektedir. Aşağıda, bu 3 seçkin komitenin sağlık taramalarında rutin veya seçici olarak önerdikleri muayene yöntemleri ve laboratuvar testleri belirtilmiştir. Bu önerilerde **rutin** terimi ile, gebe olmayan, asemptomatik 16-44 yaşlar arası, yaş ve cins dışında risk faktörü olmayan bireylere öneri-

len, **seçici** terimi ile, asemptomatik fakat hedef durum için riski olanlara özgü öneriler kastedilmektedir. Aşağıda önce muayene veya laboratuvar testlerinden seçici olan öneriler, daha sonra, rutin kabul edilen önerilerden bahsedilecektir.

### Seçici (rutin yapılması önerilmeyen) muayene Yöntemleri:

- Ağız boşluğunun Muayenesi : Sadece CTF, 65 yaş üzerinde olanlarda ağız boşluğunun, özellikle kanser yönünden muayenesinin rutin olarak yapılmasını önermektedir, 18 yaşın üzerinde, sigara ve alkol kullanımı varsa, seçici olarak bu muayene yapılması önerilmektedir.

- A. karotislerin oskültasyonu rutin olarak önerilmemekte, seçici olarak 40 yaş üstünde ve geçici iskemik atak hikayesi veya kardiyovasküler hastalık riski varsa önerilmektedir.

- Tiroid bezinin palpasyonu seçici olarak 18 yaş üzerinde ve vücudun üst kısmına radyasyon hissi olanlarda yapılmalıdır.

- Derinin komple inspeksiyonunun 18 yaş üzerinde, güneşe devamlı maruz kalma durumu (açık havada çalışılıyorsa) veya ailede displazik nevus hikayesi varsa seçici olarak önerilmektedir.

- Pelvik muayene: ACS hariç diğer disiplinler tarafından önerilmemektedir.

- Testiküler muayene (doktor tarafından): Seçici olarak 19-39 yaş arasında kriptorşizm, müptela dış genitalya veya testiküler atrofi varsa yapılmalıdır.

- Rektal Tuşe: Rutin olarak önerilmiyor. Rektal tuşeyle, prostatın sadece posterior ve lateral bölümleri muayene edilebilir, varsa kanserlerin 50 sine parmakla ulaşılamaz. Yapılan bir çok çalışma, asemptomatik şahıslarda rektal tuşeyle prostat kanseri saptanmasında güvenilir olduğunu göstermiştir (4).

- Prostat spesifik antijen (PSA): Prostat kanserinin erken tanısında PSA'nın yeri hala tam belirlenmemiştir(4), prostat kanserinin tedavi edilip edilmemesi konusunda da tam bir fikir birliği yoktur (5-8). Bu nedenle önerilmemektedir.

- Boy ve ağırlık ölçümü: Sadece USTF 1-3 yaş bir, rutin boy ve ağırlık ölçümü öneriyor. Özellikle sosyoekonomik durumda olan, tek yönlü beslenme ve Amerikan yerlilerinde seçici olarak öneriliyor.

- Mental fonksiyonların ve depresyon var-



saptanması önerilmiyor. Ancak tek başına yaşayan ve depresyon hikayesi olanlar, ailede intihara teşebbüs olguları olanlarda, seçici olarak duyuşsal fonksiyonların değerlendirilmesi önerilebilir .

- Görme keskinliği tayininin rutin olarak yapılmasında fikir birliği yoktur. American Association of Ophthalmology (AAO) rutin, E (erkek) ve K (kadın) da 40-64 yaşlarda, her 2-4 yıl, 65 yaştan sonra her 1-2 yılda bir rutin, zencilerde ise 20-35 yaşlarda, 3-5 yılda bir seçici olarak göz muayenesi öneriyor.

- İşitme fonksiyonlarının değerlendirilmesini (hikayeye dayanarak) her 2 cinsde CTF 18, USTF ise 65 yaş üzerinde rutin, 19-64 yaşlarda, aşırı gü-rültüye maruz kalanlarda ( haftada mükerrer olarak 2 saatten daha fazla ) seçici olarak öneriyor

- İntra okuler basınç ölçülmesi : Rutin ölçüm, AAO hariç başka komiteler tarafından önerilmiyor.

#### **Rutin olarak yapılması düşünülmeyen laboratuvar tetkikleri :**

- Hemogloblin ölçümü (Hb): National Academy of Sciences Institute of Medicine (IOM)) E ve K da 40 yaş üzerinde, her 20 yılda bir Hb ölçümünü rutin olarak önerirken, diğer uzman komiteler seçici olarak sosyoekonomik düzeyleri düşük olanlarda öneriyorlar.

- İdrar tahlili: Bazı komiteler ancak 60 yaşının üzerinde rutin tetkiki önerirken, ACP hariç diğerleri, 18 yaş üstünde, diyabetik, sigara içen ve / veya işi nedeniyle mesane kanseri riski yüksek olan bireylerde, idrar sitolojisini seçici olarak önermektedirler.

- Açlık kan şekeri (AKŞ): IOM 40 yaş üzerinde 5 yılda bir bakılmasını öneriyor, diğer hiçbir komite kan şekerinin rutin bakılmasını önermemektedir. Seçici olarak ise 18 yaşından büyük ve diyabet riski olup hamile kalmayı planlayanlarda, önceden gestasyonel diyabet tanısı olanlarda, E ve K aşırı obezlerde, birinci dereceden akrabalarda diyabeti olanlarda, diyabet prevalansının sık olduğu etnik gruptan olanlarda AKŞ bakılmasını önermektedir.

- Kemik Mineral dansite tayini: Rutin yapılmalıdır, 40 yaş üzeri kadınlarda, erken veya cerrahi menapoz, beyaz ırk, minyon vücut yapısı, immobile ve ailede osteoporoz hikayesi gibi osteoporoz risk faktörleri olanlarda yapılabilir.

- Akciğer grafisi ve balgam sitolojisi: Uzman komitelerin hepsi akciğer kanseri taraması amacıyla göğüs filmi çekilmesi ve balgam sitolojisine karşıdır. Özellikle sigara içenlerde her ikisinin de

yalancı pozitif olma olasılığı sırayla % 5 ve % 0.5 dir. Bu tetkiklerin yapılması, sigara içen ve içmeyende, akciğer kanserinden ölme şansını azaltmamaktadır; zira kanserin erken tanısı ile geç tanısı arasında kazanç yaşam bakımından bir fark olmamaktadır. Bunun yanında akciğer filmi normal saptanan insan, sigaranın kendisine bir zarar vermediğini düşünerek içmeye devam etmekte, ayrıca hasta filmin ve sitolojinin masraflarını yüklenmektedir (9).

- İstirahat EKG si : E ve K da 16-65 yaşları arasında, rutin istirahat EKG çekilmesine uzman komiteler karşıdırlar (10). Ancak hastada 18 yaş sonrası DM, HT, sigara kullanımı, hiperkolesterolemi gibi bazı risk faktörleri varsa veya kardiyak bir olaydan dolayı, toplumda olumsuz olaylara neden olma durumunda ise (otobüs şöförü vs), sedanter olup aşırı egzersiz gerektiren bir programa veya işe başlanacaksa yapılabilir. AHA ise 18 yaş üzerinde 20 yıldabir EKG önermektedir.

- Egzersiz stress testi: Rutin olarak yapılmamalıdır, fizik kondisyon ile ilgili bir programa başlanacaksa, şahıs 40 yaş üzerinde erkekse ve yukarıda sayılmış risk faktörleri mevcutsa önerilebilir.

#### **CTF , USTF ve ACP'nin ortak olarak önerdikleri RUTİN muayeneler şunlardır:**

- Kan basıncı (KB) ölçümleri: ABD'deki 'Joint National Committee' raporuna (11) göre, 18 yaşından büyüklerde, diastolik kan basıncının (DKB) < 85 mm, sistolik kan basıncının (SKB) < 140 mm den az olması normal olarak kabul edilmektedir. Rutin olarak normotensif bireylerde en az 2 yılda bir kez KB ölçülmelidir. Bu öneri yaşlılar ve gençler için geçerlidir, çünkü yaşlılardaki izole sistolik hipertansiyonun önlenmesi inme ve koroner arter hastalığı (KAH) riskini azaltmaktadır. Seçici olarak > 18 yaş K ve E de KB =85-89 mm bulunduğunda yılda bir ve hatta 89 mm ise daha sık KB kontrolü önerilmektedir.

Kan basıncı yükselmesinin yarattığı sağlık sorunları eskidenberi bilinmektedir;(12) hafifçe artmış bir KB bile inme, myokard enfarktüsü ve böbrek fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Bütün dünyada yüksek kan basıncı, ölümlerin önemli bir nedenini teşkil etmektedir, kan basıncı ne kadar yüksekse kalp hastalığı ve inmeden ölüm insidansı (özellikle başka risk faktörleri de varsa) artmaktadır. Tedavi, HT'un orta (DKB=104-114mm) ve şiddetli (DKB>114mm) diye tanımlanan şekillerinde, hafif (DKB=90-104mm) diye tanımlanan şekline göre, sağlık açısından daha etkindir. Hafif HT'da tedavinin verilip verilmemesi konusunda



fikir birliği yoktur, normotensif insanlara göre bunlarda olumsuz etkiler daha sık ise de, tedavinin getireceği maliyetler ve ilaçlara ait oluşacak yan tesirlerle, tedavi etmemenin yaratacağı riskler karşılaştırıldığında, hafif hipertansiyon tedavisinden elde edilecek yararlar sorgulanmaktadır. KB ölçülmesinin hastaya maliyeti sıfırdır. Bununla beraber HT tanısının hastaya getirdiği indirekt etkiler vardır. Yanlışlıkla hipertansif diye tanımlanma ve ilaç verildiğinde ilacın yan etkilerine maruz kalma, alınacak ilacın maliyetini yüklenmek gibi. Bu bireylerin HT tanısı sonrası daha fazla hastalık izni aldıkları saptanmıştır, HT'un patogenezi araştırılmak için yapılacak testlere ait komplikasyonlar tehlikeli olabilecekleri (anjioografi komplikasyonları, radyo-kontrast allerjisi vs) gibi, pahalı da olabilirler. Bir şahısta ilk muayenede normal bulunan KB'nın ne kadar zaman sonra HT sınırına ulaşacağı katı belirlenmemiştir, fakat doktora gelen şahsın KB rutin olarak ölçüldüğü için saptanması kolaydır (1). HT saptanmasıyla tedavi, HT'ın yaracağı sağlık sorunlarını önleyebildiğinden, bütün sağlık komiteleri tarafından rutin olarak önerilmektedir.

- Meme muayenesi (doktor tarafından): Bütün kadınlarda, meme muayenesi 40 yaştan, ailede birinci dereceden akrabalarda meme kanseri hikayesi varsa 35 yaştan başliarak yapılmalıdır. Meme kanseri bakımından taramalarda palpasyon %50-67 oranında önem taşımaktadır.

#### **CTF, USTF, ACP'nin Rutin olarak yapılmasını önerdikleri laboratuvar tetkikleri:**

- Kolesterol (toklukta) tayini: Oslo, 4S ve MRFIT (13-15) ve daha bir çok çalışma, serum kolesterolunun KAH için bir risk oluşturduğunu kanıtlamış ve kolesterol düşürülmesi ile hastalarda hem KAH da, hem de toplam mortalitede azalma olduğunu göstermiştir. ACP ve USTP 18 -70 yaş K ve E de, CTF ise 30-59 yaşlar arası E de, AHA 20-60 yaşlarda 5 yılda bir rutin kolesterol ölçümü öneriyor. Seçici olarak ACP, USTF yaş sonrası her 2 cinsde, sigara kullanımı, ailede erken kardiyovasküler hastalık, hiperlipidemi, HT, DM, KAH, periferik damar hastalığı, inme hikayesi varsa, HDL<35 ise, 5 yıldan daha sık toklukta, güvenilir referans laboratuvarında kanda kolesterol ölçülmesini önermektedirler. Alınan ilk değer anormal olursa tekrarlanmalı ve 2 testin ortalaması alınarak hasta hakkında karar verilmelidir.

- Servikal sitoloji (Papanicolaou testi): Her ne kadar bimanuel pelvik muayeneler rutin olarak, hiçbir disiplin tarafından önerilmemekte ise de, bütün komiteler servikal sitolojinin her kadında

rutin olarak, seksuel olarak aktif ise 18-20 yaşlarından itibaren 1-3 yılda bir yapılmasında hemfikirlerdir. Seçici olarak; kadın birden fazla kişi ile ilişkide ise, seksuel yaşam daha erken yaşlarda başlamışsa, seksuel olarak bulaşan hastalık hikayesi varsa, doğum kontrol hapi kullanımı varsa 65-70 yaşlarına kadar riskin derecesine bağlı olarak 1-2 yılda bir tekrarlanması önerilmektedir.

- Mammografi : Bütün komiteler rutin olarak, 50 yaşından sonra, 1-2 yılda bir kere mammografi yapılmasını gerekli bulmaktadırlar. Seçici olarak ise, meme kanseri hikayesi varsa 18 yaşından itibaren, yüksek yağlı diyet alanlar, birinci derece yakınlarında meme kanseri olanlar, multipar veya geç ilk gebelik hikayesi olanlarda ise 40 yaş sonrası, yılda bir yapılması öneriliyor. Mammografi ile meme kanseri taramaları ile, 50-69 yaşları arasındaki kadınlarda, meme kanserinden ölüm oranlarının düştüğü araştırmalarda gösterilmiştir (16,17).

- Gaitada gizli kan tayini : Her üç komite, K ve E de 40-50 yaşdan sonra rutin olarak gaitada gizli kan aranmasının kolon kanserlerinin erken tanısında önemli olduğunu (18) kabul etmektedir. Bireyde inflamatuvar barsak hastalığı, familial poliposis, birinci derece akrabalarda kolon kanseri varlığında, her yıl tekrarı, aynı gerekçelerle seçici olarak sigmoidoskopi ve kolonoskopi önerilmektedir (19,20).

**Ülkemizde Sağlık taramaları :** Onlarca yıldan beri ülkemizde de gerek doktorlar tarafından önerilen, gerekse bazı laboratuvarların paket program olarak yaptıkları sağlık taramalarının, yukarıda yazılan kriterler göz önüne alındığında, batı ülkelerinin kabul ettiği standartlara uymadığı görülmektedir. Bugünlerde genelde 30-35 milyon TL'ye mal olan 'check-up' ların birçoğu (istirahat EKG'si, tiroid fonksiyon testleri, tiroid ultrasonografisi, tümör belirleyicileri vs gibi) rutin olarak önerilmeyen tetkikleri içermektedirler. Bu tetkiklerin ücretleri hastanın kendisi veya hastanın özel sigortası tarafından, sosyal güvenceye sahip şahıslar için ise sosyal sigorta, emekli sandığı veya resmi kurumları tarafından ödenmekte olup bilimsel verilere göre de bu tetkiklerin bazıları, sağlam bireyin daha sonraki yaşamının daha uzun ve sağlıklı olmasını katkıda bulunabilecek (ki bu, taramanın esas amacıdır) testler değildir. Dolayısıyla ödenen bedeller hak etmemektedirler.

Diğer yandan gelişmekte olan bir ülke olarak sağlık problemlerimiz gelişmiş ülkelerden farklı olduğu için, bu ülkelerde olduğu gibi bizde de, uzmanlardan oluşmuş komitelerin kurularak bu ta-



maların nasıl yapılacağına esaslarını saptamalıdır. Bu komiteler, uluslararası kabul edilmiş tarama kriterlerine göre, halkın irksal, yöresel, ekonomik ve çevresel koşullarını göz önüne alarak sağlık taraması için raporlar yayınlamalıdır. Bu önerilerin gelişmiş toplumlardakinden farklı olacağına şüphe yoktur. Örneğin Akciğer grafisi, kanser için tarama kriterlerine uymamakla birlikte, yurdumuzda sıklıkla görülen akciğer tüberkülozunun erken saptanması ve tedavi ile kaliteli yaşam kazandırması nedeniyle önerilecek rutin bir tetkik kabul edilebilir, keza karaciğer testleri ve hepatit belirleyicileri batı toplumlarında rutin tarama testi olarak önerilmemesine karşın, hepatitin ülkemizde sık görülmesi, taşıyıcıların ve kronik hepatitlerin saptanması yönünden tarama, yararlı olabilir. Ayrıca belli aralıklarla, değişen koşullara göre bu öneriler güncelleştirilmelidir, zira değişen koşullar ile insanların maruz kalacakları sağlık sorunları farklılık göstermektedir. Örneğin 2000 yılında, 1990 yılında yapılan sıralamada 9. sırada olan trafik kazalarından ölümün, 6. sıraya yerleşeceği ve 10. sıradaki akciğer kanserinden ölümün, yerini intiharlara bırakacağı sanılmaktadır (21).

Sağlık taramalarının yüksek maliyetleri, belli kriterlere uyma zorunluğu getirmiştir. Taramaların, sağlık açısından önemi inkar edilemezse de önemli diğer bir yönü göz ardı edilmektedir. Bazen taramalar, yanlış pozitiflik nedeniyle veya hastalığını bilen insanlarda, hastalığın yaratacağı sorunların bilinmesi anksiyete yaratmaktadır (22). Hastalık psikolojisi içindeki bu insanlar, hastalık izinlerini daha sık kullanmakta, böylece gereksiz iş günü ve sonuçta, ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Ekonomik kaygıların giderek önem kazandığı günümüzde, bu konunun bir kriter olarak günün birinde karşımıza çıkmasına şimdiden hazırlıklı olmamız gerekebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Breslow L, Somers AR. The life time health - monitoring program. A practical approach to preventive medicine. *N Engl J Med* 1977; 296: 601-8.
2. Hayward RSA, Steinberg EP, Ford DE, et al. Preventive care guidelines. *Ann Int Med* 1991; 114:758-83.
3. Sox Jr HC. Preventive health services in adult. *New Engl J Med* 1994;330: 1589-95.
4. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: Periodic Health Examination, 1991 update: 3.Secondary prevention of prostate cancer. *Can Med Assoc J* 1991; 145: 413-28.
5. Deamaley DP, Melia J. Early prostate cancer - treat or not to treat? *Lancet* 1997; 349 : 892-93.
6. Lu-Yao GL, Yao S. Population - based study of long - term survival in patients with clinically localized prostate cancer *Lancet* 1997; 349:906-10,
7. Editorial. The prostate question , unanswered still. *Lancet* 1997; 349: 443.
8. Jacobsen SJ, Jerik J, Guess HA, et al. Predictive properties of serum prostate- specific antigen testing in a community-based setting. *Arch Int Med* 1996;156: 2462-68.
9. Eddy DM. Screening for lung cancer . *Ann Int Med* 1989;111:232-37.
10. Frame PS. A critical review of adult health maintenance. Part 1. Prevention of atherosclerotic disease. *J Fam Prac* 1986; 22: 341-46.
11. 1988 Joint National Committee. The 1988 report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148:1023-38.
12. Littenberg B, Garber AM, Sox HC: Screening for hypertension. *Ann Int Med* 1990; 112: 192-202.
13. Hjermmannl H, Holme I, Veve Byre K, et al. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981;2:1303-10.
14. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study *Lancet* 1994;344: 1383-89.
15. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982;248: 1465-77.
16. Nystrom L, Rutqvist LE, Walls S, et al. Breast cancer screening with mammography: Overview of Swedish randomized trials. *Lancet* 1993; 341:973-78.
17. Miller AB, Bines C J, To T, et al: Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40-49 years. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 1459-76.
18. Knight KK, Fielding JE, Battista RN. Occult blood screening for colorectal cancer. *JAMA* 1989; 261:586-93.
19. Solomon MJ, McLeod RS with the Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Periodic health examination, 1994 update. 2. Screening strategies for colorectal cancer . *Can Med Assoc J* 1994 ; 150 : 1961-70.
20. Editorials. How can we reduce the incidence and mortality of colorectal cancer? *MJA* 1997; 166:175-76.
- 21- Editorial: From what we will die in 2020?. *Lancet* 1997;349:1263.
- 22- Stewart-Brown S, Farmer A. Screening could seriously damage your health. *BMJ* 1997; 314:533-34.



# 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. **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

**İİEczacıbaşı**

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



# Güçlü Vitamin - Mineral kompleksi

## Unicap-T®

draje



### ÜRÜN BİLGİSİ

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

**Upjohn**

İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**İİEczacıbaşı**

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

## Stress inkontinans

**Moderatör : Dr. Ali Ergen<sup>1</sup>**

**Tartışmacılar: Dr. Serdar Günalp<sup>2</sup>, Dr. Fzt. Türkan Akbayrak<sup>3</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı Profesörü<sup>1</sup>, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Doçenti<sup>2</sup>, Hacettepe Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu Öğretim Görevlisi<sup>3</sup>

**A: Ergen :** Öncelikle moderatör olarak, konuya giriş yapmak istiyorum.

**Stress inkontinansı için nasıl bir sınıflandırma yapılabilir?**

Green, birbirinden keskin sınırlarla ayrılan 2 tip stress inkontinans tanımlanmıştır. (1) Tip I'de posterior üretra-vezikal açığı kaybı söz konusudur. Tip II'de yalnızca bu açığı kaybolmakla kalmamıştır, aynı zamanda mesane boynu ve üretranın posterior, inferior ve rotasyonel mobilitesi de mevcuttur. Tip II inkontinansın anatomisi sistoüretrosele uyar. Mc Guire bu orjinal klasifikasyona Tip III'ü eklemiştir. (2,3) Tip III inkontinansda proksimal üretranın sfinkter fonksiyonu ortadan kalkmıştır.

Blaivas ve Olsson'ın klasifikasyonunda (4) biraz daha modifikasyon söz konusudur. Tip O'da hasta inkontinansın söz eder, ancak objektif olarak demontre edilemez. Tip II A, Greer Tip II'ye eşdeğerdir. Tip II B'de mesane boynu ve üretra simfizis pubis alt kenarının hizasında veya daha altında fikse olmuştur.

**Böyle bir sınıflandırma neden gereklidir?**

Yapılacak tedaviye karar vermek için önemlidir. Özellikle cerrahinin tipine karar vermede çok önemli olduğu zannedilen bu klafikasyon da artık kanımca önemini yitirmektedir. Çünkü orta derecede veya şiddetli stress üriner inkontinansı olan kadınların cerrahi tedavisi için bugün tek seçenek sling operasyonlarıdır. Klasik mesane boynu suspansiyon ameliyatlarının özellikle 5 yılın sonundaki başarısız sonuçları gözönüne alındığında yerini sling operasyonlarına bıraktığını söyleyebilirim.

**Stress inkontinansının tedavisinde bugün anterior kolporafinin yeri var mıdır?**

Stress inkontinansının cerrahi tedavisinde anterior kolporafinin kesinlikle yeri yoktur ve bir seçenek olarak sunulmamalıdır.

**Bugün uygulanan kaç tip Sling ameliyatı vardır?**

Temel olarak pubovaginal ve vaginal olmak üzere iki tip sling'den bahsedilebilir. Blaivas'ın popülarize ettiği rektus fasciasında hazırlanan bir fascial segmentin üretra altında hamak şeklinde bir destek oluşturmaya dayanan teknik ile vajen ön duvarından hazırlanan diktörtgen şeklinde bir bantın aynı prensiple kullanılmasının uzun dönem sonuçları değerlendirildiğinde başarı oranları birbirine yakın gözükmektedir.

**Üroloji Anabilim Dalı hangi tekniği uygulamaktadır?**

Bizim uyguladığımız teknik abdominal ve vajinal operasyonların bir kombinasyonu şeklinde değerlendirilebilir (5). Belirgin detrusör instabilitesi olmayan orta veya şiddetli inkontinansı olan kadın hastalarda sistosel yokluğunda modifiye A, vajen ön duvarında pankart insizyonu ile girilerek, mesane boynu ve proksimal üretra altında diktörtgen şeklinde bir bant oluşturacak şekilde bir segment hazırlanmakta, bu, 1 No prolapsüsle simfizis pubis üzerine fikse edilecek hale getirilmektedir. Amaç proksimal üretra altında hamak şeklinde bir destek oluşmaktadır. Simfizis pubis periostu karın hareketlerine bağımlı olmadığından zaman içinde bir esneme meydana gelerek, vajenden Sütür



yırtarak yukarı gelmesi için bir engel oluşturmaktadır. In situ anterior vajinal duvar slingi uygulanarak ameliyat edilen 52 hastanın ortalama 14 aylık takibinde tam kuruluk %92'dir.

#### **Tedavinin tipine karar vermede ürodinamik değerlendirme her zaman gereklidir?**

Tedavi tipine karar vermede en kritik noktalar öykü ve fizik incelemedir. Ürodinamik değerlendirme sonuçların dokümanite edilmesi için gereklidir. Özellikle urge yakınması ön planda olan hastalarda bir detrusör instabilitesinin belirlenmesi açısından değeri vardır. Ancak gerçek stress inkontinansı olup, üretral hipermobilitesi olan hastalarda yapılan sling operasyonları sonrasında urge komponentinin de %60 oranında düzeldiği unutulmamalıdır. Ürodinamik değerlendirme özellikle başarısız cerrahilerden sonra devam eden inkontinansın değerlendirilmesinde önem taşımaktadır.

#### **Hangi hastalarda mesane boynu enjeksiyonları düşünülmelidir?**

Ben mesane boynu enjeksiyonlarını multipl müdahale geçirmiş Tip III inkontinanslı hastalarda öneriyorum. Yapılan periüretral veya submukozal bir materyalin (yağ, teflon, kollogen gibi) üretral koaptasyon yaratacak şekilde enjekte edilmesidir.

#### **Artifisiyel sfinkter uygulamaları hakkında düşünceleriniz nelerdir?**

Tip III stress inkontinansın tedavisinde sfinkter protez uygulaması teorik olarak ideal olmasına karşın, pratikte çok sayıda cerrahiye takiben aynı sahaya yapılacak yabancı cisimle kombine bir cerrahinin komplikasyon oranları, hastaların bir çoğunda bu tedavi modalitesinden bizi uzaklaştırmaktadır.

#### **A. Ergen : Sayın Günalp pelvik relaksasyon sık kullanılan bir terim. Sizden tanımını ve sınıflandırmasını öğrenebilir miyiz?**

**S. Günalp :** Pelvik relaksasyon (veya pelvik hemiasyon) insan gövdesinin başka bir yerinde oluşmuş bir herni gibidir. Her ikiside destek dokusundaki zayıflık sonucu gelişir. İlerleyici olup egzersiz veya dinlenmekte düzelmez. En sık nedeni çocuk doğurmak olup doğumdan hemen sonra gözlenmez ileri yıllarda özellikle postmenopozda açığı çıkar. Ancak doğum sırasında destek dokusu geniş olarak zedelenmişse Olay hemen doğum sonrası da gözlenebilir. (6,7,8) Pelvik organ prolapsusunda etkili olan faktörler tablo 1'de verilmiştir.

#### **Tablo 1. Pelvik organ prolapsusunda etkili olan faktörler**

- 1) Kas ve sağ dokusunda doğumdan gelen bir zayıflık.
- 2) Bağ dokusundaki gerilim kaybı.
  - a) Doğumdan zedelenme
  - b) Yaşla zayıflama
  - c) Zayıf kollajen reperasyonu
- 3) Levator kasının fonksiyonunun kaybı.
  - a) Doğum sırasında nöro-müsküler zedelenme
  - b) Kas fonksiyonunu etkileyen metabolik hastalar
- 4) Destek dokusu üzerinde artmış yük
  - a) Devamlı ağır yük kaldırma
  - b) Kronik pulmoner hastalık sonucu kronik öksürük (kann içi basınçta artış)
- 5) Yapısal anatomik kısımların dengesinin bozulması.
  - a) Üretral süspansiyon ile vajen aks'ında olan değişiklikler.
  - b) Histerektomi sırasında kesilen kardinal ligamentlerin yeniden sabitleştirilmesi.

**A. Ergen :** Sayın Günalp, çok sık sorulan sorulardan biri de stress inkontinans cerrahisinde vajinal histerektominin yeridir, sizce uterin prolapsus nedir ve vajinal histerektomi özellikle postmenapozal kadınlarda stress inkontinans cerrahisinin ayrılmaz bir parçası mıdır?

**S. Günalp:** Uterin prolapsus nedeni, uterusu destekleyen fascia ve kas yapılarının tonusunu kaybederek zayıflamasıdır. Uterusu destekleyen başlıca ligamentleri kardinal ve utero-sakral ligamentlerdir, bunlar endo-pelvik fasianın uzantılarıdır. Kardinal ligamentler pubo-servikal fasianın bileşeni olup serviks çevreler ve mesane tabanını oluşturup pelvic yan duvarlara doğru uzanırlar. Bu ligamentler pelvik diafragma üzerinde uterusu destekleyen en önemli ligamentlerdir. Endopelvik fasianın posterior uzantıları ise utero-sakral ligamentleri oluştururlar. Bu ligamentlerde douglas çukurunun yan duvarlarını yapıp lateral olarak rektuma uzanırlar ve 4. sakral vertebra üzerinde sonlanırlar. Bu ligamentlerin işlevi serviks geriye çekerek uterusu antevort pozisyonda tutmaktır. Uterus prolapsusu pelvik tabanın relaksasyonunda gözlenen çeşitli anatomik anormalliklerden birisidir. İzole bir defekt olarak gözlenmesi nadir olup sıklıkla sistosel, uretral hipermobilité ve rektosel ile beraber olarak gözlenir. Bu nedenle stress inkontinans olgularında sıklıkla vajinal yoldan histerektomi de operasyona katılmaktadır. Jinekoloji



pratiginde prolapsus nedenli histerektomi olguları, çok geniş bir seride myoma uteri (%26.8) tanısı nedeni ile histerektomi yapılan olgulardan sonra 2. sırada yer almaktadır. (%20.8) Vajinal histerektomi stress üriner inkontinansda cerrahi işlemin gerekli bir parçası olması şart değildir. Ancak büyük bir semptomatik sistosel ve enteroselin daha iyi bir şekilde opere edilebilmesi eğer vajinal histerektomi de aynı anda yapılıyorsa daha iyi sonuç vermektedir (6, 7, 8).

**A. Ergen : Dr. Akbayrak stress inkontinansın tedavisinde bir yönüyle konservatif tedavinin yeri olduğu kanısındayım. Bu açıdan genel bir bakışla üriner inkontinansda konservatif tedavi yaklaşımlarını bize açıklayabilir misiniz?**

**T. Akbayrak :** Üriner inkontinansda konservatif tedavi, medikal (ilaç) tedavi ile fizyoterapi ve rehabilitasyon olmak üzere iki başlık altında toplanabilir.

A. Medikal Tedavi: Üretral mukozada hipertrofi ve kalınlaşmaya ayrıca kan damarlarında artışa neden olan östrojen tedavisini ve alfa adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu ile periüretral düz kasların tonus artışına ve üretral kapanma basıncında artışa neden olan alfa sempatomimetik ilaç tedavisini içermektedir (9, 10, 11, 12) B. Üriner inkontinans tedavisinde fizyoterapi rehabilitasyon kas reedükasyonunu amaçlayan bir dizi yöntemin yanısıra mesane eğitimi ve davranış tedavisini içermektedir. Kadınlarda levator ani kaslarının kuvvetini ve endüransını geliştirmek için, pelvik taban kontraksiyonlarını nasıl yapacağını öğretmek gerekir. Pelvik taban kaslarının kontraksiyonu gluteal kasların, kalça adduktörlerinin ve abdominal kasların kontraksiyonu ile uyumludur. Dikkatli bir egzersiz eğitimine rağmen hasta eğer istemli kontraksiyonları yapmada güçlük çekiyorsa reedükasyon için başka fizyoterapi yöntemlerinden yardım alabilir. (öm:Biofeedback, elektrik stimülasyonu vb).

**A. Ergen : Üriner inkontinansın sürdürülmesinde önemli olan pelvik taban egzersizlerinin faydaları nelerdir?**

**T. Akbayrak :** Pelvik taban egzersizlerinin çeşitli faydaları şöyle özetlenebilir.

- Üriner, fekal inkontinans gibi problemlerin oluşumunu önlemek,
- Perinenin, uretranın, mesane boynu ve utarusun pozisyonunu korumak,
- Pelvik taban kaslarının, kuvvet, tonus ve elastikiyetin korumak ve artırmak,
- Doğumda kaslara gevşeme yeteneği kazandırmak,

- Doğumda epizyotemi ihtiyacını azaltmak,
- Doğum sonrası erken dönemde uterusun toparlanmasını sağlamak,
- Nokturi'yi azaltmak
- Hemoroidal ağrıyı gidermek
- Vulvar varikosit'i gidermek (13, 14, 15).

**A. Ergen : Fizyoterapide kullanılan kas reedükasyon yöntemleri nelerdir?**

**T. Akbayrak :** Kontinansın sağlanmasında değişik fizyoterapi yaklaşımlarından uygun olanının seçilmesi hastanın detaylı değerlendirilmesini gerektirir. Hastanın inkontinansın oluş mekanizması konusunda bilgilendirilmesi ve özellikle kontinansın sağlanması için seçilen tedavinin etkisinin anlatılması oldukça önemlidir. Böylece hastanın tedaviye aktif katılımı teşvik edilmiş olur. Değişik fizyoterapi yaklaşımları şunlardır. Elektrik stimülasyonu, biofeedback, perineometre ile eğitim, pnf (progresif nöromuskuler fasilitasyon) teknikleri ile eğitim, genel egzersiz önerileri ve günlük yaşam aktiviteleri sırasında eğitim, mesane eğitimi, davranış tedavisi (15, 16).

**A. Ergen : Elektrik stimülasyonu inkontinansda ne amaçla kullanılmaktadır?**

**T. Akbayrak :** Elektrik stimülasyonu; egzersiz eğitimini desteklemek veya pelvik taban kas kontraksiyonlarını hastanın hissetmesini sağlamanın yanısıra, zayıf kas kontrolü olan hastalara pasif kegel egzersizi=pasif pelvik taban egzersizi yapmak amacıyla kullanılabilir.

Bu amaçlarının yanısıra; periüretral bölgedeki dolaşımı artırarak kas tonusunu geliştirmek ve detrusör kasın aktivitesinin inhibisyonunu sağlamak amacıyla da kullanılmaktadır (15).

