

# Hacettepe

# Tıp Dergisi

Beyine ilaç taşınması

Paraziter infeksiyonlar

Ambliyopi

Yaralı bakımı ve nakli

Yeni doğanlarda akciğer radyolojisi

Sağlam çocuk takibi

Topikal steroid kullanımı

İlaç araştırmaları

Epilepsi cerrahisi

Kas distrofilerinde moleküler tanı

Prionlar

Biyostatistik

Sorun vaka

Tıp ve mizah

Mezunlar derneği

Yeni kitaplar

Hacettepeden haberler

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 ve ÖNLEMLER:** Birçok antibiyotığın bu arada klindamisin kullanımı sırasında ağır diyare ve psödömembranöz 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 güvenilirliği araştırılmamıştır. Anne sütüne geçebilir. Atopik şahıslarda kullanırken ihtiyatlı olunmalıdır. **YAN ETKİLER:** Karın ağrısı, bulantı, kusma ve diyare. Oral yolla tedavisinde özofajit. **KULLANIŞ ŞEKLİ ve DOZAJ:** Cleocin Ampul - Yetişkinler; I.M. ya da I.V. 600-1200 mg'lık günlük doz 2, 3 ya da 4 eşit dozda uygulanır. Çok ağır enfeksiyonlarda bu dozlar artırılabilir. Çocuklar; 1 aylıktan yukarı olanlar günde kilo başına 20-40 mg, yeni doğanlar günde kilo başına 15-20 mg 3 ya da 4 eşit dozda uygulanır. Cleocin Kapsül ve Süspansiyon - Yetişkinler; her 6 saatte 150-450 mg Çocuklar; 1 aylıktan yukarı olanlar, günde kilo başına 8-25 mg 3-4 eşit dozda verilir. 10 kg'dan aşağı olanlar; minimum doz günde 3 defa 37,5 mg'dır. **TİCARİ ŞEKİLLERİ:** Cleocin Ampul; 1 mL'de 150 mg klindamisin 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**

İsansi ile  
Ruhsat sahibi ve üretici:

**İlçEczacıbaşı**

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

**Editör**

Yavuz Renda

**Editör Yardımcısı**

Tezer Kutluk

**Yayın Kurulu**

Okan Akhan

Murat Akova

Servet Arıoğul

Turgay oşkun

Metin akmakçı

Ali Ergen

M. Oğuz Gc

İbrahim Gll

Haluk zen

Meral zgc

Selçuk Palaoglu

Ergül Tunçbilek

Serhat nal

Murat Yurdakök

*Hacettepe Üniversitesi*  
*Tıp Fakültesi Dekanlığı*  
*tarafından*  
*yayınlanmaktadır.*

**Yazışma Adresi**

Hacettepe Tıp Dergisi

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

06100 Ankara

Tel : (312) 324 3286

Fax : (312) 310 0580

**Hazırlık ve Baskı**

Alp Ofset Matbaacılık

Ltd. şti., Ankara

Tel : (312) 230 0997

Fax : (312) 230 7629

ISSN : 1300-8404

**İÇİNDEKİLER**

• <b>Editörden</b>	3
Yavuz Renda	
• <b>Beyine ilaç taşınması</b>	4
Betül Anca, Süheyla Kaş	
• <b>Paraziter infeksiyonların epidemiyolojisi ve tedavi</b>	15
Sibel Ergüven	
• <b>Amblyopi</b>	26
Ali şefik Sanaç, Mehmet nen	
<b>ACİL TIP</b>	
• Hastane ncesi aşamada yaralı bakımı ve nakli	30
Fatih Agalar	
<b>RADYOLOJİ</b>	
• Yenidoğanın tıbbi olarak tedavi edilen akciğer	
hastalıklarının radyolojisi	36
Mithat Haliloğlu	
<b>BİRİNCİ BASAMAK</b>	
• Sağlam ocuk Takibi	42
Kadriye Yurdakök	
<b>İLAÇ DERLEMESİ</b>	
• Dermatolojide topikal steroid kullanımı	50
Sedef şahin	
<b>BİLİMSSEL YAYIN DÜNYASINDAN</b>	
• İnsan deneklerde ilaç araştırmaları	58
M. Oğuz Gc	
<b>PANEL</b>	
• Epilepsi cerrahisi	65
Moderatör: Yavuz Renda	
Tartışmacılar: Serap Saygı, Meral Topçu, Vural Bertan	
<b>TEMEL TIPTAN KLİNİĞE</b>	
• Kas distrofilerinin moleküler tanısı	71
Pervin Dinçer, Haluk Topaloğlu, şkriye Ayter	
<b>GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL</b>	
• Prionlar: "Transmissible" spongiform ensefalopati etkenleri	77
şemsettin Ustaçelebi	
<b>BİYOİSTATİSTİK</b>	
• Normallik ve homojenlik dönüşmeleri	84
Reha Alpar	
<b>SORUN VAKA</b>	
• El ve ayaklarında uyuşma olan 25 yaşında kadın hasta	88
Tomris Erbaş	
<b>MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU</b>	56
<b>YENİ KİTAPLAR</b>	60,96
<b>HACETTEPEĞEN HABERLER</b>	62
<b>TIP.VE MİZAH</b>	92

*Hacettepe Tıp Dergisi*

*Eczacıbaşı İlaç Pazarlama şirketi tarafından desteklenmektedir.*

## Yazarlara açıklama

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

### Yazışma adresi

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

### Yazının hazırlanması

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

### Kaynaklar

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

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

### Örnekler

#### Dergi

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

#### Kitap

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

#### Kitap Bölümü

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

### Tablo, şekil ve resimler

Metin içinde geçtikleri sıraya göre arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Her tablo ayrı bir sayfada hazırlanmalı, başlığı olmalı ve tek başına bir anlam taşımalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Laser yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarda, 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,

Bin dokuzyüz doksanyedi'nin bu son sayısında derlemeler bölümünde "hasta sevki" konulu yazı ile ülkemizin güncel sorunlarından birisini aktarmaya çalıştık. Halen yoğun araştırmaların devam ettiği "beyine ilaç taşınması" konusunu ise Eczacılık Fakültemizden iki konuk yazarımız hazırladılar. "Paraziter enfeksiyonlar" gibi yaygın bir sağlık problemini de her yönü ile tekrar hatırlatmak için sizlere sunmayı uygun gördük.

Her sayıda farklı bir konunun ele alındığı radyoloji konusunda "yenidoğan bebeklerdeki akciğer hastalıklarının radyolojisi"ni gözden geçirdik. Önceki sayımızda erişkinlerde kontrol muayenelerini sunmuştuk. Bu sayıda ise sağlam çocuk takibinin temel ilkelerini Sosyal Pediatri ünitemizin yaklaşımı ile hazırladık. Son yıllarda daha yaygın kullanılan, hastanemizde de uygulanmakta olan Epilepsi Cerrahi'si konusunu, bu konuda aktif olarak çalışan öğretim üyelerimizin katıldığı bir panel ile size aktardık. Dermatoloji'nin yaygın uygulamalarından olan "topikal steroid kullanımını" prensiplerini ilaç derlemesi bölümünde aktarırken, temel tıptan kliniğe bölümünde "kas distrofilerindeki moleküler tanı" yöntemlerini hazırladık. Bunların yanısıra 1997 yılında Nobel Fizyoloji ödülünü alan ve tüm dünyada da büyük ilgi uyandıran "Prionlar" konusunu Mikrobiyoloji Anabilim Dalında konuyu izleyen öğretim üyemizle hazırladık. "İnsan Deneklerde İlaç Araştırmaları"nı sunarken de araştırmalarınızda etik ve bilimsel yönden yardımcı olmayı hedefledik.

Bir sonraki sayıda 1998 yılında görüşmek dileğiyle.



Saygılarımızla,

**Yavuz Renda**

# Beyine ilaç taşınması

**Ecz. Betül Arıca<sup>1</sup>, Dr. H. Süheyla Kaş<sup>2</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Uzmanı<sup>1</sup>, Profesörü<sup>2</sup>

Kan ile beyin arasında maddelerin hareketini sıkıca kontrol eden bir mekanizmaya sahip olan Kan Beyin Engeli (KBE), serebrovasküler endotel tarafından oluşturulan fiziksel, aynı zamanda sinirsel ve humoral uyanılardan etkilenen dinamik bir engeldir. Periferal dokulardaki endotelin aksine serebrovasküler endotelde, solut ve sıvı alışverişinin serbestçe yapılmasını sağlayan fenestrasyonlar (endotel hücreleri arasında görülen 50 nm çapındaki açıklıklar) bulunmamaktadır ve interselüler sıkılaştırılmış kavşaklar (tight junctions) mevcuttur. Bu özelliklerin sonucu olarak KBE, merkezi sinir sistemine (MSS) sabit ve tutarlı ekstraselüler çevre oluşturmak için önemli bir rol üstlenmiştir (1). İlaçların veya dışarıdan kana giren maddelerin MSS'nin üzerindeki potansiyel toksisitelerinin engellenmesi, beyin iç çevresinin korunması ise diğer görevleri arasındadır. KBE'ni geçme derecesi özellikle ilacın lipitteki çözünürlüğüne bağlıdır. Beyine geçişi etkileyen diğer faktörler ise ilacın molekül ağırlığı, yükü, serumda proteinlere bağlanma derecesidir. MSS'ne geçişte, ilacın küçük lipofilik molekül şeklinde olması ve proteinlere bağlanma derecesinin düşük olması gerektiği belirtilmiştir. Ancak tüm ilaçların bu özelliklere sahip olması mümkün olmadığından kan-beyin engelini modifiye edici bazı yöntemler geliştirilmiştir (2).

## KAN-BEYİN ENGELİNDEN İLAÇ TAŞINMASI

KBE'den ilaç geçişini modifiye eden yöntemler nöroşirurjik, farmakolojik ve fizyolojik olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (2).

### 1) Cerrahi (Nöroşirurjik) yöntemler

Invasif yöntemlerdir. Beyin ventriküler kompartmanına veya karotid artere ulaşılması gerekir.

**Intraventricüler infüzyon:** Kafatasına delik açıldıktan sonra subkütan olarak implante edilen rezervuarların (Ommaya rezervuarı) bir lateral ventrikül ile bağlanması sonucu yapılır (3). Intraventricüler infüzyon beyin yüzeyine ilaç taşınmasında ideal modeldir.

**KBE'nin modifikasyonu:** Invasif yöntemlerden biri olan bu yöntemde KBE intrakarotid arterden bazı maddelerin infüzyonunu takiben kısa süreli ve geçici olarak açılır. Osmotik, humoral ve kimyasal olmak üzere üç alt başlıkta toplanabilir.

**Osmotik:** Mannitol ve arabinoz gibi osmotik ajanların, uygun konsantrasyonlardaki çözeltilerinin eksternal karotid artere infüzyonu ile yapılır. Bu yöntem osmotik yolla sıvı değişimini sağlar. Endotel hücrelerin büzülmesi sonucu KBE'deki sıkılaştırılmış kavşaklar geçici olarak açılır.

**Humoral:** Beyin tümörlerine intra arteriyel lökotrien uygulamasını kapsar.

**Kimyasal:** KBE'nin kimyasal modifikasyonu, etoposid, melfalan gibi membran aktif maddelerin intra arteriyel uygulanmasını takiben görülür.

### 2) Farmakolojik yöntemler

**Lipidizasyon:** Lipidizasyon işlemi için kullanılan ön-ilaç tasarımı, ilacın lipofilitesinin ve KBE'deki taşıyıcı sistemlerden birine ilacın afinitesinin artırılması esasına dayanır ve ilaca lipid yapının bağlanması ile elde edilir.

**Lipozomlar:** İlaçlar lipozomlar içine hapsedilerek KBE'den taşınmaları sağlanabilir. Küçük tek-tabakalı lipozomlar KBE'den taşıyıcı veya reseptör aracılığı ile transitoz yoluyla taşınabilir.



Şekil 1. Taramalı elektron mikroskopu ile çekilmiş mikroküre fotoğrafı

### 3) Fizyolojik yöntemler

**Kasyonizasyon:** Monoklonal antikorların transselüler taşınmasını arttıran yollardan birisi antikor kasyonizasyonudur. Bu yöntemin esası karboksil gruplarının primer amin grubuna çevrilmesi ve katyonik kısımların, beyin kapillerlerindeki endotel hücrelerin membranındaki anyonik gruplara bağlanması esasına dayanır.

**Şimerik Peptidler:** Peptidler, hidrofilik özelliklerinden dolayı KBE'ni aşamazlar. Şimerik peptidler, taşınmayan peptidlerin beyin ilaç taşıyıcı vektörü-

ne konjugasyonu sonucu elde edilir. Bu yaklaşım KBE'ni aşarak peptidlerin taşınma hızını arttırmak için geliştirilmiştir.

Beyine ilaç taşınmasını karakterize eden teknikler; in vitro teknikler, in vivo teknikler (tekli ve çoklu-geçiş teknikleri) ve in situ beyin perfüzyon teknikleri olmak üzere üç grupta toplanmıştır (4).

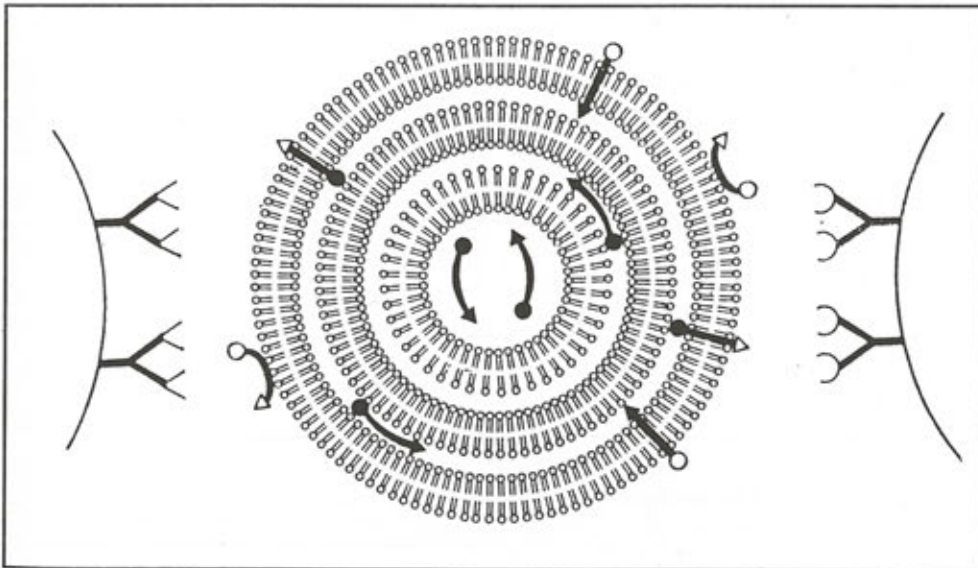
#### 1) İn vitro teknikler:

Bu tekniklerde, izole beyin kapillerleri, primer kültürler içindeki serebrovasküler endotel hücreler ve endotel türevli cell-line kullanılmaktadır. İn vitro tekniklerden, KBE'nin spesifik özelliklerinin tanımlanmasında, ilaçların dağılımı ve metabolizasyonunun açıklanmasında ve çeşitli maddelerin KBE ve KBE'nin fonksiyonları üzerindeki etkilerinin tespitinde yararlanılmaktadır. KBE'ne ait soruların cevaplanması ve ilaçların KBE'deki davranışları hakkında bilgi vermesi in vitro tekniklerin üstünlükleridir. İn vitro ve in vivo korelasyonun uyumlu olmaması ise sakıncası olarak belirtilmektedir.

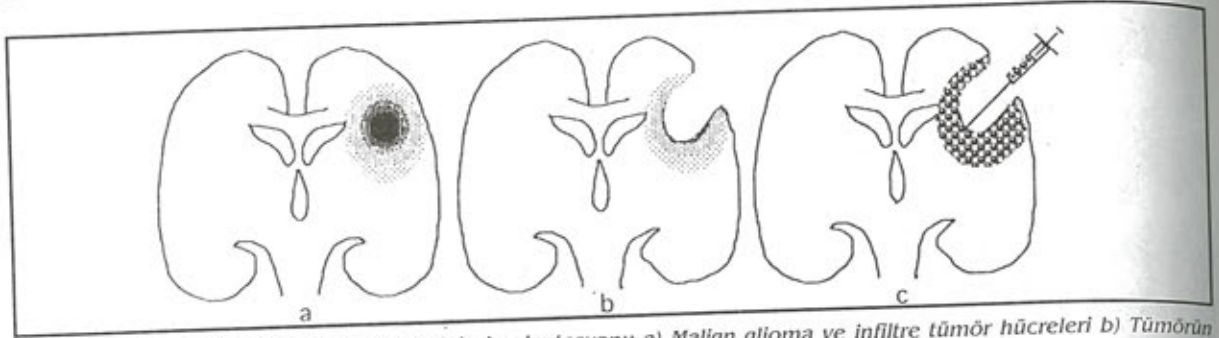
#### 2) İn vivo teknikler:

**a) Tekli geçiş teknikleri (single passage techniques):** Beyin tek kompartman olarak kabul edilerek, referans madde kan akımına enjekte edilir. İndikatör Dilüsyon Yöntemi ve Beyinde Tutulma İndeksi (Brain Uptake Index (BUI)) gibi yöntemler kullanılır.

\* İndikatör Dilüsyon Yöntemi: MSS'de yer alan organ ve dokulardaki tutulmayı tespit amacıyla kullanılır. Bu yöntemde ilaç arteriyel kan akımına



Şekil 2. Lipozomların şematik görünümü



Şekil 3. 5-FU yüklü PLAGA mikrokürelerinin implantasyonu a) Malign glioma ve infiltrate tümör hücreleri b) Tümörün operasyonla tamamen alımı c) Reseksiyon boşluğuna mikrokürelerin implantasyonu

uygulanır, organ ve dokulardaki venöz akımda konsantrasyon ölçülür. Bu yöntemde kullanılan matematiksel eşitlik ise aşağıda verilmiştir:

$$E = \frac{C_{\text{referans}} - C_{\text{test}}}{C_{\text{referans}}}$$

$C_{\text{(referans)}}$  : Referans maddenin venöz akımdaki konsantrasyonu

$C_{\text{test}}$  : Test maddesinin venöz akımdaki konsantrasyonu

E : Difüze olamayan referans maddenin ekstraksiyon oranı

\* Beyinde Tutulma İndeksi:  $^{14}\text{C}$ -işaretili test maddesinin tamponda hazırlanmış çözeltisi ile referans madde  $^3\text{H}_2\text{O}$  karotid artere enjekte edilir. Her iki maddenin beyin dokularındaki konsantrasyonu saptanarak, beyinde tutulma indeksi aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$\text{BUI} = \frac{(C_{\text{beyin}} / C_{\text{inj}})_{\text{test}}}{(C_{\text{beyin}} / C_{\text{inj}})_{\text{referans}}}$$

$C_{\text{beyin}}$ : Beyin dokusundaki konsantrasyon

$(C_{\text{inj}})_{\text{test}}$  : Test maddesinin enjeksiyon sıvısındaki konsantrasyonu

$(C_{\text{inj}})_{\text{referans}}$  : Referans maddenin enjeksiyon sıvısındaki konsantrasyonu

b) Çoklu-geçiş teknikleri ('multiple passage techniques'): Fizikokimyasal özellikleri nedeniyle KBE'den geçişi uygun olmayan ilaçlar için kullanılan bir tekniktir. Tek ve çok zaman noktaları olmak üzere ikiye ayrılır. Tek zaman-noktalı teknik; belli zamanda uygulanan ilacın beyin dokusundaki ilaç miktarının tespiti esasına dayanır. Çok zaman-noktalı teknik ise plazma kararl-denge durumu sağlandıktan sonra uygulanır (4).

### 3) İn situ beyin perfüzyon teknikleri

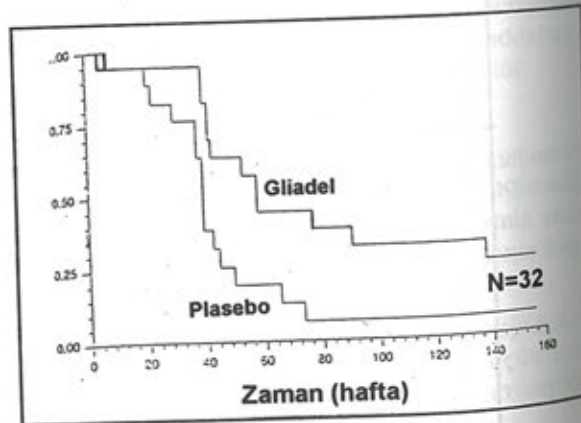
Test maddesinin beyin dokusuna tampon için-

de perfüzyondur. Literatürde sukroz, mannitol, gliserin, üre, etilenglikol ve trimetilenglikol gibi maddelerin beyine perfüzyonu üzerinde çalışılmıştır (5). Perfüzyon çözeltileri olarak, bikarbonatlı serum fizyolojik, suni kan ve tam kan seçilmiştir. Sonuçta maddelere ait yağ/su partiyon katsayısı ile beyine perfüzyon hızı arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

### MİKROPARTİKÜLLÜ SİSTEMLER

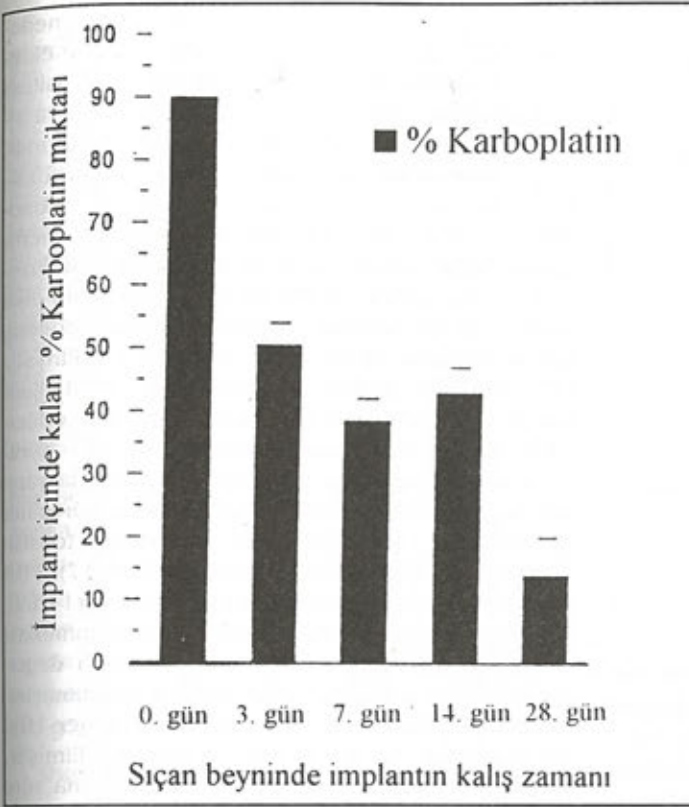
Mikropartiküllü sistemler (lipozomlar, mikroküreler, nanopartiküller v.b.) ilacın hedef dokuda yoğunlaşmasını sağlayan, sistemik ilaç konsantrasyonunu ve buna bağlı olan yan ve istenmeyen etkileri azaltan, düşük dozda etkin ve seyrek dozlama ile hasta uyuncunun artmasını sağlayan ilaç taşıyıcı yeni sistemlerdir. Mikroküreler, etkin maddede vücudun istenilen bölgesine hedeflendirerek, hedef bölgede yoğunlaşmasını sağlayan, monolitik yapıda mikrotayıyıcıdır. (Şekil 1), (6).

Lipozomlar ise aralarında sulu faz bulunan bir veya daha çok sayıda biyolojik membrana benzer yapıdaki lipid tabakalarının oluşturduğu, mikrokobik boyutta, küre şeklindeki keseciklerdir (Şekil



Şekil 4. III. ve IV. derece tümörleri bulunan plasebo ve Gliadel® alan hastalara ait yaşam eğrileri





Şekil 5. %2 Karboplatin yüklü PLGA (85:15) implantlarından *in vivo* salım profili

2), (7,8). Lipozomlar monoklonal antikorlar (immunolipozomlar) veya polietilen glikol ile kaplanarak (stealth lipozomlar) yabancı partikül gibi algılanmaları önlenir ve fagositoz ile vücuttan hızla uzaklaştırılmazlar. Kan yarı ömürleri uzar ve uzun dolaşım zamanına sahip olurlar. Nanopartiküller ise katı kolloidal partiküllerdir. Etkin madde materyal içinde çözülmüş, hapsedilmiş veya adsorbe olmuş olabilir. Lipozomlarda olduğu gibi bu sistemler de kaplanarak RES hücreleri tarafından tanınmazlar ve vücuttan hızla uzaklaştırılmazlar (9,10).

Küçük veya orta moleküler ağırlıkta olan klasik ilaçların MSS'ne taşınmasında halen daha çeşitli zorluklarla karşılaşmaktadır. Peptid ve protein yapıdaki yeni aktif maddeler kimyasal özellikleri nedeniyle ile MSS'ne alışılmış yol ve metotlarla verilememektedir. Biyoteknolojik ve genetik olarak kullanılabilen endojen ve eksojen maddelerin büyük molekül ağırlığına sahip olmaları, kompleks yapıları, kolayca inaktive olmaları ve üç boyutlu yapıları, kolayca kısa yarı ömre sahip olmaları ve sık tekrarlanan enjeksiyon gerektirmeleri

gibi sakıncaları nedeni ile MSS'ne ilaçların mikropartiküllü sistemlerle taşınması çalışmalarını hız kazanmıştır.

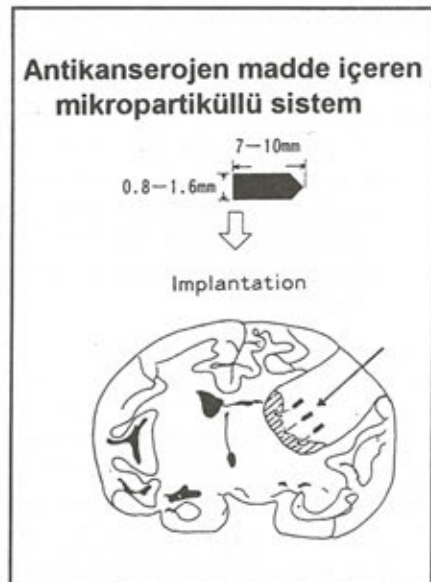
Çeşitli polimer-ilaç makro ve mikropartikülleri, beyine implante edilerek, uzun süreli ilaç salımı sağlamak üzere geliştirilmiştir. Bu partiküller, yüksek konsantrasyonda ilacın beyine taşınmasına olanak sağlarken, ilacın sistemik toksisitesinin azalmasını sağlamış ve hasta uyuncunu artırarak cerrahi müdahaleyi geciktirmiştir.

Bu yazıda beyin tümörleri, Alzheimer ve Parkinson hastalığında kullanılan biyolojik olarak parçalanabilen mikropartiküllü sistemler derlenmiştir.

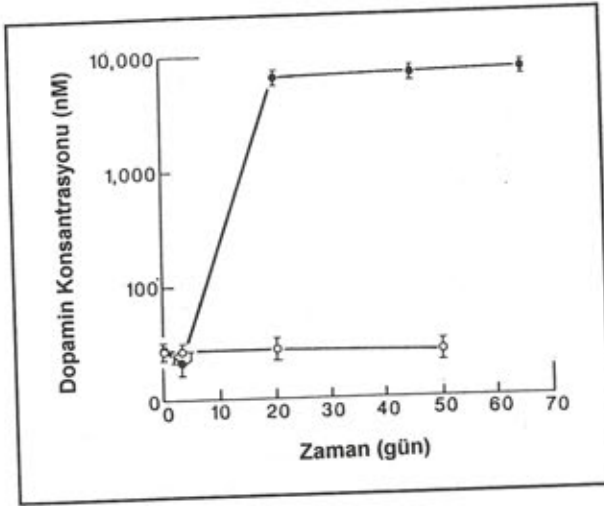
#### MİKROPARTİKÜLLÜ SİSTEMLERLE BEYİNE TAŞINAN ANTİKANSEROJEN İLAÇLAR

Kontrollü salım sağlayan ve beyine doğrudan implante edilebilen ilaç taşıyıcı yeni sistemler beyin tümörleri tedavisinde gelişme sağlamak için geliştirilmiştir. Bu amaçla, 5-Fluorourasil (5-FU), Karmustin (BCNU), doksorubisin, oksantrazol, kar-

boplatin ve etoposid, metotreksat, mitomisin ve nimustin hidroklorür (ACNU) ve bromokriptin mesilat ile yapılan çalışmalar örnek olarak verilecektir.



Şekil 6. Implantasyon yönteminin şematik gösterimi



Şekil 7. In vivo dopamin salımı

### Antikanserojen İlaçlar:

#### 5-Fluorourasil (5-FU)

Beyin tümörlerinde etkin bir antikanserojen madde olan 5-FU suda çözünürlüğü nedeniyle KBE'ni geçememektedir. Menei ve ark.(11) 5-FU yüklü poli (D,L-laktik asit-ko-glikolik asit) mikroküreleri hazırlayarak, sıçan beyine implante edip in vivo salım kinetikleri ve toksisitesini incelemiş, malign gliomalı hayvanlarda ise terapötik değerlendirmesini yapmışlardır. 132 sıçanla yapılan deneyde, sıçanlar beş gruba ayrılmıştır. Birinci grup, kontrol olarak kullanılmış, ikinci gruba stereotaktik intratumoral implantasyonla boş mikroküre verilmiştir. Diğer üç gruba ise 5-FU çözeltisi, yavaş salım sağlayan ve hızlı salım sağlayan mikroküreler uygulanmıştır. Herbir grupta verilen 5-FU dozu ise 10 mg/kg olarak açıklanmıştır. Ortalama yaşam süresi açısından ise kontrol ile yalnızca yavaş salım sağlayan grup arasında istatistiksel olarak fark gözlenmiştir. Yavaş salım sağlayan tipteki mikroküreler ile gözlenen antitümoral etkinin, KBE'den geçişi oldukça az olan 5-FU'nun beyindeki lokal düzeyi ile ilgili olduğu belirtilmiştir.

Aynı araştırmacı grubunun bir diğer çalışmasında glioblastoma tanısı konan hastalar denek olarak kullanılmış ve 5-FU yüklü PLAGA mikroküreleri Şekil 3'de görüldüğü gibi implante edilmiştir. Kan ve serebrospinal sıvıda 3, 10, 20 ve 30. günlerde 5-FU düzeyleri ölçülebilmiş ve hastalar nörolojik ve sistemik toksisiteden şikayet etmemişlerdir (12).

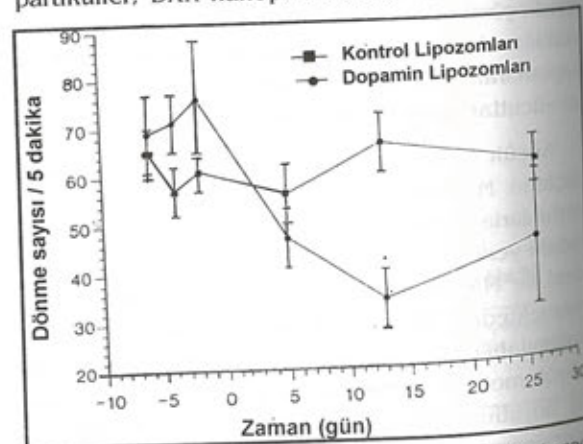
#### Karmustin (BCNU)

BCNU primer ve metastatik beyin tümörlerinin tedavisinde etkin bir antikanserojen ilaçtır. Küçük

molekül ağırlıklı ve yağda çözünür olması, nedeniyle KBE'ni i.v uygulamayı takiben geçebilmektedir. Ancak önemli derecedeki sistemik toksisitesi ve kısa serum yarı ömrü bu ilacın kullanımını sınırlamaktadır. Bu sakıncaları ortadan kaldırmak üzere araştırmacılar, karmustin içeren polikarboksi-fenoksipropan (PCPP) ve sebasik asitin (SA) kopolimeri (20:80) ile biyoparçalanabilir polimerik partiküllerin hazırlanması ve implantasyonu üzerinde çalışmışlardır. PCPP/ SA ile hazırladıkları disk şeklindeki preparatlar beyine implante edilmiş toksik olmayan ve etkin bir tedavi elde edilmiştir (13-15). Bu çalışmalardan sonra Faz I-II ve III klinik çalışmalar yapılmış ve FDA tarafından kabul edilen GLIADEL® isimli implant geliştirilmiştir (16). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 110 hastada yapılan bu çalışmada ortalama canlı kalma süresinin 23 haftadan 31 haftaya çıktığı ve sistemik toksisitesinin çok düşük olduğu gösterilmiştir (17). FDA tarafından kabul edilen GLIADEL® 'nin özel izinle başka merkezlerde klinik deneylerde kullanılması imkanını Finlandiya'dan bir grup araştırmacı değerlendirmiş ve GLIADEL® 'i 32 hastaya uygulamışlardır. Bu hastalardan 16'sı tedavi grubu diğer 16'sı ise kontrol grubu olarak deneye devam edilmiştir. Ameliyattan ölümlerine kadar olan ortalama süre tedavi grubunda 58.1 hafta iken, kontrol grubunda 39.9 hafta olarak bulunmuştur. Deney sonunda tedavi grubundan 5 hastanın halen canlı kaldığı gözlenmiştir (Şekil 4), (18).

#### Doksorubisin (DXR)

Kreuter ve ark (19) DXR içeren polibutilsiyano akrilat nanopartiküllerini polisorbata 80 ile kapladıktan sonra sıçanlara uygulamışlar ve beyindeki konsantrasyonunu ölçmüşlerdir. Tablo 1 'den de görüleceği gibi DXR ve polisorbata 80 kaplı nanopartiküller, DXR nanopartikülleri, DXR ve polisorbata



Şekil 8. Nigrostriatal lezyon oluşturulmuş sıçanlarda apomorfine morfin uygulaması sonrası dönme davranışları

Tablo 1 i.v. İnjesiyondan sonra beyindeki DXR konsantrasyonu ( $\mu\text{g/g}$  organ) (19)

	10 dakika	1 saat	2 saat	4 saat	6 saat	8 saat
DXR	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
DXR-80	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
DXR-NP	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
DXR-NP-80	<0.1	2.20±0.49	6.13±0.27	6.20±0.80	2.67±0.18	1.10±0.07

DXR = Serbest DXR  
 DXR-80 = Dokсорubisin ve polisorbat 80  
 DXR-NP = Dokсорubisin nanopartikülleri  
 DXR-NP-80 = Dokсорubisin ve polisorbat 80 kaplı nanopartiküller

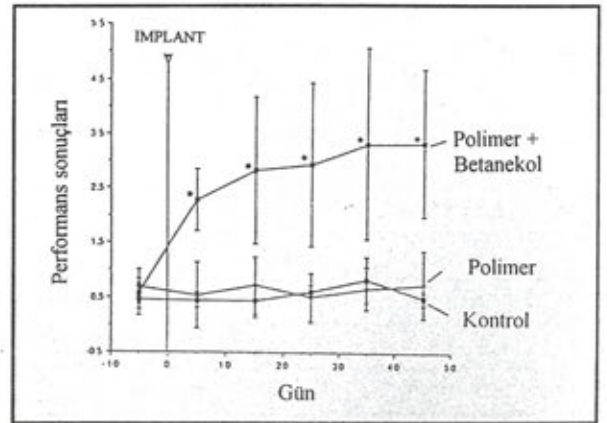
bat 80, serbest DXR karşılaştırılmış, ölçülebilir konsantrasyonun sadece polisorbat 80 ile kaplı polibutilsiyanoakrilat nanopartiküllerinin uygulandığı grupta olduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar bu nanopartiküllerin endositoz ile alındığını, kan dolaşımında uzun süre kalabildiğini, beyinde tutulabildiğini ve plazma konsantrasyonunun arttığını gözlemişlerdir.

#### Oksantrazol

Oksantrazol içeren ve bir polisakkarit olan kitosan ile kaplı manyetik katyonik mikroküreler hazırlanmış ve beyine taşınmaları oksantrazol çözeltisi ile karşılaştırılmıştır (20). i.a olarak 0.1 mg/kg ve 0.5 mg/kg dozlarda sıçanlara uygulanan bu mikroküreler, manyetik alan uygulanmadan da KBE'deki katyonik-anyonik etkileşmeler sonucu beyinde tutulabilmiştir (20).

#### Karboplatin ve Etoposid

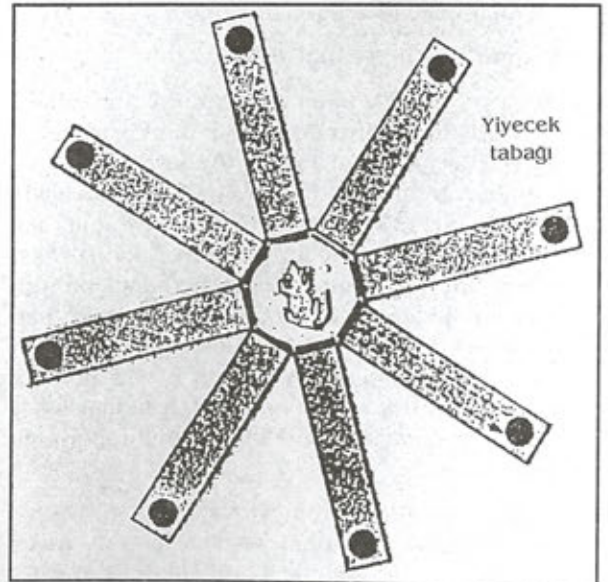
Glioma tedavisinde kullanılmak üzere karboplatin ve etoposid içeren poli (D,L-laktik-ko-glikolik asit)(85:15) implantları hazırlanmıştır. Bu implantlar, intraserebral uygulama ile sıçan beyine yerleştirilmiştir. % 2 ve % 5 (a/h) karboplatin içeren implantlarda nörotoksite ve salım deneyleri yapılmıştır. % 2 karboplatin yüklü implantlardan 3, 7, 14 ve 28. gün sonunda kalan karboplatin miktarları Şekil 5'de gösterilmiştir (21). Şekil 5'de de görüldüğü gibi 28. gün sonunda yaklaşık % 15 oranında ilacın implantlarda kaldığı saptanmıştır. % 5, 10, 15 ve 20 oranlarında etoposid içeren implantlarda benzer şekilde sıçan beyine yerleştirilmiş ve bir hafta sonunda % 5 etoposid içeren implantların % 40 oranında salım gösterdiği rapor edilmiştir (21).



Şekil 9. Betanekol mikrokürelerine ait performans sonuçları

#### Metotreksat

Polianhidrit matrikslerden metotreksat-dekstran konjugatlarının salımı incelenmiştir. Metotreksat-dekstran kompleksinin, beyin hücre kültürlerine



Şekil 10. Radial maze diagramı

Tablo 2. Mikropartiküllü sistemlerle beyine taşınan antikanserojen ilaçlar \*\*

Polimer	Taşıyıcı sistem		İlaç
	Tip	Boyut	
Polidimetilsiloksan	pellet*	-	5-FU
Polimetilmetakrilat	iğne şekilli pellet*	7-10x0.8-1.6 mm	mitomisin, adriamisin, nimustin, 5-FU
Polimetilmetakrilat	pellet	-	metotreksat
Etilenvinilasetat kopolimeri	silindir	1.5x1.5x1 mm	heparin-kortizon
Etilenvinilasetat kopolimeri	silindir	2.5x2.2 mm	deksametazon
Etilenvinilasetat kopolimeri	disk	3x3x1 mm	minosiklin
Etilenvinilasetat kopolimeri	silindir	2.5x2.5 mm	karmustin
Polianhidrit kopolimer	disk*	1.4 cmx1 mm, 2.5 cmx1 mm 3x1 mm	karmustin
Polianhidrit kopolimer	disk	2.5 mm (çapı)	taksol
Polianhidrit kopolimer	disk	2x1 mm	hidroperoksi-siklofosamid
Poli (DL-laktid)	çubuk	10x0.8 mm	metotreksat
Poli (DL-laktid-ko-glikolid)	mikroküre*	20-40 µm	5-FU
Poli (DL-laktid-ko-glikolid)	mikroküre	30 µm	karmustin
Poli (DL-laktid-ko-glikolid) Poli (DL-laktid) Poli (L-laktid)	mikroküre	3-15 µm	Bromokriptin mesilat

\* Klinik denemelerde kullanılmıştır.

\*\* (12) No'lu kaynaktan yararlanılmıştır.

metotreksattan daha fazla geçtiği ve etkili biçimde hücre ölümüne yol açtığı bildirilmiştir (22).

### Bromokriptin Mesilat (BM)

Anca ve ark (23) tarafından bromokriptin mesilat (BM) yüklü biyoparçalanabilir mikroküreler 3<sup>2</sup> faktöriyel tasarım kullanarak formüle edilmiş ve elde edilen optimum formüller, in vivo olarak beyin (24) ve hipofize (25) yerleştirilerek, histolojik olarak incelenmiştir. Sonuçta beyin ve hipofize yerleştirilen boş mikrokürelere ait herhangi bir yan etki gözlenmediği ve 4 ay sonunda tamamen parçalandığı bildirilmiştir. BM yüklü mikrokürelerin beyinde 7 gün sonunda hipofizde ise 15 gün sonunda fibroblastik reaksiyona neden olduğu ve 4 ay süreyle bu reaksiyonun devam ettiği rapor edilmiştir.

Kubo ve ark (26) mitomisin, adriamisin, 5-FU ve ACNU gibi antikanserojen ilaçları içeren, yavaş salım sağlayan ilaç-polimer partiküllerini beyin tümörlerine implante etmek için hazırlamışlardır

(Şekil 6). İlaç içermeyen ve yalnızca polimerden oluşan boş mikropartiküller sıçan beynine implante edilmiş ve implantasyon bölgesinde yalnızca doku hasarı gözlenmiştir. 5 mg ACNU içeren mikropartikül ise 7 gün sonra geniş bir doku nekrozu-na neden olmuştur. Bu sonuç antikanserojen ilacın yavaş bir şekilde mikropartiküllerden salındığını göstermiştir. Mikropartiküller tümörlü bölge uzaklaştırıldıktan sonra bu bölgeye yerleştirilmiş veya bilgisayarlı tomografi yardımı ile stereotaktik operasyonla toplam 103 hastaya uygulanmıştır. Sonuç olarak, hazırlanan bu sistemlerin cerrahi operasyon sonucu kalan tümörlü bölgelere yerleştirilebileceğini ve 30-40 gün süre ile ilaç salımının sağlanabileceğini, birçok antikanserojen ajanın da bu yöntemle verilebileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca birçok antikanserojen maddenin bu yöntemle verilebilmesini, dozun ve salım zamanının ayarlanabilmesini ve stereotaktik yöntemle bu tip pelletlerin uygulanabilmesini sistemin üstünlükleri olarak açıklamışlardır (26).

Antikanserojen ilaçların mikropartiküllü sistemlerle beyine taşınmasındaki öncü çalışmalar Tablo 2' de toplanmıştır.

### Deksametazon

Beyin tümörleri ile ilişkili olan serebral ödemin tedavisinde biyolojik olarak parçalanmış PLAGA implantları hazırlanmış ve implantların in vitro salım özellikleri incelenmiş, deksametazonun sürekli salımı 192 gün süreyle ölçülmüştür (27).

### MİKROPARTİKÜLLÜ SİSTEMLERLE BEYİNE TAŞINAN NÖROLOJİK İLAÇLAR

Alzheimer hastalığı nörolojik bir hastalık olup, fonksiyonel kolinerjik nöronların yokluğu ile karakterizedir. Parkinson hastalığı ise beyinde nigrostriatal dopaminerjik yolağın bazal gangliyonlarındaki (özellikle corpus striatum'daki) uçlarının ileri derecede tahrip edilmiş olmasına bağlı olarak gelişen kronik bir hastalıktır. İsteğe göre hareket yapma olanaksızlığı veya hareketlerde yavaşlama, çizgili kaslarda rijidite, istirahat halinde oluşan karakteristik tremorlar ve postür bozukluğu gibi belirtilerle karakterizedir (28).

Bu kısımda dopamin, levodopa, karbidopa, PC-12 hücreleri, sinir büyüme faktörü ve betanekol ile yapılan çalışmalar nörolojide kullanılan mikropartiküllü sistemlere örnek olarak verilecektir.

### Dopamin (DA)

Beyine ilaç taşıma amacıyla, konvansiyonel yollarla uygulandığında KBE'ni geçemeyen dopamin içeren, etilen-vinil asetat kopolimerlerinden hazırlanmış matriks sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemler sıçan beynine implante edilerek, ekstraselüler sıvıdaki dopamin konsantrasyonu tespit edilmiştir. Kontrol implantı alan ve almayan normal sıçanlarda, striatumda bulunan ekstraselüler sıvıdaki dopamin konsantrasyonu sırasıyla  $29 \pm 5$ nM ve  $22 \pm 5$ nM değerleri ile stabil düzeyde kalmıştır. Aksine dopamin-polimer kompleksi uygulanan sıçanların ipsilateral korpus striatumunda implantasyonu takip eden 10. günden 65. güne kadar olan sürede ekstraselüler dopamin konsantrasyonu  $7.2 \mu\text{M}$ 'a ulaşmıştır (29). Dopamin mikropartikülleri implante edilen grupta 6- hidroksidopamin (6-OHDA) ile oluşturulan dönme davranışlarında 8 hafta süre ile % 50'ye varan azalma gözlenmiştir. Implantasyondan 20 gün sonra stabil dopamin düzeyi sağlanmış ve 65 gün süreyle dopamin salımı devam etmiştir (Şekil 7). Ayrıca implantların histolojik olarak biyoyumlu olduğu gösterilmiştir. Bu yöntemin Parkinson Hastalığı ve diğer nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde de kullanılabileceği belir-

tilmiştir (29). Doping ve ark (30) dopamin lipozomlarını, hidrojene fosfatidilkolin:kolesterol ve disetilfosfat'ın (4.5:4.5:1) molar konsantrasyonları ile formüle etmiş ve ters-faz buharlaştırma tekniği kullanarak hazırlamışlardır. İn vivo 6-OHDA enjeksiyonu ile model Parkinson oluşturulmuş sıçanlara stereotaktik implantasyon ile dopamin lipozomlarını enjekte etmişlerdir. 4, 12 ve 25. günlerde dopamin salımı incelenmiştir. Farmakodinamik olarak 5 dakika/dönme sayısı değerlendirilmiş ve dopamin-lipozomlarının kontrol grubuna göre belirgin bir gelişme gösterdiği bulunmuştur (Şekil 8).

### Levodopa ve Karbidopa

Levodopa, konvansiyonel yöntemlerle uygulandığında ciddi yan etkilere neden olmakta ve zamanla etkinliği azalmaktadır. Sabel ve ark. (31) L-dopa içeren polimer matriksleri hazırlayarak, subkütan olarak sıçanlara implante etmişler ve plazma L-dopa düzeyini HPLC ile tespit etmişlerdir. Sonuçta en az 225 gün süreyle L-dopa salımı gözlenmiştir. Araştırmacılar L-dopa içeren bu polimerik sistemlerin parkinson tedavisi için alternatif bir tedavi şekli olabileceğini rapor etmişlerdir. Benzer amaçla Arıca ve ark (32,33) biyoparçalanabilir karbidopa ve levodopa mikrokürelerini  $3^2$  faktöriyel tasarım kullanarak hazırlamış ve optimum formülasyonlar elde etmişlerdir. Maysinger ve ark. (34) L-dopa içeren ve insan serum albumini ile hazırlanmış mikroküreleri, sıçan beynine direkt implante etmişlerdir. Beyin mikrodializ tekniği kullanılarak incelenen ilaç salımı 60 saat süreyle devam etmiştir. Filipovic-Grcic ve ark (35) ise uzun süreli L-dopa salımı elde etmek için aljinat-kitosan mikroküreleri hazırlamışlardır. Mikroküreler ile elde edilen L-dopa salımının serbest L-dopa'ya göre  $10^3$  kat farklılık gösterdiği bulunmuştur.

### PC 12

PC 12 fazla miktarda dopamin sentezleyen ve depolayan hücre kültürleridir. Mikrokapsüllenmiş PC12 hücrelerinden dopamin salımı in vitro olarak incelenmiştir. Ayrıca hazırlanan bu mikrokapsüller kullanılarak, 6-OHDA ile lezyon oluşturulmuş sıçanlarda dönme davranışlarının azaltılması değerlendirilmiştir. PC 12 hücreleriyle yüklü mikrokapsüller, implantasyon sonrasındaki birinci haftadan 4. haftaya kadar olan sürede, dönme davranışları açısından boş mikrokapsüller ile karşılaştırılmıştır. PC 12 hücreleri yüklü mikrokapsüllerin, dönme davranışlarında önemli derecede azalmaya yol açtığı, implantasyonu takiben birinci haftada başlayan bu etkinin 3 hafta süreyle devam ettiği rapor edilmiştir. Boş mikrokapsüller veya PC 12 hücreleri

Tablo 3. Mikropartiküllü sistemlerle beyine taşınan nörolojik ilaçlar \*\*

Polimer	Taşıyıcı sistem		İlaç
	Tip	Boyut	
Polidimetil siloksan	pellet*	1 cmx1 mm	dopamin
Etilenvinilasetat kopolimeri	disk	4x1 mm	dopamin
Etilenvinilasetat kopolimeri	çubuk	8x0.7 mm	dopamin
Etilenvinilasetat kopolimeri	çubuk	4x0.6 mm	sinir büyüme faktörü
Etilenvinilasetat kopolimeri	disk	3-10x1.5 mm	sinir büyüme faktörü
Polianhidrit kopolimer	mikroküre	1-5 µm	betanekol
İnsan serum albumini	mikrokapsül	9-10 µm	monosialogangliosid, L-dopa
Atelokollajen	silindir	0.5 mm (çapı)	sinir büyüme faktörü
Kollajen	çubuk	10x1 mm	interferon
Hyaluronan türevi	mikroküre	2-21 µm	sinir büyüme faktörü sinir büyüme faktörü + monosialogangliosid
Aljinat-pollizin	mikroküre	50 µm	sinir büyüme faktörü
Poli (DL-laktid-ko-glikolid)	mikroküre	5-45 µm	dopamin, norepinefrin
Poli (DL-laktid-ko-glikolid)	mikroküre	17.2 µm	sinir büyüme faktörü
Poli (DL-laktid-ko-glikolid)	mikroküre	2.5 µm	sinir büyüme faktörü + monosialogangliosid
Poli (DL-laktid-ko-glikolid)	mikroküre	2.6 µm	beyin türevli nörotropik faktör
Poli (DL-laktid-ko-glikolid) Poli (DL-laktid) Poli (L-laktid)	mikroküre	2-15 µm	Karbidopa, levodopa

\*\* (12) No'lu kaynaktan yararlanılmıştır.

yüklü mikrokapsüller tüm hayvanlar tarafından tolere edilmiştir. Mikrokapsüllerin implantasyonu, hiçbir hayvanda tümör oluşumuna yol açmamıştır (36).

#### Sinir Büyüme Faktörü (NGF)

NGF sinirsel rahatsızlıkların tedavisinde kullanılan nörotrofik bir faktördür. Protein yapısında olması nedeniyle KBE'ni geçemez ve beyine taşınmazlar. Krewson ve ark. (37) nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere NGF polimer matrikslerini hazırlamışlar, sıçan beynine implantasyonu takiben 8 hafta süreyle salımı incelemiş ve NGF'nin polimer matrikslerden 8 hafta boyunca sürekli salım sağladığını rapor etmişlerdir. Koseki ve ark (38)'da NGF minipelletlerini hazırlamışlar, kedî beynine stereotaktik olarak implante ederek, salımı incelemişler ve iki hafta boyunca kontrollü salım elde ettiklerini bildirmişlerdir.

#### Betanekol

Betanekol asetilkolinesteraza dayanıklı kolino-mimetik bir ilaçtır. Howard ve ark (39), betanekol içeren poli(bis(p-karboksi-fenoksi)propan) anhidrit ve sebasik asitin (PCPP:SA) (50:50) kopolimerini kullanarak 3-5 µm boyutundaki mikroküreler hazırlamışlar ve bunları kolinerjik denervasyon geçiren sıçanlara implante etmişlerdir. Kullanılan bu sistem ile 16. haftadan 20. haftaya kadar betanekolün sürekli salımını sağlamışlar (Şekil 9), sıçanların yiyecek olan kolu seçmelerini sağlayarak (Şekil 10) hafıza kaybını önleyebildiklerini göstermişlerdir.

Nörolojide kullanılan mikropartiküllü sistemlerle ilaçların beyine taşınmasındaki öncü çalışmalar Tablo 3 'de toplu halde görülmektedir.

## SONUÇ

Beyine ilaç taşınması için kullanılan kan-beyin engelini modifiye edici yöntemlerin çeşitli kısıtlamaları bulunmaktadır. Bu sorunları çözebilmek, yan etkileri azaltıp, hasta uyuncunu arttırmak ve beyine ilacı kolaylıkla taşıyabilmek için ilaç taşıyıcı yeni sistemler üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu konudaki gelişmeler ve elde edilen sonuçlar gelecek için ümit vermektedir.