**A. Ergen : Üriner inkontinansda mesane eğitimi gerklimidir?**

**T. Akbayrak :** Üriner inkontinansda mesane eğitimi, özellikle idrar kaçırmamak için her fırsatta tuvalete gitmeyi alışkanlık haline getirmiş hastalara verilmelidir. Bu eğitim sırasında, hastaya belirli miktarda verilen sıvı ile tuvalete çıkma zamanını geciktirilmesi amaçlanır. Böylece mesane idrar toleransı zamanla artırılmaktadır. İdrara çıkma hissi geldiğinde hastanın şunları yapması istenir.

- a. İdrara çıkmak istediği anında kuvvetli (maksimal) pelvik taban kontraksiyonu yapmalı,
- b. Perineal basınç uygulama ile idrarı kontrol etmeli,
- c. Distraksiyon: İdrara çıkma isteğini dikke başka konulara yönlterek ertelemeli (müz)



oyun, televizyon vb.) (15).

#### **A. Ergen : İnkontinans tedavisinde davranış tedavisi neleri içerir?**

**T. Akbayrak :** Davranış tedavisinin içerisinde, alışkanlık eğitimi, mesane eğitimi ve biofeedback ile eğitim yer alır (7). Tedavinin bu aşamasında hastanın yiyecek, içecek, uyku gibi alışkanlıkları düzenlenir. Eğitimde biofeedback aletlerinden yararlanılabilir. Biofeedback aletleri ile eğitim, kişinin internal normal veya anormal fizyolojik cevaplarını görsel veya işitsel sinyallere dönüştürerek, bu sinyalleri manipüle etmesini sağlamaktadır (15, 17).

#### **A. Ergen : Üriner inkontinans vakalarında fizyoterapi ve rehabilitasyon ne zaman uygundur?**

**T. Akbayrak :** Her hastalıkta olduğu gibi inkontinansın etkin tedavisinde de erken teşhis oldukça önemlidir. Değerlendirme sonuçlarına göre tedavi yaklaşımları değişebilmektedir. Tedavide bazen tek bir tedavi yaklaşımı (örn: medikal tedavi veya cerrahi tedavi veya fizyoterapi rehabilitasyon) etkin olabilirken bazen bu tedavi yaklaşımlarından birkaçı birarada kullanılabilir (15). Yalnız klinikte her zaman için unutulmaması gereken önemli hususlardan bir tanesi hangi tedavi yaklaşımı seçilirse seçilsin pelvik taban egzersizlerinin doğru olarak öğretilmesi ve tedavinin her aşamasında uygulanmasıdır.

#### **A. Ergen : Üriner inkontinansta konservatif tedavi yaklaşımları ülkemizde yeteri kadar kullanılmaktadır mı?**

**T. Akbayrak :** Ülkemizde inkontinans tedavisine yönelik çalışmalar açısından fizyoterapi yaklaşımları gelişen fizyoterapi uygulamaları sayesinde yaygınlaşmaktadır. Medikal tedavi ve/veya cerrahi yaklaşımların yanısıra fizyoterapi ve rehabilitasyon yöntemlerinin tedavi içerisinde yer alması tedavilerde başarı oranının yükselmesinde etkili olacaktır.

#### **KAYNAKLAR**

1. Green THJr. The problem of urinary stress incontinence in the female: an appraisal of its current status. *Obst Gynec Survey* 1968; 23: 603.
2. Mc Guire EJ, Lytton B, Pepe V, Kohorn EI. Stress incontinence. *Obst Gynec* 1976; 47:255.
3. Mc Guire EJ, Lytton B, Kohorn EI, Pepe V. The value of urodynamic testing in stress urinary incontinence. *J Urol* 1980; 124:256.
4. Blaivas JG, Olsson AC. Stress incontinence: Classification and surgical approach. *J Urol* 1988; 139:727.
5. Appel R. Kişisel görüşme 1997.
6. Thompson JD, Warshaw J. Hysterectomy. In: TeLinde's Operative. Gynecology. 8th edition. Rock JA, Thompson JD, (eds). Philadelphia, JB Lippincott-Raven Publishers 1997: 771-854.
7. Thompson JD. Surgical correction of defects in pelvic support. In: TeLinde's Operative Gynecology. 8th edition. Rock JA, Thompson JD, (eds). Philadelphia, JB Lippincott-Raven Publishers 1997: 951-1085.
8. Campbell's urology: Chp: 75 female urology. Sayfa: 2782-828.
9. Cardozo L, Kelleher C. Sex hormones and the female lower urinary tract. *Physiotherapy* 1994; 80(3): 143-4.
10. Wein AJ. Pharmacology of Incontinence. *Urol Clinics of North Am* 1995; 22:557-75.
11. Bourcier AP, Juras JC. Nonsurgical therapy for stress incontinence. *Urol Clin North Am* 1995; 22: 613-27.
12. Nygaard et al. Exercise and Incontinence. *Obstet and Gynecol* 1990; 70(5):848-51.
13. Polden M, Mantle J. Physiotherapy in Obstetrics and Gynaecology, Butterworth, Heinemann Oxford, London, 1994: 335-87.
14. Dougall DS: The Effects of interferential therapy on incontinence and frequency of micturition. *Physiotherapy* 1985; 71: 135-37.
15. Kegel AH. The nonsurgicual treatment of genital relaxation: Use of the Perineometer as an aid in Restoring Anatomic and Functional Structure. *Ann West Med Surg* 1948; 2:213.

## Kalp yetmezliği : eski sorun, yeni çözümler?

**Dr. Ali Oto**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı Profesörü

Birey ve toplum açısından hem iş gücü kaybı hem de yaşam kalitesine olumsuz etki yanında yüksek oranda ölümcül olmasına karşın kalp yetmezliğinin epidemiyolojisi ile ilgili bilgilerimizin çok yeterli olduğu söylenemez. Toplumda yaşlı oranının artması, yeni revaskülarizasyon yöntemleri ile akut miyokard infarktüsü sonrası ölümlerin azalması koroner arter hastalığının kendisini daha yüksek oranda kalp yetmezliği ile gösterir hale gelmesi ve antihipertansif tedavi ile hipertansif kalp hastalığına bağlı kalp yetmezliğinin daha ileri yaşlara taşınması olmasının yanında kalp yetmezliğinden ani ölümün önlenmesine ilişkin gelişmeler bugün için kalp yetmezliği sendromunun değişen yüzünü çerçevelemektedir (1).

Kalp yetmezliği sendromu birçok hastalık sürecinin oluşturduğu zedelenmenin sonucu olarak ortaya çıkar. Başlıca nedenler arasında koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kalp kapak hastalıkları, alkolizm ve viral enfeksiyonlar sayılabilir. Ülkemizde elde yeterli ve kesin kanıt olmamakla birlikte son yıllarda kalp yetmezliği nedenleri yelpazesinde de önemli değişimler olduğu şeklinde gözlemler vardır. Özellikle romatizmaya bağlı kalp hastalığı ve buna bağlı kalp yetmezliği sıklığı azalırken, koroner hastalığına bağlı kalp yetmezlikleri ön plana çıkmaya başlamıştır. Ancak viral enfeksiyonlara ve alkolizme bağlı kardiyomyopatilerin sıklığı hakkında fikir yürütmek mümkün görünmemektedir. Ayrıca giderek artan sıklıkta diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği tanısı konmaktadır.

Son 10 yılda kalp yetmezliği tedavisine yaklaşım büyük değişiklikler gösterdi. Bugün amaç artık sadece kalp yetmezliği semptomlarının giderilmesi değil fakat kalp yetmezliği gelişmesinin önlenmesi,

ilerlemesinin yavaşlatılması, asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonundan semptomatik kalp yetmezliğine geçişin önlenmesi ve kalp yetmezliğinden ölümlerin azaltılmasıdır (2,3).

Bu yazıda kalp yetmezliği tedavisi ile ilgili yaklaşım değişiklikleri ve bunun uygulamaya yansımaları tartışılacaktır.

### KALP YETMEZLİĞİNDE İLAÇ TEDAVİSİ

Kalp yetmezliği tedavisinde geleneksel olarak yaygın şekilde kullanılan ilaçlar dijitalis glikozidler, diüretikler, vazodilatör ilaçlar ve ACE inhibitörleridir. Bunların yanında son zamanlarda beta reseptörleri bloke edici ilaçlar ve beta blokör özellik taşıyan periferik dilatasyon yapıcı etkisi olan ilaçlar, anjiyotensin II reseptör antagonistleri, arginin vazopressin antagonistleri, endotelin antagonistleri, nötral endopeptidaz inhibitörleri ve bazı pozitif inotropik ilaçların kalp yetmezliği tedavisinde kullanımını ile ilgili çalışmalar sürmektedir. (2, 4, 5).

Diğer taraftan kalp yetmezliği olan bir hastada kullanımından kaçınılması gereken ilaçlar arasında non steroid anti inflammatuar ilaçlar, Class I antiaritmik ilaçlar, kalsiyum kanal blokörleri (özellikle verapamil, diltiazem ve birinci kuşak dihidropiridinler), trisiklik antidepresan ilaçlar, kortikosteroidler ve lityum sayılabilir (2).

### Diüretikler

Diüretik ilaçların kalp yetmezliği tedavisindeki temel yerleri hastaların çoğunluğunda, diürez yapar semptomatik düzelme sağlamaktır. Yapılan pek çok çalışma bu anlamda klinik gözlemler doğrular niteliktedir (6). Bu özellikleri ile diüretikler kalp yetmezliği tedavisinin önemli bir parçasıdır.



Eğer olanaklı ise ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılmalarında yarar görülmektedir (2). Ancak potasyum tutucu diüretiklerin ACE inhibitörleri ile birlikte kullanılmaları önerilmez. Hafif kalp yetmezlikleri tiyazid grubu diüretiklerle tedavi edilebilmekle birlikte özellikle yaşlılarda ve glomeruler filtrasyon hızının 30 ml/dk'nın altına indiği durumlarda etkinliği azdır ve ağır kalp yetmezliklerinde loop diüretikleri ile birlikte kullanma yarar sağlar. Çoğu kez bir diüretik ilacın dozunu artırmaktansa düşük dozları ile kombinasyon şeklinde kullanmanın yan etkileri azaltmak ve etkinliği artırmak açısından daha uygun olacağı düşünülmektedir (7). Ağır kalp yetmezliklerinde diüretik ilaçların yaşam süresi üzerine etkilerini araştırılan büyük ölçekte çalışma yoktur. Genelde mortalite çalışmalarını diüretikler ve diğer bir ilacın eklenmesi şeklinde olmakta ve diüretik verilmemesi etik olarak kabul edilmemektedir. Dolayısıyla diüretik ilaçların kalp yetmezliğinde mortalite üzerine olan etkileri konusunda elimizde yeterince kanıt bulunmamaktadır.

#### **"ACE (Angiotensin-converting enzyme)" inhibitörleri**

ACE inhibitörleri semptomatik kalp yetmezliğinin her evresinde önerilmektedir (2). Hafif-orta derecede sol ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan asemptomatik hastaların da uzun süreli ACE inhibitörü tedavisinden yarar gördükleri bilinmektedir (8).

Diğer taraftan ACE inhibitörlerinin orta ve ağır kalp yetmezliklerinde semptomatik düzelme sağladıkları gibi bu hastalarda mortaliteyi ve hastaneye yatışları da azalttıkları gösterilmiştir (9-11).

ACE inhibitörleri ile tedavide önemli yan etkiler arasında hipotansiyon, senkop, böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve anjiyoneotik ödem sayılabilir. Öksürük hastaların %20 kadarında ilacın kesilmesine yol açacak kadar rahatsız edici bir yan etkidir (2). Ancak ilaç kesilmeden akciğer ödemine bağlı öksürükten ayırılmemelidir.

ACE inhibitörleri kalp yetmezlikli hastalarda genelde düşük dozlardan başlanmalı ve tolere edilebilen en fazla doza çıkılmağa çalışmalıdır. Başlangıçta daha sık olmak üzere kan elektrolit düzeyleri ve böbrek fonksiyonlarının belli aralarla izlenmesi gereklidir.

Anjiyotensin II reseptör antagonistlerinin kalp yetmezliği tedavisinde kullanımı ile ilgili olarak elde yeterli kanıt bulunmamaktadır. Tek başına ya da ACE inhibitörleri ile birlikte kullanımının kalp yetmezlikli hastalarda yaşam süresi üzerine olumlu

etkisinin olup olmadığı da bilinmemektedir. Ancak kişisel klinik gözlemlerimiz en azından ACE inhibitörlerinin yan etkiler nedeniyle kullanılmadığı ya da tolere edilemediği hastalarda denenebilecek bir seçenek olduğunu düşündürmektedir.

#### **Dijitalis glikozidleri**

Konjestif kalp yetmezliği tedavisinde uzun zamandan beri en yaygın kullanılan ilaç grubunu oluşturmakla birlikte son zamanlara kadar yaşam süresi üzerine olan etkisi konusunda elde yeterli kanıt bulunmamakta idi. Yakın zamanda yayınlanan DIG çalışması bu konudaki sorulara kısmen yanıt getirdi (12). Çalışma dijitalisin kalp yetmezliğinde mortalite üzerine olumlu bir etkisi olmadığını sonucuna varmakla birlikte hastaneye yatışları ve kalp yetmezliğinin kötülemesini azalttığını gösterdi. Bugün için dijitalisin özellikle ventrikül hızı yüksek atriyal fibrilasyon varlığında, sistolik disfonksiyona bağlı semptomatik kalp yetmezliğinde kullanım alanı bulduğu söylenebilir. Ayrıca yine sistolik disfonksiyona bağlı ağır kalp yetmezliklerinde diüretikler ve ACE inhibitörleri ile verildiğinde sinüs ritmindeki hastalarda da semptomatik düzelme sağlayabildiği bilinmektedir. Bunun yanında eğer semptomatik düzelme sağlamışsa sinüs ritmindeki hafif kalp yetmezliklerinde de kullanılabilir (13-14). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliklerinde kullanılmamalıdır.

#### **Vazodilatör ilaçlar**

Hidralazin-oral nitrat kombinasyonu ACE inhibitörlerinin kullanılmadığı durumlarda bir seçenek oluşturabilir (15).

Semptomatik düzelme yanında bir iki ilacın birlikte yüksek dozlarda kullanılması halinde kalp yetmezliğinden ölümleri azalttığı ileri sürülmekle birlikte ilaçların tek tek kullanımındaki etkinin ne olduğu konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Nitratların kullanımında nitrat toleransının akılda tutulması gereklidir.

Ayrıca düşük dozlardan başlayarak prazosin de kullanılabilir. Ancak bu ilacın da kalp yetmezliğinde mortalite üzerine olan etkisi net olarak bilinmemektedir.

#### **Beta reseptör bloke edici ilaçlar**

Metoprolol ve bisoprolol ile yapılan çalışmalar dilate kardiyomyopati hastalarda bu ilaçların mortalite üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermektedir (16-17). Ancak bu konuda kesin konuşabilmek için daha fazla veriye gereksinim vardır.



Yakın zamanda vazodilatör etkisi de olan bir beta bloke edici ilaç olan carvedilol ile ilgili bir çalışmada kalp yetmezliğinde hem morbidite hem de mortalite üzerine olumlu etki olduğu ileri sürülmüştür (18).

## KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE ÖZELLİK GÖSTEREN DURUMLAR

### Diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliği

Sol ventrikül sistolik fonksiyonunun normal olduğu ancak diyastolik fonksiyon bozukluğunun normal olduğu ancak diyastolik fonksiyon bozukluğunun bulunduğu konjestif kalp yetmezliği sık görülen bir klinik durumdur. Tipik olarak belirti ve bulgular sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olan klinik tablodan farklı değildir. Sol ventrikül diyastolik performansını en iyi değerlendiren yöntem ekokardiyografidir (5). Bugün için elimizde diyastolik disfonksiyona bağlı kalp yetmezliğinin nasıl tedavi edilmesi gerektiğini gösteren yeterli veri bulunmamaktadır. Çoğu kez bu durumun tedavisi güçtür ve tatmin edici sonuç alınmaz. Diyastolik disfonksiyona çoğu zaman değişen derecelerde sistolik fonksiyon bozukluğunun eşlik etmesi ve olası nedenlerinin çeşitli olması (miyokard iskemisi, hipertansiyon, miyokard hipertrofisi, perikard konstriksiyonu gibi) tedavi için net bir öneri dizisi oluşturmayı engellemekte ve tedavi yaklaşımının bireyselleştirilmesi gerekmektedir. Ancak eğer olanaklı ise diyastolik disfonksiyona yol açan nedenlerin ortadan kaldırılmasına yönelik tedavi yaklaşımlarının esas olması gerektiği açıktır. İlaç tedavisi ile ilgili olarak bazı genel prensiplerden söz edilebilir (2). Örneğin takiaritmilerden kaçınılmalı ve olanak olduğunca sinus ritmi sağlanmalıdır. Diüretikler kalp debisinde düşmeye neden olabileceklerinden son derece dikkatle kullanılmalıdır. Aynı şekilde nitratlar da iskemi varlığında ancak gerekli ise kullanılmalıdır. Kalp glikozidleri kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Kalsiyumkanal blokerleri (diltiazem, verapamil) ve beta reseptör blokerleri kullanılabilir. ACE inhibitörlerinin ventriküler relaksasyonu düzelttiği ve uzun sürede hipertrofiyi geriletmesine inanılmaktadır. Bu nedenle kullanımı en fazla önerilen ilaç grubudur.

### Yaşlılarda kalp yetmezliği

Yaşlılarda (75 yaş üzerinde) tedavi yaklaşımı sistolik disfonksiyon için daha genç yaşlardakinden farklılık göstermez. Ancak yaşla gelişen birçok değişiklik nedeniyle ilaçlar daha dikkatli kullanılmalı ve doz ayarlamaları yapılmalıdır (2).

Örneğin genel anlamda diüretikler aşırı kulla-

nıldığında kolayca hipotansiyon, hipovolemi ve yorgunluk gibi düşük debi semptomları ortaya çıkabilir. Diğer taraftan yaşlılarda absorpsiyonda azalma atılım zamanında uzama diüretimlerin etkilerinin başlamasını geciktirir, etki sürelerini uzatır ve etkinliklerini azaltır. Bu nedenle hastalar yüksek dozlara gereksinim gösterebilirler. Ayrıca potasyum tutucu diüretikler ACE inhibitörleri ile kullanıldığında hiperkalemi önemli bir sorun olarak karşımıza çıkabilir.

ACE inhibitörleri genelde yaşlılarda iyi tolere edilebilmekle birlikte düşük dozlarda başlayıp doz ayarlaması yapmak uygun olur. Tedavi süresince kan basıncı, böbrek fonksiyonları ve serum potasyum düzeylerinin izlenmesi önerilir.

Yaşlı grup hastalar dijitalisin yan etkilerine daha duyarlıdır. İlacın atılım süresi böbrek fonksiyonunda genel azalmaya bağlı olarak uzamıştır. Bu nedenlerle dijitalis kullanımı gerektiğinde serum düzeylerinin dikkatle izlenmesinde yarar vardır.

Son olarak yaşlı hastaların nitratlara duyarlı olduğunu ve bu grup ilaçların dikkatle kullanılması gerektiğini, vazodilatör gerektiğinde arteriyel dilatörlerin seçilmesinin daha uygun olacağını belirtmek gerekir.

### Kalp yetmezliği ve antiaritmik tedavi

Hem supraventriküler hen de ventriküler aritmiler kalp yetmezliğinde sıkça görürler. Ani ölüm ise hastaların 1/3 - 1/2 sine varan oranda ortaya çıkabilen ciddi bir sorundur. (2,4). Kalp yetmezliğinde antiaritmik ilaç kullanımı özellik gösterir. (19) birlikte çeşitli faktörler (hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, gibi) nedeniyle kalp yetmezliğinde antiaritmiklerin proaritmojenik etkileri belirginleşir. Ayrıca pek çok antiaritmik ilaç negatif inotropik etkileri nedeniyle zaten zayıf olan pomp gücünü daha da bozabilirler. Ek olarak dijitalis toksisitesi aritmilerin ortaya çıkabildiği önemli bir durum olarak anımsanmalıdır.

Kalp yetmezliğinde yaşam süresine kesin olarak olumlu etkisi olduğu gösterilen antiaritmik ilaç bulunmamakla birlikte ciddi ventriküler aritmilerde amiodaronun olumlu etkisi bulunduğu ilişkin kanıtlar vardır (4). Ayrıca son zamanlarda implantabl kardiyoverter defibrilatörlerin özellikle düşük ejeksiyon fraksiyonu olan hastalarda yaşamı uzattığı bildirildiğinden tekrarlayan ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon durumlarında bu cihazların implantasyonu düşünülmelidir.

Kronik atriyal fibrilasyon kalp yetmezliğindeki hastaların ciddi bir sorunudur. Olanak olduğunca



sinus ritmine çevrilme sağlanmalı (gerekirse kardiyoversiyon yapılarak) ve sinus ritminin idamesine çalışılmalıdır. Amiodaron bu konuda etkin bir seçenektir. Bazı durumlarda sinus ritmine dönüşüm sağlanamazsa ventriküler hız kontrolü için dijitalis, verapamil, diltiazem, beta bloke edici ilaçlar ve yine amiodaron kullanılabilir. Hız kontrolü ilaçlarla sağlanamazsa atriyoventriküler düğümün ablasyonu ve kalıcı kalp pili takılması bir seçenek olabilir.

### **KALP YETMEZLİĞİNDE İLAÇ DIŞI TEDAVİ YÖNTEMLERİ**

İlaç tedavisinin yeterli olamadı ağır kalp yetmezliklerinde hastaların semptomlarını azaltmak, yaşam kalitelerini düzeltmek ve yaşam sürelerini uzatmak üzere birçok ilaç dışı yöntem denenmektedir. Yaşayan kasılabilir doku varlığında yapılan revaskülarizasyon işlemleri, kalp pilleri ile çeşitli uyum teknikleri (kısa AV aralıklı iki odacıklı kalp pili uygulaması, sol ventrikülden uyarma v.b.), kardiyomioplasti, ultrafiltrasyon, sol ventriküle yardımcı cihazlar, yapay kalp ve kalp nakli bunlar arasında sayılabilir. Bu yöntemlerin pek çoğu henüz deneysel aşamada olup yeterli deneyim ve uzun süreli izlemler bulunmamaktadır.

### **KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE SIK YAPILAN YANLIŞLAR**

Kalp yetmezliği tedavi yaklaşımındaki çeşitliliğin zaman zaman hekimlerin karar vermesinde güçlükler neden olmaları doğaldır. Ancak bazan yapılan yanlışlıklar hastaların tedavinin yararlarından yoksun kalmasına yol açmaktadır. Aşağıda uygulamada sık karşılaştığımız durumlar sıralanmıştır (3):

#### **1. Kalp yetmezliği tanısının gözden kaçması**

Dikkatli yapılacak bir klinik ve ekokardiyografik değerlendirme ile kesinlikle önlenbilir. Burada özellikle diyastolik sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliklerinin tanısının gözden kaçması halinde tedavide yanlış yaklaşımlar uygulamanın söz konusu olduğunu, örneğin birçok hastanın bu nedenle gereksiz dijitalis aldığıni bildirmek gerekir.

#### **2. Başta diüretikler olmak üzere ilaçların uygun dozlarda ve kombinasyonlarda kullanılmayışı**

Diüretikler yeterinden az dozda kullanıldığında klinik yararlarının az olacağı beklentisi yanında aşırı diüretik kullanımının da hipovolemi, hipotansiyon, prerenal azotemi ve kalp debisinde düşmeye yolaçacağı unutulmamalıdır.

Bir diğer önemli nokta da bazı ilaçların yeterli dozda kullanılmayıdır. Örneğin ACE inhibitörleri

ile ilgili geniş hasta serilerini içine alan çalışmalarda hastaların tolere edebileceği maksimum dozlarla klinik yararlılığın sağlanabileceği gösterilmiş olmasına karşın çoğu kez hekimler ACE inhibitörlerini bu dozlann çok aşağısında önermektedirler.

#### **3. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde dikkatsizlikler**

Fizik inceleme bulguları gibi objektif kanıtlann yanında hekimin hastanın anlatacağı subjektif yakınmalara da önem vermesi ve yaşam kalitesini değerlendirmeyi ihmal etmemesi çoğu kez hastanın tedaviyi sürdürmesinde önemli etken olmaktadır.

#### **4. Tedavi hedeflerinin belirlenmesinde eksiklikler**

Daha önce de belirtildiği gibi amaç sadece o andaki semptomların giderilmesi olmayıp uzun sürede hastalığın seyrini de etkilemeye çalışmak ve yaşam süresini uzatmak olduğundan yaşam süresini uzattığı konusunda kanıtlar bulunan tedavilerin de planlanması unutulmamalıdır.

#### **5. Miyokard kasılmasını olumsuz yönde etkileyecek ilaçların kullanılması**

Bazı ilaçlar kalp yetmezliği tedavisi seyrinde kullanıldıklarında tedavinin yararlılığını olumsuz etkileyebilir (non-steroid anti inflammatuar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri gibi) veya konjestif kalp yetmezliği olan bir hastada ani ölüm riskini artırabilirler (antiaritmik ilaçlar gibi).

### **SONUÇLAR**

Önemli bir halk sağlığı sorunu olan kalp yetmezliği günümüzde de ciddi morbidite ve mortalite nedeni olduğu gibi toplumların sağlıkla ilgili kaynaklarının da azımsanmayacak bir bölümünü tüketmektedir. Son yıllarda gelişen tedavi yöntemleri ile pek çok sorun çözümlenmesine karşın kalp yetmezliğinin görülme sıklığının gelişmiş ülkelerde arttığı gözlemlenmektedir. Elimizde kesin veriler olmamakla birlikte klinik gözlemlerimiz ülkemizde de durumun benzer olduğunu düşündürmektedir. Bu değişimlerde gelişen tedavi yaklaşımları ile kardiyovasküler hastalıklardan erken dönemde ölümlerin önlenmesi ve toplumun yaşlanması ile birlikte kalp yetersizliği ile kendisini göstermesinin etkisi olması olasılığı büyük gibi görünmektedir. Buna antihipertansif tedavi ile hipertansif kalp yetmezliğinin geç yaşlara taşınması da katkıda bulunuyor olabilir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna bağlı kalp yetmezliği de henüz tam olarak sıklığını, tedavi yöntemlerini ve prognozunu bile-

mediğimiz bir klinik durum olarak karşımızda durmaktadır. Ancak bugün için önemli olan nokta tanı ile ilgili gelişmelere karşın tedavi yaklaşımlarının henüz toplumsal düzeyde ölümleri azaltacak boyuta ulaşamamış olmasıdır.

Dolayısıyla eski sorun kalp yetmezliği yeni bir yüz ve boyutla karşımıza çıkmasına karşın henüz kesin çözümlerden uzakta bulunmaktayız. Sorunun ülkemiz için bugünkü boyutunu belirleme, kalp yetmezliği gelişiminde etkili olan faktörlerin ortadan kaldırılarak genel anlamda önlenmeye çalışılması ve çok merkezli geniş çalışmalardan elde edilen sonuçların uygulamaya aktarılması ile hastaların tedavilerinin optimize edilmesi gelecek için hedefler olarak belirlenebilir.

#### KAYNAKLAR

1. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:208-25.
2. The Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The treatment of the heart failure. *Eur Heart J* 1997;18:736-53.
3. Cohn J. The management of chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;35:490-8.
4. Taylor SH. Congestive heart failure. Towards a comprehensive treatment. *Eur Heart J* 1996;17 (Suppl B):43-56.
5. Spencer KT, Lang RM. Diastolic heart failure. What primary physician need to know. *Postgrad Med J* 1997;101:68-5.
6. Silke B. Diuretic induced changes in symptoms and quality of life. *Br Heart J* 1994;72 (Supl):S57-62.
7. Channer KS, McLean KA, Lawsen-Mathew P, Richardson M. Combination diuretic treatment in severe heart failure. A randomized clinical trial. *Br Heart J* 1994;71:146-50.
8. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-91.
9. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the North Scandinavian enalapril survival study. *N Engl J Med* 1987;316:1429-35.
10. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
11. AIRE Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;324:821-8.
12. The DIG Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
13. Uretsky B, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly M. Randomized study assessing the effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandapril, II in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
14. Packer M, Gheorghade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
15. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;314:799-804.
16. Lechat P, Jaillon P, Fontaine ML, et al. A randomized trial of beta blockade in heart failure: CIBIS. *Circulation* 1994;90:1765-73.
17. Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K, et al. Beneficial effect of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993;342:1441-6.
18. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
19. Batsford WP, Lynda LM, Elefteriades JA. Ventricular arrhythmias in heart failure. *Card Clinics* 1995;13:87-91.



# Yeni antikonvulzanlar

## Dr. Sabiha Aysun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nöroloji Ünitesi Profesörü

Epileptik nöbetlerin kontrolünde bromidlerin kullanılmaya başlanılmasından sonraki 130 yıl içinde başlıca sekiz ilaç {fenobarbital (PHB), fenitoin (PHT), primidon (PMD), etosuksimid (ETS), karbamazepine (CBZ), valproat (VPA) ve benzodiazepin(BZD)} tedavi alanına girmiş, son 13 yıl içinde ise aynı sayıda ilaç {vigabatrin (VGB), lamotrijin (LTG), gabapentin (GPT), felbamat (FBM), zonisamid (ZMZ), topiramet (TPM), okskarbazepin (OCBZ) ve tiagabin (TGB)} kullanıma sunulmuştur. Bir o kadar ilacın da klinik çalışmaları tamamlanmış ve yetki belgesi alma aşamasına gelinmiştir (1,2). Yüzyılı aşkın durgun bir süreçten sonra bu hızlı gelişme epilepsi tedavisini üstlenen doktorları çok seçeneğe sahip olmanın güvenliği yanında seçim güçlüğü ile de karşı karşıya bırakmıştır.

İlaç sayısının artmasına karşın tüm hastalarda tam nöbet kontrolü sağlayan ideal bir antikonvulzan elde edilememiştir. Nöbet sıklık ve şiddetinde azalma ile yetinilmektedir.

Epilepsi ile başatmenin en iyi yolu duyarlı bir beyinde onun oluşmasını önlemektir. Ancak bu yalnızca fokusün çıkarılması durumunda söz konusudur. Antikonvulzanların ise epileptik aktivitenin oluşmasını önlemedikleri, yalnızca module etmeleri bunu da şu üç yoldan biri ile gerçekleştirdikleri bilinmektedir (3,4).

- Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> akımlarının inhibisyonu ile tekrarlayıcı ateşlemeyi etkileme
- GABA aracılığı ile olan inhibisyonu güçlendirme
- Glutamat ve N-metil aspartat yolu ile olan sinaptik aktivasyonu azaltma
- Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> kanallarını etkileyen antikonvulzan-

larla yeterli deneyimler olması nedeni ile yeni ilaç üretiminde diğer iki yol üzerinden etkileme amaçlanmıştır. Ortaya çıkan bu ürünlerden en az bir ükede yasal yetki belgesi alanlar üzerinde durulacaktır.

### VİGABATRİN

Vigabatrin (δ vinyl GABA), GABA'nın yıkım enzimi olan GABA transaminaz (GABA-T)'ın selektif ve irreversibl inhibitörüdür(5). GABA-T'ye bağlanıp GABA'nın bağlanmasını engelleyerek serebral GABA konsantrasyonlarını artırır ve GABA'erjik işlevleri güçlendirir. Vigabatrin GABA-T'ye bağlandığında enzim yıkıldığından etkisi yeni enzim yapılıncaya kadar (3 gün) sürer. Hem glia hem de nöronlarda GABA konsantrasyonunu artırır. Özellikle substansiya nigradaki GABA artışı antiepileptik etki ile birliktedir. Bu nedenle vigabatrinin nöbetlerin yayılmasından sorumlu tutulan substansiya nigra ve uzantılarındaki GABA terminallerini etkileyerek yayılımı engellediği düşünülmektedir(6-8). İnsanlarda sekonder jeneralizasyonlu parsiyel epilepsilerde etkin oluşu da bu düşünceyi doğrulamaktadır.

Bütün yeni antiepileptiklerde olduğu gibi vigabatrin öncelikle dirençli epilepsilerde ek ilaç olarak kullanılmıştır. Kısa süreli değerlendirmelerde hastaların yarısında %50-100 oranında nöbet kontrolü sağlamıştır. Uzun süreli çalışmalarda aynı oranda nöbet kontrolü hastaların %20-30'unda elde edilmiştir(8-17). Primer jeneralize epilepsilerde etkin olmamasına karşın jeneralize nöbetlerle giden Lennox-Gastaut sendromu ve infantil spazmlı hastaların yarısından fazlasında tam nöbet kontrolünü de içine almak üzere yüksek oranda nöbet kontro-

lû gözlenmiştir (18-20). Özellikle altında tuberoskleroz gibi organik kusurun yattığı infantil spazmlarda etkisi yüksek olmuştur. Önceleri ilk ilaç olarak başlanan ACTH'nin yan etkileri ve vigabatrinle yüksek oranda nöbet kontrolü sağlanması dikkate alınarak, infantil spazmlı hastalar için vigabatrinin ilk ilaç olarak seçilmesi önerilmektedir(21). Yan etkileri az ve tolere edilebilir olduğundan iyi yanıt alınan parsiyel ve sekonder jeneralize epilepsili hastalarda da monoterapi olarak yer edinmiş ilk ilaç olarak da kullanılabileceği belirtilmiştir (22).

Vigabatrin lökodistrofi ve Niemann Pick gibi metabolik hastalıklarda oluşan spastisite ve stiff-man sendromunda da etkilidir (23,24).

Özellikleri tablo 1 ve 9' da özetlenen vigabatrin çocuk ve yaşlılar tarafından iyi tolere edilmektedir. Hiperaktivite, uykuya eğilim/uykusuzluk, depresyon, iştah artması, salya akması, baş ağrısı, baş dönmesi gibi yan etkiler görülebilir(8-16). Çift görme, ataksi, döküntü, yüzde ödem, konuşma bozuklukları, karın ağrısı, kabızlık ve üriner retansiyon ve hafif irritabileden psikotik reaksiyona kadar değişen davranış kusurları gibi yan etkiler görülebilir(8-16). Hastaların %5.5'unda ilaç kesimini gerektirecek kadar ciddi olabilir. Fare, sıçan ve köpeklerde beyaz cevherde demyelinizasyon yapmaksızın vakuoller oluşturduğu gösterilmiş, fakat epileptik cerrahi uygulanan hastaların beyin dokusunda benzer değişiklikler saptanmamıştır (25,26). Ancak hayvanlarda vakuolizasyonun derin dokularda oluştuğu, epileptik hastalarda ise rezeksiyonun frontal ve temporal loblara uygulandığı dikkate alındığında bu etki tümü ile gözardı edilemez. Vigabatrinin EEG ve uyanılmış potansiyeller

üzerine belirgin etkisinin olmaması ve MRI' da yapısal değişiklik gösterilmemesi büyük ölçüde rahatlatıcıdır (17,27).