## KAYNAKLAR

- Brightman, MW. Morphology of blood-brain interfaces. *Exp Eye Res* 1977;25(Suppl):1-25.
- Pardridge WM. Brain drug delivery and blood-brain barrier transport. *Drug Delivery* 1996;3: 99-115.
- Ommaya A. A subcutaneous reservoir and pump for sterile access to ventricular cerebrospinal fluid. *Lancet* 1963;2:983-4.
- Van Bree JBMM, De Boer AG, Danhof M, Breimer DD. Drug transport across the blood-brain barrier. II. Experimental techniques to study drug transport. *Pharm Weekbl (Sci)* 1992; 14:338-48.
- Takasato Y, Rapoport SI, Smith QR. An in situ brain perfusion technique to study cerebrovascular transport in the rat. *Am J Physiol* 1984;247: 484-93.
- Davis SS, Illum L, McVie JG, Tomlinson E. *Microspheres and Drug Therapy*. Amsterdam, 1984.
- Gregoriadis G, Florence AT, Patel HM. *Liposomes in Drug Delivery*. Harwood Academic Publ. Switzerland, 1993.
- Crommelin DJA, Storm G. Magic bullets revisited: from sweet dreams via nightmares to clinical reality. In: *Innovations in Drug Delivery-Impact on Pharmacotherapy*. Sam T, Folkens J, (eds). Den Haag, 1995:122-32.
- Kreuter J. Evaluation of nanoparticles as drug delivery systems. *Pharm Acta Helv* 1983;58 (7,8,9-10), 196-209, 217-226, and 242-50.
- Guiot P, Couvreur P. *Polymeric nanoparticles and microspheres*. CRS Press, Boca Raton, 1986.
- Menei P, Boisdrion-Celle M, Croue A, et al. Effect of stereotactic implantation of biodegradable 5-fluorouracil-loaded microspheres in healthy and C6 glioma-bearing rats. *Neurosurgery* 1996;39:117-24.
- Menei P, Venier-Julienne MC, Benoit JP. Drug delivery into the brain using implantable polymeric systems. *S.T.P. Pharma Sciences* 1997;7: 53-61.
- Tamargo RJ, Myseros JS, Epstein JI, et al. Interstitial chemotherapy of the 9L gliosarcoma: controlled release polymers for drug delivery in the brain. *Cancer Res* 1993;53:329-33.
- Brem H, Tamargo RJ, Olivi A, et al. Biodegradable polymers for controlled delivery of chemotherapy with and without radiation therapy in the monkey brain. *J Neurosurgery* 1994;80:283-90.
- Grossman SA, Rienhard C, Colvin OM, et al. The intracerebral distribution of BCNU delivered by surgically implanted biodegradable polymers. *J Neurosurgery* 1992;76:640-47.
- Brem H, Mahaley MS, Vick NA, et al. Interstitial chemotherapy with drug polymer implants for the treatment of recurrent gliomas. *J Neurosurgery* 1991;74:441-46.
- Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. *Lancet* 1995;345:1008-12.
- Valtonen S, Timonen U, Toivanen P, et al. Interstitial chemotherapy with carmustine-loaded polymers for high-grade gliomas: A randomized double-blind study. *Neurosurgery* 1997;41(1):44-48.
- Kreuter, J. Recent advances in nanoparticles and nanospheres. *Proceedings of 4th Int. Biomed. Sci.Tech.Symp. Plenum Press (in press)*.
- Hassan EE, Gallo JM. Targeting anticancer drugs to the brain. I: Enhanced brain delivery of oxantrazole following administration in magnetic cationic microspheres. *J Drug Targeting* 1993;1: 7-14.
- Whateley TL, Fallon PA, Robertson L, Rampling R. In-vivo study of PLGA implants for sustained delivery of carboplatin and etoposide to the brain. *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater* 1995;22:582-83.
- Dang W, Colvin OM, Saltzman WM. Controlled release of polymeric drug-carriers for brain tumor therapy. *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater* 1993;20:196-97.
- Anca B, Kaş HS, Orman HH, et al. Biodegradable bromocriptine mesylate microspheres prepared by a solvent evaporation technique: I. Evaluation of formulation parameters using 3<sup>2</sup> factorial design. *Proceed 8th Inter Pharm Technol Symp* 1996, pp167-68.
- Anca B, Kaş HS, Sargon MF, et al. Biodegradable bromocriptine mesylate (BM) microspheres prepared by a solvent evaporation technique: II. In vivo evaluation for brain delivery. *Abstracts of XII ISABI Congress, Beijing-China, 1997*, pp 62.
- Anca B, Kaş HS, Sargon MF, et al. Biodegradable bromocriptine mesylate microspheres: III. In vivo evaluation for hypophysis delivery. *Proceed Symp Particulate Systems, From Formulation to Production* 1997 pp:129-130.
- Kubo O, Tajika Y, Muragaki Y, et al. Local chemotherapy with slowly-releasing anticancer drug-polymers for malignant brain tumors. *J Cont Rel* 1994;32:1-8.
- Fallon PA, Whateley TL. The development and evaluation of poly(lactic-glycolic acid) implants for sustained delivery of dexamethasone to the brain. *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater* 1994;21:264-65.

28. Kayaalp O. Parkinson hastalığının ve diğer hareket bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar. In: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Kayaalp O, (ed). Ankara 1990:2074-96.
29. During MJ, Freese A, Sabel BA, et al. Controlled release of dopamine from a polymeric brain implant: In vivo characterization. *Ann Neurol* 1989;25:351-56.
30. During MJ, Freese A, Deutch AY, et al. Biochemical and behavioral recovery in a rodent model of Parkinson's disease following stereotactic implantation of dopamine-containing liposomes. *Exp Neurology* 1992;115: 193-99.
31. Sabel BA, Dominiak P, Hauser W, et al. Levodopa delivery from controlled-release polymer matrix: Delivery of more than 600 days in vitro and 225 days of elevated plasma levels after subcutaneous implantation in rats. *The J Pharm Exp Therapeutics* 1990;255:914-22.
32. Arica B, Kaş HS, Hıncal AA. Factors influencing the formulation parameters of biodegradable carbidopa microspheres. 11th Intern Symp on Microencapsulation 1997, pp:55.
33. Arica B, Kaş HS, Hıncal AA. Evaluation and formulation of biodegradable levodopa microspheres using 3<sup>2</sup>. Factorial design. 4th Int Biomed Sci Techn Symp 1997, pp:9-10.
34. Maysinger D, Jalsenjak V, Stolnik S, Jalsenjak I. Release of L-dopa from HSA microspheres into the rat brain: in vitro and in vivo characterization by microdialysis. In: *Microencapsulation of Drugs*. Whateley TL, (ed). Chur 1992:269-275.
35. Filipovic-Grcic J, Maysinger D, Zorc B, Jalsenjak I. Macromolecular prodrugs. IV. Alginate-chitosan microspheres of PHEA-L-dopa adduct. *Int J Pharm* 1995;116:39-44.
36. Winn SR, Tresco PA, Zielinski B, et al. Behavioral recovery following intrastriatal implantation of microencapsulated PC 12 Cells. *Exp Neurology* 1991;113: 322-29.
37. Krewson CE, Klarman ML, Saltzman WM. Distribution of nerve growth factor following direct delivery to the brain interstitium. *Brain Res* 1995;680:196-206.
38. Koseki N, Takemoto O, Sasaki Y, et al. A new application of peptide drug delivery system to the brain. *Proceed Intern Symp Control Rel Bioact Mater* 1996;23:605-6.
39. Howard MA, Gross A, Grady MS, et al. Intracerebral drug delivery in rats with lesion-induced memory deficits. *J Neurosurgery* 1989;71:105-12.



# Paraziter infeksiyonların epidemiyolojisi ve tedavi

**Dr. Sibel Ergüven**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Mikrobiyoloji ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Doçenti

Bugün dünyamızda yaklaşık dört milyar insanın paraziter hastalıkların tehdidi altında bulunduğu bildirilmektedir. Bu hastalıklar insanda iş gücü, hayvanlarda et, süt, deri ve güç kaybına yol açmaktadır.

Türkiye coğrafi konum, ısı ve nem açısından, parazitlerin gelişmesi için uygun bir ortam oluşturmakta, sosyoekonomik koşullara göre bölgeler arası yayılım farklı olmaktadır (1).

Bu yazıda Türkiye'de görülebilen başlıca protozoa ve helmint infeksiyonlarının epidemiyolojik özelliklerine değinilmiş, son yıllarda önerilen tedavi şemaları verilmiştir.

## PROTOZON HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

### 1. Sıtma

Sıtma, çok eski çağlardan beri tanınan bir hastalıktır. Bu hastalık, 64° kuzey ve 32°, güney enlemleri arasında kalan bölgelerde, anofel türlerinin üreyebildiği, Plasmodium türlerinin bulunduğu ve sivrisineklerde gelişebildiği her ülkede görülür. Sıtmanın bir ülkede olabilmesi için yaz ortalama ısısının 15-16 derecenin üzerinde olması gerekir. Bu ısının altında anofellerde sporogoni olmamaktadır. Dünyada sıtmanın % 90 kadan *P. vivax* ve *P. falciparum*'un etkeni olduğu sıtmadır. Plasmodium *vivax* ılıman iklimlerde görülür. Olguların % 80'inin etkeni *P. vivax*'tır. *P. malariae*'ya subtropikal, *P. falciparum*'a ise tropikal bölgelerde rastlanır. Afrika ve Asya'da hastalığın endemik olduğu bazı bölgelerde eradikasyon programları başarısızlığa uğramış ve hastalıkta artış gözlenmiştir. Bu başarısızlıktaki en büyük neden insektisitlere karşı gelişen

rezistanstır. Sıtmanın günümüzde dünyadaki prevalansı 100 milyon olgunun üzerindedir. Afrika, Asya ve Latin Amerika ülkelerinde yaygın olarak görülmektedir. Afrika'da *P. vivax* infeksiyonunun az görülmesinin, zencilerdeki Duffy kan grubuna bağlı olarak, uygun eritrosit reseptörü taşınamalarına bağlı olduğu bilinmektedir.

Türkiye'de 1995 yılında 82076 *P. vivax*, 13 *P. falciparum*, 7 *P. vivax* ile birlikte *P. falciparum* olgusu saptanmıştır. Olguların aylara göre artıp azalması Anopheles cinsi sivrisineklerin üremelerinin artışı ve aktif hale geçmesiyle paralellik gösterir. Olgular Temmuz ayı başta olmak üzere Haziran, Ağustos, Eylül ve Ekim aylarında görülmektedir (1,2).

### 2. Leishmaniosis

Leishmaniosis, *Leishmania*'ların değişik türlerinin sebep olduğu, farklı klinik olgularla ortaya çıkan hastalıkların genel adlandırılmasıdır. *Leishmania* cinsi içinde farklı türler ve alt türler vardır. Bu türlerin yaptığı hastalıklar farklı olduğu gibi coğrafi dağılımı, epidemiyolojisi de farklılıklar göstermektedir. *Leishmania*'ların oluşturduğu klinik olgular 3 grupta toplanabilir :

- Visceral leishmaniosis (Kala-azar)
- Kutanöz leishmaniosis (Şark çıbanı)
- Mukokutanöz leishmaniosis

Visceral leishmaniosis için endemik bölgeler geniş alanları içerir. Dünyada yaklaşık 12 milyon kişinin enfekte durumda olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de ilk olgu 1918 yılında bildirilmiştir. Güneydoğu Anadolu ve Çukurova bölgesinde en-

demik, Ege ve Akdeniz bölgesinde ise sporadik olarak görülmektedir. Hastalığın yayılışı 3 esas faktöre bağlıdır :

- Enfeksiyon için uygun bir rezervuar
- Uygun vektör
- Hassas populasyon

Ayrıca, hastalığın vektörü olan "Phlebotomus" dağılımını doğrudan etkileyen sıcaklık, nem, yükseklik, bitki örtüsü gibi faktörler de yayılımda etkilidir. Kala-azar'a kötü hijyen şartlarında yaşayan, düşük sosyoekonomik durumlarda daha sık rastlanır. Phlebotom'lar (tatarcık), tek katlı, bannaksız meskenlerde daha sık bulunurlar.

*Leishmania tropica*, genelde Kala-azar'ın bulunduğu ülkelerde ancak değişik bölgelerde görülür. Rezervuar, enfeksiyonlu köpek ve insanlardır. Rezervuardan paraziti alan phlebotomuslar biyolojik vektör ve kesin konak olup, yayılımdan sorumludurlar. Türkiye'de Güney doğu Anadolu'da sık, orta Anadolu'da sporadik olarak görülmektedir. Sivrisinek savaşında kullanılan kalıcı insektisitlerin etkisiyle son yıllarda insidansta düşme olmuştur (2,3,4).

### 3. Toxoplasmosis

*Toxoplasma gondii*, insan dahil bütün memelileri ve kuşları infekte edebilen, tüm dünyada yayılış gösteren bir zoonozdur. Sıcak ve nemli yerlerde yüksek oranda bulunmaktadır. İnsan ve hayvanlara genel olarak enfeksiyonlu hayvanlardan, bazen de hamileliğinde infekte olan anneden fetusa bulaşmaktadır. Doku kistleri içeren etlerin, ookistlerle kontamine olmuş sebze ve diğer yiyeceklerin ağız yoluyla alınması, toksoplazma'nın insanlara bulaşmasında temeldir. Akut enfeksiyonlu kişilerin sekresyonlarından trofozoitlerin izole edildiği bildirilmiş, ancak transplasental geçiş dışında insandan insana geçiş ispatlanamamıştır.

İnsanlarda toksoplazma'ya karşı oluşan antikorların seropozitiflik insidansı yaşla artış göstermekte olup, populasyon grupları ve coğrafik lokalizasyona göre farklılık göstermektedir. Toksoplasmik ensefalitin insidansı ise, toplumdaki toksoplazma antikorlarının prevalansı ve o populasyondaki HIV'e infekte kişi sayısına bağlıdır. Türkiye'de toksoplasmosis seroprevalansı insanlarda farklı yörelere göre % 17.3-78 arasında değişmektedir (5-6).

### 4. Giardiosis

*Giardia intestinalis*, gastrointestinal sistem mukozasında yerleşip çoğalan bir protozondur.

"Emici diskî adı verilen organeller aracılığıyla mukozaya tutunan, kamçılı trofozoit şekli hastalığın patogenezinden sorumludur. Protozoonun kist şekli ise, dış ortama dayanıklı bir yapıya sahip olup, enfeksiyonun yayılımından sorumludur. enfeksiyon 1-10 canlı kist yutulmasıyla oluşabilir.

Giardiosis bütün dünyada yaygın olan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ne göre, 1975-1981 yılları arasında 200 milyonun üstünde olgu bulunmaktadır. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, Marmara bölgesinde % 4.7, Ege bölgesinde % 8.5, Akdeniz bölgesinde % 14.7, İç Anadolu bölgesinde % 15.9, Karadeniz bölgesinde % 17, Doğu Anadolu bölgesinde ise % 6.2 olarak parazit'in bulunma oranı bildirilmektedir. Özellikle 6-12 yaş arasındaki çocuklarda erişkinlerden daha fazla rastlanmaktadır. Okul çağında çocuklar arasındaki sıkı direkt temas enfeksiyon oranını arttırmaktadır. Kalabalık ailelerde, yetimhane ve yuvalardaki çocuklar arasında insidans yüksek olabilmektedir.

Giardiosis, insanlar arasında fekal-oral yolla yiyecekler ve sular aracılığıyla yayılmaktadır. Homoseksüeller arasında oral-anal yolla bulaşma söz konusudur. Son yıllarda, hayvanlarda bulunan *Giardia* türlerinin de insanları infekte edebileceği ileri sürülmektedir.

Giardiosis epidemiyolojisinde, su kaynaklı bulaşlar en büyük tehlike olarak görülmektedir. içme sularının filtre edilmeden kullanılması, riski arttırmaktadır. Su kaynaklarının kontaminasyonunda kanalizasyonlar ve parazit'in rezervuarı olan hayvanların dışkıları rol oynamaktadırlar. Özellikle nehirlerin su kaynağı olarak kullanıldıkları ve kanalizasyonların bu sulara karıştığı yerlerde, enfeksiyon riski yüksektir. *Giardia* kistlerinin doğal sulara, çeşme sularında, distile suda haftalarca canlı kalabildiği, soğuk sulara canlı kalma oranının yükseldiği belirtilmektedir (7,8).

### 5. Amoebosis

Daha çok tropikal ve subtropikal bölgelerde görülmektedir. Isı ve nem etkisiyle vücut direncinin azalması ve hijyen kurallarına uyulmaması akut olguların çoğalmasında etkilidir. Infekte insan dışkılarıyla kirlenmiş besinler ve içme suları, dışkıının gübre olarak kullanıldığı yerlerde yetişen sebze ve meyveler, kist çıkaran belirtisiz enfeksiyonlu kişilerin besin maddelerini hazırlaması, karasineklerin kistleri taşıyarak besinleri kontamine etmesi bulaşmada rol oynayan en önemli faktörlerdir.

Dünya nüfusunun yaklaşık % 10'u *E. histolytica*

ile infektidir. Bazı tropikal bölgelerde oran % 50-80'e çıkmaktadır. Türkiye'de çeşitli bölgelerde yapılan araştırmalarda bu oranın % 0.3-17 arasında değiştiği saptanmıştır. Epidemiyolojik açıdan infeksiyonun akut, kronik ve asemptomatik safhalarını ayırtetmek önemlidir. Amipli dizanterinin akut safhası infeksiyonun yayılması açısından fazla önemli değildir. Çünkü trofozoit formlar vücut dışında uzun süre canlı kalamazlar. Asemptomatik kişiler genelde sadece kist formlarını dışkılarıyla çıkarttıklarından infeksiyonun geçişinde en önemli grubu oluştururlar. Dayanıklı olan kist formlar, 55°C'nin üzerindeki ısıya dayanamazlar (2,9).

### 6. Cryptosporidiosis

*Cryptosporidium*, insan ve hayvanlarda infeksiyon oluşturabilen bir protozoondur. 1907 yılından beri veteriner hekimlerce iyi tanınan *Cryptosporidium* türleri insanlarda ilk kez 1976 yılında tanımlanmıştır. İnsan ve hayvanlarda sindirim ve solunum yollarını kaplayan epitel hücrelerinin mikrovillus bölgelerine yerleşir.

*Cryptosporidium parvum* infektif ookistlerin fekal-oral yolla alınması sonucu bulaşmaktadır. Hayvanların infeksiyonu insanlara bulaştırmadaki rolleri tartışmalıdır. Ancak sığırların dışkılarıyla çıkardıkları ookistlerin yiyecek ve içecekleri kontamine edebildiği düşünülmektedir. İnsandan insana bulaşın önemini kanıtlayan en önemli olaylar, özellikle çocuk bakım evlerinde, hastanelerde ortaya çıkan salgınlardır. Günümüzde turist hastalığı etkeni olarak da saptanmaktadır. Infeksiyonun bulaşmasında içme suyunun kalitesi önemli rol oynar. Kalın ve çift tabakalı çeperleri sağlam kaldığı sürece ookistler, % 3 hipoklorid, iyot bileşikler, gibi dezenfektanlara dirençlidirler. Soğuk ve nemli ortamlarda aylarca canlı kalabilirler. İçme sularının rutin klorlama veya ozonlanmasının ookistler üzerindeki etkisi azdır.

Cryptosporidiosis, özellikle az gelişmiş ülkelerde, beslenmenin yetersiz olduğu koşullarda, çocuklarda, yaşlılarda ve immünsistemi baskılanmış kişilerde daha sık görülmektedir. Immünitesi yetersiz kişilerde hayatı tehdit eden diyarelere yol açmaktadır. İnsidans gelişmiş ülkelerde % 1-2 iken, gelişmekte olan ülkelerde % 3-20 arasında değişmektedir. AIDS'te insidans % 15-49 arasındadır. Cryptosporidiosis'te Giardiasis'le bir koinfeksiyon olabildiği, her iki protozoonun bulaşma yollarının ortak olabileceği, birinin kolonizasyonunun, diğer protozoonun yerleşimini kolaylaştıracağı düşünülmektedir (10,11).

### 7. Isosporiosis

İnce barsak epitelinde çoğalıp, enterit yapabilen bir protozoon olan *Isospora belli* tarafından oluşturulan bir infeksiyondur. Kirli eller ya da yiyecek ve içeceklerle barsaklara ulaşan ookistler bulaşmada rol oynarlar. Kronik dönemde parazitler kalın barsağa doğru yayılabilirler. Fırsatçı bir protozoon olup, AIDS olgularında kronik diyarelere yol açabilmektedir.

Akdeniz ülkeleri başta olmak üzere tropikal ve subtropikal bölgelerde nadir olarak rastlanmaktadır. Türkiye'de ilk kez 1976 yılında "Töreci ve Büget" tarafından, tüberküloz nedeniyle tedavi gören iki çocukta saptanmıştır (3,12)

### 8. Pneumocystosis

Pneumocystosis etkeni olan *Pneumocystis carinii*'nin taksonomisi uzun yıllar tartışma konusu olmuştur, ancak son yıllarda ribozomal RNA zincir yapısı analiziyle bu mikroorganizmanın protozondan çok mantarlara yakın olduğu ileri sürülmüştür.

*Pneumocystis carinii* saprofit olarak doğada, parazit olarak insanların akciğerlerinde, fare, koyun, keçi, kedi gibi bazı hayvan türlerinde bulunmaktadır. İlk kez 1909 yılında kobay akciğerinde, 1911'de insan akciğer dokusunda görülmüştür. Türkiye'de 1955 yılında Unat tarafından ilk olgu yayınlanmıştır.

Beslenme bozukluğu olan çocuklarda, prematürelde, konjenital agamaglobulinemi, hipogamaglobulinemi hallerinde, kanser, organ transplantasyonu nedeniyle immünsupresif ilaç kullananlarda, AIDS'li hastalarda fırsatçı bir parazit olarak intertsiyel pnömoniye yol açmaktadır.

İnfeksiyonun daha çok hava yoluyla bulaştığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar infeksiyonun ardından *P. carinii*'nin konakta kalıcı mikrobiyal flora içinde uzun süre sessiz kaldığını ileri sürmektedirler. Immün sistem baskılandığında organizmaların çoğaldığı ve latent infeksiyonun reaktif ve olduğu belirtilmektedir. Bazı araştırmacılar ise, *P. carinii* infeksiyonunun geçici olduğunu, ancak insanların hayatları boyunca sıklıkla organizmanın kaynaklarıyla karşılaştıklarını iddia etmektedirler. Aktif hastalar, immün direnci baskılanmış kişiler için risk oluşturmaktadırlar. Çocuk yuvalarında, hastanelerde ve uzun süre birlikte kalan immün sistemi baskılanmış hastalar arasında ortaya çıkan salgınlar, bu görüşü desteklemektedir.

Seroepidemiyolojik çalışmalar, sağlıklı çocuk-

ların çoğunun erken yaşlarda *P. carinii* ile karşılaşmalarını göstermiştir. Organizmanın farklı antijenlerine karşı antikor prevalansının farklı coğrafik bölgelerde değişiklik gösterdiği belirtilmektedir.

İnfeksiyonun plasentadan çocuğa geçerek fütusta infeksiyon oluşturabileceği ileri sürülmektedir (3,13,14).

### 9. Trichomoniosis

*Trichomonas vaginalis*'e bağlı infeksiyonlarda parazit kaynakları infeksiyonu olan kadın ve erkeklerdir. Bu kişilerin ürogenital salgılarıyla yayılım olur. Erkeklerde üretrada belirtisiz olarak bulunması yayılımı kolaylaştırır. Temizliğe dikkat edilmeyen toplumlarda, tuvalet eşyalarıyla da bulaşma olabilir. Bulaşma, genel olarak cinsel ilişkiyle olmaktadır. İnfekte anneden bebeğe bulaşma riski de vardır. Epidemiyolojik faktörler arasında yaş önemli bir yer tutmaktadır. Cinsel olgunluğa erişme ve normal cinsel yaşama girişle genç kadınlarda infeksiyon oranında bir artış olurken, menopoza birlikte oran düşmektedir. Prevalans, kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir. Sosyo-ekonomik koşulların iyi olmadığı, temizliğe dikkat edilmeyen toplumlarda daha fazla görülebilmektedir.

Türkiye'de kadınlarda % 70-95, erkeklerde % 3-20, akıntı şikayeti olan kadınlarda ise % 3-50 arasında değişen oranlarda infeksiyon bildirilmektedir (1,15).

## HELMİNT HASTALIKLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

### 1. *Ascaris lumbricoides*

Dünyada en yaygın bulunan nematod olup, özellikle sıcak, ılık ve nemli tropikal bölgelerde, sanitasyon durumu bozuk yörelerde çok fazla görülmektedir. İnsan dışkısının gübre olarak kullanıldığı, kişisel hijyen kurallarına uyulmayan, sosyo-ekonomik düzeyin düşük olduğu alanlarda önemli sağlık problemlerinden birisidir. Çocuklar, yumurtalarla kontamine toprakta oynadıklarından daha fazla infekte olabilirler. Bulaşma fekal oral yolla, infektif yumurtalarla, kontamine yiyecek ve içeceklerle olur.

*Ascaris* yumurtaları, dış ortam şartlarına oldukça dayanıklıdır. 5-10°C'de 2 yıl, oksijen yokluğunda 3 ay, 22°C'de kurak ortamda 2-3 hafta canlılıklarını korurlar.

Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda İç, Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde daha sık olmak üzere, % 0.25-96 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (16).

### 2. *Trichuris trichiura*

Tüm dünyada yaygın olmakla birlikte, yumurtalarının dış etkilere fazla dayanıklı olmaması nedeniyle, en sık nemli, ılıman, fazla güneş almayan bölgelerde görülmektedir. Kişisel hijyen kurallarına uyulmayan, insan dışkısının gübre olarak kullanıldığı yerlerde daha sık rastlanmaktadır. Türkiye'de Güneydoğu Anadolu'da en fazla olmak üzere % 3.9-53.2 arasında değişen oranlarda saptanmıştır (16).

### 3. *Enterobius vermicularis*

Soğuktan korunmak için çocukların sıkı giyindiği iklimlerde, sıcak iklimlere göre daha sık gözlenen bir nematoddur. Dünyada 500 milyon kişinin infekte olduğu bildirilmektedir. Özellikle çocuklarda yaygın olarak bulunmaktadır. Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmalarda % 0.3-40.2 oranında saptanmıştır.

Bulaşma, içinde olgun embriyon oluşmuş yumurtaların sindirim kanalına girmesiyle olmaktadır. Yumurtalar ince duvarlı olmalarına rağmen, kuruluğa oldukça dayanıklıdır. Eviçi, okul gibi yerlerde tozlarda 3-10 gün kadar kalabilirler. Kişisel hijyen kurallarına uyulmaması, aynı ev, oda, koğuş gibi yerlerde birlikte yaşama, sıkı temas bulaşmada hazırlayıcı faktörlerdir. Anüs çevresini kaşıyan bireylerin tırnak arasına yerleşen ve kirlenmiş parmaklarla ağız yolundan alınan yumurtalar bulaşmada önem taşırlar (otoinfeksiyon). Yumurtaların bulunduğu çamaşır ve yatak örtülerinin silkelmesiyle, sindirim ve solunum yolundan da bulaşma olabilir. Perianal bölgede olgunlaşan yumurtalardan çıkan larvaların tekrar barsağa girmesiyle burada erişkin helmint oluşabilmektedir (retroinfeksiyon) (17).

### 4. *Strongyloides stercoralis*

İnfeksiyon kaynağı insan olan bu nematod, daha çok tropikal ve subtropikal bölgelerde bulunmaktadır. Kişisel hijyen şartlarına uyulmayan yerlerde daha sıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, dünya nüfusunun yaklaşık % 10 kadan bu parazitte infekte durumdadır. Türkiye'de sporadik olarak rastlanmaktadır. İnfeksiyon nemli topraklarda, bataklık kıyılarında çıplak ayakla bulaşan kişilerde daha sık görülür. Strongyloid (filariform) larvaların deriden girmesiyle insanlara bulaşır. Ayrıca strongyloidiosis'te otoinfeksiyon da önem taşımaktadır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda sık görülmeye başlanan bir nematoddur. Fırsatçı parazit hastalıkları arasında önemli bir yer tutmaktadır (3,18).

### 5. Çengelli solucan infeksiyonları (*Ancylostomosis-Necatorosis*)

Türkiye'de Doğu Karadeniz bölgesinin kıyı şerhinde Trabzon'dan Rize'ye kadar olan bölgelerde *Ancylostoma duodenale* ve *Necator americanus* birlikte bulunurken, Doğu Akdeniz'de Mersin ve Hatay illeri arasında yer alan sahil bölgesinde sadece *A. duodenale* görülmektedir. GAP bölgesindeki barajların ve sulama sistemlerinin tamamlanıp faaliyete geçmesinden sonra bu bölgenin de çengelli solucanlar için uygun ekolojik şartlar taşır hale geleceği düşünülmektedir.

Dünya Sağlık örgütü (WHO) tarafından yeryüzünde 900 milyon kişinin çengelli solucan infeksiyonu taşıdığı ve dünyada en sık rastlanan 10 infeksiyondan biri olduğu bildirilmiştir.

*Ancylostoma duodenale* ve *N. americanus*'un konağı insandır. *Necator americanus* larvalarının konağı ancak deri yolu ile girebildikleri, *A. duodenale* larvalarının ise deri yoluyla girebildikleri gibi kirli besinlerle ulaştıkları sindirim mukozasından, tozlarla geldikleri trakea epitelinde hatta plasenta yoluyla infeksiyona neden olabildikleri belirtilmektedir.

Dışkıyla dış ortama atılan çengelli solucan yumurtalarının ve yumurtadan çıkan larvaların gelişmesinde dışkuların pH'sı, ortamdaki oksijen miktarı, ısı, nem ve toprağın yapısı gibi çevre faktörleri önemli ölçüde etkili olmaktadır. En uygun ısının *A. duodenale* için 25-30°C, *N. americanus* için 30-35°C olduğu, 14°C'nin altında, 37°C'nin üzerinde çengelli solucan yumurtalarının gelişmelerini sürdüremedikleri bilinmektedir. Yumurtalar kuraklığa fazla dayanamadıklarından yağış miktarının yüksek ve devamlı olması gerekir. Toprağın yüzeyi kurduğunda larvalar derine doğru kaçarlar, nem oranı yükselince tekrar yüzeye çıkarlar. Çengelli solucan epidemiyolojisi için en uygun topraklar humuslu topraklardır. Fazla miktarda tuz ve sülfat içeren topraklarda larvalar gelişemez. Çengelli solucanların yaygın olarak bulunmasında en etkili faktörler, dışkının toprağa karışması ve tarlalarda çıplak ayakla dolaşmasıdır. Tarım işçilerine ve bahçivanlara el derisinden de bulaşma olabilir (2).

### 6. *Wuchereria bancrofti*

Özellikle lenf sisteminde yerleşerek hastalık etkeni olan "*Wuchereria bancrofti*" tropikal ülkelerde rastlanan bir nematoddur. Türkiye'de özellikle Alanya dolaylarında bulunur. Diğer bazı bölgelerde de az sayıda olgular bildirilmiştir. Helmintin ara konağı olan sivrisineklerin yaşamı için uygun

olan kuytu yerlerde, deniz kıyılarında, nehir ve su birikintileri çevresinde daha sık görülmektedir (19).

### 7. *Taenia saginata*

Bütün dünyada yaygın olarak bulunan, pişirilmiş sığır eti yemenin alışkanlık olduğu toplumlarda daha sık görülen bir sestodur. Hastalığın kaynağı olan insanların dışkıyla çıkarttıkları halkalar ve otlaklarda bulunabilen yumurtalar, infeksiyon zincirinin sürekliliğini sağlarlar. Halkaların parçalanması sonucu açığa çıkan yumurtalar, fazla güneş ışığında, soğukta ya da kurulukta kalmazlarsa, iki ay kadar canlılıklarını sürdürürler. Yumurtaları yutarak infekte olan sığırlarda "*Cysticercus bovis*" adı verilen larva formu oluşur. Bu tip sığır etlerini pişirmeden yiyen insanlara bulaşır. Türkiye'de *Taenia saginata* bulunma oranı, Doğu Anadolu bölgesinde en fazla olmak üzere % 1.7-20 arasındadır.

### 8. *Hymenolepis nana*

Bütün dünyada genellikle çocuklarda rastlanan bir helminttir. Sıcak iklimlerde daha sık rastlanır. Yumurtası kuruluğa ve ısı değişimlerine çok duyarlıdır. Organizma dışında canlı kalma süresi uzun değildir. Bulaşma dışkıyla kirlenmiş eller, yiyecekler ve içeceklerle olur. Ayrıca otoinfeksiyon da görülebilir. Bazı hastalarda yumurta barsaktan ayrılmadan gelişir ve erişkin helmint oluşur. Buna "hiperinfeksiyon" denir. Bazı araştırmacılar, farelerin parazitin rezervuarı olarak yayılımında rol oynadığını ileri sürmektedirler. Türkiye'de Doğu Anadolu bölgesinde en fazla olmak üzere % 0.25-32.8 oranında saptanmıştır.

### 9. *Echinococcus granulosus*

Kistik ekinokokosis, bilhassa besi ve mezba ha hayvancılığının önemli bir gelir kaynağı olduğu ülkelerde daha yaygın olmak üzere tüm dünyada görülmektedir. İnsan ve evcil hayvanlar için sağlık ve ekonomik önemi olan bir zoonozdur. İnsan ve hayvanlar için sürekli bulaşım kaynağı *Echinococcus granulosus*'lu köpeklerdir. Köpeklere ise hidatidozlu hayvanlardan bulaşır. Kontrolsüz ve kaçak kesimi yapılan hayvanların ya da ölen hayvanların kistli karaciğer, akciğer gibi organlarının köpeklere yedirilmesiyle bulaşma olur. Köpekte, barsak mukozasına yapışan larva gelişerek erişkin şekil oluşur. Köpeğin dışkısından tüylerine bulaşan yumurtaları, hayvanla yakın teması olan insanlar ağız yoluyla alabilirler. Köpek dışkısıyla çevreye yayılan yumurtaların kirlettiği besinlerle, nadiren solunum yoluyla da bulaşmalar olabilmektedir.

Kimyasal maddelere karşı dirençli olan yumur-

## TEDAVİ ŞEMALARI (7. 21)\*

## PROTOZOONLAR

PLASMODIUM <i>Kemoprofilaksi</i>  Chloroquine - duyarlı bölgeler	Chloroquine phosphate	500mg (300mg baz) p.o.lx/hf Bölgeye seyahatten 1-2 hf önce başlanır, seyahat süresince devam edilir, bölgeden ayrıldıktan sonra da 4-6 hf verilir. Pediatrik dozu : 3 mg/kg (5mg/kg baz) p.o. lx/hf max 500 mg
Chloroquine-dirençli bölgeler	Mefloquine  veya Doxycycline	250 mg p.o. lx/hf Pediatrik dozu : 15-19 kg, 1/4 tb. 20-30 kg, 1/2 tb. 31-45 kg, 3/4 tb. >45 kg, 1 tb.  100mg p.o./gün Pediatrik dozu : Sadece 8 yaş üstü çocuklara verilir. 2mg/kg/gün, max 100mg/gün
<i>Tedavi</i> Tüm Plasmodium spp. (Chloroquine dirençli P. falciparum hariç) Oral	Chloroquine phosphate	1 g (600 mg baz), 0.5 g 6. Saatte 0.5g/gün x 2 gün = Toplam doz 2.5 g veya 1 g (600 mg baz), 0.5 g 6, 24,48. Saatlerde = Toplam doz 2,5 g Pediatrik dozu : 10 mg baz/kg (max 600 mg baz) 5 mg baz/kg 6, 24, 48. saatlerde
Parenteral	Qinidine gluconate	10 mg/kg yükleme dozu (max 600 mg) SF içinde verilir. Oral tedavi başlayana kadar 0.02mg/kg/d sürekli infüzyonla devam edilir.
	veya Quinine dihydrochloride	20 mg/kg yükleme dozu % 5 glukoz içinde 4 saatte verilir.Oral tedavi başlayınca kadar 10 mg/kg 2-4 saatle (8 saatte bir) (max 1800 mg/gün) verilir.
Chloroquine dirençli P. falciparum Oral	Quinine sulfate	650 mg TID x 3-7 gün Pediatrik dozu : 25 mg/kg 3 dozda x 3-7 gün
	+ Primethamine- sulfadoxine	Quinine sulfate tedavisinin son gününde 3 tb. Pediatrik dozu : < 1yş, 1/4 tb. 1-3 yş, 1/2 tb. 4-8 yş, 1 t. 9-14 yş, 2 tb.
	Veya + Tetracycline	250 mg QID x7 gün Pediatrik dozu : 5 mg/kg QID x7 gün

\* Kısaltmalar için tablonun sonuna bakınız.

	veya + Clindamycin	900 mg TID x 3-5 gün Pediatrik dozu: 20-40 mg/kg/gün 3 dozda x 3-5 gün
Parenteral	Qinidine gluconate	10 mg/kg yükleme dozu (max 600 mg) SF içinde 1-2 saatte yavaş verilir. Oral tedavi başlayınca kadar 0.02 mg/kg/d sürekli infüzyonla devam edilir.
	veya Quinine dihydrochloride	20 mg/kg yükleme dozu %5 glukoz içinde 4 sa- atte verilir. Oral tedavi başlayınca kadar 10 mg/kg 2-4 sa- atte (8 saatte bir) (max 1800 mg/gün) verilir.
Relapsı önleme (P. vivax ve P. ovale)	Primaquine phosphate	26.3 mg (15 mg baz)/gün x 14 gün veya 79 mg(45 mg baz)/hfx8hf Pediatrik dozu: 0.3 mg baz/kg/gün x 14 gün
<b>LEISHMANIA</b>	Stibogluconate sodium veya Meglumine antimoniate	20 mg antimony/kg/gün I.V veya I. M x 20-28 gün 20 mg antimony/kg/gün x 20-28 gün
	veya Pentamidin isethionat veya Amphotericin B	2-4 mg/kg I.M. Hergün veya 2 günde bir verilerek, 15 doza kadar çıkılabilir. 0.25-1.0 mg/kg yavaş infüzyon hergün veya 2 günde bir verilerek, 8 h'ye kadar tedavi uzatılabilir.
<b>TOXOPLASMA</b>	Primethamine	25-100 mg/gün x 3-4 hf. Pediatrik dozu: 2 mg/kg/gün x 3 gün, 1 mg/kg/gün x 4 hf (max 25 mg/gün)
	+ Sulfadiazine	1-1.5 g QID x 3-4 hf Pediatrik dozu: 100-200 mg/kg/gün x 3-4 hf
	veya Spiramycin	3-4 g/gün Pediatrik dozu: 50-100 mg/kg/gün x 3-4 hf
<b>GIARDIALAMBLIA</b>	Metronidazole veya Tinidazole	250 mg TID x 5 gün Pediatrik dozu: 15 mg/kg/gün 3 dozda x 5 gün 2g (tek doz) Pediatrik dozu: 50 mg/kg (tek doz) (max 2 g)
	veya Furazolidone veya Paromomycine	100 mg QID x 7-10 gün Pediatrik dozu: 6 mg/kg/gün 4 dozda x 7-10 gün 25-35 mg/kg/gün 3 dozda x 7 gün
<b>ENTAMOEBA HISTOLYTICA</b> Asemptomatik	Iodoquinol veya Paromomycin	650 mg/kg TID x 20 gün Pediatrik dozu: 30-40 mg/kg/gün 3 dozda x 20 gün 25-35 mg/kg TID x 7 gün
	veya Diloxanide furoate	500 mg TID x 10 gün Pediatrik dozu: 20 mg/kg/gün 3 dozda x 10 gün

Invazif amocbosis	Metronidazole	750 mg TID x 10 gün Pediatrik dozu: 35-50 mg/kg TID x 10 gün
	veya Tinidazole	600 mg BID veya 800 mg TID x 5 gün Pediatrik dozu: 50-60 mg/kg/gün (max 2 g) x 3 gün
Ekstraintestinal amocbosis (Karaciğer apsesi)	Metronidazole + Iodoquinol	750 mg TID x 10 gün 650 mg TID x 20 gün
CRYPTOSPORIDIUM	Etkin tedavi yok	
	Paromomycin	500-750 mg QID
ISOSPORA BELLI	TMP-SMX	TMP 160/SMX 800 mg QID x 10 gün + TMP 160/SMX 800 mg BID x 3 hf
PNEUMOCYSTIS CARINII	TMP-SMX	TMP : 15 mg/kg/gün, SMX : 75 mg/kg/gün p.o. veya i.v. 3-4 dozda x 14-21 gün
	veya Pentamidin	3-4 mg/kg/gün i.v. 14-21 gün
	veya Trimetrexate + Folinic acid	Trimetrexate. 45 mg/m <sup>2</sup> /gün i.v. x 21 gün folinic acid 20 mg/m <sup>2</sup> p.o. veya i.v. QID x 21 gün
	veya TMP + Dapson	TMP : 5 mg/kg TID p.o. x 21 gün Dapson : 100 mg/gün p.o. x 21 gün
	veya Atovaquone susp.	750 mg BID p.o. x 21 gün
	veya Primaquine + Clindamycin	Primaquine : 15 mg baz/gün p.o. x 21 gün Clindamycin : 600 mg QID i.v. x 21 gün veya 300-400 mg QID i.v. x 21 gün
PNEUMOCYSTIS CARINII Profilaksi	TMP-SMX	(TMP 160/SMX 800)/gün p.o. 3 kez/hf Pediatrik dozu: TMP. 150 mg SMX : 750 mg 2 dozda p.o. 3 kez/ hf
TRICHOMONAS VAGINALIS	Metronidazole	2 g tek doz veya 250 mg TID veya 375 mg BID p.o. x 7 gün Pediatrik dozu: 5 mg/kg TID x 7 gün
	veya Tinidazole	2 g tek doz Pediatrik dozu: 50 mg/kg tek doz (max 2 g)
ASCARIS LUMBRICOIDES	Mebendazole veya Pyrantel pamoate veya Albendazole	100 mg BID x 3 gün 11 mg/kg tek doz (max 1 g) 400 mg tek doz
TRICHURIS TRICHIURA	Mebendazole veya Albendazole	100 mg BID x 3 gün 400 mg tek doz



ENTEROBIUS VERMICULARIS	Pyrantel pamoate	11 mg/kg tek doz (max 1 g) 2 hf. sonra tekrar Pediatrik dozu: 11 mg/kg tek doz (max 1 g) 2 hf. sonra tekrar
	veya Mebendazole veya Albendazole	100 mg tek doz, 2 hf sonra tekrar Pediatrik dozu: 100 mg tek doz, 2 hf sonra tekrar 400 mg tek doz, 2 hf sonra tekrar
STRONGYLOIDES STERCORALIS	Ivermectin veya Thiabendazole veya Albendazole	200 mg/kg/gün x 1-2 gün 25 mg/kg BID x 2 gün (max 3 g/gün) 400 mg p.o./gün x 3 gün
ANCYLOSTOMA DUODENALE	Mebendazole veya Pyrantel pamoate veya Albendazole	100 mg BID x 3 gün 11 mg/kg (max 1 g) x 3 gün 400 mg tek doz
NECATOR AMERICANUS	Mebendazole veya Pyrantel pamoate veya Albendazole	100 mg BID x 3 gün 11 mg/kg tek doz (max 1 g) 400 mg tek doz
WUCHERERIA BANCROFTI	Diethylcarbamazine	1. gün : 500 mg p.o., p.c. 2. gün : 50 mg TID 3. gün : 100 mg TID 4-21. günler: 6 mg/kg/gün 3 dozda Pediatrik dozu: 1. gün : 1 mg/kg p.o. p.c. 2. gün : 1 mg/kg TID 3. gün : 1-2 mg/kg TID 4-21. günler: 6 mg/kg/gün 3 dozda
	veya Ivermectin	150 mg/kg tek doz, 6-12 ayda tekrar
TAENIA SAGINATA	Praziquantel veya Niclosamide	5-10 mg/kg p.o. tek doz 2 g (1.0 g p.o., 1 saat sonra 1.0 g) Pediatrik dozu: 11-34 kg : 1 g >34 kg : 1.5 g
HYMENOLEPIS NANA	Praziquantel	25 mg/kg tek doz
ECHINOCOCCUS GRANULOSUS	Albendazole	400 mg BID x 28 gün, gerekirse tekrar Pediatrik dozu: 15 mg/kg/gün x 28 gün, gerekirse tekrar
SCHISTOSOMA HAEMATOBIIUM	Praziquantel	20 mg/kg p.o. toplam 2 doz x 1 gün
SCHISTOSOMA MANSONI	Praziquantel Oxamniquine	20 mg/kg p.o. toplam 3 doz x 1 gün 15 mg/kg tek doz Pediatrik dozu: 10 mg/kg, toplam 2 doz x 1 gün

talari, kuruluğa ve ısıya karşı duyarlı olup, suda bir hafta, gölgelikli ve nemli yerlerde 3 hafta canlı kalabilirler. Oda sıcaklığında se bir yıl enfektif özelliklerini kaybetmezler (20).

### 10. Schistosomosis

Schistosomosis, bugün dünyada yaşayan insanların karşılaştığı en eski ve en büyük halk sağlığı problemini oluşturmuş, büyük ekonomik kayıplar verdirebilen bir hastalıktır. Erişkin parazitler insanda ortalama 3-8 yıl yaşarlar. Schistosomaların konak zincirleri insan-salyangoz-insan şeklindedir. Her türün ara konağı farklıdır. *Schistosoma haematobium*'un *Bulinus*, *S. mansoni*'nin *Biomphalaria* ve *S. japonicum*'un *Oncomelania* türleridir. Serkaryaların bulunduğu sularda yüzmek, yürümek, çamaşır yıkamak risklidir. Şüpheli suları kaynatmak ya da beklettikten sonra içmek gerekir. Serkaryalar suda iki gün kadar canlı kalabilirler.

Türkiye'de Mardin Nusaybin ilçesi yakınındaki Suruç suyu etrafında *S. haematobium*'un varlığı bildirilmiştir. Ancak bu sularda parazitlerin ara konağının bulunup bulunmadığı tartışmalıdır (2).

### KAYNAKLAR

1. Kuman HA. Protozoon Hastalıkları. Bornova-İzmir, 1996 : 71-78, 152-55.
2. Özcel MA. GAP Projesini Tehdit Eden Parazit Hastalıkları. İzmir, 1995 : 31-133.
3. Özcel MA. İmmün Yetmezlikte Önemi Artan Parazit Hastalıkları. Bornova-izmir, 1995 : 1-119.
4. Arslan G, Seyrek A, Taşçı S. Cutaneous leishmaniasis in Şanlı Urfa. Acta Parasitol Tur 1997; 21 : 136-37.
5. Zaman V, Keong LA. Toxoplasma gondii, In : Handbook of Medical Parasitology. Churchill Livingstone, Edinburg 1990 : 70-77.
6. Altıntaş K. Toksoplazmoz (toxoplasmosis). Tıbbi Genel Parazitoloji ve Protozooloji. Ankara, Medical Network & Nobel 1997 : 174-175.
7. Garcia LS, Bruckner DA. Diagnostic Medical Parasitology Washington. 1997 : 34-44, 564-90.
8. Üner A, Ertuğ S. Giardiasis'in epidemiyolojisi. Giardiasis. Özcel MA, Üner A, (eds). İzmir 1997 : 17-35.
9. Li E, Stanley SL. Protozoa. Amebiasis. Gastroenterol Clin North Amer 1996; 25 : 471-85.
10. Lemer CW, Topper ML. Opportunistic infection complicating acquired immune deficiency syndrome. Medicine 1984; 63 : 155-64.
11. Current WL, Garcia LS. Cryptosporidiosis. Clin Microbiol Rev 1991; 4 : 325-58.
12. Gellin BG, Soave R. Coccidian infections in AIDS. Med Clin North Amer 1992; 76 : 205-28.
13. Laing R, Brettler R, Leen C, et al. Features and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia according to risk category for HIV infection. Scand J Infect Dis 1997; 29 : 57-61.
14. Hopewell PC. Pneumocystis carinii pneumonia : Diagnosis. J Infect Dis 1988; 157 : 1115-19.
15. Markell EK, Voge M, John DT. Lumen-dwelling protozoa. In : Medical Parasitology. Philadelphia, WB Saunders 1992 : 72-75.
16. Ergüven S. İntestinal nematodlar. Temel İç Hastalıklar. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G (eds), Ankara, Güneş Kitabevi 1996 : 2433-44.
17. Cook GC. Enterobius vermicularis infection. Gut 1994; 35 : 1159-62.
18. Celedon JC. Systemic strongyloidosis in patients infected with the human immunodeficiency virus. A report of 3 cases and review of the literature. Medicine 1994; 73 : 256-63.
19. Gökürmak F. Helmintoloji. Temel Mikrobiyoloji ve Parazitoloji. Kılıçturgay K (ed), Bursa 1992 : 342-44.
20. Budağ S. Kist hidatik'in epidemiyolojisi, İnsanlarda ve Hayvanlarda Kist Hidatik. Türkiye Parazitoloji Derneği Yayını. 1991 : 55-64.
21. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, et al. Guide to Antimicrobial Therapy. USA, 1997 : 81-91.

O'NUN DOĞRU TEDAVİYE İHTİYACI VAR,  
ÇÜNKÜ O ÇOK HASSAS...



**duspatalin**<sup>®</sup>  
mebeverin  
*S.P.B.*

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

**GÜVENLİ ve ETKİN TEDAVİ !**

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

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

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

# Ambliyopi

**Ali Şefik Sanaç<sup>1</sup>, Dr. Mehmet Önen<sup>2</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göz Anabilim Dalı Profesörü<sup>1</sup> Araştırma Görevlisi<sup>2</sup>

Ambliyopi, eski Yunanca'da kelime anlamı olarak (ambiyos: bulanık; ops: görüntü) "bulanık görüntü" anlamına gelmektedir. Bu terim, sadece şaşılık, anizometri, patern görüntü yoksunluğuna (deprivasyon) bağlı görme keskinliğinin azaldığı durumlarda kullanılır. Bu anlamda ambliyopi; görsel yoksunluk veya anormal binoküler etkileşim sonucunda oluşan; fizik muayenede gözde herhangi bir organik lezyonun tespit edilmediği; uygun olgularda bazı tedavi metodları ile geri dönebilen unilateral veya bilateral görme keskinliğindeki azalma olarak tanımlanabilir (1).

Eski bilgiler ışığında denilebilir ki, ilk 45 yaşta ambliyopi nedeniyle görme kaybı, travmalar dahil tüm göz hastalıklarının neden olduğu görme kaybından daha fazladır (2). Bugüne kadar ambliyopi prevalansı ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalara bakarak toplumdaki insanların %2.0-%2.9'unun ambliyop olduğu söylenebilir (1-3). Buradan hareketle yapılacak bir hesap ile, Türkiye'de toplam 1.2 milyon ambliyop olduğu tahmin edilebilir. Dolayısıyla ambliyopi, hiç kuşkusuz, sosyoekonomik açıdan da büyük bir öneme sahiptir.

## Ambliyopinin sınıflandırılması

Burian, ambliyopiyi fonksiyonel ve organik olarak iki gruba ayırmaktadır (4). Fonksiyonel ambliyopi, genel anlamda görme azlığının geri dönebilen şekliyen, organik ambliyopide altta yatan organik bir patoloji nedeniyle görmenin düzeltilmesi zordur. Fonksiyonel ambliyopi; şaşılık, anizotropik ve deprivasyon ambliyopisi olmak üzere üç grupta incelenir.

Şaşılık ambliyopisi, şaşılık ile birlikte olan şeklidir. Burada akomodasyonun gözlerin paralelligini

bozulmasında önemli rol oynadığı belirtilmektedir. Bu şekilde fonksiyon dışı kalan gözde ambliyopinin gelişmesi kaçınılmazdır.

Anizotropik ambliyopi, iki göz arasındaki kırma kusurunun farklı olması sonucu, kırma kusurunun yüksek olduğu gözde retinal hayalin bulanık teşekkül etmesiyle gelişir. Yenidoğan döneminde pek çok kırma kusurunun olduğu bilinmektedir, ancak infant büyüdükçe emetropizasyon adı verilen bir süreç içinde azalmaktadır (5, 6).

Deprivasyon ambliyopisi, küçük yaşlarda tek gözün herhangi bir nedenle kapalı kalmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bir yaşından küçük çocuklara yapılan dikkatsiz kapama tedavilerinde sağlam gözde de ambliyopinin kolayca gelişebileceği unutulmamalıdır. Deprivasyon oluşmasına, 6-7 yaşlarından önce meydana gelmiş olan konjenital ve travmatik kataraktlar, yaygın kornea lekeleri neden olabilir. Bu şekilde oluşan ambliyopi ne kadar küçük yaşta başlar ise, tedaviye cevapta da o oranda zorlaşır. Bu nedenle de tedavileri en erken devrede yapılmalıdır.

Organik ambliyopi, gözdeki ve görme sistemindeki patolojilere bağlı olarak ortaya çıkar. Organik ambliyopi ile deprivasyon ambliyopisinin tam bir aynı mevcut değildir. Organik ambliyopi, bir çeşit deprivasyon ambliyopisidir. Bu hastalarda, görme azlığı, nistagmus, renkli görmeye bozukluk, ERG anomalileri gösterilmiştir.

Ambliyopinin ortaya çıkacağı süreye "kritik periyod" adı verilmektedir. Bu kavram ambliyopide önemlidir. Bu şekilde ambliyopinin en erken ve en geç hangi yaşlarda başlayacağını izah etmek mümkün olacaktır. Kritik periyottan önce ortaya

çıkan ambliyopilerin tedavilerinin zor olduğu belirtilmektedir. Ambliyopi, kritik peryoddan ne kadar sonra ortaya çıkmışsa, tedavi şansı o nispette yüksektir (7). Kritik peryodun süresinin 18 aya kadar indiği ifade edilmektedir. Özellikle tek taraflı konjenital katarakt olgularında erken tedavi, bu nedenle önem arz eder.

### Ambliyopinin kliniği

Ambliyopi tanısı koymak için, okuma eşelinde gözler arasında en az iki sıra farkın mevcut olması yeterlidir. Bebeklerde ve uyumu zor olan çocukların görme muayenesinde, objektif bir metod olarak, optokinetik nistagmustan yararlanılabilmektedir. Yine bebeklerin klinikte muayene güçlüğü nedeniyle, bunların objelere olan fiksasyonlarına bakılarak ambliyopisi hakkında fikir edinilebilir.

Ambliyopide kortikal aktivitede azalma olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bu amaçla görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), ambliyopi ile ilgili çalışmalarda uzun yıllardır kullanılmaktadır. Şaşılık ambliyopisinde ambliyopik gözde amplitüde azalma mevcuttur. Normalde gözler arasında %10'luk bir fark olabilir. Ambliyopi şüphesi olan kişiye, yapılacak VEP ile tanı koymak mümkün olabilir (8). Aynı zamanda ambliyopi tedavisinde görme artışını değerlendirmek için diğer metodlara göre daha objektif olan VEP ile karar vermek mümkündür (9). Öte yandan, küçük çocuklarda myelinizasyon henüz tamamlanmadığı için ambliyopideki gibi VEP dalgaları elde edilebilir. Bu nedenle küçük çocuklarda diğer metodlar yardımıyla görme ölçülmeli ve bu şekilde ambliyopi tanısı konulmalıdır.

### Ambliyopinin patogenezi

Ambliyopinin patolojisini anlamak için konfüzyon, diplopi ve supresyon mekanizmaları bilinmelidir. Buna göre binokuler tek görmesi olan kişilerde bir gözde kayma ortaya çıkacak olursa, konfüzyon ve diplopi ilk ortaya çıkacak semptomlardır. Klinikte konfüzyon çok nadir görülür ve farklı hayallerin retinaların birbirlerine uyan bölgelerine düşmesi olarak tarif edilir. Diplopi ise, aynı hayalin retinaların farklı bölgelerine düşmesi ile çift görmenin ortaya çıkmasıdır, bu arada organizma savunma mekanizması olarak semptomları ortadan kaldırmaya çalışır. Bu şekilde supresyon ve anormal korrespondans gelişir ve bu mekanizmalara bağlı olarak da ambliyopi ortaya çıkar.

Görsel bilgi retinadan kortekse en az iki paralel yolakla iletilmektedir. Bu iki yolak X ve Y ganliyon hücrelerince oluşturulmaktadır. X hücresi, foveada

fazla, küçük reseptif alanlı ve yüksek uzaysal frekanslara yani detay görüntülere hassastırlar. Ikeda ve Tremain, strabismik ambliyop ya da atropinle ametropik hale getirilmiş kedi yavrularında retinal X hücrelerinde, uzaysal çözümüleme gücünde anlamlı düşme rapor etmişlerdir (10). Ambliyopide leteral genokulat nükleus da etkilenir. Kedi ve maymunlarda doğumda bir gözün sütürasyonu sonrasında kortekste hücrelerde %30 oranında büzülme izlenmiştir (11). Benzer değişiklikler insanda da gösterilmiştir (12). Ambliyopide görme korteksine ait fonksiyon bozuklukları vardır. Yavru kedilerin görme korteksinde, deprive edilmiş gözden input alan hücrelerde azalma gözlenmiştir ve kontralateral gözün kapatılmasıyla bu hücrelerin artması sağlanabilmiştir. Bu belki de kapama tedavisinin fizyolojik temelini oluşturmaktadır. Yine bir çalışmada binoküler görmeden sorumlu hücrelerde de azalma gözlenmiştir (13). Özet olarak ambliyopinin patolojisine yönelik yapılan çalışmalar, ambliyop görme korteksindeki hücre fonksiyonun kaybolduğunu ve histopatolojik olarak hücrelerin hacimlerinin küçüldüğünü göstermektedir.

### Ambliyopinin tedavisi

Ambliyopi, uygun vakalarda tedavi ile düzeltilebilir. Çocuklarda 8-10 yaşa kadar sağlam gözün kapatılması elimizdeki başlıca tedavi yöntemidir. Sağlam gözün kapatılması hem ambliyop gözü kullanmaya zorlamakta hem de sağlam gözden kaynaklanan inhibitör uyanları ortadan kaldırmaktadır. Kapama, gözlük üzerinden olabileceği gibi, doğrudan cilt üzerinden de yapılabilir. Yapılacak kapama tedavisinde, ilk 1 yaşta, kapama yapılan sağlam gözde ambliyopi ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Kapama tedavisinin zorlukları nedeniyle, tedavisi tartışmalı olan, sağlam göze atropin damlatılarak ambliyop gözün görmeye zorlanması da tedavide uygulanabilecek bir diğer yöntemdir (14).

Ambliyopinin bu günkü bilgilerimizin ışığı altında tam bir tedavisi mevcut değildir. Burada en önemli konu çocuğun motivasyonudur. Tedavide ambliyop çocuk-aile-klinik bir üçgeni teşkil eder. Bu bağ çok iyi kurulacak olduğu takdirde başarı şansı yüksektir. En azından ailenin dikkatle çocuğun tedavilerini takip etmesi ve çocuğunda bu tedavileri uygulaması gereklidir. Bu şekilde başarının elde edilmemesi mümkün değildir.

Herşeye rağmen bilinmelidir ki, tedavilerin sonunda elde edilen görme, bir süre sonra azalmaktadır. Ambliyop hastalar günlük hayatlarında az görmeye alıştıkları için herhangi bir zorluk ile kar-

şlaşmazlar. Fakat derinlik hisleri olmadığı için bir kısım işleri yapmaları sakıncalıdır. Sorunlar, ambliyop hastaların sağlam gözlerini ileri yaşlarda herhangi bir sebep ile kaybı sonucunda ortaya çıkar. Ambliyop gözün görmesi bir kez artırılmış ve sonra azalmış bile olsa sağlam göz kaybedilince, görme ambliyop gözde daha önce tedavi ile elde edilen seviyeye kolaylıkla çıkabilir. Bu nedenlerden dolayı sayısı hiçte az olmayan ambliyop hastalara kayıtsız kalınmamalı ve erken teşhis ve tedavileri üzerine önemle eğilinmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Von Noorden GK. Binocular Vision and Ocular Motility, 5 th ed. St Louis, C.V. Mosby, 1996:216-23.
2. Von Noorden GK. Binocular Vision and Ocular Motility. St Louis, C.V. Mosby Co, 1990:344.
3. Vinding TE, Gregersen E, Jensen A, et al. Prevalence of amblyopia in old people without previous screening and treatment. Acta Ophthalmol 1991;69:796-98.
4. Brian HM. Visual acuity and fixation pattern in patient with strabismic amblyopia, Am Orthopt J 1962:10-55,
5. Abrahamsson M, Fabian G, Sjöstrand J. A. Longitudinal study of a population based sample of astigmatic children II. The changeability of anisometropia; Acta Ophthalmol 1990:68:435-40.
6. Abrahamsson M, Sjöstrand J. Natural History of infantile anisometropia. Br J Ophtalmol 1996;80: 860-63.
7. Von Noorden GK, Crawford MLJ. The sensitive period. Trans Ophthalmol Soc UK, 1979:99:442.
8. Arden GB, Barnard WM, Muhsin AS. Visually evoked responses in amblyopia. Br J Ophthalmol 1974; 58:183.
9. Sanaç AŞ, Veagan P, Watson PG. Restoration of visually evoked potential to normal after intensive visual stimulation. Trans Ophth Soc UK. 1979; 99:455.
10. Ikeda H, Tremain KE. Amblyopia resulting from penalisation: neurophysiological studies of kittens reared with atropinisation of one or both of eyes. Br J Ophtal 1978;61:21-28.
11. Wiesel TN, Hubel DH. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cells lateral geniculate body. J Neurophysiol 1963; 26:978-87.
12. Von Noorden GK, Crawford MLJ, Levacy RA. The lateral geniculate nucleus in human anisometropic amblyopia. Inv Opht Vis Sci 1984;24:788-92.
13. Samuel EN, Craig AK. Amblyopia, Int Ophthal Clin 1993;6:36-37.
14. Sanaç AŞ. Şaşılık ve Tedavisi 1993:65-74.

# Romatoid artrit ve Enflamatuvar barsak hastalığında



## Salazopyrin® EN-TAB

Barsakta çözünen tablet

**FORMÜLÜ:** Her tablette, Salisazosülfapiridin .....0.5 g (sülfasalazin) **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Salazopyrin, sülfapiridin ve salisik asidin bir est-azo bileşimidir. İltihaplı bağırsak hastalıkları ve akut romatoid artrit tedavisinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Sülfamid veya salisilatlara karşı aşırı duyarlı olan hastalarda intestinal ve üreter obstrüksiyonlarda, porfirialı hastalarda, ilü yayından küçük çocuklarda, şiddetli alerji ve bronşiyal astma olgularında kullanılmamalıdır. **UYARILAR / ÖNLEMLER:** Karaciğer ve böbrek yetmezliği veya kan dokuza zayıf olan hastalarda, hastanın klinik durumuna göre Salazopyrin kullanımına karar verilmelidir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalar hemolitik anemi yönünden kontrol edilmelidir. Hasta, idrarının ve cildinin azo boyası nedeniyle portakal sarısı renk alabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Salazopyrin tedavisine başlamadan önce ve tedavi sırasında haftada 1 defa tam kan sayımı ve idrar tahlili yapılması önerilir. Böbrek hastası durumunda kristalleri ve taş oluşumunu önlemek amacıyla hasta uygun miktarda sıvı almalıdır. Ağır toksik ve aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelirse ilaç derhal kesilmelidir. İlaç bırakıldıktan birkaç hafta sonra tedaviye düşük dozla tekrar başlanır ve doz yavaş yavaş artırılır. **Gebelik ve Emzirme:** Klinik araştırmalar ve bildirilen yan etkiler ilacın fetüs üzerinde istenmeyen etkiler meydana getirdiğini göstermemiştir. Hayvan deneylerinde fetüsün hiçbir zarar görmediği saptanmıştır. Bununla birlikte, ilaç hamilelik sırasında ancak çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır. Sütü geçen salisazosülfapiridin miktarı ihmal edilebilir. Annenin sülfapiridin serum yoğunluğunun % 40'ü sütte geçer. Ancak sülfapiridin bilimsel yerine geçebilme kapasitesi düşük olduğu için tedavi edici dozlarda istenmeyen etkilerinin az olduğu bildirilmiştir. **Fertilite Bozuklukları:** Bazı durumlarda, Salazopyrin tedavisi sırasında oligospermi ve infertilite görüldüğü bildirilmiştir. İlaç bırakılmasıyla bu etkiler ortadan kalkar. **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Salazopyrin ile birlikte kullanımında folik asit ve digoksin emiliminde azalma olduğu bildirilmiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Doz, hastanın tedaviye vereceği cevaba ve ilaca karşı toleransına göre ayarlanmalıdır. Tabletler gün boyunca düzenli aralıklarla, yemeklerle birlikte ve kırılmadan alınmalıdır. Gece dozu arasındaki aralık 8 saati geçmemelidir. Daha önce Salazopyrin kullanmış hastalarda dozun birkaç hafta içinde kademe kademe artırılması önerilir. **İLTİHAPLI BARSAK HASTALIKLARINDA (Ülseratif Kolit) DOZ:** AKUT DURUMLARDA YETİŞKİNLER, Ağır durumlarda: Günde 3-4 defa 2-4 tablet Orta dereceli ve hafif durumlarda: Günde 3-4 defa 2 tablet NÜKSERDEN KORUYUCU OLARAK YETİŞKİNLER, Ülseratif kolite nükslerinin önlenmesi amacıyla önerilen doz günde 2-3 defa 2 tablettir. Yan etkiler görülmediği sürece bu doza idame tedavisine devam edilmelidir. Doz yeterli olmadıkça günde 3-4 defa 2-4 tablete çıkarılmaktadır. Preparat dozun yemeklerden sonra alınmalıdır. **ROMATOİD ARTRİTE DOZ:** Günde 2-3 defa 2 adet Salazopyrin EN-TAB alınır. Yetişkinlerde dozun aşajedaki jermaya uygun olarak artırılması önerilir. **TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI** 50 tabletle ambalajlarda.

Ruhsat sahibi ve üretici: Pharmacia İlaçları ile

**İlçeczacıbaşı**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

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

## Hastane öncesi aşamada yaralı bakımı ve nakli

### Dr. Fatih Ağalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanı

Travma genç ve erişkin yaş grubunun ölüm ve sakat kalmalarında önemli bir yere sahiptir. Genel nedenler içinde 4. sırada yer alırken, 1- 44 yaş arasında en sık görülen ölüm nedenidir. 75 yaşına kadar olan yaş grubunda travmaya bağlı ölümlerin en sık nedeni trafik kazalarıdır. Ülkemizde de bu tip travma diğer acillere göre kesin bir öncelik gösterir. Trafik kazaları başta olmak üzere tüm travma tiplerine bağlı ölüm ve yaralanmalar genellikle çok ciddi boyutlardadır. Bunlarda ülke olarak ortaya konulan kurtarma ve yaralı nakli işlemlerinin hali de ortadadır. Bu konuda çok ciddi olarak planlama, yeniden yapılanma, organizasyon, nitelikli personel yetiştirilmesi, ekipman eksiklerinin giderilmesi ve eğitim alanlarında adeta reform niteliği taşıyan değişikliklerin yapılması gerekmektedir.

Hasta veya yaralının naklini hastane içi, hastaneler arası ya da kazanın olduğu yerden hastaneye nakil olarak 3 başlık altında incelemek gerekir. Hastane içi hasta nakli tamamen farklı boyutta değerlendirilmesi gereken bir uygulamadır. Ayrıca genel kanının ya da tahmin edilenin tersine hastaneler arası hasta nakli ile kazanın olduğu yerden hastaneye nakil de birbirinden oldukça farklı uygulamalardır (1). Her ikisinde de hasta taşıma aracının varlığı belki de tek benzerliktir. Bu derlemede ülkemizde görsel ve yazılı basında genelde olumsuz olarak göndeme alınan yaralının olay yerinden hastaneye taşınması konusu, zaman ve mortalite ölçütleri ile irdelenecektir. Ülkemizde gerçek anlamda bir "Acil Tıbbi Hizmet" yapılması yoktur. Buna bağlı olarak travma organizasyonumuz da yetersizdir. Kategori 1 seviyesinde ve ciddi olarak değerlendirilen yaralılara (Yaralanma ağırlığı skoru

> 15, Düzeltilmiş travma skoru <11 olan yaralılar) bakım verebilecek hastanelerimizin sayısı az, konuşlandırılmaları ise plansız ve programsızdır. Ankara ilindeki 8 önemli hastaneden yarısı şehrin tam ortasında ve birbirlerine birkaç yüz metre uzaklıkta bulunmaktadır. Bu bölgede trafik sıkışıklığı vardır ve buna rağmen gerçek anlamda kullanılabilir bir tek helikopter alanı yoktur. Bu hastanelerin birbirleri ile etkili bir telsiz iletişimi de bulunmamaktadır. Bu örnekler bile organizasyon deneyimimiz hakkında bilgi vermek açısından yeterlidir. Ülkemizde bu konudaki altyapı ve ilgili veri tabanları da bir değerlendirme yapabilmek açısından yetersizdir. Bu nedenle karşılaştırmalı bilgilerin pek çoğu yabancı kaynaklı literatürden verilecektir.

### Hastane öncesi aşamada zaman parametresi

Bir yaralının sağ kalım şansını belirleyen parametreler içinde hastane öncesi aşamada geçirilen zaman çok önemlidir. Hastane öncesi dönemde yapılan tıbbi işlemlerin kalitesinin değerlendirilmesinde önemli bir indikatör olarak zaman parametresi de kullanılır. Zaman, pratik açıdan bazı alt bölümlerde incelenir.

**Cevap süresi:** Kazanın olması ile ilk haber alan ambulansın cevap anı arasında kalan süre,

**Kaza alanı süresi:** Ambulans personelinin kaza alanında geçirdiği süre,

**Taşıma süresi:** Yaralının kaza alanından hastaneye kadar taşınması sırasında geçen süre,

**Toplam saha süresi:** Cevap, kaza alanı, taşıma sürelerinin toplamıdır.

Kaza alanı süresi küt travmada 13-25 dakika



arasında değişmektedir. Bu süreyi belirleyen bazı öğeler vardır. Bunlar, yaralanmanın niteliği (künt ya da penetran travma olup olmaması), kurtarma işlemini yürüten personelin niteliği ve mesleki deneyimi (acil tıp doktoru, travma cerrahı, paramedik, hemşire ya da bu konuda özel bir eğitimi bulunmayan gönüllüler gibi), kurtarmanın zorluk derecesi (olayın olduğu yere ulaşımındaki güçlük; uçak kazası, dağcılık sporunda olabilen yaralanmalar), entübasyon, atel, intravenöz sıvı girişimi uygulanması gibi ileri yaşam desteği işlemlerinin kullanılmasıdır. Helikopter ambulansının kullanılması kaza alanı süresini kısaltır. Bunun nedeni helikopter personelinin daha deneyimli bir tıbbi personel niteliğinde olmasıdır (2).

**Toplam saha süresi:** Amerika Birleşik Devletleri gibi sistemleşmiş acil tıbbi hizmete sahip ülkelerden elde edilen deneyimlerde bu sürenin 24-50 dk arasında değiştiği bilinmektedir. 40 dakika kadar olan uzamaların çok düşük travma skorlu yaralılar dışındakilerde mortaliteyi etkilemediğinden bahsedilmektedir. Toplam saha süresinin kırsal kesimlerde kentlere göre uzun bulunması beklenen bir bulgudur (3). Ülkemizde, özellikle güneydoğu bölgesinde, silahlı kuvvetlerin hava yolu ile hasta ve yaralı taşıma deneyimi sivil hayata da uygulanmalı ve silahlı kuvvetlerin bu deneyim ve donanımından yararlanılmalıdır.

**Taşıma süresi:** Gelişen teknoloji ile daha hızlı ambulans araçları kullanılmaya başlanmış, kara ambulanslarının tamamlayıcısı olarak sabit ve döner kanatlı hava ambulansları devreye sokulmuştur. Ancak sistemleşmiş acil tıbbi hizmet için de kullanıldığında hava ambulanslarının toplam saha süresini çok da anlamlı olarak kısaltmadığı ortaya konmuştur. Çünkü hava ambulansının hazırlanması ve olay yerine ulaşması kara ambulanslarına göre daha sorunlu olabilmektedir. Örneğin hava ambulansları açısından meteoroloji koşulları, iniş alanına yakın elektrik telleri ya da engebeli arazi hep bir engel teşkil eder. Bu açıdan güvenliğin sağlanması da belirgin bir süre artışına neden olur. Hava ambulanslarının mortaliteyi azaltıcı etkilerinin daha kaliteli tıbbi personel bulundurmalarıyla ilgili olduğu gösterilmiştir (2)

#### **Bir yaralı hastaneye götürülürken her koşulda travma hastanesi tercih edilmeli midir?**

Gelişmiş, sistemleşmiş acil tıbbi hizmeti olan ülkelerde bile taşrada kategori 1 travma merkezlerine ulaşımında belirgin bir süre kaybı olabilmektedir. Ayrıca genel olarak taşrada çalışan ambulans personelinin -ki bu sistemde acil tıbbi teknisyenler

çalışmaktadırlar- (EMT- Ambulance) deneyim ve mesleki bilgi düzeyleri kentlerdeki paramediklere (EMT- Paramedic) göre daha düşüktür. Bu nedenle eğer taşrada hemen elde edilebilecek bir hava taşıma şansı yoksa yaralı ilk olarak mutlaka en yakın hastaneye götürülmeli, orada durumu toparlandıktan sonra, daha uygun şartlarda travma merkezine sevki gerçekleştirilmelidir. Bu durum Amerika için olduğu kadar bizim için de geçerlidir. Trafik yoğunluğu çok aşın olmayan kentlerde travma hastaneleri tercih edilmelidir. İstanbul ilindeki gibi, trafik yoğunluğunun süre üzerinde çok fazla olumsuzluğa neden olacağı düşünülüyorsa, yerine göre travma hastanesi ya da daha düşük seviyedeki bir hastane seçilebilir. Ayrıca yaralının hangi kategorideki hastanenin bakımına ihtiyacı olduğu 'Düzeltilmiş Travma Skoru' kullanılarak ortaya konulmalıdır (Tablo.1).

**Tablo 1. Düzeltilmiş Travma Skoru**

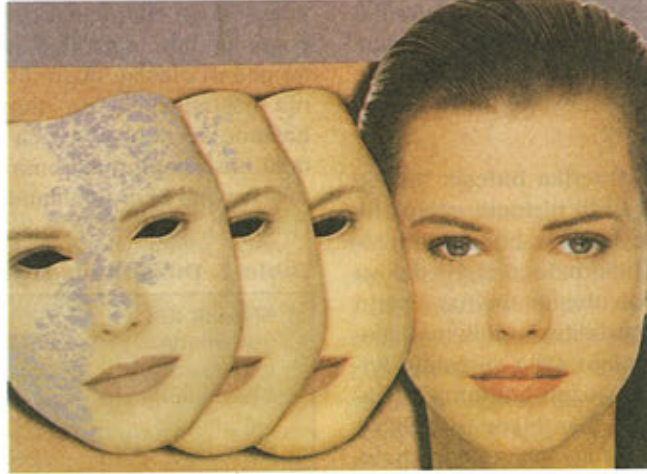
Sistolik KB	Puan
>89 mmHg	4
76-89 mmHg	3
50-75 mmHg	2
1-49 mmHg	1
0 mmHg	0
Solunum Hızı	
10-29/dk	4
>29/dk	3
6-9/dk	2
1-5/dk	1
0/dk	0
GKS	
13-15	4
9-12	3
6-8	2
4-5	1
3	0

Bir yaralının olayın olduğu yerden taşınması sırasında ne şekilde taşınacağı konusunda kazanın oluş biçimi ve olayın durumu bize bazı fikirler verebilir. Örneğin bir otomobil kazasında, kaza aşağıda sıralanan beş şekilde olabilir. Kazanın oluş biçimi ile ortaya çıkan kinetik enerjinin vücutta yaptığı etkiler arasında da bir ilişki vardır. Aracın önden çarpışmasında deselerasyon tipinde bir yaralanma olur. Emniyet kemerinin kullanılması, araçta hava yastığının bulunması gibi koruyucu önlemlere göre değişmekle birlikte baş, göğüs kafesi ya da diz ön düşeme ve asmatürlere ya da ön cama çarpar ve en çok hasar bu anatomik bölgelerde oluşur. Yandan çarpışmalarda akselerasyon tipindeki yaralanmaya bağlı olarak en çok 1. servikal vertebra-kafatası, göğüs, üst ekstremiteler ve pelvis yaralanması görülür. Araca arkadan başka bir aracın çarpması sonucunda da akselerasyon tipin-

# Akne'de Hedefe Yönelik Etkin Tedavi

## Cleocin-T®

Klindamisin fosfat



### ÜRÜN BİLGİSİ:

**FORMÜLÜ:** 1 mL solüsyonda, 10 mg klindamisin baza eşdeğer miktarda klindamisin fosfat. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** In vitro koşullarda etkin olmayan klindamisin fosfat, organizmada geçirdiği hidroliz sonucu antibakteriyel yönden etkin klindamisine dönmüşür. Klindamisin Propionibacterium acnes'e etkili olduğu kanıtlanmıştır. Bu özellik, antibiyotik akne hastaları üzerindeki yararlılığını açıklar. Klindamisin uygulandıktan sonra, deri yüzeyindeki serbest yağ asidi değerleri %14'ten %2'ye düşmüştür.

**ENDİKASYONLARI:** Akne vulgaris. **KONTRENDİKASYONLARI:** Klindamisin ya da linkomisine aşırı duyarlı oldukları bilinen hastalarda regional enterit, ülseratif kolit ya da antibiyotik tedavisine eşlik eden kolit anemnezi bulunanlarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Birçok antibiyotik ve bu arada klindamisin kullanımı sırasında ağır diyare ve psödomembranöz kolit gelişebilir. Topikal kullanımda antibiyotik deri yüzeyinden emilebilir. Cleocin-T Topikal solüsyonu, alkolü bir vehikül içerdiğinden göze sürüldüğünde yanma ve tahriş yapabilir. Çözeltinin duyarlı yüzeylere kazara temas etmesi durumunda buraları bol miktarda soğuk su ile yıkanmalıdır. Atopik kişilerde ihtiyatla kullanılmalıdır.

**YAN ETKİLER:** En sık rastlanan yan etki deride kurumadır. **KULLANIS ŞEKLİ VE DOZU:** Hastalıklı bölgeye günde 2 defa ince bir tabaka halinde sürülür. **TİCARİ ŞEKLİ:** Her ml'de 10 mg. Klindamisin aktivitesine eşdeğer miktarda klindamisin fosfat içeren 30 ml'lik ambalajlarda. Reçete ile satılır.

**Upjohn**

lisansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**İİEczacıbaşı**

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

de yaralanma olur. Bu tür kazalarda en sık yaralanan bölge servikal vertebradır. Rotasyonel ve devrilme tipindeki yaralanmalarda ise hangi bölgenin daha fazla yaralanabileceği olasılığını kestirebilmek çok zordur.

### Kurtarma işlemi ilkeleri - triaj

Olay bölgesine gelen kurtarma ekibi Amerikan Ortopedik Cerrahlar Akademisininin 7 başlık altında topladığı kurtarma işlemi ilkeleri doğrultusunda davranmalıdır.

1. Durumun değerlendirilmesi
2. Personel ve yaralıların emniyetinin sağlanması
3. Ortamın korunma altına alınması
4. Acil tıbbi tedbirlerin alınması
5. Hastaların kurtarılması
6. Taşıma için hazırlanma
7. Taşımanın sağlanması

Bu aşamadan sonra yaralıların araçtan çıkarılması gerekir. Burada çıkarma sırasını yalnız bu aşamada kullanılmak üzere planlanmış bir triaj belirler (Tablo 2).

**Tablo 2. Yaralıların araç içinden çıkarılmasında kullanılan triaj (Bu triaj türü tıbbi öncelikten bağımsızdır ve yalnız kurtarma aşamasında kullanılabilir.)**

1. Hafifçe sıkışanları kurtar.
2. Daha güçlkle ve bazı el araçları yardımıyla çıkarılabilecek yaralıları kurtar.
3. Güç kurtarma operasyonu kabul edilen ve özel donanımla kurtarma gerektiren yaralıları kurtar.
4. Ölenleri çıkar.

Bir de yaralıları araç içinden çıkarıldıktan ve sahada toplandıktan sonra ilk bakım, stabilizasyon, taşıma ve tedavi önceliğini belirlemek açısından kullanılan triaj vardır. Buradaki triaj kelimesinden çıkarılması gereken anlam, yaralıların önceliklerinin tıbbi derecelerine göre belirlenmesidir. Dünyada pek çok değişik triaj şemaları vardır ve bunlar gerektiğinde değiştirilebilir. Burada örnek olarak 1989 yılında kullanılan bir triaj uygulaması verilmiştir (5) (Tablo.3).

**Tablo 3. Triaj kriterleri-1989**

- GKS: Glasgow Koma Skoru
- Travma tipi
- İleri yaş
- Uzamış kurtarma
- Kazada başka ölenlerin olması
- GKS<10
- Boyun, göğüs, karında penetran yaralanma
- Travmatik kardiyak arrest
- Çoklu organ yaralanması varlığı

### Sistemleşmiş acil tıbbi hizmet

Amerika Birleşik Devletlerinde bundan tam 30 sene önce National Academy of Science/National Research Council bir travma epidemisi olduğunun farkına varmış ve bunun önlenmesi için hastane öncesi bakım alanında ilerlemeyi hedef göstermiştir. 'Accidental Death and Disability: A neglected Disease of Modern Society' adlı önemli raporu yayınlamışlardır (6). Sağlık, Ulaştırma, Eğitim ve Sigorta bakanlıkları bu alanda fonlar oluşturmuş ve vakıflarla ortak hareket ederek travma ve acil olaylara karşı aynı düzey ve karakter ile hareket edebilen, ülkesel bir formasyona gitmek gerekliliğini belirtmişlerdir. Sistemleşmiş acil tıbbi hizmet (EMS system) adı verilen bu oluşum 1973 yılında yasallaşmıştır. İşte bu tarihten sonra kazalara bağlı önlenebilir ölümlerdeki %35'ten %15'e kadar olan azalmaların en önemli nedeninin ülkesel boyutta ve sistemli bir şekilde uygulanan acil tıbbi hizmet olduğu anlaşılmıştır. Bu sistem içinde kazaya bağlı önlenebilir ölümlerdeki düşüşteki önemli köşe taşlarından birisi 'American College of Surgeons Committee on Trauma' nin bu tür ölümlerin sorumlusu olarak hava yolu obstrüksiyonunu, öldürücü iç ve dış kanamaları ve beyin travmasını göstermesidir (7). İşte bu tür ölümleri önlemek için 'İleri Travma Yaşam Desteği' felsefesi geliştirilmiştir. Burada hayatı tehdit eden durumların saptanması ve tedavisi, baştan aşağıya hızlı muayene, değerlendirmede süreklilik ve taşıma aşamaları adeta birer doktrin olarak ilgili sağlık personeline kurslar halinde verilmektedir. Ülkemizde erişkin tipi mesleki eğitim aktivitesi içine bu konunun hızlı bir şekilde sokulması gerekir. Unutulmamalıdır ki kazalarla karşılaşanların pek çoğuna temel yaşam desteğinin verilmesi yeterlidir. Tüm kazazedelerin ancak %2-4'ü ileri yaşam desteğine gereksinim gösterirler (8). Temel yaşam desteği uygulama ve eğitimin yaygınlaştırılabilmesi açısından ileri yaşam desteğine göre avantajlıdır. Bu nedenle kanımca ülkemizde bu iş ile uğraşan tüm sağlık personeline, itfaiye, polis gibi genellikle kaza yerine ilk ulaşan kimselere, yani hedef popülasyona bu tür eğitimin verilmesi gerekir. Ayrıca bu aktivitenin işe yaraması için yasal boşluklar giderilmeli, yasalar temel yaşam desteğinin primer görev alanı sağlık olmayan görevlilerce uygulanabilmesini sağlayabilmelidir.

### "Vakit kaybetmeden götür" (Scoop and run) ilkesi, nakil öncesi ve nakil sırasında yapılacak işlemlerin boyutu

Yaralının hastane öncesi bakım ve taşıma zincirinde geçirilen zaman çok önemlidir. Bu nedenle

yapılacak işlerin boyutu tamamen zaman parametresine bağımlı olarak değişir. Türkçeye kargatulumba ya da kap-götür anlamında çevrilmesinde sakıncalar olabilecek "Scoop and run" deyimini yaralı taşınmasında çok önemli bir yere sahiptir. Burada kastedilen, yaralının sahada stabilizasyon amacıyla çok fazla bekletilmeden hemen doğruca- vakit kaybetmeden-bir hastaneye taşınmasıdır. Bu yöntem ülkemizde sıklıkla ve bilinçsizce uygulanmaktadır. İncelemiş olduğumuz bir hava aracı kazasında kurtarılan 21 yaralının tamamının bu şekilde taşındığı anlaşılmıştır (9). *Scoop and run* progresif internal hemoraji gibi kesin tedavinin ancak hastanede yapılabildiği durumlarda doğru uygulama yöntemidir. Stabil olmayan spinal kırıklar ve kafa travması gibi künt travmada sıklıkla bulunabilen patolojilerde uygulanması tıbbi bir hatadır (10). Unutulmamalıdır ki travmalar genellikle salt künt ya da salt penetran özellikte olmazlar. Örneğin künt bir travmada genellikle yaralının durumunu kritik hale sokabilen nitelikte hemotoraks veya hemoperitoneum olabilir. Künt travmada major damar yaralanması varsa yaralı vakit kaybettirilmeden hastaneye götürülmelidir. Çünkü sahada stabilizasyon mortaliteyi artırır. IV sıvı girişimi yaklaşık 15 dk gecikmeye neden olur. Bu gecikme böyle bir yaralıda önemli bir gecikmedir (11). Bu nedenle hipoperfüzif yaralıda IV sıvı ve askeri antişok elbisesi yalnızca ambulans içinde uygulanmalıdır. Askeri antişok elbisesinin penetran abdominal travmada kanamayı durdurmadığı, periferik vasküler rezistansı artırarak kan basıncını yükselttiği, pelvik kırıklarda yaranı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle künt travmada eğer saha süresini 2-3 dakikadan daha fazla uzatmayacaksa kullanılmalıdır. Kullanımı deneyim gerektirir.

Solunum durması varsa entübasyon sahada ilk öncelikli olarak yapılmalı, solunum temin edilmeli ve yaralı daha sonra sevk edilmelidir. Künt travmaların tümünde spinal kırık varmış gibi davranılmalı ve daha yaralı araç içinde iken rijid bir boyunluk, usulüne uygun olarak, takılmalıdır. Ciddi künt kafa travmalarının (GKS<8) %40'nda kafa içinde yer kaplayan lezyon vardır. Tomografi yapılabilen ve beyin cerrahı olan bir hastaneye ne kadar hızlı taşınırsa sağkalım o kadar fazla olur (8). Kafa travması olan bir yaralıda taşıma sırasında endotrakeal entübasyon yoluyla %100 O<sub>2</sub> ve tam havalanma sağlanması, hiperventilasyon yapılması, kan basıncının normal seviyede tutulması, deks-

trozlu solüsyonlardan kaçınılması sistemik ikinci beyin travmasını önlemek açısından gereklidir (12). Travmatik kardiyak arrestte kalp masajı teorik olarak faydasızdır. Sorun, derin hipovolemi, perikard tamponadı ya da tansiyon pnomotoraks'tır. Bu nedenle bu patolojilere yönelik tedavi yapılmalıdır.

Künt travmaya bağlı ölümlerin önemli bir nedeni de hemotoraks ve pnömotoraks'tır. Bu nedenle saha koşullarında göğüs tüpü takabilme yeteneğine sahip ambulans personeli yetiştirilmelidir. Amerikan acil tıp uygulamasında tüpün hastanede takılması önerilir. Paramedik tabanlı bu sistemde sahada tüp konulması oranı %0.5'tir. Almanya ve İsviçre'deki acil tıp uygulanmasında saha şartlarında tüp takılması gerekenlerin %40'ına tüpün sahada takıldığı bildirilmektedir. Bu sistemlerde sahada travma cerrahları da görev almaktadır. Tüpün sahada takılmasının mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (13).

#### Yaralının bakım devamlılığı

Yaralı bakımında nakil aşamasının olmazsa olmaz ilkesi, bakımın devamlılığıdır. Acil yaralı bakımı ister; sahada başlar, ambulans içinde devam eder, acil serviste olgunlaştırılır, kliniklerde, ameliyathanede ya da yoğun bakımda son bulur. Koşul sağlanamadığında beklenmeyen ölümler olur. Bakım devamlılığının temel koşulu ise etkili bir haberleşme sisteminin var olmasıdır. Ülkemiz acil tıp uygulaması bu açıdan da son derece yetersizdir. Oysa etkili bir haberleşme bu sistemin anahtarı ve en önemli bileşkenidir. Kurtarma işlemine katılan hekim yaralı(lar) hangi hastaneye taşınacaksa olayın boyutu, yaralının durumu ve nelere gereksinim bulunduğunu telsiz, 2 yönlü radyo bağlantısı ya da cep telefonu ile ilgili hastanenin acil sorumlusuna iletebilmelidir.

#### Ülkemiz açısından genel beklentiler

Kurtarma ve yaralının sağlık kurumuna nakli konusu hekimlerimizi ya da sağlık personelimizi bireysel olarak ilgilendiren bir sorun olmaktan çok ülkesel boyutta organizasyon, sistemleşme ve toplumsal bilinçlenme sorunu olarak ele alınmalıdır. Bu konuda makro düzeyde, gerçekçi planlamalar yapılmalı, devletin denetiminin bulunduğu sistem formasyonuna gidilmelidir. Hedef popülasyon bilinci, bilgisi ve deneyimi artırılmalı ve en önemlisi bütün bunların gerçekleştirilebilmesi için parasal kaynak sağlanabilmelidir.

**KAYNAKLAR**

- 1- Ağalar F, Çakmakçı M, Kavuklu B, Sayek İ. Hastaneler arasında ve hastane içi bölümler arasında kritik hasta transferinde temel ilkeler. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 1996; 12:335-9.
- 2- Baxt WG, Moody P. The Impact of a physician as part of the aeromedical prehospital team in patients with blunt trauma. *JAMA*, 1987; 257: 3246-49.
- 3- Pepe PE, Wyatt CH, Bickel WH. The relationship between total prehospital time and outcome in hypotensive victims of penetrating injuries. *Ann Emerg Med*, 1987; 16:3-9
- 4- The American Academy of Orthopaedic Surgeons. *Emergency Care and Transportation of the Sick and Injured*, 1987
- 5- O'Rourke B, Bade RH, Drezner T. Trauma triage: A nine year experience. *Ann Emerg Med* 1992;21:680-7.
- 6- National Academy of Sciences - National Research Council. *Accidental death and disability. The neglected disease of modern society*. Washington DC, National Academy Press, 1966.
- 7- Collicot PE, *Advanced Trauma Life Support Course for Physicians*, American College of Surgeons, 1984.
- 8- Pepe PE, Stewart RD, Copass NK. Prehospital management of trauma. *Ann Emerg Med*, 1986; 15: 1484-87.
- 9- Ağalar F, Çakmakçı M, Er M, Akçakanat A, Sayek İ. Evaluation of trauma care in a developing country highlighted by a major aircraft accident. *Eur J Emerg Med* 1997;4:97-102.
- 10- Copass MK, Oreskovich M.R, Bladergroen MR. Prehospital cardiopulmonary resuscitation of the critically injured patient. *Am J Surg*, 1984;148:20-26.
- 11- McNicholl BP, Dearden CH. Delays in the care of critically injured. *Br J Surg*, 1992;79: 171-73.
- 12- Carel M, Moeschler O, Ravussin P, Favre JB, Boulard G. Prehospital air ambulance and systemic secondary cerebral damage in craniocerebral injuries. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:326-35.
- 13- Schmidt U, Muggia-Sullam M, Holch M, Kant CJ, Brummerloch C, Frame SB ve ark. Primary management of polytrauma. Comparison of a German and American air rescue unit, *Unfallchirurg*, 1993;96:287-91.

## Yenidoğanın tıbbi olarak tedavi edilen akciğer hastalıklarının radyolojisi

**Dr. Mithat Haliloğlu**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti

Yenidoğan döneminde çeşitli akciğer hastalıkları görülebilir. Bunların bir grubu tıbbi olarak tedavi edilirken diğer bir grup ise cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu yazıda tıbbi olarak tedavi edilen hastalıklardan respiratuar distress sendromu (RDS), mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), yenidoğanın geçici takipnesi, neonatal pnömoni ve bunların radyolojik bulguları tartışılacaktır. Bu hastalıkların tanı ve izleminde akciğer radyogramı en önemli ve yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemidir. Son yıllarda uygulanan tıbbi tedavi uygulamaları immatür ya da hastalık sürecinden etkilenmiş olan akciğerlerin fizyolojik bozukluklarını gidermeye yönelmiştir. Bu süreç içerisinde radyolojik bulguların yorumlanması büyük önem taşımaktadır.

### Respiratuar distress sendromu

RDS prematür bebeklerde görülen, pulmoner sürfaktanın yetersizliği nedeniyle asiner distansiyonun olamaması sonucu akciğerlerin yaygın atelektazisi ile seyreden akut klinik tablodur. Temel sorun biyokimyasal matürasyon eksikliği (sürfaktan yetersizliği) olmakla birlikte bu bebeklerde sıklıkla akciğerlerin yapısal matürasyonunda da yetersizlik mevcuttur. Önceleri 'hyalen membran hastalığı' olarak tanımlanan bu klinik tablo, akciğerlerin bronşiyoler düzeyinde oluşan diğer bazı hastalıklarında da hyalen membranlar oluşması nedeniyle artık terminolojik olarak kullanılmamaktadır. Son yıllarda Swischuk 'sürfaktan yetersizliği hastalığı' tanımlamasını önermiştir (1).

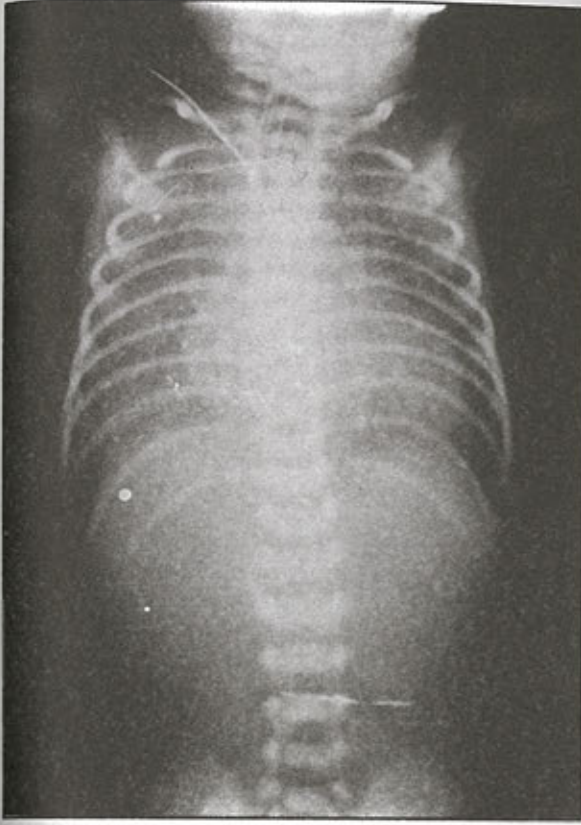
RDS primer olarak prematür (gestasyonel 32 haftadan küçük) ve düşük doğum ağırlıklı (1200 g'ın altında) bebeklerde görülür. Erkek bebeklerde

daha sıktır. Fötal asfiksi, maternofötal hemoraji, diabetik anne yüksek risk grubunu oluşturmaktadır.

Pulmoner sürfaktan, tip 2 pnömositler tarafından sentez edilir ve salgınır. %90'ı fosfolipidlerden %10'u proteinlerden oluşan kimyasal yapıya sahiptir. Başlıca fonksiyonu solunum sırasında alveollerdeki yüzey gerilimi düşürmek, pulmoner kompliansı arttırmak ve solunum işini kolaylaştırmaktır. Sürfaktanın yetersizliğinde komplians tam olamaz ve bu sürecin sonunda deskuamasyon, eksüdatif nekroz ve mukustan oluşan debris alveollerini döşer (2). Ayrıca kanama, alveolerkapiller kaçaklar ve pulmoner ödem alveollerin proteinöz materyalle dolmasına ve sürfaktanın inaktivasyonuna neden olur. Amnion sıvısındaki lesitin:sifingomyelin oranındaki azalma bebeklerde respiratuar distress gelişeceğini gösteren önemli bir prenatal bulgudur (3).

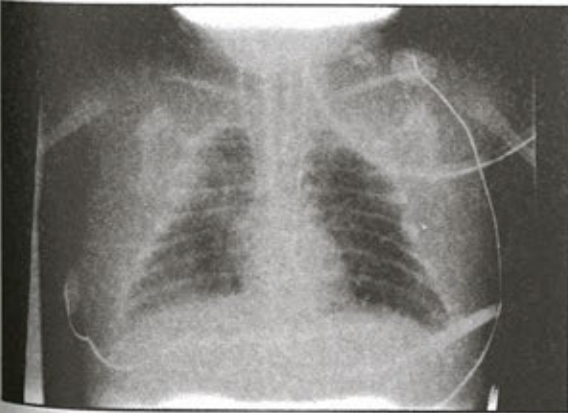
RDS'li bebeklerde klinik bulgular; hırıltılı solunum, retraksiyonlar, takipne ve siyanozdur. Radyolojik bulgular birkaç saat içinde ortaya çıkar. Akciğerlerin volümünde belirgin azalma, bilateral ve simetrik dağılım, buzlu cam görünümü (retikülogranüler yapı), periferik kadar uzanan hava bronkogramları başlıca bulgulardır (4) (Resim 1).

Tedavide başlıca amaç; yeterli sistemik oksijenizasyonu sağlayarak asidozu ve hipoksemiye önlemektir. Bu nedenle endotrakeal tüp aracılığıyla mekanik solunum yaptırılır ve arteriel kan oksijen düzeyinin kabul edilebilir sınırların üzerinde olmasına çalışılır (2). Ancak mekanik pozitif basınçlı ventilasyon akciğerlerde belirgin zedelenmeye neden olur. Bronşiyol ve alveollerini döşeyen epitelde



**Resim 1.** Respiratuar distress sendromu. Her iki akciğerde yaygın granüler görünüm ve perifere uzanan hava bronkogramları izlenmektedir.

destrüksiyon sonucu interstisyel - alveoler ödem meydana gelir. Bronşioalveolar birleşim yerinde veya alveollerde rüptür olabilir ve interstisyel amfizem oluşur (Resim 2). Serbest hava interlobular septa ve lenfatikler aracılığıyla disseke olur. Bu



**Resim 2.** Pulmoner interstisyel amfizem. Her iki akciğerde interstisyumda çok sayıda küçük kistik yapılar mevcuttur. Ayrıca subkütan dokularda belirgin ödem dikkati çekmektedir.

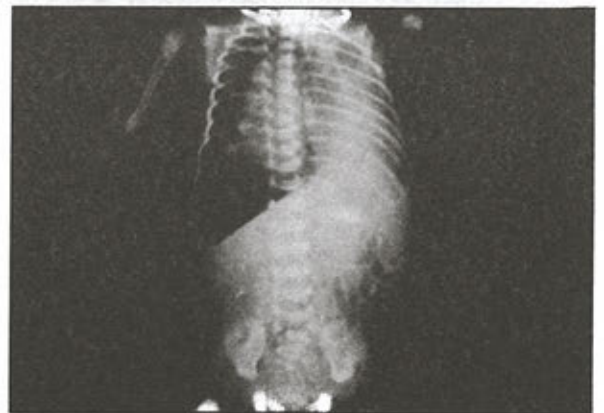
sürecin sonunda pnömomediasten, pnömoperikardium veya pnömotoraks gelişebilir (Resim 3).

Tedavide diğer bir yöntem ise sürfaktanın endotrakeal tüp aracılığıyla verilmesidir. Respiratuar distress bulguları olan bebeklerde uygulanmasının yanısıra günümüzde doğumu takiben risk grubunu oluşturan bebeklerde profilaktik olarak kullanılmaktadır. Radyolojik olarak ekzojen sürfaktan alan bebeklerin çoğunda RDS'nin hızla düzeldiği gözlenmektedir (5-8) (Resim 4).

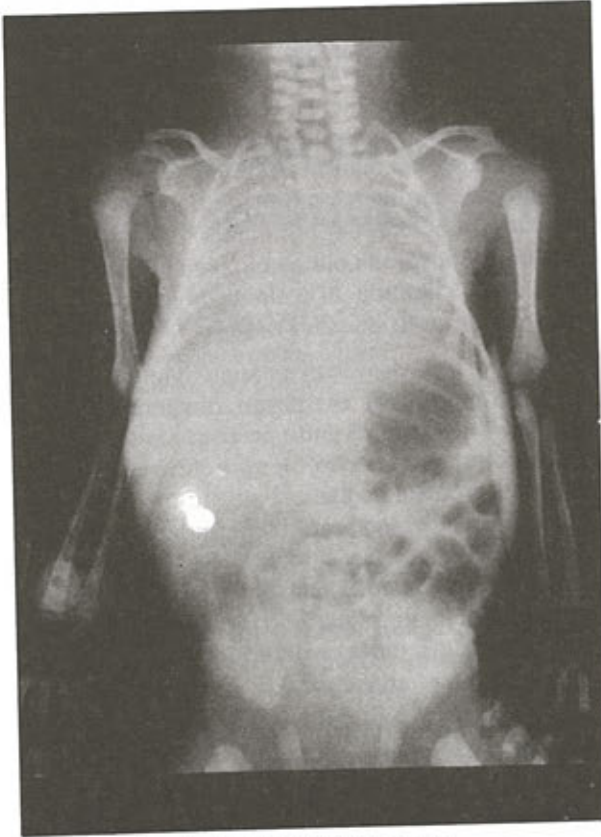
RDS'nin tedavisinde uygulanan diğer bir yöntem ise ekstrakorporeal membran oksijenizasyondur (EKMO). EKMO tedavisinde prensip kardiyopulmer bypass olup akciğerlerin bir süre devre dışı bırakılarak iyileşmesini sağlamak, pozitif basınçlı ventilasyon ve oksijenin zararlı etkilerinden korumaktır (9, 10). EKMO ayrıca şiddetli MAS, idiyopatik persistan pulmoner hipertansiyon ve konjenital diyafgram hernisi olan olgularda da kullanılmaktadır. Çok pahalı bir tedavi yöntemidir ve ülkemizde halen uygulanmamaktadır.

RDS'li bebeklerin klinik izleminde bazı komplikasyonlar gelişebilir. Pulmoner interstisyel amfizem, pnömomediasten, pnömotoraks, pnömoperikardium, pnömoperitonyum, parankimal psödokist, subkütan amfizem barotravma sonucu gelişen komplikasyonlardır. RDS tablosu üzerine pnömoni eklenebilir. Pulmoner ve intrakranial kanama olabilir. Yeterli oksijen stimulusunun olmaması nedeniyle persistan patent duktus arteriozus görülebilir. Bunun sonucu olarak pulmoner vasküler konjesyon ve perivasküler ödem gelişebilir.

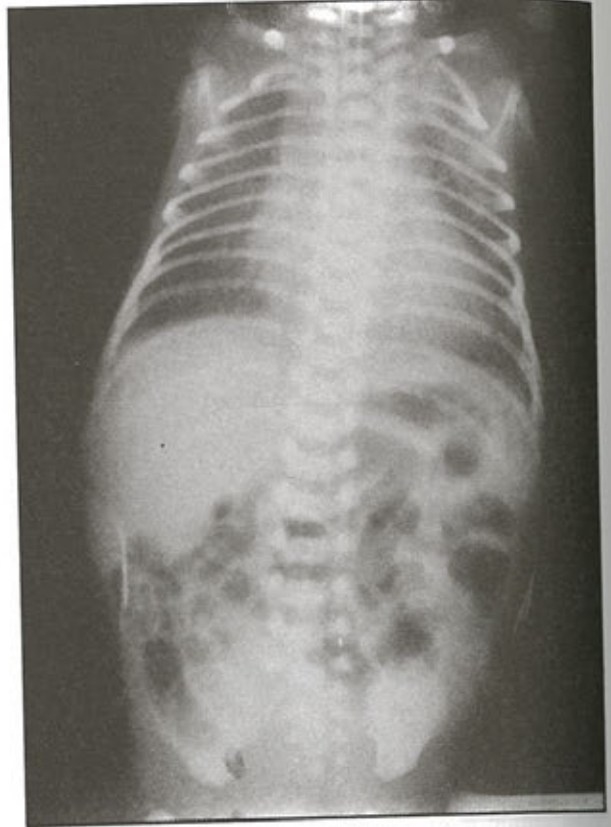
RDS'nin uzun dönemdeki komplikasyonlardan biri bronkopulmoner displazidir (BPD). İlk kez



**Resim 3.** RDS'de komplikasyon olarak gelişen tansiyonlu pnömotoraks. Sağ akciğer tümüyle kollabe olup mediastinal yapılarla beraber sola doğru yer değiştirmiştir. Sol akciğerin sıkıştığı ve havalanmasının bozulduğu izlenmektedir.



**Resim 4.** Respiratuar distress sendromu.  
a. Her iki akciğer nomalden daha az havalanmakta ve opak olarak izlenmektedir.



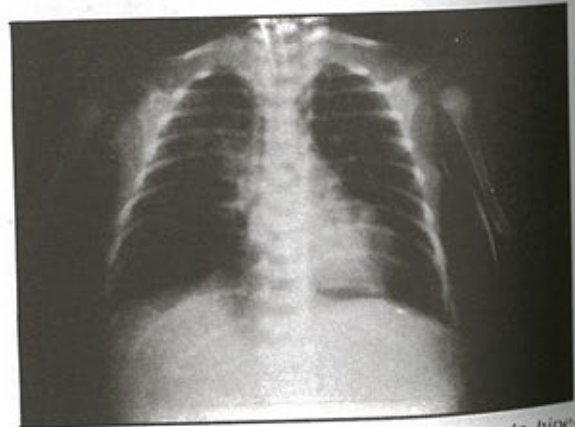
**Resim 4.** Respiratuar distress sendromu.  
b. Aynı bebekte sürfaktan tedavisi sonrasında akciğerlerin tamamen ekspanse oldukları görülmektedir.

1967 yılında tanımlanmıştır (11). Etiyolojide oksijen toksisitesi, barotrauma ve pulmoner ödem en önemli faktörlerdir (4). Günümüzde BPD, respiratuar yetmezliği olan prematür bebeklerin pozitif basınçli ventilasyon ve oksijen ile tedavi edilmeleri sonucu gelişen kronik pulmoner sendrom şeklinde tanımlanmaktadır. BPD'de başlıca iki tür radyografik bulgu gelişir. İlki pulmoner ödeme bağlı oluşan bulgulardır. Bu patern Swischuk tarafından 'leaky lung syndrome' olarak tanımlanmıştır (1, 12). Diğer ise hiperaerasyon gösteren alanlar, kalınlaşmış interstisyum, atelektazi, fibrozis ve skarlaşmanın meydana getirdiği görünümüdür (Resim 5). Bu tablonun oluşumundan uzun süren yüksek basınçli ventilasyon tedavisi sorumludur. Histolojik olarak submukozal bronşial ve septal fibrozis, kronik inflamasyon ve skuamoz metaplazi izlenir (13). Bronkopulmoner displazi gelişen çocuklarda uzun dönemde reaktif hava yolları hastalığı, viral enfeksiyonlara duyarlılık, fokal trakeomalazi, akkiz lobar amfizem görülebilir (4). Son yıllarda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin özellikle daha büyük çocuklarda akciğer parankiminde

bronkopulmoner displazi sonucu gelişen değişiklikleri daha iyi gösterdiği saptanmıştır (14).

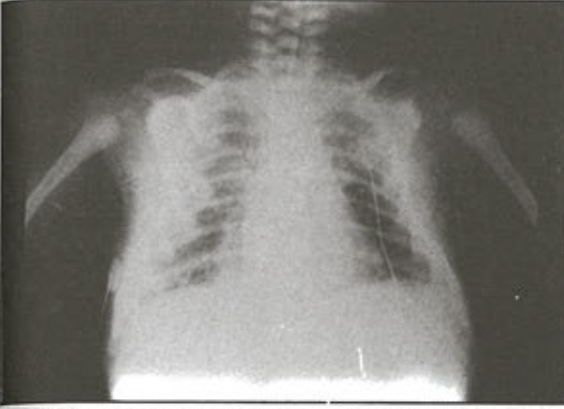
#### Mekonyum Aspirasyon Sendromu

Amnion sıvısının mekonyum ile boyanması dogumların yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. As-

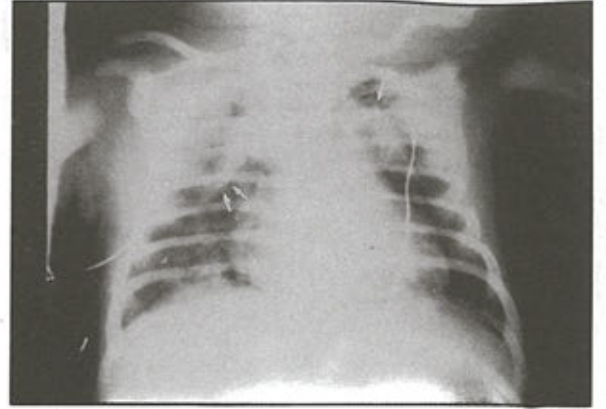


**Resim 5.** Bronkopulmoner displazi. Akciğerlerde hiperaerasyon, sağ akciğer üst lobda ve sol akciğer alt lobda atelektatik alanlar mevcuttur.





**Resim 6.** Mekonyum aspirasyon sendromu. Her iki akciğerde yaygın kaba, yama tarzında nodüler infiltrasyonlar izlenmektedir.



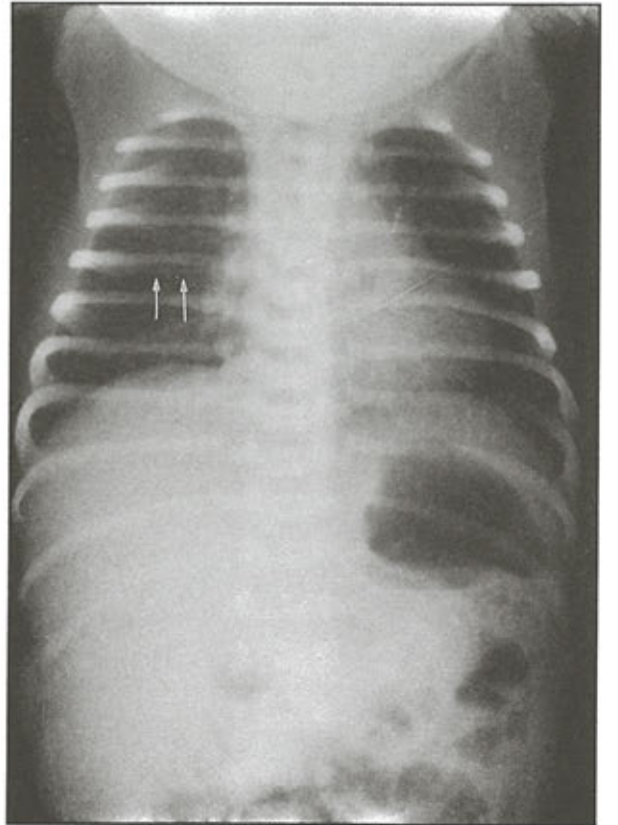
**Resim 7.** Mekonyum aspirasyonunda komplikasyon olarak gelişen pnömomediasten. Mediastendeki serbest hava nedeniyle timus izlenmektedir (oklar). Her iki akciğer parankiminde infiltrasyonlar mevcuttur.

pire edilen mekonyumun vokal kordlardan aşağı seviyede olmasına MAS denir ve amnion sıvısında mekonyum bulunan bebeklerin %5 inde görülür (15). Postmatür bebekler, perinatal hipoksi, uzamış doğum eylemi, fetal distres ve plasental yetmezlik risk grubunu oluşturur. Klinik olarak takipne, retraksiyonlar, hırıltılı solunum ve siyanoz görülür. Aspire edilen mekonyum partiküllerinin mekanik ve kimyasal etkisi sonucu bronşial obstrüksiyon, küçük hava yollarında hava bloğu ve atelektazi gelişir. Gelişen hipoksi pulmoner arteriollerde periferik vazokonstrüksiyona neden olur ve bunun sonucunda pulmoner hipertansiyon ve patent duktus arteriosus ve/veya foramen ovale aracılığı ile sağdan sola şant gelişebilir. Sonuçta komplikasyon olarak persistan fetal sirkülasyon meydana gelir (16).