Emzirme sırasında emniyeti ve teratojenik etkisi kesin olarak bilinmemektedir. Yalnız tavşanda yank damak bildirilmiştir (32).

### GABAPENTİN

Gabapentin (1- amino- metil sikloheksan asetik asit) yapısal olarak GABA'ya benzeyen ve etkisi ondan farklı olan bir antiepileptiktir. Deneysel epilepsilerde GABA disfonksiyonu ile ilgili nöbetlerde etkin olduğu gösterilmiş fakat GABA'erjik işlevler üzerinde farmakolojik etkisi gözlenmemiştir (23). Etki biçimi kesin olarak bilinmemektedir. Tekrarlayıcı ateşlemeyi etkilediği, bu etkisini Na<sup>+</sup> kanalları üzerinden yaptığı ileri sürülmektedir. Ayrıca Ca<sup>++</sup> kanalları ilgilendiren yeni bir bağlanma yeri üzerinden etki edebileceği de belirtilmektedir (28, 34, 35).

Erişkinde parsiyel nöbetlerde etkin olduğu, hastaların %18-26'sında %50-100 oranında nöbet kontrolü sağlandığı ve etkinliğin dozla paralellik gösterdiği bildirilmiştir (36-39). En fazla sekonder jeneralize parsiyel nöbetlerde etkindir. Monoterapi olarak da antiepileptik tedavide yeri olduğu gösterilecek çalışmalar devam eden gabapentin idiyopatik trigeminal nöralji ve refleks sempatik distrofi tedavisinde de yararlıdır (40, 41).

Yan etkileri vigabatrine benzer, seyrek (%7-10) görülür ve çok hafiftir. Aşırı yorgunluk, kulak çınlaması, sarhoşluk hissi, dispne, astma, pollakiuri, konuşmada bozulma, ataksi ve myoklonik jerkleme gibi ilaç kesimine neden olabilecek yan etkiler %3-5.5 oranında tanımlanmıştır (33, 37, 38).

Hematolojik, hepatik, renal işlevleri etkilemediği, belirgin biyokimyasal değişiklik yapmadığı ve EKG ile EEG üzerine etkisi olmadığı belirtilmektedir (37, 38). Sık kullanılan antikonvulzanların düzeylerini, klinik önemi olacak derecede etkilemez. Oral kontraseptifleride içine almak üzere pek çok ilaçla etkileşimi olmadığından başka nedenlerle ilaç alan yaşlı ve parsiyel epilepsili hastalar için ideal bir antiepileptik olduğu düşünülmektedir (35,42). Deneysel çalışmalarda teratojenik etkisi gösterilmemiştir. Ratlarda düşük dereceli- asin hücreli tümör oluşturduğu, fakat tümörlü hayvanların yaşam süresinin kısılmadığı dikkate getirilmiştir. İki binden fazla hastada kullanılmasına karşın insanda böyle bir etki gözlenmemiştir.

Çocuklarda deneyim az olduğu için yan etkileri konusunda bilgi yeterli değildir. İlaç kesimini gerektirecek kadar ciddi davranış değişikliği yap-

**Tablo 1. Vigabatrinin Özellikleri** <sup>29-32</sup>

- Emilimi hızlıdır: 1-4 saatte en yüksek plazma düzeyine ulaşır.
- Emilimi gıda alınımı ile etkilenmez.
- Proteine bağlanmaz
- Yanlanma ömrü: erişkinde 5-8, çocukta 5-6 saattir
- Metabolizması sınırlıdır: %70'ı değişmeden böbrekten atılır.
- İnsanda metaboliti saptanmamıştır.
- Beyin omurilik sıvısı GABA artışı dozla paraleldir.
- Antiepileptik etkisi dozla uyumludur, plazma düzeyi ile uyumlu değildir.
- Plasentadan düşük oranda geçer.
- Diğer antikonvulzanlarla etkileşimi azdır.



bildirilmiştir (43). Diğer özellikler için tablo 2 ve 9'dan yararlanılabilir.

**Tablo 2. Gabapentinin özellikleri** 33-35, 39,42

- Emilim oldukça hızlıdır: en yüksek plazma düzeyine 3 saatte ulaşır.
- Emilim oranı yüksektir
- Proteine bağlanmaz.
- Yanlanma ömrü 5-9 saattir.
- Etkin plazma düzey sınırları belli değildir.  $\geq 2$  (g/ml de etkindir =20 (g/ml de toksik değildir.
- Doz arttıkça nöbet kontrol oranı yükselir.
- Metabolize olmadan böbreklerden atılır.
- Atılımı böbrek klirensi ile uyumludur.

### TIAGABİN

Tiagabin (R(-)-1) {4.4-BIS<3-metil-2- tienil -3-butenil} -3- piperidin dekarboksilik asit hidroklorid) N1 pekotik asitin yapısal bir modifikasyonudur. Bir süredir GABA geri alımının inhibisyonu için deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Kan-beyin bariyerini geçme özelliği olmadığından yapısı bu özelliği kazandırmak üzere değiştirilmiş ve tiagabin elde edilmiştir. Yağda eriyebilen tiagabin, presinaptik nöron ve glia hücrelerine GABA'nın girişini etkin ve seçici biçimde inhibe ederek ekstrasellüler aralıkta GABA'yı artırır. Böylece sinapstan impulsların geçişini engellemesi ve epileptik elektrik aktivitenin yayılmasını önlemesi beklenir (44, 45).

Deneysel çalışmalardaki parsiyel ve jeneralize epilepsi örneklerinde her iki tipte de etkin olduğu gösterilmiştir (46). Klinik çalışmalar ilaca dirençli parsiyel epilepsilerde başlatılmış ve hastaların üçte birinde %50'nin üzerinde nöbet kontrolü sağlanmıştır. En iyi sonuçlar basit parsiyel epilepside alınmış, jeneralize nöbetlerde de oldukça etkin olduğu bildirilmiştir (2). Çocuklarda umut verici sonuçlar alınmakla birlikte gerek çocuklarda gerekse erişkinlerdeki çalışmalar tiagabinin etkinliği konusunda kesin kaniye ulaştıracak kadar yeterli değildir (47). Olumlu sonuç alınan olgularda etkisi kalıcıdır. Ek tedavi olarak verilip monoterapiye geçilebilmiş (%61), monoterapi olarak başlandığında da oldukça iyi sonuçlar alınmıştır (48).

Başdönmesi, yorgunluk, asteni, sinirlilik, uykuya eğilim, tremor, anormal düşünme, ataksi ve konfüzyon gibi yan etkilere neden olabilir (48-50). Yan etkileri genellikle hafif ve geçici olup ve yaşlılarda gençlere göre daha yüksek oranda görülür. Hastaların %9.3-13'ünde ilaç bırakılmasına neden olur (2, 44). Karaciğerde metabolize olduğundan

karaciğer hastalıklarında yanlanma ömrü uzar ve yan etkileri daha sık görülür. Bu durumlarda daha düşük dozda ve uzun aralıklarla kullanılmalıdır (51). Diğer antikonvulzanlarla tiagabinin klirensi yüksektir. Digoksin, teofilin ve oral kontraseptiflerle belirlenilen etkileşimi gösterilmemiştir. Az sayıda gebede kullanılmış tiagabinle bağlantısı olabilecek olumsuz etki bildirilmemiştir (52). Diğer özellikler için tablo 3 ve 9'dan yararlanılabilir.

**Tablo 3. Tiagabinin özellikleri** 2, 44, 50

- Ağızdan alınca çok iyi emilir: 30-90 dakikada en yüksek plazma düzeyine ulaşır.
- Emilimi dozla paraleldir.
- Gıda ile alınca emilimi yavaşlar.
- Yanlanma ömrü 7-9 saattir.
- Karaciğer sitokrom p-450'ı ile metabolize olur (%90 oranında)
- Proteine bağlanma oranı yüksektir (%95)
- Aktif metaboliti bilinmemektedir.
- Enzim uyarıcı antikonvulzanlar TGB'in plazma düzeyini düşürür.
- Çocuklarda metabolizması hızlıdır.

### LAMOTRİJİN

Lamotrijin (3,5-diamino-6 2,3- diklorofenil 1,2, 4 triazin- 3.5- diamin) önceki antikonvulzanların folik asit antagonisti olduğu dikkate alınarak bir folik asit antagonisti olarak geliştirilmiştir. Ancak bu etkisinin çok az olduğu anlaşılmıştır. İlk çalışmalar antiepileptik etkisini glutamat ve aspartat gibi eksitator nörotransmitterlerin sinir uçlarından salınımlarını bloke ederek Na<sup>+</sup> kanallarının inaktivasyon süresini uzatma yolu ile sağladığını göstermiştir (53, 54). Daha sonra voltaja bağımlı Na<sup>+</sup> kanalları üzerinden olan antiepileptik etkisinin daha belirgin olduğu anlaşılmıştır (55-58).

Antiepileptik etkisi fenitoin ve karbamazepine benzemekle birlikte kimyasal olarak ne bu iki antikonvulzan ne de diğerleri ile ilgisi yoktur. Erken etkisi fenitoina eşdeğer olup etki gücü yüksekliği ile diazepam benzer. Ancak etkinliği diazepamdan uzun sürer, yüksek derecede etkinliği 24 saatten sonra da devam eder (54, 57, 58).

Lamotrijin parsiyel nöbetleri olan dirençli epilepsili erişkin hastalarda ek ilaç olarak verildiğinde hastaların %25-30'unda %50-100 oranında nöbet kontrolü sağlamıştır (59, 60). Hayvan deneyleri sonuçlarına göre beklenenin aksine jeneralize tonik-klonik, absans, atonik ve myoklonik tiplerdeki nöbetlerde, bu nöbetlerin birkaçının bir arada görüldüğü Lennox-Gastaut sendromunda ve infantil spazmda da oldukça etkindir (61-67). Tam



nöbet kontrolü sağlanan olgularda monoterapiye geçiş (%10) sağlanabilmektedir (65). Yeni tanı alan hastalarda ilk ilaç olarak başlandığında nöbet kontrol oranı gerek parsiyel gerekse primer jeneralize nöbetlerde karbamazepinle aynıdır (68). Yan etkileri karbamazepine göre daha az olduğundan yakın gelecekte ilk ilaç olarak daha sık kullanılacak gibi görünmektedir. Çeşitli tipteki nöbetlerde etkili oluşu, geniş terapötik sınırları, dikkat ve mud üzerine olumlu etkisi olması, ciddi toksisitesinin olmaması nedenleri ile çocuklarda kullanımı benimsenmiştir. Son zamanlarda Lennox-Gastaut sendromunda ilk, infantil spazmlı olgularda vigabatrinden sonra ikinci ilaç olarak önerilmektedir (28).

Status epileptikus ve Rett sendromlu az sayıda hastada da olumlu sonuçlar bildirilmiştir (67-69).

Lamotrijin uykuya eğilim, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, konstipasyon, bulanık görme, çift görme, kulllanma, döküntü, ataksi, tremor, delirium ve panik atakları gibi diğer antikonvulzanların kullanımı sırasında görülen yan etkilere neden olabilir (58-60, 62, 65, 66, 68). Dozu yavaş artırmakla en aza indirilebilen bu yan etkiler olguların %6-15'inde ilaç kesimine neden olacak derecede görülebilir. Bildirilen en ciddi yan etkisi Steven-Johnson tipinde deri döküntüsü olup, 10-14 gün içinde gelişir.

Elektrokardiyografide QRS uzamasına neden olabilir (58). Normal kalbe etkisi olmamakla birlikte anormal ateşlemede etkili olduğu dikkate alınarak Na<sup>+</sup> kanallarının uzun süre açık kaldığı ekstrasistol ve ventriküler fibrilasyon gibi kalp sorunlu hastalarda kullanılmamalıdır. Teratojenik etkisi bilinmemesine karşın her yeni ilaçta olduğu gibi gebelerin yakından izlenmesi gereklidir. Oral kontraseptifler ve diğer antikonvulzanlar üzerine belirgin etkisi yoktur. Ancak lamotrijin metabolizması diğer antiepileptiklerle etkilenir. Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital gibi enzim indükleyiciler lamotrijinin plazma düzeylerini düşürürken valproatlar yükseltir. Oldukça yüksek (erişkinde 600 mg/gün) dozlarda tolere edilebilmekle birlikte ek ilaç olarak kullanıldığında doz düzenlemesi yapılırken bu etkileşimler dikkate alınmalıdır (58-59, 70, 71). Diğer yandan jeneralize tonik-klonik nöbetlerde valproatlarla, absansta da etosuksimidle sinerjik etkisi olduğu anımsanmalıdır (63, 72). Diğer özellikler için tablo 4 ve 9'dan yararlanılabilir.

#### FELBAMAT

Felbamat (2- fenil, 1,3- propanediol) kimyasal yapısı meprobamata çok yakın bir dikarbamatır (73). Hem maksimal elektroşok hem de pentilen

**Tablo 4. Lamotrijinin Özellikleri** 57, 58, 71

- En etkin antiepileptiktir.
- Emilimi hızlıdır: iki saatte en yüksek plazma düzeyine ulaşır.
- Plazma düzeyi dozla paralellik gösterir.
- Etkinliği plazma düzeyi ile paraleldir.
- Etkinliği uzun süre devam eder.
- Yarınlanma ömrü:
 

Tek ilaç olarak	: 24 saattir.
Enzim indükleyicilerle	: 14-24 saattir.
Valproatla	: 60 saattir.
- Proteine bağlanma oranı % 55'tir.
- Atılımı glukuronid olarak böbreklerle (%76-83) olur.
- Klonazepam dışındaki antiepileptiklerin düzeylerini etkilemez.
- Diğer antiepileptiklerle etkilenir:
 

PHB, CBZ, PHT ile	LTC düzeyi düşer, VPA ile yükselir.
-------------------	-------------------------------------

tetrozol ve bikukulün gibi kimyasal uyarınlara oluşturulmuş nöbetlerde supressif etki göstermesi birden fazla etki biçimi olduğunu düşündürmektedir. Başlıca etkisini NMDA reseptöründe striknine duyarsız glisin yerine bağlanarak gösterdiği kabul edilmektedir. Böylece kalsiyum 42 NMDA ile sağlanan hücre içine girişini inhibe ederek nöbet eşliğini yükseltir. Ayrıca GABA ve benzodiazepin reseptörüne bağlanmaksızın GABA etkisini güçlendirdiği yolunda bulgular vardır. Diğer yandan tekrarlayıcı ateşlemeyi etkilediğinin gösterilmesi de Na<sup>+</sup> kanalları üzerinden de etkin olabileceğini düşündürmektedir. Bu özellikler nedeni ile geniş etki alanı olması beklenir (74).

Deneyisel çalışmalarla uyumlu olarak parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetler yanında Lennox-Gastaut sendromlu hastalardaki değişik tipte jeneralize nöbetlerde etkin olduğu gösterilmiştir (75-79). Çalışmalar bütün ilaçlara dirençli ve çok sık nöbet geçiren hastaları kapsadığından düşünülürken oranda da (%19-34) olsa nöbet kontrolü sağlanması, tedavi sırasında olguların kendilerini daha iyi hissetmeleri ve çevre ile ilgilerinin artması felbamatın epileptik majör antikonvulzan olarak yeteneğini düşündürmüştür. Günde 3-4 dozda vermesi gerçeği, majör antikonvulzanlarla etkileşiminin olması, ilaç kesimine neden olabilen yan etkileri, daha da önemlisi, seyrek de olsa toksik etkiler nedeniyle pek çok ülkede kullanılmamaktadır.

Baş ağrısı, uykusuzluk/ uyuklama, bulantı-kusma, baş dönmesi, hazımsızlık, konstipasyon, anksiyete, ishal, tat duyusunda değişme gibi telen



edilebilir yan etkileri yanında stupor, akut konfüzyonel durum, deri döküntüleri, şiddetli kusma, ataksi gibi ilaç kesimine neden olabilen ciddi yan etkileri vardır (75-78). Felbamatın kesilmesini gerektirecek yan etkiler hastaların %10-24'ünde görülür. Seyrek de olsa aplastik anemi ve karaciğer yetmezliğine neden olur. Aplastik anemi  $32/10^5$  ve hepatotoksik etki  $19/10^5$  oranında görülmüştür. Her iki durum da yüksek oranda ölümlü sonuçlandırdığından, bütün ilaçlara dirençli olgularda, olgu ve yakınının onayı alındıktan sonra verilebilir. Hastalar bir-iki haftada bir kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ile izlenir. Diğer özellikler için tablo 5 ve 9'dan yararlanılabilir.

**Tablo 5. Felbamat'ın özellikleri**<sup>80</sup>

- Ağızdan alındığında %90'ı emilir.
- Emilimi oldukça hızlıdır: 2-6 saatte en yüksek plazma düzeyine erişir.
- Yarılanma ömrü: 16-22 saattir.
- Proteine %22-55 oranında bağlanır.
- Atılımı: karaciğerde metabolize edilerek ve böbrekle (yansı) metabolize edilmeden olur.
- Norotoksitesi düşüktür.
- Diğer antikonvulzanlarla (PHT, VPA, CBZ, GPT) etkileşimi vardır.
  - FBM: PHT, VPA ve CBZ'inin epoksi metabolitinin düzeylerini yükseltir.
  - PHT, FBM'ı düşürür.

### TOPİRAMAT

Bir sulfamat olan topiramate (2, 3, : 4, 5-bis-o{L metiletiliden} -B, D fruktopironaz sulfamat) fenitoin ve karbamazepine benzer antiepileptik etki gösterir. Birden fazla etki yolu vardır. Başlıcaları voltaj bağımlı Na kanallarının inhibisyonu; kainat/AMPA tipindeki glutamat reseptörlerinin blokajı, nonbenzodiazepin bir reseptöre bağlanarak GABA işlevlerini güçlendirmedir (45, 81, 82). Ayrıca bazı karbonik asit anhidraz izoformlarını inhibe eder. Farklı etki özelliklerine sahip olduğundan topiramatin de geniş bir etki alanı olması beklenir.

Öncelikle parsiyel ve sekonder jeneralize nöbetli hastalarda ek ilaç olarak denenmiş ve hastaların %40-50'sinde %50-100 arasında nöbet kontrolü sağlanmıştır (82-84). Hastaların üçte birinde monoterapiye geçilebilmiş, monoterapiye geçenin üçte ikisinin nöbetsiz olduğu bildirilmiştir (85). Ayrıca parsiyel nöbetli hastalarda monoterapi olarak başlanmış ve hastaların %27'sinde %50-100 oranında nöbet kontrolü elde edilmiştir (86). Primer jeneralize epilepside çalışmalar umut verici olmuş, fakat henüz çalışmalar tamamlanmamıştır.

Az sayıda olguda absans, jeneralize tonik-klonik ve tonik nöbetlerde etkin olduğu bildirilmiştir (87). Çocuklarda Lennox-Gastaut sendromunda olumlu sonuçlar alınmıştır (88).

Tedavi sınırları kesin olarak belirlenmemiştir. Erişkinde günde 200-600 mg. arasında, iki veya üçe bölünmüş dozda kullanılması önerilmektedir (85, 87). Dokuz yüz mg. kadar verilebileceği fakat 600 mg'ın üstüne çıkmanın gereksiz olduğu belirtilmektedir. Etkisi dozla paralellik göstermekle birlikte çok yüksek dozlarda etkinliği değişmekte, buna karşın yan etkilerinin sıklık ve şiddeti artmaktadır. ilaç dozunun yavaş artırılması ile (50 mg/hafta) yan etkilerin en aza indirilebileceğine dikkat çekilmektedir (82, 83, 85).

Topiramatta tedavi sırasında başdönmesi, yorgunluk, anormal düşünme, baş ağrısı, ataksi, uyku eğilim, nistagmus, parestezi, diplopi, iştahsızlık, tremor, ağız kuruluğu, karın ağrısı, kilo kaybı, bilişsel güçlükler gibi yan etkiler görülebilir. Yan etkiler hastaların %9-16'sında ilaç kesimine neden olur (82-85). Topiramate alan olgularda böbrek taşı görülme sıklığının normal popülasyonda beklenenin on katı olduğu bildirilmiştir. Erişkin erkeklerde ve böbrek taşına yatkınlığı olanlarda daha sık görüldüğü, tedavi süresi ile taş oluşması arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir.

Diğer antiepileptiklerle hafif etkileşimi olup klinik önemi yoktur. Belirgin etkileşim olmasa da digoksin ile oral kontraseptifler ile kullanılırken dikkatli olmalıdır (89-91). Diğer özellikler için tablo 6 ve 9'dan yararlanılabilir.

**Tablo 6. Topiramatin Özellikleri**<sup>82, 88, 89</sup>

- Kolay ve yüksek oranda (%80) emilir.
- Yarılanma ömrü 20-25 saattir.
- Proteine bağlanma oranı düşüktür (%9-20).
- Büyük bir bölümü (%80) metabolize edilmeden idrarla atılır. Çocuklarda klirensi yüksektir.
- Plazma düzeyleri dozla yakından ilişkilidir.
- Norotoksitesi CBZ ve PHB'e göre çok düşüktür.
- Diğer antikonvulzanlarla önemli etkileşimi yoktur.

### OKSKARBAZEPİN

Okskarbazepin (10, 11- dihidro-10 oxo- 5H-dibenz} b. flazepin) karbamazepinin 10 keto analogudur. Hızla aktif metaboliti olan 10, 11- dihidro-10 hidroksi karbamazepine indirgenir. Etkinliği karbamazepinle aynı olmasına karşın epoksi metaboliti olmadığı için yan etkisi daha azdır (92, 93).



**Tablo 7. Okskarbazepin Özellikleri** <sup>89, 92</sup>

- Bir ön ilaç olup, metaboliti etkindir.
- Yarılanma ömrü :  
metaboliti için; 8-24 saat  
kendisi için; 1-2.5 saattir.
- Glukuronize olarak böbreklerden atılır.
- Digoksin ve oral kontraseptiflerin düzeyini ve etkinliğini azaltır.  
Proteine bağlanır (%40-60 oranında)  
Erişkin plazma düzeyi 70-80

Karbamazepin gibi parsiyel ve jeneralize tonik-klonik nöbetli ve yeni tanı alan nöbetli hastaların %80'inde, %50-100 oranında nöbet kontrolü sağlar. Daha önce tedavi almış olan hastalara tek

**Tablo 8. Zonizamidin Özellikleri** <sup>35, 96</sup>

- Ağızdan alındığında iyi emilir
- Yarılanma ömrü:  
Tek ilaç olarak : 50-68 saattir.  
Enzim indükleyicilerle : 27-38 saattir.
- Dozla serum düzeyi paralel değildir.  
USA'da: paralel değildir  
Japonya'da : paraleldir.
- Yan etkileri batılılarda daha sık görülür.

veya ek tedavi olarak verildiğinde daha az hastada (% 32-40) aynı oranda nöbet kontrolü elde edilir (94). Absans ve myoklonik nöbetlerde etkin değildir (35).

**Tablo 9. Yeni Antikonvulzanların Kullanım Kılavuzu**

	Ticari adı ve firması	Ticari sunumu	Günlük dozu	Etkin plazma düzeyi	Yarılanma ömrü
Vigabatrin	Sabril, Hoechst-Marion Roussel, Türkiye	500 mg/tab	Çocukta: 40-80 mg/kg Erişkinde: 2x500 mg. (3 gr/gün'e çıkılabilir)	Plazma düzeyi ile etkinliği paralel değildir.	Çocukta 5-6 saat Erişkinde 5-8 saat
Gabapentin	Neurontin, Parke-Davis ABD, İngiltere Neurontin, Eczacıbaşı	100 mg/tab 300 mg/tab 400 mg/tab	Çocukta: 30-45 mg/kg en fazla 60 mg/kg Erişkinde: 3x400-600	Kesin olarak belirlenmemiştir. (2-20 l) µg/ml.	5-9 saat
Tiagabin	NO-328 Novo, Nordisk	8 mg/tab	Çocukta 0.25-1.5 mg/kg Erişkinde 3x10-20 mg En fazla 3x24 mg.		7-9 saat
Lamotrijin	Lamictal, Glaxo Welcome, Türkiye	5 mg/tab 10 mg/tab 25 mg/tab 50 mg/tab 100 mg/tab	Çocukta: VPA'le 4-6 mg/kg VPA'sız 8-12 mg/kg Erişkinde: VPA'le 100-150 mg VPA'sız 2x300 mg	0.5-4.5 µg/ml.	Tek ilaç olarak 24 saat Enzim indükleyicilerle: 14-24 saat VPA'le 60 saat.
Felbamat	Felbatol, Wallace, ABD	400 mg/tab 600 mg/tab 600 mg/5ml/susp.	Çocukta: 14-45 mg/kg Erişkinde: 2-3x600 mg En fazla 3x1600 mg.	20-45 µg/ml	16-22 saat
Topiramamat	McN-4853 RW Johnson-Mc Neil Pharmaceuticals	?	Çocukta: 15 mg/kg Erişkinde: 2-3x600 mg En fazla 3x1600 mg.		20-25 saat 8-24 saat
Okskarbazepin	Trileptal, Ciba	?	Çocukta: 30 mg/kg Erişkinde: 900-2400 mg.	5-12 µg/ml	8-24 saat
Zonizamid	Zonisamid, Dairuppon, Japonya	100 mg/tab	Çocukta: 8,8-10,5 mg/kg Erişkinde: 2x400-600mg.	20-40 µg/ml	Tek ilaç olarak 50-68 saat Enzim indükleyicilerle: 27-38 saat



Yorgunluk, bulantı/ kusma, görme bozukluğu, başağrısı, ataksi, amnezi, vertigo gibi yan etkiler hastaların %33'ünde görülür. Hastaların %18'inde ilaç kesilmesini gerektirecek kadar ciddidir (94). Ayrıca asemptomatik veya hafif hiponatremiye neden olur. Seyrek olarak ciddi hiponatremi ve koma görülebilir (35). Diğer özellikler için tablo 7 ve 9'dan yararlanılabilir.

### ZONİZAMİD

Zonizamid (, 2-benzizokzasol-3 metan sulfonamid) PHT ve CBZ ile aynı etkiyi gösterir, fakat yapısal olarak onlardan farklıdır. Etki biçimi bilinmemektedir. Fakat Na<sup>+</sup> ve Ca<sup>2+</sup> kanallarını bloke ettiği düşünülmektedir (95)

Dirençli parsiyel ve sekonder jeneralize epilepsilerde etkin olduğu, hastaların %30-41'inde %50-100 arasında nöbet kontrolü sağladığı bildirilmiştir (30, 35, 96). Progressif myoklonik epilepsili hastalarda da nöbet sıklığında azalma ve günlük işlevlerde düzelme sağlanmıştır (97).

Tedavi sınırları dar olup tedavi sınırları içinde (20-40 Mg/ml) bile yan etkisi ortaya çıkabilir. Mental yavaşlama, konuşmada yavaşlama ve konuşma güçlüğüne yol açabilir. Uyuklama, ataksi, iştahsızlık, başağrısı, döküntü, böbrek taşı oluşması gibi yan etkileri de vardır. Yan etkiler hastaların %2'sinde ilaç kesecek kadar önemli olabilir. Böbrek taşı oluşumunun batılılarda %1.9, Japonlarda % 0.2 oranında olduğu bildirilmiştir (30, 35, 96).

Zonizamid PHT ve CBZ'nin düzeylerini yükseltir. Fenobarbitalle kullanıldığında zonizamidin klirensi yükselir, plazma düzeyi düşer. Diğer özellikler için tablo 8 ve 9'dan yararlanılabilir.

Yeni antikonvulzanların özellikleri ve klinik deneyimlerin süreleri dikkate alınarak şimdilik dirençli epilepsilerde ek veya tek tedavi olarak verilmesi yerinde olur. infantil spazmda vigabatrin ilk ilaç olarak seçilebilir. ilaç seçiminde, doz düzenlemede antiepileptik tedavinin genel kuralları çerçevesi içinde kalınmalıdır (98).

### KAYNAKLAR

- 1- Genton P, Roger J. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: a historical prospective. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl. 5): S2- S5.
- 2- Brodie MJ. Tiagabine in the management of epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 2) : S23-S27.
- 3- Talwar D. Mechanisms of antiepileptic drug action. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 289-95.
- 4- Dichter MA. Emerging insight into mechanisms of epilepsy: Implications for new antiepileptic drug development. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 1) : S51- S57.

- 5- Richens A. Pharmacology and clinical pharmacology of vigabatrin. *J. Child Neurol* 1991; 6 (Suppl 2): S7-S 10.
- 6- Gale K. Mechanisms of seizure control mediated by (aminobutyric acid: role of substantia nigra. *Federation Proc* 1985; 44: 2414-24.
- 7- Scleckter PJ. Vigabatrin . In: Meldrum BS, Porter RJ (Eds). *New Anticonvulsant Drugs*. London. John Libbey 1986; 265-75.
- 8- Mumford JP, Dam M . Meta-analysis of European placebo controlled studies of vigabatrin in drug resistant epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: S 101-S107.
- 9- Svenius J, Ylinen A, Murras K, et al. Vigabatrin in drug resistant epilepsy. 5 year follow-up study. *Neurology* 1991; 41: 562-65.
- 10- Reynolds EH, Ring HA, Farr IN, et al. Open, double-blind and longterm study of vigabatrin in chronic epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32: 530-538.
- 11- Reynolds EH.  $\delta$  Vinyl GABA (Vigabatrin). Clinical experience in adult and adolescent patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl. 5): S30- S35.
- 12- Pitkanen A, Ylinen A, Matilainen R et al. Long-term antiepileptic efficacy of vigabatrin in drug-refractory epilepsy in mentally retarded patients. *Arch Neurol* 1993; 50: 24-29.
- 13- Liviuangston JH, Beumont D, Arzimanoglu A, Aicardi J. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: S109-S112.
- 14- Dulac D, Chiron C, Luno D et al. Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 1991; 6 (Suppl. 2): S 30-S 37.
- 15- Gibbs JM, Appleton RE, Rosenbloom L. Vigabatrin in intractable childhood epilepsy: a retrospective study. *Pediatr Neurol* 1992; 8: 338-40.
- 16- Uldall P, Alving J, Gram L, Hagenhaven . Vigabatrin in childhood epilepsy: a 5-year follow-up study. *Neuropediatrics* 1995; 26: 253-56.
- 17- Nabbout RC, Chinon C, Mumford J, et al. Vigabatrin in partial seizures in children. *J Child Neurol* 1997; 12: 172-77.
- 18- Feucht M, Brantner-Inthaler S.  $\delta$  Vinyl GABA (Vigabatrin) in the therapy of Lennox-Gastaut syndrome: an open study. *Epilepsia* 1994; 35: 993-98.
- 19- Chiron C, Dulac O, Beaumont D, et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6 (Suppl. 2) : S 52- S 59.
- 20- Vles JSH, Van der Heyden AMHG, Ghijs A, Troost J. Vigabatrin in the treatment of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1993; 24: 230-31.
- 21- Aicardi J, Sabril IPRG, Mumford JP, et al. Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms: a european retrospective survey. *Epilepsia* 1996; 37: 638-42.
- 22- Fisher R, Kalviainen R, Tangenelli P, Regesta G. Newer antiepileptic drugs as monotherapy: data on vigabatrin. *Neurology* 1996; 47 (Suppl. 1): S 2-S 5.
- 23- Jacken J. GABA in other neurologic disorders: Spasticity of metabolic origin. *Epilog* 1992; 2: 4.