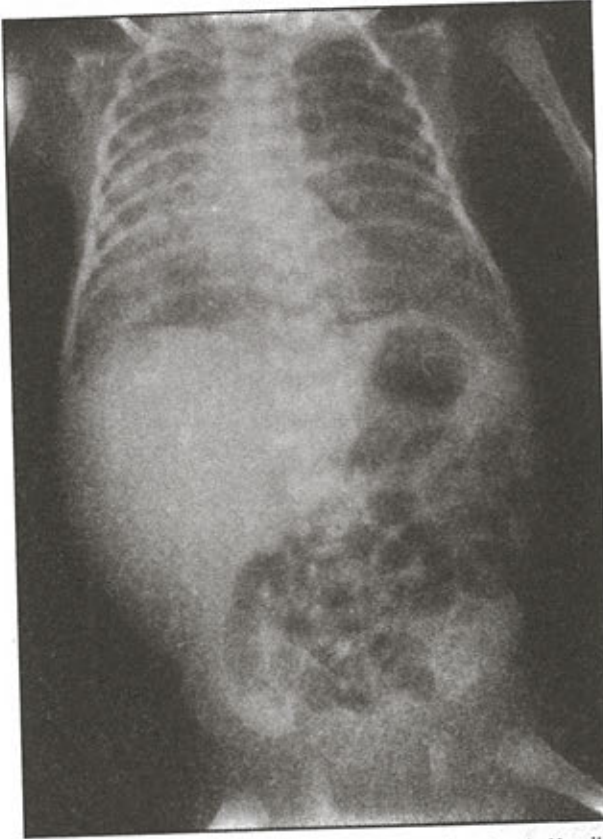
Radyolojik bulgular aspire edilen sıvı miktarıyla doğru orantılıdır. Atelektazi ve konsolidasyonla giden bilateral yama tarzı, kaba nodüler opasiteler, yer yer hiperaerasyon gösteren alanlar izlenir (Resim 6). Komplikasyon olarak pnömomediasten ve pnömotoraks gelişebilir (Resim 7). Kimyasal pnömoni de tabloya eşlik edebilir (17). Mekonyumu aspire ettiği düşünülen bebeklerin hemen doğum odasında trakeobronşial sistemlerinin aspire edilmesi büyük önem taşımaktadır. Tedavisi; destekleyici oksijen, solunan havanın nemlendirilmesi ve profilaktik antibiyotiklerin verilmesidir. Yurtdışındaki bazı merkezlerde şiddetli MAS olgularında EKMO da uygulanmaktadır. Mekonyum aspirasyonlu çocuklarda uzun dönemde bronkopazm ve reaktif hava yolları hastalığı görülebilir (17, 18).

### Yenidoğanın Geçici Takipnesi

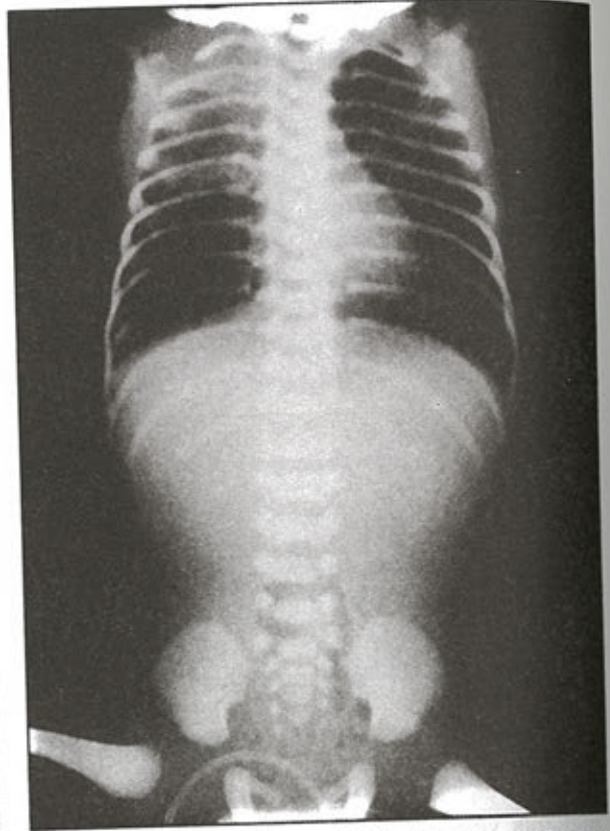
Akciğerlerdeki amnion sıvısının geciken rezorpsiyonu sonucu ortaya çıkan klinik tablodur. İlk olarak yenidoğanın geçici takipnesi olarak tanımlanmıştır. Daha sonra yenidoğanın geçici respira-



**Resim 8.** Yenidoğanın geçici takipnesi. Minör fissürde minimal sıvı (oklar), minimal interstisyel ödem dikkati çekmektedir.



**Resim 9.** Neonatal pnömoni (interstisyel patern). Her iki akciğerde diffüz retikülonodüler tarzda infiltrasyon izlenmektedir.



**Resim 10.** Neonatal pnömoni (alveoler patern). Sağ akciğer üst lobda konsolidasyon mevcuttur.

tuvar distresi ve ıslak akciğer tanımlamaları da kullanılmıştır (4). Doğumun hemen sonrasında akciğerlerde bulunan sıvının rezorbsiyonunun %40'undan kapillerler, %30'undan lenfatikler, %30'undan ise toraksın doğum kanalından geçerken kompresyonu sorumludur. Bu nedenle sezaryanla doğan çocuklarda daha sıklıkla görülmektedir (19). Ayrıca hızlı süren doğum eyleminde, makat gelişlerde ve diabetik anne çocuklarında da görülebilir. Klinik bulgular genellikle ilk 2-4 saatte ortaya çıkar, takipne, hırıltılı solunum, interkostal ve sternal çekilmeler şeklinde kendini gösterir.

Radyolojik bulgular ilk 24 saat içinde ortaya çıkar ve 48-72 saat içinde normale döner. Radyolojik olarak hafif derecede artmış hiperaerasyon, perihiler lineer opasiteler, interstisyel ödem, kardiyomegali, fissürlerde minimal sıvı ve plevral efüzyon görülebilir (20, 21) (Resim 8). Eğer akciğer radyografisi hemen doğum sonrasında alınmışsa sıvının büyük bir kısmı halen alveollerde olacağı için parankimal infiltrasyon paterni görülebilir. Bu görünüm MAS veya pnömoni ile karışabilir. Parahiler konjesyonun varlığı ise ayırıcı tanıda kalp yet-

mezliğini düşündürmelidir. Ancak radyolojik olarak kalp yetmezliğine bağlı konjesyon bulguları genellikle hayatın ilk 24 saatinden sonra belirlemeye başlar.

### Neonatal Pnömoni

Enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar prenatal, perinatal veya postnatal dönemde bebeğe geçebilir. Prenatal dönemdeki enfeksiyonlardan daha çok viruslar sorumludur. Perinatal dönemde bakteriler ve viruslar, postnatal dönemde ise bakteriler ve fungal ajanlar daha sıklıkla görülür. Genel olarak neonatal dönemdeki pnömonilerin büyük bir kısmından bakteriler sorumludur. En sıklıkla görülen ajanlar nonhemolitik Streptococcus, Staphylococcus aureus ve Escherichia coli'dir. Diğer Gram-negatif ve pozitif organizmalar, Candida albicans, adenovirus, herpes simplex, influenza ve parainfluenza diğer sıklıkla görülen etkenlerdir (4). Radyolojik olarak parahiler çizgilenme, retikülonodüler infiltrasyon ve diffüz olarak akciğerlerin dansitesindeki artış viral enfeksiyonlar ile uyumludur. (Resim 9). Yama tarzı ve kaba infiltrasyon,

konsolidasyonun varlığı ise öncelikle bakteriyel enfeksiyonu düşündürmelidir (Resim 10). Plevral effüzyon genellikle bakteriyel enfeksiyonlarda görülür. Grup B streptokokun neden olduğu neonatal pnömoni olgularında radyolojik bulgular RDS bulgularını taklit edebilir (22). Neonatal dönemdeki pnömoninin komplikasyonları sık olmamakla birlikte ampiyem, abse formasyonu ve pnömoseldir.

Sonuç olarak sözü edilen dört ana gruptaki hastalıkların radyolojik bulguları benzerlik gösterip birbirleri ile karışabilmektedir. Filmleri yorumlarken hastaların klinik bulgularını bilmek büyük önem taşımaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Swischuk LE, John SD. Immature lung problems: can our nomenclature be more specific? *AJR* 1996;166:917-18.
- Wood BP. The newborn chest. *Radiol Clin North Am* 1993;31:667-76.
- Merritt TA, Farrell PM. Diminished pulmonary lecithin synthesis in acidosis; experimental findings as related to the respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1976;57:32-40.
- Swischuk LE. Respiratory system. In: *Imaging of the newborn, infant, and young child*. Swischuk LE (ed). Baltimore, Williams & Wilkins 1997:1-158.
- Edwards DK, Hilton SVW, Merritt TA, Hallman M, Mannino F, Boynton BR. Respiratory distress syndrome treated with human surfactant: radiographic findings. *Radiology* 1985;157:329-34.
- Wood BP, Sinkin RA, Kending JW, Notter RH, Shapiro DL. Exogenous lung surfactant: effect on radiographic appearance in premature infants. *Radiology* 1987;165:11-13.
- Corbet A, Bucciarelli R, Goldman S, et al. Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: a multicenter controlled trial. *J Pediatr* 1991;118:277-84.
- Bick U, Müller-Leisse C, Tröger J, et al. Therapeutic use of surfactant in neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatr Radiol* 1992;22:169-73.
- Taylor GA, Lotze A, Kapur S, Short BL. Diffuse pulmonary opacification in infants undergoing extracorporeal membrane oxygenation: clinical and pathological correlation. *Radiology* 1986;161:347-50.
- Moler FW, Custer JR, Barlett RH, et al. Extracorporeal life support for severe pediatric respiratory failure: an updated experience 1991-1993. *J Pediatr* 1994;124:875-80.
- Northway WH Jr, Rosan RC, Proter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357-68.
- Swischuk LE, Shetty BP, John SD. The lungs in immature infants: how important is surfactant therapy in preventing chronic lung problems? *Pediatr Radiol* 1996;26:508-11.
- Stocker JT. The pathology of longstanding 'healed' bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1986;17:959.
- Oppenheim C, Mamou-Mani T, Sayegh N, Blic J, Scheinmann P, Lalemand D. Bronchopulmonary dysplasia: value of CT in identifying pulmonary sequelae. *AJR* 1994;163:169-72.
- Wiswell TE, Henley MA. Intratracheal suctioning, systemic infection and the meconium aspiration syndrome. *Pediatrics* 1992;89:203-6.
- Murphy JD, Vawter GF, Reid LM. Pulmonary vascular disease in fatal meconium aspiration. *J Pediatr* 1984;104:758-62.
- Swaminathan S, Quinn J, Stabile MW, Bader D, Platzker AC, Keens TG. Long-term pulmonary sequelae of meconium aspiration syndrome. *J Pediatr* 1989;114:356-61.
- Macfarlane PI, Heaf DP. Pulmonary function in children after neonatal meconium aspiration syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:368-72.
- Milner AD, Saunders RA, Hopkin IE. Effects of delivery by caesarean section on lung mechanics and lung volume in the human neonate. *Arch Dis Child* 1978;53:545-48.
- Kuhn JP, Fletcher BD, DeLemos RA. Roentgen findings in transient tachypnea of the newborn. *Radiology* 1969;92:751-57.
- Swischuk LE. Transient respiratory distress of the newborn-TRDN; a temporary disturbance of a normal phenomenon. *AJR* 1970;108:557-63.
- Ablow RC, Gross I, Effmann EL, Uauy R, Driscoll S. The radiographic features of early onset group B streptococcal neonatal sepsis. *Radiology* 1977;124:771-77.

## Sağlam çocuk takibi

**Dr. Kadriye Yurdakök**

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü  
Sosyal Pediatri Anabilim Dalı Doçenti

Birleşmiş Milletler Genel Kurulu tarafından 20 Kasım 1989 tarihinde kabul edilen Çocuk Hakları Sözleşmesi Türkiye Cumhuriyeti tarafından 14 Eylül 1990'da imzalanmış, 27 Ocak 1995 tarihinde TBMM'de onaylanarak Resmi Gazetede 4058 sayılı yasa olarak çıkmıştır (1). Sözleşmenin 24. maddesi doğrudan çocuk sağlığı hizmetlerine yönelik olup bazı alt maddeleri aşağıdadır.

"Taraflar devletler çocuğun olabilecek en iyi sağlık düzeyine kavuşma, tıbbi bakım ve rehabilitasyon hizmetlerini veren kuruluşlardan yararlanma hakkını tanırlar."

"Taraflar devletler bebek ve çocuk ölüm oranlarının düşürülmesi; bütün çocuklara gerekli tıbbi yardım ve bakımın temel sağlık hizmetlerine önem verilerek sağlanması; temel sağlık hizmetleri çerçevesinde başka olanakların yanı sıra, kolayca bulunabilen tekniklerin kullanılması; besleyici yiyecekler ile temiz içme suyu sağlanması yoluyla çevre kirlenmesinin tehlike ve zararlarını gözönüne alarak hastalık ve yetersiz beslenmeye karşı mücadele edilmesi; bütün toplum kesimlerinin özellikle ana-babalar ve çocukların çocuk sağlığı ve beslenmesi, anne sütü ile beslenmenin yararları, kazaların önlenmesi ile toplum ve çevre sağlığı konusunda temel bilgileri elde etmeleri ve bu bilgileri kullanmalarının sağlanması amaçlarıyla uygun önlemleri alırlar."

"Taraflar devletler çocukların sağlığı için zararlı geleneksel uygulamaların kaldırılması amacıyla uygun ve etkili her türlü önlemi alırlar."

Çocuk Hakları Sözleşmesi'nin 24. maddesinin gerçekleştirilmesinde çocuk sağlığının izlenmesinin önemi açık bir şekilde yer almaktadır.

### Çocuk sağlığı izlemiyle:

- çocuk ölümleri azalır,
- hastalık ve sakatlıklar önlenir,
- çocukların genetik olarak sahip olduğu optimal büyüme ve gelişme potansiyeline ulaşmaları, onların daha uzun, sağlıklı, güçlü ve üretken yaşamaları sağlanır,

- çocuk sağlığı düzeyi gelişir ve yükselir.

### Çocuk sağlığı izleminin amaçları:

- rutin bağışıklama ve aile eğitimi (beslenme ve kazaların önlenmesi, sanitasyon vb.) yoluyla hastalıkların önlenmesi,

- öykü, fizik muayene ve tarama yöntemleriyle erken tanı konması,

- hastalıkların erken dönemde tedavisi,

- çocuğun optimal büyümesi, motor, duygusal ve entellektüel gelişmesini engelleyecek sorunların fark edilerek önlenmeye çalışılması,

- bütün bunların sağlanabilmesi için aileye yol gösterilmesi (sağlık eğitimi) olarak özettenebilir.

Bu amaçlara ulaşılabilmesi için çocuğun yaşamın erken yıllarında ailesiyle beraber belli aralıklarla görülmesi gerekir. Sağlam çocuk izleminin sıklığı ve içeriğini çocuğun yaşı, hizmet verilen toplumun özellikleri, doktor ve ailenin çocuğa verdiği değer belirler.

Çocuk sağlığı izlemi sırasında hekim ve aile arasında yakın bir işbirliği gelişir. Hastalık ve sakatlıkların önlenmesinde ailelerin sorumluluğu paylaşması sağlanır. Çocuğun bakımı ve sağlık dü-

zeyini doğrudan etkileyen kültürel, dinsel ve sosyo-ekonomik faktörler farkedilir. Çocuğun içinde yaşadığı çevre ve toplum sorunları ile çocuğun bakımında ailenin yaşadığı sorunlar ortaya çıkar. Bunların çözümlenmesinde mümkün olduğu kadar aileye yardım edilir.

#### **Bir sağlam çocuk polikliniğinin içeriğini:**

- aile ile görüşme ve öykü alınması,
- aile ve çocuk arasındaki ilişkinin gözlenmesi,
- fizik muayene,
- psikososyal, eğitimsel ve gelişimsel değerlendirme yapılması,
- kalıtsal, metabolik taramalar, görme ve işitme taramaları, risk altındaki çocuklara yönelik ek taramalar (kurşun, kolesterol vb.)
- aşılama,
- sağlık eğitimi ve danışmanlık (aileye çocuğun sağlığı ile ilgili merak ettiği ve sormak istediği konularla ilgili yol gösterilmesi ve kaygılarının giderilmesi)
- başarılı oldukları tutum ve davranışlarda anne-babaya güven ve destek kazandırılması oluşturur (2).

Çocuk sağlığı izlemiyle ilgili öneriler önemli bir sağlık sorunu olmayan yeterli büyüme ve gelişme göstermekte olan çocuklar içindir. Çocuk sağlığı izlemindeki öneriler kesin uyulması gereken değişmez kurallara değildir. Bireysel değişiklikler olabileceği gibi zaman içerisinde de değişiklikler ve ilaveler olabilir.

Çocuk sağlığı izlemi için getirilen her hastaya tam bir fizik muayene yapılır. Ağırlık boy ve baş çevresi ölçülerek kaydedilir. Büyüme grafiği işaretlenir. Özellikle yaşamın ilk yıllarında çocuk sağlık durumunun hem koruyucu hem de tedavi edici çocuk hekimliği açısından değerlendirilmesinde kullandığımız en önemli ölçütlerden birisi çocuğun "büyümesi" dir. Sağlıklı bir çocuğun büyümesindeki bir duraklama önemli bir hastalığın ilk belirtisi olabilir. Çocuğun büyüme eğrisi pek çok hastalığın tanısının erken konması, hastalığın akut veya kronik olup olmadığı, hastalığın ağırlık derecesi ve verilen tedavinin etkin olup olmadığı konularında karar verilmesinde önemli rol oynar (3). Büyümesi normal devam eden bir çocukta "önemli bir kronik hastalığın" olma olasılığı çok azdır.

Kontrolde getirilen çocukların genelde fizik muayene bulguları normal olmasına rağmen, ileride ortaya çıkabilecek akut bir hastalığın değerlendiril-

mesi sırasında referans noktası oluşturdukları için bu bulgular ayrıntılı olarak kaydedilmelidir. Bazı fizik bulgular sessiz seyrederek. Anne - baba tarafından farkedilmeyebilir. Bu durum erken teşhis edildiğinde tedavi edilebilen, farkedilmezse potansiyel tehlike oluşturan hastalıklar için önemlidir. Örneğin konjenital kalp hastalıkları rutin fizik muayene ile tanınabilir. Ayrıntılı fizik muayene ile de kalça çıkığı, büyüme geriliği, rikets, anemi, inmemiş testis, strabismus, tortikollis, aort koarktasyonu, hipertansiyon, işitme ve görme bozuklukları ve skoloz erken farkedilebilir (4).

Rutin veya riskli gruplara uygulanması önerilen bazı özel tarama testleriyle normalde gözden kaçabilecek semptomların ortaya çıkması ile birlikte kalıcı komplikasyonların olduğu bazı hastalıklar henüz asemptomatik dönemde iken yakalanarak erken tedavi edilebilir. Tarama, çocuğun herhangi bir hastalığının olup olmadığını kontrol edilmesi değil, belli bir hastalığın o çocukta var olup olmadığını kontrol edilmesidir. Tarama yapılabilmesi için; hastalığın morbidite ve/veya mortalitesinin yüksek, önemli bir hastalık olması; erken tanı ile önlemenin mümkün veya erken tedavinin geç tedaviden daha çok etkili olabileceği bir hastalık olması; tarama işleminin "zararsız, basit, ucuz, pratik olarak uygulanabilir, güvenilir, herkesin ulaşabileceği, geçerli, cost-efektif, sensitif ve spesifik olması; uygun, etkili, ulaşılabilir, izlenmesi ve uyulması kolay olan bir tedavisinin olması gerekir (5). Tarama prenatal, neonatal, okul öncesi ve okul çağında hem klinik hem laboratuvar olarak yapılabilir. Gebelikte preeklampsi ve eklampsi yönünden hipertansiyon taraması, anemi yönünden hemoglobin taraması, rh uyumsuzluğu yönünden kan grubu taraması, hepatit B yönünden HbsAg taraması, intrauterin enfeksiyon ve üriner enfeksiyonlara yönelik taramalar yapılabilir.

Yenidoğan döneminde fenilketonüri, hipotiroidi, galaktozemi, orak hücre hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi, kistik fibrozis, maple syrup urine, homosistinüri, nörofibromatozis gibi hastalıklar taramayla erken tanısı konabilir hastalıklardır. Bunlar arasında tedaviyle önlenemez mental retardasyon nedeni olan hastalıklardan fenilketonüri ve hipotiroidi rutin olarak her yenidoğanda taramaktadır.

Demir eksikliği anemisinin yaygın olduğu ülkelerde 6. aydan itibaren hemoglobin ve hematokrit taraması yapılabilir. Orak hücreli anemi riski olan çocuklarda (örneğin zenciler) doğumda veya doğumdan sonraki ilk kontrolde hemoglobin elektroforezi için kan alınmalıdır. Orak hücreli anemi

hastalarının dalak sekestrasyonu ve sepsis nedeniyle ölmelerinin önlenmesi için 6. aydan önce tanelarının konmuş olması gerekir (4).

Hiperlipidemi taramasının iki yaşından itibaren risk altındaki çocuklara uygulanması önerilir. Risk altındaki çocuklar; anne-baba veya büyükanné ve babalarında 55 yaşından daha önce tanı konan koroner veya periferik vasküler hastalık öyküsü olanlar ile anne veya babasında total kolesterol düzeyi  $\geq 240$  mg/dl olan çocuklardır (6). Bu çocuklarda low-density lipoprotein (LDL) dahil olmak üzere açlık serum lipid profili alınmalıdır. Aile öyküsünün güvenilir olmadığı ve ailede sigara içme, hipertansiyon, obezite, diabetes mellitus gibi risk faktörlerinden herhangi birinin olması halinde de total kolesterol düzeyi bakılabilir (7).

Toprağın kurşunla kontamine olduğu yerlerde yaşayan (kurşunlu benzinin rutin kullanıldığı ve trafiğin çok yoğun olduğu ana caddelere çok yakın olan evlerde); kurşunlu boyaların kullanıldığı; boru birleşim yerlerinde kurşun içeren veya tamamen kurşun su borularının döşendiği evlerde yaşayan; böyle bir binada yaşayan ve toprak yemesi olan; kardeşlerinden ya da beraber oynadığı diğer çocuklardan birinde kurşun zehirlenmesi olan; ailesinden birinin kurşunla ilgili bir işte çalıştığı; endüstriyel kurşun atığı yapan sanayi bölgelerine çok yakın yerlerde yaşayan çocuklar; kurşun zehirlenmesi yönünden risk altındadırlar. Bu çocukların hemen, daha sonra da 6 yaşına gelinceye kadar her kontrole getirilişinde kan kurşun düzeylerine bakılmalıdır.

Risk altında olmayan çocuklara bir ve iki yaşına geldiklerinde kan kurşun düzeyleri bakılması yeterlidir. Kan kurşun düzeyi  $\geq 10$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olan çocuklar tedavi edilmelidir (8).

Asemptomatik üriner enfeksiyonların tanısı için yapılan rutin idrar tetkikinin önemi oldukça azdır. Beş yaşın altında yalnızca semptomu olan çocuklara idrar tetkiki yapılması önerilmekle birlikte rutin tetkik 5 yaş civarında ve adolesan dönemde önerilmektedir (9). Okul başansını önemli ölçüde etkileyebileceğinden okul öncesi dönemde görme, işitme, konuşmayla ilgili tarama testleri objektif olarak yapılmaktadır. Küçük çocuklarda gelişimin değerlendirilmesinde Türkiye için standardizasyonu yapılan Denver II Gelişimsel Tarama Testi kullanılabilir (10).

Çocuğun ilk aşısı yapıldığında aileye çocuğun aşılama durumunu gösteren bir belge verilmeli, ve bu belge her aşı yapıldığında aşının adı ve tarihiyle beraber hemşire tarafından işaretlenmelidir.

Böylece hangi aşılarda eksik olduğu farkedilebilir ve hangilerinin ne zaman yapılması gerektiğine kolaylıkla karar verilebilir.

Çocuk sağlığı izlem polikliniğinde, danışmanlık ve sağlık eğitimi, genellikle kazaların önlenmesi, çocuk bakımı gibi konularda yapılır. Danışmanlık hizmeti ya hekimin doğrudan aileye bilgi vermesi şeklinde, ya da belirli konularda önceden hazırlanarak yazılı materyal haline getirilmiş sağlık mesajlarının dağıtılması şeklinde yapılabilir.

Amerikan Pediatri Akademisi sağlıklı çocuk izlemelerinin aşağıdaki sıklıkta yapılmasını önermektedir: doğumdan sonra, 2-4 haftalar arasında; 2, 4, 6, 9, 12, 15, 18 ve 24. aylarda; ve 3, 4, 5, 6, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 yaşlarda. Bunun dışında prenatal dönemde de bir izlem yapılması önerilmektedir (9). Aşağıda bu kontroller sırasında nasıl bir yaklaşım izlenebileceği konusunda öneriler ve ülkemize uyarlanmış izlem tablosu yer almaktadır (9-10).

#### **Prenatal Kontrol:**

- Aileyle ilk tanışılan dönemdir. Aile ve gebelik öyküsü öğrenilir. Aile öyküsünde ana-baba veya varsa kardeşlerinin sağlık durumları, hastalıkları, aile bireylerinde çocuğun sağlığını etkileyebilecek alışkanlıkların (sigara, alkol vb.) olup olmadığı, ailenin sosyo-kültürel, ekonomik ve eğitim düzeyi öğrenilir.

- Bu dönemde bebeğin sağlığına yönelik tedbir ve uygulamalar (emzirmenin önemini anlatılması ve özendirilmesi, alkol ve sigara içiminin önlenmesi, sünnet vb.) konusunda aileye eğitim verilir.

- Prenatal izlemler ve doğumdan sonraki dönemlerde çocuğun periyodik kontrollerinin yapılmasının önemi anlatılır.

- Ailenin çocuk bakımı konusundaki sorular cevaplandırılır.

#### **Yenidoğan Kontrolü:**

Doğumdan hemen sonra anne-babanın en çok merak ettikleri şey bebeğin sağlıklı olup olmadığıdır. İlk muayene doğumdan sonra yapılmalı bu mümkün değilse bebek ilk 4 gün içinde görülmelidir. Bu dönemde anne-baba kendilerini bebeğin bakımında yetersiz, yorgun ve depresif hissedebilir.

- Öyküde gebeliğin seyri (hastalık, ilaç kullanımı vb.), doğum şekli ve komplikasyon (prematür eylem, doğum sırasında anneye verilen ilaçlar, forseps kullanımı vb.) olup olmadığı sorulur.

• Gözlemler anne-baba ve bebek arasındaki ilişki (bebeğin ihtiyaçlarına cevap verip veremedikleri, bebegi tutarken veya altını temizlerken rahat olup olmadıkları) gözlenir. Bu dönemde bebeğin memeye yerleşerek rahat emip emmediğinin gözlenmesi başarılı bir emzirmenin sürdürülebilmesi için önemlidir.

• Fizik muayenede tam bir fizik muayene yapılmasının yanısıra aşağıdaki durumlara dikkat edilir; ağırlık, boy, baş çevresi, siyanoz, sarılık, fontaneler, koanal atrezi, anal atrezi, sefal hematoma, kaput succadenum; subkonjunktival kanama, gözlerde ödem, kulak-burun boğaz anomalileri, üfürüm, femoral nabızlar, karında kitle ve distansiyon, genital anomaliler, ekstremite anomalileri, kalça çıkığı, klavikula kırığı, kas tonusu, simetrik ekstremite hareketleri, moro refleksi, hemanjiom, toksik eritem, bebeğin sese cevabı, yüze bakması ve takip etmesi.

• Fenilketonüri, hipotiroidi ve hemoglobinopati-lerle ilgili taramalar ile işitme taraması yapılır.

• Hepatit B aşısının ilk dozu yapılabilir.

• Kaza ve hastalıkların önlenmesine ve bebeğin bakımına yönelik bilgilendirme (bebek yatağının güvenli olması; bebeğin sırtüstü veya yan yatırılması, yüzükoyun yatırılmaması; bebeğin küçük kardeşi, kedi veya köpekle yalnız bırakılmaması; bebek kucakta iken sıcak bir şey içilmemesi, elde sıcak içecek taşınmaması, sigara içilmemesi, gibi) yapılır.

• Hastalıkların erken tanısı konusunda bilgi (emmeme, sarılık, ateş, ishal, kusma, dehidratasyon, huzursuzluk, letarji, deri döküntüleri vb.) verilir.

• Beslenmede sadece anne sütü verilmesi teşvik edilerek 400 IU/gün D vitamini (veya aynı miktarlarda vit D içeren multivitamin) suplementasyonu önerilir.

• Anne-babanın bebeğin bakımına yönelik (göbek kordonu bakımı, banyo, alt bakımı, gaz çıkarma, karın ağrısı, ağlama, emzirme ve uyku düzeni, emzirme sırasındaki kusma, hıçkık, emzik kullanımı, uygun giydirmeye, burun tıkanıklığı vb.) soruları cevaplandırılır ve bir sonraki kontrol için randevu verilir.

### 1 Aylık Kontrol:

Anne-baba ve bebek birbirine alışmıştır. Anne bebeğin ağlamalarının ne anlama geldiğini, gerekirse ses, gülümseme ve kucağa alma yöntemleriyle onu sakinleştirmeyi, hatta bebeğin ağlamasına

fırsat vermeden onun ihtiyaçlarını algılayıp gidermeyi öğrenmiştir. Ancak zaman zaman yetersizlik hissetme, kaygı ve depresyon dönemleri olabilir.

• Gelişim basamakları olarak; bu dönemde bebek sese göz kırpmaya, ağlama, ağlıyorsa susma veya solunumu değiştirme şeklinde cevap verir; insan yüzüne fikse olup gözleriyle takip edebilir; anne-babanın sesine ve yüzüne cevap verir; fleksiyon postüründe olup tüm ekstremiteilerinin hareket ettirilebilir; yüzükoyun yatırıldığında başını beceriksizce yukarı kaldırmaya çalışır. Bir seferde 3-4 saat kadar uyuyabilir.

• Gözlemler anne-bebeğin birlikte rahat olup olmadıkları, annede kaygı, yorgunluk, kızgınlık, depresyon, huzursuzluk olup olmadığı, babanın da bebeğin bakımında istekli davranıp davranmadığı farkedilebilir.

• Fizik muayene yapılarak bebeğin ağırlık, boy ve baş çevresi, boya göre ağırlığı kaydedilir. Ağırlık büyümenin izlenmesi kartına işaretlenir. Yeterli kilo alıp almadığı izlenir. Fizik muayenede kırmızı refleks dakriostenoz, dakriosistit, kalpte üfürüm, kalça çıkığı, pamukçuk, sebore, diaper dermatit ve nörolojik problemlere dikkat edilir.

• İşitme taraması yapılır.

• Daha önce yapılmadıysa hepatit B aşısının ilk dozu yapılır.

• Yine kaza ve hastalıkların önlenmesine ve hastalık bulgularının erken tanınması ve termometre kullanılmasına yönelik bilgiler verilir.

• Annenin, bebeğin cilt ve tırnak bakımı, uyku düzeni, kolik, ağlama, emzik kullanımı gibi konularda sorular varsa cevaplanır.

• Emzirmenin sıklık ve süresi emzirmeye ilişkin sorun olup olmadığı öğrenilir. İşe başlayacaksa emzirmeyi nasıl sürdürebileceği anlatılarak sadece anne sütü vermeye devam etmesi teşvik edilir. Anne sütü almıyorsa yeterli miktarda ve sıklıkta demirden zengin mama alıp almadığı kontrol edilir. D vitamini devam edilir. Mama alan bebeklerin yanı sıra oturur vaziyette beslenmesi gerektiği ve 4-6 aylık olana dek hiçbir katı gıda başlanmaması hatırlatılır. Bir sonraki kontrol için randevu verilir.

### 2 Aylık Kontrol

Bebek ve anne-baba arasında bir iletişim kurulmuştur. Uyku ve beslenmesi düzene girmiştir.

• Gelişim basamakları olarak, anne-babasından gelen sevgi dolu görsel, işitsel ve tinsel uyanlara hoşlanarak cevap verir, yüze gülümser. ağulama

yapar. Yüzükoyun yatırıldığında baş ve boyun kısmını yukarı kaldırabilir. Başını dik tutabilir.

- Gözlemlenilen annenin bebekle ilgilenip ilgilenmediği, bebekten gelen uyarılar doğrultusunda onun ihtiyaçlarını anlayarak bunlara zamanında cevap verip vermediğine dikkat edilir (emzirmesi, bebeğe gülümsemesi, onunla konuşması, kucağa alması, gazını çıkarması, altını değiştirmesi vb.) . Annenin üzgün, yorgun, kızgın, depreyonda olup olmadığına dikkat edilir. Babanın bebeğin bakımı konusunda anneye yardımcı olup olmadığı ve bu konuda anneye aralarında görüş ayrılığı olup olmadığı gözlenir.

- Ağırlık, boy ve baş çevresi ölçülür. Büyüme eğrisi işaretlenir ve anneye bu konuda bilgi verilir.

- Tam bir fizik muayene yapılır. Strabismus, kırmızı refleksi, kalça çıkığı, tortikollis, kalpte üfürüm, karında kitle, ve nörolojik problemlere dikkat edilir.

- Aşıları yapılır. (BCG, DBT1, OPV1, Hepatit B2, Hib1). Aşıların yan etkileri anlatılarak hangi durumlarda bebeği geri getirmeleri gerektiği söylenir.

- Kaza ve hastalıkların önlenmesi (ani bebek ölümlerini önlemek için yüzükoyun yatırılmaması; kedi, köpek gibi bir hayvanla veya küçük bir çocukla yalnız bırakılmaması; kesici aletlerle kaynar su içeren kapların bebeğin etrafından uzak tutulması; uzun süre güneş altında bırakılmaması, bulunduğu ortamda sigara içilmemesi gibi) ile hastalıkların erken tanınmasına yönelik bilgiler verilir (ateş, kusma, ishal, döküntü, huzursuzluk, dehidratasyon gibi bulgular anlatılarak hangi durumlarda hemen getirilmesi gerektiği, acil durumlarda nereye başvurulması gerektiği gibi).

- Ağız, kolik, banyo yaptırma, diaper dermatit, gaz çıkarma, uyku düzeni gibi konularda varsa annenin soruları cevaplanır.

- Sadece anne sütüyle beslenmenin yeterli olduğu bu dönemde emzirmenin sürdürülmesi teşvik edilir. Emmiyorsa demirden zengin mama almadığı, miktarının yeterli olup olmadığı kontrol edilir. bebek 4-6 aylık olana dek hiçbir katı gıda başlanmaması gerektiği hatırlatılır. D Vitamini desteğine devam edilir.

- Anneye bebeğin gelişimini desteklemek amacıyla onu sık sık kucağa alması, sallaması, rutin bakımı sırasında ona şarkı veya ninni söylemesi, müzik dinletmesi, masal okuması önerilir. Annenin kendi bakımı ve eşi için de zaman ayırması gerektiği hatırlatılır.

#### 4 Aylık Kontrol

Bu dönemde motor, dil ve sosyal gelişme hızlanmıştır. Bebeğin anne-babayla olan ilişkisi eğlenceli ve zevkli olmaya başlamıştır. Emmeyi kendi isteğiyle durdurarak çevresinden gelen sözel ve görsel uyarılara sesli olarak cevap verir. Bu ayı izleyen birkaç ay içinde katı ek gıdalara başlanabilir. Bu dönemde anne işe başlamış ise bebeğe bakıcı veya akrabalarından biri (anneanne, babaanne) bakıyor olabilir.

- Gelişimsel olarak hoşuna giden ve gitmeyen şeyleri ve üzüntüsünü belli eder. Annesinin dokunuş ve sesini tanır. Sesli gülebilir. 'da da' 'ba ba' der. Annenin çıkardığı sesleri taklit etmeye çalışır. Başını devamlı dik tutabilir. Destekle oturabilir. Ellerini birbirine kavuşturabilir. Çıngırağa uzanabilir ve tutabilir. Kendi kendine uykuya dalabilir. Uyanmaksızın altı saatten daha fazla bir süre uyuyabilir. Önden arkaya dönebilir (döndüğü zaman yere düşmesini önlemek için yatak kenarına paralel değil dik olarak bırakılmalıdır).

- Ağırlık, boy ve baş çevresi ölçülür. Büyüme eğrisi işaretlenir ve aileye büyümesi ile ilgili bilgi verilir.

- Tam bir fizik muayene yapılır. Kalça çıkığı, kalpte üfürüm, nörolojik problemler, ihmal ve örselenme (istismar) bulgularının olup olmadığına özellikle dikkat edilir. Bu dönemde fizik muayene bulguları normal olsa dahi kalça çıkığı yönünden pelvis grafisi çekilebilir.

- Aşıları yapılır. (DBT2, OPV2), Hepatit B aşısının ikinci dozu 1-2. aylarda yapılmadıysa şimdi yapılabilir, Hib2). Aşıların yan etkileri anlatılarak hangi durumlarda bebeği geri getirmeleri gerektiği söylenir.

- Kazaların önlenmesine yönelik önceki uyarılara ek olarak aspire edebileceği şekilde küçük parçaları olan oyuncaklar bebeğin çevresinde bulundurulmamalıdır. Oynaması için eline nefes almasını önleyerek boğulmasına sebep olabilecek naylon torba veya balon gibi şeyler verilmemelidir. Yere takılarak düşme ve sık kafa travmasına yol açması nedeniyle bebeğin hiç bir zaman yürütece bindirilmemesi gerektiği söylenmelidir. İlaçlar, temizlik malzemeleri, boyalar, makyaj malzemeleri gibi zehirlenmeye yol açabilecek maddeler bebeğin bulunduğu ortamdan uzak tutulmalıdır.

- Emzirmeye devam edilir. Anne sütü almıyorsa yeterli miktarda demirden zengin mama almadığı kontrol edilir. Vitamin vermeye devam edilir. Sadece anne sütü almaya devam eden bebeklere



1 mg/kg/gün demir suplementasyonu verilir. Dördüncü aydan sonra yavaş yavaş ek gıdalara başlanabilir.

- Anna-bebek ilişkisinin daha iyi olması ve bebeğin psikososyal gelişimi için anneye onu kucağa alması, sallaması, şarkı-ninni söylemesi, masal okuması önerilir.

- Bu arada annenin evdeki diğer çocuklarını ihmal etmemesi, onların da bebeğin bakımına katılmalarını sağlaması gerektiği hatırlatılır.

### 6 Aylık Kontrol

Bu ayda duygusal ve sosyal gelişme ön plandadır. Bebek yabancılarla ilişki kurmaya başlamıştır. Anne ve babasını yabancıardan ayırdeder. Yüzyüze karşılıklı oyunlar oynamayı sever çoğu kez bu oyunları kendisi başlatır. Hoşlandığı, hoşlanmadığı şeyleri ve üzüntüsünü belli eder.

- Gelişimsel olarak ismi seslenildiğinde o tarafa doğru bakar; destekle çok rahat oturabilir; yuvarlanabilir; objeyi yakalar ve ağızına götürür; objeyi bir elinden diğerine geçirebilir; ellerinden tutulduğunda ayağa kalkar ve tay tay durur. Diş çıkarma başlayabilir.

- Gözlemlerle anne-babanın çocukla kaşılıklı oynayıp oynamadığı, bebeğin ihmal ve istismar edilip edilmediği farkedilir.

- Ağırlık, boy ve baş çevresi ölçülür. Büyüme eğrisi işaretlenir ve aileye büyümesi ile ilgili bilgi verilir.

- Anemi yönünden hemoglobin, hematokrit taraması yapılır. Kurşun entoksikasyonu yönünden risk varsa kan kurşun düzeyine bakılır.

- Tam bir fizik muayene yapılır. Strabismus, diş çıkarma, kalça çıkığı, kas tonusu, derin tendon refleksleri, ihmal ve örselenme (istismar) bulgularının olup olmadığına dikkat edilir.

- Aşılardan yapılır (DBT3, OPV3, Hib3, 6. aydan başlamak üzere 6-18. aylar arasında Hepatit B3)

- Kazaların önlenmesine yönelik önceki uyarılara ek olarak prizlerin plastik maddeyle kaplanması, boğulmaların önlenmesi için su dolu leğen ve kovaların hemen boşaltılması, bebeğin içi su dolu kaplar veya banyo küvetinin yanında yalnız bırakılmaması, düşmelerin önlenmesi için merdivenlerin iniş ve çıkışlarına çocuğun geçemeyeceği şekilde güvenlik önlemleri alınması, yalnız başına yüksek bir yerde bırakılmaması, yatak kenarındaki parmaklıkların yukarı çekilmiş olması gerektiği hatırlatılır. Çiğneyebileceği veya ağızdan çıkarabileceği

bir yaşa gelmedikçe (genellikle 4 yaşına gelinceye kadar) çocuğa akciğere kaçma olasılığı yüksek yiyeceklerden (her çeşit kuruyemiş, ay çekirdeği, karpuz, elma, portakal gibi çekirdek içeren meyvelerden) verilmemelidir.

- Ateş, ishal, dehidratasyon, letarji, peteşi, konvülsiyon, öksürük gibi hastalık bulgularının erken tanınmasına yönelik bilgiler verilir.

- Emzirmeye devam edilir. Anne sütü almıyorsa yeterli miktarda demirden zengin mama almadığı kontrol edilir. Vitamin vermeye devam edilir. Kaşıkla katı gıdalar verilmeye başlanır. Her hafta diyete meyve sebzelerden püre şeklinde yenileri eklenir. Su ve meyve suları başlanır. Ek gıdalar günde 2-3 kez bebek istediği kadar verilir. Yoğurt etli sebze çorbaları da ilave edilir.

- İçme sularında yeterli flor yoksa flor suplementasyonu önerilebilir.

### 9 Aylık Kontrol

- Gelişimsel olarak ismini bilir, birkaç kelime anlar, sesleri taklit eder, özgül olmayan 'anne, baba, dede' der, desteksiz oturabilir, bir yere tutunarak kalkabilir, objeyi başparmak ve işaret parmağıyla kavrayabilir, parmaklarıyla yiyebilir, bardağı tutabilir, yabancıardan korkar, eşyaları sallayıp fırlatabilir.

- Ağırlık, boy ve baş çevresi ölçülür. Büyüme eğrisi işaretlenir ve aileye büyümesi ile ilgili bilgi verilir.

- Anemi yönünden daha önceden bakılmalı ise hemoglobin, hematokrit taraması yapılır. Kurşun entoksikasyonu yönünden risk varsa ve önceden bakılmadıysa kan kurşun düzeyine bakılır.

- Daha önceki aşılardan kontrol edilir. Eksik olanlar tamalanır. Kızamık aşısı yapılır. Altıncı ayda yapılmadı ise Hepatit B 3 yapılır.

- Emzirmeye devam edilir. Anne sütü almıyorsa bir yaşına kadar demirden zengin mama vermeye devam edilebilir. Vitamin verilmeye devam edilir. Aile sofrasına oturtulur ve kendi kendine yeme fırsatı verilir.

### 12 Aylık Kontrol

- Gelişimsel olarak emekler, sıralar veya yürür, objeleri işaret parmağıyla gösterebilir, kendi kendine parmaklarıyla veya kaşıkla yiyebilir, bardakla içebilir, özgül olarak anne baba gibi birkaç kelimeyi söyleyebilir.

- Daha önceden bakılmadı ise veya gerek duyulursa hemoglobin, hematokrit bakılır. Kurşun

	Infant						Erken çocukluk					Orta çocukluk					Adolesans								
	0-4 gün	1ay	2ay	4ay	6ay	9ay	12ay	15ay	18ay	24ay	3 y	4 y	5y	6y	8y	10y	11y	12y	13y	14y	15y	16y	17y	18y	
Yaş 2																									
Hikaye	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Emzirme 1	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Ölçümler																									
Ağırlık, boy	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Baş çevresi	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*
Kan basıncı																									
Duyusal değerlendirme																									
Görme	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	O	O	S	S	O	S	O	S	S	O	S	S	O	
İşitme 3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	O	O	S	S	O	S	O	S	S	O	S	S	O	
Gelişimsel ve davranış değerlendirilmesi 4	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Fizik muayene 5	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Girişimler 6																									
Kalıtımsal/metabolik taramalar	←																								
Aşılama	→																								
Pb taraması																									
Hb																									
İdrar tetkiki																									
Riskli vakalar için																									
Kolesterol 8																									
Pelvik muayene 9																									
Danışmanlık 10	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Kazaların önlenmesi	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
İlk diş kontrolü 11																									

O: Objektif olarak standart test metodu ile. S: Subjektif olarak öykü ile. \*; her vakada yapılmalı.

\*; sadece risk taşıyan vakalarda yapılmalı. ————— İşaret uygun yaşı göstermekle birlikte uygulanabileceği yaş sınırları

1 Doğar doğmaz anne sütü verilmesi için yardımcı olunmalı, ilk 6 ay sadece emzirme önerilmeli, daha sonra önerilen ek gıdalarla birlikte emzirme 2 yaşına dek sürdürülmelidir.

2 Kontrole geç başlanan veya önceki izlemlerinde eksik yaklaşım yapılan çocuklarda eksik olanlar en kısa zamanda tamamlanmalıdır.

3 İşitme kaybı açısından risk faktörleri taşıyan hasta- lar objektif olarak taramalıdır.

4 Hikaye ve fizik muayenede şüpheli ise spesifik ob- jektif gelişim testi kullanılmalıdır.

5 Her vizitte süt çocuğunda çıplak, büyük çocuklarda elbiseler çıkartılmış ve üzerine örtülmüş olarak tam bir fizik muayene yapılmalıdır.

entoksikasyonu yönünden risk olsun olmasın kan kurşun düzeyine bakılır.

- Eksik aşıları varsa tamamlanır. Daha önceden yapılmadı ise Hepatit B 3 yapılır. 12-15. aylar arasında kızamık, kızamıkçık, kabakulak (MMR 1) aşısı ile Hib (bir yaşından önce aşılandı ise daha önceki aşılanma durumuna göre 3. veya 4. dozu son doz olarak, daha önce hiç aşılanmadı ise istenirse tek doz olarak) aşısı yapılır.

- Her öğün aileyle birlikte sofraya oturarak yer. Ancak günde 2-3 kez ara öğün verilir. Emzirmeye devam edilebilir.

- Olumlu davranışları desteklenir. Yaşına uygun

6 Vakanın takibe giriş yaşı ve kişisel ihtiyaca göre değişebilir.

7 Menstruasyon gören tüm adolesan kız çocukların taramalıdır.

8 Yüksek riskli vakalarda taramalıdır. Ancak aile öy- küsü elde edilemiyor ve diğer risk faktörleri mevcutsa tarama doktorun kararına bağlıdır.

9 Cinsel yönden aktif tüm adolesan kız çocuklarında pelvik muayene yapılmalıdır.

10 Danışmanlık her vizitin tamamlayıcı parçası olma- lıdır.

11 Gerekirse ilk diş muayenesi daha erken de yapıla- bilir. Takip muayeneleri diş hekiminin önerdiği sıklıkta yapılmalıdır.

kurallar konulabilir. Günde 1 saat televizyon sey- redebilir. Henüz tuvalet eğitimi başlamamıştır.

- Kazaların önlenmesine yönelik önceki uyarılar dikkate alınır, kendi kendine yürürken düşmeme- sine dikkat edilir.

### 15 Aylık Kontrol

- Gelişimsel olarak çok iyi şekilde yürür; merdi- ven çıkabilir; basit emirleri anlayabilir; 3-6 kelime söyleyebilir; parmağıyla işaret ederek, çekistirerek veya mırıldanarak ne istediğini anlatabilir; iki kúpü üstüste koyabilir; masal dinleyebilir; kendi kendine yiyebilir; bardaktan içebilir.

• Eksik aşıları varsa tamamlanır. Daha önceden (12-15. aylar arasında) yapılmadı ise MMR 1 aşısı ile Hib aşısı ve Hepatit B3 yapılır. DBTA, polio4 aşısı (15-18 aylar arasında) yapılabilir.

• Her öğün aileyle birlikte sofraya oturarak yer. Ancak günde 2-3 kez ara öğün verilir. Önerilen ara öğünler bol şekerli ve yağlı besinler olmamalıdır. Emzirmeye devam edilebilir.

• Aileye düşme, çarpma, basit kesi ve yaralanmalarda ne yapmaları gerektiği hatırlatılır.

#### 18 Aylık Kontrol

• Gelişimsel olarak koşabilir; geri geri yürüyebilir; 15-20 kelime söyleyebilir; iki kelimelik cümle kurabilir; top atabilir; yerde oyuncaklarıyla oynayabilir; basit emirleri yerine getirebilir; 3-4 küpü üstüste koyabilir. Tuvalet eğitimine başlanabilir.

• Eksik aşıları varsa tamamlanır. 12-15. aylar arasında yapılmadı ise MMR 1 aşısı ile Hib aşısı ve Hepatit B3 yapılır. Eğer 15-18 aylar arasında DBT4, polio4 yapılmadı ise bu aşılar tamamlanır.

• Riskli çocuklarda kan kurşun taraması yapılabilir.

#### 24 Aylık Kontrol

• Gelişimsel olarak merdiven inip çıkabilir; en az 20 kelime söyleyebilir.

• Eksik aşıları varsa tamamlanır.

• Kurşun entoksikasyonu yönünden risk olsun olmasın kan kurşun düzeyine bakılır. Hiperlipidemi yönünden risk olup olmadığı araştırılır. Riskli çocuklarda tarama yapılır.

Üçüncü yaş kontrolünden itibaren her kontrole getirilşte rutin kan basıncı ölçümleri yapılmalıdır. Üçüncü yaş kontrollerinde çocuğun ilk kez bir diş hekimi tarafından kontrol edilmesi de önerilir. Dördüncü ve beşinci yaş kontrollerinde (okul öncesi dönemde) duyma ve işitme objektif olarak değerlendirilmelidir.

Okul öncesi dönemde olan çocukların %5-10'unda şu veya bu şekilde görme kaybı, %1'inde

de işitme kaybı vardır. Görme ve işitme kayıplarının erken farkedilmesiyle bunun yarattığı dikkat azlığına ikincil gelişebilecek öğrenme davranış ve disiplin problemlerini önlemek mümkündür.

#### KAYNAKLAR

1. Yurdakök K. Çocuk Hakları Sözleşmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1997;3:345-349.
2. Casey P, Sharp M, Loda F. Child-health supervision for children under 2 years of age: A review of its content and effectiveness. J Pediatr 1979;95:1-9.
3. Yurdakök K. Büyümenin İzlenmesi. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1995;4:101-106.
4. Yurdakök K. Pediatri poliklinik hizmetleri. Saralioğlu F, Yurdakök M, Kutluk (çeviri editörleri) Çocuk Hastalıkları: Tanı ve Tedavi (Current Pediatric Diagnosis and Treatment) Ankara: Güneş Kitabevi, 1993:183-222.
5. Harvey B. Should blood lead screening recommendations be revised?. Pediatrics 1994;93:201-204.
6. American Academy of Pediatrics, Indications for cholesterol testing in children. Pediatrics 1989;83:141-142.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. 1992. Statement on cholesterol. Pediatrics 1992;90:469-473.
8. Us Department of Health and Human Services, Public health Service, Centers for Disease Control. 1991. Preventing lead poisoning in young children: A statement by the Centers for Disease Control. October 1991. Np.: Centers for Disease Control.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Recommendations for preventive pediatric health care. Pediatrics 1995;96:373-374.
10. Anlar B, Yalaz K. Denver II Gelişimsel Tarama Testi. Türk çocuklarına uyarlanması ve standardizasyonu. Ankara: Meteksan Anonim Şirketi, 1996.
11. Green M, ed. Bright Futures: guidelines for health supervision of infants, children and adolescents. Arlington, VA: National Center for Education in Maternal and Child Health, 1994.

## Dermatolojide topikal steroid kullanımı

**Dr. Sedef Şahin**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dermatoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti

Steroidlerin topikal olarak ilk kez kullanımı 1952'de, tüm steroidlerin prekürsörü olan kolesterolün yapısının keşfinden yaklaşık 20 yıl sonra, hidrokortizon ile gerçekleşmiştir (1). O zamandan beri hidrokortizon molekülü çok değişik yollarla modifiye edilerek birçok yeni türevler sentezlenmiş ve gerekli klinik deneylerden geçtikten sonra kullanıma sunulmuştur. Topikal steroidler, dermatolojide en sık kullanılan ilaçlardır; klinik dermatoloji alanında yaptığı devrim, venerolojide penisilene eşdeğerdir.

### Etki mekanizması

Kortikosteroidler, diğer steroid hormonlar gibi hücre membranını geçtikten sonra spesifik reseptör proteinine bağlanırlar (2). Oluşan steroid - reseptör kompleksi nukleusa doğru ilerleyerek DNA'ya bağlanır ve böylece mRNA'nın transkripsiyonunu değiştirir. Bu şekilde mRNA aracılığıyla spesifik proteinlerin sentezini uyarır veya baskırlar. Kortikosteroidlerin "lipokortin" adı verilen glikoprotein yapımını uyardıkları bilinmektedir. Oluşan lipokortin, prostaglandinler, lökotrienler ve tromboksanlar gibi birçok proinflamatuvar molekülün öncü molekülü olan arakidonik asitin oluşumunu fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek önler (3). Diğer taraftan kortikosteroidler interlökin - 1 oluşumundan sorumlu olan mRNA'yı inhibe ederler (4). Ayrıca Langerhans hücrelerinin ekspresyonunu, epidermal hücrelerin antijen sunma kapasitesini azaltarak hücrel immun yanıtı azaltırlar (5). Kortikosteroidler, tüm bu mekanizmaların yanısıra ve daha birçok bilinmeyen karmaşık mekanizmalarla antiinflamatuvar, immunosupresif ve antimikrobiyal etkilerini ortaya çıkarırlar (6).

### Taşıyıcının biyoyararlanımdaki rolü

Steroidli bir preparatın topikal uygulandığında etkili olabilmesi için glukokortikoid etkinin yanısıra uygun bir taşıyıcı (vehikül) içinde iyi eriyebilme, stabil olma ve stratum korneumdan absorbe olma yeteneğine de sahip olması gerekir. İyi bir taşıyıcı içinde eritilen steroid, krem, pomad (merhem), jel ve losyon gibi değişik bazlarda piyasaya sürülürler. *Krem bazları* yağdan çok su içermeleri nedeniyle deriden kolay uzaklaştırılabildikleri için kozmetik olarak tercih edilen preparatlardır. Akut eksudatif inflamasyonda daha etkilidirler. *Pomad (merhem) bazları* içerdikleri yüksek yağ miktarı ve oklüziv karakterleri nedeniyle daha derin tabakalarda etkili olan topiklerdir. Deride ısı kaybını engelledikleri için iltihabi olaylarda, sızıntının birikimine neden olacakları için de sulantılı lezyonlarda kullanılmamalıdır. *Jeller*, propilen glikol ve su karışımından oluşan yağsız, şeffef, yarı katı taşıyıcılardır. Kolay sürülebilme ve deriden kolayca uzaklaştırılabilmeleri nedeniyle kozmetik yönden tercih edilen preparatlardır. *Losyonlar*, bir veya birkaç etkili madde içeren intertriginöz ve kıllı bölgelerde kullanım kolaylığına sahip süspanسیون, emülsiyon veya solüsyon şeklindeki topiklerdir. Aktif maddenin en iyi eritildiği form olmaları, oklüziv etkileri ve stratum korneum geçirgenliğini artırmaları nedeniyle en güçlü steroid etkisi taşıyıcı olarak pomadların kullanılmasıyla elde edilmektedir. Bu açıdan pomadları jeller izlemekte, kremler ve losyonlar ile hazırlanan steroidlerin etkileri ise daha az olmaktadır (7,8).

### Kombinasyon ürünleri

Topikal kortikosteroidler genellikle saftır ve

başka bir kimyasal madde ile birlikte bulunmazlar. Ancak bazı kaşıntılı inflamatuvar dermatozlarda (atopik dermatit, numuler dermatit, kandida intertrigo, angular stomatit gibi) bakteriyal kolonizasyonu önlemek veya inflamasyonu baskılamak amacıyla antibiyotikler veya antiseptikler (nistatin, neomisin, vioform, klorheksidin gibi), penetrasyonunu artırmak için üre, salisilik asit ve laktik asit steroidle kombine edilmektedir (9).

#### Güçlülük derecesine göre sınıflandırılması

Topikal steroidlerin etkinlikleri, deride oluşturdukları vazokonstrüksiyonun derecesi ile ilişkilidir (10,11). Klinik olarak güçlülük derecelerine göre 7 grupta incelenirler (Tablo 1); bu grupların her birinin bir diğerinden farklı olduğu çift-kör klinik çalışmalar ve vazokonstrüktör deneylerle belirlenmiştir (12). Maksimum klinik yanıt ve minimum yan etki elde edebilmek için bu 7 grup arasından en uygun formülasyonu seçmek gerekir.

#### Klinikte kullanımı

Deri hastalıklarının tedavisinde amaç mümkün olan en düşük güçlülükteki bir topikal kortikoste-

roidle hastalığı kontrol altına almaktır. Tedaviden maksimum yarar sağlayabilmek için ilacın etkinlik derecesi ve taşıyıcı tipinin uygun seçimi önemlidir. Ayrıca vücudun anatomik bölgelerine göre ilacın penetrasyonunun çok değişeceği bilinmelidir. Aksilla, kulak arkası, inguinal, genital bölge ve yüz gibi emilimin fazla olacağı yerlerde krem, jel veya losyon bazlı preparatlar seçilmelidir. Oysa avuç içi ve ayak tabanı gibi stratum korneumun kalın olduğu bölgelerde ve kalınlaşmış kronik lezyonlarda pomad bazında güçlü veya çok güçlü steroidler tercih edilmelidirler. Steroid taşıyıcısı ve güçlülük derecesinin seçimine ait öneriler Tablo 2'de gösterilmiştir.

Topikal steroidlerin günde bir kez uygulanması yeterlidir; sık uygulama etkinliğini artırmaz (13). Vazokonstrüktör deneyler, maksimum etkinin ortaya çıkabilmesi için ilacın çok ince bir tabaka halinde uygulanmasının yeterli olduğunu göstermiştir (14). Kronik dermatozlarda uzun süreli kullanım ile yanıtızlık (taşiflaksi) ortaya çıkabilir. Süre olarak genellikle ikinci haftadan sonra bazen de birinci haftada ortaya çıkar (15).

Tablo 1. Topikal steroidlerin güçlülük derecelerine göre sınıflandırılması

<p><b>Grup 1 (çok güçlü)</b>            Clobetasone propionate pomad 0.05%            Clobetasone propionate krem 0.05%            Betamethasone dipropionate pomad 0.05%            Betamethasone dipropionate krem 0.05%</p> <p><b>Grup 2 (güçlü)</b>            Amcinonide pomad 0.1%            Betamethasone dipropionate pomad 0.05%            Mometasone furoate pomad 0.1%            Difflorasone diacetate pomad 0.05%            Halcinonide pomad 0.1%            Fluocinonide merhem 0.05%            Fluocinonide jel 0.05%            Fluocinonide krem 0.05%            Desoximetasone pomad 0.25%            Desoximetasone jel 0.05%            Desoximetasone krem 0.05%</p> <p><b>Grup 3 (güçlü)</b>            Triamcinolone acetonide pomad 0.1%            Fluticasone propionate pomad 0.05%            Amcinonide krem 0.1%            Amcinonide losyon 0.1%            Betamethasone dipropionate krem 0.05%            Difflorasone diacetate krem 0.05%            Betamethasone valerate pomad 0.1%</p>	<p><b>Grup 4 (orta güçlü)</b>            Fluandrenolide pomad 0.05%            Mometasone furoate krem 0.1%            Triamcinolone acetonide krem 0.1%            Fluocinolone acetonide pomad 0.025%            Hydrocortisone valerate pomad 0.2%</p> <p><b>Grup 5 (orta güçlü)</b>            Fluandrenolide krem 0.05%            Fluticasone propionate krem 0.05%            Betamethasone dipropionate losyon 0.05%            Triamcinolone acetonide losyon 0.1%            Hydrocortisone butyrate krem 0.1%            Fluocinolone acetonide krem 0.025%            Betamethasone valerate krem 0.1%            Hydrocortisone valerate krem 0.2%</p> <p><b>Grup 6 (hafif)</b>            Aclometasone dipropionate merhem 0.05%            Aclometasone dipropionate krem 0.05%            Triamcinolone acetonide krem 0.1%            Desonide krem 0.05%            Fluocinolone acetonide krem 0.01%            Fluocinolone acetonide losyon 0.01%            Betamethasone valerate losyon 0.1%</p> <p><b>Grup 7 (hafif)</b>            Hydrocortisone, dexamethasone, flumet prednisolone, methylprednisolon</p>
--	--

Tablo 2. Topikal steroid seçiminde genel öneriler

Lezyonun tipi ve yerleşimi	Önerilen güçlülük derecesi	Önerilen taşıyıcı
<b>Vücut bölgeleri</b>		
Gövde, kol ve bacaklar	Düşük, orta veya güçlü	krem veya pomad
Avuç içi, ayak tabanı	Orta, güçlü veya çok güçlü	pomad
Saçlı deri	Düşük, orta veya güçlü	losyon, jel veya sprey
Kıvrım yerleri, skrotum	Düşük	krem veya losyon
Yüz	Düşük veya orta	krem veya losyon
Göz çevresi	Düşük	krem veya oftalmik preparat
Kulaklar	Düşük veya orta	krem, jel veya losyon
<b>Lezyonun tipi</b>		
Kuru, deskuame, fissüre	Orta veya güçlü	pomad
Hiperkeratotik	Çok güçlü	pomad
Akıntılı ve sulantılı	Orta veya güçlü	losyon veya krem
Ülsere	Kullanılmamalı	

Topikal kortikosteroidlerin etkinlik ve emilimleri, plastik kapamalarla uygulandığında (oklüzyon tedavisi) %10-100 oranında artış gösterir. Topikal uygulama öncesi derinin nemlendirilmesi de ilacın penetrasyonunu 5 kat artırır (14).

Kortikosteroidler dermatolojide intralezyonel olarak da uygulanırlar. İnflamatuvar akne kistleri, hipertrofik skarlar ve keloidlerin baskılanmasında kullanılırlar. Bazen alopesi areata, granüloma anulare, diskoid lupus eritematozus, liken simpleks kronikus gibi kronik lokalize dermatozlarda da kullanılırlar. Bu amaçla en yaygın kullanılan steroid triamsinolon asetoniddir. Deride belirgin atrofi yapma eğilimi nedeniyle milimetresinde 5mg'ı geçmeyecek şekilde sulandırılmalı ve 1 cm'lik alana 0.1 ml'den fazla uygulanmamalıdır.

#### Yan etkileri

Topikal kortikosteroidlerin istenmeyen yan etkileri kullanılan bileşiğin güçlülük derecesi ile doğrudan ilişkilidir. Ancak bu yan etkilerin klinik olarak farkedilmesi birkaç hafta sürebilir. Lokal yan etkiler Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Topikal kortikosteroidlerin lokal yan etkileri

Stria ve atrofi	Glokom
Akne	Allerjik kontakt dermatit
Perioral dermatit	Hipo-hiperpigmentasyon
Rozasea	Yara iyileşmesinde gecikme
Purpura ve telenjektazi	Hirsutismus (yüzde)
Primer hastalığın maskelenmesi	Follülitis ve miliarya

Topikal kortikosteroidlerin en istenmeyen ve çekinilen lokal yan etkisi olan stria ve atrofi, derinin penetrasyon özelliğinin yüksek olduğu bölgelerde (kıvrım yerleri, kollarn iç yüzü, memeler, kalçalar) görülür (16). Genellikle 2-3 hafta steroid kullanımını takiben ortaya çıkar. Yan etki farkedilir farkedilmez steroid kesilirse haftalar sonra iyileşme gerçekleşir. Uzamış kortikosteroid kullanımı, yoğun inflamasyon gösteren püstüller ve gruplar halinde komedonlardan oluşan bir akne formuna yol açabilir. Bu akne tipinde lezyonların çoğunluğu aynı evrededir ve skar bırakmadan iyileşirler (17). Rozaseadaki yanma ve püstülasyonu önlemek amacıyla topikal steroid verilirse başlangıçta fayda sağlanırsa da tedavi kesildiğinde hatta bazen tedavi sırasında da rebound fenomeni görülebilir (18). Topikal steroidler, dermal damarlarda kısa dönemde vazokonstriksiyon yaparlar, uzun vadede ise vazodilatasyonu indükleyerek telenjektazilere yol açarlar (16). Özellikle yaşlılarda deri daha atrofik olduğu için purpura ve ekimoz kolaylıkla oluşabilir. Steroidlerin özellikle ülkemizde bilinçsiz kullanımlarına bağlı olarak fungal enfeksiyonlar, impetigo ve skabies gibi sık görülen dermatozlarda tablonun maskelenmesi ve enfeksiyonun yayılması gibi sorunlarla karşılaşmaktadır. Steroidlere bağlı oluşan allerjik kontakt dermatitin daha çok kombine edilen antimikrobiyal ajana, paraben gibi prezervatif maddeye veya sıvı amacıyla kullanılan lanoline karşı geliştiği gösterilmişse de sadece steroidin kendisine karşı gelişen allerji sanıldığından daha sıktır (19). Hidrokortizon, triamsinolon asetonid, betametazon ve hidrokortizon-17-bütirat şimdiye dek gösterilmiş olanlardır (20). Plastik kapamalarla yapılan uygulamada ısı regülasyonunun

bozulması sonucu follikülit, miliarya ve infeksiyon gelişebilir. Topikal steroidlerin aniden kesilmesi ile kronik plak psöriazis akut püstüler psöriazise dönüşebilir.

Topikal kortikosteroid kullanımına bağlı hipotalamohipofizer aksın supresyonu daha çok çocuklarda raslanabilecek bir sorundur. Sistemik yan etkilerin ortaya çıkmasına zemin hazırlayan koşullar: i) ajanın güçlülük derecesi. Örneğin eritrodermik bir hastada günde 2gr klobetazol propionatın günlerce kullanılması sabah kortizol düzeylerinde azalmaya yol açabilir. ii) Oklüzyon kullanımı iii) Steroidin uygulandığı bölge. Örneğin, penis ve skrotum, sürülen kortikosteroidin %100'ünü absorbe eder. iv) İlaç uygulanan vücut yüzeyinin genişliği v) Stratum korneumun durumu (steroidler hastalıklı olan deriden daha kolay emilirler).

#### Pediatride kullanımı

Topikal kortikosteroidlerin çocuklarda kullanımında dikkatli olunmalıdır. Grup 5'teki steroidlerin kullanımı ile bile hipotalamohipofizer aksın baskılabileceği unutulmamalıdır. Özellikle absorbsiyonun fazla olabileceği anatomik bölgelerde ve di-aper bölgesindeki dermatozlarda seçilecek steroidin hidrokortizon olmasına özen gösterilmelidir. Mutlaka güçlü steroid kullanılmasını gerektirecek bir durum varsa 14 günden sonra bir süre ara verilmelidir.

#### Gebelikte kullanımı

Topikal kortikosteroidlerin teratojenik etkileri-ne ilişkin veri yoktur (21). Ancak potent steroidlerin geniş yüzeylerde kullanımı ile ortaya çıkabilecek adrenal supresyon gözardı edilmemelidir.

İdeal topikal kortikosteroid, hızla absorbe olup güçlü ancak kısa bir aktivite gösterdikten sonra dolaşımdan hızla elimine olandır. Henüz bu tanıma uyan bir kortikosteroid piyasada bulunmamakla birlikte modern farmakoloji bu arayışı sürdürecektir ve birçok deri hastalığının topikal kortikosteroidlerle daha etkin ve güvenli olarak tedavi edilmesini sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR

- Murray JR. The history of corticosteroids. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69 (Suppl 151): 4-6.
- Epstein EH, Bonifas JM. Glucocorticoid receptor of normal human epidermis. *J Invest Dermatol* 1982; 78: 144-46.
- Kragballe K. Topical corticosteroids: mechanisms of action. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989;69 (Suppl 151): 7-10.
- Kupper TS, Mc Guire JS. Hydrocortisone reduces both constitutive and UV-elicited release of epidermal thymocyte activating factor (ETAF) by cultured keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1986;87: 570-3.
- Furie M, Katz SI. Direct effects of anti-inflammatory glucocorticosteroids. *Biofactors* 1992; 3: 97-102.
- Bailey JM. New mechanisms for effects of anti-inflammatory glucocorticosteroids. *Biofactors* 1992;3:97-102.
- Arndt KA. *Manuel of dermatologic therapeutics*. Fifth edition Boston, Little Brown, 1995.
- Arndt Ka, Mendelhall PV, Sloan KB, Pervin JH. The pharmacology of topical therapy. In: *Dermatology In General Medicine*. Fitzpatrick, Eisen, Wolff, Freedberg, Austen (eds). New York, McGraw-Hill Inc., Fourth Edition. 1993; 2837-46.
- August PJ. Choice of topical steroids-A personal view. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1989; 69 (Suppl 151):31-36.
- Meyer E, Smith EW, Haigh JM. Sensitivity of different areas of the flexor aspect of human forearm to corticosteroid induced skin blanching *Br J Dermatol* 1992;127:379-81.
- Ashworth J. Potency classification of topical corticosteroids: Modern perspectives. *Acta Derm Venereol* 1989; 69 (Suppl 151):20-25.
- Cornell RC, Stoughton RB. Corelation of the vasoconstrictor assay and clinical activity. *Arch Dermatol* 1985; 121:63-71.
- Takeda K, Arase A, Takahashi S. Side effects of topical corticosteroids and their prevention. *Drugs* 1988; 36 (Suppl 5): 15-23.
- Stoughton RB, Cornell RC. Corticosteroids. In: *Dermatology In General Medicine*. Fitzpatrick, Eisen, Wolff, Freedberg, Austen (eds). New York, McGraw-Hill Inc., Fourth Edition 1993; 2846-50.
- Singh G, Singh PK. Tachyphylaxis to topical corticosteroid measured by histamine induced wheal suppression. *Int J Dermatol* 1986; 25. 324-6.
- Sterry W. Therapy with topical corticosteroids. *Arch Dermatol Res* 1992; 284 (Suppl): S27-S29.
- Plewig G, Kligman AM. Induction of acne by topical corticosteroids. *Arch Dermatol Forsch* 1973; 247:29-33.
- Leyden JJ. Steroid rosacea. *Arch Dermatol* 1974; 110:619-22.
- Wilkinson SM. Hypersensitivity to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:1-11.
- Lepoittevin JP, Drieghe J, Dooms-Goossens A. Studies in patients with corticosteroid contact allergy: understanding cross-reactivity among different steroids. *Arch Dermatol* 1995; 131:31-7.
- Stockton DL, Paller AS. Drug administration to the pregnant or lactating woman: A reference guide for dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23:87-103.

9 vitamin, 7 mineralin  
uyumlu beraberliği ile  
enerjik bir yaşama katkı

**Unicap-T®**

Draje



**ÜRÜN BİLGİSİ:**

**FORMÜLÜ:** Her drajede Vitamin A 5000 I.U., Vitamin D3 500 I.U., Vitamin C (Sodyum askorbat olarak) 300 mg, Vitamin B1 (Tiamin mononitrat) 10 mg, Vitamin B2 (Riboflavin) 10 mg, Nikotinamid 100 mg, Vitamin B6 (Piridoksin hidroklorür) 2 mg, Kalsiyum pantotenat 20 mg, Vitamin B12 4 mcg, Demir (Sülfat olarak) 10 mg, İyod (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. **ENDİKASYONLAR:** Unicap aşağıdaki hallerde vitamin ve mineral alınmasını sağlamak amacıyla esas tedaviye ilave olarak kullanılır. Ameliyatsız hastalarda, Akut ve kronik enfeksiyonlarda, Gıda alınmasını sınırlandıran hallerde Diüretik tedavide: Suda çözünen vitaminlerin kaybını yerine koymak için. Geriyatriye, Perinatal devrede. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Günde ortalama bir draje alınır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Serin ve kuru bir yerde sıkıca kapalı olarak saklanmalıdır. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** 30 drajelik ambalajlarda. REÇETE İLE SATILIR.

**Upjohn**

İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri  
**İlçeczacıbaşı**

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



bir

da



|||Eczacıbaşı

## 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 (MİSEC) 06100 Ankara  
Faks : 312 310 0580

### HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MEZUNLAR DERNEĞİ ÜYELİK FORMU

ADI, SOYADI : .....  
OKULDAKI SOYADI : .....  
MEZUNİYET YILI : .....  
İŞ ADRESİ : .....  
İŞ TELEFONU : ..... FAX : .....  
EV ADRESİ : .....  
EV TELEFONU : ..... FAX : .....  
E-MAIL ADRESİ : .....  
UZMANLIK DALI : .....  
UZMANLIK EĞİTİMİ ALDIĞI YER VE TARİH : .....  
Baba Adı : .....  
Ana Adı : .....  
Doğum Yeri : .....  
Doğum Tarihi : .....  
Nüfusa Kayıtlı Olduğu İl : .....  
İlçesi : .....  
Mahalle / Köy : .....  
Cilt No : ..... Sayfa No : ..... SıraNo : .....  
Nüfus Cüzdanı No : .....  
Verildiği Nüfus İdaresi : .....  
Veriliş Tarihi : .....



# DEPO-PROVERA

ENJEKTABL KONTRASEPTİF

3 ay süreli güvenli korunma

Toplam 106 ülkede  
30 yılı aşan klinik deneyim



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



Çok yüksek hasta uyumu



İyi tolerans

**Formülü:** 1 ml aköz süspansiyonda 150 mg medroksiprogesteron asetat.  
**Etkileşimler:** Ovulasyonun baskılanmasında etkilidir. **Kontraindikasyonlar:** Medroksiprogesteron asetatı veya formülünde bulunan maddelerden birine ağır duyarlılık durumunda, feşis edilmiş vaginal, idrar yolu kanamaları ile meme hastalığı olanlarda, gebelikte, tromboembolik ve serebrovasküler hastalıklar ile tromboemboli ve karaciğer fonksiyon bozukluğunda kontraindikedir. **Uyarılar/Önlemler:** Tromboembolik bir hastalık belirtisinde hastanın durumu değerlendirilmeli, akut görme bozukluğu, proptopoz, diplopi, migren tipi baş ağrıları olanlarda, papil ödem veya vasküler retina lezyonu olasılıklar bertaraf edilmelidir. 18 aya kadar uzayabilen anovülasyona, nadiren anafilaktoid reaksiyonlara yol açabilir. Tedavi öncesi memeler ve pelvik organlar tetkik edilmelidir. Ağır kanamalarda uzun süreli östrojen kullanıma önerilmez. Epilepsi, migren, astım, kalp, böbrek işlev bozukluğu ile mental depresyonu olanlarda, diyabetlerde ve DepoProvera kullanan hastalardan alınan örnekler incelenirken dikkatli olunmalıdır. Klimakteriyum başlangıcını azalayabilir. Bazı hormon ve karaciğer işlev testlerinin sonuçlarını etkileyebilir. Vücut ağırlığında artma olabilir. **Yan etkiler/Advers etkiler:** Ağır duyarlılık reaksiyonları, tromboemboli veya akciğer embolisi, sinirlik, uykusuzluk, uykulama, çabuk yorulma, depresyon, baş ağrısı, iktik, kasıntı, akne, hirsutizm, saç dökülmesi, serviks sekresyonunda değişiklikler, hiperpreksi, avidede yüz. Enjeksiyonda bağlı ağrı, vertikal ve renk değişikliği. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. Kullanım Şekli ve Dozu:** Her üç ayda bir 150 mg DepoProvera, derin intramusküler enjeksiyon yoluyla kullanılır. Adet siklusu başlangıcındaki ilk 5 gün ya da doğumdan sonraki altıncı haftadan önce yapılmalıdır. DepoProvera laktasyonu engellemez. Flakonlar kullanılmadan önce iyice çalkalanmalıdır. Saklama Koşulları: 15-30° arasında saklanmalıdır. **Ticari Tüketim Şekli ve Ambalajı:** Her ml'de 150 mg medroksiprogesteron asetat içeren 1 ml'lik flakonlarda. Reçete ile satılır.

3'da bir

İlçeczacıbaşı

## İnsan deneklerde ilaç araştırmaları

**Dr. M. Oğuz Güç**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti

Günümüz tıbbında uygulanmakta olan bütün tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinin bir aşamasında mutlaka insan denekler kullanılmıştır. Çünkü bu işlemlerin etkinlik ve güvenliklerini saptamak amacıyla yapılan bütün kimyasal, biyolojik incelemeler veya hayvan deneyleri, insan organizmasında oluşacak değişiklikler konusunda sadece dolaylı olarak tahmin olanağı tanımaktadır. Bu durum, özellikle yeni ilaç geliştirme işlemlerinin en önemli basamağı olan sağlıklı veya hasta, insan denekler üzerinde yapılacak deneyler için de söz konusudur. Dolayısıyla, meslek hayatlarının bir aşamasında böyle deneylerin içinde araştırmacı veya denek olarak yer almaları kaçınılmaz olan hekim ve diğer sağlık personelinin de olayın etik boyutu konusunda bilgi sahibi olmaları şarttır.

### **Etik: Uluslararası kavram**

Kültürlerin ve toplumların etik kavramlarını birbirlerinden farklı olduğu bilinmektedir. Hatta, aynı toplumda yaşayan değişik kültür gruplarının mensuplarının arasında da etik kavramların farkı yorumlanabildiği gözlenebilmektedir. Dolayısıyla, bilimsel araştırmalar gibi kültürler-üstü işlemlerin gerçekleştirilmesinde uluslararası standartlara ihtiyaç vardır. Tarihsel olarak, özellikle klinik işlemlerde uyulması geleneksel sayılan en eski etik kuralları bütünü "Hipokrat Yemini" dir. Ancak, sadece tıp fakültesi mezunlarının, o da hayatlarında bir kez gündemlerine giren bir işlem olan bu yeminin, doktorların günlük işlemlerine ne kadar etkili olduğu tartışılmalıdır. Günümüzde yaygın olarak zikredilen etik kuralları bütünü, Dünya Sağlık Örgütü tarafından da kabul edilmiş olan "Helsinki Deklarasyonu" dur. Dolayısıyla, konumuz çerçevesinde

kullanılan genel anlamı ile etik, araştırmacıların ve destekleyici-denetleyicilerin uymaları gerekli olan bilimsel-mesleki gereklilikler ile uluslararası kabul gören yasal sorumluluk-zorunlukları içermektedir.

### **Türkiye'deki yasal durum**

Ülkemizde insanlar üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarının yasal düzenlemeleri oldukça yenidir. Gerçi, 13 Ocak 1960 yılında kabul edilmiş olan Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi'nin 10. maddesinde "**Araştırma yapmakta olan tabib veya dış tabibi, bulduğu teşhis ve tedavi usulünü, yeter derecede tercübe ederek faydalı olduğuna veya zararlı neticeler tevliit etmeyeceğine kanaat getirmediğince, tatbik ve tavsiye edemez**" diyerek, aslında doktorların ve dış doktorlarının yeni uygulamaları "deneyebileceklerini" belirtmiştir.

Öte yandan aynı nizamnamenin 11. maddesinde ise "**tecrübe maksadı ile insanlar üzerinde hiçbir cerrahi müdahale yapılamayacağı...**" ifadesi yer almakta olup, sanki insan üzerinde yapılabilecek bütün araştırmaların yasak olduğu gibi bir yoruma olanak vermekte olsa da, son cümlesinde "**evvelce tecrübe edilmemiş olmakla beraber, zarar vermesine ihtimal bulunmayan ve hastayı kurtarması katı görülen bir müdahale yapılabilir**" diyerek, yorumlanması biraz kaçışık, ancak klinik araştırmalara açık kapı bırakan bir özellik arz etmektedir.

İnsanlar üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarının yasal düzenlemelerinin gelişmesinde diğer bir önemli belge, ise 1982 Anayasası'dır. Belirli koşulların sağlanması koşuluyla bu tür araştırmalara

prensipte izin verir bir belge olan bu Anayasa'da kabul edilerek 7 Mayıs 1987 tarihinde yürürlüğe giren 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu'nun temel esaslarla ilgili 34. maddesinin (k) fıkrasında "**Özel mevzuatına göre izin veya ruhsat almamış ilaç ve terkiplerin üretimi, ithali, satışı ile ruhsat veya izin almış dahi olsa ilaç ve terkiplerini, bilimsel araştırma amacıyla Sağlık Bakanlığı ve ilgili kişinin rızası olmadan insan üzerinde kullanımı yasaktır**" hükmü yer almaktadır. Dolayısıyla, bu madde sayesinde "Sağlık Bakanlığı'ndan izin almak kaydıyla insanlar üzerinde araştırma yapılabilmesinin mümkün olduğu" gibi bir yorum yapılabilir hale gelmiştir.

29 Ocak 1993 tarihli 21480 sayılı Resmî Gazete'de yayınlanarak yürürlüğe giren İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik sayesinde ölkemizde de uluslararası standartlara uygun klinik araştırmalar yapmanın yasal temelleri oluşmuş ve bu araştırmalarda yer alacak olan araştırcıların ve gönüllülerin yasal hakları güvence altına alınmıştır.

Bu yasal düzenlemelerin sonunda, uygulamaların açıklığa kavuşmasını sağlamak amacıyla Sağlık Bakanlığı tarafından 1995 yılı sonunda **İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu** ve beraberinde de **İyi Laboratuvar Uygulamaları Kılavuzu** uygulamaya konulmuştur.

Dolayısıyla yukarıda kısaca özetlenen bu yasal düzenlemeler sayesinde ölkemizdeki araştırmacılar ve gönüllüler de uluslararası standartlara uygun yasal düzenlemelere ve yönetmeliklere kavuşmuş durumdadırlar. Zaman içerisinde, ölkenin şartlarına uygun gerekli değişikliklerin de yapılması ile Türkiye'de de güvenilir ve etik kurallarına uygun şekilde insanlar üzerinde klinik araştırma yapabilmek olası hale gelmiş bulunmaktadır.

#### **Etik Kurullar ve Araştırmaların Onaylanması**

Yukarıda belirtilen yasal düzenlemeler çerçevesinde araştırma yapılacak bütün sağlık eğitimi ve hizmeti veren kuruluşlarda 7 kişiden oluşan "Yerel Etik Kurul" lar ve Sağlık Bakanlığı bünyesinde de 21 kişiden oluşan "Merkezi Etik Kurul" teşkil edilmiştir. Yönetmeliğe göre "insanlar üzerinde yapılacak her türlü klinik araştırmaya başlamadan önce uygun Yerel Etik Kurul'dan, bazı durumlarda da Yerel Etik Kurul aracılığı ile Merkezi Etik Kurul'dan izin almak zorunludur".

Araştırmanın yapılacağı kuruluşun Yerel Etik Kurulu'nda görüşülüp onaylandıktan sonra Ba-

kanlık bünyesindeki Merkezi Etik Kurul'dan izin alınmasının şart olduğu durumlar şunlardır:

a. Bakanlık tarafından henüz ruhsat almamış ilaçlarla yapılacak araştırmalar,

b. Bakanlık tarafında ruhsatlandırılmış ancak...

...yeni endikasyonda kullanılması planlanan,

...daha önce çalışılmamış hasta grubunda denenecek,

...öngörölen dozundan daha yüksek dozda kullanılacak ilaç araştırmaları.

Yukarıda belirtilen durumların haricinde kalan araştırmalar için ise yerel etik kurallarının onayı yeterlidir.

#### **Taraflar**

Her klinik araştırmanın en az dört adet vazgeçilmez unsuru vardır. Bunlar, (i) araştırmacı (ii) gönüllü / denek (iii) destekleyici ve (iv) denetleyicidir. Bu tarafların herbirinin yetki ve yasal sorumlulukları genel ahlak kuralları, ölkenin yasal düzenlemeleri ve evrensel bilim kurallarının gerektirdiklerine tamamen uyacak şekilde gerek "**İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik**" te gerekse de "**İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu**"nda açıkça belirlenmiştir. Ölkemizdeki uygulamalarda bazen tarafların sorumluluk ve görev tanımlamalarını hakkıyla anlamadıkları ve bu yüzden de kimi işlemlerde gereksiz yere zorluklar çektikleri gözlenmektedir. Yayımlanmış olan yönetmeliğin açıklayıcı maddelerinin dikkatle incelenmesi bu konulardaki kavram karmaşalarına açıklık getirecektir.

Bunların yanısıra, aşağıda örnekleri verilmekte olan soruların ve benzerlerinin ise hemen her klinik araştırmanın palınlanması ve yürütölmesi sırasında gözönünde bulundurulması ve çeşitli yönleriyle tartışılması gereklidir. şöyle ki,

• Planlamakta olan klinik araştırmaya gerek var mıdır?

• Planlanan araştırmanın bilimsel temelleri ve gerekçeleri sağlam mıdır?

• Araştırmacı, denek-gönüllü, destekleyici ve denetleyicinin suistimali olası mıdır?

• Araştırmada plasebo kullanılması etik olarak uygun mudur?

• Araştırma, sonuçları tarafsız olarak yorumlanabilecek şekilde mi planlanmıştır?

• Kullanılacak denek sayısı bilimsel yöntemlere

uygun olarak mı saptanmıştır?

- Kullanılacak istatistiksel analiz yöntemleri uygun olarak seçilmiş midir?
- Hastaların aktif ilaç alma şansları kabul edilebilir düzeyde midir?
- Destekleyici araştırmaya hasta alınması için "özendirici" yöntem uygulamakta mıdır?
- Araştırma genel anlamda (toplum/hasta) önemlilik dengesine saygılı mıdır?
- ve benzeri diğer soruların...

...klinik araştırmalarda görev alan tarafların bütün bireyleri tarafından irdelenmesi ve sonuçlarının günlük hayata geçirilmesi arzu edilir.

## YENİ KİTAPLAR

### SİGARA İÇME KONUSUNDAKİ DAVRANIŞLAR VE TUTUMLAR

Nazmi Bilir

Ankara Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı Yayını

1997, 128 sayfa

ISBN 975-94618-0-3

Ülkemizde sigara alışkanlığı çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sigara içme prevalansı 15 yaş ve üzerindeki grupta %44.5 olup, bu rakam erkeklerde %62.6 ve hanımlarda %24'tür. Sigaraya başlama yaşı önceki yıllarda askerlik dönemi civarında iken, günümüzde ilkökul çağına kadar inmiştir. Ancak sigara alışkanlığını kontrol altına almak için

### KAYNAKLAR

1. "Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi". Kabul Tarihi: 13.1.1960. Kanun sayısı: 4/12578.
2. "Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu". Kabul Tarihi: 7.5.1987. Kanun No: 3359.
3. "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik". 29.1.1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi gazete.
4. "İyi Klinik Uygulamaları Klavuzu". T.C. Sağlık Bakanlığı 29.12.1995 tarih ve 51748 sayılı genelge eki.
5. Spilker B. Guide to Clinical Trials. New York, Raven Press, 1991.
6. Kayaalp SO. Klinik Farmakoloji Esasları ve İnsandaki İlaç Araştırmaları ile ilgili Resmi Düzenlemeler. Ankara, Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti. 1996.

gerekli stratejileri belirlemek bakımından sigara alışkanlığının toplumdaki sıklığının yanısıra sigara içme nedenleri, toplumun sigara içilmesi ile ilgili görüşleri ve bu konulardaki tutum ve davranışlarının da bilinmesi gerekmektedir. Bu noktadan hareketle başlatılan bu çok kapsamlı araştırmada toplumumuzun değişik kesimlerini yansıtan örnek gruplar belirlenmek suretiyle, kişilerin sigara içme davranışları ve sigara içilmesi ile ilgili tutumları araştırılmış ve sonuçları bu kitapta toplanmıştır. Araştırma Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı ve Kanada "International Development Research Centre" tarafından ortaklaşa olarak yürütülmüştür. Kitapta ayrıca ülkemizde bu konuda daha önce yapılan araştırmalar da verilmiştir.

**Tezer Kutluk**

# HORMON YETERSİZLİKLERİ

## Hastanıza en uygun progesteron preparatı

**duphaston®**  
didrogesteron

**KISA BİLGİSİ:** Her tablet 10 mg didrogesteron içerir. Didrogesteron, östrojen etkisiyle sekresyon fazı için hazırlanmış uterusu, tam olarak sekresyon fazına girmesini sağlayan, oral yoldan etkili bir progestagendir. Endojen progesteronun etkisini taklit eder ve bu nedenle progesteron eksikliğinde kullanılır. **ENDİKASYONLARI:** Endojen progesteron eksikliğine bağlı kısırlık; itiyadi düşük; dismenore; endometrioz; adet düzensizlikleri; düşük tehdidi; sekonder amenoreler; fonksiyonel kanamalar. **KONTRİNDİKASYONLARI:** Bilinen bir kontrindikasyonu yoktur. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Tedavi sırasında görülebilen ara kanamalar, dozun yüksek tutulmasıyla önlenir. **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 itiyadi düşükler için önerilen düşük doz kullanılır). Düşük tehdidi: Başlangıç dozu olarak günde 40 mg kullanılır. Daha sonra belirtiler kaybolana kadar 8 saatte bir 5-10 mg ile devam edilir. Etkilil dozla tedaviye bir hafta daha devam edilerek doz yavaş yavaş azaltılır. Dismenore: Siklusun 5-25'inci günleri arasında günde 10-20 mg dozunda kullanılır. Disfonksiyonel kanamalar: Kanamayı durdurmak için 5-7 gün boyunca günde 20 mg dozunda kullanılır (günde 10 mg dozunda kullanılan bir östrojen ile birlikte). Daha sonra oluşabilecek kanamaları önlemek için siklusun 11-19'uncu günleri arası günde 5 mg, 19-25'inci günler arası günde 10 mg dozunda kullanılır (siklusun 11-25'inci günleri arasında kullanılan bir östrojen ile birlikte). **SAKLAMA KOŞULLARI:** Işıktan korunmuş kuru bir yerde ve oda sıcaklığında saklanmalıdır. **TİCARİ ŞEKLİ:** 20 tabletlilik blister ambalajlarda. Reçete ile satılır.

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

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz  
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

# HACETTEPE'DEN HABERLER

## TUS'da Hacettepe (yine) Birinci...

13 - 14 Eylül 1997 tarihinde yapılan Tababet Uzmanlık Sınavında (TUS) Hacettepe Üniversitesi şimdiye kadar olduğu gibi yine ilk sıraları almıştır. Sonuçlara göre ilk on sıraya giren fakülteler ve puan ortalamaları şöyledir.

1. Hacettepe (İng.)	57.482
2. Hacettepe	55.841
3. Cerrahpaşa (İng.)	54.433
4. Marmara (İng.)	53.381
5. Ankara	53.136
6. İstanbul	52.763
7. Cerrahpaşa	51.137
8. Ege	50.553
9. Gazi	50.017
10. Dokuz Eylül	49.966

## Dekanlık Konferansları

Bu yılki Dekanlık konferanslarının ilki 11 Kasım 1997 tarihinde verildi. Kanada Halk Sağlığı Birliği eski başkanlarından Merv Ungurain "Sigara ile Mücadele Stratejileri" konusunda açıklamalarda bulundu.

## Af Yasasından 40 Öğrenci Yararlandı.

Daha önce çeşitli nedenlerle Fakültemizden ilişkisi kesilmiş olan öğrencilerden 40 tanesi bu yıl çıkartılan yeni bir yasadan yararlanarak kayıtlarını yaptırıldılar. Bu öğrenciler arasında en kıdemlisi, Dönem 3'e kaydını yaptıran bir öğrencimizdir. Bu kişi Fakültemize ilk kez 1983 yılında girmişti.

## Kendi Kendini Değerlendirme Programı

YÖK tarafından başlatılan bir program çerçevesinde üniversitelerin KENDİLERİNİ değerlendirilmesine yönelik bir model geliştirmeye çalışılmaktadır. Bu proje içinde tıp fakültelerinin değerlendirme çalışması için Fakültemiz pilot olarak seçilmiştir. 16-17 Ekim 1997 tarihlerinde Fakültemizi ziyaret eden Prof. Dr. Tevfik Akoğlu, Prof. Dr. Semih Başkan, Prof. Dr. Şule Oktay, Prof. Dr. Emine Demirel - Yılmaz, ve Dr. J. Franklin'den oluşan bir ekip Fakültemizi ziyaret ederek önceden hazırlamış olduğumuz "Kendi Kendini Değerlendirme Raporu" çerçevesinde Anatomi, Fizyoloji ve Farmakoloji anabilim dalları tarafından yürütülmekte olan eğitim çalışmalarını değerlendirmiştir. Değerlendirme sonucunda Fakültemiz başanlı bulunmakla birlikte eğitimimizin kalitesini sürekli olarak ve özellikle öğrencilerin görüşlerini dikkate almayan bir değerlendirme sisteminin bulunmayışını konusuna dikkat çekilmişti. Bu açığımızın da giderilmesi için çalışmalara başlanılmıştır.

Değerlendirme çalışmalarında Fakültemiz adına Koordinatörlük görevini başarıyla yürüten Doç. Dr. Hakan Orer'e, ayrıca, Anatomi, Fizyoloji ve Farmakoloji anabilim Dallarının başkan ve üyelerine teşekkür ederiz

## H.Ü. Tıp Fakültesi Arş. Görevleri Bilimsel Bir Çatı Altında Örgütleniyor.

Mayıs 1997'den beri kuruluş çalışmaları süren araştırma görevlileri topluluğu yönetimi her Anabilim dalından asistanlar tarafından seçilen temsilcilerden oluşturuldu. Yönetim kurulu ilk toplantısını 14 Ekim 1997'de yaptı.

Topluluk araştırma görevlilerinin bilimsel sosyal ve idari alanlardaki sorunlarının ortaya konması ve çözümler üretilmesini amaçlıyor.

## Doçentlik Haberi Bize Ulaşanlar...

Doç. Dr. Şafak Güçer,	Çocuk Hastalıkları
Doç. Dr. Figen Gürakan,	Çocuk Hastalıkları
Doç. Dr. Nurgün Kandemir,	Çocuk Hastalıkları
Doç. Dr. Elif Özmert,	Çocuk Hastalıkları
Doç. Dr. Bülent Şekerel	Çocuk Hastalıkları
Doç. Dr. Osman Abbasoğlu	Genel Cerrahi
Doç. Dr. Haluk Demiroğlu	İç Hastalıkları
Doç. Dr. Sesin Kocagöz	İç Hastalıkları (İnfeksiyon)
Doç. Dr. Umut Akyol	KBB
Doç. Dr. Oğuz Öğretmen	KBB
Doç. Dr. Cengiz Kılıç	Psikiyatri

## Sandık Hizmetinizde...

Fakültemiz Sosyal Komitesinin üstün çabaları ile kütüphane bitişğinde hizmete giren SANDIK adlı ikinci el eşyaların satıldığı köşe hizmetlerine şimdilik her Pazartesi ve Cuma günleri saat 12.00-13.00 arasında devam etmektedir. SANDIK gelirleri Fakültemiz öğrencilerine ait Burs Fonuna aktarılmaktadır.

İç Hastalıkları Anabilim Dalımızla uzun yıllar başkanlık yapan ve Gastroenteroloji Ünitemizin kurucusu Prof. Dr. Hasan Telatar'ın ismi bölüm 85 dersanesine verildi.

Fakültemiz İç Hastalıkları Anabilim Dalına kuruluşundan beri başkanlık yaparak hizmet veren öğretim üyelerimizin fotoğraflarını sergileyen bir köşe bölüm 86 dersanesinde açıldı.

## Ankara Tıp Fakültesi ile Bilimsel İlişkiler

Hacettepe ve Ankara Üniversiteleri Tıp Fakülteleri dekanlıklar arasında yapılan görüşmeler sonunda, her iki fakülteden öğretim üyelerinin katılımları ile paneller düzenlenmesi kararlaştırıldı. Panellerden ilki 30 Ekim 1997 tarihinde İbni Sina Hastanesi konferans salonunda gerçekleştirildi. "İlaçlar ve Karaciğer" konulu panele Fakültemizden Prof. Dr. Halis Şimşek ile Doç. Dr. M. Oğuz Güç, Ankara Tıp Fakültesinden Prof. Dr. Cihan Yurtaydın katıldılar.

İkinci toplantı 28 Kasım 1997 tarihinde Fakültemizde (Siyah Amfi) yapılacak. Prof. Dr. Çağatay Güler, Doç. Dr. Berna Arda ve Çetin Aşçıoğlu'nun konuşmacı olarak katılacağı "Hekim Hakları" konulu paneli Prof. Dr. Cengiz Güleç yönetecek.



### Yeni Amfiler

Tıp Fakültesi 3 yeni amfi kazandı. Sayıları 16 olan multidisiplin laboratuvarlarının uygun bir planlama ile azaltılabileceğinin anlaşılması üzerine, C Bloкта (Banka girişi) üç laboratuvar her biri 208'er öğrenci kapasiteli amfiye dönüştürüldü. "Yeşil Amfi" de Dönem 2 Türkçe grubu, "Kırmızı Amfi" de Dönem 2 İngilizce grubu öğrencileri ders görmeye başladılar. "Siyah Amfi" ise, toplantılar ve staj dersleri için ayrıldı. Dönem 2 öğrencilerinin daha önceleri ders gördüğü Yeşil ve Kahverengi amfiler ise onarıma alınarak kongre salonları biçiminde düzenlenecek.

### AET Projesi Gerçekleşme Yolunda...

Avrupa Birliğince kabul edilen projemizin son biçiminin verilmesi için Birlik tarafından ülkemize gönderilecek uzmanın Aralık ayı içinde gelmesi beklenmektedir. Bundan sonraki aşamaların 1998 yılı ortalarına kadar tamamlanması beklenmektedir. Proje, Fakültemize 4 milyon ECU dolayında bir yardımı öngörmektedir.

### Yan Dal Uzmanlığına Başvurularda Yeni Düzenleme

Sağlık Bakanlığı tarafından 13 Ekim 1997 tarihinde yayınlanan bir genelge, ile uzman hekimlerin yan dal uzmanlığı eğitimine başlayabilmeleri için Tababet Uzmanlık Tüzüğü'nün 17'inci maddesi gereğince uzmanlıklarını aldıkları tarihten sonra en az iki yıl geçmiş olması gerektiği belirtilmiştir. Üniversiteler de bu genelgeye uymak zorundadırlar. Böylece, aslında Bakanlar Kurulu tarafından 25 Eylül 1997 tarihinde alınmış olan karar gecikmeli olarak uygulanmaya konulmuş olmaktadır.

### İntern Toplantıları

Dekanlık yeni bir uygulama başlattı. Bundan böyle Dekan ile internlik dönemindeki 6 eğitim grubunun her biri kendi aralarından

seçtikleri birer temsilci periyodik olarak 2 ayda bir toplanıp internlik eğitimi sorunlarını tartışacaklar. Bu toplantılardan ilki 11 Eylül 1997 tarihinde yapıldı. Toplantıda belirlenen sorunlarla ilgili gerekli girişimler başlatıldı.

Fakülte Yönetim Kurulu üyeliği sona eren Prof. Dr. Şevket Ruacan'dan boşalan üyeliğe Fakülte Kurulu üyelerinden Prof. Dr. Sezgin İlgı oy birliği ile seçildi. Kendisini kutlar, başarılar dileriz.

### Fakültemiz Tıbbi Etik Kurulu Oluşturdu.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurul etkinliklerinin kısa süreli planlamalarını yapmak ve sonuçları periyodik toplantılara hazırlamak üzere bir yürütme kurulu oluşturulmuş, bu kurulun daha sık biraya gelerek işlerliği hızlandırması konusunda fikir birliğine varılmıştır. Hacettepe Üniversitesi içinden ve dışından olmak üzere 22 üyeden oluşan Etik Kurul'un Yürütme Kurulu üyeleri Prof. Dr. Yavuz Renda, Prof. Dr. Ergül Tunçbilek, Güler Gürsu, Prof. Dr. Mustafa Artvinli ve Prof. Dr. Zafer Öztekin seçilmişlerdir.

### Emeklilik toplantıları

25 Ekim 1997 günü fakültemizin değerli öğretim üyesi Prof. Dr. Nejat Tokgözoğlu'nun emekliliği münasebetiyle "DKÇ Paneli" düzenlenmiştir. Çeşitli kuruluşlardan yoğun katılımı gerçekleşen bu etkinlikte değerli hocamızın özgeçmişi ve anılar da dile getirilmiştir.

Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalımızın XIII. Alumni toplantısı, Prof. Dr. İ. Nazmi Hoşal'ın emekliliği onuruna, yerli ve yabancı konuşmacı ve davetlinin yoğun ilgiyle katılımı sayesinde Üniversitemiz salonlarında gerçekleştirildi.

O'NUN DOĞRU TEDAVİYE İHTİYACI VAR,  
ÇÜNKÜ O ÇOK HASSAS...



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

**GÜVENLİ ve ETKİN TEDAVİ !**

**FORMÜLÜ:** Her ml'de 10 mg mebeverin HCl'e eşdeğer miktarda mebeverin pamoat **ENDİKASYONLARI:** Sindirim yollarının funktsiyonel bozukluğu (benign kronik kolon sendromu) nedeniyle ortaya çıkan barsak ağrısı, spazm ve şişkinlik gibi belirtilerin giderilmesinde kullanılır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Yoktur. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Gebelik sırasında kullanımı konusunda her ilaç için olduğu gibi dikkatli davranılmalıdır. **YAN ETKİLER:** Tedavi dozlarında kullanıldığında Dispatalin'e bağlı hiç bir yan etki bildirilmemiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** 3 Yaş/günde 3 kez 2.5 ml, 4-8 yaş/ günde 3 kez 5 ml, 9-10 yaş/ günde 3 kez 10 ml, 10 yaş üstü ve erişkinlerde günde 3 kez 15 ml. **TİCARİ ŞEKLİ:** 250 ml'lik şişelerde. Reçete ile satılır. ©Tescilli edilmemiş marka.

Solvay Duphar B.V., Weesp-Hollanda  
İsmini ile Kullanan Sahibi ve Üretim Yarı

Daha fazla bilgi için kullandığımızıza başvurunuz.  
Eczacıbaşı İlaç Pazarlama

**dispatalin**<sup>®</sup>  
Laktül  
mebeverin

## Epilepsi cerrahisi

**Moderatör : Dr. Yavuz Renda<sup>1</sup>**

**Tartışmacılar : Dr. Serap Saygı<sup>2</sup>, Dr. Meral Topçu<sup>1</sup>, Dr. Vural Bertan<sup>3</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Anabilim Dalı Nöroloji Ünitesi Profesörü<sup>1</sup>

Nöroloji Anabilim Dalı Doçenti<sup>2</sup>, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı Profesörü<sup>3</sup>

**Y. Renda:** Epilepsi ve tedavisi tıp tarihinde en eski çağlardan beri üzerinde önemle durulan bir konudur. Antik dönemlerde epilepsinin organik bir hastalık olduğunun düşünülmesine karşın yakın çağlarda özellikle ortaçağ karanlığında epilepsi kötü ruhların ve şeytanın vücuda girmesi ve birtakım değişiklikler yaratması olarak yorumlanmıştır. Tedavi olarak hastalara değişik maddeler veya bitkisel ilaçlar kullanılmasının yanısıra bu hastaların toplum önünde işkenceye maruz bırakıldıkları ve hatta yakıldıkları bile tarih kayıtlarında mevcuttur.

Epilepsinin organik beyin sendromlarıyla yakın ilişkisi 18. Asır sonlarında tıp alemi tarafından anlaşılmış 19. ve 20. asırlarda ise bu kavram daha bilimsel esaslara oturtulmuştur. 19. asır sonlarında barbitüratların öncülük ettiği ilaç tedavisi o zaman için çok değerli sonuçlar vermiş ancak, belirli vakalar konusunda yetersiz kalmıştır. Bu arada yine 19. asır sonu ve 20. asır başındaki büyük savaşlar sonucunda kafa travmalarının acil tedavisi için sahra hastanelerinde ve cephe gerisi hastanelerde, yapılan beyin ameliyatları epilepsi cerrahisinin başlangıcı olmuştur. Bu savaşlarda yer alan birçok genç hekim savaş sonrası çalıştıkları akademik hastanelerde savaş sırasında beyin yarası alan ve sonradan epilepsi hastalığına tutulan vakalar üzerindeki çalışmalar sonucunda "lezyon cerrahisi" diye tanımlanan metodlarda büyük ilerleme kaydetmişlerdir. Ancak makroskopik veya mikroskopik hiçbir belirgin lezyona bağlı olmadan ortaya çıkan idiyopatik epilepsi türlerinde ilaca refrakter olan % 30'a varan bir grup epilepsi vakasında da "epilepsi cerrahisi" kavramı ve olasılıkları düşünülmeğe başlanmıştır. Ülkemizde mevcut ortalama 500 bin epileptik hastanın ve bunların yaklaşık

150 bin kadarcının ilaca refrakter olduğu düşünülürse bugün için ortalama 10-15 bin kişinin epilepsi cerrahisine aday olabileceği ortaya çıkar.

Epileptiform odağın tam olarak saptanması konusunda büyük zorlukların aşılmasına çalışılmıştır. Kanadalı beyin cerrahisi Dr. Penfield ile başlayan bu akım son 60 yıl içinde teknolojik gelişmeye paralel olarak gerek elektrofizyolojik gerekse de görüntüleme metodlarının ileri düzeylere ulaşması ile bugün için henüz zor da olsa epileptik odağın daha doğru bir şekilde bulunmasına yardımcı olmuştur. Bu odak beyin fonksiyonları yönünden çıkartılması büyük bir sakınca yaratmayacak bir lokalizasyonda ise cerrahi müdahale daha güvenilir bir şekilde yapılabilmektedir. Ancak her iki grup 1. Lezyon Cerrahisi 2. Epilepsi Cerrahisi yöntemlerin utilizasyonu çok detaylı çalışmalara ve bu konuda uzman bilim adamlarının mevcudiyetine bağlıdır. Dolayısı ile hastanın cerrahiye hazırlanması multidisipliner bir yaklaşımdan geçmektedir. Kısacası bir ekip tarafından hasta değerlendirilmektedir. Bu ekip içinde erişkin ve çocuk nöroloğu, EEG uzmanı, radyolog, nöro psikolog ve uzman hemşireler bulunmaktadır. Böyle bir çalışma olmadan gerçek epileptik cerrahisi yani "non-lezyon cerrahisi" yapılamaz. Bu olay cerrahi müdahale ile de bitmemektedir. Hastanın yakından izlenmesi öngörülen bir süre içinde ilaçlarının ayarlanması, olası bir epilepsi rekürrensünün çok yakından izlenmesi gerekmektedir.

Epilepsi cerrahisinin çocuklarda daha değişik yanları mevcuttur. Bu konuda en önemli tartışılacak nokta erişkinlerde olduğu gibi hastanın ne dereceye kadar ilaca refrakter olup olmadığı, bir çocuğun daha uzun bir yaşam süresi gözönüne

alınırsa rölaps ve remisyon dönemlerinin hesaplanması çocuklardaki kalıtsal ve dejeneratif nörometabolik hastalıkların varlığı hayat kalitesinin ilerde çıkacak sorunlarla ilgili olarak kısa zamanda düzeltilmesi gibi faktörler büyük önem kazanmaktadır. Dolayısı ile bir çocuğun epilepsi cerrahisine aday olarak bile gelmesi çok titiz ve uzun bir çalışmadan sonra belirlenmelidir. Tedavinin yanısıra epileptik nöbetlerin özellikle drop atakların önlenmesi yönünden de cerrahi müdahale gündeme gelebilir. Sonuç olarak bir çocukta epilepsi cerrahisinin uygulanmasının hangi yaşta ve hangi koşullar altında yapılabileceğinin doğru olarak saptanması daha başarılı bir prognoz yaratabilir.

Bu yazıda konu üç ana başlıkta incelenmiştir.

1. Epilepsi cerrahisine uygun adayın belirlenmesi ve incelenme nedenleri,
2. Çocuklarda epilepsi cerrahi zamanlaması,
3. Epilepside cerrahi tedavi yöntemleri.

**Sayın Dr.Serap Saygı, epilepsi cerrahisinin hedefi beyindir. Beyin içerisinde yapılan ve daha çok belirli bir patolojinin rezeksiyonuna bağlı cerrahi metodların yanısıra, tamamen normal bir görünüme sahip bir beyine müdahale söz konusu. Dolayısıyla mikroskopik yapıda bir patoloji ile uğraşılması zorunlu. Ayrıca beyin birçok fonksiyonların hem başlangıcı hem de sonlandığı bir organ. Bu durumda hangi epilepsi hastası, hangi incelemelerden sonra kendisine hiç zarar verilmeden veya minimal bir zararla böyle bir müdahaleye adaydır. Bu konuyu bize açıklayabilir misiniz?**

**S. Saygı:** Epilepsi cerrahisi, ilaca dirençli epilepsisi olan vakalarda, rezektif cerrahi ile nöbetleri durdurmaya veya kallosotomi operasyonunda olduğu gibi jeneralize nöbetleri azaltmaya yöneliktir. Aslında istenen, hastanın psikososyal hayatında iyileşme sağlanması, yani hayat kalitesinde düzelmeye olmasıdır. Rezektif cerrahi uygulanacak hastalarda epileptojenik zonun iyi tanımlanması şarttır ve bunun için multidisipliner bir takım çalışması gerekir. Epileptojenik zon, epileptik nöbetleri oluşturan korteks bölgesidir. Epileptojenik lezyon, nöbetlerden sorumlu olduğu düşünülen ve beyin MRI ile gösterilebilen strüktürel lezyondur. İrritatif zon ve pacemaker zonlar ise beyin elektrografileri ile gösterilebilen, ilki interiktal epileptiform bozukluğun olduğu, ikincisi ise nöbetin başladığı (ilk iktal EEG değişikliğinin olduğu bölge) andaki olan EEG değişikliği yerine karşılık gelen zonlardır. İktal semptomatojenik zon, başlangıç nöbet semptomatolojisinden sorumlu bölgeyi tanımla-

mak için kullanılır. Görüldüğü gibi bu zonların ayrı ayrı düşünülüp tanımlanması gerekir (1). İdeal bir cerrahi adayında bu zonlar birbiri içine geçmiştir. MRI'de lezyonu olan bir epileptik hastada bu lezyon nöbetlerden hiç sorumlu olmayabilir (venöz anjiom ve araknoid kistlerin çoğunda olduğu gibi) veya iktal semptomatoloji bu lezyonunun olduğu yerle ilişkili olmayıp daha uzakta bu alan ile ilgili olabilir (frontal polde bir kavernoması olan hastanın fokal motor klonik nöbetler geçirmesi gibi).