- 24- Prevett MC, Brown P, Duncan JS. Improvement of stiff-man syndrome with Vigabatrin. *Neurology* 1997; 49: 1133-1134.
- 25- Cannon DJ, Butter WH, Mumford JP, Lewis PJ. Neuropathologic finding in patients receiving long-term vigabatrin therapy for chronic intractable epilepsy. *J Child Neurol* 1991; 6 (Suppl): S 17- S 24.
- 26- Svenius L, Paljarvi L, Vapalahti M, et al. Vigabatrin ( $\delta$  Vinyl GABA): neuropathologic evaluation in five patients. *Epilepsia* 1993; 34: 193-96.
- 27- Cocito L, Maffini M, Loeb C. MRI findings in epileptic patients on vigabatrin for more than five years. *Seizure* 1992; 1: 163-65.
- 28- Appleton RE. The new antiepileptic drugs. *Arch Dis Child* 1996; 75: 256-262.
- 29- Sabers A, Gram L. Pharmacology of Vigabatrin. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 237-43.
- 30- Leppik IE. Antiepileptic drugs in development: prospects for the near future. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 4): S 29- S 40.
- 31- Ben-Menachem E. Vigabatrin. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): S 95-S 104.
- 32- Petroff OAC, Rothman DL, Behar KL, et al. Human brain GABA levels rise rapidly after initiation of vigabatrin therapy. *Neurology* 1996; 47: 1567-71.
- 33- Chadwick D. Gabapentin. *Lancet* 1994; 343: 89-91.
- 34- McDonald RL, Kelly KM. Mechanisms of action of currently prescribed antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl): 541-50.
- 35- Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334: 1523-90.
- 36- UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990; 335: 1114-17.
- 37- US Gabapentin Study Group No. 5 Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43: 2292-98.
- 38- Anku H, Ashman P, Feuerstein TJ, et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1994; 35: 795-801.
- 39- Ramsey RE. Clinical efficacy and safety of gabapentin. *Neurology* 1994; 44 (Suppl 5): S 23- S 30.
- 40- Sist T, Filadora V, Miner M, Lema M. Gabapentin for idiopathic trigeminal neuralgia: report of two cases. *Neurology* 1997; 48: 1467-71.
- 41- Hussein G, Troupin AS, Montouri G. Gabapentin interaction with felbamate. *Neurology* 1996; 47: 1106.
- 42- McLeon MJ. Gabapentin. *Neurology* 1994; 44: 517-22.
- 43- Wolf SM, Shinner S, Kang H, et al. Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes. *Epilepsia* 1996; 36: 1203-05.
- 44- Shinnar S. Tiagabine. *Semin in Pediatr Neurol* 1997; 4: 24-33.
- 45- White HS. Clinical significance of animal studies of potential antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1): S 9-S 17.
- 46- Hosford DA, Wang Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model of absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabine, gabapentin and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 408-14.
- 47- Ullsall P. Single blind study of safety tolerability and preliminary efficacy of tiagabine as adjuvant treatment of children with epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 3): S 147-48.
- 48- Schachter SC. Tiagabine monotherapy in the treatment of partial epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 6): S 2- S 6.
- 49- Shorvon S, Stefan H. Overview of the safety of newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1) S 45- S 51.
- 50- Leppik IE. Tiagabine: the safety landscape. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 6): S 10- S 13.
- 51- Lau H, Gustavson LE, Sperelakis R, et al. Pharmacokinetics and safety of tiagabine in subjects with various degrees of hepatic function. *Epilepsia* 1997; 38: 445-451.
- 52- Ben-Menachem E. Women with epilepsy: must contraception and pregnancy add to the burden of epilepsy? *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 2): S 13-S 18.
- 53- Meldrum BS. Pharmacology and mechanism of action of Lamotrigine In: Reynold EH (Ed) *Lamotrigine- A New Advance in the Treatment of Epilepsy* London: Roy Soc Med Serv Ltd 1993: 5-14.
- 54- Messenheimer JA. Lamotrigine *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): S 87-S 94.
- 55- Waldmeier PC, Baumann PA, Wick P, et al. Similar potency of carbamazepin, oxcarbazepine and lamotrigine in inhibiting the release of glutamate and other neurotransmitters. *Neurology* 1995; 45: 1907-113.
- 56- Zona C, Avoli M. Lamotrigine reduces voltage gated sodium currents in rat neurons in culture *Epilepsia* 1977; 38: 522-25.
- 57- Pisani F. Pharmacokinetics of Lamotrigine. In Reynold EH (Ed). *Lamotrigine- New advance in the Treatment of epilepsy*. London: Roy Soc Med Serv Ltd 1993; 15-24.
- 58- Filton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy *Drugs* 1995; 50: 691-713.
- 59- Matsuo F, Bergen D, Faught E, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 1993; 43: 2284-91.
- 60- Messenheimer J, Ramsey RE, Willmore LJ, et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo controlled double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994; 35: 113-21.
- 61- Timming PL, Richens A. Lamotrigine in primary generalized epilepsy *Lancet* 1992; 339: 1300-1301.
- 62- Battino D, Buti D, Croci D. Lamotrigine in resistant childhood epilepsy. *Neuropediatrics* 1993; 24: 332-33.
- 63- Ferrie CD, Robinson RO, Panayiotopoulos CP, Knapp C. Lamotrigine in typical absence seizures. *Neurol*



- pediatrics 1993; 24: 172.
- 64- Besag FMC, Wallace SJ, Dulac O, et al. Lamotrigine for treatment of epilepsy in childhood. *J Pediatr* 1995; 127: 991-97.
  - 65- Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, et al. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 359-67.
  - 66- Donaldson JA, Glauser TA, Oberding LS. Lamotrigine adjunctive therapy, childhood epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 1997; 38: 68-75.
  - 67- Glauser TA, Oberding LS. Lamotrigine use in refractory infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 4): 89.
  - 68- Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995; 345: 476-79.
  - 69- Uldall P, Hansen FJ, Tønny B. Lamotrigine in Rett Syndrome. *Neuropediatrics* 1993; 24: 339-40.
  - 70- Eriksson AS, Hoppu K, Nergårdh A, Boreus L. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 769-73.
  - 71- Matsuo F, Gay P, Madsen J, Tolman KG, et al. Lamotrigine high-dose tolerability and safety in patients with epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, eleven-week study. *Epilepsia* 1996; 37: 857-62.
  - 72- Ferrie CD, Panayiotopoulos CP. Therapeutic interaction of lamotrigine and sodium valproate in intractable myoclonic epilepsy. *Seizure* 1994; 3: 157-59
  - 73- Brodie MJ, Felbamate. *Lancet* 1993; 341: 1445-46.
  - 74- Leppik IE. Felbamate. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 2): S 66-S 72.
  - 75- Bourgeois B, Leppik IE, Suckellares JC, et al. Felbamate; a double-blind controlled trial in patients undergoing presurgical evaluation of partial seizures. *Neurology* 1993; 43: 693-96.
  - 76- Sachdeo RC, Kramer LD, Rosenberg A, Sachdeo S. Felbamate monotherapy: controlled trial in patients with partial onset seizure. *Ann Neurol* 1992; 32: 386-92.
  - 77- Faught E, Sachdeo RC, Remler MP, et al. Felbamate monotherapy for partial-onset: an active-control trial. *Neurology* 1993; 43: 689-92.
  - 78- Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.
  - 79- Theodore WH, Albert P, Stertz B, et al. Felbamate monotherapy: implications for antiepileptic drug development. *Epilepsia* 1995; 36: 1105-10.
  - 80- Bourgeois BFD. Felbamate. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4: 3-8.
  - 81- Glauser TA. Topiramate. *Semin Pediatr Neurol* 1997; 4: 34-42.
  - 82- Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400, and 600 mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1684-90.
  - 83- Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo controlled dose ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-800-, and 1000 mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1678-83.
  - 84- Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam et al. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996; 37: 539-43.
  - 85- Rosenfeld WE, Sachdeo RC, Faught RE, Privitera M. Longterm experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: retrospective survey open-label treatment. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1): S 34-S 36.
  - 86- Sachdeo RC, Reife RA, Limp, Pledge G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997; 38: 294-300.
  - 87- Biton V. Preliminary open-label experience with topiramate in primary generalized seizures. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1): S 42- S 44.
  - 88- Glauser TA. Preliminary observations on topiramate in pediatric epilepsies. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1): S 37-S 41.
  - 89- Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: review and comparison with newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 1): S 18- S 23.
  - 90- Rosenfeld WE, Liao S, Kramer LD, et al. Comparison of steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1997; 38: 324-33.
  - 91- Rosenfeld WE, Dose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patient with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 317-23.
  - 92- Grant SM, Faulds D. Oxcarbazepine *Drugs* 1992; 43: 873-88.
  - 93- Fisher R, Blum D. Clobazam, oxcarbazepine, tiagabine, topiramate, and other new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36: S 105-S 114.
  - 94- Friis ML, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87: 224-27.
  - 95- Schauf CL. Zonisamide enhances slow sodium inactivation in Myxicola. *Brain Research* 1987; 413: 185-88.
  - 96- Crawford PM. New anticonvulsant drugs and their development. In: Ross E, Chadwick D, Crawford R (Eds). *Epilepsy in Young People*. London. John-Wiley&Sons Ltd. 1987; 93: 101.
  - 97- Henry TR, Leppik IE, Gumnit RJ, Jacobs M. Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. *Neurology* 1988; 38: 928.
  - 98- Aysun S. Epilepsi Tedavisi. *Katki Pediatri Dergisi* 1994; 15: 529-52.

## Apoptozis

**Dr. Alev Türker**

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü  
Medikal Onkoloji Bilim Dalı Yardımcı Doçenti

Erişkin bir insanın  $10^{13}$  hücreden oluştuğu ve bazal şartlarda dakikada  $10^7$  granülositin kemik iliğinden dolaşıma çıktığı bilinmektedir. Kendini yenileyen dokular veya organizmanın bütünü göz önüne alındığında bir yıl içinde gerçekleşen hücre yapımının tüm vücut kitlesi kadar olduğu söylenebilir. Bu sayılardan da kolayca anlaşılacağı gibi organizmanın bütünlüğü ve homeostazisi, hücre çoğalması ve farklılaşmasının yanısıra hücre ölümü ile sağlanabilir. Yüksek organizmalarda hücre ölümü iki farklı mekanizma ile gerçekleşir.

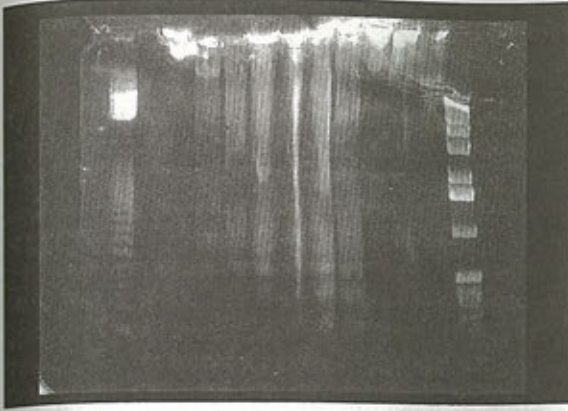
Klasik hücre ölümü nekroz olarak adlandırılır (1). Bu türde hücre ölümü zararlı bir uyan, şiddetli bir travma ile ortaya çıkar. Nekroz, genellikle gruplar halinde hücreleri etkiler. Morfolojik olarak endoplazmik retikulum ve mitokondrilerde dilatasyon, plazma membranının iyon transportunun bozulması, hücrelerin şişmesi ve lizisi tipiktir. Nükleer kromatinin flokülasyonu, DNA'nın nonspesifik klivajı, hücrelerin parçalanması basamakları ile hücre içeriği ve lizozomal enzimler ekstrasellüler ortama dökülür. Bu enzimler komşu hücre ve dokuları zedeleyerek inflamatuvar yanıtı yol açar. Nekroz, ancak patolojik koşullarda ortaya çıkan bir hücre ölümü şeklindedir.

Hücre ölümünün ikinci şekli, programlanmış hücre ölümü veya apoptozis olarak tanımlanır. Bu hücre ölümü şeklinde grup halinde hücrelerden çok tek tek hücreler etkilenir. Apoptozis, çok farklı dokularda bile benzer bir dizi yapısal değişiklik ile karakterlidir (2), birçok fizyolojik ve patolojik koşulda ortaya çıkar ve genellikle inflamatuvar yanıt söz konusu değildir. Omurgalılarda dokuların şekillenmesi, Müllerian kanalın ve interdijital perdelere regresyonu sonucunda parmakların şekillen-

mesi, B ve T hücrelerin negatif seleksiyonu, "self" antijenleri tanıyan immünkompetan hücrelerin delesyonu, hormon bağımlı dokuların hormon yokluğunda involüsyonu gibi fizyolojik durumlarda veya otoimmün hastalıkların, tümör gelişiminin patogenezinde ve tümör tedavisinde apoptozis önemli rol oynar (3). Apoptozisin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte nematodlardan insana kadar türler arasında korunduğu bilinen bir süreçtir.

Morfolojik olarak hücrede hacim kaybı, komşu hücrelerde ayrılma gözlenen ilk değişikliklerdir. Daha sonraki dönemlerde endoplazmik retikulumda dilatasyon, hücre iskeletini oluşturan yapıların agregasyonu izlenir. Sitoplazmik proteazlar, interlökin-1 $\beta$  "converting enzim" (ICE) ve granzim B aktivasyonu hücrel değişikliklerden sorumlu tutulabilir (4, 5). Doku transglutaminaz aktivitesi ise proteinlerin çapraz bağlanmalarına yol açarak intrasellüler yapıların ekstrasellüler ortamlara dökülmesine engel olur (6). Bu değişikliklere karşın mitokondrilerin yapılarını koruduğu görülür. Çekirdek yapısındaki değişim kromatinin kondensasyonu şeklinde ortaya çıkar. Nükleer değişiklikler çoğu zaman sitozolik kalsiyum artışı ve kalsiyum-magnezyum bağımlı endonükleazın aktivasyonu ilişkilidir (7). Endonükleaz, DNA'nın 180-200 baz çifti ve katlan şeklinde parçalara ayrılmasına ve agaroz jel elektroforezinde tipik merdiven görünümüne neden olur. Bu görünüme ait örnek Şekil 1'de izlenmektedir. İnternükleozomal DNA degradasyonu erken dönemde ortaya çıkan ve hücre apoptozise mahkum eden olaydır. Bu aşamada hücre apoptotik cisimlere ayrılır ve çevrede bulunan hücreler tarafından fagosite edilirler. Fagositoz apoptotik cisimlerde görülen kimyasal değişiklik-





**Şekil 1.** Agaroz jel elektroforezinde apoptozise özgü DNA fragmentasyonuna ait görüntü - H. Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Araştırma Laboratuvarı

lerin komşu hücreler tarafından tanınmalarını kolaylaştırması ile ilişkilidir (8). Hücre organellerinin intakt kalması nedeniyle inflamatuvar yanıt söz konusu değildir (9). Bu tür değişiklikler apoptozise özgüdür ve ancak canlı hücrede, intakt transkripsiyonel ve translasyonel kapasite ile mümkündür (10).

### Apoptozisin regülasyonu

Apoptozisin regülasyonu ile ilgili bilgilerimiz halen oldukça kısıtlıdır. Regülatör genler içinde en iyi bilinen ve etkileri anlaşılmış olanlar bcl-2, c-myc ve p53 genleridir. Önce folliküler lenfomalarda ve daha sonraları da diffüz B hücreli lenfomalarda belirlenen t(14;18)(q21;q32) (11), moleküler düzeyde 18. kromozomda bulunan bcl-2 geninin 14. kromozomdaki immünglobulin ağır zincir (IgH) bölgesine yer değiştirmesine neden olur (12). Güçlü transkripsiyonel aktivatör etki bcl-2 ekspresyonunun regülasyonunu bozar. Bcl-2 proteini sitoplazmik ve mitokondrial membranlarda yerleşir (13, 14). Bcl-2 ailesine ait gen ürünleri dış ve iç mitokondrial membranlar arasında bağlantı sağlayan bölgeler de dağılım gösterir (15). Ayrıca bcl-2 nükleer membran ve endoplazmik retikulumda da bulunur. Bcl-2, daha önceden tanımlanan onkogenlerden farklı olarak proliferasyonu artırıcı değil, antiapoptotik bir gen ailesinin temsilcisidir (16). Apoptozisin başlangıç, efektör ve degradasyon aşamalarından oluştuğunu düşünecek olursak, efektör aşamada bilinen en etkin genlerin bcl-2 ailesinden olduğu görülür (15). Bu grupta hücre ölümünün antagonist ve agonisti olan genler tanımlanmıştır. Bu genlerin yapısının yanısıra ekspresyonları doku ve differansiyasyon düzeyle-

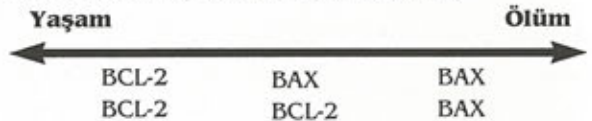
rine göre değişkenlik göstermektedir. Bcl-2 ve ilişkili bazı genler Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1. BCL-2 gen ailesi**

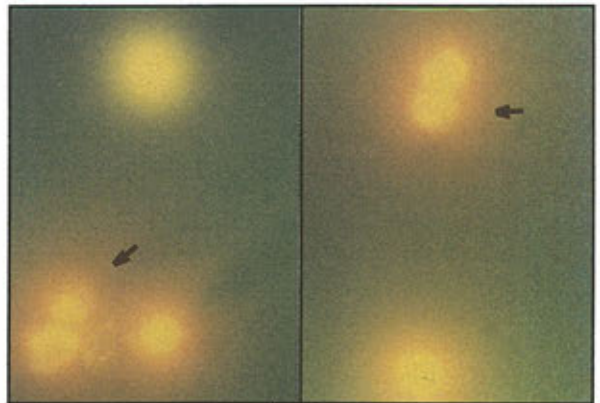
Ölüm antagonistleri	Ölüm agonistleri
Bcl-2	Bax
Bcl-XL	Bak
Bcl-W	Bcl-Xs
Bfl-1	Bad
Brag-1	Bid
Mcl-1	Hrk
Al	

Yapılan çalışmalar bcl-2 ve bu aileye ait proteinlerin çoğunun antiapoptotik etki gösterebilmelerinin mitokondrial lokalizasyonları ile ilişkili olduğunu göstermektedir. bcl-2 protein kinaz, Raf-1'i mitokondriye yönlendirirken, bcl-XL de C. Elegans'ın ölüm regülatör olan Ced-4 ve memelilerdeki homologlarının intrasellüler membran lokalizasyonlarını korumalarını ve nükleusa girişlerini engelleyerek proapoptotik etkiyi ortadan kaldırır (17).

Hücrelerin apoptotik sinyallere gösterecekleri yanıt, ölüm agonist ve antagonistleri arasındaki oranla ilişkilidir. Apoptotik etki proteinler arasındaki kompetitif dimerizasyona bağlıdır. Bu modele ait şema Şekil 2'de verilmiştir (15)



**Şekil 2:** Bcl-2 ve bax dimerizasyonu ve apoptozisin regülasyonu



**Şekil 3.** Apoptozisin etidyum bromid/akridin oranj boyama yöntemi ile morfolojik olarak belirlenmesi. Okla işaretlenen hücrelerde apoptozise ait nükleer fragmentasyon dikkat çekmektedir. H. Ü. Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Araştırma Laboratuvarı



Bcl-2 geninin gerek in vitro gerek in vivo şartlarda antiapoptotik etkiden sorumlu olduğu birçok modelde gösterilmiştir (18,19). IL-3 bağımlı hücre dizilerinin IL-3 yokluğunda apoptozise uğramalarına karşın aynı hücrelerin bcl-2 ile transfekte edildiğinde, ilgili büyüme faktörünün ortamdan uzaklaştırılmasının, bu hücrelerin canlılığını etkilememesi bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biridir (20). Ancak bu etki büyüme faktörüne spesifik olabilir. Bcl-2 hücre canlılığının sürdürülmesini sağlarken bu etki çeşitli hücre ve dokular açısından önemli bazı sonuçların ortaya çıkmasına neden olur.

Hücre ölümünü azaltıcı etkisinin yanısıra bcl-2 ekspresyonunda artma birçok stimulus ile indüklenebilen apoptozisi inhibe eder (13,16). Bcl-2 apoptozis sürecinin erken dönemlerinde izlenen morfolojik değişiklikler ve DNA fragmentasyonunun ortaya çıkışına engel olur. Bu nedenle bcl-2 geninin apoptotik hücre ölüm yolunun ortak bir noktasında etkin olduğu düşünülmektedir.

Bcl-2 geninin ekspresyonunda azalma hücrelerde bir dizi apoptotik değişikliğe yol açmaktadır. Bcl-2 geni antioksidan, hücre içi iyon transportunun kontrolü, proteaz inhibitörü ve mitokondriotropik olarak etki gösterebilir. Bu farklı etkiler bcl-2 geninin özellikle apoptozisin erken mitokondrial fazında etkin olabileceğine işaret etmektedir (17).

Bcl-2 antiapoptotik etkisinin yanısıra diğer bazı onkogenlerle de etkileşir. Bunlar arasında c-myc, büyüme faktörlerinin varlığı veya yokluğu durumlarında proliferasyon veya apoptozise yol açması açısından önem taşır (21). Hücre proliferasyonu ve differansiyasyonuna olan etkileri bilinmekle beraber c-myc ekspresyonunun bir diğer fonksiyonu da apoptozisi indüklemesi olabilir. Olasılıkla bu etki büyüme faktörleri tarafından kontrol edilir. Büyüme faktörlerinin varlığı c-myc tarafından indüklenen apoptozisi inhibe eder (15).

Normal p53 ekspresyonu ise hücreleri apoptozise yönlendirir ve çoğu koşulda hücre ölümü için bu genin aktivitesi gereklidir (22). Ancak hücre ölümünün p53 bağımlı ve bağımsız yolları olduğu ve her iki yolun da bcl-2 aktivitesi ile inhibe olabileceği bilinmektedir (23). Bir tümör süpresör gen olan p53, insan tümörlerinde en sık mutasyona uğrayan genidir ve DNA hasarından sonra hücrenin apoptozisini indüklemesi açısından önem taşır (24). p53 geni, DNA hasarını takip eden dönemde hücre siklusunun durmasını sağlayarak eğer tamir edilebilir boyutta hasar varsa DNA'nın tamirine, ağır hasar söz konusu ise hücrenin apoptozise yö-

nelmesini sağlar. Mutant p53, birçok tümör türünde kötü prognozla ilişkilidir.

### Analiz yöntemleri

Morfoloji, ile apoptozisin değerlendirilmesi en güvenilir yöntemlerden biri olmakla beraber gözle görülebilen değişikliklerin oldukça kısa sürede ortaya çıkışı ve apoptozisin sıklıkla hücre gruplarından ziyade tek tek hücreleri etkiliyor olması bu yöntemin yetersiz kalabilmesine neden olmaktadır (25). Apoptozisin morfolojik yöntem ile belirlenmesine ait örnek Şekil 3'de verilmiştir. DNA agaroz jel elektroforezi, internükleozomal DNA fragmentasyonunu göstermesi açısından değerli bir metodur (26). Yine akım sitometri ile apoptotik hücrelerin hücre boyutlarında küçülme ve DNA içeriklerinde azalma nedeniyle standard DNA analizinde hipodiploid (sub-G<sub>1</sub>) pik vermeleri de apoptozisin değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir (27). Akım sitometrik yöntemine ait bir örnek Şekil 4'te verilmiştir.

Bu yöntemler dışında parafin kesitlerde terminal deoksitranferaz yöntemi ile "nick-end" işaretlenmesi (28) ve in situ metodlar tarif edilmektedir (29).

### Tümör patogeneğinde bcl-2 ve apoptozis

Apoptozisin regülasyonunda değişime neden olan genler hem tümörün gelişimi hem de prognozuna yol açabilmektedir. Bu genler içinde bcl-2'nin tümör gelişimine olan katkısı ve tedavi açısından önemi örneklerle verilmiştir.

Bcl-2 regülasyonunda değişiklik ilk kez tümör hücrelerinde t(14;18) anomalisini taşıyan folliküler lenfomalarda tanımlanmıştır (12). Bu anomaliyi taşıyan olguların kemoterapiye yanıtlarının daha olumsuz olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (30). Ancak t(14;18) anomalisini taşıyan hücrelerin normal kişilerde de saptanması bcl-2 genini ilgilendiren translokasyonun tek başına lenfoma gelişiminden sorumlu olmayabileceğini göstermektedir (31). Bu anomali ancak sekonder anomalilerin aynı hücreyi etkilemesi halinde transformasyona katkıda bulunabilir. t(14;18) anomalisi tedavi sonrası dönemlerde hastaların minimal rezidüel hastalık yönünden takibini sağlayabilir (32).

Bcl-2 ekspresyonu non-lenfoid tümörlerde de tanımlanmıştır. Meme kanserinde bcl-2 ekspresyonu östrojen ve progesteron reseptörlerinin ekspresyonu ile paralellik gösterir. İlginç olarak bcl-2 geninin kaybı meme kanserinde bilinen bazı olumsuz risk faktörleri ile ilişkilidir (33). Diğer hormona duyarlı tümörlerde de bcl-2 ekspresyonu tanımlanmıştır. Örneğin prostat kanserinde bcl-2



ekspresyonu androjene bağımlı olmayan tümörlerde saptanmıştır (34).

Tümör hücrelerinin kemoterapi ile ölümleri büyük oranda apoptozis yolu ile olur. Farklı etki mekanizmaları olan çeşitli kemoterapötik ajanların apoptotik etkilerinin bcl-2 ekspresyonu ile inhibe olması yine bcl-2 geninin apoptozisin ortak yolunda etkin olduğunun kanıtıdır (23). Birçok tümör modelinde bcl-2 ekspresyonunun tedaviye olumsuz yanıt ile korelasyonu belirlenmiştir.

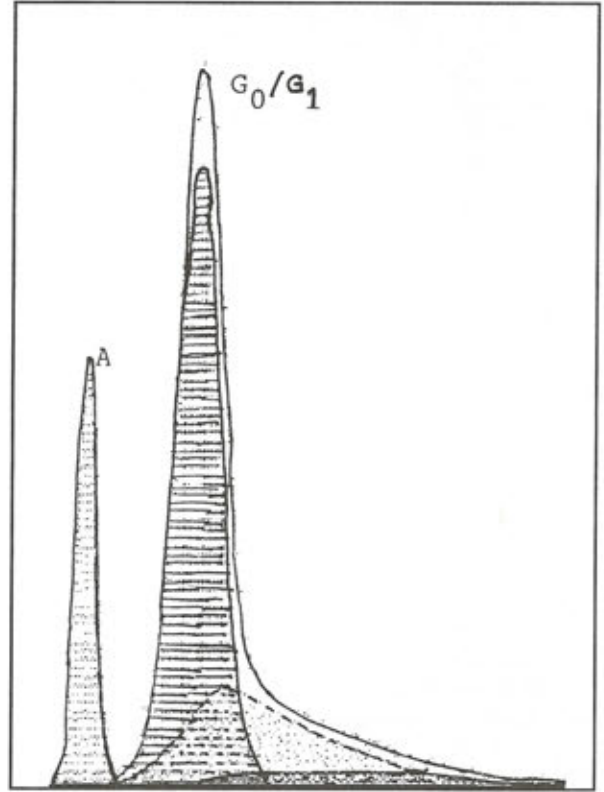
Tümör gelişiminde hücre ölümü ile ilgili defektlerin önemli olabileceği ve antineoplastik tedavinin tümör hücrelerine olan etkisinin büyük oranda apoptozis'in indüklenmesi şeklinde olduğu göz önüne alınırsa bu mekanizmanın manipülasyonunun önemli sonuçlar doğurabileceği anlaşılır. Bcl-2 eksprese eden tümörlerde bu gene yönelik girişimler hücrelerin çeşitli uyarılara olan direnciğini düşürebilir.

### Sonuç

Fizyolojik bir ölüm şekli olarak gerek morfolojik gerekse tipik biyokimyasal ve genetik özellikleri ile apoptozis, organizmada homeostazisin korunması açısından hücre proliferasyonu ve differansiasyonu kadar önemli bir mekanizma olarak tanımlanabilir. Apoptozisin efektör ve regülatör mekanizmaları ile ilgili bilgilerin artması ile çeşitli hastalıkların gelişimine olan katkısı ve spesifik tedavi olanakları söz konusu olabilecektir.

### KAYNAKLAR

1. Kerr JFR, Gobe GC, Winterford CM, et al. Anatomical methods of cell death. *Methods Cell Biol* 1995; 46:1-27
2. Arends MJ, Wyllie AH. Apoptosis: Mechanisms and roles in pathology. *Int Rev Exp Pathol* 1991; 32:223-54
3. Wyllie AH: Cell death. *Int Rev Cytol* 1987; 17 (Suppl):755-85
4. Miura M, Zhu H, Rotello R, et al. Induction of apoptosis in fibroblasts by IL-1 $\beta$  converting enzyme, a mammalian homolog of *C. Elegans* cell death gene *ced-3*. *Cell* 1993; 75:653-60
5. Smyth MJ, Trapani JA. Granzymes: Exogenous proteinases that induce target cell apoptosis. *Immunol Today* 1995; 16:202-6
6. Fesus I, Thomazy V, Falus A. Induction and activation of tissue transglutaminase during programmed cell death. *FEBS Lett* 1987; 224:104-8
7. Arends MJ, Morris RG, Wyllie AH. Apoptosis: The role of endonuclease. *Am J Pathol* 1990; 136:593-608
8. Savill J, Fadok V, Henson P, et al. Phagocyte recog-



**Şekil 4.** Akım sitometrik yöntem ile apoptozisin değerlendirilmesine ait histogram. Apoptotik eğri 'A' ile gösterilmiştir. H. Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Araştırma Laboratuvarı

nition of cells undergoing apoptosis. *Immunol Today* 1993; 14:131-6

9. Wyllie AH. Apoptosis and regulation of cell numbers in normal and neoplastic tissues: an overview. *Cancer Met Rev* 1992; 11:95-103
10. Wyllie AH, Morris RG, Smith AC, et al. Chromatin cleavage in apoptosis: Association with condensed chromatin morphology and dependence on macromolecular synthesis. *J Pathol* 1984; 142:67-77
11. Tsujimoto Y, Cossman J, Jaffe E, et al: Involvement of the bcl-2 gene in human follicular lymphoma. *Science* 1985; 228:1440-3
12. Cleary ML, Smith SD, Sklar J. Cloning and structural analysis of cDNAs for bcl-2 and hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation. *Cell* 1986; 47:19-28
13. Hockenbery D, Nunez G, Millman C, et al. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990; 348:334-6
14. Hamilton MS, Barker HF, Ball J, et al. Normal and

- neoplastic human plasma cells express bcl-2 antigen. *Leukemia* 1991; 5:768-71
15. Yang E, Korsmeyer SJ. Molecular thanatopsis: A discourse on the bcl-2 family and cell death. *Blood* 1996; 88:386-401
  16. Korsmeyer SJ. Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: Regulators of cell death. *Blood* 1992; 80:879-86
  17. Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. *Nature Med* 1997; 6:614-20
  18. Nunez G, London L, Hockenbery D, et al: Deregulated bcl-2 expression selectively prolongs survival of growth factor deprived haematopoietic cell lines. *J Immunol* 1990; 144:3602-10
  19. McDonnell TJ, Deane N, Platt FM, et al. Bcl-2 - immunoglobulin transgenic mice demonstrate extended B cell survival and follicular lymphoproliferation. *Cell* 1989; 57:79-88
  20. Lotem J, Cragoe EJ, Sachs L. Rescue from programmed cell death in leukemic and normal myeloid cells. *Blood* 1991; 78:953-60
  21. Bissonnette RP, Echeverri F, Mahboubi A, et al: Apoptotic cell death induced by c-myc is inhibited by bcl-2. *Nature* 1992; 359:552-4
  22. Lane DP. p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358:15-16
  23. Fisher DE. Apoptosis in cancer therapy: Crossing the threshold. *Cell* 1994; 78:539
  24. Hooper ML. The role of p53 and Rb-1 genes in cancer, development and apoptosis. *J Cell Sci* 1994; 18:13-7
  25. Cummings MC, Winterford CM, Walker NI. Apoptosis. *Am J Surg Pathol* 1997; 27:88-101
  26. Wyllie AH. Glucocorticoid induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 1980; 284: 555-6
  27. Darzynkiewicz Z, Bruno S, Del Bino G, et al. Features of apoptotic cells measured by flow cytometry. *Cytometry* 1992; 13:795-808
  28. Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. Identification of programmed cell death via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 1992; 119:493-501
  29. Wijsman Jh, Jonker RR, Keijzer R, et al. A new method to detect apoptosis in paraffin sections: In situ labeling of fragmented DNA. *J Histochem Cytochem* 1993; 41:7-12
  30. Yunis JJ, Mayer MG, Arensen MA, et al. Bcl-2 and other genomic alterations in the prognosis of large cell lymphomas. *N Engl J Med* 1989; 320:1047-54
  31. Limpens J, Stad R, Vos C, et al. Lymphoma associated translocation t(14-18) in blood cells of normal individuals. *Blood* 1995; 85:2528-36
  32. Gribben JG, Neuberg D, Barber M, et al. Detection of residual lymphoma cells by polymerase chain reaction in peripheral blood is significantly less predictive for relapse than detection in bone marrow. *Blood* 1994; 83:3800-7
  33. Silvestrini R, Veneroni S, Daidone MG, et al. The bcl-2 protein: A prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph node negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:499
  34. Colombel M, Symmans F, Gil S, et al. Detection of the apoptosis suppressing oncoprotein bcl-2 in hormone refractory human prostate cancers. *Am J Pathol* 1993; 143:390



# HORMON YETERSİZLİKLERİ

## Hastanıza en uygun progesteron preparatı

**duphaston®**  
didrogesteron

**İÇİN BİLGİSİ:**  
**İÇERİĞİ:** Her tablet 10 mg didrogesteron içerir. Didrogesteron, östrojen edisiyle sekresyon fazı için hazırlanmış uterusun, tam olarak sekresyon fazına girmesini sağlayan, oral yoldan etkili bir progestajendir. Endojen progesteron sekresyon fazında kullanılır.  
**KONTRENDİKASYONLARI:** Bilinen bir kontrendikasyonu yoktur. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Tedavi sırasında görülebilen ara kanamaları, dozun yüksek tutulmasıyla önlenebilir. **YAN ETKİLER:** Az sayıda hastada ara kanamalarına sebep olabilir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Kısırlık: Siklusun 14-25'inci günleri arasında günde 10 mg kullanılır (Tedaviye en az 6 siklus devam edilmeli ve gebelik oluşursa gebeliğin ilk birkaç ayında iliyadi düşükler için önerebilir). Düşük tehdidi: Başlangıç dozu olarak günde 40 mg kullanılır. Daha sonra belirtiler kaybolana kadar 8 saate bir 5-10 mg ile devam edilir. Eski dozla tedaviye bir hafta daha devam edilerek doz yavaş yavaş azaltılır. Tedaviye mümkün olduğu kadar erken, mümkünse fertilizasyondan önce başlanmalıdır. Siklusun 14-24'üncü günleri arasında günde en düşük 10 mg'la başlanır. Tedaviye gebeliğin 20'inci haftasına kadar devam edilir ve devam ettirilir. Tedavi sırasında düşük tehdidi belirtileri ortaya çıkarsa tedaviye düşük tehdidinde belirtildiği şekilde devam edilmelidir. Amenore: Siklusun 5-25'inci günleri arasında günde 10-20 mg dozunda kullanılır. Amenore: Siklusun 11-25'inci günleri arasında günde 10 mg dozunda kullanılır. Amenore: Siklusun 1-25'inci günleri arası günde tek dozda uygulanan bir östrojen preparatına ek olarak). Fonksiyonel kanamalar: Karamayı durdurmak için 5-7 gün boyunca günde 20 mg dozunda kullanılır (günde 10 mg dozunda kullanılır bir östrojen ile birlikte). Daha sonra oluşabilecek kanamaları önlemek için siklusun 11-19'uncü günleri arası günde 5 mg, 19-25'inci günler arası günde 10 mg dozunda kullanılır (siklusun 11-25'inci günleri arasında günde 10 mg dozunda kullanılır bir östrojen ile birlikte). **SAKLAMA KOŞULLARI:** Işıktan korunmuş kuru bir yerde ve oda sıcaklığında saklanmalıdır. **TİCARİ ŞEKLİ:** 20 tabletlik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Solvay Duphar B.V., Weesp Hollanda  
İsansı ile Ruhsat sahibi ve üretim veri

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz  
Frzanhao İlaç Pazartama



## Diffüz akciğer hastalıklarında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

**Dr. Macit Arıyürek**

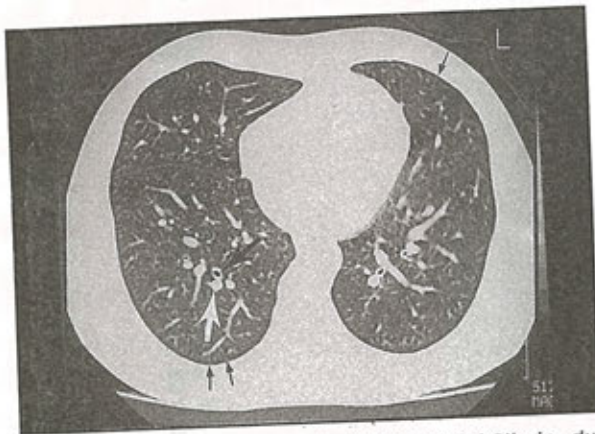
Hacettepe Üniversitesi  
Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti

### Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) fiziği ve teknik özellikleri

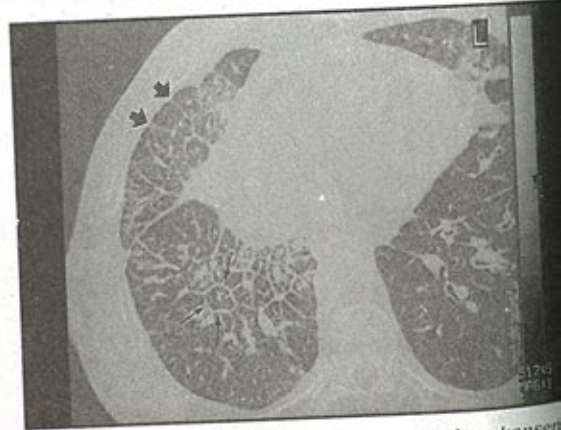
Birçok hastalık akciğerleri tutmakta veya sistemik hastalıklar sırasında akciğerlerin de tutulumu görülmektedir. Akciğer grafileri akciğerlerdeki patolojik değişiklikleri göstermede ilk seçenek olarak önemini korumaktadır. Akciğer grafisi birçok anatomik ve patolojik yapının üst üste gelmesi ile oluşmaktadır (superimposition). Bilgisayarlı tomografi (BT), kesitsel özelliği nedeniyle anatomik ve patolojik yapıların üst üste gelmeden, ayrı ayrı görülmesini sağlamaktadır.