**Y. Renda: Sayın Saygı, epilepsi cerrahisine uygun aday nasıl belirlenmektedir?**

**S. Saygı:** Birinci koşul, hastanın önce tek tek sonra ikili veya üçlü kombinasyondaki antiepileptik ilaçları düzenli ve yan etki yapmayacak maksimum dozda kullanmasına rağmen hayatını aksatacak şiddette nöbetleri olmasıdır (2,3). Eğer hasta yalnızca basit parsiyel nöbet geçiriyor ve o sırada hiç şuur kaybı olmuyorsa veya hastanın nöbetleri yalnızca uykuda geliyorsa günlük hayatın aksaması bu durumda pek düşünülemez. Ama bu durumların da istisnaları olabilir. Hasta, ne kadar sıklıkla nöbet geçirmeli ki cerrahi uygulamaya değer bulalım? \* Hastanın hayatını aksatan sıklıkta nöbet geçirmesi gerek demekle birlikte bu hastadan hastaya değişebilir. Hayatın aksamasına yol açacak nöbet sıklığı ve şiddet, hastayla ve ailesi ile konuşarak karar verilecek bir konudur (2,3).

Uygun tedaviyle 2-4 yıl içinde bu nöbetlerin hayatı aksatacak düzeyde devam etmesi durumunda, hasta \* EPİLEPSİ MERKEZİ' ne gönderilmelidir. Mental yönden hızla gerilemesi de sıklaşan nöbetlere eşlik eden çocuk hastalarda bu kadar beklemek de gerekemeyebilir.

Cerrahi adayında akut veya kronik bir psikoz (ağır psikiyatrik bozukluk) bulunmamalıdır.

Cerrahi için belli bir yaş sınırı yoktur. Amacımız, bu hastalara mümkün olduğu kadar erken yaşta ulaşmaktır. Erken yaşta dirençli nöbetleri durdurabilirsek hayat kalitesi daha iyi olur, öğrenim, iş, eş seçimi daha az etkilenir.

Önceleri zeka düzeyinin çoğu cerrahi girişim için en az 70 IQ düzeyinde olması tavsiye edilirdi, şimdi zeka konusunda merkezler daha toleranslıdır.

**Y. Renda: Epilepsi cerrahisi adayları nasıl incelenir?**

**S. Saygı:** Bir önceki bölümde anlatılanlara uygun bir hasta, o ana kadar yapılmış tüm tetkikleriyle yeniden gözden geçirilip, yatarak tetkiki planlanır.

Yattığında: 1. Beyin görüntüleme yöntemleri (MRI, MRI volumetrik çalışmalar gibi)

2. Uzun süreli video-EEG monitorizasyon ile nöbetlerin kaydı ve uzun EEG incelemeleri (nöbetler arasında): Burada hasta, Nöroloji Servisinde ayrılan özel bir ünite'de başında elektrodlar, karşısında video kamerası olduğu halde günlerce yatar. Nöbeti hem görüntü olarak hem aynı anda EEG değişikliğiyle tespit etme imkanı olur. Nöbetin kaynaklandığı beyin bölgesi çoğu vakada tanımlanabilir.

3. Nöropsikolojik testler: IQ düzeyi, hafıza testleri gibi. Bazı testler ise epilepsiden sorumlu olabilecek alanı, o bölgedeki diğer fonksiyon bozukluklarını test edip göstererek bize yardımcı olur.

4. Bazı hastalarda interiktal ve iktal beyin SPECT ( single photon emission computed tomography) epileptojenik alan lokalizasyonunu anlamaya katkıda bulunur. PET (positron emission tomography) ise yurtdışında sayılı merkezde uygulanan pahalı bir tetkiktir ve benzer amaçla yapılır.

Tüm tetkikler bitince büyük bir toplantıda tartışılarak (epileptolog, beyin cerrahı, radyolog, nöropsikolog gibi multidisipliner bir yaklaşım şarttır) hastanın beyninde nöbetten sorumlu bölge tanımlanarak, hastada sekel bırakmadan opere edilip edilemeyeceği tartışılır. Beyinde epilepsiden sorumlu bölge aynı zamanda konuşma merkezinde ve/veya kol ve bacaklarımızı idare eden motor bölge üzerinde ise o bölgenin çıkarılması hastada sekel bırakabilir. Bu hastalara operasyon ya yapılmaz ya da çok ayrıntılı bir dizi tetkik daha planlanarak (kafa içine elektrodlar koyma, haritalama yöntemleri gibi) operasyon ertelenir. Bazen, preoperatif dönemde yapılan bu tetkiklerin sonuçları birbiri ile çelişebilir (örneğin MRI'deki lezyonunun karşı tarafında EEG değişiklikleri var veya bulgular her iki beyin bölgesini de etkilenmiş gösteriyorsa) ve bu durumda daha ayrıntılı tetkikler (intrakranial elektrodlar ile video EEG monitorizasyon, iktal SPECT gibi) planlanmalıdır. Hangi hastaya hangi epilepsi cerrahi tipi uygulanacağı da bu toplantılarda kararlaştırılır.

Operasyon kararı verilen hastalarda, operasyon öncesinde WADA TESTİ denilen konuşma merkezini tanımlamak ve bazen hafıza testlerinin de yapıldığı özel bir test uygulanır(4,5). Bu test anjiyografi odasında, femoral arterden karotis arterlere girilerek sodyum amytal verilmesi ile yapılır. Bu işlemde Radyolog, nöropsikolog ve nö-

rolog (EEGde eşzamanlı çekilir) hazır bulunur ve nöropsikolog bu ilacın sağlayacağı geçici hemisfer uyuşması sırasında testler verir. Bu testlerin sonucuna göre operasyon planı değişebilir.

**Y. Renda: Sayın Dr.Meral Topçu, bir önceki yazarın verdiği bilgiler ışığında , epilepsininin erken başladığı yaş gruplarında , çocuklarda böyle bir cerrahi metod uygulanabilir mi? Bu konuda yapılan çalışmalar, yıllar öncesi daha büyük çocukları hedef almış ve küçük çocukların bu tür bir cerrahi için büyümeleri beklenmekteydi. Ancak çocuk beyninin plastisitesinin çok daha aktif olduğunun artık belirlendiği son yıllarda erken müdahale ön plana çıkmış ve bu şekilde irreversible değişikliklerin daha aza indirilebileceği kanısı hakim olmuştur. Sizden epileptik cerrahinin çocuklarda uygulanma zamanlanması hakkında bilgileri ve son görüşleri aktarmanızı rica ediyorum.**

**M. Topçu:** Epilepsi cerrahisi indikasyonları çocukluk döneminde erişkinlerden farklılık gösterir. Lezyon , epileptik fokus ve bölge çoğunlukla ekstratemporal yerleşimlidir. Bu ise lokalizasyonun daha zor olduğu gruptur. Buna rağmen son yıllarda çocukluk döneminde antikonvülzan tedaviye direnç gösteren epilepsi vakalarında cerrahi tedavi uygulanımı artış göstermektedir. Buna etken anatomik ve fonksiyonel nöronal görüntüleme ve haritalanmaların son yıllarda ulaştığı gelişmelerdir.

Dirençli çocukluk dönemi epilepsilerinde cerrahiye ne zaman başvurulmalıdır? Örneğin dirençli olduğuna karar verilen bir çocukta 1-2 yıl beklenmelidir? Geç kalınırsa ne kaybedilir? İdeal zamanlama nasıl yapılmalıdır? Çocuklarda bu sorulara cevap olacak konsensus oluşmamasına rağmen refrakter nöbetlerde cevabın bugün mümkün olan en kısa süre' şeklinde oluşmaya başladığını görüyoruz. Buna sebep;

Refrakter nöbetler zararlıdır.

Kronik nöbetler psikososyal problemlere yol açmaktadır.

Pediyatrik yaş grubunda nöronal plastisite fonksiyon kaybını tamir edebilmektedir.

Özellikle 2 yaş altında katastrofik nöbetlerle takip edilen vakalarda ilaç ve cerrahi dışı diğer alternatif tedavilerle başarı sağlanması zor olan çocuklarda mental ve motor gerilik ortaya çıkmaktadır. Buradan erken refrakter nöbetler mental retardasyona sebep olurmu sorusuna yanıt aramak gerekmektedir. Bilindiği gibi hayatın ilk yılları

rında hızla büyüyen ve gelişen nöral doku çevresel zararlı etkenlerden kolay etkilenmeye açıktır. Bu nöronal ve glial sitoarkitektürde modifikasyon ve biokimyasal reseptörlerde olumsuz değişikliklere yol açabilmektedir. Bu olaylar gerçekleşikten sonra epilepsi tedavisinde geç kalınmış bulunulmaktadır (6,7).

Somut örneklerden birisi infantil spazmlarda uygulanacak erken cerrahidir. Bir grup infantil spazmlı vakada gelişmiş monitorizasyon tetkikleri generalize nöbet paterni ile başvuran vakalarda dahi fokal kortikal displazi ve kortikal anormal zone saptayıp anormal kortikal zonun çıkarılması ile nöbetlerin tamamen kontrol altına alındığı görülmüştür. Burada yapılabilecek gereksiz gecikmelerin çocuğun normal gelişimini tamamen etkileyeceği açıktır.

Erken çocukluk döneminde kortikal displaziler, nöronal migrasyon defektleri intrakranial neoplazmlar parsiyel refrakter nöbetlere yol açıp cerrahiye aday grubu oluşturmaktadırlar (8,9). Özellikle pre ve postnatal dönemde vasküler okluzyonlar, tuberoskleroz, hemimegalensefali, Rasmussen ensefaliti, yaygın kortikal displazi ve Sturge-Weber sendromlarının da refrakter nöbetler ortaya çıktığı zaman epilepsi cerrahisi zamanlaması halen multiple subpial kortikal transeksiyon gibi yöntemlerle alınan sonuçların değerlendirilmesi ile daha netleşebilecektir. Hemimegalensefalili bir bebekte antikonvülzanlarla nöbetler kontrol altına alınamaz ise 1 yaşın altında hemisferektomi ve multilobar kortikal reseksiyon uygulanabilir. Sonuçta postoperatif sekellere rağmen cerrahi nöbetten büyük oranda arınmış kognitif fonksiyonlarını kazanmış öğrenmeye daha açık bir beyinle çocuğun aileye kazandırılması sağlanabilir.

Tuberoskleroz vakalarında birden fazla tuber bulunması epilepsi cerrahisine engel değildir ve bu vakalarda da geç kalınmamalıdır. Invasiv monitorizasyon ve cerrahiye hazırlanma yöntemleri ile asil epileptik tuber ve zonun saptanması ve cerrahi uygulanımı sıklıkla başvuru olan yöntem olmuştur. Bu şekilde birçok antikonvülzana bağlı yan etkiler ve tekrarlayan nöbetlerin yapacağı olumsuz değişiklikler ortadan kaldırılacaktır.

Sturge-Weber sendromunda da nöbetler refrakter olduğu zaman geç kalınmadan 1-2 yaş altında cerrahiye başvurulabilir. Burada zamanlamada hemiparezi ve mental retardasyonun ortaya çıkması cerrahiye erken döneme aldınıcı faktörlerdir.

Benzer şekilde çocukluk döneminde en ağır epilepsi grubunu oluşturan Rasmussen ensefaliti

tinde erken cerrahi ve mümkün olan geniş rezeksiyon prognozu olumlu yönde etkilemektedir. Geç kalındığında hemiparezi, hasta hemisferde hemiatrofi ve mental deteriorasyon kaçınılmazdır.

Çocukluk döneminde ortaya çıkan bazı epileptik sendromlar ağır olarak nitelendirilen bulgularla seyretmektedir. Bunlara örnek Lennox-Gastaut sendromu ve Landau-Kleffner sendromudur. Bunlarda developmental arrest ve regresyon söz konusudur.

Invasiv monitorizasyon ile günümüzde Landau-Kleffner sendromunda multiple subpial transeksiyon yapılmaktadır. Burada motor kortekste konuşma merkezinin kritik dönemde epileptik deşarjlarla ağır etkilenmesi söz konusudur (10). Cerrahi ile serebral kortekste nöbet aktivitesi elimine edilerek çocuklarda konuşma, hareket, primer duyu ve hafıza ile ilgili normal kortikal fonksiyonların geri kazanımı söz konusudur.

Primer veya rezektable epileptik odağı olmayan ve düşme atakları olan Lennox-Gastaut sendromlu vakalarda erken cerrahi indikasyonu diğer gruplardaki gibi öncelik taşıma özelliği kazanmamıştır. Buna rağmen kallosotomi uygulanan çocuklarda takiplerde psikometrik ölçümlerde erişkinlere göre daha üstün performans taşıdıkları gösterilmiştir.

Çocukluk döneminde geç cerrahiye gidilirse olumsuz ve bazan irreversibl ağır etkilenmelerin ortaya çıkması gerçeği yinede ideal cerrahi zamanlama konusunda zorlukları ortadan kaldıramamıştır. Çünkü uygulanacak cerrahi girişim motor ve duysal fonksiyon kayıplarına yol açabilmektedir. Örneğin Rasmussen ensefalitinde parsiyel refrakter nöbetler çoğunlukla motor kortekste ve Rolandik bölgeden kaynaklanmaktadır. Ancak fonksiyonel veya motor hemiparezi olmayan bir hastada modifiyede olsa geniş rezeksiyon motor ve duyu kaybına yol açabileceği için çok erken dönemde kortektomi uygulanamamaktadır. Benzer şekilde hemimegalensefali ve Sturge-Weber sendromunda refrakter nöbetlere rağmen fonksiyonel veya motor nörolojik defisit gelişmeden hemisferektomiye başvurulamamaktadır (11).

Çocukluk döneminde invaziv yöntemler uygulanmak zorunda kalırsa bile takiplerde nöronal plastisite özelliğinin konuşma dahil birçok fonksiyonda geri kazanımın ortaya çıkabilmesi invazivde olsa epilepsi cerrahisi uygulanımına cesaretlendiricidir. Özellikle erken çocuklukta uygulanan cerrahi sonrası takipler nörodevelopmanda rol oynayan nörobiyolojik faktörlerde ışık tutacaktır.

**Y. Renda: Sayın Dr. Vural Bertan, epileptologların bir hastayı, beyin cerrahlarının da katıldığı konseylerde tartışıp cerrahiye uygun bir aday olarak saptamalarından sonra hangi cerrahi yöntemleri kullanmaktasınız?**

**V. Bertan:** Epilepsinin cerrahi tedavisine geçmeden önce toplumumuzdaki ameliyata uygun hasta potansiyelini incelemek gerekir. İnandırıcı araştırmalarda belirtildiği gibi her yüz kişiden birinin epileptik olduğu kabul edilirse 62 milyonluk yurdumuzda 600.000 civarında epileptik hasta bulunduğu varsayılmaktadır. Olasılık hesaplarına göre bunlarında en az 15.000'i cerrahi tedaviden yararlanabilecek hastalardır (12).

Cerrahi tedavi kararı, Hacettepe Tıp Fakültesinde de yapıldığı gibi, epilepsi grubu diye tanımlanan multidisipliner bir uzmanlar grubunca verilmelidir.

Ayrıca epilepsi için yapılacak cerrahide, hastada ameliyattan önce epilepsinin cinsi, şekli ve varsa lokalizasyonu kesin bir şekilde belirlenmiş olmalıdır. Ameliyat sonrasında ise hasta, operasyondan maksimum şekilde yararlanmalı, yeni nörolojik kayıpları olmamalı nöbetleri ve ilaç bağımlılığı kaybolmalı veya azalmalı, veya ilaca refrakter hasta konumundan kurtulmalıdır.

Gelişen teknoloji ve özellikle MR'ın katkıları ile artık birçok epilepsi vakasında, nereye, nasıl ve ne genişlikte müdahale edeceğimizi biliyoruz. Şurası kesindir ki artık standart epilepsi cerrahisi yerine bir hastaya en uygun gelecek ve varsa epileptik fokusun tam olarak çıkmasını sağlayacak operasyonlar yapılmaktadır (13). Halen kullanılmakta olan cerrahi metodlarda ön sıraları temporal lop cerrahisi ile değişik nedenlerden oluşan beyin dokusu lezyonlarına yönelik cerrahi tedaviler almaktadır (14,15).

Konuyu açmak gerekirse non-dominant temporal lob epilepsisi olan vakalarda ekstensif temporal lobektomi, hasta temporal lobun dominant olduğu WADA testleri ile tesbit edilmiş hastalarda ise amygdalo hipokampektomi uygulanması yapılmaktadır (16,17).

Beyin hemisferlerinin her hangi bir yerindeki kavernomlar, düşük grade'li tümörler, posttravmatik ensefalo-malaziler ve benzerleri lezyonlarda ise epileptik deşarjlar yaptığı önceden tesbit edilmiş olan serebral korteks alanları, peroperatif olarak yapılan elektro-kortikografiden sonra, gerekirse etrafındaki epileptojenik doku ile birlikte çıkarılmakta ve lezyonektomi yapılmaktadır. Daha çok

çocukluk yaşlarındaki sorunlardan biri olan yaygın tek taraflı patolojilerde hemisferektomi, veya bir hemisferden başlayıp süratle bütün beyine yayılan ve daha çok düşme atakları ile karakterize vakalarda ise karşı hemisfere yayılmayı önlemek için Korpus Kallosum'un ortadan kesilmesi ameliyatlarını yapmaktayız (18,19).

İleride, hastanın hazırlanması döneminde, subdural konulan grid elektrodlar la daha sağlıklı lokalizasyon yaptığımız zaman kortikal rezeksiyon ameliyatı sayımız süratle artacaktır.

Ayrıca, halen bütün Dünya da deneme safhasında olan ' Subpial kortikal rezeksiyon' ve ' Sol Vagal nerve stimülasyonu' gibi yeni tip girişimler için hazırlıklarımız tamamlanmış durumdadır.

Yukarıda bahsedilen cerrahi tedavi metodları kullanılarak Anabilim dalımızda son 2,5 yılda 60 civarında hastaya epilepsi cerrahisi uygulanmıştır.

Sonuçlarımız ise Dünya istatistiklerinin altında değildir. Bu arada Hacettepe Nöroşirürji Anabilim Dalının epilepsi cerrahisindeki en büyük şansının, son derecede güçlü Pediatrik ve Yetişkin Nöroloji dalları ile, anlaşılması bir epilepsi grubunun varlığını söyleyebilirim.

**Y. Renda:** Yukarıda verilen bilgiler ve tartışmalar sonucunda epilepsi cerrahisindeki başarının temeli doğru hasta seçimine dayanmaktadır. Yanlış tanı postoperatif olarak hastayı katastrofik bir duruma sokabileceği gibi sosyal yönden de tahmin edilemeyecek durumlar ortaya çıkartabilir. Çocuklarda bu olay daha da önem kazanmaktadır. Erken yaş gruplarında düşünülen cerrahi metodların büyük bir kısmı non-rezektif grup için uygulanır. Burada hasta seçiminin doğru olmaması cerrahinin başarı şansını çok büyük ölçüde azaltır. Ancak şunu da hatırdan çıkarmamak gerekir ki her türlü antiepileptik ilaca karşı refrakter vakalarda cerrahi tedavi olasılığı bir an önce düşünülmeli ve vakit geçirmeden uygulamaya geçilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Luders HO Engel J, Munari C. General principles. In: Engel J (ed). Surgical Treatment of the Epilepsies. Raven Press, New York, 1993.
2. Engel J, Shorvon A. Who should be considered a surgical candidate? Engel J (ed). Surgical Treatment of the Epilepsies. Raven Press, New York, 1993.
3. Bourgeois FDB. General concepts of medical intractability: In: Luders HO (ed). Epilepsy Surgery. Raven Press, New York, 1992.
4. Dinner DS. Intracarotid Amobarbital test to define

- language lateralization. In: Luders HO (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 1992.
5. Rausch R, Longfitt JT. Memory evaluation during the intracarotid sodium amobarbital procedure. In: Luders HO (ed). *Epilepsy Surgery*. Raven Press, New York, 1992.
  6. AR Wyler. Recent advances in epilepsy surgery: temporal lobectomy and subpial transections. *Neurosurgery* 1997; 41 (6): 1294-301.
  7. Gilliom F, Wyllie E, Kashsen J, et al. Epilepsy surgery outcome: comprehensive assessment in children. *Neurology* 1997; 48:1368-74.
  8. Lassonde M, Saverwein C. Neurophysiological outcome of corpus callosotomy in children and adolescents. *J Neurosurg sci* 1997;41:67-73.
  9. Blume WT, Girvin JP, McLlachan RS et al. Effective temporal lobectomy in childhood without invasive EEG. *Epilepsia* 1997;38:164-67.
  10. Neville BG, Hanknes, WF, Cross JH. Surgical treatment of severe autistic regression in childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997;16:137-40.
  11. Winnig EP, Freeman JM, Pillas DJ, et al. Why would you remove half a brain? The outcome of 58 children after hemispherectomy: The Johns Hopkins experience: 1968-1996 *Pediatrics* 1997;100:163-71.
  12. Ojemann GA. *Surgical Treatment of Epilepsy*. Neurosurgery. Wilkins RH. Mc Grawhill Co. 1985;2517-27.
  13. Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen TB, Ojemann LM. Outcome with respect to epileptic seizures. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2. baskı New York: Raven Press, 1993:609-21.
  14. Awad I A Anatomic considerations in temporal lobe surgery. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1992:547-58.
  15. Spencer DD, Ingersoll O. Temporal lobectomy. *Epilepsy Surgery*. New York:Raven Press, 1992:533-45.
  16. Rausch R, Silfvenius H, Wieser HG, Dodrill CB, Meador KJ, Jones-Gotman M. Intraarterial amobarbital procedures. *Surgical treatment of the epilepsies*. 2. baskı New York:Raven Press, 1993; 341-357.
  17. Wieser HG, Yaşargil G. Selective amygdalohippocampectomy: follow-up study of 103 patients. *Advances in epileptology*. 1987;16:331-35.
  18. Black Pmcl, Holmes G, Lombroso C. Corpus callosum section for intractable epilepsy in children. *Pediatr Neurosurgery*.1992; 18:298-304.
  19. Haglund MM, Ojemann GA. Extratemporal resective surgery for epilepsy. *Neurosurgery Clin. N.Am.*1993; 4:283-92.



## Kas distrofilerinin moleküler tanısı

Dr. Pervin Dinçer<sup>1</sup>, Dr. Haluk Topaloğlu<sup>2</sup>, Dr. Şükriye Ayter<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yardımcı Doçenti<sup>1</sup> Pediatrik Nöroloji Ünitesi Profesörü<sup>2</sup>,

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Profesörü<sup>3</sup>

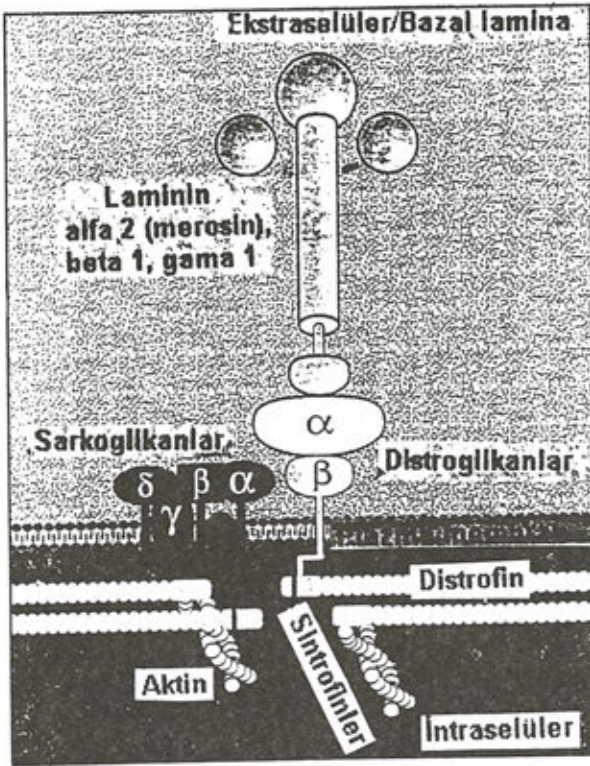
Kas distrofileri primer olarak iskelet kasını etkileyen farklı düzeylerde kas zayıflığı ve dejenerasyonu ile karakterize hastalıklar grubudur (1). Kas distrofilerinin genetik kökenli oldukları uzun yıllardır bilinmesine rağmen, Duchenne kas distrofili (DMD) hastalarda hatalı olan gen tanımlanıncaya kadar bu hastalıkların genetik yönü bir sır olarak kalmıştır. Bu nedenle nöromusküler hastalıkların moleküler genetiğinin anlaşılmasında distrofini kodlayan DMD geninin klonlanması çok önemli gelişmelere öncülük etmiştir (2,3).

Son yıllarda distrofinin iskelet kasındaki rolü incelenmiş ve distrofinle ilişkili bir çok protein tanımlanmıştır. Distrofinin kas hücresinde hücre iskeleti ile ekstrasellüler matriks arasında köprü görevini gören protein kompleksinin bir üyesi olduğu gösterilmiştir. Bu kompleksteki diğer proteinlerde görülen çeşitli hataların diğer kas distrofilerinden (limb girdle kas distrofileri-LGMD) sorumlu olduğu artık bilinmektedir. 1995 yılında "Avrupa Kas Hastalıkları Merkezi" tarafından düzenlenen bir toplantıda LGMD'nin 5. kromozomda yer alan dominant formunun LGMD1, diğer tüm resesif formların ise LGMD2 olarak isimlendirilmesine karar verilmiştir (9). Bugüne kadar limb girdle otozomal resesif kas distrofilerinin en az altı ayrı formunun olduğu bilinmektedir. LGMD2'deki alt grupların sınıflandırılabilirmeleri hastalıkların moleküler tekniklerle çalışılmasıyla mümkün olmuştur. LGMD2 alt gruplarının oluşumunda farklı sarkoglikan proteinlerinin eksikliğinin belirlenmesi distrofin ile ilişkili kompleksin kas distrofininin oluşumunda önemli olduğunu göstermiştir.

Distrofin, kas membranının iç yüzeyinde yer alan 434 kilo dalton (kD) ağırlığında çok büyük bir

proteindir. Yapısı hakkında çok şey bilinmesine rağmen başlangıçta normal olan hasta erkek çocukta kas zayıflığını başlatanın ne olduğunu, veya kas zayıflığının neden gittikçe kötüleştiği hala bilinmemektedir. Distrofinin kas hücre membranının stabilitesinde gerekli olduğu, yokluğunda membranın mekanik dirençliliğinin bozulduğu ve ikincil dejenerasyonların başladığı düşünülmektedir (4). Distrofin ile ilişkili proteinler, sarkolemmada yerleşmişlerdir. 3 alt gruba ayrılırlar: distroglikan kompleksi ( $\alpha$ -distroglikan ve  $\beta$ -distroglikan), sarkoglikan kompleksi ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -sarkoglikan ve henüz karakterize edilmemiş olan 25 kD ağırlığında bir protein) ve sitoplazmik kompleks (sintrofinler ve distrobrevin). Distrofinin amino terminali hücre iskeleti proteini olan aktine bağlanırken sistein aminoasidinden zengin olan bölümü ve karboksi terminali  $\beta$ -distroglikana ve sitoplazmik sintrofin/distrobrevin kompleksine bağlanır.  $\beta$ -distroglikan ekstrasellüler matriksde bulunan ve laminine bağlanan  $\beta$ -distroglikana bağlanır. Böylece ekstrasellüler matriks proteinleri olan lamininlerin distrofin ile ilişki kurması sağlanmış olur (Şekil 1). DMD'li hastalarda distrofin eksikliğine bağlı olarak bu glikoproteinlerin seviyelerinin azalması bunların tek bir ünite olarak işlev gördüklerini ve kas hücre membranının devamlılığında önemli rolleri olduğunu düşündürmüştür (5,6,7,8).

X kromozomuna bağlı geçiş gösteren Duchenne/Becker kas distrofileri ve LGMD2 farklı kalıtım şekli taşımalarına rağmen, hastalar benzer klinik semptomları gösterirler. Kas zayıflığı, artan serum kreatin kinaz konsantrasyonu, kas biyopsisinde distrofi bulguları, vs. Bu benzerlik bazı durumlarda klinik tanının doğruluğunu engellemektedir. Özel-



Şekil 1. Distrofin-glikoprotein kompleksi

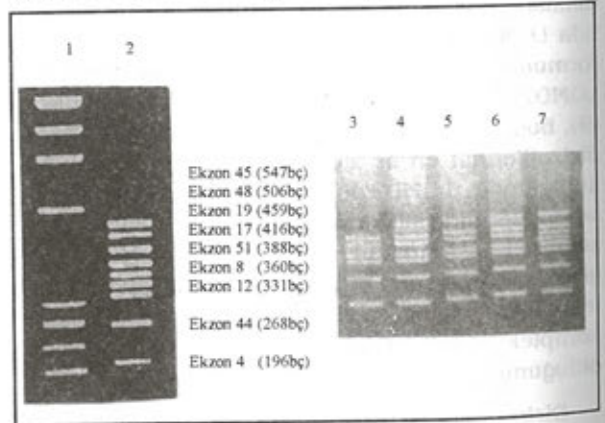
likle sporadik vakalarda hastalığın kalıtım şeklini belirlemek mümkün olmamaktadır. Bu durumda klinik tanı verilmeden önce hastanın kas örneğinde distrofinin bulunup bulunmadığının belirlenmesi gerekmektedir. LGMD2'de kasta distrofin proteini normal iken X'e bağlı kas distrofilerinde distrofin ya bulunmaz ya da azalmış durumdadır. Hastada distrofin eksikliği varsa klinik tanı DMD veya BMD olacak ve hastalığın moleküler tanısı yapılabilecektir. Distrofin normal ise bu durumda hastanın tanısı LGMD2 olacaktır. Bu durumda altı LGMD2 alt grubundan hangisinin hastalığa neden olduğunun belirlenmesi için moleküler çalışmalar öncelikle eksik olan kas proteininin saptanması yönünde olacaktır. Daha sonra bu proteini kodlayan gendeki mutasyonların saptanması sonucunda benzer klinik fenotip gösteren LGMD2 alt gruplarının klinik tanısı ve buna bağlı olarak ailelerdeki taşıyıcıların saptanması ve doğum öncesi tanı imkanı sağlanmış olacaktır.

### 1. Duchenne ve Becker kas distrofilerinde moleküler tanı

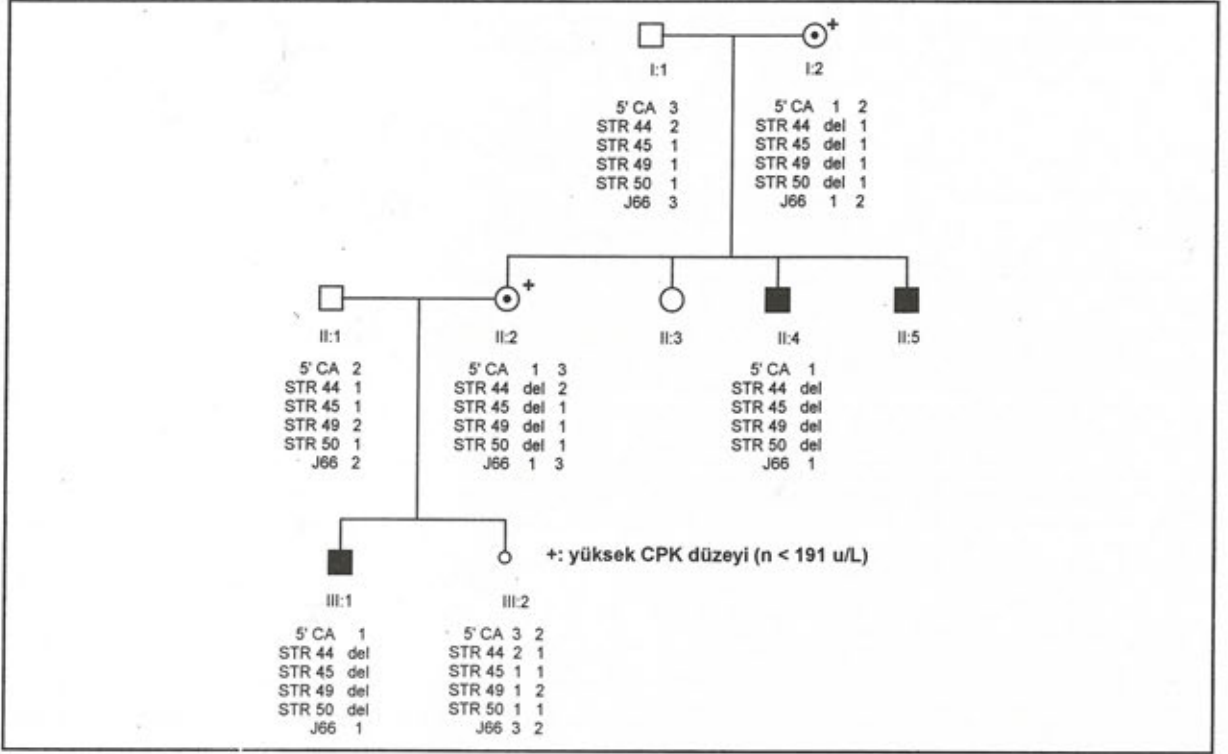
Duchenne ve Becker kas distrofileri birbirlerinin allelik formları olan ve X'e bağlı kalıtım gösteren nöromusküler hastalıklardır. Distrofin proteininin fonksiyon görmesini etkileyen mutasyonlar sonucunda bu hastalıklar oluşmaktadır. 2.5 mega

baz büyüklüğünde olan distrofin geni kromozom Xp21'de yerleşmiştir. En az 79 ekzon ve bir çok promotör içeren bu genin çok büyük bir gen olması ve buna bağlı olarak mutasyona uğrama ve gen içi rekombinasyon olasılığının yüksekliği (10), genle ilgili mutasyonun tipini ve gen üzerindeki lokalizasyonunu saptamanın hastalığın tanısında izlenecek yolun belirlenmesinde çok önemli olacağını göstermektedir. Uygun bir tedavi yönteminin olmaması, D/BMD ailelerindeki taşıyıcı bireylerin saptanmasını ve bu dişilere doğum öncesi tanı imkanının sağlanarak erkek fetusün hasta olup olmadığının belirlenmesi çalışmalarını çok önemli kılmaktadır. İlk olarak ailede hastalığa neden olan mutasyonun saptanması gerekmektedir. Bu ise ailedeki hasta çocuğun DNA'sındaki moleküler hatanın gösterilmesi ile mümkündür. Distrofin genindeki mutasyonların çoğunluğunu (%65) delesyonların oluşturması nedeniyle DMD'li hastaya yapılacak ilk genetik yaklaşım delesyon taraması şeklinde olmaktadır.

Delesyonlar distrofin geninin belirli bölgelerinde yoğunlaşmıştır. %75-80'i genin merkezinde (44-52. ekzonlar arası), geri kalanı ise genin 5' ucuna yakın bölgede (1-19. ekzonlar arası) toplanmıştır. Hastalarda ekzon delesyonları "polimeraz zincir reaksiyonu-PCR" yöntemi kullanılarak tespit edilmektedir. Bu yöntemde genin delesyonların sık görüldüğü bölgelerine ait DNA dizilerini içeren primerler geliştirilmiş olup bu primerlerin varlığında hastaya ait DNA'lar amplifiye edilmektedir. Böylece distrofin genindeki delesyonları saptamak mümkün olmaktadır. PCR ile delesyonların yaklaşık %98'i saptanabilmektedir (11,12,13). Hastada ekzonların birinde delesyon varsa, o ekzona ait amplifikasyon ürünü gözlenmeyecektir (Şekil 2)



Şekil 2. DMD'de delesyon analizi 1: Moleküler ağırlık marker ( $\phi$ X174 HaeIII DNA), 2: Sağlıklı birey, 3-7: Ekzon delesyonları görülen hastalar.



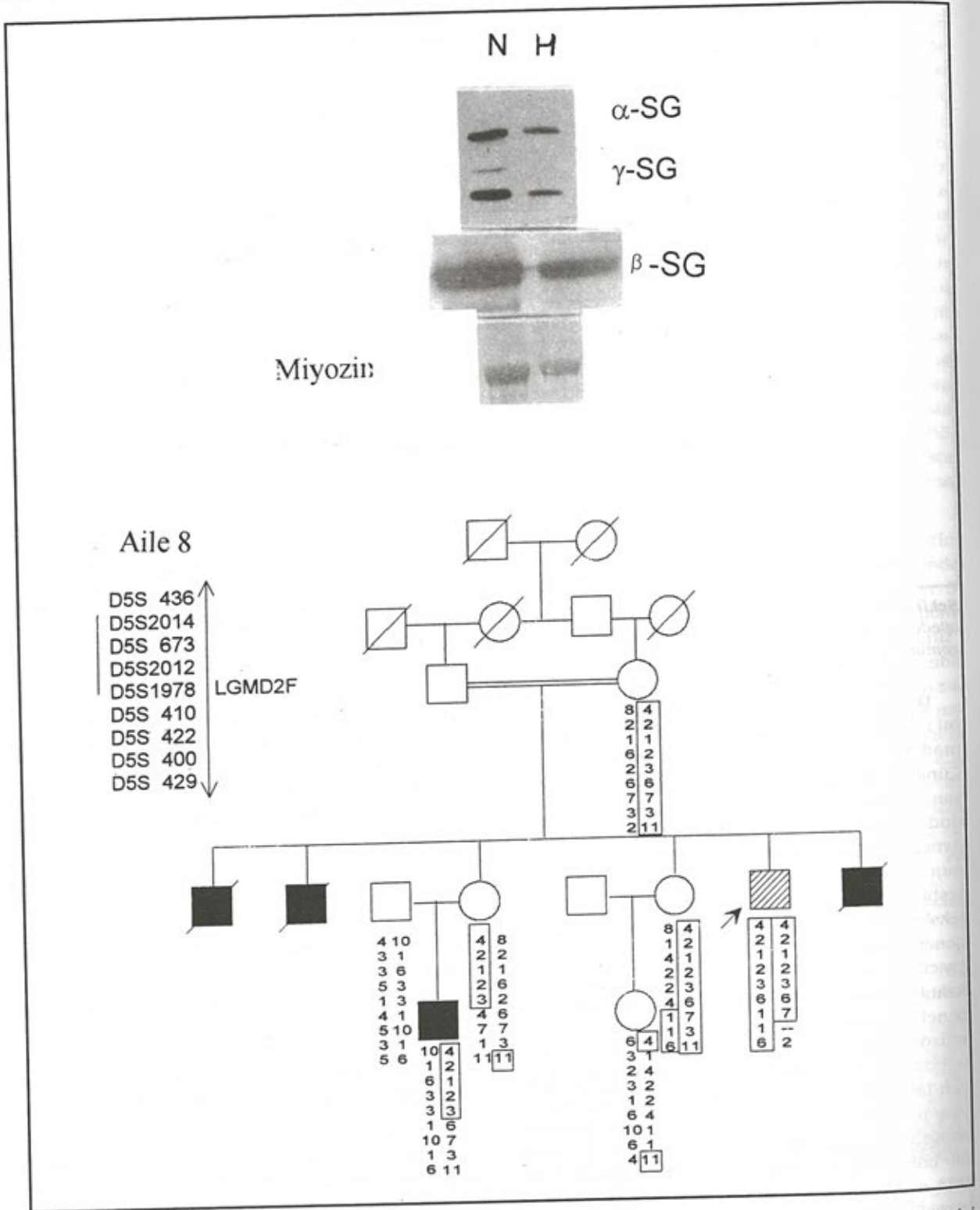
**Şekil 3.** Bir DMD ailesinde genetik bağlantı analizi için kullanılan markerler. 45-50. Ekzonlarda delesyon görülen bu ailede hasta çocuğun annesi (II2) ve anneanne (I2) taşıyıcı olmalarına karşın fetus (III2) annesinin sağlam X kromozomunu aldığından taşıyıcı değildir.

Delesyonların saptanması amacıyla kullanılan bu teknikler ailedeki dişi bireylerin taşıyıcı olup olmadıklarının tesbitinde kullanılamamaktadır. Çünkü X kromozomlarının birinde delesyonu taşıyan dişinin normal X kromozomu, mutant X üzerindeki delesyonun görülmesini engellemektedir. Ayrıca, hastaların % 30-35'inde gendeki mutasyonun tipi ve yeri bilinmemektedir. Bu mutasyonların tesbit edilmeleri genin büyüklüğünden ve kompleksliğinden dolayı çok zor olmaktadır. Bu nedenle genetik hatanın delesyon olmadığı ailelerde ve taşıyıcıların saptanmasında ailede hastalık ile birlikte kalıtılan genetik markerların kullanımına dayanan genetik bağlantı analizi (Linkage analysis) günümüzde halen en güvenilir ve sık kullanılan yöntemdir (14-16). Böylece DMD mutasyonunu taşıyan/taşımayan X kromozomu saptanır. Mutasyonun ailedeki geçişi gösterilir. Genetik bağlantı analizinin uygulanmasında DNA üzerinde polimorfik bölgelerin bulunması ve aile bireylerinin bu DNA markerları için bilgi verici-heterozigot olmaları gereklidir. Distrofin geni büyük bir gen olduğu için genin 5' ve 3' uçları arasında %10 rekombinasyon görülebilmektedir. Analizini yaptığımız marker ile mutasyon bölgesi arasında meydana gelecek re-

kombinasyon mutasyon ile marker birlikte taşınmasını engelleyeceğinden yanlış tanı riski doğurur. Bu nedenle bağlantı analizi yapılırken gen içi markerlara ilaveten genin her iki ucuna ait markerlar için de aile bireylerinin bilgi verici olması gerekmektedir (10,14).

Bağlantı analizinde en sık kullanılan markerlar genin 5'-3' uçlarında bulunan CA tekrarları ve gen içinde 44, 45, 49 ve 50. intronlarda bulunan STR (Short tandem repeat)'lerdir (15,16). Mikrosatellit olarak isimlendirilen bu DNA dizileri, gen üzerinde rasgele dağılım gösteren ardarda tekrarlanan DNA bölgeleridir. Allel uzunluklarındaki çeşitlilik ve polimorfik bilgi kapasitelerinin yüksek olması nedeniyle mikrosatellit markerları bağlantı analizleri için çok uygun markerlardır (Şekil 3).

Klinik olarak DMD veya BMD tanısı alan vakalarda önce genin merkezinde ve 5' ucuna yakın bölgesinde bulunan ekzonlarda delesyon taraması yapılarak, varsa delesyona uğrayan ekzonlar belirlenir. Delesyon bulunmuyorsa genetik bağlantı analizi ile mutant ve normal alleller saptandıktan sonra hastalığın kalıtımı takip edilir. Doğum öncesi tanı verebilmek için aile bireylerinin önceden çalış-



**Şekil 4a.** LGMD2F ailesinde  $\alpha$ ,  $\beta$  ve  $\gamma$ -sarkoglikanların Western blot analizi ile karakterizasyonu. Kontrol kas proteini olarak miyozin kullanılmıştır. N (normal), H (hasta)

**b.** Bu ailenin 5 no'lu kromozom için genotiplendirilmesi. Ailede, hem X'e bağlı kalıtım gösteren ■ DMD, hem de otozomal resesif kalıtım gösteren LGMD2F hastaları bulunmaktadır.

şılarak aileye ait genetik bilginin elde edilmesi gerekmektedir. Ailede distrofin geninde delesyonun varlığı gösterildiğinde fetusda aynı delesyon incelenir ve delesyonun varlığına veya yokluğuna göre sonuç verilir. Delesyon görülmediğinde hasta ailesinde genetik bağlantı analizi ile mutasyonu taşıyan ve taşımayan X kromozomu saptanarak, fetusun hastalığı taşıma riski belirtilir.

1992-1997 yılları arasında hastanemizde 250 D/BMD hastası moleküler tekniklerle incelenmiş ve bu hastaların %58'inde delesyon saptanmıştır. Geri kalan ailelerde ise genetik bağlantı analizi ile mutant ve sağlıklı X kromozomu saptanabilmiş, taşıyıcılar gösterilmiş ve doğum öncesi tanı verilmiştir. Bugüne kadar 20 aile doğum öncesi tanı için müraaat etmiştir. 6 anne moleküler çalışmalar sonucunda taşıyıcı bulunmadığından fetusların genetik statülerinin belirlenmesi gerekmemiştir. Geri kalan 14 ailede doğum öncesi tanı çalışması sonucunda 2 fetus hasta bulunduğu için gebelikler sonlandırılmıştır (17,18).

## 2. Otozomal resesif (limb girdle) kas distrofilerinin biyokimyasal ve genetik analizleri

Otozomal resesif limb girdle kas distrofileri (LGMD2), klinik-genetik heterojenite gösteren bir grup nöromusküler hastalıktır.

Sırasıyla LGMD2C, D, E ve F olarak isimlendirilen formlarına 35kD, 50kD, 43kD, 35kD moleküler ağırlığında olan ve  $\gamma$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  olarak isimlendirilen distrofinle ilişkili glikoproteinlerin eksikliği neden olmaktadır (19-28). Kasa özgül bir proteaz olan kalpain-3 enziminin eksikliğine bağlı olarak oluşan otozomal resesif limb girdle kas distrofisi ise LGMD2A olarak isimlendirilir (29,30). LGMD2B ile ilgili kromozomal lokalizasyon bilinmesine rağmen geni henüz tanımlanmamıştır (31).

Klinik olarak her bir LGMD2 formu için özgül bir fenotipin olmaması, klinik bulguların hastalık lokusunun belirlenmesinde yeterli olmayacağını göstermektedir. Bu nedenle, LGMD2 ile ilgili çalışmaların birinci basamağı sarkoglikan kompleksindeki eksik olan proteinin "Western Blotting" tekniği ile saptanmasıdır. Sarkoglikan kompleksindeki proteinlerden birinin tamamen bulunmaması, diğerlerinin azalmasına neden olmaktadır. Kas örneğinde bulunmayan protein, genetik hatanın bu proteini kodlayan gende olduğunu göstermektedir. Bilinen tüm sarkoglikanların hastada eksiksiz olarak bulunduğu durumlarda ailelerde genetik bağlantı analizi, primer hatalı proteini göstermede önemli olmaktadır (Şekil 4). LGMD2A'da gen ürünü olan kalpain-3'e karşı henüz uygun antikor yapıla-

madığından, LGMD2B'de ise genin yalnızca kromozomal lokalizasyonu bilindiği için LGMD2A ve LGMD2B hastaları ve ailelerinde genotiplendirme yapılarak hastalıktan sorumlu gen lokusu saptanır.

LGMD2B hariç diğer LGMD2 gruplarında hastalığa neden olan genler tanımlanmış olduğundan mutasyonların gösterilebilmesi mümkündür. Bu hastalıklar henüz yeni tanımlanmış olduklarından önce bilinmeyen mutasyonların saptanmasında kullanılan moleküler tekniklerle mutasyonu taşıyan gen bölgesi belirlenir. Daha sonra DNA dizi analizi ile mutasyon saptanır. Ailede hastalığa neden olan mutasyonun gösterilmesi ailede taşıyıcı kişilerin saptanmasını ve ileride bu ailelere doğum öncesi tanı verilebilmesini mümkün kılar.

1995 yılından bugüne kadar hastanemizde 55 aile LGMD2 tanısı almıştır. Bu ailelerin 20'sinin protein ve moleküler genetik çalışmaları tamamlanmıştır (32-35). Toplumumuz LGMD2'nin bütün formlarını taşıyan çok geniş bir spektrum göstermektedir. Bunun yanı sıra diğer önemli bir nokta da çalışması tamamlanan 20 ailenin yarısını kalpain-3 enzim eksikliğine bağlı olan LGMD2A hastalarının oluşturmasıdır. Kalpain eksikliği sonucunda görülen LGMD2A, diğer toplumlarda ağır, orta veya hafif seyrederken bizim hastalarımızda hafif seyretmektedir. Bu klinik tablo kalpain-3 eksikliğinin tipik bir özelliği olarak kabul edilmelidir. Bu hastalığın moleküler bulgularının elde edilmiş olması hastalığın tanısı ile ilgili klinisyenlere önemli bilgiler sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Gardner-Medwin D, Walton JN. The clinical examination of the voluntary muscles. In: Walton JN, eds, Disorders of voluntary muscle. (3rd ed).Edinburg: Churchill Livingstone 1974; 517-60.
2. Koenig M, Hoffmann EP, Bertelson CJ ve ark Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) c DNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. Cell 1987; 50: 509-17.
3. Darras BT, Francke U Normal human genomic restriction patterns and polymorphisms revealed by hybridization with the entire dystrophin cDNA. Am J Hum Genet 1988; 43: 612-9.
4. Hoffmann EP, Brown RH, Kunkel LM Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. Cell 1987; 51: 919-28.
5. Yoshida M, Ozawa E. Glycoprotein complex anchoring dystrophin to sarcolemma. J. Biochem.1990; 108: 748-52.
6. Ervasti JM, Campbell KP. Membrane organization of the dystrophin-glycoprotein complex. Cell 1991; 66: 1-20.

7. Worton R Muscular dystrophies: Diseases of the dystrophin-Glycoprotein Complex. *Science* 1995; 270: 755-6.
8. Campbell K, Three muscular dystrophies: Loss of cytoskeleton-extracellular matrix linkage. *Cell* 1995; 80: 675-9.
9. Bushby K: Towards the classification of the autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 439-41.
10. Abbs S, Roberts RG, Mathew CG ve ark Accurate Assessment of Intragenic Recombination Frequency within the Duchenne Muscular Dystrophy Gene. *Genomics* 1990; 7: 602-6.
11. Chamberlain JS, Gibbs RA, Ranier JE ve ark Deletion screening of the DMD locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res* 1988; 16: 11141-5.
12. Abbs S, Yau S, Clark S ve ark. A convenient multiplex PCR system for the detection of dystrophin gene deletions: a comparative analysis with cDNA hybridization shows mistyping by both methods. *J Med Genet* 1991; 28: 304-11.
13. Beggs AH, Koenig M, Moyer M ve ark. Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction. *Hum Genet* 1990; 86: 5-8.
14. Oudet C, Hanaver A, Clemens PR ve ark Two hot spots of recombination in the DMD gene correlate with the deletion prone regions. *Hum Mol Genet* 1992; 1: 599-603.
15. Clemens PR, Fenwick RG, Chamberlain JS ve ark. Carrier Detection and Prenatal Diagnosis in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy Families, Using Dinucleotide Repeat Polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 951-60.
16. Feener CA, Boyce FM, Kunkel LM Rapid detection of CA polymorphisms in clone DNA: application to the 5' region of the dystrophin gene. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 621-7.
17. Dinçer P, Topaloğlu H, Ayter Ş ve ark Molecular deletion patterns in Turkish Duchenne and Becker muscular dystrophy patients. *Brain and Development* 1996; 18: 91-94.
18. Dinçer P, Topaloglu H, Ayter Ş DNA diagnostic tests in Xp21 dystrophy families for prenatal diagnosis. *Turk J Pediatr* 1998, baskıda
19. Noguchi S, McNally EM, Ben Othmane K ve ark. Mutations in the dystrophin-associated protein (-sarcoglycan in chromosome 13 muscular dystrophy. *Science* 1995; 270: 819-22.
20. Passos-Bueno, MR, Moreira ES, Vainzof M ve ark. Linkage analysis in autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy (AR LGMD) maps a sixth form to 5q33-34 (LGMD2F) and indicates that there is at least one more subtype of AR LGMD. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 815-20.
21. Piccolo F, Roberds SL, Jeanpierre M ve ark Primary adhalinopathy: a common cause of autosomal recessive muscular dystrophy of variable severity. *Nature Genet* 1995; 10: 243-5.
22. Ben Othmane K, Ben Hamida M, Pericak-Vance MA ve ark. Linkage of Tunisian autosomal recessive Duchenne-like muscular dystrophy to the pericentromeric region of chromosome 13q. *Nature Genet* 1992; 2: 315-7.
23. Roberds SL, Leturcq F, Allamand V ve ark. Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell* 1994; 78: 625-33.
24. Jung D, Leturcq F, Sunada Y ve ark Absence of (-sarcoglycan (35 DAG) in autosomal recessive muscular dystrophy linked to chromosome 13q12. *FEBS Letters* 1996; 381:15-20.
25. Lim LE, Duclos F, Broux O ve ark (-sarcoglycan: Characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to chromosome 4q12. *Nature Genet* 1995; 11: 257-65.
26. Börneman CG, Modi R, Noguchi S ve ark (-sarcoglycan (A3b) mutations cause autosomal recessive muscular dystrophy with loss of the sarcoglycan complex. *Nature Genet* 1995; 11: 266-73.
27. Nigro V, Moreira ES, Piluso G ve ark Autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy, LGMD2F, is caused by a mutation in the (-sarcoglycan gene. *Nature Genet* 1996; 14: 195-8.
28. Azibi K, Bachner L, Beckmann JS ve ark Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy with the deficiency of the 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein maps to chromosome 13q12. *Hum Mol Genet* 1993; 2: 1423-28.
29. Richard I, Broux O, Allamand V ve ark Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell* 1995; 81: 27-40.
30. Beckmann JS, Richard I, Hillaire D ve ark A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15q by linkage. *CR Acad Sci* 1991; 312: 141-8.
31. Mahjneh I, Passos-Bueno MR, Zatz M ve ark The phenotype of chromosome 2p-linked limb-girdle muscular dystrophy. *Neuromusc Disord* 1996; 6: 483-90.
32. Topaloglu H, Tan E, Dinçer P ve ark Good clinical observation is essential before molecular studies. *Lancet* 1995; 346: 1490.
33. Dinçer P, Leturcq F, Richard I ve ark. A biochemical, genetic and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol* 1997; 42: 222-9.
34. Richard I, Brenguier L, Dinçer P ve ark Multiple independent molecular etiology for LGMD2A patients from various geographic origins. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1128-38.
35. Topaloglu H, Dinçer P, Richard I ve ark Calpain deficiency causes a mild muscular dystrophy in childhood. *Neuropediatrics* 1997; 28: 212-6.

## Prionlar : "Transmissible" spongiform ensefalopati etkenleri

**Dr. Şemsettin Ustaçelebi**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Profesörü

Prionlar insanlarda ve bazı hayvanlarda nörodegeneratif hastalıklara neden olan ajanlardır. Bütün prionlar etiyojisi ve patogenezi prion proteininin Prp modifikasyonunun rol oynaması nedeniyle beraberce sınıflandırılmışlardır. Prion hastalıkları etiyojisinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda herhangi bir nükleik asit gösterilememiştir (1). İnfektiviteden sorumlu konak hücre tarafından kodlanan prion-proteininin (PrP) modifiye olmuş izoformu PrP<sup>Sc</sup> (scrapie PrP) olarak adlandırılmıştır (2, 3). Prion hastalıkları için daha önceden yavaş virus hastalıkları, spongiform ensefalopatiler ve "transmissible" ensefalopatiler terimlerinde kullanılmıştır (4).

Merkezi sinir sisteminin (MSS) dejeneratif hastalıklarında etiyojisi yıllarca merak konusu olmuş ve bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Prion hastalıklarında en fazla dikkati çeken özellikler aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

1. Prion hastalıklarında inkübasyon dönemi yıllar olarak ifade edilen şekilde uzundur.

2. İnsanlarda ve hayvanlarda saptanan prion hastalıklarında histopatoloji birbirine çok benzerdir ve spongiform ensefalopati karakteristik olarak saptanmaktadır.

3. Bu dejeneratif hastalıklara neden olan prionlar fiziksel ve kimyasal etkenlerle inaktivasyona direnç gösterirler.

4. İnsanların prion hastalıklarının görülme sıklığı çok azdır. (Yılda  $1/10^6-10^7$ ).

5. Bütün prion hastalıklarında etken deneysel olarak inokülasyonla hayvanlara nakledilebilmektedir.

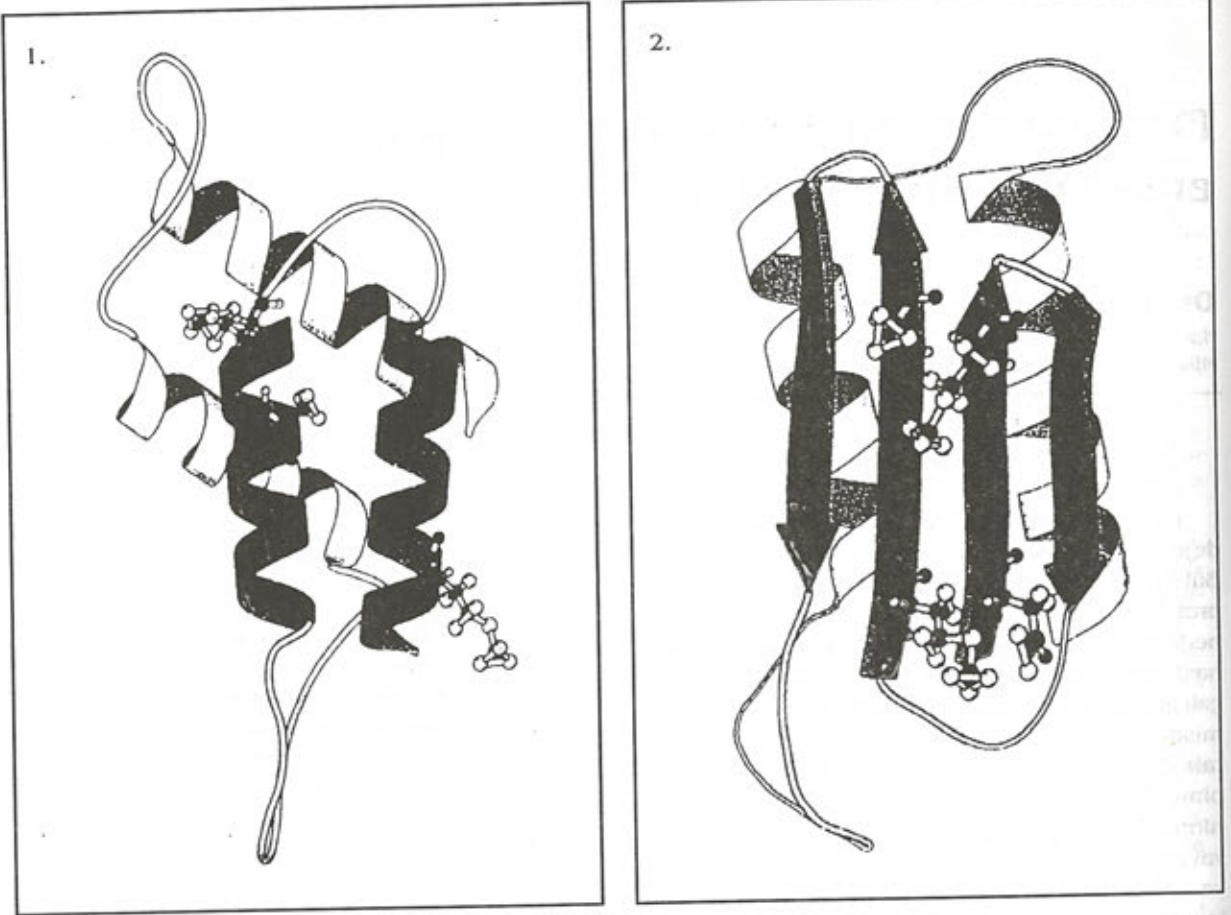
6. Prion hastalıklarında özgül bir tedavi yöntemi olmayıp, klinik belirtilerden hemen sonra ölüme sonuçlanmaktadır.

İnsanların dört tane prion hastalığı bilinmektedir. Bunlar, Creutzfeldt-Jacob hastalığı (CJH), Gerstmann-Straussler -Scheinker (GSS) hastalığı, fatal familial insomnia (FFI) ve Kuru'dur. (Tablo 1) Hayvanlarda görülen prion hastalıkları ise koyun ve keçilerde scrapie, vizonlarda "Transmissible" mink ensefalopati, geyiklerde "Chronic Wasting Disease" ve sığırlarda "Bovine" spongiform ensefalopati (BSE) dir. (Tablo 1)

**Tablo 1. Prion Hastalıkları**

Hastalık	Doğal Konak
Creutzfeldt Jacob Hastalığı (CJH)	İnsan
Gerstmann-Straussler Scheinker Syndroma (GSS)	İnsan
Fatal Familial Insomnia (FFI)	İnsan
Kuru	İnsan
Scrapie	Koyun, keçi
"Transmissible" Mink ensefalopati (TME)	Vizon
Chronic Wasting Disease (CWD)	Geyik
Bovine Spongiform Ensefalopati (BSE)	Sıyr, İnsan?

Prion hastalıkları toplumda sporadik şekilde spontan olarak görüldüğünden çok nadirdir. Örneğin CJH yılda  $10^6-10^7$  de 1 görülür. Ailesel (Familial) şekillerinde Prion Protein (PrnP) genindeki bazı mutasyonlara bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca transplantasyon, enfeksiyon ve kontamine ürünlerin yenilmesi yolu ile geçiş gösterilmiştir. Bütün olgularda hastalık deneysel olarak farelere inokülasyonla nakledilebilmektedir. CJH'nin %1'i kadarı enfeksiyöz olup çoğunlukla iatrojenik yolla kazanılmaktadır. CJH'nin %10-15'i kalıtsal olarak görülmekte ve geri kalan büyük bir yüzdenin sporadik olduğu saptanmaktadır.



**Şekil 1.** PrP<sup>C</sup> ve PrP<sup>Sc</sup> için önerilen tersiyer yapı modelleri:  
1. PrP için önerilen üç-boyutlu model. Alfa tabakaları koyu renkli gösterilmiştir.  
2. PrP<sup>Sc</sup> için önerilen üç-boyutlu model. Beta tabakaları koyu renkli gösterilmiştir.

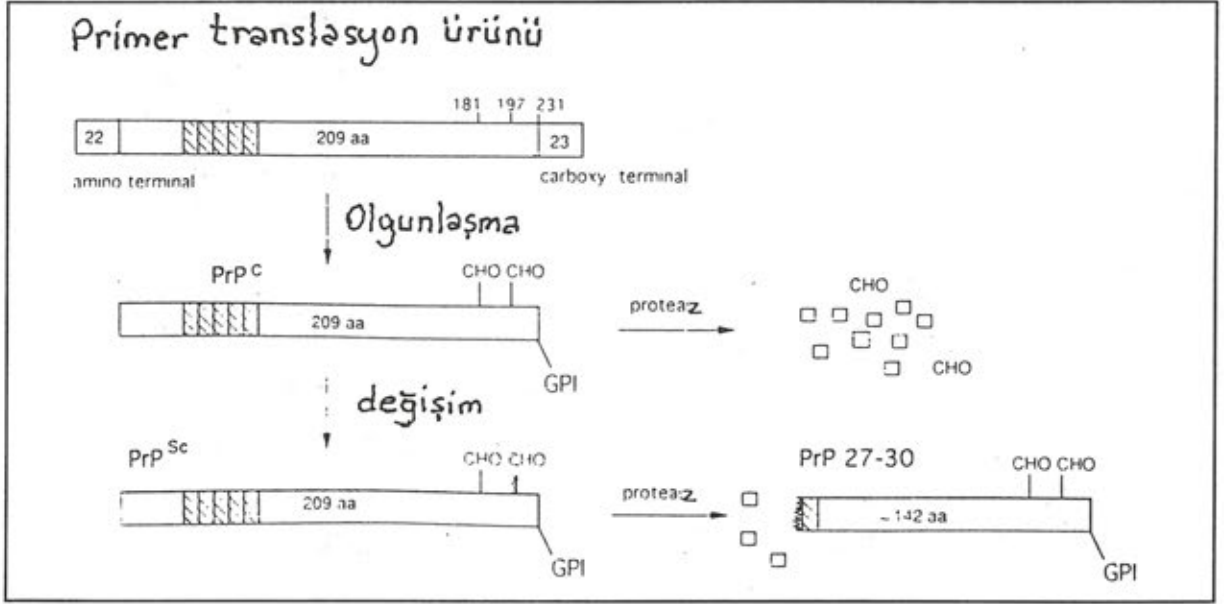
Kuru deneysel olarak hayvanlara nakledilebilen ilk insan prion hastalığıdır. Kuru şu anda tarihe karışan, Papua Yeni Gine'de kanibalizmin (töresel yamyamlık) yaygın olduğu kabilelerde görülen bir prion hastalığıdır (6,7). Kanibalizmin ortadan kalkması ile kuru tamamiyle eradikiye edilmiş bir hastalıktır. CJH'da hastaların %10'u başlangıçta serebral disfonksiyon gösterir ve genellikle demans'la seyreder. Kuru ve GSS hastalarında genellikle ataksi mevcuttur. FFI'de ise hastalarda insomniya (uykusuzluk hali) ve otonomik disfonksiyon saptanır (8, 9, 10).

#### Prion Proteinini (PrP) yapısı ve genel özellikleri

En detaylı çalışılan prion proteinini kısmen saflaştırılmış scrapie PrP'dir. (PrP<sup>Sc</sup>). Scrapie prionu inokülasyonla hamster beyinde üretilmiş ve saflaştırılmıştır. Yapılan çalışmalar infeksiyitenin herhangi bir nükleik asitle ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Bu bulgu infeksiyitenin 254 nm dalga

boyunda UV radyasyonuna oldukça dirençli olmasıyla desteklenmiştir (1). Bu bulgular ışığında scrapie, CJH, GSS ve Kuru etkenine, viroid ve viruslardan ayırmak gayesiyle protein yapısında infeksiyöz partikül anlamında gelen "prion" adı verilmiştir. Aslında PrP geni insanlarda 20 no'lu kromozomun kısa kolunda yer alır ve kodlanan hücre protein (PrP<sup>C</sup>) hormonal hücre yüzeyinde yer alan bir sialogliko proteindir. PrP<sup>C</sup> proteaze etkisine duyarlıdır ve 33-35 kDa ağırlığındadır. Ancak, hastalığa neden olan prionlar, örneğin PrP<sup>Sc</sup> infeksiyöz protein olup proteaz etkisine rezistan ve 27-30 kDa ağırlığındadır. (PrP27-30). Scrapie ile infekte hücrelerde PrP<sup>C</sup> molekülleri PrP<sup>Sc</sup>'ye dönüşürler ve dönüşümden önce hücre yüzeyine taşınırlar. Diğer glycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) bağlı proteinler gibi, PrP<sup>C</sup> hücrenin sub-sellüler bölmelerine kollesterolden zengin, deterjanla çözünür olmayan bağlarla membranlara girerler. GPI'ye bağlı PrP<sup>C</sup>, PrP<sup>Sc</sup> haline çevrilir. PrP<sup>Sc</sup> haline dönüşen prion proteinini





Şekil 2. PrP<sup>C</sup> ve PrP<sup>Sc</sup> biyosentezinin şematik olarak gösterilmesi.

aminoterminalinden parçalanarak PrP 27-30 haline gelir. PrP<sup>C</sup> ve PrP<sup>Sc</sup> isoformlarının aminoasit dizilişleri kıyaslandığında hiçbir fark olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu bulgu PrP<sup>C</sup> ve PrP<sup>Sc</sup> arasında konformasyonel bir fark olacağı fikrini ortaya koymuştur. Gerçekten yapılan çalışmalar, H1, H2, H3 ve H4 olarak adlandırılan PrP<sup>C</sup>'nin 4 domaini alfa heliks şeklinden beta heliks şekline dönüşerek PrP<sup>Sc</sup>'yi oluşturmaktadır (Şekil 1). Bu konformasyonel değişikliğin mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır (10).

PrP geni ürününün tümü tek bir prion protein (PrnP) geninin exonundan sentez edilmektedir. Bu proteinin N-amino terminal bölgesinde bulunan 22 asitlik signal dizgesi primer translasyon ürününden parçalanarak ayrılmaktadır (Şekil 2). Mevcut iki asparagine dizgesinde glikolizasyon oluşuktan sonra, C-terminal bölgesinde bulunan 23 amino asit parçalanır. Bununla beraber glycosyl phosphatidylinositol (GPI) serin 231'e bağlanır. Böylece 254 amino asitlik primer translasyon ürünü 209 aminoasitlik olgun PrP<sup>C</sup> haline dönüşürki bu ürün proteaza duyarlıdır (Şekil 2). Olgun PrP<sup>C</sup> plasma membranının dış yüzüne bağlanmış bir şekilde yer alır (12). PrP<sup>C</sup> en fazla beyinde ve özellikle hipokampus bölgesinde bulunur. Diğer organlarda çok az miktarda bulunmakla birlikte karaciğer ve pankreasda bulunmaz (10). Prionların sentezine ilişkin bazı hipotezler ortaya atılmış olup, bunlardan en popüler olanı Şekil 3'de şematize edilmiştir. Buna göre PrP<sup>C</sup> hücre nükleusunda bulunan PrP<sup>C</sup> geninden sentez-

lenir ve normalde hücre membranında yer alır. Ancak dışarıdan gelen ekzojen bir PrP<sup>Sc</sup> endozom veya lizozomda PrP<sup>C</sup>'nin PrP<sup>Sc</sup> ye dönüşümünü sağlar. Böylece yeni oluşan PrP<sup>Sc</sup>'ler sitoplazmik vakuol içerisinde toplanır (Şekil 3). PrP<sup>Sc</sup> (PrP 27-30) polimerize olmuş çomaklar halinde hücre içerisinde birikmektedir. Bu çomakların ince yapısı ve histokimyasal özellikleri amiloid benzeridir. PrP 27-30 sadece scrapie'li koyunlarda değil, BSE'li (Deli Dana Hastalığı) sığırların, Kuru ce CJH olan insanların beyinlerinde de gösterilmiştir. Formalinle fikse edilen, parafine gömülü infekte beyin dokusundan yapılan histokimyasal incelemeler prion proteinlerinin esas olarak nöronlar tarafından sentezlendiğini göstermekle beraber astrosit glial hücrelerinde aktif olarak scrapie etkeninin çoğalmasında rol oynadığını vurgulamıştır. Prionların kimyasal maddelerden formaldehide olan direnç özelliği, formaldehid solüsyonuna konularak sterilize edilmek istenen cerrahi aletlerle nöroşiruji pratiğinde hastalara CJH'nin bulaşması sonucunda saptanmıştır (13). Buna karşın prionlar kuvvetli alkalin solüsyonlara örneğin; 1M sodyum hidroksit, %1-5 hipoklorit solüsyonuna, %1 sodyum dedosilsülfat ve 2 merkaptotanol solüsyonlarına duyarlıdır. Prionlar 121 °C'de 60 dakika yüksek basınçta otovavlama infektiviteyi 6-7 log kadar düşürmektedir. Kesin inaktivasyon için yüksek ısı derecelerine gereksinim vardır. Özellikle PrP<sup>Sc</sup>'nin inaktivasyon için yüksek ısı derecelerine gereksinim vardır. Özellikle PrP<sup>Sc</sup>'nin inaktivasyonu için 138 °C'nin üzerinde ısı dereceleri gerekmektedir (13).

## İnsan Prion hastalıkları

İnsan prion hastalıkları infeksiyöz, kalıtsal ve sporadik şekillerde görülebilir. Klinik ve nöropatolojik bulgulara göre dört insan prion hastalığı; Kuru, CJH, GSS ve FFI tarif edilmiştir (Tablo 1). Prion hastalıklarının infeksiyöz şekli Kuru ve CJH görüldüğü gibi horizontal olarak geçer. Kalıtsal şekli özellikle GSS, ailesel CJH ve FFI'da görülür ve tüm prion hastalıklarının %10-15'ini oluşturur. Kalıtsal insan prion hastalıklarının hemen hepsinde ORF (open reading frame) veya Prp geninin protein kodlayan bölgesinde bir mutasyon görülmüştür (14, 15, 16). CJH'nın büyük bir kısmı ve muhtemelen bazı GSS olguları sporadik olarak görülmektedir. Sporadik CJH'nın nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemekle birlikte horizontal geçişin insan veya hayvanlardan olabileceği gibi sonradan oluşan mutasyonla PrP<sup>c</sup>'nin PrP<sup>sc</sup>'ye dönüşmesi şeklinde de yorumlanmaktadır.

İnsan prion hastalıklarının tanısı genellikle beyin dokusunun incelenmesi ile yapılmaktadır. Prion hastalıklarının klasik nöropatolojik bulgular arasında spongiform dejenerasyon, gliosis, nöronal kayıp ve inflamasyonun olmayışı yer alır. Hücrelerde yaygın şekilde vakuolizasyon özellikle gri cevherde dikkati çeker. Gri cevherdeki vakuolizasyon spongiform görünümünden sorumludur (status spongiosus). Ayrıca fibröz astrositlerde proliferasyon ve hipertrofi patogonomiktir. Prionlar herhangi bir si-

topatik etkiye neden olmazlar. Antijenik özellik taşımadıkları için herhangi bir immün cevap uyanırmazlar.

## Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (CJH)

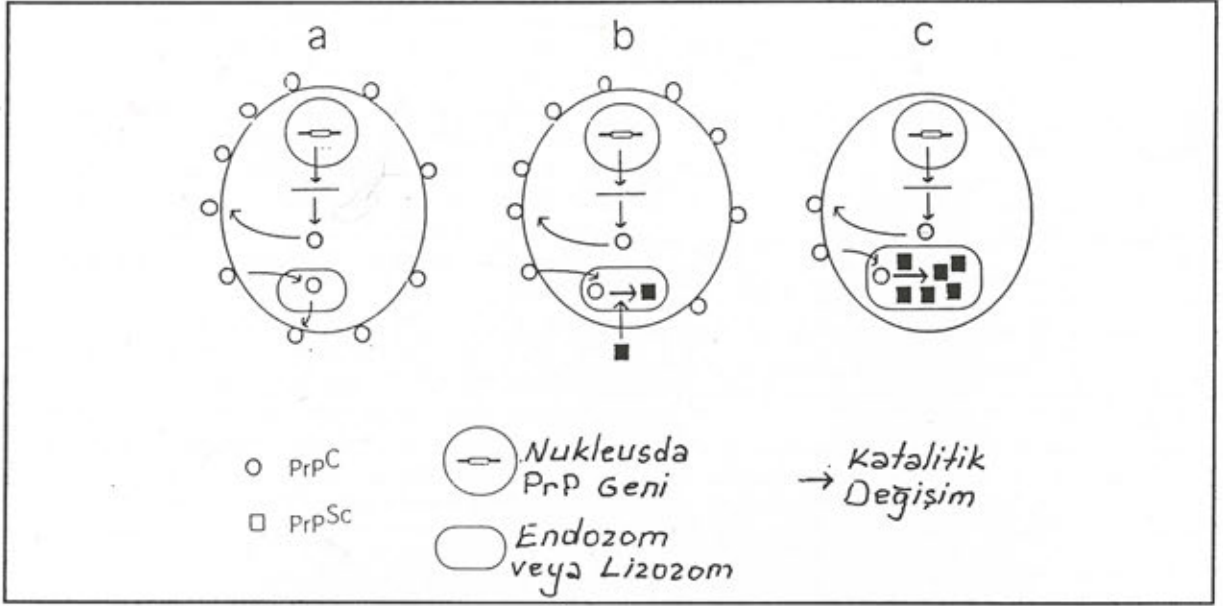
İlk defa 1920 yılında Creutzfeldt 22 yaşında kadın bir hastada ilerleyici bir demans tarif etti. Bir yıl sonra Jacob üç orta yaşlı hastanın demansla seyreden bir hastalıktan belirtilerin çıkmasını takibeden 2 yıl içinde öldüğünü rapor etti. Bu nedenlerle hastalık Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (CJH) olarak adlandırıldı. CJH ölümle sonuçlanan ilerleyici bir demansla karakterizedir ve genellikle yaşlılık döneminde ortaya çıkar. Klinik belirtilerin çıkmasından 3 hafta ile 8 yıl arasında ölümle sonuçlanmakla beraber hastaların çoğunluğu 6 ay içinde ölürlür. Kadın ve erkeklerde hemen hemen aynı oranda görülen bir hastalıktır.

Klinik olarak CJH'nın üç tipi tarif edilmektedir. Subakut, intermediate ve amyotrophic. En sık görülen tipi subakut olup, hastalık kırılganlık, şahsiyet değişikliği, duygusal ve uykusuzlukla başlayıp, demans, ataksi, myoclonus ve körtikal körlük ile ilerler. Amyotrophic şekli nadir olmakla birlikte hastalarda demansa ilaveten alt motor nöron belirtileri ve nörojenik kas atrofisi görülür. Intermediate tipinde terminal dönem fokal ve diffüz nörolojik belirtilerle birlikte uzun süre devam eder.

CJH'da BOS bulguları normal olmakla beraber

**Tablo 2. Creutzfeldt-jacob hastalığında bulgular**

A. CJD'de klinik bulgular	B. CJD'de laboratuvar bulguları
1. İlerleyici demans ve ölüm	1. BOS genellikle normal
2. Uzun inkübasyon dönemi (2-30 yıl)	2. CT- scan ve Magnetik rezonans'da serebral atrofi bulguları
3. Hastalık belirtileri çıktığında 8 ay 2 yıl içinde sonlanmakta	3. EEG bulguları karakteristik, Hastaların üçte ikisinde tekrarlayan keskin dalgalar veya yavaş dalgalar, takiben sinkroni trifazik keskin dalgalar.
4. Erkek ve kadında eşit oranda görülmekte	4. Postmortem:
5. Daha fazla orta yaşlı ve yaşlılarda görülmekte.	* Bronkopnömoni
6. Görülme oranı milyonda bir	* Beyinde fokal veya diffüz atrofi
7. %15 oranında ailesel görülmekte (İngiltere'de %6, Şili'de %45)	* Beyin 1000 gr veya daha az
8. Klinik olarak 3 şekli mevcut:	* Gri cevherde spongiform değişim
a) Subakut (sık)	* Kortikal yapıda yapısal değişim
b) Intermediate	* Gri cevherde vakuolizasyon (nöron ve astrositlerde)
c) Amyotrophic (nadir)	* Astrositozis
9. En fazla subakut şekli görülmekte	* Amyloid plak oluşumu
* Yorgunluk hissi	* Ataksi
* Kişilik değişimi	* Myoklonus
* Duygusal dengesizlik	* Kortikal körlük
* Uykusuzluk hali	* Felç
* Demans	* Ölüm



Şekil 3. Prionların sentez modeli.

- Normal PrP<sup>C</sup> sentez edilerek hücre yüzeyine taşınır ve bu siklus devam eder.
- Ekzojen prion PrP<sup>C</sup>'nin PrP<sup>Sc</sup>'ye konversiyonunu katalize eder.
- PrP<sup>Sc</sup> hücre içinde endozom veya lizozomlarda birikerek patolojiyi oluşturur.

CT-scan ve MR'da serebral atrofi saptanır. EEG bulguları oldukça karakteristik olup hastalığın üçte ikisinde tekrarlayan keskin dalgalar veya yavaş çıkıntılar, takiben sinkroni trifajik keskin dalgalar mevcuttur. Postmortem incelemede terminal bronkopnömoni saptanır. Beyin ağır vakalarda 1000 gr veya daha az olmakla beraber fokal ve diffüz atrofi görülür. Gri cevherde spongiform ve kortikal yapıda yapısal değişim saptanır. Hastalık yalnız gri cevherde saptanmaz, bazen beyaz cevherde de değişim izlenir. Nöronal kayıp ve astrosi-

tozis çok tipik olarak gözlenir. Ayrıca amyloid plak oluşumu saptanmaktadır. Tablo 2 CJH dahi klinik ve laboratuvar bulgularını özetlemektedir. İnsandan insana iatrojenik olarak CJH'nın korneal transplantasyonu ve nöroşirürji pratiginde stereotaktik elektrodlarla geçişinin büyüme hormonu ile olabildiği rapor edilmiştir. Doku ekstresi transferi olarak 58 büyüme hormonu 4 gonodotropin verilen 62 hastada CJH gelişmiştir. (ARM) Tablo 3 iatrojenik CJH olgularını özetlemektedir.

Tablo 3. İatrojenik Creutzfeldt-Jacob hastalığı infeksiyon yolları

İnfeksiyon yolu	Hasta sayısı	Beyine giriş yolu	Ortalama inkübasyon dönemi	Klinik bulgu
<b>ALETLERLE</b>				
Nöroşirürji	4	Beyiniçi	22 ay	Demans
Stereotaktik	2	Beyiniçi	18 ay	Demans
<b>DOKU TRANSFERİ</b>				
Kornea transplantasyonu	1	Optik sinir	18 ay	Demans
Dura mater graftı	14	Serebral yüzey	62 ay	Demans, ataksi
<b>DOKU EKSTRESİ TRANSFERİ</b>				
Büyüme hormonu	58	Hematojen	11 yıl	Ataksi
Gonadotropin	4	Hematojen	13 yıl	Ataksi

**KURU**

Kuru infeksiyöz bir prion hastalığıdır. Yıllar boyu kuru Papua Yeni Gine'deki kabilelerde birçok ölüme neden olmuştur.(23). Özellikle kadınlardaki insidansın fazlalığı birçok çocuğun annesiz öksüz kalmasına neden olmuştur. Özellikle bu kabilelerde kanibalizmin yaygın olması yani ölen yakınlarının etlerinin yenmesi hastalığın bu bölgede endemik kalmasına neden olmuştur. Kadınlar ve çocuklarda kurunun yaygın olma nedeni ölen yakınlarının beyinlerinin yenmesidir. Beyin ise priondan en zengin ve infeksiyonu insandan insana nakleden en önemli dokudur. Kanibalizmin 1960 yılından itibaren bırakılmış olması kuru'nun zamanla eradikasyonuna neden olmuştur. Kuru'nun klinik belirtileri hemen hemen her bireyde aynıdır. Maymunlara inokule edilen örneklerde inkübasyon döneminin 7,5 yıl olduğu saptanmıştır.(24). Prodromal semptomlar başağrısı ve eklem ağrıları olup, 1-3 ay içerisinde yürümede zorluk ortaya çıkar. Birçok olguda ilk semptomlardan 1-2 sene sonra ölüm görülür.(24). Birçok hastada serebral ataksi gözlenir.

**Bovine spongiform encephalopathy (BSE): Deli Dana Hastalığı:**

Scrapie uzun yıllardır bilinen ve İngilterede ve bazı Avrupa ülkelerinde koyunları etkileyen bir prion hastalığıdır. Son yıllarda Amerika'da da koyunlar arasında scrapie görülme sıklığında bir artış kaydedilmiştir. Bugüne kadar insanlardaki CJH'nın kaynağının scrapie etkeni olduğunu kanıtlayan herhangi bir epidemiyolojik kanıt yoktur. Ancak bovine spongiform encephalopathy (BSE)(Deli Dana Hastalığı) son yıllarda İngiltere'de bir salgın olarak ortaya çıkmıştır. Buna neden scrapie prionu ile infekte koyun et ve kemikleri ile hazırlanan yemlerle sığırların beslenmesidir. (25,26) Sindirim yolu ile alınan scrapie prionu sığırların merkezi sinir sistemine giderek hastalık oluşturmaktadır.

Dana ve sığırlar arasında ilk BSE olgusu 1987 yılında rapor edilmiştir.(27) Etkilenen hayvanların beyin nöronlarında vakuolizasyon ve spongiform dejenerasyon saptanmıştır. Vakuolizasyonun sıklıkla olduğu bölgeler medulla, orta beyin ve thalamusdur. Nöronal kayıp ve astrositik hipertrofi diğer prion hastalıklarında olduğu gibi BSE'de de yer alır(28).

İngiltere'de sığırların beslenmesinde kullanılan yemlerin protein ve kalsiyum yönünden zenginleştirilmesi gayesi ile koyunlardan hazırlanan yem tozu kullanılmakta idi. Ancak kullanılan koyunların İngiltere'de scrapie prionu taşımaları nedeni ile hazırlanan yemler kontamine olmuştu(29). Yem

hazırlama işleminde daha önce prionların kolaylıkla inaktive oldukları yüksek ısı ve basınç uygulanmakta idi. Bu ısı derecesi 138 derecenin üzerinde tutularak yemler toz halinde elde ediliyordu. Ancak İngilterede 1981 yılından sonra enerji tasarrufu gerekçesi ile hayvan yemlerinin hazırlanmasında kullanılan ısı derecesi düşürüldü. Böylece inaktive olmayan scrapie prionu yemlerle sığırlara geçerek BSE hastalığını oluşturdu. Bir anlamda BSE scrapie'nin sığır ve danalardaki hastalık şekli olarak tarif edilebilir. BSE daha sıklıkla süt ineklerinde rastlanılmaktadır. Bugün İngilterede 150.000-200.000 arası hayvanın BSE'den etkilendikleri zannedilmektedir. BSE Kuzey İrlanda olmak üzere Kanada, Danimarka, Almanya, İsviçre, Fransa, İtalya, Falklan adaları, Portekiz ve Umman Sultanlığında rapor edilmiştir. Ancak hastalığın Türkiye'de olduğuna dair herhangi bir rapor henüz mevcut değildir.

BSE'nin sığır ve ineklerdeki inkübasyon dönemi 2,5 ile 8 yıl arasında değişmektedir. Hastalığın hayvanlardaki belirtileri yürüyüş ve davranışlarında bozukluk, ürkeklik, sinirlilik hali, ön ayakları ile toprağı kazma, saldırganlık süt veriminde azalma ve zayıflamadır(30). Ölümü takiben otopside beyinin histopatolojik olarak incelenmesi tanıya yardımcı olur.

Yıllardır İngiltere ve bazı Avrupa ülkelerinde scrapie koyunların etleri yenilmekte ve diğer ülkelere ihraç edilmektedir. Scrapie etkeninin koyun eti yenmesi ile insanlara geçtiği gösterilmemiş ve rapor edilmemiştir. Ayrıca yıllardır rapor edilen CJH görülme sıklığında bir artış kaydedilmemiştir.

Son yıllarda sorulan en önemli soru, acaba BSE'li dana ve sığırların etlerinin insanlar tarafından yenilmesi insanlarda CJH'na neden olabilir mi? İngilteredeki BSE epidemisinden sonra genç erişkinlerde ve özellikle BSE hastalığının çıktığı iki çiftlikteki çalışmada CJH'nın görülmesi dikkatleri çekmiştir. İngiltere BSE nedeniyle hayvancılıkta büyük bir ekonomik dar boğaza girerken ayrıca BSE'li yemlerin 1988 yılında tamamıyla imhası yoluna gitmiştir. Henüz epidemiyolojik olarak kanıtlanmamakla beraber deli dana hastalığının insanlara geçebileceği varsayımıyla İngiltere ve diğer ülkelerde panik yaşanmıştır. Hayvanlarda yüksek infektivite taşıyan organ beyindir. İskelet kası, kalp kası, meme bezi, süt, serum, böbrek, tükrük bezi v.s. infektif değildir(31). Bu nedenle BSE insanlara kas eti yenmesi ile geçmemektedir. Ayrıca bugüne kadar yapılan çalışmalar İngilterede veya İngiltere'nin dana etlerini ihraç ettiği ülkelerde CJH insidansında herhangi bir artış görülmemiştir.

Bütün bu bilgiler ışığında aşağıdaki yorumları yapmak uygun olacaktır.

1. Epidemiyolojik veriler ışığında BSE ile CJH arasında bir ilişki olduğu henüz saptanmamaktadır.

2. BSE 1983 yılından beri (15 yıl) rapor edilmekle birlikte yüksek riski olan ülkelerde CJH görülme sıklığında herhangi dramatik bir artış kaydedilmemiştir.

3. Türkiye'de hayvanlarda BSE olgusu rapor edilmemiştir. Bugüne kadar Türkiye'de klinik ve patolojik olarak tanımlanan çok sınırlı CJH olgusu mevcuttur(32).

4. Kas eti veya dana lop eti ve süt ve süt ürünleri BSE prionu taşımamaktadır.

5. BSE deney hayvanlarına deneysel olarak nakledilmiş ve ayrıca kedilerde BSE'ye bağlı enfeksiyon rapor edilmiştir(16).

6. Çok nadir görülmesine rağmen prion hastalıkları üzerinde yapılacak gelecekteki çalışmalar tanı tedavi ve korunmada yeni bilgilerin ortaya çıkmasını sağlayacaktır.

#### KAYNAKLAR





- Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967; 214:764-66.
- Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of Prp are resistant to scrapie. *Cell*. 1993; 73: 1339-47.
- Prusiner SB. *Molecular Biology of prion diseases*. Science 1991; 252:1515-22.
- Sigundsson B. Rida a chronic encephalitis of sheep with general remarks of infections which develop slowly and some of their characteristics *Br Vet J*. 1954; 110: 341-54.
- Weissmann C. *Molecular biology of transmissible spongiform encephalopathies*. FEBS Letters 1996; 389:3-11.
- Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru. *Science* 1977; 197: 943-60.
- Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209:794-6.
- Brown P. The phenotypic expression of different mutations in transmissible human spongiform encephalopathy. *Rev Neurol* 1992;148:317-27.
- Hsio K, Prusiner SB. Inherited human prion diseases. *Neurology* 1990;40:1820-7.
- Medori R, Tritschler H-J, Le Blanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *New Eng J Med* 1992; 326:444-9.
- Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, Braunfeld MB, Barry RA, Prusiner SB. Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:2310-4.
- Stahl N, Borchelt DR, Hsiao K, Prusiner SB. Scrapie prion protein contains a phosphatidylinositol glycolipid. *Cell* 1987;51:229-40.
- Murray RP, Kaboyashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS. *Prions Medical Microbiology* (2nd ed) Mosby-Year Book, 1994:719-22.
- Goldgaber D, Goldfarb LG, Brown P et al. Mutation in familial Creutzfeldt-Jacob disease and Gerstmann-Strausler-Scheinker's syndrome. *Exp Neurol* 1989;106:204-6.
- Poulter M, Baker HF, Frith CD et al. Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion 1. Genealogical and molecular studies *Brain* 1992; 115:675-85.
- Prusiner SB. Prions. In *Fields Virology* Fields BN, Knipe DM, Howley PM et al.(eds). Philadelphia, Lippincott-Raven Press, 1996,2903-50.
- Ustaçelebi Ş. The prions: Unusual Infectious Pathogens. *Tr J Biology* 1996;20:313-17.
- Lantos PL. From slow virus to prion: a review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology*; 1992,20:1-11.
- Duffy P, Wolf J, Collins G, De Voe AG, Streeten B, Cowen D. Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jacob Disease. *N Engl J Med* 1974; 299:692-3.
- Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G et al. Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jacob disease by surgery *Lancet*.1977; 1:478-9.
- Goldfarb LG, Brown P. The transmissible spongiform encephalopathies. *Annu Rev Med* 1995;46:57-65.
- Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru. *Science* 1977;197: 943-60.
- Gibbs CJ Jr, Amyx HL, Bacote A, Masters CL, Gajdusek DC. Oral transmission of Kuru, Creutzfeldt-Jacob disease and scrapie to nonhuman primates *J Infect Dis*.1980;142:205-6.
- Kimberlin RH. Bovine spongiform encephalopathy an appraisal of the current epidemic in the United Kingdom. *Intervirology* 1993;35:208-18.
- Wilesmith JW. Epidemiology of bovine spongiform encephalopathy and related disease *Arch Virol Suppl* 1993;7:245-54.
- Wells CAH, Scott AC, Johnson CT et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Res* 1987;121:419-20.
- Scott AC, Wells GAH, Stack MJ, White H, Dawson M. Bovine spongiform encephalopathy: Detection and quantitation of fibrils, fibril protein (PrP) and vacuolation in brain. *Vet Microbiol* 1990;23:295-304.
- Hope S, Reekie IJD, Hunter N, et al. Fibrils from brains of cows with new cattle disease contain scrapie-associated protein. *Nature* 1998;123: 638-46.
- Wilesmith JW, Wells GAH, Granwell MP, Ryan JBM. Bovine spongiform encephalopathies: epidemiologic studies. *Vet Rec* 1988;123:638-646.
- Ustaçelebi Ş. Prionlar ve BSE Deli Dana Hastalığı *Posyon* 1996;5-1:1-7.
- Yigit A, Demirci Ş, Mutluer N. Creutzfeldt-Jacob Hastalığı: iki vaka takdimi ve Türkçe Literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Nörol Derg* 1995;1:91-94.

## Normallik ve homojenlik dönüşümleri

**Dr. Reha Alpar**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Biyostatistik Anabilim Dalı Doçenti

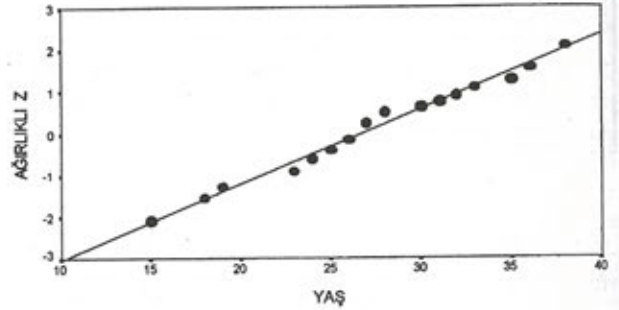
Karşılaştırılacak gruplara ilişkin dağılımların normal dağılım göstermesi ve gruplara ilişkin varyansların homojen olması, bazı parametrik hipotez testlerinin iki temel varsayımdır.

Bir dağılımın normal dağılım gösterip göstermediğini test etmek amacıyla birçok yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bir bölümü; bir dağılımın normal dağılıp dağılmadığını görsel olarak veren grafik yöntemlerdir. Gelişmiş istatistik paket programların hemen tümünde, normallikle ilgili en az bir tane grafik yöntem vardır. Q-Q nokta grafik yöntemi bunlardan birisidir. Q-Q grafik yönteminde, noktalar bir doğru etrafında kümelenmişlerse normallik varsayımının yerine geldiği sonucuna varılır. Bunun dışında oluşacak nokta dağılımları normallikten ayrılıklar hakkında bilgi verir. Örneğin, incelenen dağılım pozitif çarpık dağılım ise Q-Q nokta grafiği  şeklinde olurken, negatif çarpık bir dağılımda bu grafik  şeklindedir. Ayrıca, veride aşırı gözlemlerin olması durumunda ise grafiğin şekli  yada  şeklinde oluşur. Q-Q nokta grafik yönteminin iyi sonuç vermesi için  $n \geq 20$  olmasında yarar vardır.

Konuya ilişkin bir örnek olması açısından, 25 kişinin yaş dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Yaş dağılımının normal dağılım gösterip göstermediğini Q-Q nokta grafik yöntemi ile inceleyelim. Dağılıma ilişkin Q-Q grafiği Şekil 1'de verilmiştir (SPSS çıktısı). Grafikte görüldüğü gibi noktalar doğru etrafındadır. Dolayısıyla, yaş dağılımının normal dağılım gösterdiği söylenebilir.

**Tablo 1. Yaş dağılımı verisi**

28	26	25	15	18	19	23	26	23	27	26	27	30
23	24	24	27	31	33	32	26	35	36	38	27	



**Şekil 1. Yaş değişkeninin Q-Q nokta dağılımı**

Eğer normallikten ayrılıklar sözkonusu ise gerektiğinde dönüşüm yapılarak dağılımın normal dağılım göstermesi sağlanabilir.

### Normallik Dönüşümleri

İstatistiksel çalışmaların bir bölümünde, 'normallik' varsayımının sağlanamaması, elde edilecek sonuçların güvenilirliğini azaltır. Bu durumda yapılacaklar üç seçenекle sınırlıdır.

1. Verinin normal dağıldığını varsayarak işlemlere devam etmek,

2. Normallik varsayımını bozduğu düşünülen değişkenler üzerinde dönüşüm yapmak,





3. Hipotez testleri ile ilgileniliyorsa Parametrik olmayan testleri kullanmaktır.

Birinci seçenек, yanlış sonuçlara, dolayısıyla yanlış yorumlara neden olacağı için "önerilir" bir yöntem değildir. Ancak, ikinci seçenек yardımıyla, veri tam olarak normal dağılım göstermeyebilecek ama, eskisine göre "daha normal" bir yapıya dönüşebilecektir.


Dönüşüm: 'veriyi farklı bir birimle yeniden ifade

etmek' şeklinde tanımlanabilir.

Bazı dağılımları normal dağılıma dönüştürmek olanaksızdır. Pozitif çarpıklık, uygulamada sık karşılaşılan bir dağılım çeşitidir. Negatif çarpıklığa ise daha az rastlanır. Pozitif çarpıklığa sahip dağılımları, simetriye yakın bir dağılıma dönüştürmede karekök ve logaritmik dönüşümlerden sık sık yararlanır.

Örneğin bir dağılım;  şeklinde ise ılımlı derecede pozitif çarpık bir dağılımken,  şeklinde bir dağılım şiddetli pozitif çarpık bir dağılımdır. Eğer bir dağılım  şeklinde ise ılımlı derecede negatif çarpık dağılımken,  şeklinde ise şiddetli negatif çarpık bir dağılıma sahiptir. Eğer bir dağılımda ılımlı derecede pozitif çarpıklık söz konusu ise uygun dönüşüm karekök dönüşümüdür. Şiddetli pozitif çarpık bir dağılımda ise Logaritmik dönüşümden yararlanır. Gerek Logaritmik gerekse karekök dönüşümün yapılacak dağılımlarda 1'den küçük değerler varsa, en küçük değeri 1 yapacak şekilde bir sabit terimin gözlemlere eklenmesi uygun olur. Eğer bir dağılım negatif çarpık bir dağılıma sahipse en iyi dönüşüm yöntemi; dağılımdaki her bir gözlemi, (dağılımdaki en büyük değer + 1) değerinden çıkartarak dağılımı pozitif çarpık bir dağılım durumuna getirmek ve daha sonra pozitif çarpık dağılımlar için kullanılan dönüşümleri kullanmaktır.

Karekök dönüşümü, verilerin 'sayım' olduğu durumlarda da uygulanabilir.

Aşırı derecede çarpık olan  şeklindeki dağılımları normalleştirmede kullanılan bir dönüşüm ise gözlem değerlerinin tersini almaktır (örneğin, 1/bilirubin).

### Örnek

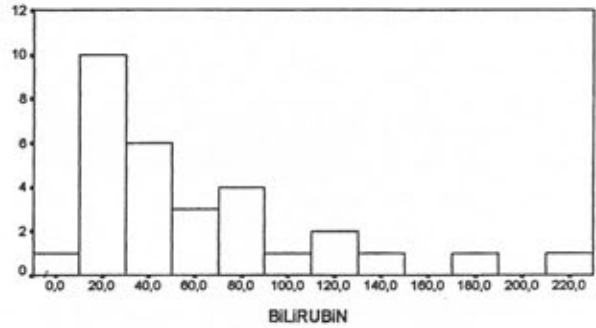
Örnek uygulama logaritmik dönüşümle ilgilidir. Rasgele seçilen 30 hastaya ilişkin  $\mu$  mol/L cinsinden bilirubin değerleri (B) ile 10 tabanına göre logaritmaları (LB) Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2'deki ham bilirubin değerlerine ilişkin

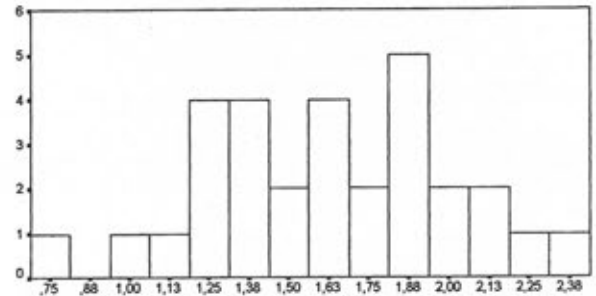
**Tablo 2. 30 Hastanın bilirubin (B) Değerleri ve Logaritmaları (L)**

Gözlem	B	LB	Gözlem	B	LB	Gözlem	B	LB
1	58	1.76	1	58	1.76	1	58	1.76
2	220	2.34	2	220	2.34	2	220	2.34
3	86	1.93	3	86	1.93	3	86	1.93
4	91	1.96	4	91	1.96	4	91	1.96
5	30	1.48	5	30	1.48	5	30	1.48
6	19	1.28	6	19	1.28	6	19	1.28
7	45	1.65	7	45	1.65	7	45	1.65
8	80	1.90	8	80	1.90	8	80	1.90
9	24	1.38	9	24	1.38	9	24	1.38
10	40	1.60	10	40	1.60	10	40	1.60

histogram Şekil 2'de verilmiştir. Grafikte görüldüğü gibi dağılım (şiddetli) pozitif çarpıktır. Bu nedenle, verileri simetriye yakın bir dağılım durumuna getirmede logaritmik dönüşümden yararlanılabilir. Logaritmik dönüşüm uygulanmış gözlemlere ilişkin histogram Şekil 3'dedir.



**Şekil 2. Bilirubin değerlerinin histogramı**



**Şekil 3. Log (Bilirubin) değerlerinin histogramı**

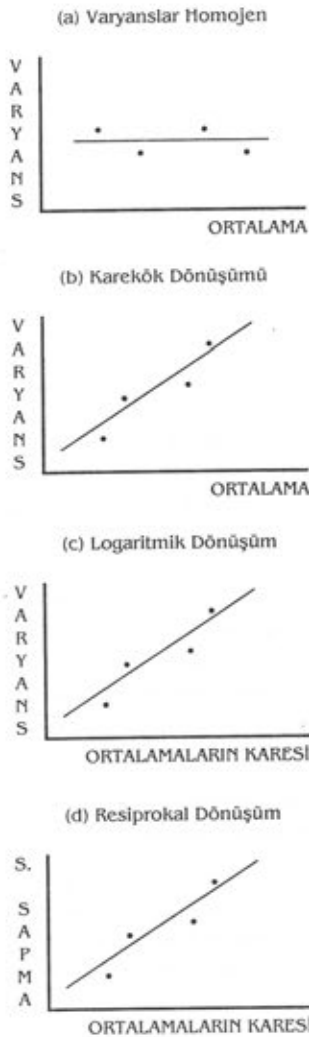
Şekil 3'de görüldüğü gibi, pozitif eğrilige sahip veri oldukça normalleşmiş ve simetriye yakın bir duruma gelmiştir. Ancak, dağılımın histogramına bakarak bir dağılımın normalliği konusunda yorum yapmak hatalıdır. Bu nedenle, normallik testlerine, örneğin Q-Q grafik yöntemine başvurulabilir.

### Varyans analizinde varyansların homojenliğini sağlayan dönüşümler

Bilindiği gibi, varyans analizinin temel varsayımlardan biri de karşılaştırılacak gruplara ilişkin varyansların homojen olmasıdır. Varyansların homojenliğini test etmek için değişik yöntemler vardır. İstatistik paket programlarında daha çok Bartlett ya da Levene testleri kullanılmaktadır. Genel olarak bir varyans diğerinin 2 katından daha büyükse varyansların homojen olmadığı şeklinde bir kaniye varılabilir. Homojenlik varsayımının sağlanmadığı bazı durumlar için gruplara ilişkin varyansların homojen duruma getirebilme şansı vardır. Bu

amaçla dönüşümlerden yararlanır. Birçok durumda, dönüşmüş gözlemlerin orjinal gözlemlere göre daha normal bir yapıya ulaştıkları da görülmüştür.

Varyansların homojenliği için en çok kullanılan dönüşümler, karekök dönüşümü ( $\sqrt{x}$ ), logaritmik dönüşüm ( $\log x$ ) ve resiprokal dönüşümdür ( $1/x$ ). Hangi tür dönüşüme ne zaman başvurulacağını anlamanın bir yolu; gruplara ilişkin varyans ya da s. sapma ile ortalamalar arasındaki ilişkiye nokta grafik yöntemi ile bakmaktır. Şekil 4, hangi nokta grafiğine ne tür dönüşüm uygulanacağına ilişkin bilgileri içermektedir.



Şekil 4. Ortalama ile standart sapma ve varyans arasındaki ilişkiler

Eğer ortalama ile varyansın grafiği Şekil 4-a'daki gibi ise, varyanslar homojendir ve herhangi bir

dönüşüme gerek yoktur. Eğer ortalama ile varyansın nokta grafiği (Şekil 4-b) çizildiğinde,  $X_1$  değeri artarken  $S_1^2$ 'ler (varyanslar) de artıyor ise en uygun dönüşüm karekök dönüşümüdür. Eğer ortalamaların karesi ile varyansın nokta grafiği (Şekil 4-c) çizildiğinde  $X_1^2$  değerleri artarken  $S_1^2$  değerleri de artıyorsa en uygun dönüşüm logaritmik dönüşümdür. Eğer ortalamaların karesi ile standart sapmanın nokta grafiği (Şekil 4-d) çizildiğinde  $X_1^2$  artarken  $S_1$  değerleri de artış gösteriyorsa en uygun dönüşüm resiprokal dönüşümdür.

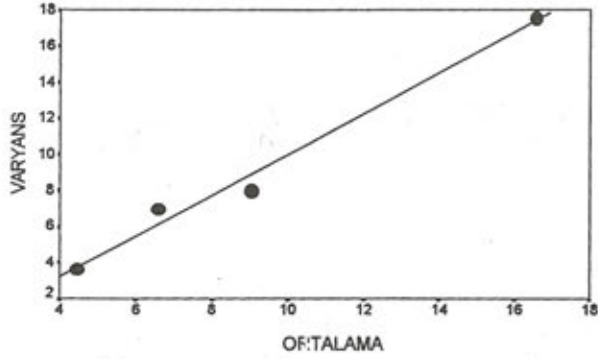
Karekök dönüşümü pozitif değerler için sözkonusudur. Karekök dönüşümü uygulanacak veri sıfıra çok yakın gözlemleri içeriyorsa her bir gözleme 0.5 eklenerek elde edilen yeni değerlere karekök dönüşümünün yapılması daha uygundur ( $\sqrt{x+0.5}$ ). Karekök dönüşümü gibi logaritmik dönüşüm de sadece pozitif değerler için söz konusudur. Karekök dönüşümü uygulanacak gözlemlerin 0'a yakın değerleri içermesi durumunda  $\log(x+1)$  şeklinde bir dönüşüm daha uygun olmaktadır. Resiprokal dönüşüm ise sadece pozitif gözlemler için tanımlıdır. Bazı durumlarda, dağılımlar yüzde değerlerinden oluşur (vücut yağ yüzdesi gibi). Verilerin 'yüzde değerleri' olduğu bazı durumlarda, yüzde değerlerinin ortalaması ile varyansı arasında  $S_1^2 = x_i(1-x_i)$  gibi bir ilişki sözkonusu olabilir. Bu durumda ise varyansları homojenleştirebilmek için arc sinüs dönüşümünden yararlanılabilir. Aşağıda küçük bir örneklem grubu ele alınarak bir dönüşümün nasıl yapılacağı konusuna ilişkin bir örnek verilmiştir.

Aşağıda 4 gruba ilişkin bir örnek veri verilmiştir (Tablo 3). Tabloda verilen varyanslardan farkedileceği gibi, bu veri grubunda varyanslar homojen değildir. Varyansların homojenleştirilmesi amacıyla grafik yaklaşım yoluyla nokta grafikleri incelendiğinde,  $X_1$  değerleri ile  $S_1^2$ 'ler arasında bir ilişki olduğu görülmektedir (Şekil 5). Bu nedenle verilere karekök dönüşümü uygulanacaktır. Karekök dönüşümü yapılmış veriler Tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 3. Orjinal Veriler ( $X_1$ )

	$X_1$	$X_2$	$X_3$	$X_4$
	2	7	3	15
	3	10	8	10
	6	12	4	19
	7	6	11	22
	6	13	6	20
	4	6	7	13
	3	9	7	17
$X_1$	4.428	9.000	6.571	16.571
$S_1^2$	1.902	2.828	2.637	4.197
$S_1^2$	3.617	8.000	6.953	17.615





Şekil 5. Tablo 3'deki Örnek Veriye İlişkin  $X_1-S_1^2$  Nokta Grafiği

Tablo 4'de görüldüğü gibi, varyanslar homojen bir duruma gelmiştir. Dönüştürmüş veriye, diğer koşulların da sağlanması durumunda varyans analizi uygulanabilir. Dönüşüm uygulanmış veriye ilişkin sonuçlar, "orjinal verilerle elde edilmiş sonuçlar" gibi yorumlanır.

Tablo 4. Karekök dönüşümü yapılmış veriler ( $\sqrt{X_i}$ )

	$\sqrt{x_1}$	$\sqrt{x_2}$	$\sqrt{x_3}$	$\sqrt{x_4}$
	1.414	2.646	1.732	3.873
	1.732	3.162	2.828	3.162
	2.449	3.464	2.000	4.359
	2.646	2.449	3.516	4.690
	2.449	3.605	2.449	4.472
	2.000	2.449	2.646	3.605
	1.732	3.000	2.646	4.123
$X_1$	2.060	2.968	2.517	4.040
$S_1$	0.462	0.471	0.525	0.533
$S_1^2$	0.214	0.222	0.275	0.284

#### KAYNAKLAR

1. Altman, D. G. Practical Statistics For Medical Research. London, Chapman and Hall, 1992.
2. Ferguson, G. A. ve Takane, Y. Statistical Analysis in Psychology and Education. New York, McGRAW-HILL Book Company, 1989.
3. Montgomery, D. C. ve Peck, E. A. Introduction to Linear Regression Analysis. New York, John Wiley and Sons Inc., 1992.
4. Tabachnick, B. ve Fidell, IL. S. Using Multivariate Statistics. New York, Harper and Row Inc., 1983.

## El ve ayaklarında uyuşma olan 25 yaşında kadın hasta

**Dr. Tomris Erbaş**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Ünitesi Doçenti

Yirmibeş yaşındaki bayan hasta son bir aydır ellerinde ve ayaklarında olan uyuşmalar nedeni ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF)'ne başvurduğunda; uyluklarında ve ayak bileklerinde yorulmakla ağrısı olduğu ve uzun süre hareketsiz kalınca ayaklarının kasıldığı öğreniliyor. Kas güçsüzlüğü, kemiklerde hassasiyet ve merdiven çıkmada zorluk tanımlanıyor. İştahı normal olan hastada kilo değişikliği olmamış. Ondört yaşında guatr tanısı almış ve değişik merkezlerde tiroid hormonu, anti-tiroid ilaçlar ve potasyum iyodürden oluşan çeşitli tedavi protokolleri uygulanmış. Fizik muayenede kan basıncı:130/60 mmHg, nabız:82 dk. olarak bulundu. Tiroid glandı birbuçuk kat büyük olarak palpe edildi ve sağ lob alt kutbunda 1.5 cm büyüklüğünde nodül tespit edildi. Trousseau (+), Chvostek (-) bulundu.

Guatr öyküsü olan, ekstremitelerde uyuşma ve kasılma ile başvuran hastada latent tetani bulgusu olan Trousseau (+) olarak tespit ediliyor. Klinik bulgular sonucunda ötiroid olduğu düşünülen hastanın ilk planda tiroid ve paratiroid fonksiyonları yönünden değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bu amaçla yapılan tiroid fonksiyon testlerinden, T3:2.8 ng/ml, T4:23.1 mg/dl, serbest T3:16 pmol/L, serbest T4:56 pmol/L, TSH: 2.0 uIU/ml. olarak bulundu. Tiroid ultrasonografisinde; sağ tiroid lobunda, inferiorda 1.5 cm boyutunda izoekoik rimi olan nodül tespit edildi. Tiroid sintigrafisinde ise bilateral olarak aktivite dağılımı non-homojen karekterde bulundu. Yapılan tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisinde benign follikül epitel hücreleri tespit edildi.