Bilgisayarlı tomografide elde olunan görüntü, üç boyutlu kesit diliminin, iki boyutlu olarak gö-

rüntülenmesidir. Üçüncü boyutu kesit kalınlığı oluşturmaktadır. Kesit kalınlığını, tetkik sırasında kullanılan X-ışını demetinin kalınlığı belirler. BT'de kullanılan kesit kalınlıkları 1-10 mm arasında değişmektedir. Elde olunan görüntü matriks üzerinde oluşturulur. Matriks, görüntü elemanlarından oluşur ve matriksi, görüntünün her kenarı boyunca bulunan görüntü elemanlarının toplamının çarpımı belirler. Günümüzde yaygın olarak 512x512 veya 1024x1025 matriks kullanılmaktadır. Her görüntü elemanının, BT kesitinin kalınlığı nedeniyle bir yüksekliği vardır ve volüm elemanı adı verilen bir hacimden oluşmuştur. BT'de görüntü oluşturulurken her bir volüm elemanı içinde yer alan yapıların ortalama dansitesi, ekranda ve sonu-

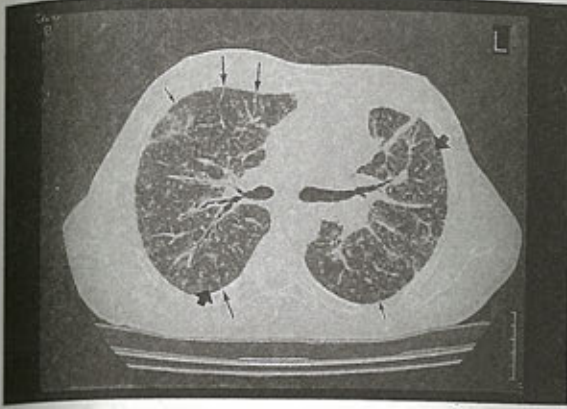


**Resim 1.** Normal anatomi. Sekonder lobüllerin duvarlarını oluşturan interlobüler septalardan bazıları seçilebilmektedir (ince oklar). Birbirine komşu olan bir bronş ve arter aynı çapta olup (büyük oklar), akciğer parankiminin dış kısmında bronşlar izlenmemektedir.

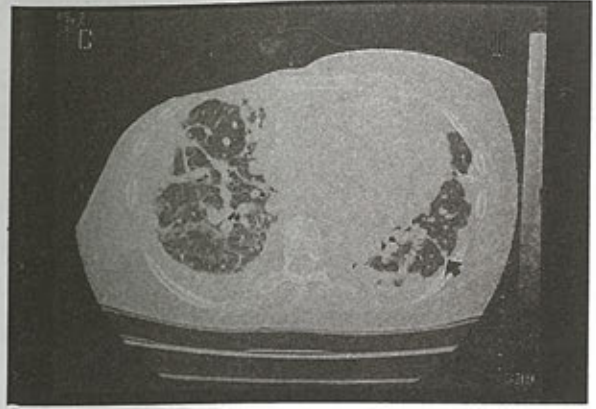


**Resim 2.** Lenfanjitis karsinomatoza (akciğer kanseri). Periferde interlobüler septalarda kalınlaşma (büyük oklar). Daha santralde yer alan bir sekonder lobülün ortasında yer alan bronş ve interlobüler septalarda kalınlaşma (ince oklar). Çevreleyen aksiyal intertisyumda kalınlaşmaya bağlı olarak bu yapıların belirginleşmesi.





**Resim 3.** Sarkoidozis. Subplevral nodüller (ince küçük oklar), interlobüler septalarda düz veya nodüler kalınlaşma (ince uzun oklar). Lobüller kor'da belirginleşme (kalın oklar). Aksiyal interstisyumda kalınlaşmaya bağlı bronş duvarlarının kalın olarak izlenmesi.



**Resim 4.** Lenfanjitis karsinomatoza (meme kanseri olgusu). Interlobüler septada nodüler kalınlaşma (ok).

olarak da filmde görülen son görüntüyü oluşturur. Kalın bir kesitte yer alan küçük veya oblik seyirli yapıların gerçek dansitesi ve şekli filme tam olarak yansımamaktadır (parsiyel volüm etkisi).

Konvansiyel olarak toraks BT'si 8-10 mm kalınlığında kesitler seçilerek yapılır ve her kesitten sonra hastanın yattığı yatak 8-10 mm hareket eder ve önceki kesite komşu bir kesit alınır (1). Bu tetkik protokolünde kesitler arasında boşluk bulunmamaktadır ve görüntü oluşturulurken düşük rezolüsyonlu (yumuşak veya standart) algoritmler kullanılır. Akciğer parankiminin detaylı incelenmesi 1-2 mm kalınlığındaki kesitleri gerektirmektedir. Standart görüntü oluşturma algoritmeleri görüntüyü yumuşatır, görülebilir görüntüyü azaltır, ancak uzaysal rezolüsyonun azalmasına neden olur. BT cihazlarında aynı zamanda yüksek rezolüsyonlu rekonstrüksiyon algoritmi bulunmaktadır. Kemik algoritmi olarak da isimlendirilen bu algoritimle görüntü oluşturulduğunda değişik dansitedeki yapılar arasındaki yumuşamayı azaltır ve yapıların daha kesin konturlu olarak görüntülenmesini, küçük yapıların daha belirgin olarak görülmesini sağlar (1).

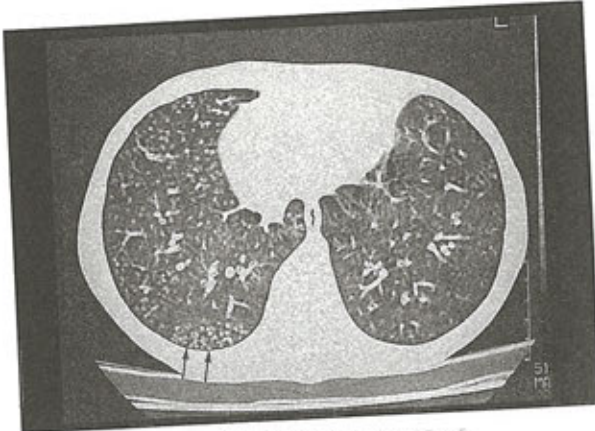
Bu ikisinin kombinasyonu, yani, BT'de 1-2 mm kalınlığında ince kesitler alınması ve görüntülerin oluşturulması sırasında yüksek rezolüsyonlu rekonstrüksiyon algoritminin kullanılması yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) olarak isimlendirilir (1-6). YRBT'de görüntü kalitesini artırmak için yapılan diğer bir işlem ise görüntü alanını küçültmek ve sadece belirli akciğer alanının görüntüsünü oluşturmaktadır. Görüntü alanının çapının 40 cm'den 20-25 cm'ye indirilmesiyle görüntü elemanlarını boyutu 0.78 mm'den 0.45

mm'ye inmektedir ve böylece uzaysal rezolüsyon yaklaşık olarak %40 oranında artmaktadır (1).

YRBT tetkiki iki türlü yapılmaktadır. Birincisi, daha önceden yapılmış olan konvansiyonel toraks BT'de görülen bazı yapıların daha iyi gösterilmesi amacıyla belirli bölgelerden yüksek rezolüsyonlu kesitler alınarak yapılır. Diğer ise, tümör düşünülmeyen hastalarda konvansiyonel BT yapılmadan, akciğerlerin sadece yüksek rezolüsyonlu kesitleri alınarak tetkik yapılmasıdır. Bu ikinci yöntemde, kesitler 1-1.5 mm kalınlığında ve 10 mm masa hareketi ile elde olunur (kesitler arasında 8.5-9 mm boşluk kalmaktadır). Burada akıldaki bulundurulması gereken şey, bu yöntemle akciğerlerin yaklaşık %80-90'ı tetkike dahil olmamaktadır ve kesitler arasında kalan akciğerlerde bulunan küçük nodüller görüntülere dahil olmayacaktır. Bu nedenle, tüm akciğer parankiminin öncelikle değerlendirilmesi isteniyorsa konvansiyonel BT tetkiki yapılmalı ve birinci yöntemde tanımlandığı gibi gerekirse ilave olarak yüksek rezolüsyonlu ek kesitler alınmalıdır (2,7).

Konvansiyonel BT veya YRBT kesitleri, hasta sırt üstü yatar pozisyonda nefesini alıp tattuktan sonra (inspiryum sonu) alınır. Bazı hastalarda, vasküler distansiyon ve posteriorda kalan akciğer kısmında hacim kaybına bağlı olarak artmış dansite patoloji gibi görülebilir veya parankimal detayın görülmesini engelleyebilir. Bu durumda, ayırıcı tanı için, hasta yüz üstü yatırılarak uygun yerlerden ilave kesitler alınır (1,2,5-8). Kısmi veya tam hava yolu obstrüksiyonu nedeniyle akciğerlerde gaz hapsi (gas trapping) oluşmuşsa, bunu göstermek için ekspiryumda ilave kesitler alınmalıdır (5,6,8-11).





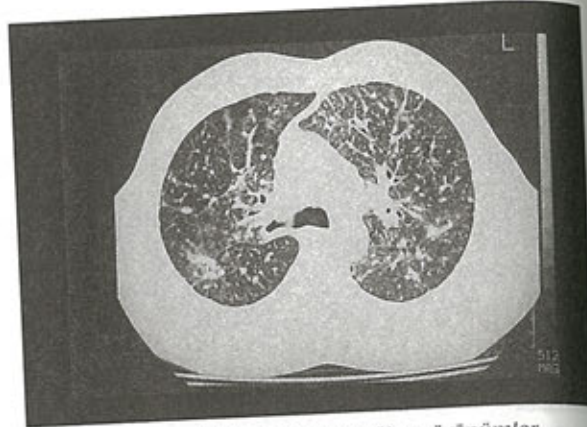
Resim 5. Tomurcuklanmış ağaç görünümü.

### YRBT'de radyasyon dozu

Mayo ve ark. 120-140 kVp ve 360-510 mAs değerlerini seçerek yaptıkları fantom ölçümlerinde alınan radyasyon dozunun 140 mGy'e kadar olduğunu göstermişlerdir (12). Ancak bu ölçümler 1.5 mm kalınlığında ve kesitler arasında hiç boşluk kalmadan yapılan ölçümlerdir ve uygulamada bu yöntem kullanılmadığından YRBT'de alınabilecek gerçek radyasyon dozunu yansıtmamaktadır. Bu nedenle, Mayo ve ark. hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada 10 mm kesit kalınlığı ve 10 mm masa hareketi ile yapılan konvansiyonel tomografide, 1.5 mm kesit kalınlığında 10 ve 20 mm masa hareketi ile yapılan YRBT tetkiklerinde alınan meme için deri dozunu sırası ile 36.3 mGy, 4.4 mGy ve 2.1 mGy bulmuşlardır (13). Posteroanterior ve lateral akciğer grafilerinde ise alınan meme deri dozu yaklaşık olarak 0.5 mGy ve 0.8 mGy dir (12).

### Normal anatomi

YRBT kesitleri makroskopik patolojik anatomiye oldukça yakın olarak yansıtmaktadır. YRBT, bağ dokusundan oluşan septa ile çevrili akciğerin en küçük ünitesi olan sekonder lobülü iyi bir şekilde gösterir. İnterlobüler septa ile çevrili olan sekonder lobül, 1-2.5 cm çapında, düzensiz polihedral şekilli olup, merkezinde lobüler kor olarak da tanımlanan lobüler arter ve bronşiol bulunur (Resim 1). İnterlobüler septa bağ dokusundan oluşmuş olup içinde pulmoner venler ve lenfatikler bulunur. İnterlobüler septa akciğerlerin bazallerinin anterior ve lateral kesimlerinde daha iyi gelişmiş olup, normal YRBT kesitlerinde, bu akciğer kısımlarda çok ince bir yapı olarak görülebilirler. Lobüler bronşoller genel olarak 1 mm'den daha fazla çapta olmayıp, duvar kalınlıkları 0.15 mm'den azdır. 2 mm'den daha az çaptaki bronşlar (duvarları ince ve içlerinde hava olduğundan) BT kesitlerinde görülemediğinden, lobüler bronşoller BT kesitlerinde görülmezler (5). BT kesitlerinde gö-



Resim 6. Silikozis'de retikülonodüler görünüm.

rülebil en küçük intralobüler arter çapı 0.2 mm dir. Sekonder lobül merkezinde yer alan pulmoner arter ve dallarının çapı sırasıyla yaklaşık olarak 1 mm ve 0.5-0.7 mm dir (8). Pulmoner arter ve dalları YRBT kesitlerinde, sekonder lobülün merkezinde nokta şeklinde veya dallanma gösteren V veya Y harfine benzer şekli de izlenir (3,6).

Akciğer interstisyumu aksiyal, periferik ve septal interstisyum olarak üç gruba ayrılmaktadır. Aksiyal interstisyum olarak isimlendirilen bağ dokusu lifleri pulmoner hiluslardan periferik, alveolar kanal ve alveolar kese düzeyine kadar uzanmaktadır. Periferik lifler visseral plevranın hemen altında yer alır ve akciğer içine uzanımları interlobüler septaları oluşturur. Alveolar septumlarında bulunan septal lifler (septal interstisyum) aksiyal ve periferik liflere katılarak akciğerin tutamı için destek dokusu oluştururlar (6).

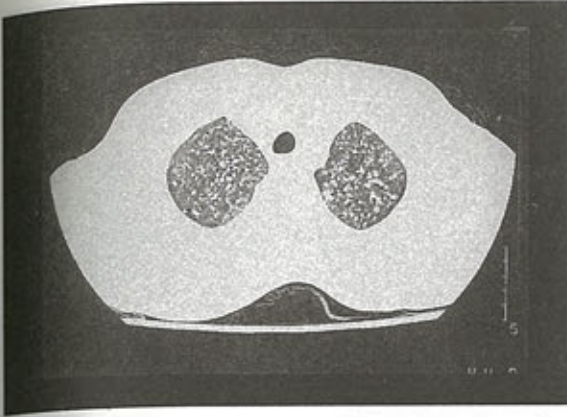
### Akciğer hastalıklarında YRBT bulguları

Akciğer hastalıklarında YRBT bulguları dört başlık altında incelenmektedir: 1. Retiküler opasiteler, 2. Nodüller ve nodüler opasiteler, 3. Artmış akciğer dansitesi, 4. Kistik lezyonlar veya akciğer dansitesinde azalmaya neden olan anomaliler (4).

**1. Retiküler opasiteler:** Sıvı, fibröz doku ve interstisyuma hücreli infiltrasyon nedeniyle interstisyumun kalınlaşması retiküler opasiteler neden olur. Peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma, interlobüler septal kalınlaşma, hilus merkezine ait anomaliler, intralobüler interstisyel kalınlaşma, balpeteği görünümü, subplevral giller retiküler opasitelere neden olmaktadır.

**Peribronkovasküler interstisyel kalınlaşma:** Aksiyal interstisyumdaki kalınlaşma peribronkovasküler interstisyel kalınlaşmaya neden olur ve santralde yer alan damar ve bronşlar male göre daha kalın olarak izlenir. Bu bulgu fanjitis karsinomatozda (Resim 2) sık görülür.





**Resim 7.** Miliyer tüberküloz. Her iki apekten geçen kesitte milimetrik nodüller.

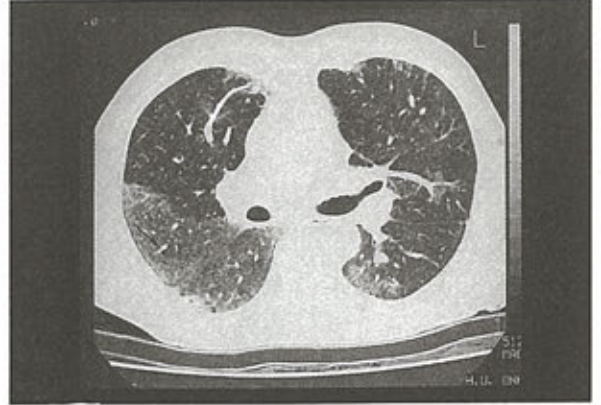
bulgu olmakla birlikte sarkoidozis (Resim 3) gibi pulmoner fibrozise neden olan bir çok hastalıkta da görülebilmektedir.

**Interlobüler septal kalınlaşma :** Sekonder lobüller arasında yer alan interlobüler septalar içinde bağdokusu, lenfatikler ve pulmoner venler yer almaktadır. Akciğer ödeminde düzgün septal kalınlaşma, lenfanjitis karsinomatozda düzgün veya nodüler septal kalınlaşma (Resim 4) görülür. Sarkoidozis (Resim 3) ve kömür işçileri pnömokonyozunda da nodüler septal kalınlaşma görülmektedir (6).

2-5 cm uzunlukta izlenen çizgisel görünümüler uzun çizgiler yada parankimal bantlar olarak isimlendirilir. Parankimal bantlar yaygın interlobüler septal kalınlaşmalara ya da peribronkovasküler fibrozise bağlı olabilir. Subsegmental atelektazi alanları veya disk şeklindeki atelektaziler de benzer görünüm oluşturabilmektedir. Interlobüler septada olan değişiklikler periferik interstisyuma ait olan subplevral alanlarda da görülür. Subplevral alanda olan değişiklikler en iyi olarak iki viseral plevra yaprağından oluşan majör fissürlerde görülür (6).

**Lobül merkezine ait anomaliler :** Lobül merkezinde bronşiol, arter ve bunların çevresinde yer alan aksiyal interstisyum bulunmaktadır. Bronşioler ve peribronşial hastalıklar, lenfatik ve perilenfatik hastalıklar veya vasküler ve perivasküler hastalıklar lobül merkezinde patolojik görünümüler oluşturmaktadırlar (6,13).

Bronşioler dilatasyon (bronşiolektazi), lümen içinde mukus, püvy veya sıvı bulunması "tomurcuklanmış ağaç" görünümü olarak isimlendirilir (Resim 5). Sınırları iyi seçilemeyen lobül merkezine ait nodüler opasiteler peribronşial inflamasyon veya fibrozise bağlıdır. Panbronşiolit, kistik fibrozis,



**Resim 8.** Buzlu cam görünümü. Dansitesi artmış olan akciğer parankimi içinde vasküler yapılar izlenebiliyor (ok).

silier dismotiliteye bağlı küçük hava yolları hastalığı, bronşiolitis obliterans organize pnömöni, respiratuvar bronşiolit, pnömokonyozların erken dönemi, Langerhans hücreli granülomatozisin (eosinofilik granüloma) erken dönemleri, hipersensitivite pnömöni (ekstremsk allerjik alveolitis) lobül merkezinde opasitelere neden olurlar.

Pulmoner lenfatikler peribronkovasküler ve periferik interstisyumda bulunurlar. Lenfanjitik yayılım gösteren kanserlerde aksiyal interstisyumda kalınlaşma nedeniyle, sarkoidozisde ise lenfatikler boyunca interstisyumda dağılım gösteren granülomlar lobül merkezinde nodüler görünümlere neden olurlar (Resim 2,3).

Vasküler ve perivasküler hastalıklar da lobül merkezinde anormal görünümlere neden olmaktadır. Orta derecedeki akciğer ödeminde lobül merkezinde sınırları iyi seçilemeyen dansiteler, septal kalınlaşmalar ve plevral sıvı görülür. Vaskülitler de lobül merkezinde opasitelere neden olabilmektedir (13).

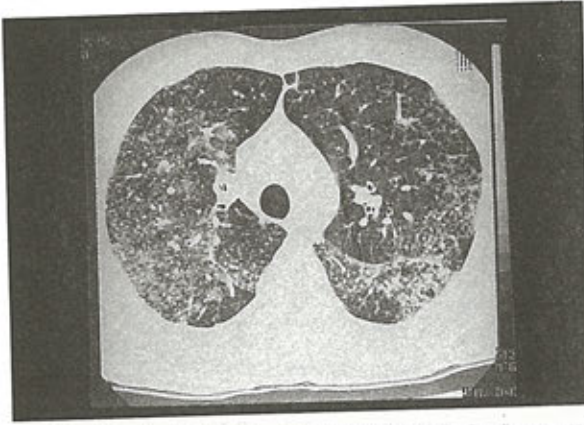
**Intralobüler interstisyel kalınlaşma :** Sekonder lobül içinde yer alan intralobüler interstisyel kalınlaşma distal aksiyal interstisyumda kalınlaşma veya septal interstisyumdaki kalınlaşmalar nedeniyle olmaktadır. Örmcek ağı gibi görünüm oluşturlar. Akciğer ödeminde, lenfanjitis karsinomatozda, alveolitis ve fibroziste görülebilmektedir (6).

**Subplevral çizgiler :** Özellikle asbestoziste tanımlanan subplevral çizgiler plevral yüzeye en fazla 1 cm uzaklıkta yer alırlar ve plevraya paralel uzanım gösterirler (6-8).

## 2. Nodüller ve nodüler opasiteler :

Interstisyel anormallikler ve hava-aralığı (air-





**Resim 9.** Sarkoidozis. Buzlu cam görünümü ve milimetrik nodüler dansiteler.

space) tutulumu YRBT'de nodüler opasitelere neden olabilir.

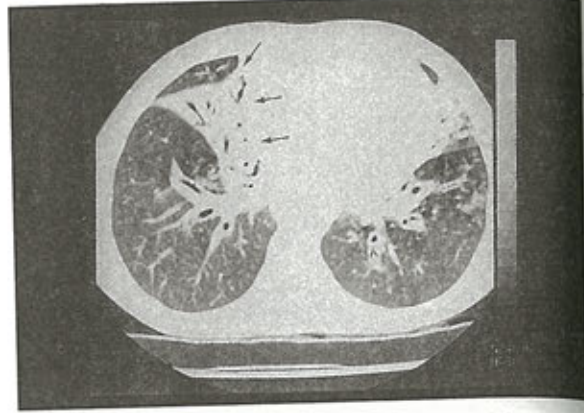
İnterstisiyel nodüller iyi sınırlı ve yumuşak doku dansitesinde opasitelerdir ve temas ettikleri damarların ve çevre yapıların konturlarını silerler. Sarkoidozis, silikozis (Resim 6), kömür işçileri pnömokonyozu, Langerhans hücreli granülom, miliar tüberküloz (Resim 7), hipersensitivite pnömonezi, metastatik tümörler ve amiloidoziste görülmektedir. İnterstisiyel nodüller peribronkovasküler, sentrilobüler ve subplevral olarak aksiyel interstisyumda, interlobüler septalarda ve subplevral alanlarda görülürler.

Hava aralığı tutulumuna bağlı olan nodüller sentrilobüler yerleşimli, sınırları iyi seçilemeyen, boyutu birkaç milimetreden bir santimetreye kadar olan, homojen yumuşak doku dansitesinde opasitelerdir. Boyutları yaklaşık olarak bir asini kadar olup tam bir asiner yerleşim göstermemekle birlikte, asiner nodüller olarak da isimlendirilirler (3,6,15). Lobüler pnömoneilerde, tüberkülozun bronşlar ile yayılımında, akciğer ödeminde ve bronşiolitis obliterans organize pnömomide görülebilmektedir (6,15).

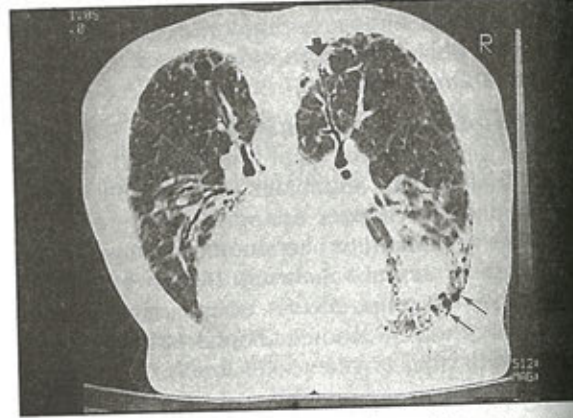
### 3. Artmış akciğer opasitesi :

Akciğer opasitesi artışı başlığı altında buzlu cam görünümü ve konsolidasyon tanımları bulunmaktadır.

Buzlu cam görünümünde akciğer dansitesinde sisli yoğun olmayan dansite artışı vardır ancak bronşlar ve vasküler yapılar artmış dansite içinde kolayca izlenebilir (Resim 8) (1,5 - 9,15). Alveolar lümenin sıvı, makrofajlar, nötrofiller veya amorf materyalle kısmen dolu oluşu, interstisiyel kalınlaşma, alveolin kısmi kollapsı, normal ekspirasyon veya artmış kapiller kan hacmi buzlu cam görünümüne neden olabilmektedir. Buzlu cam gö-



**Resim 10.** Konsolidasyon. Artmış dansite içinde vasküler yapılar seçilemiyor. Hava bronkogramı izleniyor.

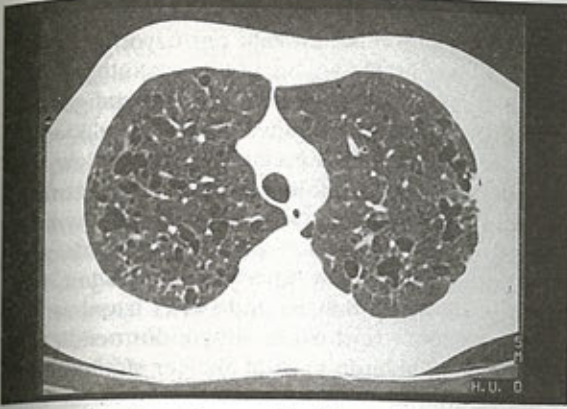


**Resim 11.** Balpeteği görünümü (ince oklar) ve traksiyon bronşektazisi (kalın ok). İleri dönem diffüz interstisiyel fibrozis olgusunda, yüz aşağı pozisyonda YRBT kesiti. Her iki akciğerin posterior kısımlarında yer alan dansitelerin prone pozisyonda da izlenmesi fibrotik değişiklikleri göstermekte ve pozisyonel olarak oluşan alta kalan akciğerin atelektazisinden ayrılmını sağlamaktadır.

rünümü spesifik bir bulgu olmamakla birlikte aktif, devam eden ve tedavi edilebilir hastalıklar anlamına geldiğinden önemli bir bulgudur. Akciğer ödemi, alveolitis, deskuamatif interstisiyel pnömonezi, aktif idiyopatik pulmoner fibrozis, pnömonezi (özellikle pnömocistis karini pnömonezi), pulmoner alveolar proteinozis, hipersensitivite pnömonezi, radyasyon pnömonezi erken dönemi, kanama, lipoid pnömonezi, ilaç toksisitesi (örneğin: bleomisin), bronşiolitis obliterans organize pnömoneide buzlu cam görünümü olabilmektedir. Buzlu cam görünümü yapan nedenler çok sayıda olmakla birlikte anatomik dağılımı, beraberinde olan diğer akciğer parankim bulguları ve klinik bulgularla ayrıntılı tanı yapmak mümkündür (Resim 9) (15).

Konsolidasyon alveollerin transüda, eksüda ve ya doku ile dolmasıdır. Akciğer parankim dansite-





**Resim 12.** Langerhans hücreli granülomatozis (Histiositozis X). Her iki akciğerin üst loblarındaki ince duvarlı kistlerin birleşme gösteren kesitleri. (Kistlerin çok az sayıda olduğu her iki akciğer bazallerinden geçen kesitler gösterilmemiştir).

homojen olarak artmıştır. Konsolidasyon damar ve bronşların görülmesini tamamen engeller. Konsolidasyonun içinde hava bronkogramı bulunabilir (Resim 10).

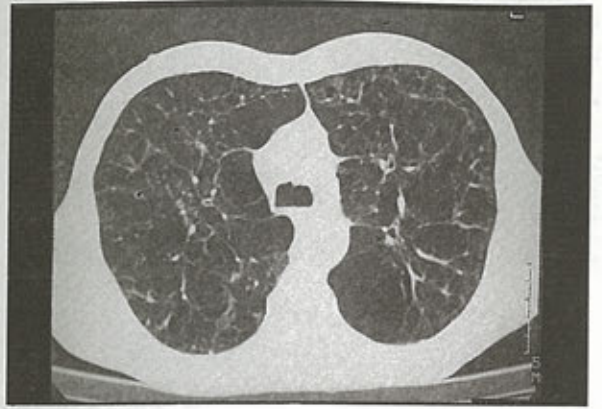
#### 4. Kistik lezyonlar veya akciğer dansitesinde azalmaya neden olan anomaliler :

Balpeteği görünümü, traksiyon bronşektazisi, amfizem, akciğer kistleri ve kaviter nodüller akciğer dansitesinde fokal azalmaya neden olurlar (6).

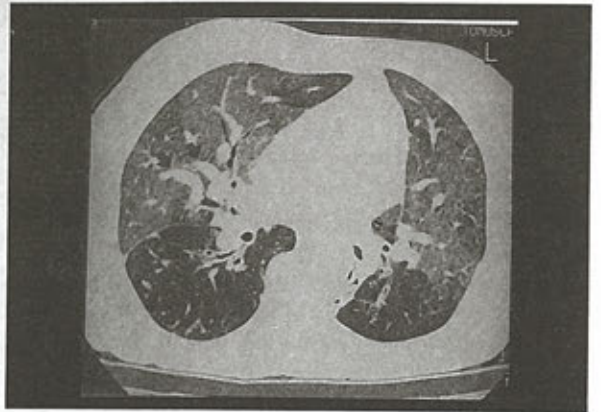
Balpeteği görünümü (honeycombing) fibrozis oluşturan akciğer hastalığının son dönemidir (Resim 11). Patolojik olarak akciğer destrükte, fibrotik ve kistik olup, asiner ve bronşioler yapı tamamen kaybolmuştur. BT kesitlerinde boyutları 0.3-1.0 cm arası değişen, 2.5 cm kadar büyüklükte de olabilen, kalın duvarlı, genellikle subplevral yerleşimli, küme oluşturan kistik yapılardır. Yaygın pulmoner fibrozisin BT bulgusu olan balpeteği akciğer görünümünü amfizem ile birlikte olan konsolidasyon taklit edebilir (8).

Bronşlarda dilatasyon ve irregüler görünüm ile karakterize olan traksiyon bronşektazisi pulmoner fibrozise bağlı olarak oluşur (Resim 11). Çoğunlukla segmental ve subsegmental bronşlarda olur. Daha periferde olduğunda balpeteği görünümü ile karışabilir (6).

Amfizem patolojik olarak terminal bronşiolerin distalinde yer alan hava aralıklarında kalıcı genişleme ve beraberindeki alveol duvarlarında destrüksiyondur. BT'de genellikle görülebilir bir duvar olmayan, düşük dansiteli fokal alan veya alanlardır. Beraberinde hava hapsi görülebilir. Sentrilobüler, panlobüler, distal asiner ve skatrisyel amfizem olarak sınıflandırılmaktadır. Sent-



**Resim 13.** Büllöz amfizem. Bir cm'den daha büyük ve çok sayıda ince duvarlı kistik yapılar.



**Resim 14.** Mozayik perfüzyon. Her iki akciğer posterior kısımlarında hipodens alanlar içinde yer alan vasküler yapıların sayısının az olduğu ve normale göre ince oldukları görülüyor. Anteriorda yer alan vasküler yapılar (oklar) ise artmış kan akımına bağlı dilatasyon göstermektedir.

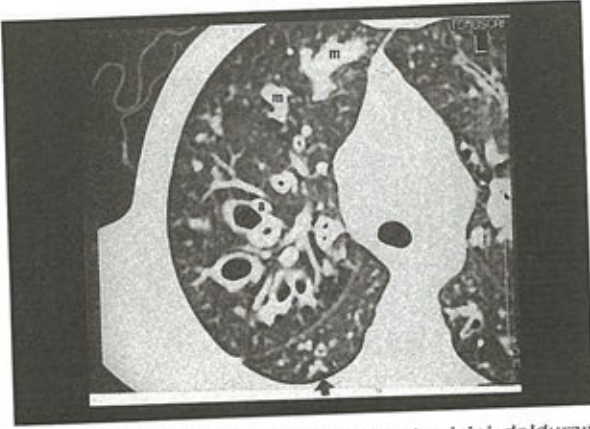
rilobüler amfizem sentrilobüler alveolar septa harabiyeti ve respiratuvar bronşiol dilatasyonu ile karakterize olup genellikle sigara içenlerde akciğerlerin üst zonlarında görülür.

Panlobüler amfizem sekonder lobülün tamamını tutar. Alt loblarda daha belirgin olma eğiliminde olup herediter  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği ile beraberdir. Panlobüler amfizemde BT kesitlerinde birbirine benzer şekilde azalmış parankim dansitesi ve az sayıda damarlar izlenir.

Distal asiner amfizem (paraseptal amfizem) patolojik olarak alveolar kanalları ve keseleri tutar. Subplevral alanlara lokalizedir (8).

Fibrozis alanları ile ilişkili olarak akciğer destrüksiyonu olduğunda skatrisyel amfizem veya düzensiz hava aralığı genişlemesi olarak tanımlanır.