Son yıllarda sensitif TSH testlerinin yaygın olarak kullanılması ile hastamızda olduğu gibi yüksek serum tiroksin seviyeleri ile birlikte uygunsuz yüksek TSH değerleri sıklıkla tespit edilmektedir. Hastada yüksek total T3 ve total T4 değerleri ile birlikte TSH:2.0 uIU/ml olarak uygunsuz yüksek bulunmuştur. Bu durumda klinik olarak ötiroid olan hastada, hipertiroidi ile sıklıkla karıştırılan ötiroid hipertiroksinemi nedenlerinin ayrıntılı olarak incelenmesi gerekmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1. Ötiroid hipertiroksinemi nedenleri**

- Laboratuvar artefaktları
  - TSH, T3 ve T4 antikorları
- Tiroid hormon bağlanma bozuklukları
  - Tiroksin bağlayıcı globülin artımı
    - konjenital
    - estrogen, ilaçlar ve karaciğer hastalıkları
  - Tiroksin bağlayıcı prealbumin artışı
  - Familiyal disalbuminemi hipertiroksinemi
- T4'ün T3'e dönüşümünün inhibisyonu
  - İlaçlar (amiodarone, iopanoic asid, sodyum ipodate)
  - 5'-dehidrogenaz eksikliği
  - Nontiroidal hastalıklar
- Akut psikiyatrik hastalıklar
- Amfetamine kullanımı

Ötiroid hipertiroksinemiye sıklıkla laboratuvar artefaktları ve serum tiroksin bağlayıcı protein anomalileri neden olmaktadır (1). Konjenital ve akiz tiroksin bağlayıcı globülin anomalilerinde, serbest hormon değerleri normal sınırlarda iken, total tiroid hormon değerleri yüksektir. Hastada serbest T3 ve serbest T4 yüksek değerlerde ve tiroksin bağlayıcı globülin (35 mg/ml) normal sınır-

larda tespit edilerek tiroksin bağlayıcı globülin artışı kolaylıkla ekarte edilmiştir. Aynı zamanda T3 ve T4 antikorları negatif, T4 ve T3 ün proteinlere bağlanması da normal olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığı altında hastada ötiroid hipertiroksinemi nedenleri ekarte edilerek uygunsuz TSH sekresyonuna neden olan patolojilerin incelenmesine devam edilmelidir (Tablo 2).

**Tablo 2. Uygunsuz TSH sekresyonu**

1. Neoplastik TSH yapımı
A. Pituitier Tümörler
B. Nonpituitier Tümörler (ektopik yapım)
2. TSH'nin pituitier hipersekresyonu
A. Generalize tiroid hormon rezistansı
B. Pituitier tiroid hormon rezistansı

**İlk planda hastaya TRH stimülasyon testi yapılarak, TRH'ya TSH cevabı incelendi. Pituitier rezistansın değerlendirilmesi amacıyla eksojen T3 artan dozlarda verildi. T3 preparatı üçer günlük sürelerle sırasıyla 100, 200 ve 400 mikrogram olacak şekilde oral yol ile verilerek, dokuzuncu gün TRH testi tekrarlandı (Tablo 3).**

**Tablo 3. TRH testi**

	Bazal	T3 sonrası
T3 (ng/ml)	2.8	8.4
T4 (mg/dl)	22.3	12.5
FTI (mg/dl)	23.1	15.4
TSH 0. dak.	1.3	0.5
15. dak.	14.6	7.7
30. dak.	14.9	7.0
60. dak.	13.4	6.4
90. dak.	11.7	5.5
120. dak.	8.7	3.6
180. dak.	5.4	1.6

Tiroid hormon rezistansı olan hastalarda TRH'ya TSH cevabı normal hatta artmış olarak bulunur. Hastada bazal şartlarda yapılan TRH testi ile normale göre artmış TSH cevabı elde edilmiştir. Pituitier rezistansın derecesini değerlendirmek amacıyla eksojen T3 verilmesi ile tiroid hormon rezistanslı hastalarda TSH'da tam bir supresyon gözlenmez. Serum serbest T4 değerleri ise %50 den fazla azalır. Hastada, eksojen olarak verilen T3 preparatı öncesinde ve sonrasında yapılan TRH testi sonuçları değerlendirildiğinde; sonuçlar tiroid hormon rezistansı ile uyumlu bulunmuştur. T3 sonrasında T4 değerinde %50 azalma ve TRH ya TSH cevabında kısmi bir supresyon gözlenmiştir (2,3). Tiroid hormon rezistansı düşünülen hastala-

nın, uygunsuz TSH sekresyonuna neden olan pituitier adenom yönünden de incelenmeleri gerekmektedir. Bu amaçla hastaya hipofiz MR yapılmıştır.

**Infundibulumun hipofize birleştiği yerde posterior hipofizin hemen anteriorunda milimetrik boyutta fokal bir alan tespit edildi ve pars intermedia kisti ile uyumlu olduğu bildirildi. TSH-salgılayan tümörlerde  $\alpha$ -subunit değerlerinin ve molar ratio serum  $\alpha$ -subunit/TSH'nin yükseldiği bilindiği için hastada bu ölçümlerde yapıldı ve  $\alpha$ -subunit 0.1 mU/ml (0-0.8) olarak bulundu.**

TSH salgılayan pituitier adenomu olan hastalar hipertiroidinin klasik semptom ve bulgularını taşırlar. TSH-salgılayan pituitier tümörler genellikle büyüktürler. Bu nedenle başağrısı, menstrual bozukluklar, impotans, görme alanı bozuklukları ve galaktoreye neden olurlar. Pituitier tümörü destekleyen bu bulgular hastada mevcut değildi. MR incelenmesinde hipofiz posterior kesiminde fokal bir lezyon tespit edilmiş, adenom gösterilememiştir. Tiroid hormon rezistanslı hastalarda  $\alpha$ -subunit yapımı yüksek değildir. Hastada  $\alpha$ -subunit normal sınırlar içinde bulunmuştur. TSH salgılayan adenomlar otonom oldukları için, TRH stimülasyonuna ve T3 supresyonuna cevap vermezler. Tiroid hormon etkisinin periferik göstergesi olan sex-hormon bağlayıcı globülin (SHBG) değerleri TSH salgılayan adenomlu hastalarda yüksektir. Hastada SHBG değeri (12.5 mg/L) normal bulunmuştur. Tüm bu bilgiler ışığı altında hastamıza generalize tiroid hormon rezistansı tanısı konmuştur (2).

Tiroid hormon rezistans sendromu dolaşımdaki serbest tiroid hormonlarına hedef doku cevabının azalması ile karakterizedir. Pituitier tirotrop hücrelerde tiroid hormon etkisine rezistans bulunması sonucunda, normal negatif feed-back mekanizması yükselen set-point'te işler ve TSH sekresyonu inhibe edilemez. Bu durumda TSH'nin uygunsuz salınması ile tiroid glandı uyarılır, tiroid hormon hipersekresyonu ve guatr oluşur.

Tiroid hormon rezistansı oldukça nadir bir hastalıktır. Generalize rezistanslı 312, pituitier rezistanslı 72 vaka yayınlanmıştır. Farklı dokularda tiroid hormon etkisine farklı derecede rezistans bulunması sonucunda geniş bir klinik spektrum oluşur. Generalize rezistansı olan hastalarda kompense edilmiş hipotiroidi varken, pituitier rezistansı olan hastalar hipertiroidi kliniği ile karşımıza çıkarlar. Tiroid hormon rezistans sendromlarını daha iyi anlayabilmek için tiroid reseptörlerinin yapılarını

hatırlamamız faydalı olacaktır. Bilinen iki tiroid hormon reseptör geni bulunmaktadır. TR $\beta$  3. kromozomda, TR $\alpha$  ise 17. kromozomda yer alır. TR $\beta$  geni TR $\beta$ 1 ve TR $\beta$ 2 proteinlerini, TR $\alpha$  ise TR $\alpha$ 1 ve  $\alpha$ 2 isoformunu oluşturur. TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 ve TR $\alpha$ 1 proteinleri fizyolojik tiroid hormon reseptörü olarak bilinmektedir. Bu reseptörler T3'ü bağlar ve daha sonra tiroid hormon-responsive gen transkripsiyonunu regüle ederler. T3 bağlamayan  $\alpha$ 2 isoformunun, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 ve TR $\alpha$ 1'in transkripsiyonel etkilerini inhibe ettiği bilinmektedir (4).

Generalize tiroid hormon rezistansı pek çok hastada TR $\beta$  geninde mutasyon tanımlanmıştır. TR $\beta$  gen mutasyonları, TR $\beta$  reseptörünün T3 binding-domain bölgesinde aminoasit eklenmesine neden olur. Sonuçta T3 bağlanma affinitesinde azalma veya kaybolma oluşur.

#### **Tiroid hormon rezistansı tanısı alan hastalarda tedavi nasıl yönlendirilmelidir ?**

Genel olarak tiroid hormon rezistanslı erişkinlerin büyük çoğunluğu büyümüş tiroid glandı veya gereksiz yapılmış operasyon ve <sup>131</sup>I ablasyonundan sonra oluşan rekürrent guatr nedeni ile kliniğe başvururlar. Hasta 14 yaşında guatr tanısı almış ve çeşitli merkezlerde tiroid hormon preparatı, antitiroid ilaçlar ve potasyum iyodür ile tedavi edilmeye çalışılmış. Fakat hasta bu tedavilerden fayda görmemiş ve guatr boyutlarında küçülme olmamış. Antitiroid tedavi veya radyoaktif iyod tedavisi hipertiroidi semptomlarını geçici olarak düzeltmekte buna karşın TSH değerleri yükselerek guatr belirginleşmektedir. Pek çok vakada tedaviye gerek yoktur. Parsiyel tiroid hormon rezistansı, endojen tiroid hormonlarındaki artış ile kompanse edilir. Hipometabolizma olan diğer vakalarda ise yüksek doz eksojen T4 (500-1000 mg) veya T3 (200-400 mg) tedavisi gerekli olabilir (5).

**Tiroid hormon rezistansından ayrı olarak, ayaklarında ve ellerinde uyuşma olan hastanın fizik muayenesinde latent tetaninin göstergesi olan Troussou belirtisi positif olarak tespit edildi. Tekrarlanan serum Ca (7.6-7.8 mg/dl) ve iyonize Ca (0.98 mmol/l) değerleri düşük, fosfor ise (2.9-2.7 mg/dl) normalin alt sınırlarında bulundu. BUN, Cr, Mg ve serum protein değerleri normal olan hastanın alkalin fosfatı normalin iki katı yüksek idi. 24 saatlik idrarda Ca atılımı (60 mg/gün) normalden düşük olarak tespit edildi. Intakt PTH 740 (pg/ml) yüksek değerlerde bulundu. Bu bulgular ile osteomalazi olabileceği düşünülen hastada 25OHD düzeyleri çalıştırıldı. Tanıyı destekler**

#### **şekilde 25OHD (5 ng/ml) normal değerlerden belirgin olarak düşük saptandı.**

Osteomalazi vitamin D eksikliğine bağlı oluşan klinik bir sendromdur ve kemik mineralizasyon defekti ile karakterizedir. Vitamin D metabolizmasını kısaca hatırlarsak osteomalazi patogenezini daha iyi anlayabiliriz. Vitamin D'nin iki formu vardır. 7-dehidrokolesterolden oluşan vitamin D3 (kolekalsiferol) ve ergosterolden oluşan vitamin D2 (ergokalsiferol). İnsanlarda vitamin D, ultraviyole etkisi ile deride sentez edilir veya çeşitli gıdalardan diyet ile alınır. Vitamin D'nin yaklaşık yarısı diyet ile alınmaktadır. Diyetteki vitamin D2 ve D3'ün emilimi; safra asitlerinin ve pankreatik enzimlerin sekresyonunun ve ince barsak absorpsiyonunun normal olmasına bağlıdır. Deride vitamin D3'ün yapımı ise güneş ışığı ve deri pigmentasyonu ile ilişkilidir. Yoğun pigmenti olanlarda veya yaşam stili ve giysileri nedeni ile güneş ışığına minimal derecede maruz kalan kişilerde yeterli vitamin D3 sentezi için daha fazla güneş ışığına ihtiyaç vardır. Vitamin D karaciğerde 25-OHD ve daha sonra böbrekte 1,25(OH)<sub>2</sub>D ye metabolize olur. 1,25(OH)<sub>2</sub>D hormonal olarak aktif formdur ve böbrek, intestin ve kemik üzerine etki ederek kalsiyum ve fosfat homeostasisini düzenler. Güneş ışığının yokluğu, diyetteki D vitamin eksikliği, vitamin D absorpsiyonunu önleyen genetik hastalıklar, yüksek fitat içeren diyetler ve siyah deri vitamin D eksikliğine neden olabilir (6).

Dünyanın yeterli güneş ışığı alan bölgelerinde de iklim koşullarına bağlı olmaksızın osteomalazi gelişebilir. Kadınların yaşamlarının büyük kısmını ev içinde geçirmeleri ve dışarı çıktıkları zaman tüm vücutlarını örten giysiler giymeleri yeterli güneş ışığı alan bölgelerde osteomalazi gelişimine neden olmaktadır (7). Ondört yaşından itibaren kapalı olarak giyinen hasta, yaz ve kış güneş almayan bir evde oturuyor ve ev dışına nadiren çıkıyor.

Matriksin yetersiz mineralizasyonu ile karakterize olan bu generalize kemik hastalığında en belirgin semptom proksimal kas güçsüzlüğüdür ve kemik ağrıları ile beraber bulunur. Hastada görüldüğü şekilde hipokalsemi, parastezi ve tetaniye neden olabilir. Vitamin D eksikliğinde negatif kalsiyum balansı PTH seviyelerinin yükselmesine neden olur. İdrar kalsiyum kaybı 100 mg/gün'den daha düşüktür. Kemik osteoid artımı sonucunda alkalin fosfataz seviyesi artar. Sekonder hiperparatiroidi neticesinde serum fosfat düzeyleri azalır. Vitamin D eksikliği olan kişilerde serum 25OHD düzeyleri azalmış olarak bulunur.

Yürüme değişiklikleri, uyluk ağrısı ve merdiven çıkmada veya doğrulmadaki zorluk klinik semptom olarak değerlendirildiğinde, histolojik spektrum ile uyumlu olduğu görülmüştür. Fakat sırt, omuz ve kalça ağrısının osteomalazinin derecesi ile bir korelasyonu yoktur. Kemik grafilindeki Looser zonları ciddi osteomalazinin patognomonik bulgusu olarak kabul edilir. Hastanın kemik grafilinde Looser zonu tespit edilmedi.

Diyet içeriği, vitamin D'nin enterohepatik sirkülasyonunda ve hepatik metabolizmasında önemlidir. Ultraviole ışığına sınırlı maruz kalanlarda, kısıtlı et ve fazla lif tüketimi osteomalazi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Diyetteki buğday lifleri, vitamin D'nin enterohepatik dolaşımını etkiler ve vitamin D'nin fekal atılımına neden olur (8). Hastada kapalı giysiler nedeni ile, ultraviole ışığına yetersiz maruz kalma ve muhtemelen yetersiz beslenme osteomalazi gelişimine neden olmuştur.

**Serum Ca:7.8 mg/dl olan hastaya D vitamini (50.000 ünite/gün) ile kalsiyum oral olarak başlandı ve izlem sırasında D vitamini günde 2000 ünite'ye azaltıldı.**

Hastanın tedavisi vitamin D ile yapıldı ve ekstremitelerindeki uyuşma ve keçeleşme tamamen düzeldi, bir ay içinde serum Ca ve fosforu sırasıyla 9.4 ve 4.6 mg/dl'ye kadar yükseldi. AP 132 ünite'ye, PTH ise 205 pg/ml'ye düştü. Tedavinin beşinci ayında ise 25 OHD normale döndü.

#### Yorum

Bu hastanın klinik ve laboratuvar bulguları sonucunda generalize tiroid hormon rezistansını tanısı konulmuştur. Tanının desteklenebilmesi için TRβ genindeki mutasyonun gösterilmesi gerekir.

Genetik yönden hastanın ve ailesinin incelenmesine devam edilmektedir. Tiroid hormon rezistansı ile birlikte osteomalazi gelişimi literatürde bildirilmemiştir. Bu hastada iki ayrı hastalığın tesadüfi olarak birlikte bulunduğu düşünülmüştür. Tiroid hormon rezistansı yönünden takibi yapılacak olan hastaya güneş ışığına daha fazla maruz kalması ve D vitaminine devam etmesi önerilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Jaffiol C, de Boisvilliers F, Baldet L, Torresani J. Thyroid hormone generalized resistance. *Horm Res.* 1992;38:62-65.
2. Beck-Peccoz P, Forloni F, Cortelazzi D, Persani L, Papandrea MJ, Asteria C, Faglia G. Pituitary resistance to thyroid hormones. *Horm Res.* 1992;38:66-72
3. Jameson JL. Mechanism by which thyroid hormone receptor mutations cause clinical syndromes of resistance to thyroid hormone. *Thyroid.* 1994;4:485-92.
4. De Nayer Ph. The thyroid hormone receptors: Molecular basis of thyroid hormone resistance. *Horm Res.* 1992;38:57-71.
5. Refetoff S. Clinical and genetic aspects of resistance to thyroid hormone. *The Endocrinologist* 1992;2:261-69.
6. Bingham GT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med.* 1993;95:519-23.
7. Groen JJ, Eshchar J, Ben-Ishay D, Alkan WJ, Ben Assa BI. Osteomalacia among the Bedouin of the Negev Desert. *Arch Intern Med* 1965;116:195-204.
8. Henderson JB, Dunnigan MG, McIntosh WB, Abdul-Motaal AA, Gettinby G, Glekin BM. The importance of limited exposure to ultraviolet radiation and dietary factors in the aetiology of Asian rickets. A risk-factor model. *Quartely J Med.* 1987;63:413-25.

hatırlamamız faydalı olacaktır. Bilinen iki tiroid hormon reseptör geni bulunmaktadır. TR $\beta$  3. kromozomda, TR $\alpha$  ise 17. kromozomda yer alır. TR $\beta$  geni TR $\beta$ 1 ve TR $\beta$ 2 proteinlerini, TR $\alpha$  ise TR $\alpha$ 1 ve  $\alpha$ 2 isoformunu oluşturur. TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 ve TR $\alpha$ 1 proteinleri fizyolojik tiroid hormon reseptörü olarak bilinmektedir. Bu reseptörler T3'ü bağlar ve daha sonra tiroid hormon-responsive gen transkripsiyonunu regüle ederler. T3 bağlamayan  $\alpha$ 2 isoformunun, TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 ve TR $\alpha$ 1'in transkripsiyonel etkilerini inhibe ettiği bilinmektedir (4).

Generalize tiroid hormon rezistanslı pek çok hastada TR $\beta$  geninde mutasyon tanımlanmıştır. TR $\beta$  gen mutasyonları, TR $\beta$  reseptörünün T3 binding-domain bölgesinde aminoasid eklenmesine neden olur. Sonuçta T3 bağlanma affinitesinde azalma veya kaybolma oluşur.

#### **Tiroid hormon rezistansı tanısı alan hastalarda tedavi nasıl yönlendirilmelidir ?**

Genel olarak tiroid hormon rezistanslı erişkinlerin büyük çoğunluğu büyümüş tiroid glandı veya gereksiz yapılmış operasyon ve <sup>131</sup>I ablasyonundan sonra oluşan rekürrent guatr nedeni ile kliniğe başvururlar. Hasta 14 yaşında guatr tanısı almış ve çeşitli merkezlerde tiroid hormon preparatı, antitiroid ilaçlar ve potasyum iyodür ile tedavi edilmeye çalışılmış. Fakat hasta bu tedavilerden fayda görmemiş ve guatr boyutlarında küçülme olmamış. Antitiroid tedavi veya radyoaktif iyod tedavisi hipertiroidi semptomlarını geçici olarak düzeltmekte buna karşın TSH değerleri yükselerek guatr belirginleşmektedir. Pek çok vakada tedaviye gerek yoktur. Parsiyel tiroid hormon rezistansı, endojen tiroid hormonlarındaki artış ile kompanse edilir. Hipometabolizma olan diğer vakalarda ise yüksek doz eksojen T4 (500-1000 mg) veya T3 (200-400 mg) tedavisi gerekli olabilir (5).

**Tiroid hormon rezistansından ayrı olarak, ayaklarında ve ellerinde uyuşma olan hastanın fizik muayenesinde latent tetaninin göstergesi olan Troussou belirtisi positif olarak tespit edildi. Tekrarlanan serum Ca (7.6-7.8 mg/dl) ve iyonize Ca (0.98 mmol/l) değerleri düşük, fosfor ise (2.9-2.7 mg/dl) normalin alt sınırlarında bulundu. BUN, Cr, Mg ve serum protein değerleri normal olan hastanın alkalen fosfatı normalin iki katı yüksek idi. 24 saatlik idrarda Ca atılımı (60 mg/gün) normalden düşük olarak tespit edildi. Intakt PTH 740 (pg/ml) yüksek değerlerde bulundu. Bu bulgular ile osteomalazi olabileceği düşünülen hastada 25OHD düzeyleri çalıştırıldı. Tanıyı destekler**

#### **şekilde 25OHD (5 ng/ml) normal değerlerden belirgin olarak düşük saptandı.**

Osteomalazi vitamin D eksikliğine bağlı oluşan klinik bir sendromdur ve kemik mineralizasyon defekti ile karakterizedir. Vitamin D metabolizmasını kısaca hatırlarsak osteomalazi patogenezi daha iyi anlayabiliriz. Vitamin D'nin iki formu vardır. 7-dehidrokolesterolden oluşan vitamin D3 (kolekalsiferol) ve ergosterolden oluşan vitamin D2 (ergokalsiferol). İnsanlarda vitamin D, ultraviyole etkisi ile deride sentez edilir veya çeşitli gıdalardan diyet ile alınır. Vitamin D'nin yaklaşık yansı diyet ile alınmaktadır. Diyetteki vitamin D2 ve D3'ün emilimi; safra asitlerinin ve pankreatik enzimlerin sekresyonunun ve ince barsak absorpsiyonunun normal olmasına bağlıdır. Deride vitamin D3'ün yapımı ise güneş ışığı ve deri pigmentasyonu ile ilişkilidir. Yoğun pigmenti olanlarda veya yaşam stili ve giysileri nedeni ile güneş ışığına minimal derecede maruz kalan kişilerde yeterli vitamin D3 sentezi için daha fazla güneş ışığına ihtiyaç vardır. Vitamin D karaciğerde 25-OHD ve daha sonra böbrekte 1,25(OH)<sub>2</sub>D ye metabolize olur. 1,25(OH)<sub>2</sub>D hormonal olarak aktif formdur ve böbrek, intestin ve kemik üzerine etki ederek kalsiyum ve fosfat homeostasını düzenler. Güneş ışığının yokluğu, diyetteki D vitamin eksikliği, vitamin D absorpsiyonunu önleyen genetik hastalıklar, yüksek fitat içeren diyetler ve siyah deri vitamin D eksikliğine neden olabilir (6).

Dünyanın yeterli güneş ışığı alan bölgelerinde de iklim koşullarına bağlı olmaksızın osteomalazi gelişebilir. Kadınların yaşamlarının büyük kısmını ev içinde geçirmeleri ve dışarı çıktıkları zaman tüm vücutlarını örten giysiler giymeleri yeterli güneş ışığı alan bölgelerde osteomalazi gelişimine neden olmaktadır (7). Ondört yaşından itibaren kapalı olarak giyinen hasta, yaz ve kış güneş almayan bir evde oturuyor ve ev dışına nadiren çıkıyor.

Matriksin yetersiz mineralizasyonu ile karakterize olan bu generalize kemik hastalığında en belirgin semptom proksimal kas güçsüzlüğüdür ve kemik ağrıları ile beraber bulunur. Hastada görüldüğü şekilde hipokalsemi, parastezi ve tetaniye neden olabilir. Vitamin D eksikliğinde negatif kalsiyum balansı PTH seviyelerinin yükselmesine neden olur. İdrar kalsiyum kaybı 100 mg/gün'den daha düşüktür. Kemik osteoid artımı sonucunda alkalen fosfataz seviyesi artar. Sekonder hiperparatiroidi neticesinde serum fosfat düzeyleri azalır. Vitamin D eksikliği olan kişilerde serum 25OHD düzeyleri azalmış olarak bulunur.

Yürüme değişiklikleri, uyluk ağrısı ve merdiven çıkmada veya doğrulmadaki zorluk klinik semptom olarak değerlendirildiğinde, histolojik spektrum ile uyumlu olduğu görülmüştür. Fakat sırt, omuz ve kalça ağrısının osteomalazinin derecesi ile bir korelasyonu yoktur. Kemik grafiplerindeki Looser zonları ciddi osteomalazinin patognomonik bulgusu olarak kabul edilir. Hastanın kemik grafiplerinde Looser zonu tespit edilmedi.

Diyet içeriği, vitamin D'nin enterohepatik sirkülasyonunda ve hepatik metabolizmasında önemlidir. Ultraviyole ışığına sınırlı maruz kalanlarda, kısıtlı et ve fazla lif tüketimi osteomalazi gelişimine katkıda bulunmaktadır. Diyetteki buğday lifleri, vitamin D'nin enterohepatik dolaşımını etkiler ve vitamin D'nin fekal atılımına neden olur (8). Hastada kapalı giysiler nedeni ile, ultraviyole ışığına yetersiz maruz kalma ve muhtemelen yetersiz beslenme osteomalazi gelişimine neden olmuştur.

**Serum Ca:7.8 mg/dl olan hastaya D vitamini (50.000 ünite/gün) ile kalsiyum oral olarak başlandı ve izlem sırasında D vitamini günde 2000 ünite'ye azaltıldı.**

Hastanın tedavisi vitamin D ile yapıldı ve ekstremitelerindeki uyuşma ve keçeleşme tamamen düzeldi, bir ay içinde serum Ca ve fosforu sırasıyla 9.4 ve 4.6 mg/dl'ye kadar yükseldi. AP 132 üniteye, PTH ise 205 pg/ml'ye düştü. Tedavinin beşinci ayında ise 25 OHD normale döndü.

#### Yorum

Bu hastanın klinik ve laboratuvar bulguları sonucunda generalize tiroid hormon rezistansını tanısı konulmuştur. Tanının desteklenebilmesi için TRβ genindeki mutasyonun gösterilmesi gerekir.

Genetik yönden hastanın ve ailesinin incelenmesine devam edilmektedir. Tiroid hormon rezistansı ile birlikte osteomalazi gelişimi literatürde bildirilmemiştir. Bu hastada iki ayrı hastalığın tesadüfi olarak birlikte bulunduğu düşünülmüştür. Tiroid hormon rezistansı yönünden takibi yapılacak olan hastaya güneş ışığına daha fazla maruz kalması ve D vitaminine devam etmesi önerilmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Jaffiol C, de Boisvilliers F, Baldet L, Torresani J. Thyroid hormone generalized resistance. *Horm Res.* 1992;38:62-65.
2. Beck-Peccoz P, Forloni F, Cortelazzi D, Persani L, Papandrea MJ, Asteria C, Faglia G. Pituitary resistance to thyroid hormones. *Horm Res.* 1992;38:66-72
3. Jameson JL. Mechanism by which thyroid hormone receptor mutations cause clinical syndromes of resistance to thyroid hormone. *Thyroid.* 1994;4:485-92.
4. De Nayer Ph. The thyroid hormone receptors: Molecular basis of thyroid hormone resistance. *Horm Res.* 1992;38:57-71.
5. Refetoff S. Clinical and genetic aspects of resistance to thyroid hormone. *The Endocrinologist* 1992;2:261-69.
6. Bingham GT, Fitzpatrick LA. Noninvasive testing in the diagnosis of osteomalacia. *Am J Med.* 1993;95:519-23.
7. Groen JJ, Eshchar J, Ben-Ishay D, Alkan WJ, Ben Assa BI. Osteomalacia among the Bedouin of the Negev Desert. *Arch Intern Med* 1965;116:195-204.
8. Henderson JB, Dunnigan MG, McIntosh WB, Abdul-Motaal AA, Gettinby G, Glekin BM. The importance of limited exposure to ultraviolet radiation and dietary factors in the aetiology of Asian rickets. A risk-factor model. *Quartely J Med.* 1987;63:413-25.

## Deney

O gün içim içime sığıyordu, ders çalışırken literatürde hiç çalışılmamış bir konu aklıma takılmıştı. Sorunun yanıtını bulamayınca orjinal bir çalışma konusu olabileceğini düşünüyordum, çok heyecanlanmışım hemen yarın çalışma protokolünü hazırlayıp deneye başlamak istiyordum. Büyük bir heyecanla deney protokolünü birkaç gün içinde hazırladım. Tasarladığım bu hayvan deneyini hocalarıma takdim ettim, onların da düşüncelerini aldıktan sonra tek iş hayvanları bulup çalışmaya başlamak kalmıştı.

Büyük bir heyecanla deneyde kullanmak üzere sıçan aramaya başladım, ama üniversitenin deney hayvanları laboratuvarında sıçan kalmamıştı. Ertesi gün hayvan deneylerinde tecrübeli bir doktorla konuştum, hayvan bulmanın çok zor olduğunu söyledikten sonra deney hayvanı temin edebilecek bazı kurumları önerdi. Bütün üniversite ve kurumlara deney hayvanı bulmak umuduyla başvurdum, ancak bütün kapılar yüzüme kapanıyordu. Sonunda, deney hayvanlarını ticari amaçla pazarlayan bir serum çiftliğinin bana yardımcı olabileceği söyleyerek, buranın telefon numarası verildi. Artık işin başındaki heyecanım kaybolmaya başlamıştı. Ama ısrarla serum çiftliğini de aradım, telefondaki yetkili ellerinde hiç sıçan olmadığını sadece tavşan bulunduğunu bunun tamamını da başka bir kuruma vereceklerini söyledi. Artık soracak kimse de kalmamıştı. Büyük hayallerle başladığım, daha doğrusu başlayamadığım çalışmam öylece kalmıştı.

Aylar sonra bir gün bölümdeki doktor arkadaşlarımdan birisinin aracılığıyla bir üniversiteden on tane sıçan bulabildim. Hiç yoktan birşeyler olmuştu ama daha 30 sıçana ihtiyacım vardı. Derken bir

on hayvan da çalıştığım üniversitenin deney hayvanları laboratuvarından buldum, artık ihtiyaç tamamlanmasa da deneye başlayabilirdim. Ancak deneyime ait ödenek bulamadığım için finans desteğini kendim bulmak zorundaydım ve her sıçanın fiyatını öğrenince insanların evlerinde bu hayvanları neden öldürdüklerini, bunun ne büyük israf olduğunu düşünmekten kendimi alamadım.

Bulduğum bütün hayvanları biraraya toplayarak deneyimi yapacağım üniversitenin deney hayvanları bölümüne getirdim. Burası ilk girdiğinizde gözlerini yaşartacak kadar keskin idrar ve gübre kokusu olan bir yerdi, köpeklerin de bulunması nedeniyle oldukça da gürültülüydü, her taraf iç karartıcı betondan yapılmış eski kafeslerle doluydu. Kendimi korku filmlerinin çekildiği bir mekanda gibi hissediyordum. Ama başka çarem yoktu, hayvanlara burada bakılacaktı ve ben hergün onlara ilaç vermeye buraya gelecektim.

Hafta sonu deney hayvanları laboratuvar çalışanları saat 9-12 arası gelip hayvanların bakımını yapıyorlardı. Ben de o hafta sonu saat 9' u biraz geçte geldim. Hastanenin çöplerinin atıldığı kütüphane binasının arka tarafındaki servis asansörünü güçlükle bulabildim. Buradaki kapıdan içeri girince hayvan yemlerinin istif edildiği karanlık bir odaya giriliyordu, buradan da servis asansörüne biniliyordu. Asansöre bindiğimde dehşete kapıldım, oldukça pis ve eski olan bu kabinin her tarafından ömümcek ağlarına takılmış otlar, yemler sallanıyordu. Artık aklıma ölüm, mezar gibi düşünceler bile gelmeye başlamıştı. Birkaç dakikalık seyahatten sonra 4. kata geldiğimde o günkü görevli de gelmişti. Hayvanları karton bir kutuya doldurduktan sonra aynı asansörle deneyimi yapacağım Ana-



bilim dalımıza getirdim. Ancak hayatında ilk kez hayvan deneyi yapıyordum ve sıçanlardan çok korkuyordum. Üstelik hayvanların ısırabileceği ve dikkatli olmam gerektiği anlatılmıştı. İlk hayvanı yakalayarak anestetik maddeyi elimi ısırtmadan yapmaya çalıştım, korkumdan hayvanı loop forsepsle tutarak enjeksiyon yapmak istedim. Ancak hayvan forseps canını çok yakmış olmalı ki acı içinde bağırarak kaçmaya başladı. Allahım! Bu hayvanı nasıl tutacaktım, yarın hastalar tedaviye gelecekti, burada kalamazdı, hem binbir zorluklarla bulmuştum, onu yakalamalıyım. Çok fazla zorlanmadan kaçan hayvanı yakaladım, tabii benim bilmediğim bunların kültür hayvanı oldukları ve kaçamayacaklarıydı. Ter içinde kalıyordum, neydi bu çektiğim, ama hepsi bilim uğrunaydı, katlanmak gerekliydi. Artık vaktin ilerlediğini farkedip hiçbir şey yapamamış olarak hayvanları tekrar laboratuvara getirdim.

Ertesi hafta sonu artık bir kısım tecrübelerim olmuştu, asansör o kadar ürkütücü gelmiyordu, laboratuvarın kokusu çok rahatsız etmiyordu, ve ben hayvanlardan daha az korkuyordum. Bu defa anestetik maddeyi laboratuvar görevlisinin yardımıyla yaptım. Daha sonra sıçanları kutuya koyarak bölüme getirdim, hepsi mışıl mışıl uyuyordu. Bölümde gerekli uygulamalardan sonra uyurken verapamil enjeksiyonlarını da yaparak laboratuvara teslim ettim.

Üzerimden büyük bir yük kalkmıştı. Artık her gün birkaç dakika uğrayıp verapamil enjeksiyonundan başka birşey yapmak gerekmiyordu. Yalnız bu sefer de verapamil bulma problemi başgösterdi. Yirmi tane hayvana her gün en az 8 ampul isoptin kullanıyordum. Şans eseri isoptin hastanede yaygın olarak kullanılıyordu da problem nispeten çözülmüştü. Ben birkaç günde bir servisleri dolaşırken isoptinleri topluyordum. İlaçların azaldığını gören hemşire hanımlar ilaç dolaplarına isoptini bir, iki ampulden fazla koymuyorlardı. Hatta büyük acil polikliniğindeki hemşire hanımdan isoptin istediğimde, birisinin isoptinlere dadandığından yakınlıkla ilaçları verdi. Bu sırada karşılaştığım diğer bir problem de zaman sorunuydu. Servislerden ilaç toplamak, hayvanlara enjeksiyon yapmak gibi işler zaman alıyordu, ben de hastalarımı bırakıp, çalışmam için bölümü terk ediyordum. Ben yokken hastalarımın birinde problem gelişmesi nedeniyle öğretim üyeleri tarafından fena halde fırçalandım. Kimseye derdimi de anlatamıyordum, herkes haklıydı.

Büyük fedakarlıklarla yürüttüğüm deneyin son günleri gelip çatmıştı. Hayvanlardan kan almam ve

gerekli dokuları aldıktan sonra onları öldürmem gerekiyordu. Hemen fakültemizde bulunan araştırma bölümüne giderek burada deneyimi tamamlamak istediğimi, cerrahi malzemeleri kullanmak istediğimi anlattım. Buradaki görevliler bana randevu alıp almadığımı sorduktan sonra bu defaya mahsus burayı kullanılabileceklerini söylediler. Doğrusu çok kızışmışım, kimse yardımcı olmaya çalışmıyordu. Buradan Anatomi Anabilim dalında bulunan ve deneyin elektron mikroskopi kısmını yapacak olan doktor arkadaşımın yanına gittim. Bana hayvanları orada sakrifiye edebileceğimizi söyledi, tabii cerrahi malzemeyi getirmem şartıyla. Bunun için hastaneden bir parsuman setini, kelimenin tam anlamıyla, çaldım ve teçhizatı Anatomi anabilim dalına yığmaya başladım.

Hayvanlardan öncelikle kan almamız gerekiyordu. Öncelikle sıçanların kalbini dışardan palpe ederek enjektörle kalbe girip kan almaya çalıştım, başarılı olamadım. Bu defa önce sıçanların batin ve toraks boşluğunu açıp kalbi görüp, direkt enjektörle girip kan almayı denedim yine beceremedim. Hayvanın bütün kanını ve toraks boşluğu kanla doluyordu ancak ben bir türlü enjektöre kan alamıyordum. Ben mi çok beceriksizdim, yoksa hayvanlar mı çok becerikliydiler anlayamamıştım. Binbir zorlukla hayvanlardan az da olsa kan almayı sonunda başardım. Sıçanların değişik dokularından örnekler aldıktan sonra lenslerini ekstrakapsüler olarak çıkararak biyokimyasal çalışmalar için ayırdım. Elektron mikroskop çalışması için retina örnekleri aldım. Ancak, retina örneklerinin sıçan öldükten en geç 1 dakika içinde glüteraldehit solüsyonuna girmesi gerekiyordu. Bu nedenle retina örneklerini hayvanlar eter anestezisi altındayken öncelikle almaya başladım. İlk birkaç deneyimde vaktinde yetiştiremediysem de sonunda bunu da başardım. Artık bütün örnekleri aldığımda saatler 17 sularını gösteriyordu, hemen doku örneklerini Biyokimya anabilim dalında bulunan derin dondurucuya, kan numunelerini biyokimya laboratuvarın kapanmış olduğundan, acil biyokimya laboratuvarına getirdim. Buradaki teknisyenin sinirli hareketlerini ve sözlerini sineye çekerek, bütün sevimliliğimle en azından kanları santrifüj ederek buzdolabında saklamasını istedim. Pazartesi sabah gittiğimde teknisyenin kanlara dokunmadan buzdolabına koymuş olduğunu gördüm. Ne yapabiliirdim, binbir güçlükte yaptığım deneyim basit hatalar ve ihmaller yüzünden zarar görüyordu. Çaresizlik içinde kanları alarak biyokimya laboratuvarına getirdim, resmi belge düzenlemiş olduğumdan kimseye birşey söylemeden kanları çalışılmak üzere teslim ettim. Egrileriyle, doğrula-

nyla deneyin birinci kısmını bitirmiştik. Yirmi tane daha sıçan bulunca ikinci kısmına başlayabilecektim.

Deney hayvanları laboratuvarı çalışanlarıyla, hergün gidip geldiğimden, ahbab olmuştuk. Buraya gelerek ellerinde sıçan olup olmadığını sordum. Bana, Ankara da hiç bir laboratuvar da hayvan bulunmadığını söyleyerek bir teknisyeni deney hayvanı almak üzere Antalya'ya göndereceklerini, eğer istiyorsam pamuk elimi cebime atmam gerektiğini söylediler. Sıçan bulmanın sevinciyle hiç düşünmeden istedikleri parayı bir doktor arkadaşımın aldığı borçla verdim ve gelecek sıçanların hayaliyle beklemeye başladım. Birkaç gün sonra müjdeli haber geldi, Antalya dan yeterince deney hayvanı getirmişlerdi, deneyimin ikinci bölümüne artık başlayabilirdim. İşler zorluklarla da olsa yürüyordu. Deneyimin bu bölümüyle ilgili çok problem olmadı, ben yaşadıklarım dolayısıyla tecrübelenmiştim ve günlük ilaç enjeksiyonu gibi zahmetli işler yoktu. Deneklerimi 7.5 hafta takip etmekten başka iş yoktu. Sadece bu arada laboratuvar çalışanlarının pazarladığı sucukları satın almak gibi deneyin selameti açısından önemli hatırlar işleri dışında.

Yedibuçuk haftanın sonunda deneyi sonlandırmak için Anatomi anabilim dalı kabul etmediği için çalıştığım anabilim dalının arkasında kullanılmayan bir bölümünü kullanmaya karar verdim. Gerekli malzemeyi buraya hazırladım. Hayvanlara eter anestezi indüksiyonu yapacak kap bulamadığımdan bölümdeki çöp kutularından birisini temizleyerek bu iş için hazırladım. Bölümümüzden birkaç doktor arkadaşın yardımını istedim. Herşey tamamlandıktan sonra hayvanları almaya gittim. Sıçanları kutuya koymak için ilk hayvanı aldığımızda, görevli bunların erkek olduğunu söyledi. Kan bey-nime sıçramıştı, dişi hayvanlar daha rahat bulunduğundan ilk çalıştığımız grup dişiydi ve bu grubun tamamınında dişi olması gerekiyordu. Çalışmamın bir gölge daha düşmüştü. Ancak diğer sıçanların dişi olduğu ve sadece kontrol grubunda bir erkek hayvanın yanlışlıkla gruba karıştığı anlaşıldığında derin bir nefes aldım. Hayvanlarımı kutuya doldurarak Anabilim dalımızın arkasında kullanılmayan blokta hazırladığım yere geldim. Cuma günü akşamı yakın saatler olduğundan hastalarımız bitmişti, bölüm sakinleşmişti, rahat bir şekilde çalışabiliydik. Kan almamız ilk başta çok problemlili olduğundan enjektörle kan almak yerine sıçanların boynunda açtığımız bir insizyonla karotid arteden kanları tüplere toplama fikri aklımıza geldi ve oldukça başarılı oldu. İki-üç saatlik bir çalışmanın

sonunda elektro mikroskop ve biyokimyasal çalışmalar için gerekli bütün örnekleri almıştık Ben, kanları ve diğer örnekleri alarak önce Biyokimya anabilim dalındaki derin dondurucuya doku örneklerini bıraktıktan sonra kan numunelerini akşam geç saatler olduğundan acil biyokimya laboratuvarına getirdim. Daha önce de olduğu gibi teknisyenden, bütün şirinliğini takınarak, kanları santrifüj edip serumları ayırmasını ve örnekleri buzdolabında saklamasını istedim.

Pazartesi günü geldiğimde serumlar istediğim gibi saklanmıştı. Teknisyenin iyiliği mi yoksa şirinliliği mi işe yaramıştı, bilemiyorum ama, deney pürüzsüz yürüyordu. Hemen resmi yazılara gittim ve bütün sıçanları laboratuvar istek kağıtlarını onaylattıktan sonra serumlarını alarak biyokimya laboratuvarına götürdüm. Aslında sıçanları resmi hasta gibi göstermek doğru değildi, fakat bunun için bir sürü görevliye dil dökmekten daha kolay gelmişti. Ertesi gün tetkik sonuçlarını topladım. Sonuç kağıtlarını incelediğimde, sebebini açıklayamadığım bir amilaz yüksekliğine rastladım, bütün hayvanların amilaz değerleri çok yüksekti. Kan alma tekniğimizde veya deneyin diğer parametrelerinde amilaz bu denli yükseltecek bir sebep yoktu. Bu sonuçları alarak deney hayvanları laboratuvarına gittim, buranın başkanı olan veteriner amilaz yüksekliğinin sebebini ne olabileceğini sordum. Cevaben bana, deney hayvanları laboratuvarı haşerelere karşı sık sık DDT ile ilaçlandığını, bunun toksisite yapabileceğini ve amilazı yükseltebileceğini anlattı. Durumu ve açıklamayı kabullenmekten başka çare vermiyordu. Buradan Anatomi bölümüne uğrayarak elektron mikroskopisini ne zaman çalışabileceğimi sordum. Buradaki doktor yakında bitirme sınavı olduğunu söyleyerek, çalışmamızı üç ay sonraya ertelemeyi önerdi. Biraz geç randevu vermişti ama bu çok önemli değildi, zamanım vardı ve önemli olan çalışmanın hatasız tamamlanmasıydı.

Biyokimyasal çalışmalar ise araştırmamın en önemli kısmıydı. Bu kol da hataya, ihmale en küçük tahammülüm yoktu. Çalışmanın başında solid dokulardaki element düzeyini çalışmada deneyimli bir biyokimyacıyla konuşmuştum. Bu konuda yayınları olan ve konuyu son derece iyi bilen, çalışkan biriydi. Ben konuştuğumda buradaki üniversitelerden birisinde çalışıyordu ve çalışmamın bu parçasını memnuniyetle yürütebileceğini söylemişti. Herşey tamamlandığına göre onunla da randevulaşabilirdim. Ancak çalıştığı kuruma gittiğimde, buradan ayrılarak başka bir şehire tayin yaptırıldığını öğrendim. Telefon numarasını alarak onu aradığımda

çalışmayı yeni bulunduğu kurumda da yapabileceğini veya başka bir biyokimyacının da yardımcı olabileceğini söyledi. Ancak gittiğim her yerde kapılar yüzüme kapanıyordu, biyokimyacılar ya çalışma yöntemini bilmiyorlar ya da çalışmak istemiyorlardı. Çaresizlik içinde ilk konuştuğum doktorla çalışmayı düşünmeye başladım. Ancak uzak bir şehirde olduğundan derin dondurucudaki örnekleri nasıl gönderecektim, gidene kadar soğuk zinciri nasıl sağlayacaktım. Aklıma trafik kazaları geldi, benim bunca emek verdiğim numunelerim de bu şekilde ülkemizdeki trafik canavarının kurbanı olursa, gibi düşünceler bile gelmeye başlamıştı. Ancak durumu danışman öğretim üyesine açtığımda üniversitemizin biyokimya anabilim dalında çalışmayı yürütenin en uygun yol olduğunu söyledi. Buradaki öğretim üyelerinden biriyle görüştüm, konuya çok olumlu yaklaştı ve çalışmanın biyokimya kısmını üstlendi.

Deneyin en önemli parçası olan doku element düzeyleri çalışma kısmıydı. Durum beni bir hayli memnun etmesine karşın, element düzeyi çalışmasında değişik bir yöntem önermesi bu memnuniyetime gölge düşürdü. Benim okuduğum literatürdeki çalışmaların büyük kısmında dokular 4 saatte organik matriksleri tamamen yakalayarak element çalışmaları için hazırlanıyordu, önerilen yöntem ise dokuları homojenat haline getirilerek analiz için hazırlamaktı. Deneyde ölçümü yapacak olan atomik absorpsiyon spektrofotometresi Biyokimya anabilim dalında olmamasına karşın, araştırma merkezinde bu cihazın bulunduğu ve kullanabileceğimiz söylendi. Artık deneyimin ana bölümüyle ilgili problem kalmamıştı, herşey yolunda giderse kısa sürede çalışmayı tamamlayabilirdim, tabi herşey yolunda giderse...

Birkaç hafta sonra dokular, solüsyon halinde hazırlanmıştı. Biyokimya anabilim dalına geldiğimde, biraz bulanık solüsyon haline gelmiş dokular tüpler içinde derin dondurucuda duruyordu, solüsyonlarını alarak araştırma bölümüne atomik absorpsiyon spektrofotometresinde çalışılmak üzere getirdim. Bu cihazı çalıştıran teknisyen kadın cihazın demir lambasının çalışmadığını, kalsiyum lambasının ise çok eski olduğunu ve sonuçlarına güven olmayacağını söyledikten sonra sadece magnezyum düzeyini çalışabileceğini söyledi. Solüsyonları bıraktım, sıkıntılardan bunaltı gelmeye başlamıştı, deney yapmak ne kadar zordu, acaba terslikler yalnız beni mi buluyordu yoksa herkes benzer sıkıntılar yaşıyormuydu. Magnezyum sonuçlarını bir gün sonra aldım, ama en önemli elementlerim olan demir ve kalsiyum konsantrasyon-

larını çalışmamıştım. Yeni bir atomik absorpsiyon spektrofotometresi aramaya başladığımda, beni şoke eden bir olay daha oldu, bulanık solüsyonlarımız durulmuş, tamamen berrak hale gelmişti ancak tüplerin dibinde çökeltiler oluşmuştu. Çökeltiler olmamalıydı, dokulardan solüsyon hazırlama yönteminde hata yapmıştık.

Deneyimin her aşamasında problemler yaşıyor, moralim bozuluyor, çözümü içinse büyük efor sarfediyordum. Şu anda yapmam gereken çökeltileri bir şekilde çözmek ve spektrofotometre bulmaktı. Biokimya doktoru çökeltileri çözmenin çok zor olduğunu, çökelekleri asit ortamda saatlerce kaynatmak gerekebileceğini söyleyerek, bana bol şans diledi. Hayat cilvelerle ve zorluklarla doluydu, ben de payıma düşeni alıyordum. Büyük deneyime başladığımdan beri iki yakam bir araya gelmiyordu. Bu düşüncelerle şehirde ne kadar bu işlerle ilgili kurum varsa hepsine gittim, ancak kimse böyle zahmetli bir problemi çözmeye yanaşmadı, insanlar değişmiyordu, konuştuğum herkes iş yapmak yerine bana bu işin zorluklarını anlatıyor ve öğüt veriyor, başka birini öneriyordu. Sonunda birisi MTA'nın katı numunelerde ölçüm yapabilen spektrofotometreleri olduğunu söyledi. Ertesi gün MTA'ya gittim, buradaki görevliler, örneklerden bir çuval getirsem rahatlıkla çalışabileceklerini söylediler, benim örneklerim ise birkaç mikrogramdan fazla değildi. Tabi herkesin kapisında ne kadar beklediğimi, ne kadar şirinlik yaptığımı, buralara gitmek için ne zahmetler çektiğimi söylememe gerek yok sanıyorum.

Çaresizlik içinde hem spektrofotometre yerine biokimya laboratuvarında çalışan otoanalizeri kullanmaya, hem de solüsyonlarını bu çökeltili halleriyle çalışmaya, hocalarıma danışarak, karar verdim. Sabnım taşmıştı, aylardır çektiklerim yeterdi. Bundan sonra problemsiz olarak deneyimin biyokimya kısmını tamamladım. Zaten çıkabilecek başka problem kalmıştıydı.

Bir ay kadar sonra Anatomi anabilim dalına ugradım. Buradaki doktor kendisi çalışmayacağı için elektron mikroskop çalışmamı başka bir doktora devretti. Ancak deneyimin bu tarafı da sancılı yürüyordu. Zaten hayat hep engebelerle, zorluklarla dolu değildi. Anatomi bölümüne verdiğim numunelerimden bir kısmı kaybolmuş, kalanları da birbirine karışmıştı. Karışan örnekleri hatırlayabildiğimiz kadıyla laboratuvara geliş tarihine göre sıralamaya çalıştık, ancak kontrol grubu hayvanlarımıza ait hiçbir örnek yoktu. Buradaki doktorlara kızamıyordum bile, çünkü deneyim onlar için bir yükten başka değildi ve sempatik ilişkilerimle ça-

ışmamı yapıyorlardı. İnsan ricalarla, minnetlerle iş yaptığı insanlara teşekkürden başka ne diyebilirdi, emeklerim boşa gitse bile. Sonunda, elimizde bulunan örneklerden kesitler hazırlayarak elektron mikroskobu için hazırlamaya başladılar. Artık iki grubumun elektron mikroskop kesitleri hazır. Yanlış yine problem vardı, buradaki doktorlardan hiçbiri retinanın elektron mikroskop değerlendirilmesi konusunda en ufak bir fikirleri yoktu. Konuyu bilen bir doktora ihtiyaç vardı. Sonunda O'nu da bulduk, ancak sorunlar bununla da bitmedi, çalışmamızda retina örneklerini optik sinir çerçevesin-

de almıştık, retinanın bu bölgesi çok değişik ultrastüktürel bir yapısı olduğundan, çalışmanın buradan yapılması sakıncalıydı, ancak olan olmuştu, yapacak bir şey yoktu, mevcut örneklerimizle çalışmaktan başka.

Sonunda deneyimi bitirmiştim. Yaşadığım her şey acılarıyla, tatlılarıyla bana gerçekten hayat deneyimi olmuştu. Bundan sonra deneyimini sonuçlarını yazmak kalmıştı. Yazmak, bir yerde yayımlayabilmek, belki de daha önemlisi bir şeyler keşfedebilmek.. Acaba bu kadar zahmete bizleri motive eden şey hangisiydi.

## YENİ KİTAPLAR

### KENDİ RÜZGARIYLA PROF. DR. Y. İZZETTİN BARIŞ'IN ANILARI

Kent Matbaası,  
Ankara 1997, 245 sayfa  
ISBN 975-95815-0-7,

Hocamızın akademik yaşamı ve uluslararası düzeydeki araştırmalarıyla ilgili anılarının ilk cildini 1994'te 'Bu doktoru rehlin alalım. Anadolu'da bir kanser araştırması' isimli kitabında ilgiyle okumuştuk. Hocamız bu ikinci anı kitabında zor şartlar altında geçen çocukluk ve gençlik yıllarını, eğitim dönemini, Yarbay'lıktan ayrıldığı askerlik yıllarını, Hacettepe'ye gelişini, Suudi Arabistan'da geçen öğretim üyeliğini ve kendisinde iz bırakan kişileri yine kendine özgü üslubuyla anlatıyor.

Neden kitabın isminin 'Kendi Rüzgarıyla' olduğunu, bugün bulunduğu uluslararası düzeydeki saygın yerine sadece kendi gayreti ile ve hangi zorluklarla mücadele ederek geldiğini, hocamızın özyaşam öyküsünü okuyunca daha iyi anlayacaksınız. Kitabın bazı bölümlerini okurken gözlerinizin dolacağına, ama hemen arkadan gelen diğer bölümünde ise gülümseyeceğinize ve baştan sona ilgiyle okuyacağınıza eminim.

Ülkemizin en büyük eksikliklerinden birisi de önemli görevlerde bulunan veya ülkemizin geleceğine ışık tutan kişilerin, gelecek kuşaklara anılarını yazılı olarak bırakmamasıdır. Hocamızın araştırmacılığa ve eğitime yönelik inanılmaz hırslı ama hümanist ve mütevazı anıları hem bu alanda hem de sadece kendisini tanıyanların değil Türk Bilimi ile ilgilenen herkese örnek olacak niteliktedir.

**A. Fuat Kalyoncu**

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

## Xanax<sup>®</sup> Tablet (Alprazolam)



### ÜRÜN BİLGİSİ

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

### Upjohn

İlansısı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

### İlİEczacıbaşı

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

# DEPRESYONDAN ÇIKIŞ



Fluvoksamin  
**FAVERIN®**

**FORMÜLÜ:** Her enterik kaplı tablet 50 mg. fluvoksamin maleat içerir. Fluvoksamin etkisini beyindeki nöronların serotoninini geri almasını inhibe ederek gösteren selektif bir serotonin geri-alım inhibitörüdür. **ENDİKASYONLARI:** Depresif hastalıkların ve depresyon belirtilerinin tedavisi ile obsesif-kompulsif bozukluk belirtilerinin tedavisinde endikedir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Depresyonda başlangıç dozu olarak tercih akşamları bir defada 50-100 mg'lık dozlar önerilir. Depresyonda etkili günlük doz, genellikle 100 mg'dır ve hastadan alınan yanıtı göre ayarlanmalıdır. Doz günde 300 mg'a kadar yükseltilebilir (150 mg'dan yüksek dozlar, bölünerek verilmelidir). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) önerilerine göre, depresif bir dönemin iyileşmesinden sonra en az 6 ay süreyle 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 akşamları olmak üzere bir defada verilebilir. 150 mg'dan yüksek dozların iki ya da üç 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 ilişkilidir ve tedaviyle ilişkili olmayabilir. **ETKİLEŞİMLERİ:** Fluvoksamin karaciğerde oksidasyon yoluyla metabolize olan ilaçların eliminasyon sürelerini uzatabilir. Terapötik indeksi dar olan ilaçlarla warfarin, fenitoin, teofilin, klozapin ve karbamazepin gibi ilaçlarla klinikte 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 önerilmektedir. **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 artırımları 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-Hollanda  
lisansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**İİEczacıbaşı**

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