**Resim 15.** Bronşektazi. Dilate bronşlar içini dolduran sekresyona bağlı oluşmuş mukus tıkaçları (m). Bronşların komşuluğunda yer alan pulmoner arter (a) dallarından daha geniş oldukları görülüyor (taşlı yüzük işareti). Sağ akciğerde subplevral alanda yer alan küçük hava yollarının (ok) genişlediği ve içinin sekresyon ile dolu olduğu görülüyor (bronşiolektazi).

**Akciğer kistleri :** Duvar kalınlığı genellikle 3 mm'den az olan, iyi sınırlı, hava içeren lezyonlardır. Çapı 1 cm veya daha fazladır. Duvarları genellikle fibröz veya epitelyal yapıdadır. Pulmoner fibrozisin son döneminde oluşan balpeteği görünümü oluşturan kistler bronşial epitel ile çevrilidir. Lenfanjiomyomatoziste görülen kistlerin duvarları ise ıgisi kas hücreleri ile döşelidir (6). Lenfanjiomyomatoziste ve Langerhas hücreli granülomatoziste (Resim 12) yaygın kistler izlenir (1,6,7). Amfizematöz bülle çapları 1 cm'den daha büyük olan ve duvar kalınlıkları 1 mm'den daha fazla olmayan kistik yapılardır (Resim 13). Bülle duvarlarının ince oluşu ve apeksler dışındaki alanlarda izole olarak görülmemeleri ile gerçek kistlerden ayrılırlar (6).

Kaviter nodüller kalın ve düzensiz duvarlıdır. Sarkoidoz, kollagen-vasküler hastalık (romatoid akciğer hastalığı, Wegener granülomatozisi), septik emboliler, enfarkt gösteren pulmoner emboliler, enfeksiyon (bakteriyel abseler, M. tüberkülozis, fungal hastalık ve ekinokoküs), primer ve metastatik tümörler, travmatik akciğer kisti (hemoraji sonrası) kaviter akciğer nodüllerine neden olabilmektedir.

**Mozaik Görünüm :** YRBT kesitlerinde akciğer dansitesi lobüler veya multilobüler olarak heterojen görünümde olması genel olarak mozaik görünüm olarak tanımlanır (6,9,11). Heterojen parankim dansitesi küçük hava yolu hastalığı, vasküler akciğer hastalığı veya infiltratif hastalık nedeni ile oluşabilir. Düşük dansiteli alanlar içinde görülen vasküler yapılar diğer akciğer alanlarındaki

vasküler yapılardan sayı olarak daha az ve çap olarak daha ince ise mozaik perfüzyon olarak tanımlanır (Resim 2) ve bu bulgu vasküler akciğer hastalığı veya küçük hava yolu hastalığını düşündürmelidir. Küçük hava yolu hastalıklarında azalmış perfüzyon sonucu oluşan refleks vazokonstriksiyon patolojik alandaki damarların sayı ve çapının azalmasına neden olmaktadır. Aynı bölgeden ekspiryumda elde olunan kesitlerde hava hapsi görülürse küçük hava yolu hastalığını, hava hapsi görülmeyip dansitesinde artış izlenirse vasküler akciğer hastalığını düşündürmelidir. İnfiltratif hastalıklarda normal akciğer alanları buzlu cam görünümü gösteren patolojik akciğer alanlarına göre daha hipodens olan alanlar olarak izlenir. Ancak her iki alan içinde yer alan vasküler yapıların sayı ve çapları aynıdır ve ekspiryum kesitlerinde hava hapsi izlenmez (11).

#### YRBT'nin klinik kullanımı

1. Akciğer grafisi normal olan semptomatik hastalarda: Nedeni açıklanamayan akut veya kronik nefes darlığı, nedeni bilinmeyen ateş, göğüs ağrısı, açıklanamayan akciğer fonksiyon testleri bozukluğu. Özellikle bronşektazi düşünülen hastalarda bronşektazinin varlığının ve yaygınlığının değerlendirilmesinde ilk seçenektir (Resim 15). İmmünsuprese hastalarda parankimal hastalığı (örneğin: pnömosistis karinil pnömonisi veya invaziv aspergilloz) erken göstermede yararlıdır.
2. Parankimal hastalığın karakterizasyonunda: Birçok hastalığın karakteristik YRBT görünümü olduğundan ayırıcı tanı yapılmasını sağlar. Ayrıca sarkoidozis lenfanjitis karsinomatoza, lenfanjiomyomatozis, langerhans hücreli granülomatozis ve idiyomatik interstisyel fibroziste kesin tanı konmasını sağlayabilir.
3. Hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde: Buzlu cam görünümü olması veya hava aralığı nodüllerin görülmesi tedavi edilebilir hastalık anlamına geldiğinden YRBT ile bu bulguların gösterilmesi önemlidir.
4. Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde: Diffüz interstisyel akciğer hastalıklarında tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. İlaç reaksiyonlarına bağlı düzelebilir akciğer değişikliklerinin takibinde, radyasyon pnömonisinin gelişimi ve tedaviye yanıtının takibinde ve deskvamativ interstisyel pnömonite tedavisine yanıtın gösterilmesinde YRBT yararlıdır.
5. Açık akciğer veya transbronşial biopsinin gerekliliği veya uygun yerin seçiminde (2,6).



**KAYNAKLAR**

1. Müller NL, Miller RR. Computed tomography of chronic diffuse. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1206-15.
2. Müller NL. Clinical value of high-resolution CT in chronic diffuse lung disease. *AJR* 1991;157:63-1170.
3. Kuhn JP. High-resolution computed tomography of pediatric pulmonary parenchymal disorders. *Radiol Clin North Am* 1993;31:533-51
4. Müller NL., Miller RR. Diseases of the bronchioles : CT and histopathologic findings. *Radiology* 1995; 196:3-12.
5. Primack SL, Remy-Jardin M, Remy J, Müller NL. High-resolution CT of the lung : pitfalls in the diagnosis of infiltrative lung disease. *AJR* 1996; 167:413-8.
6. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. High-resolution CT of the lung. 1st ed. New York: Raven, 1992.
7. Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Douglas WW, Myers JL. High-resolution CT of the lungs: findings in various pulmonary diseases. *AJR* 1992; 158:971-79.
8. Austin JHM, Müller NL, Friedman PJ, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the nomenclature committee of the Fleischner society. *Radiology* 1996;200:327-31.
9. Teel G, Engeler CE, Tashjian JH, duCret PR. Imaging of small airways disease. *RadioGraphics* 1996; 16:27-41.
10. Stern EJ, Frank MS. Small-airway diseases of the lungs: findings at expiratory CT. *AJR* 1994; 163:37-41.
11. Stern EJ, Swensen SJ, Hartman TE, Frank MS. CT mosaic pattern of lung attenuation: distinguishing different causes. *AJR* 1995; 165:813-816.
12. Mayo JR, Webb WR, Gould R, et al. High-resolution CT of the lungs: an optimal approach. *Radiology* 1987; 163:507-10.
13. Mayo JR, Jackson SA, Müller NL. High - resolution CT of the chest: radiation dose. *AJR* 1993; 160:479-81.
14. Gruden JF, Webb RW, Warnock M. Centrilobular opacities in the lung on high-resolution CT: diagnostic considerations and pathologic correlation. *AJR* 1994; 162:569-74.
15. Engeler CE, Tashjian JH, Trenkner SW, Walsh JW. Ground-glass opacity of the lung parenchyma : a guide to analysis with high-resolution CT. *AJR* 1993; 160:249-51.

## Adezyon molekülleri

### Dr. Dicle Güç

Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü  
Temel Onkoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

Hücrelerin özgün olarak, farklı organ ve dokulara yönelimleri ve birbirlerini tanımaları için hücreler arasında adezyonun sağlanması gerekir. Hücrelerin diğer hücrelerle ve hücre-dışı matrisle ilişkilerini sağlayan adezyon molekülleri ve adezyon reseptörleri birçok yaşamsal olgunun düzenlenmesinde görev alırlar. Embriyogenez, hücre büyümesi ve farklılaşması ve inflamasyon bunlar arasında sayılabilir (1). Organizmanın gelişimiyle ilgili yapılan çalışmalar göstermiştir ki embriyonik hücreler enzimatik ayrıştırmadan sonra yeniden agregolabilirler ve doku benzeri yapılar oluşturabilirler. Ayrıca farklı dokulardan alınan hücreler birbiriyle karıştırıldığında, aynı dokudan olanların biraraya geldiği belirlenmiş ve böylece histogenezde farklı adezyon moleküllerinin önem taşıdığı hipotezi ortaya çıkmıştır (2, 3). Son yıllar içerisinde embriyoloji ve immünoloji konularında yapılan araştırmalar hücre adezyonunun moleküler temeli ile ilgili oldukça fazla bilgi birikimi sağlamıştır. Adezyon molekülleri patolojik durumlarda da rol oynar, buna en iyi örnek tümörögenezdir. Dolaşımada adezyon moleküllerinin serbest izoformları da vardır. Bunlar bazı hastalıklar sırasında artar (4). Adezyon molekülleri bugün beş sınıfta incelenmektedir şöyle ki, selektinler, integrinler, immün globulin süper-ailesine dahil adezyon molekülleri, kaderinler ve sınıflandırılmayan grup. Bu yazıda bu moleküllerin yapı, fonksiyon ve dağılımlarından bahsedilecektir.

#### Selektinler

Selektinlerin yapılarında hücre-dışı bölümde bulunan bir lektin kısmı, bunun hemen yanında epidermal büyüme faktörü'ne (EGF) benzer bir bölüm ve bunun yanında da kompleman regülasyonu

var proteinlerinde bulunan 60 aminoasitlik tekrarlayan diziler (Short Consensus repeats, SCR) vardır (Şekil 1). Bunları membranı geçen kısım ve sitoplazmik kısım izler (5). Lektin kısmı ligand ile bağlanan bölümdür. EGF'e benzer bölümün molekülün genel yapısının sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bu bölümün çıkartılması selektinlerin adezyon fonksiyonunu ortadan kaldırır (6). Selektinlerin yapısında bulunan kısa ardışık tekrarlayan dizilerin tam fonksiyonu bilinmese de, bu bölümün delesyonu fonksiyon kaybına neden olmaktadır. Selektinler lökosit ve endotel hücreleri üzerindeki karbonhidrat ligandlarına bağlanarak lökosit trafiğinin düzenlenmesine katılırlar.

Selektinler üzerinde buldukları dokulara göre isim alan üç ana grupta incelenir.

**L-selektinler**, hemen tüm nötrofiller ve monositlerde, T ve B lenfositlerin büyük bölümünde ve NK hücrelerinin bir alt grubunda eksprese olurlar. T ve B hücreleri üzerinde eksprese olan L selektinler tüm naiv hücrelerde bulunurken bazı hafıza hücrelerinde eksprese olmazlar (6).

**E-selektinler**, endotel hücresi üzerinde bulunurlar ve ekspresyonları IL-1, TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar uyarılara cevaben artar (6).

**P-selektinler**, trombositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunurlar. Bu gruptaki selektinler trombin, histamin, protein kinaz C, kompleman fragmanları gibi çeşitli mediatörlerle uyarılabilir. Ancak, endotel hücrelerine özgün Weibel-Palade cisimcikleri ve trombositlerde bulunan  $\alpha$ -granüllerde P-selektinler hazır olarak da bulunur (6). Böylece bu granüllerin membrana füzyonu ile P-selektinler çok hızlı şekilde eksprese olma özelliği





olduğunu göstermiştir (6). Bu gereklilik nedeniyle L-selektin T ve B lenfositleri üzerinde daimi olarak eksprese olmaktadır.

### İntegrinler

İntegrinler, heterodimer transmembran proteinlerdir. Aktif ya da inaktif halde bulunabilen integrinlerin, birbirine kovalent olmayan bağlarla bağlı alfa ( $\alpha$ ) ve beta ( $\beta$ ) alt üniteleri vardır (8). Molekülün fonksiyonel aktivitesi için her iki alt ünite gereklidir, ancak bağlanma özgüllüğünün  $\alpha$  alt ünitesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (8). İntegrinler, yapılarında bulundukları  $\beta$  alt ünitelerine göre  $\beta 1$ ,  $\beta 2$  ve  $\beta 3$  integrinler olarak adlandırılırlar.  $\beta 1$  yapısında olan integrinlere "Very Late Activation (VLA)" adı verilir. Bu ismi almalarının sebebi aktive olmuş T-lenfositlerin yüzeyinde 2-4 hafta gibi uzun bir süre sonunda eksprese olmalarıdır.  $\beta 1$  integrinler özellikle lökositlerin endotel hücrelerine ve hücre dışı matrikse bağlanmasında görev alırlar.  $\beta 2$  grubu integrinler üç homolog heterodimerden oluşur; kompleman reseptör tip 3 (CR3;CD11b/18), CR4 (CD11c/18) ve lökosit fonksiyonları ile ilişkili molekül-1 "Leukocyte Function Associated Antigenes 1 (LFA-1; CD11a/18)"(9).  $\beta 3$  grubu integrinler ya da sito-adezinler trombosit ve nötrofillerin inflamasyon alanındaki ilişkisine katılırlar. İntegrinlerin yapıları ve fonksiyonları iki değerli katyonlara bağımlıdır ( $Ca^{+2}$ ,  $Mg^{+2}$ ). İntegrinler Arginin-Glisin-Asparagin (RGD) aminoasit dizilerine sahip moleküllere bağlanma özelliği gösterir. Bu diziler hücre-dışı matriks glikoproteinlerinde, bazı hücrelerin yüzeyinde ve bazı kompleman proteinlerinde bulunur. Sitoplazmik kısımları ile vinkulin, talin, aktin, aktinin, tropomyozin gibi hücre içi iskelet yapıları ile etkileşirler (10). İntegrin adı bu moleküllerin hücre-dışı matriks ve hücre iskeleti ile ilgili aktivitelere aracılık etmesinden (integre etmesi) kaynaklanır. Dolaşımdaki lökositlerin damar endoteline tutunup, yapıştıktan sonra inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu alana göçlerinde rol alırlar (11). Hücre dışı sinyaller aracılığı ile haberleşmeyi sağlarlar (12). Embriyolojik gelişim, hemostazis, tromboz, yara iyileşmesi, immün ve immün-olmayan savunma mekanizmaları gibi birçok fizyolojik olayda hücre-hücre ve hücre-matriks adezyonuna katılırlar. Kardiyovasküler sistemde hücre-hücre ilişkisi dinamik bir olgudur ve ince ayarlı bir düzenleme gerektirir. Fibrinojen (2 mg/ml) varlığına rağmen trombositler agregre olmaz, kan akımına rağmen lökositler inflamasyon alanına gidebilir. Bütün bu olaylarda integrin grubu hücre yüzey molekülleri rol oynar. İntegrinler insan vücudunda bulunan hemen tüm

hücrelerde eksprese olurlar (13).

Aktif hale geçen bir hücre sitoplazmasından sinyal iletildiğinde, integrinlerin hücre-dışında kalan kısmı şekil değişimi göstererek kendi ligandına olan afinitesini artırır. Bu işleme içeriden-dışarıya (inside-out) sinyal iletimi denir. Bu işlem adezyon molekülleri arasında bir tek integrinlerde görülür. İntegrinlerin ligandına bağlanması ile bu kez dışarıdan-içeriye (outside in) sinyal mekanizması çalışır, bu da hücre içerisinde apoptozisten proliferasyona kadar birçok işlevde etkili olur (1).

Lökositlerin dokulara yönelmesinde adezyon moleküllerinin önemi, insanlarda rastlanan iki ka-litsal hastalıkla daha iyi anlaşılabilir. Lökosit adezyon eksikliği tip-1 sendromunda  $\beta 2$  integrin eksikliği sonucu ciddi lökositoz, deri ve mukozal alanlarda tekrarlayan infeksiyonlar ortaya çıkar. Bu hastaların lökositlerinde adezyon bozulmuş, fago-sitoz ve kemotaksi anomalileri ortaya çıkmıştır (7). İkinci sendrom, lökosit adezyon eksikliği tip-2 de lökositte gelişim anormalligi vardır. Lökositler damar endoteli üzerinde yuvarlanamazlar. Bu hastalarda da tekrarlayan infeksiyonlar ve lökositoz mevcuttur. Bu grupta selektin ligandı olan fukozil karbohidratların sentezi bozulmuştur (7).

### İmmünglobulin Super-Ailesi

Omurgalıların bağışıklık sisteminde adezyon tanıma veya bağlanma fonksiyonlarına aracılık eden birçok çözünebilir molekül ve hücre yüzey molekülü vardır. Bu moleküllerin aminoasit dizilerinin bir kısmı ve üçüncül yapıları, ilk olarak İmmünglobulin hafif ve ağır zincirlerinde saptanmıştır. Daha sonraları bazı yapılarla homoloji gösterirler. Aynı özellikleri taşıyan ve bağışıklık sistemi dışında bulunan moleküllerin de benzer fonksiyonlara sahip olduğu saptanmıştır. Bu proteinler İmmünglobulin Super Ailesinin üyeleridir. Bu ailenin üyeleri büyük olasılıkla ortak bir prekürsör genden kökenli evrimler sonucu meydana gelmiştir (14). Bu ailedeki moleküller homofilik ya da heterofilik ilişki kurabilirler.

Bu gruptaki, intersellüler adezyon molekülleri ICAM-1 ve ICAM-2, CD11/18 integrinlerin karşıt reseptörleridir. ICAM-1 endotel hücrelerinde yapılarak eksprese olur. Tümör nekrotizan faktör (TNF), interlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) ve lipopolisakkarid (LPS) muamelesini takiben 24 saat içerisinde ekspresyonları artar ve 72 saat yüksek seviyede eksprese olurlar. ICAM-2'nin endotel hücrelerindeki ekspresyonu ICAM-1'e göre daha fazladır ve sito-kitin ve LPS ile uyarımdan sonra değişmez. ICAM-2 inflamasyondaki fonksiyonu henüz tam olarak



linmemektedir. ICAM-3, ICAM-1 ile %48 homoloji gösterir. Endotel hücreleri üzerinde bulunmaz. Lökosit infiltrasyonunda görev almaz. Yalnız aktif olmayan lökositler üzerinde bulunur (11).

Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), lökositlerde bulunan VLA grubu integrinler ile ilişkiye girer. Endotel hücreleri, antijen sunan hücreler, kemik iliği stromal hücreleri, embriyonik doku ve sinovyal dokuda ekspresyon olurlar. İnflamasyon alanına lenfosit ve lökosit göçü ile lenfosit aktivasyonu ve ko-sitümlasyonuna katılırlar.

Nöral hücre adezyon molekülü (NCAM, CD56), doğal öldürücü (NK) hücreleri, nöral hücreler, astrosit ve myoblastta ekspresyon olur. Embriyogenezde normal doku mimarisinin gelişimi ve hücre büyümesi sırasında izlenen kontak inhibisyonuna katılırlar (11).

Platelet-endotelial hücre adezyon molekülü 1, (PECAM-1, CD31), polimorfonükleer hücreler, monosit, trombosit, nötrofil ve endotel hücresi üzerinde ekspresyon olur. İnflamasyon, integrin aktivasyonu, hücre-hücre adezyonu, transendotelial nötrofil, monosit, NK hücresi ve T hücre göçüne aracılık ederler (15).

MadCAM-1 mukozal adresin hücre adezyon molekülü 1, lökositlerin endotele  $\alpha 4\beta 7$  ve  $\alpha 4\beta 1$  integrinler aracılığı ile bağlanmasında aracılık eder. Peyer plakları, intestinal lamina propria ve lenf nodüllerindeki endotelde bulunur (15).

CD2 (LFA-2), T-hücresi ve NK hücresi üzerinde ekspresyon olur. LFA-3'e bağlanarak T-hücresinin hedef hücreye adezyonu, T-hücre aktivasyonu ve ko-sitümlasyonuna katılırlar.

LFA-3 (CD58), lökosit, eritrosit, endotel ve epitelial hücreler, fibroblast üzerinde ekspresyon olur. CD2'ye bağlanarak, T-hücresinin hedef hücre ve antijen sunan hücreler ile ilişkisine, T-hücresinin eritrositler ile adezyonuna (rozet oluşumu) aracılık ederler (15).

### Kaderinler

Kaderinler, moleküler ağırlıkları 120.000-140.000 arasında değişen yapı ve fonksiyonları açısından  $Ca^{2+}$ 'a bağımlı transmembran proteinlerdir (16). Kaderinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Birçok tekrarlayan ilmiğin (domain) oluşan ve  $Ca^{2+}$ 'a bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile, kaderinler arasında çok iyi korunan, sitoplazmik bölümlerle bağlantılı, tek bir transmembran kısımdan oluşur. Sitoplazmik kısım üç sitoplazmik protein ile ilişki-

lidir; bunlar  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\delta$ -katenindir (17). Kaderin/katenin haberleşmesinin kaderinlerin adeziv fonksiyonunda önemli olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlarda sitoplazmik kısmı bulunmayan E-kaderin ekspresyonunun, fonksiyonel bir hücre-hücre adezyonu sağlayamadığı bildirilmiştir. Bunun muhtemel sebebi kateninlerle irtibat kurulmaması olabilir (18). Kaderinler üzerinde bulunan dokulara göre isimlendirilirler ve bugün bilinen beş kadherin grubu vardır (19).

**E-kaderinler**, Epitel hücrelerinde ekspresyon olurlar.

**P-kaderinler**, Placentada ekspresyon olurlar ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da bulunduğu bildirilmiştir.

**V-kaderinler**, Endotel hücreleri üzerinde ekspresyon olurlar

**N-kaderinler**, Nöral dokularda ve kas hücrelerinde ekspresyon olurlar.

**H-kaderinler**, Kalp kasında ekspresyon olurlar (20).

Desmoglein, desmocollin gibi kaderin ailesi ile daha uzak ilişkili moleküller de vardır (16). Kaderinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Kaderinler, yanyana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar. Bu grupta bulunan desmosomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktaları oluştururlar. Kaderinler, birbiri ile genelde homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Kaderinlerin bu özelliği yukarıda bahsedilen histogenetik dağılımı sağlar. Kaderinlerin adeziv fonksiyonunu göstermek için normal koşullarda yüzeyinde bu moleküller taşımayan hücrelere, kaderin cDNA transfeksiyonu yapılmış, bu hücreler kaderin moleküllerini ekspresyon etmeye başladıktan sonra adeziv özellik de kazanmıştır (21). Ayrıca,  $Na^+K^+$ -ATPase gibi bazı moleküllerin de basolateral kısımda birikmeye başlaması kaderinlerin epitele benzer bir polarite de sağladığını, sinyal iletiminde de rol alabileceğini göstermiştir. Böylece, iki kaderinin ilişkisi bir dizi biyokimyasal olaya neden olarak doğru pozisyon, tanıma ve hücreler arası haberleşmeyi sağlamaktadır (18).

Tümör hücrelerinin düzensiz davranışı nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur. Invaziv karsinoma hücrelerinin başlıca karakteris-



tiği az diferansiye olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. Kaderinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır (15). E-kaderin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-kaderin, ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde diferansiyasyonun azaldığı ve göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir (19). Buradan E-kaderinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır (22). Ayrıca E-kaderinin birçok az diferansiye insan karsinom hücrelerinde bulunmadığı da tespit edilmiş ve bu hücrelerin invaziv özelliği E-kaderin cDNA transfeksyonu ile ortadan kaldırılmıştır (23). Aynı şekilde meme kanserli hastalarda H-kaderin ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (19).

#### Sınıflandırılmayan Adezyon Molekülleri

Adezyon fonksiyonuna katılan ancak yukarıda bahsedilen dört grup içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleridir.

#### Hermes (CD44)

Hücre-dışı matriks reseptörü III olarak da bilinir. Membran glikoproteinidir. İnsan dokularında variant izoformları yaygın olarak eksprese olur. T ve B lenfositler, timositler, granülozit, monosit, epitelial hücreler, fibroblastlar bunlardan bazılarıdır. CD44 hücre-hücre ve hücre, hücre-dışı matriks adezyonundan sorumludur. Endotel hücresi üzerinde lenfositlerin yuvarlanmasına, hücre göçüne ve hematopoetik hücrelerin diferansiyasyonunun uyarılmasına aracılık eder (24).

**CD36** platelet glikoprotein VI, GP IIb olarak da bilinir. Apoptozise giden hücrelerin fagositoz kapasitesi ile ilgili rolünün olduğu düşünülmektedir (25).

**CD14**, lösinden zengin proteinler ailesindedir. Monositler üzerinde eksprese olur. Endotoksin cevabına aracılık eder. Monoklonal antikolarla blokajı monosit adezyonunu engeller (26).

**OX40**, aktif T-hücrelerinin vasküler endotel hücrelerine ligandı olan gp34 aracılığı ile adezyonunda rol alır. NGFR-SF ailesine dahildir. T hücre kostimülasyonuna katılır (26).

Herne kadar son on yılda adezyon molekülleri ile ilgili bilgilerimiz arttıysa da bu konuda halen aydınlatılmayı bekleyen bir çok soru vardır. Önümüzdeki yıllarda adezyon moleküllerinin gelişimdeki rolü, ekspresyon paternleri ve fonksiyonları, sinyal iletimindeki rolü ve bunun diferansiyasyona

etkisi transjenik hayvanlarda incelenerek daha iyi olarak belirlenecek, bu şekilde adezyon moleküllerinin ekspresyonunun hastalıklarda ve özellikle kanserdeki prognostik değeri klinik ve temel araştırmalarla saptanarak bu moleküllerin diferansiyasyon ve invazyonu engelleyici özelliklerini arttırıcı ilaçlarla tedavi yolları aranacaktır.

#### KAYNAKLAR

1. Frenette PS, e Wagner DD. Adhesion molecules Part I. N Eng J Med 1996; 334:1527-29.
2. Steinberg MS. Does differential adhesion govern self-assembly process in histogenesis? Equilibrium configurations and the emergence of a hierarchy among populations of embrionic cells. J Exp Zool 1970; 173:395-434.
3. Holtfreter J. Significance of the cell membrane in embrionic processes. Ann NY Acad Sci 1948; 49: 709-60.
4. Gearing AJH, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease. Immunol Today 1993; 14:506-12.
5. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system Nature 1990; 346:425-34.
6. Kansas GS. Selectins and their ligands: Current concepts and controversies. Blood 1996; 88:3259-87.
7. Frenette PS, Denisa D, Wagner DD. Adhesion Molecules-Part II. N Eng J Med 1996; 335:43-45.
8. Hynes RO. Integrins, versatility, modulations and signalling in cell adhesion. Cell 1992; 69:11-25.
9. Petty HR, Todd III RF. Integrins as promiscuous signal transduction devices. Immunol Today 1994; 17:209-11.
10. Altıntug AO. Hücre adezyon molekülleri ve immün sistem. MN Klinik Bilimler 1995; 1:16-21.
11. Malik AB ve Lo SK. Vascular endothelial adhesion molecules and tissue inflammation Pharmacol Rev 1996; 48:213-29.
12. Etzioni A. Adhesion Molecules-Their Role in health and disease. Ped Res 1996; 39:191-98.
13. Lusinskas FW, Lawler J. Integrins as dynamic regulators of vascular function. FASEB J 1994; 8:929-38.
14. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Molecular Basis of T-cell Antigen Recognition and Activation. In: Cellular and Molecular Immunology. 2nd Edition. London, W.B. Saunders Company, 1994:136-141.
15. Jhonson JP. Cell adhesion molecules of the immunoglobulin supergene family and their role in malignant transformation and progression of metastatic disease. Cancer Metastasis Rev 1994; 10:11-22.
16. Behrens J. Cadherins as determinants of cell morphology and suppressors of invasion. Acta Oncol 1996; 35:11-22.



- 1994; 149:165-69.
17. Kemler, R. Classical cadherins. *Sem Cell Biol* 1992; 3:149-155.
  18. Ozawa M, Ringwald M, Kemler R. Uvomorilin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1990; 87:4246-50.
  19. Takeichi M. Cadherins: A molecular family important in selective cell-cell adhesion. *Annu Rev Biochem* 1990; 59:237-252.
  20. Lee SW. H-Cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer. *Nature Med* 1996; 2:776-82.
  21. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K, Yasuda K, Takeichi K. Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA. *Nature* 1987; 329:341-343.
  22. Behrens J, Mareel MM, Van Roy F, Brichmeir W. Dissecting tumor cell invasion: Epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorilin mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1989; 108:2435-47.
  23. Frixen U, Behrens J, Sachs M, et al. E-cadherin mediated cell-cell adhesion prevent invasiveness of human carcinoma cell lines. *J Cell Biol* 1991; 111:173-185.
  24. Galluzzo E, Albi N, Fiorucci S. Involvement of CD44 variant isoform in hyaluronate adhesion by human activated T cells. *Eur J Immunol.* 1995; 20:2932-39.
  25. Ren Y, Silverstein RL, Allen J, Savill J. CD39 gene transfer confers capacity for phagocytosis of cells undergoing apoptosis. *J Exp Med.* 1995; 181:1857-62.
  26. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molekules. *Annu Rev Immunol.* 1993; 11:767-804.
  27. Imura A, Hori T, Imada K. The human OX40/gp34 system directly mediates adhesion of activated T cells to vascular endothelial cells. *J Exp Med* 1996; 183:2185-95.

## Hafif zincir hastalığı, renal yetmezlik ve dolaşan plazma hücreleri

Dr. Mustafa Arıcı<sup>1</sup>, Doç. Dr. İbrahim C. Haznedaroğlu<sup>2</sup>,  
Prof. Dr. Semra V. Dündar<sup>3</sup>, Prof. Dr. Şali Çağlar<sup>4</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Ünitesi Uzmanı<sup>1</sup>, Profesörü<sup>4</sup>  
ve Hematoloji Ünitesi Doçenti<sup>2</sup>, Profesörü<sup>3</sup>

### VAKA SUNUSU

Kırkyedi yaşında bir kadın hasta, yaklaşık üç ay önce başlayan ve giderek artış gösteren halsizlik, solukluk, hipermenore, iştahsızlık, başağrısı, kilo kaybı, bel ağrısı ve bacaklarında nokta şeklinde kanamalar şikayetleriyle başvuruyor. Anemnezinde daha önceden benzer yakınmasının olmadığı ve sürekli kullandığı bir ilaç öyküsünün bulunmadığı öğreniliyor. Son on ay içinde 10-12 kg kadar kilo kaybı olmuş. Kemik ağrıları, son dönemde çok artmış. Son üç gündür 39,5 °C'ye kadar üşüme-titretilme ile yükselip, iki saat devam ettikten sonra terleme ile düşen ateş ve idrar yaparken yanma yakınması başlamış.

Son üç aydır başlayıp giderek ağırlaşan problemlerle bize başvuran hastada dikkat çeken ölçüde kilo kaybı, halsizlik ve kemik ağrısı yakınmaları var. Bu belirtilerin ayırıcı tanısı oldukça geniş bir spektrumu içermektedir. Hastanın öyküsü değerlendirildiğinde varolan halsizlik, solukluk, hipermenore yakınmaları ile peteşyal kanamaları anemi ve trombositopeniyi akla getiriyor. Yapılacak laboratuvar tetkikleri ile hastanın periferik kan tablosunun değerlendirilmesi gereklidir. Kilo kaybı ile beraber hematopoietik sistemin en az iki serisinin tutulduğu düşünüldüğünde, hastanın olası neoplastik olaylar açısından tetkik edilmesi uygun olacaktır. Hastada primer hematolojik malignansiler kadar kemiğe metastaz yapan gastrointestinal, jinekolojik malignansiler veya meme kanseri de düşünülmelidir. İlaç ve toksik madde reaksiyonuna bağlı olarak gelişebilen kemik iliği baskılanması da benzer bir klinik tabloya yol açabilir. Ancak hastanın öyküsünde ilaç kullanmadığı belirtildiği için bu

olasılık ekarte edilebilir. İdrar yaparken yanma, ateş, üşüme-titretilme yakınmaları olan hastada üst üriner sistemi ilgilendiren bir infeksiyon düşünülmelidir. Hastanın bu açıdan değerlendirilmesi ve gerekli terapötik yaklaşımın bir an önce uygulanması gereklidir.

**Fizik incelemede; genel durumu orta-iyi, bilinç açık, kooperasyon ve oryantasyon iyi, ateş 38,8°C, nabız 114/dk, kan basıncı 110/70 mmHg, cilt ve mukozalar soluk, ciltte seyrek peteşiyal döküntüler, kardiyak oskültasyonda mezokardiyak odakta yayılım göstermeyen 2/6'den sistolik üfürüm, karaciğer kosta kenarını 5 cm geçiyor (total vertikal uzunluğu 20 cm), sağ kostovertebral açı ve üriner trase hassasiyeti varlığı ile birlikte bilateral pretibial (+) ödem saptanıyor. Lökomotor sistem muayenesinde lumbal lordozda azalma ve bel hareketlerinde kısıtlılık gözleniyor.**

Hastanın fizik incelemesinde gözlenen solukluğu ve peteşiyel döküntüleri anemi ve trombositopeni olasılığını destekleyen objektif bulgulardır. Fizik incelemede saptanan hepatomegali, neoplastik bir hastalığa bağlı olabileceği gibi diğer sebeplerin de ekarte edilmesi gerekir. Sağ kostovertebral bölgede ve üriner trasesinde var olan hassasiyet üriner infeksiyon lehine kabul edilmelidir. Bilateral 2(+) pretibial ödemi saptanan hastanın serum albumin düzeyinin ölçülmesi, idrar analizi yapılarak renal fonksiyonlarının değerlendirilmesi; gerekirse 24 saatlik idrar örneğinde kantitatif protein ekskresyonunun saptanması ödemin renal kaynaklı olup olmadığını aydınlatmak için faydalı olacaktır. Ödeme yol açabilecek diğer sebepler (kalp yetmezliği, karaciğer fonksi-



yon bozuklukları vs) de uygun incelemelerle ekarte edilmelidir. Hastada saptanan lumbal lordozda azalma ve bel hareketlerinde kısıtlılık yakınması için de hastanın öncelikle direkt radyografik yöntemlerle değerlendirilmesi gerekir. Bu bulgular benign kökenli (lumbal disk hernisi, osteoporoz vb) olabileceği gibi, malign bir olayın kemik metastazlarına da bağlı olabilir. Radyografik veriler sonucunda eğer gerekli görülürse metabolik kemik hastalığının biyokimyasal parametreleri de değerlendirilmelidir.

**Laboratuvar incelemelerinde; eritrosit sedimentasyon hızı: 136 mm/saat, hemoglobin 4.6 gr/dL, beyaz küre sayısı 30000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 83000/mm<sup>3</sup>, rutin idrar tetkikinde 150 mg/dL proteinüri, idrar dansitesi 1010 ve idrarın mikroskopik incelemesinde 2-3 eritrosit, bol lökosit, steril idrar incelemesinde gram negatif basiller, kan üre azotu (BUN) 72 mg/dL, kreatinin 4.7 mg/dL, total protein 8.6 g/dL, albumin 2.3 g/dL, kalsiyum 11.8 mg/dL, ürik asit 11.9 mg/dl, kraniyal ve lumbosakral direk grafilerde osteolitik lezyonlar saptanıyor. 24 saatlik idrarda kantitatif protein ekskresyonu 8 gram/gün olarak saptanıyor.**

Hastanın laboratuvar verilerinde ilk dikkat çeken bulgu sedimentasyon yüksekliği, derin anemi ve trombositopenidir. Bu üç değer ilk planda neoplastik bir olayı, özellikle de kemik iliğini ilgilendiren (primer veya sekonder) bir malignansiyi düşündürmektedir. Beyaz küre değeri 30.000 olan hastada periferik yayma incelemesi yapılarak lökositoz varlığı değerlendirilmeli, olası hematolojik bir malignansiye bağlı değişiklikler olup olmadığı araştırılmalıdır. Hastanın spot idrar örneği ve 24 saatlik idrar analizi belirgin protein kaçağı olduğunu; biyokimyasal değerleri ise böbrek fonksiyonlarında bozulma olduğunu göstermektedir. Serum albumin değeri proteinüriye bağlı olarak azalan hastada ödemin renal kaynaklı olduğunu söylemek mümkündür. Hastanın hiperkalsemisi ve hiperürisemisi de hematolojik bir malignansiyi destekleyen bulgulardır. Serum albumin değerindeki her 1.0 gr/dl düşüş için total kalsiyum değerinin 0.8 mg/dl azaldığı hatırlanırsa hastanın belirgin hiperkalsemisi olduğu dikkati çekmektedir. Ürik asit yüksekliği renal fonksiyonlardaki bozulmaya bağlı olabileceği gibi myeloproliferatif hastalıklara da bağlı olabilir. Kraniyal ve lumbosakral grafilerinde izlenen osteolitik lezyonlar da malign bir olayı (primer veya sekonder) düşündürmektedir. idrar tetkikinde saptanan lökositüri ve steril idrar incelemesindeki gram negatif basillerin varlığı üriner infeksiyonu destek-

lemektedir. Neoplastik bir olayın kuvvetle düşünüldüğü hastada, idrar kültürü alındıktan sonra geniş spektrum bir antibiyotikle tedaviye başlamak faydalı olacaktır.

Laboratuvar incelemelerindeki bulgular (anemi, trombositopeni, sedim yüksekliği, renal fonksiyon bozukluğu, osteolitik lezyonlar, infeksiyon varlığı) öykü ile birleştirildiğinde hastada en olası tanının multipl myelom olabileceği düşünülmektedir. Tanının kesinleştirilmesi için mutlaka kemik iliği aspirasyonunun yapılması, idrar protein elektroforezinin değerlendirilmesi uygun olacaktır.

**Hastanın periferik kan yayması incelemesinde; % 12 çomak, % 73 nötrofil, % 8 lenfosit, % 7 plazma hücresi, morfolojik incelemede eritrositlerde rulo formasyonu ve ikili-üçlü trombositler gözleniyor. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda % 90 atipik, multinükleer, dev plazma hücreleri, kanda immünglobülinlerin kantitatif tayininde IgM, IgG ve IgA serum düzeylerinde düşüklük (panhipogamaglobulinemi) gözleniyor. idrar protein elektroforezinde lambda hafif zinciri belirleniyor. Tedavi öncesi alınan idrar kültüründe *Klebsiella pneumoniae* ürerken, ateşli dönemde alınan kankültürlerinde üreme olmuyor.**

Kemik iliği incelemesinde plazma hücrelerindeki belirgin artış ve atipik plazma hücrelerinin varlığı ile idrar protein elektroforezinde hafif zincir ekskresyonu hastadaki tüm bulguların multiple myelomaya bağlı olduğunu düşündürmektedir. Plazma hücre oranının yüksekliği, periferik dolaşımda plazma hücrelerinin bulunması, idrarda lambda hafif zincir ekskresyonu, hipogamaglobulinemi, derin anemi, renal yetmezlik, hiperkalsemi ve osteolitik kemik lezyonlarının varlığı hastalığın kötü prognoza sahip olduğunu gösteren kriterlerdir. Bu durum hastanın klasik myelom tedavilerden daha farklı, agresif bir tedavi gereksinimini doğurmaktadır.

Myelomlu hastalarda bakteriyel infeksiyonlara yatkınlık bilinmektedir. Hastalardaki hipogamaglobulinemi özellikle kapsüllü mikroorganizmalar olmak üzere tüm bakteriyel infeksiyonların sık ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu hastada mevcut olan *Klebsiella pneumoniae* infeksiyonuna bağlı akut pyelonefrit de infeksiyona yatkınlığın bir belirtisidir.

**Hastanın klinik tablosunu bozan üriner infeksiyona yönelik kinolon grubu bir antibiyotik İlofksasin başlanıyor ve destek tedavi amacıyla 3 ünite kan transfüzyonu yapılıyor. Varo-**



lan renal fonksiyon bozukluğu için kontrollü hidrasyon ve diğer destek tedavilerini takiben primer neoplastik hastalığı için sitotoksik kemoterapi planlanıyor. Hastanın ağır tümör yükü ve kötü prognostik özellikler nedeniyle yüksek doz melfalan tedavisi başlanıyor. Kemoterapi sırasında hematolojik tablo yanısıra renal fonksiyonlar ve biyokimyasal parametrelerin günlük izlemi yapılıyor. Renal yetmezlik açısından konservatif izlem yapılıyor, hasta kontrollü hidrasyonla günde 1000-1500 cc idrar çıkarıyor. Hiperüriseminin kontrolü için allopürinol başlanıyor. Tedavi başladıktan sonra ilk hafta içinde renal fonksiyonlarda göreceli bir düzelme gözleniyor. Ancak ikinci haftadan itibaren hastanın beyaz küre (BK) sayımlarında düşme gözleniyor ve onyedinci günde BK sayısı 300/mm<sup>3</sup>'e düşen hastanın ateşi çıkıyor. Nötropenik ateşi olan hastaya intravenöz imipenem ve Granülosit koloni stimulan faktör (G-CSF) başlanıyor. Ancak genel durumunda giderek bozulma gözleniyor. BK değerleri G-CSF tedavisine rağmen yükselme; hipotansiyon, takikardi, bilinç bulanıklığı, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipoksemi, hipokapni tablosu gelişen hastaya Trimetoprim-sulfamethoxazole (TMP/SMX) ve amfoterisin-B tedavisi başlanıyor. Destek tedavisine devam edilen hastanın genel durumunda düzelme gözlenmiyor, renal fonksiyonları bozulmaya başlıyor ve idrar miktarı azalıyor. Önerilen diyaliz tedavisi aile tarafından reddedildiği için yapılamıyor. Ertesi gün kardiyopulmoner arrest sonucu hasta kaybediliyor.

Hastanın genel durumunu düzeltecek önlemlerin alınmasını takiben hızla kemoterapinin başlaması, myelom tedavisinin temel prensiplerinden birisidir. Bu hastalarda organ fonksiyonlarındaki bozulmanın bizzat tümöral gelişimin sonucu olduğu düşünülürse, hastalığın kontrolünü sağlamaya yönelik yaklaşımlar organ fonksiyonlarının düzelmesine de katkıda bulunacaktır. Bu nedenle hastada gerekli destek tedavileri yapıp, renal fonksiyonlar açısından uygun koruyucu önlemler (infeksiyonun tedavisi, dehidratasyonun engellenmesi, hiperürisemi ve hiperkalseminin kontrolü ile nefrotoksik etkenlerden kaçınılması vb) alındıktan sonra, kemoterapiye başlanması uygundur. Vakadaki kötü prognostik faktörlerle beraber plazma hücre lösemisinin varlığı klasik konvansiyonel tedavi seçenekleri yerine daha agresif, yüksek doz ilaç uygulanmasını gerektirmiştir. Kötü prognostik gruplarda faydalı olduğu bildirilen bu yaklaşımın,

en büyük dezavantajı oldukça ciddi, hatta bazen geri dönüşü olmayan bir myelosüpresyona yol açmasıdır. Bu hastada da yüksek doz melfalan tedavisini takiben ağır bir nötropeni tablosu gelişmiştir. Myeloma bağlı immünsüpresyonu olan hastada nötropeni gelişimi ile beraber daha ağır infeksiyöz komplikasyonların gelişimi kaçınılmazdır. Hastada nötropenik ateş, kinolon grubu bir antibiyotik ile tedavi altında geliştiği için, tedavi geniş antibakteriyal spektruma sahip imipenem ile sağlanmaya çalışılmıştır. G-CSF tedavisi, kemoterapiye bağlı nötropenide etkinliği gösterilmiş bir yaklaşımdır. Nötropeni süresinin kısalması infeksiyöz komplikasyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltacağı için hastaya G-CSF uygulanmıştır. Ancak ilaca bağlı myelosüpresyonu kırmak mümkün olmamıştır. Nötropeni tablosu devam eden hastada ateşin kontrol altına alınamaması sonucunda multiple organ yetmezliği tablosuna yol açan sepsis sendromu gelişmiştir. Nötropenik hastada sepsise neden olabilecek olası infeksiyöz etkenlerin kontrolü için hastaya TMP-SMX (Pneumocystis carinii pnömönisi) ve amphotericin B (fungat infeksiyonlar) başlanmış; ancak yeterli yanıt alınamamıştır. Sepsis tablosunda renal fonksiyonları yeniden bozulan hastaya planlanan diyaliz tedavisi uygulanamamıştır. Hasta destek tedavilerine rağmen ağır myelosüpresyon sonucunda gelişen sepsis tablosunda kaybedilmiştir.

#### YORUM

Anemi, sedimentasyon yüksekliği, yaygın kemik ağrıları ve renal yetmezlik tablosunda başvuran yetişkin bir hastada ilk akla gelmesi gereken tanılarından birisi multiple myelom olmalıdır (1). Multiple myelom, tek bir plazma hücre klonunun kontrolsüz, malign karakterli proliferasyonuudur. Tümörün bizzat kendisi ve tümör hücrelerinin ortaya çıkardığı anormal paraproteinler değişik organ sistemlerinde disfonksiyona yol açmakta ve hastalık, çok geniş bir klinik spektrum sergileyebilmektedir. Bu özelliği nedeni ile zaman zaman tanınan kanşıklıklar yaşanmakta ve hastalar multiple myelom tanısı konulmadan, hastalığın yarattığı komplikasyonlar (renal yetmezlik, nörolojik bulgular vb) açısından değerlendirilmekte ve tedavi edilmektedirler.

Etyolojisi ve epidemiyolojisi tam olarak bilinmeyen multiple myelomun, Batı toplumlarında tüm malign hastalıkların % 1'ini, hematolojik malignansilerin ise % 10'unu oluşturduğu; insidansının özellikle yaşla birlikte artış gösterdiği bilinmektedir. Multiple myelomun en sık görüldüğü yaşın hayatın 7. dekadıdır. hastaların yalnız % 3'ü 40



yaşın altındadır (2).

Myelomlu hastalarda en sık rastlanan belirti, hastaların neredeyse % 70'inde gözlenen ve özellikle bel ve göğüsde yoğunlaşan yaygın kemik ağrısıdır (1). Myelomdaki kemik ağrısı, metastatik karinomin aksine geceleri istirahatte değil gündüz, hareketle agrave olma özelliğine sahiptir. Bu durum, yaşlı hastalarda sık rastlanan lumbal disk hernisi, osteoporoza bağlı kompresyon kırıkları ile karıştırılabilmekte tanının gecikmesine yol açmaktadır.

Myelomlu hastalarda en sık rastlanan klinik problemlerden birisi ise bakteriyel infeksiyonlara olan duyarlılıktır (1). En sık rastlanan infeksiyonlar pnömöni ve pyelonefrit, etken patojenler ise *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Echerichia coli*' dir. Hastaların neredeyse % 25'i infeksiyon nedeni ile başvurmakta; yüzde 75'inde ise hastalığın seyri sırasında infeksiyon sorun oluşturmaktadır. Yukarıda tartışılan vakada da akut pyelonefrit hastanın başvuru nedenidir. infeksiyona yatkınlığın en önemli sebebi hastaların etkin antikör cevabı oluşturmalarını engelleyen difüz hipogamaglobulinemidir. Bu durum özellikle kapsüllü mikroorganizmalara bağlı infeksiyonların çok kolay gelişmesine ve sepsis ataklarının ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Myelomlu hastalarda hem tedavi planını hem de prognozu etkileyen bir diğer sorun ise böbrek yetmezliğidir (1,3). Hastaların neredeyse yansında böbrek tutulumu gözlenmektedir. Böbrek yetmezliği, tanı konulmadan önce görülebileceği gibi, hastalığın seyri sırasında da ortaya çıkabilir. 'Myelom böbreği' en sık rastlanan (%70-80) histopatolojik tablodur. Myelom böbreğinde en temel tanısal belirti distal tübüllerde ve toplayıcı kanallarda eozinofilik silendir birikimidir. Silendirlerin etrafında inflamatuvar hücre reaksiyonu gözlenmektedir. Bunun dışında tübüller interstisyel değişiklikler ile tübüller atrofiye rastlanır (4). Myelom böbreğinde glomerüller karakteristik olarak tutulmazlar. Bu nedenle hastalarda monoklonal hafif zincirlerin önemli yer tuttuğu proteinüri tablosu bulunur. Myelom böbreğinde genellikle hipertansiyon ve nefrotik sendrom tablosu gözlenmez. Myelomda böbrek tutulumunun daha az rastlanan diğer histopatolojik şekilleri olan amiloid nefropatisi (%10) ve hafif zincir nefropatisinde (%5-10) ise tübüller ile birlikte glomerüler tutulumda sözkonusudur (5). Glomerüler tutulum, nonselektif bir proteinüriye yol açtığı için nefrotik sendroma yol açabilir. Yukarıda tartışılan vakada da gelişen nef-

rotik sendrom tablosu, hastada hafif zincir nefropatisi olduğunu düşündürmektedir.

Myelom seyri sırasında sık gözlenen bazı komplikasyonlar da böbrek yetmezliğini ortaya çıkarabilmekte ya da var olan yetmezliği daha da ağırlaştırabilmektedir. Bu faktörler arasında en önemlileri hiperkalsemi, hiperürisemi, dehidratasyon, üriner infeksiyonlar, obstrüktif üropati, nefrotoksik etkenlerdir. Bu sorunlarla etkin şekilde mücadele edilmesi böbrek yetmezliği tedavisinin de önemli bir basamağını oluşturmaktadır. Bu hastalarda kemik ağrıları için sık kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar da böbrek yetmezliğini artırma potansiyeline sahiptirler (6).

Bunlar dışında multiple myelomlu hastalarda hiperviskoziteye bağlı klinik yakınmalar, nörolojik bulgular, hiperkalsemi ve hiperürisemi, kanama ve pıhtılaşma bozuklukları da gözlenebilir. Multiple myelomun klinik görünümünün bir çoğu (kord basısı, patolojik kırıklar, hiperkalsemi, hiperviskozite ve sepsis) medikal acil sorunlara yol açabilir.

Multiple myelom tanısı için kemik iliği aspirasyon örneklerinde % 10-15'den daha fazla plazma hücresi bulunmalı veya kemik veya yumuşak dokuda plazmositom varlığı histopatolojik olarak gösterilmelidir. Bu sitolojik kritere, klinik kriterler olarak nitelendirilen serumda M-protein (3.0 g/dl) varlığı, idrarda M-protein saptanması veya litik kemik lezyonlarından en az birinin eşlik etmesi tanı için gereklidir (7). Hastaya tanı konulmasını takiben klinik durumu değerlendirilmeli, prognostik faktörler gözönünde bulundurularak palyatif ve küratif tedavi planları belirlenmelidir (8).

Sunulan vaka iki açıdan önem taşımaktadır: Bunlardan birincisi myelom tedavisinde uygulanması gereken kemoterapi planı nasıl olmalıdır? Agresif kemoterapi yaklaşımlarının hastalık üzerindeki etkileri nelerdir? Diğer ise renal yetmezlik varlığında tedavi planı nasıl belirlenmeli ve renal yetmezliğin kontrolü için neler yapılmalıdır?

Multiple myelom için standart tedavi halen kemoterapidir. Sorun konvansiyonel melfalan-prednizolon rejimi ile diğer çok ilaçlı ya da yüksek doz kemoterapi protokolleri arasında hangi kriterlere göre seçim yapılacağıdır (9). Klasik melfalan-prednizolon (MP) tedavisinin hastaların %50'sinde 24 aya varan sürelerde remisyon sağladığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir. Ancak iki yıldan sonra ilaca direnç sorunu ortaya çıkmaktadır. Bunu çözmek amacıyla denenen çoklu ilaç kemoterapi protokollerinin ise standart MP tedavisinden daha üstün olduğu henüz gösterilememiştir (10).



Konvansiyonel kemoterapi yaklaşımları ile istenen sonuçların elde edilememesi üzerine yüksek doz kemoterapi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Sunulan vakada da standart MP tedavisi yerine yüksek doz melfalan kullanılmıştır. Hastanın klinik ve laboratuvar verileri incelendiğinde; kemik iliğinde yüksek plazma hücre oranı, hafif zincir hastalığı olması, derin hipogamaglobulinemi, periferik dolaşımda plazma hücrelerinin bulunması (plazma hücre lösemisi), hemoglobün değerinin düşüklüğü, kreatinin yüksekliği, hiperkalsemi ve litik lezyon varlığı gibi kötü prognostik faktörleri taşıdığı gözlenmektedir. Dolaşımda plazma hücrelerini bulduğu lösemik form, multiple myelomun en agresif, terminal formlarından birisidir. Yeni tanı alan hastaların % 4'ünde rastlanan bu sorun, kompleks sitogenetik anomalilerle birlikte. Klinikte kemik iliğinin immatür plazma hücreleri ile % 90'ın üzerinde tutulması, derin anemi, renal yetmezlik ve ağır immünyetmezlik ile karakterizedir. Standart kemoterapötik yaklaşımlara cevap alınamayan bu olgularda, hematopoietik toksisite riski gözönünde tutularak yüksek doz melfalan tedavisi gibi agresif tedavilerle yaşam süresinin uzatılabildiği gösterilmiştir (11,12). Hastada ayrıca agresif bir multiple myelom tipi olan lambda hafif zincir hastalığının bulunması da agresif tedavi yaklaşımını gerekli kılmaktadır. Ancak yüksek doz kemoterapi oldukça ciddi myelosüpresyon riskine de sahiptir. Bunun kontrolü için G-CSF veya Granülosit-makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi büyüme faktörlerinin tedavi şemalarına eklenmesi önerilmiştir; ancak nötropeni süresini kısaltan bu ilaçların enfeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi ortadan kaldırmadığı gibi dirençli aplaziyi de yok edemediği bildirilmiştir (13). Sunulan vakada da başlanan yüksek doz melfalan tedavisi ciddi myelosüpresyona yol açmış ve bu durum G-CSF tedavisine rağmen devam etmiştir. Ciddi myelosüpresyon sonucunda da hasta enfeksiyöz komplikasyonlarla kaybedilmiştir.

Renal yetmezlik varlığında myelom tedavisi nasıl yapılmalıdır sorusu literatürde henüz net olarak çözülememiştir (14). Böbrek fonksiyon bozukluğu varlığında kemoterapötik ilaçların dozlarını % 50 azaltarak başlamayı öneren görüş kadar, ilaç dozlarını tam başlayıp hastada gelişen myelosüpresyon derecesine göre modifikasyon yapmayı öneren görüş de vardır. Ancak üzerinde kesin görüş birliği olan nokta ise, kemoterapiin renal yetmezlik nedeni ile geciktirilmemesidir. Çünkü renal yetmezlik gelişimindeki en önemli etkenin aşırı hafif zincir üretimi olduğu düşünülürse, hafif

zincir aşırı yapımını önleyecek her yaklaşım renal fonksiyonların daha fazla bozulmasını da engelleyecektir (5).

Hastalarda tedavi şansını etkileyen ve önemli bir morbidite sebebi olan renal yetmezlik ile mücadelede de etkin bir şekilde yapılmalıdır. Temel prensip böbrek fonksiyonlarının bozulmasının önlenmesi olmalıdır. Bu amaçla dehidratasyon, hiperkalsemi, hiperürisemi, üriner enfeksiyon ve nefrotoksik ilaç kullanımı gibi faktörler mutlaka kontrol edilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğunun tedavisinde en önemli basamak ise destekleyici tedavidir. Hastanın uygun şekilde hidrate edilmesi ile yeterli idrar çıkışı sağlanabilirse, tübüler sistemde silendirlerin çökmesi, hiperkalsemi ve hiperüriseminin olumsuz etkileri ortadan kaldırılabilecektir. Bu hastalarda, hipervolemi ve hiperkalsemi durumları dışında rutin diüretik kullanılması ise sakıncalıdır. İdrarın alkalinizasyonu ürik asit kristallerini çökmesini engelleyebilir (5). Dolaşımdaki paraproteinlerin plazmaferez ile uzaklaştırılmasının renal fonksiyonlar üzerinde iyileştirici etkisi olabileceği görüşü öne sürülmüş, ancak yapılan çalışmalarda bu yöntemin etkinliği gösterilememiştir (15). Üremik semptomların ortaya çıktığı hastalarda ise diyaliz tedavisi oldukça etkindir. Periton diyalizi paraproteinleri uzaklaştırma potansiyeli açısından hemodiyalize daha üstündür; ancak her iki yöntemin yaşam sürelerini etkisi arasında belirgin fark yoktur.

Sonuç olarak, multiple myelom çok değişik klinik prezentasyonlarda ortaya çıkan, gerek tedavi yaklaşımları gerekse prognostik özellikleri açısından heterojen özellikler taşıyan bir hastalıktır. Gelecekte, myelom hücre biyolojisinin daha anlaşılması ve yeni tedavi seçeneklerinin ortaya konulması ile hedeflenen başarının sağlanabileceği öngörülmektedir (16).

#### KAYNAKLAR

1. Kyle RA. Multiple myeloma: review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975;50:29-40.
2. Riedel DA, Pottern LM. The epidemiology of multiple myeloma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:225-47.
3. Seney FD Jr, Silva FG. Plasma cell dyscrasia of the kidney. *Am J Med Sci* 1987;293:407-18.
4. Cohen AH, Borden WA. Myeloma kidney. An immunohistochemical study of renal biopsies. *Am J Surg* 1980;42:248-56.
5. Seney FD Jr. Myeloma kidney and renal ligamentous deposit disease. In: *Current Therapy in Nephrology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1987: 100-105.



- and Hypertension. Glasscock RJ (ed). St. Louis, Mosby 1992:199-203.
6. Rota S, Mougenet B, Baudoin B, et al. Multiple myeloma and severe renal failure: a clinicopathological study of outcome and prognosis in 34 patients. *Medicine* 1987;66:126-37.
  7. Costa G, et al. Melphalan and prednisone: an effective combination in the treatment of multiple myeloma. *Am J Med* 1973;54:589.
  8. Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell with presenting clinical features, response to treatment and survival. *Cancer* 1975;36:842-54.
  9. Boccadora M, Pileri A. Standard chemotherapy for myelomatosis: an area of great controversy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992;6:371-82.
  10. Alexanian R, Dimopoulos M. The treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 1994;330:484-89.
  11. Barlogie B, Alexanian R, Smallwood L, et al. Prognostic factors with high-dose melphalan for refractory multiple myeloma. *Blood* 1988;72:2015-19.
  12. Cunningham D, Paz-Ares L, Gore ME, et al. High-dose melphalan for multiple myeloma: long-term follow-up data. *J Clin Oncol* 1994;12:764-68.
  13. Harousseau JL, Facon T, Maloisel F, et al. G-CSF instead of autologous stem cell transplantation after high dose melphalan as front-line therapy in multiple myeloma. *Blood* 1995;86(Suppl 1):184a.
  14. Geneval D, Rabian C, Guerin V, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement. *Adv Nephrol* 1992;21:347-70.
  15. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al. Treatment of renal failure associated with multiple myeloma. Plasmapheresis, hemodialysis, and chemotherapy. *Arch Intern Med* 1990;150:863-69.
  16. Bataille R, Harousseau JL. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 1997;336:1657-64.

# Cleocin®

(Klindamisin fosfat)

## Jinekolojik 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 antibiyotiğin bu arada klindamisin kullanımı sırasında ağır diyare ve psödomembranoz 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. **KULLANIŞ ŞEKLİ** ve kullanırken ihtiyatlı olunmalıdır. **YAN ETKİLER:** Karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare. Oral yolla tedavisinde özofajit. **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 arttırabilir. 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**

İsası ile  
Ruhsat sahibi ve üretici:

**İlçezacıbaşı**

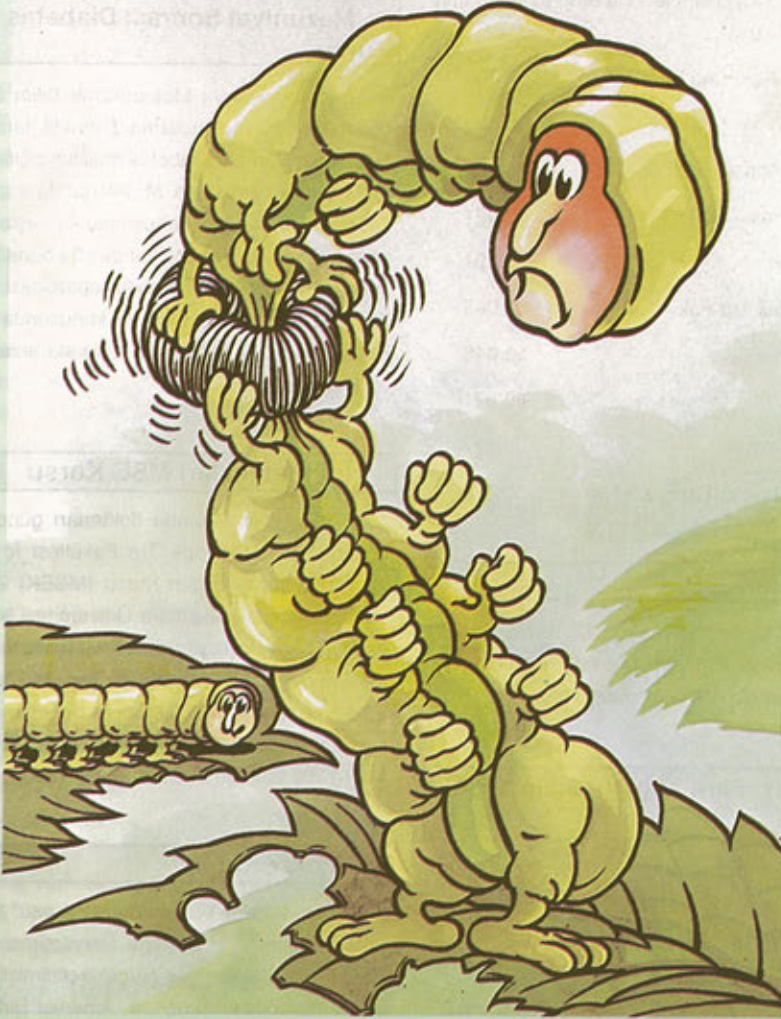
Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz  
**Eczacıbaşı İlaç Pazarlama**  
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent-İstanbul



# 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 divertiküli, 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.

## TUS Sınavı Birincisi (Yine) HACETTEPE...

12 - 13 Nisan 1997 tarihlerinde yapılan Tıptı Uzmanlık Sınavı'nın sonuçlarına göre Fakültemiz mezunları her zamanki başarılarını tekrarlayarak yine birinci ve ikinci oldular. "Ağırlıklı Klinik ve Temel Tıp Bilimleri Puan Ortalamaları"na göre sıralama aşağıda verilmekte olup, bu başarılarından ötürü tüm mezunlarımızı ve yetişmelerinde emeği geçen tüm Fakültemiz mensuplarını kutlarız.

1. Hacettepe Ü. Tıp Fak. (İng.)	58.253
2. Hacettepe Ü. Tıp Fak. (Türkçe)	55.825
3. İstanbul Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. (İng.)	54.608
4. Marmara Ü. Tıp Fak. (İng.)	53.091
5. Ankara Ü. Tıp Fak.	53.091
6. İstanbul Ü. İstanbul Tıp Fak.	53.045
7. İnönü Ü. Tıp Fak.	53.045
8. Gazi Ü. Tıp Fak.	50.921
9. Ege Ü. Tıp Fak.	50.777
10. İstanbul Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. (Türkçe)	50.776

## Yeni TÜBA Üyeleri

Fakültemiz Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Emin Kansu, Prof. Dr. Şevket Ruacan ve Prof. Dr. Mustafa İhan Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Asli Üyeliğine seçilmişlerdir.

## Sandoz-Novartis Farmakoloji Bilim Ödülü Hacettepe'ye...

1995-1996 yılları Sandoz (yeni adıyla Novartis) Farmakoloji Dalı Bilim Ödülü yarışmasında Prof. Dr. Meral Tuncer'in yürütücülüğünü yaptığı "5-HT<sub>1</sub>-like receptor mediated contraction in the human internal mammary artery" adlı çalışma Birincilik Ödülünü kazanmıştır. Araştırmadaki diğer araştırmacılar Doç. Dr. Sertaç Çiçek, Uzm. Dr. İknur Ay, Prof. Dr. Harun Tatar'dır. Dr. Tuncer'in serotonin konusunda yapılmış veya yayınlanmış bir çok çalışması vardır. Journal of Cardiovascular Pharmacology'de yayınlanan çalışmada, migren ve karsinoid sendrom gibi patolojik durumlarda rolü olduğu ileri sürülen serotonin'in İMA'da 5-HT<sub>1</sub> benzeri reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiş ve bunun önemi tartışılmıştır.

## Dekanlık Eğitim Toplantısı

18 Mart 1997'de H.Ü. Finansal Araştırmalar Merkezi'nde Prof. Dr. Mustafa İpçi'nin konuşmacı olarak katıldığı hastane yönetimi sertifikalı eğitim programı (HAYSEP) tanıtımı toplantısı gerçekleştirildi.

## Mezuniyet Sonrası Diabetes Mellitus Eğitim Kursu

Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı ile Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından düzenlenen Mezuniyet Sonrası Diabetes Mellitus Eğitim Kursu, 19-21 Mart 1997 tarihleri arasında M salonunda yapıldı. Kurs Prof. Dr. Olcay Gedik'in açılış konuşması ile başladı. Ankara, İstanbul ve İzmir'deki Tıp Fakültelerinden 34 öğretim üyesi, toplam 174 kursiyere, diabetes mellitus fizyopatolojisi, moleküler biyolojisi, komplikasyonları ve tedavisi konusunda konferanslar verdi. Kursun sonunda katılımcılara kursta anlatılan konuları içeren bir kitap dağıtıldı.

## İç Hastalıkları MSE Kursu

Tıp uygulamalarında doktorları güncel tutmak amacıyla düzenlenen Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları 2. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (MSEK) 26-30 Mart 1997 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Merkez Kampusunda yapıldı. Kurs Pratisyen doktor ve İç Hastalıkları araştırma görevlileri ve uzmanlarından oluşan 440 kursiyer katıldı. Kurs TTB-STE tarafından 50 kredi ile değerlendirildi ve kursiyerlere kurs bitiminde sertifikaları verildi. 3. MSEK, 1998 yılında 21-28 Mart 1998 tarihleri arasında yapılacaktır.

## Aferez Kursu

"Kullanıcılara Yönelik Aferez Kursu" 10-14 Nisan 1997 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Konferans Salonunda gerçekleştirilmiştir. Teorik ve pratik derslerden oluşan program, Amerika Birleşik Devletleri'nden; Fred Hutchinson Cancer Research Center, Aferez Ünitesi Sorumlusu, Sayın Melodee Smith, RN, HP ve Prof. Dr. Emin Kansu tarafından yürütülmüştür. Kurs, Türkiye'nin çeşitli illerinden Üniversite ve Devlet Hastaneleri, aferez ünitesi çalışanları ve Eczacıbaşı-Baxter Ürün Sorumlularından oluşan 25 kişi katılmıştır. Kurs süresince, karşılıklı tartışma ve yoğun pratik eğitim yapılmıştır.



### Doktora ve Uzmanlık Tezlerine Maddi Destek

H.Ü. Araştırma Fonu Yönetim Kurulu, Lisansüstü Öğretim Araştırma Projeleri içinde yer alan doktora, tıpta uzmanlık ve sanatta yeterlik eğitimini sürdürmekte olan ve kadrosu üniversitemizde olan öğrencilerin, 1997'de tez aşamasına gelmiş projelerine 100 milyon TL., 1996'da tez aşamasına gelmiş projelerine ise 50 milyon TL. tavan olmak üzere destekleme kararı almıştır. Proje başvurularında, "Proje Destek Programları ve Çalışma İlkeleri" kılavuzunun arkasında bulunan başvuru formu ve eklerinin eksiksiz ve doğru doldurulması gerekmektedir.

### Yaşgünü

Onursal rektörümüz Prof. Dr. İhsan Doğramacı'nın 82. yaşgününde "Hacettepe Ailesi" hocamız ile birlikteydi. Bilkent Otel'de düzenlenen doğumgünü partisinde "sağlıklı nice yıllara birlikte ulaşmak dilekleri" ile doğumgünü pastası Prof. Dr. İhsan Doğramacı tarafından kesildi, anılar tazelandı. Hocamıza nice sağlıklı, mutlu yıllar diliyoruz.

### Acı Kaybımız

Fakültemizin değerli öğretim üyelerinden Prof. Dr. Servet Bilir ve Öğr. Gör. Dr. Nazife Çolakoğlu'nu kaybettik.

1921 yılında Düzce'de doğan Prof. Dr. Servet Bilir 1945 yılında İ.Ü. Tıp Fakültesini, 1951 yılında A.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlığını tamamladı ve 1957 yılında 'Doçent' oldu. 1973 yılında H.Ü. Tıp Fakültesinde 'Profesörlük' ünvanı alan Bilir, aynı yıl Eskişehir Tıp Fakültesine Dekan olarak atandı ve 1975-1980 yılları arasında Anadolu Üniversitesi Kurucu Rektörlüğü görevini üstlendi. Prof. Bilir 1975-1981 yılları arasında Üniversitelerarası Kurul Üyeliği ve 1981-1991 yılları arasında 'YÖK Üyeliği' yapmıştır.

Dr. Nazife Çolakoğlu 1956'da Ankara'da doğdu. 1979 yılında H.Ü. Tıp Fakültesini bitiren Dr. Çolakoğlu, 1983 yılında uzmanlığını tamamladığı fakültemiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında çalışmalarını sürdürmekteydi.

Kendilerine Allah'tan rahmet, kederli ailelerine ve Üniversitemiz camiasına başsağlığı dileriz.

### Yeni Profesörler ve Doçentlerimiz

Prof. Dr. Metin Önceri, Kulak Burun Boğaz

Prof. Dr. Belkis Erbaş, Nükleer Tıp

Doç. Dr. İbrahim H. Güllü, İç Hastalıkları

Doç. Dr. Fatma Gümrük, Çocuk Sağ. Hast.

Doç. Dr. Gökhan Gedikoğlu, Patoloji

Doç. Dr. Arzu Sungur, Patoloji

Doç. Dr. Lâle Kostakoğlu, Nükleer Tıp

Doç. Dr. Levent Sennaroğlu, Kulak Burun Boğaz

Arkadaşlarımızı kutlar, çalışmalarında başarılar dileriz.

### "SUNU" Hizmetinizde...

Fakültemiz ve Üniversitemiz mensuplarının sunum gereksinimlerini karşılamak amacıyla kurulmuş olan "SUNU"başarı ile hizmet veriyor.

Telefon : 310 35 45 / 2484 - 2485 - 309 45 65

e-posta : sunu@hun.edu.tr

Fax / modem : 310 45 65

Web : http : //www.hun.edu.tr/-Sunu

### Kozmetoloji Ünitesi

Dermatoloji Anabilim Dalı'nda kurulan Kozmetoloji Ünitesi 1 Nisan 1997 tarihlerinde faaliyetlerine başladı. Ünite normal deri bakımı, elektroliz, peeling, myolifting ve kollajen implantasyonu uygulamaları yapılmaktadır.

Bilgi için Tel : 310 3545 / 2451

Çocuk Nörolojisi Ünitesi'nden Prof. Dr. Haluk Topaloğlu, Neuromuscular Disorders ve The European Journal of Pediatric Neurology dergilerine yayın kurulu üyesi seçilmiştir.

# Güçlü Vitamin - Mineral kompleksi

## Unicap-T®

draje



### ÜRÜN BİLGİSİ

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

**Upjohn**

İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İlçeczacıbaşı

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



## Doğru karar vermede ve bilimsel çalışmalarda biyoistatistiğin rolü

**Dr. Kadir Sümbüloğlu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyoistatistik Anabilim Dalı Profesörü

Hekim hastaya tanı koyarken, tedavi etkinliklerini yürütürken, topluma ve bireye yönelik sorunları ve çözüm yollarını ararken doğru ve isabetli kararlar vermek zorundadır. Çünkü, hekimin yapacağı hata bireyin yaşamını yitirmesine ya da sakat kalması gibi arzu edilmeyen bir sonuç ortaya çıkarabilir. Böyle bir sonucun, bireyleri sağlıklı ve uzun ömürlü yaşatmak amacıyla tıp mesleğini seçmiş olan hekimi herkesten daha çok üzeceği ve bunun manevi rahatsızlığını ömür boyu duyacağı yadsınamaz. Bu nedenle doğru ve isabetli karar verme bir hekimin en önemli özelliği olmalıdır. Doğru ve isabetli karar vermede hekimin en önemli dayanaklarından birisi biyoistatistik yöntemleridir.

Buna ek olarak, insan sağlığı ile uğraşan hekim yaptığı tüm çalışma ve araştırmaları bilimsel temele oturtmak zorundadır. Aksi halde elde ettiği bulgu ve sonuçların geçerliği kuşkulu olacağı gibi araştırmaya harcanan para, emek ve zaman boşa gider. Biyoistatistik yöntemleri burada da hekimin en büyük yardımcısıdır. Biyoistatistik yöntemleri bir hekimin her olaya bilimsel yaklaşımla ve çok boyutlu olarak bakmasını sağlayarak, olaylara yaklaşımda hekimin ufkunu genişletir. Böylece hekim olayları tek boyutlu değil, değişkenler arası karmaşık ilişkilerin sonucu ortaya çıkan olgular olarak algılayabilir, daha iyi sezinleyebilir ve daha isabetli kararlar verebilir.

Biyoistatistik günümüzde hekimin eli-ayağı ve duyu organları haline gelmiştir. Hekimin vazgeçilemez bir yardımcısı ve yol göstericisidir. Günlük yaşamında hekim biyoistatistik yöntemlerini sürekli kullanır. Bu kullanım alanlarını

kısaca gözden geçirelim:

### • Hastaya tanı koyma karmaşık ilişkilerin analiz edilerek çözüme bağlanma işlemidir

Tanı koyma, değişkenler arası karmaşık ilişkilerin incelendiği zor bir işlemdir. Çünkü, bir hastalığa özel semptomların tümü bu hastalığa yakalanan her hastada görülmeyebilir. Hatta bazıları ek başka semptomlar da görülebilir. Aynı semptomlar görülsün bile her hastada aynı şiddette olmayabilir. Tanı koymadan önce hekim hastanın kişisel öykü verilerini, fiziksel muayene verilerini ve laboratuvar tetkikleri verilerini derler. Bu verileri meslek deneyimi ve bilgi birikimi ile birleştirerek bir senteze, bir sonuca ulaşmaya çalışır. Bu sentezde hekim, biyoistatistik yöntemlerini kullanarak çeşitli değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkilerini analiz eder ve hastanın hangi olasılıkla hangi hastalığa sahip olabileceğini tanımlamaya çalışır.

### • Tedavi etkinliklerinin başlatılması ve sonlanması karmaşık ilişkilerin analiz edilerek çözüme bağlanma işlemidir

Hastanın tedavi edilmesi etkinlikleri de, tanı koyma gibi, karmaşık ilişkilerin çözümünü gerektiren bir takım istatistiksel işlemleri içerir. Çünkü, aynı hastalığa yakalanan bireylerin hastalıkları farklı biçimlerde seyredebilir ve farklı biçimde sonuçlanabilir. Bir hastanın tedavisine ne zaman başlanacağına, hangi yöntemlerin kullanılacağına ve tedavinin ne zaman sonlandırılacağına isabetli karar vermede biyoistatistik yöntemleri hekime yol gösterir. Ayrıca, bir hastalığa yakalanan bir bireyin ne

olasılıkla iyileşeceği, ne olasılıkla öleceği ve ne zaman öleceği de biyoistatistik yöntemleri kullanılarak tahmin edilebilir.

• **Uygun bir hizmet planlaması uygun ve doğru verilere dayalı doğru karar verme işlemlerinin bir sonucudur.**

Toplumun ve bireyin sorunlarının ve çözüm yollarının isabetli olarak saptanması hekime yeterli ve etkin bir hizmet planlaması yapma, planını etkin biçimde uygulama şansı verir. Sorunların ve çözüm yollarının isabetli olarak saptanmasında hekime biyoistatistik yöntemleri yol gösterir. Buna ek olarak günlük çalışmalarında hekim biyoistatistik yöntemleri sayesinde yanlış doğrudan, kötüyü iyiden, başarılıyı başarısızdan, etkiliyi etkisizden kolayca ayırt edebilir.

• **Hizmet verilen toplumu ve bu toplumda olagelen değişimleri biyoistatistik yöntemlerini kullanarak inceleyebiliriz.**

Hekim hizmet verdiği toplumu, bu toplumda olabilecek her türlü değişimleri ve teknolojik yenilik ve değişimleri izlemek zorundadır. Aksi halde hekim, toplumun ve çağın gerisinde kalabilir. Hizmet uygulamalarında kullandığı yöntemler güncelliğini kaybetmiş olabilir ve hizmet verilen toplumun gereksinimlerine yanıt veremeyebilir. Bu tür çalışmalarda biyoistatistik, hekimin en büyük yardımcısı ve yol göstericisidir.

• **Biyolojik, morfolojik, fizyolojik yapı ve farklılıklar ve değişimlerin tanımlanması karmaşık ilişkilerin analiz edilmesi sonucu gerçekleştirilir.**

Hekim; bireyler ve toplumlar arası biyolojik, morfolojik, fizyolojik ve biyokimyasal farklılık ve değişimleri, normal ve patolojik sınırları biyoistatistik yöntemlerini kullanarak saptar. Bazı değişkenleri, türleri ve karakterleri bu yöntemleri kullanarak sınıflayabilir, değişkenler arası ilişkileri inceleyebilir ve yorumlayabilir.

• **Sağlık hizmetlerinde verilen hizmetin başarısını gösterebilecek ve ölçebileceği tek yol biyoistatistik yöntemleridir.**

Bazı meslek mensuplarının yaptığı işleri gözle görmek mümkündür. Hekimin ve sağlık kuruluşlarının yapıklarını, başarılarını ya da başarısızlıklarını ise gözle görmek mümkün değildir. Hekim hem kendi verdiği hizmeti hem de başkalarının verilen hizmetleri ancak biyoistatistik yöntemlerini kullanarak değerlendirebilir. Verdiği hizmeti değerlendiremeyen bir hekim doğal

olarak, başarılı mı başarısız mı olduğunu bilemediği gibi, nerede başarılı nerede başarısız olduğunu da anlayamaz.

• **Yapılacak araştırmaları ve çalışmaların bilimsel temele oturtmak için tek yol biyoistatistik yöntemlerinin kullanılmasıdır.**

İnsan sağlığı ile uğraşan hekim yaptığı tüm çalışma ve araştırmaları bilimsel temele oturtmak zorundadır. Aksi halde elde ettiği bulgu ve sonuçların geçerliği kuşku olacaktır.

Biyoistatistiğin tıp ve diğer sağlık bilimlerinde ve hizmetlerinde bu kadar önemli olması nedeniyle yirminci yüzyılın ilk çeyreğinden itibaren genel istatistik yöntemlerinin yoğun olarak tıp ve sağlık bilimlerinde kullanılmaya başladığını görüyoruz. Sonraları tıp alanına özel istatistiksel yöntemlerin de eklenerek tıp alanında kullanılmaya başlanması nedeniyle hacmi çok genişleyen Biyoistatistik bir tıp dalı olarak kabul edilmiş ve tıp fakültelerinde, hatta çoğu dişhekimliği ve eczacılık fakültelerinde "biyoistatistik departmanları"nın kurulması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Tıp ve sağlık bilimlerinde bu denli önemli olmasına rağmen biyoistatistiğin hem yurt dışında hem de ülkemizde bilinçli olarak kullanıldığını söylemek zordur.

Biyoistatistik yöntemlerine ne zaman başvurulacağı genelde yanlış algılanmaktadır. Bu yanlış algılamaya göre "araştırma" ve "biyoistatistik" farklı iki bilimdir. Araştırma; biyoistatistik yöntemleri kullanılmadan düzenlenir, veriler de derlendikten sonra bu verileri özetlemek için ya da gruplar arasında ilişki ya da farklılık aramak için biyoistatistik yöntemleri kullanılır. Oysa, durum tümüyle tersinedir. Biyoistatistik yöntemleri kullanılarak araştırma düzenlenir ve yine bu yöntemler kullanılarak araştırma sonuçlandırılır. Araştırma ve istatistik bölünmez bir bütündür. Şu sınıra kadar araştırma şu sınırdan sonra istatistik başlar diye bir düşünce yanlıştır. Önemli olan, araştırma yapıldıktan sonra uygun biyoistatistik yöntemlerinin kullanımı değil, biyoistatistik yöntemlerinin kullanılarak araştırmanın uygun biçimde düzenlenmesidir. Uygun biçimde düzenlenmemiş bir araştırmaya en ileri istatistik yöntemlerinin uygulanmasının hiçbir yararı yoktur. Çünkü, bu uygulama araştırmayı kesinlikle bilimsel konuma sokamaz.

Burada bir konuya daha değinmekte yarar



vardır: Araştırma multidisipliner bir ekip çalışmasını gerektirir. Bu ekibin değişmez ve sürekli üyesi biyoistatistik uzmanıdır. Bu uzman araştırma ekibine en başta dahil edilmelidir. Biyoistatistik Anabilim Dalları ülkemiz Tıp Fakültelerinde de kurulmuştur. Bu Anabilim Dallarının temel görevi sağlık alanında yapılacak tüm bilimsel çalışmalara her düzeyde danışmanlık yapmaktır. Bu nedenle, tüm hekim ve diğer sağlık personeli arkadaşlarımızın düzenleyecekleri araştırmalar için araştırmaya başlamadan önce

Biyoistatistik Anabilim Dalına başvurarak danışmanlık istemeleri en doğru ve akılcı yol olacaktır.

Hacettepe Tıp Dergisi'nin sonraki sayılarında biyoistatistigin doğru ve bilinçli kullanımında dikkat edilecek noktalar ve özel biyoistatistik yöntemlerinin doğru kullanımı ile ilgili açıklamalar yapılacaktır. Bu arada öğrenmek istediğiniz herhangi bir özel yöntemi bize bildirmeniz durumunda bu yöntemde de dergide yer vermeye gayret gösterilecektir.

## HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ 30. YIL ETKİNLİKLERİ

### KAZALAR VE ACİL YAKLAŞIM

28 Kasım 1997, Cuma, Saat 14.00

Hacettepe Üniversitesi, M Salonu, Ankara

**Moderatör: Prof. Dr. Vural Bertan**

**Konuşmacılar :**

**Dr. Niyazi Çakmaklı :** Türkiye'de Kazalar ve İlk Yardım Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü

**Dr. John Fowler :** İlk yardım ve acil yaklaşımda eğitim  
Dokuz Eylül Üniversitesi, Acil Tıp Anabilim Dalı

**Dr. Fatih Ağalar :** Kaza yerinde hastaya yaklaşım  
Hacettepe Üniversitesi, Hekimlikte Acil Vakalar Anabilim Dalı

**Dr. Cemalettin Ertekin :** Acil serviste hastaya yaklaşım  
İstanbul Üniversitesi, Travma ve Acil Cerrahi Anabilim Dalı

**Saat 17.00 : Konser (M Salonu)**

**Saat 18.00 : Kokteyl Prolonje (Öğretim Üyeleri Kafeteryası)**

Mezunlarla İlişkiler ve Sürekli Eğitim Çalışma Grubu (MİSEÇ) ve HÜTF Mezunlar Derneği tarafından düzenlenmiştir.

## Salvador Moncada va kılpayı kaçırılan ödüller

**Dr. Mustafa İlhan**

Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü

Bilimsel çalışmanın devamlılığını sağlayan, verimini artıran ve derinliğine araştırma imkanı veren faktörlerin başında ekip çalışmaları gelir. Aynı ilgi alanında farklı laboratuarlardan farklı ekiplerin çalışmalarının sonuçları konuya bir bütünlük ve güvenilirlik vererek o alandaki gelişmeleri güçlendirir ve hızlandırır. Ekip ve ekipler halinde çalışmanın doğal sonucu olarak belli bir alandaki gelişmeye birden fazla kişinin katkısı söz konusudur. Bu nedendir ki son zamanlarda büyük bilimsel ödüller aynı alanda çalışan birden fazla kişiye verilmektedir. Ödül komitelerinin en çok sıkıntıya düştükleri husus, keşif ve buluşları gerçekleştiren bilim adamlarının çalışmalarını analiz ederek ödül için o alanda çalışmış en küçük grubu saptamaktır. Örneğin, Nobel ödülü aynı alanda üçten fazla kişiye verilmemiştir. Bu nedenle bazı araştırmacılar büyük ödüllerini kılpayı kaçırmışlar.

1982 yılı Nobel Fizyoloji veya Tıp Ödülü prostaglandinler alanındaki çalışmaları nedeniyle Sir John R. Vane, Sune K. Bergstrom ve Bengt I. Samuelsson'a verildiğinde Vane'in öğrencisi ve çalışma arkadaşı Salvador Moncada bu takıma girememenin üzüntüsünü duymuştur. Oysa ki Vane'e Nobel Ödülü kazandıran çalışmaların çoğunda Moncada'nın büyük katkısı vardır. Salvador Moncada'nın verimli çalışmaları Vane grubundan ayrıldıktan sonra da devam etmiştir. Moncada çalışmalarını endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) üzerinde yoğunlaştırmış ve damar endotel hücrelerinden EDRF olarak nitrik oksit (NO) salıverildiğini göstermiştir. Ne var ki, Tıp alanında Nobel'den sonra en prestijli ödül olan ve Nobel'in bir önceki basamağı sayılan Lasker Ödülü, Temel Tıp Araştırmaları dalında, NO üzerindeki ça-

lışmaları nedeniyle Robert Furchgott ve Ferid Murad'a verildi. Bazı bilim adamlarına göre bu ödüle Louis Ignarro ve Salvador Moncada'nın da dahil edilmeleri gerekirdi. Çünkü EDRF'nin NO olabileceğini ilk kez 1986 yılında Furchgott ile birlikte Ignarro telkin etmişlerdi. S. Moncada ise 1987 yılında gerçekten EDRF'nin NO olduğunu gösterdi. Bilimsel çalışmalarda bir şeyi telkin etmek ile göstermek arasındaki fark çok önemlidir. NO alanındaki çalışmalar nedeni ile verilen bu ödüle Moncada'nın dahil edilmemesine ilk tepki Sir John R. Vane'den geldi. Ödül açıklanmadan önce Vane, Albert ve Mary Lasker Vakfı'na bir mektup yazarak S. Moncada'nın NO alanındaki çalışmalarda ödül dışı bırakılmasının doğru olmadığını belirtti ve mektubun kopyasını kendisinin de üyesi olduğu Amerika Ulusal Bilimler Akademisi üyelerine de gönderdi. 1962 Nobel Ödülü sahibi Max Perutz da S. Moncada'nın ödül dışı bırakılmasının büyük haksızlık olacağını vakfa yazdı. Ancak bunlar sonucu değiştirmede ve S. Moncada çok önemli bir alandaki değerli çalışmalarına rağmen Lasker Ödülünü bu kez de kılpayı kaçırmış oldu.

Gerçekten Moncada'nın çalışmaları niteliksel olarak yeterli değil miydi? Bunun için Moncada'nın eserlerinin sitasyon analizine bakmak yeterli olur. Moncada, tüm zamanlarda en çok sitasyon (atıf) alan ilk 1.000 kişi arasındadır. 1981 - 1994 döneminde ise 25.000'den fazla atıf ile ilk 25 araştırmacı arasında yer almıştır. Salvador Moncada'nın yalnız NO ile ilgili 1981 - 1995 döneminde 250'den fazla atıf alan 26 adet yayını vardır. Bunlardan en fazla sitasyon alan 3 yayını şunlardır :

R.M.J. Palmer, A.G. Ferrige, S. Moncada : Nitric oxide release accounts for the biological activity of



endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, 327, 524-526, 1987 (1981-1995 döneminde 3.879 atıf almıştır).

S. Moncada, R.M.J. Palmer, E.A. Higgs : Nitric oxide - physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 43, 109-142, 1992 (1981-1995 döneminde 3.347 atıf almıştır).

R.M.J. Palmer, D.S. Ashton, S. Moncada : Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 333, 664-666, 1988 (1981-1995 döneminde 1.815 atıf almıştır).

Salvador Moncada'nın yüksek sitasyon alan NO makalelerinden birisi de aralarında Üniversitemiz Tıp Fakültesi 1993 yılı mezunlarından olup halen Moncada'nın laboratuvarında çalışan Dr. Selim Cellek'in de bulunduğu grup tarafından yapılan çalışmanın sonuçlarını içeren yayındır. Bu yayının 1981-1995 döneminde 311 atıf almış, 1996 yılının ilk sekiz ayında ise 39 atıf almıştır :

D.D. Rees, S. Cellek, R.M.J. Palmer, S. Moncada : Dexamethasone prevents the induction by endotoxin of a nitric oxide synthase and the associated effects on vascular tone-an insight into

endotoxin shock. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 173, 541-547, 1990.

Salvador Moncada'nın Lasker Ödülü'nü alan grup içine alınmaması konusunda bu ödülü kazananlardan biri olan R. Furchgott; Moncada'nın NO alanındaki bilimsel gelişmelerde önemli katkılan olan bir bilim adamı olduğunu, nitekim 1994 yılında bu alandaki çalışmalarını nedeniyle Ignarro ile birlikte Fransa'da Roussel-UCLAF Ödülü'nü aldıklarını belirtmiş ve bir gazeteyle verdiği demeçte ise Moncada'nın NO alanındaki gelişmelerde en az kendileri kadar ve hatta daha fazla katkısı olduğunu söylemiştir. Moncada ise Lasker Ödülü için düşüncelerini şu şekilde ifade etmiştir. 'Bilim adamları ödül almak için çalışmazlar. Ödül gelise memnun olurlar. Bilim adamları için gerçek ödül araştırmanın verdiği mutluluktur' Furchgott ve Moncada bu davranışları ile bilim adamlarının önemli bir vasfını, yani alçakgönüllülüğü, ortaya koymaktadırlar.

Acaba yakın gelecekte NO çalışmaları nedeniyle Fizyoloji veya Tıp alanında bir gruba Nobel Ödülü verilecek olsa aralarında Salvador Moncada olacak mı dersiniz? Neden olmasın?

## ÇOCUKLARDA ENTERAL VE PARENTERAL BESLENME

Turgay Çoşkun, Murat Yurdakök,  
İmran Özalp (ed)  
Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yayını  
1997 (321 sayfa).  
ISBN 975-491-051-0

Ülkemizde çocuklarda oral beslenmenin yanı sıra enteral ve parenteral beslenmede giderek önem kazanmaktadır. Bugüne kadar ülkemizde konu ile ilgili bir başvuru kitabı hazırlanmamış olduğundan, bu kitabın okuyuculara yararlı olacağı düşünülmektedir. Çocuklarda parenteral beslenmenin kısa bir tarihçesi verildikten sonra, beslenme ekiplerinin önemi anlatılmış; daha sonra kitap çocuklarda enteral ve parenteral beslenme olarak iki ana bölüm olarak düzenlenmiştir. Enteral Beslenme Bölümü'nde gastrointestinal sistemin gelişimi, çocuklarda ve yeni doğan bebeklerde beslenme durumunun değerlendirilmesi, enteral beslenmenin endikasyonları, enteral beslenmede besin öğelerinin gereksinimleri, bazı hastalarda enteral beslenme, enteral beslenme için mama tipleri ve seçimi, enteral beslenmenin şekilleri, enteral beslenme yolları ve tüp yerleştirilmesi, enteral ve parenteral beslenmede kullanılan tüp ve pompa uygulamaları, enteral beslenme tekniği, yenidoğan bebeklerde gastrik tüple beslenme, enteral yolla beslenmekte olan hastanın izlemi, enteral beslenmenin komplikasyonları, evde enteral beslenme, enteral beslenmeden oral beslenmeye geçiş; Parenteral Beslenme Bölümü'nde parenteral beslenmenin endikasyonları, parenteral beslenmede besin öğelerinin gereksinimleri, parenteral beslenme için damar kateterizasyonu, parenteral beslenmede kullanılan solüsyonlar, parenteral beslenme sıvılarının hazırlandığı odalar ve karıştırıcılar, çocuklarda ve yenidoğanlarda parenteral beslenme, parenteral beslenmede kullanılan solüsyonlarla ilaç etkileşimleri, parenteral beslenmede izlem, parenteral beslenmenin komplikasyonları, parenteral beslenmeden enteral beslenmeye geçiş konuları işlenmiştir. Daha sonraki bölümlerde ise okuyuculara pratik uygulamalarda yararlı olacağı düşünülerek ülkemizde bulunan bazı enteral ve parenteral beslenme ürünleri tanıtılmıştır.

Tezer Kutluk

## ASTMA KLİNİĞİ

Doç. Dr. A. Fuat Kalyoncu  
Ankara, 210 sayfa 1997.  
ISBN 975-94702-0-9

Astma çocuk ve erişkinler arasında en sık görülen bir kaç kronik hastalıktan birisidir. Dünyanın bir çok yerinden bildirilen araştırmalar, bu hastalığın prevalansında genel bir artış olduğunu göstermektedir. Ülkemizde yapılan bazı araştırmalar astmanın çocuklarda %5-8, erişkinler arasında ise %2-5 oranında görüldüğünü bildirmektedir. Astmalılar göğüs hastalıkları polikliniklerine olan başvuruların yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Ancak bu denli sık görülmesine rağmen, hastalığın kendisine özgü bazı ayrıntıların gözden kaçırılması nedeniyle hala tanı, tedavi ve izlemede çeşitli sorunlar yaşanmaktadır.

Kitap bu düşünceden yola çıkarak, astma konusundaki klinik tecrübeleri pratik olarak ilk basamak sağlık hizmeti veren genç doktorlara aktarmaya yönelik hazırlanmıştır. Kitapta sunulan ve tartışılan 47 olgu takdimi birbirine benzer gibi görünse de, dikkatli okundığında farklı özellikleri olduğu anlaşılacaktır. Ayrıca astmanın ülkemize özgü yönleri, sorunları ve uygulanan alternatif tedavi yöntemleri hakkında ayrıntılı bilgiler bulunmaktadır. Kitabın bir diğer özelliği de, yöntem itibarıyla 'olgu tartışmalarını temel alan' ilk türkçe kitap olmasıdır. Bronş Astması ile ilgilenenlerin bu kitabı zevkle okuyacağını zannediyorum.

Lütfi Çöplü



## Hekimler ve sağlık

İnsan hastalanınca hasta ile hastalık arasında bir savaş başlar. Bu arada hekim elinde bir sopa, gözleri bağlı olarak gelir. Gözleri bağlı olduğu için sopasını sağa sola olanca hızıyla indirmeye başlar. Eger sopa hastalığa rastlarsa hasta iyileşir. Hastaya rastlarsa hasta ölür.

**Galliani**

(Not : Bazan o kargaşada kendilerine de sopa rastlar)

Hekimlerden uzak durun. Deşer, tahmin eder ve iddia ederler. Çoğu zaman tedaviyi canı istediği gibi ve istediği sürede yapması için tabiata bırakırlar. Ücret ve krediyi ise kendileri alırlar.

**Anthony Burges**

Dünyadaki en iyi doktorlar veterinerlerdir. Hastalarına durumlarını sorma olanakları olmadan tanı koymak zorundadırlar.

**Will Rogers**

(Not : W. Rogers yenidoğancılara haksızlık etmiş)

Hekim ve hasta sözcükleri, taraflardan birinin işçi diğerinin işveren olduğu gerçeğini ortadan kaldırmaz.

**George Bernard Shaw**

Hayat yaşamak değil, sağlıklı yaşamaktır.

**Martial (İ.Ö. 86)**

Eğer sağlıklı isek hastalara çok iyi akıl veririz

**Terence (İ.Ö. 166)**

Gitse Azrail Allah'a şikayet etse kim  
Hastalarda semmiyat ile diş kalmadı  
Fahri alem artık tekaüt et beni  
Çünkü etibba çoğaldı, bende iş kalmadı.

**Eşref**

Ah bu doktorlar, biz onlara yetmiyormuyuz da düello ediyorlar.

**Anatole France**

Bir hekimin diğer bir hekimin reçetesine bir şeyler ekleyip çıkartmaksızın kabul ettiğini kim görmüş ki...

**Montaigne**

İlaçlar hayatı uzatsa bile ölüm hekimleri uğraştırmaya yetecektir.

**Sheakespeare**

Nörotik hayali bir şato kurar, psikotik o şatoda yaşar, psikiyatrist ise kirayı toplar.

**Hollanda atasözü**

Hekim hekim değil, başına gelen hekim...

**Türk atasözü**

## Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezun ve Uzmanlarına

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

Adres : Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlığı Mezunlarla İlişkiler ve Sürekli Eğitim Çalışma Grubu (MİSEÇ) 06100 Ankara  
Faks : 312 310 0580

### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

KAYIT NO : .....

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

İŞ ADRESİ : .....  
.....  
.....

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

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

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

Baba Adı : .....

Ana Adı : .....

Doğum Yeri : .....

Doğum Tarihi : .....

Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl : .....

İlçesi : .....

Mahalle / Köy : .....

Cilt No : ..... Sayfa No : ..... Sıra No : .....

Nüfus Cüzdanı No : .....

Verildiği Nüfus İdaresi : .....

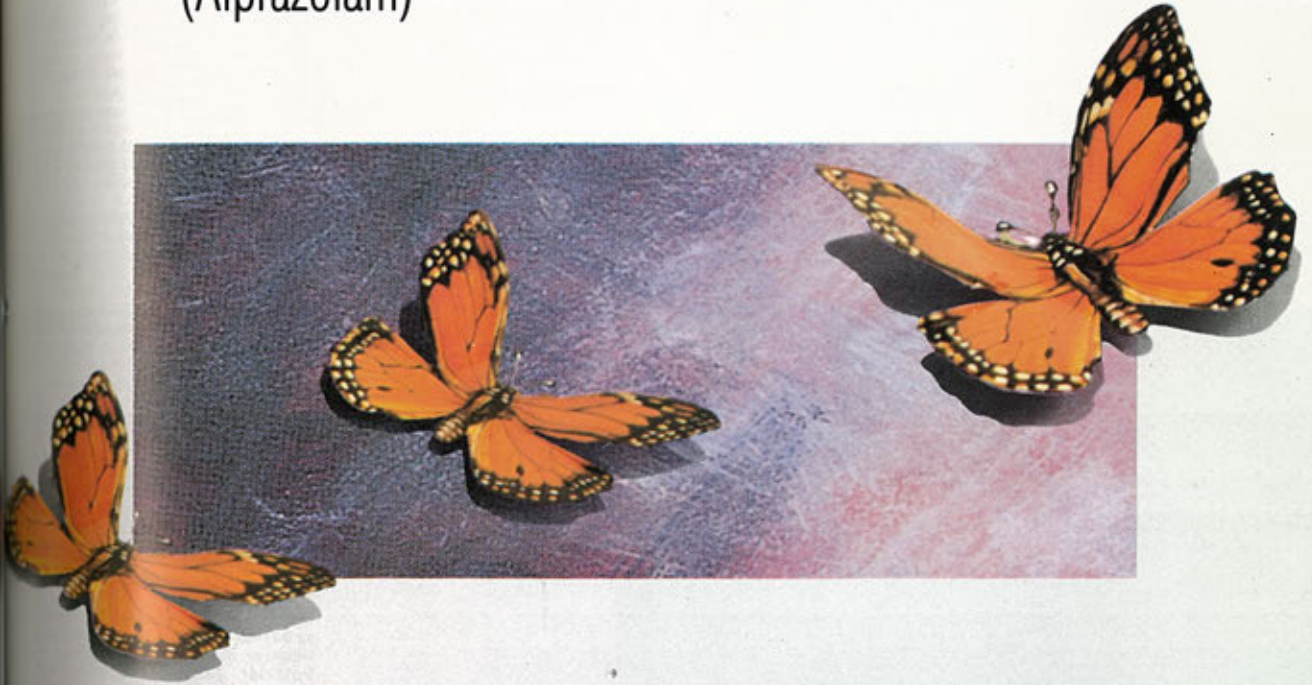
Veriliş Tarihi : .....

ONAYLAYAN



# 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. **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**

İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**İliEczacıbaşı**

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

# DEPRESYONDAN ÇIKIŞ



**FORMÜLÜ:** Her enterik kaplı tablet 50 mg. fluvoksamin maleat içerir. Fluvoksamin etkisini beyindeki nöronların serotonini geri almasını inhibe ederek gösteren selektif bir serotonin geri-alma inhibitörüdür. **ENDİKASYONLARI:** Depresif hastalıkların ve depresyon belirtilerinin tedavisi ile obsesif-kompulsif bozukluk belirtilerinin tedavisinde endikedir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Depresyonda başlangıç dozu olarak tercihilen akşamları bir defada 50-100 mg'lık dozlar önerilir. Depresyonda etkili günlük doz, genellikle 100 mg'dır. Hastadan alınan yanıtı göz önünde bulundurularak ayarlanmalıdır. Doz günde 300 mg'a kadar yükseltilebilir (150 mg'dan yukarı dozlar, bölünerek verilmelidir). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerilerine göre, depresif bir dönemin iyileşmesinden 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 ulaşılmaya kadar ve maksimum 300 mg olana kadar, bölünerek dozun artırılması önerilir. 150 mg'a kadar olan günlük dozlar tercihilen akşamları olmak üzere bir defada verilebilir. 150 mg'dan yüksek dozlar iki ya da üç bölünerek verilmesi önerilir. Yanıt iyi ise, tedaviye hastaya gözle ayarlanmış dozlarla devam edilebilir. 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 eşlik ettiği bulantıdır. Bu yan etki genellikle tedavinin ilk iki haftasında giderek azalır. Klinik çalışmalar sırasında görülen diğer istenmeyen olaylar ise sıklıkla hastaların 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. Triazolam antidepresanlarla birlikte kullanılması önerilmez. Propranololun plazma düzeylerinde yükselmeye yol açabilir. Lityum, fluvoksaminin serotonerjik etkilerini arttırabileceğinden birlikte kullanılacaksa dikkat gerekir. Hastaların alkol kullanmaktan kaçınmaları önerilmelidir. **KONTRENDİKASYONLARI:** MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılması kontrendikedir. Ayrıca preparatın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastaların kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Depresyonlu hastalar intihar girişimlerinden yakından izlenmelidir. Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastaların tedaviye düşük dozla başlanmalıdır. Anamnezinde konvülsiyon bulguları olan hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır. Yaşlılarda doz artırımları yavaş yapılmalıdır. Çocuklarda kullanımı yönelik klinik bilgi olmadığından, bu grupta kullanımı önerilmez. Gebelikte herhangi bir ilacın kullanımı sırasında uyulması gereken önlemlere uyulmalıdır. Emziren anneler tarafından kullanılması önerilmez. **TİCARİ ŞEKLİ:** Her enterik kaplı tablette 50 mg fluvoksamin maleat içeren 30 tablet ambalajlarda. **REÇETE İLE SA**

Fluvoksamin  
**FAVERIN®**

Solvay Duphar B. V. Weesp-Ho  
İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri  
**İİEczacıbaşı**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuz  
**Eczacıbaşı İlaç Pazarlama**  
Büyükdere Cad. 185 80710 Lev