

ISSN 1300-8404

cilt 26 • sayı 1 • 1995

# Hacettepe

# Tıp Dergisi

Tıbbi etik

Depresyon

Erkek infertilitesi

Poliovirus aşıları

Nöroradyolojik algoritma

Sözel sunuş tekniği

Nötropenik ateş

Koroner arter hastalığı

Primer hipertansiyon

Sümfaktan tedavisi

Makrolid antibiyotikler

Genom yapısı

DNA bankası

Sorun vaka

DNA tamir enzimleri

Atıf rekortmenleri

Veri analizi

Yeni kitaplar

Tıp ve mizah

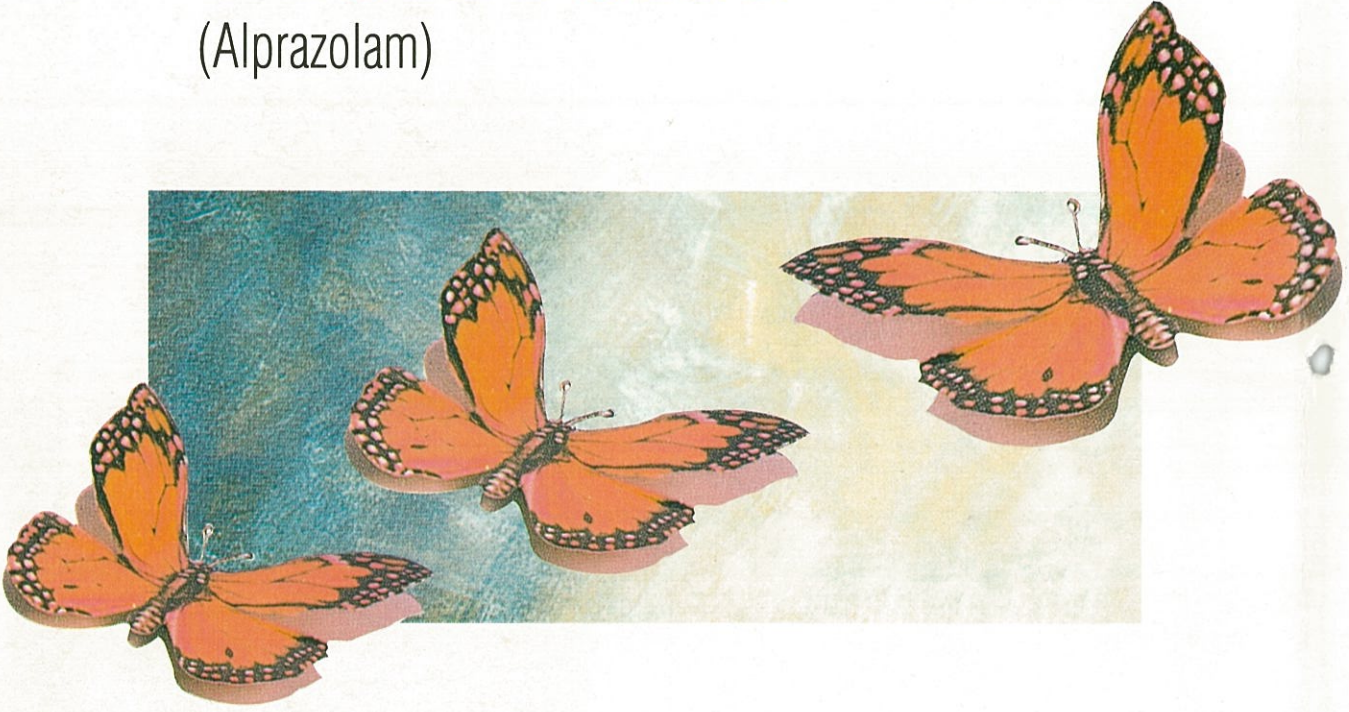
Hacettepe  
Üniversitesi  
Tıp  
Fakültesi





# 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  $5.7 \pm 2.3$  mg'dır. **YAN ETKİLER:** En sık görülen yan etkiler uyku hali ve baş dönmesidir. **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE DİĞER ETKİLEŞMELER:** XANAX, merkezi sinir sisteminde depresyona yol açan ilaçlarla birlikte kullanıldığında, ek bir depresif etki yaratabilir. **KONTRENDİKASYONLAR, UYARILAR:** XANAX- benzodiazepinlere aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. Alkolikler ve uyuşturucu alışkanlığı olanlarda tedavi yakın gözlem altında yürütülmelidir. XANAX tedavisini de birdenbire kesmekten kaçınılmalıdır. Ağır depresyonlu ya da intihara eğilimi olan hastalara, ilaç kısıtlı miktarda reçete edilmelidir. Çocuklarda XANAX'ın etkinlik ve güvenilirliği gösterilmemiştir. Gebeliğin ilk 3 ayında XANAX kullanımından kaçınılmalıdır. XANAX kullanan annelerin emzirmemesi önerilir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:** Her tablette 1 mg alprazolam bulunan 50, 0.5 mg alprazolam bulunan 30 tabletlik ambalajlarda. Yeşil reçeteye satılır.

### Upjohn

İsansı ile  
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

### İlçeczacıbaşı

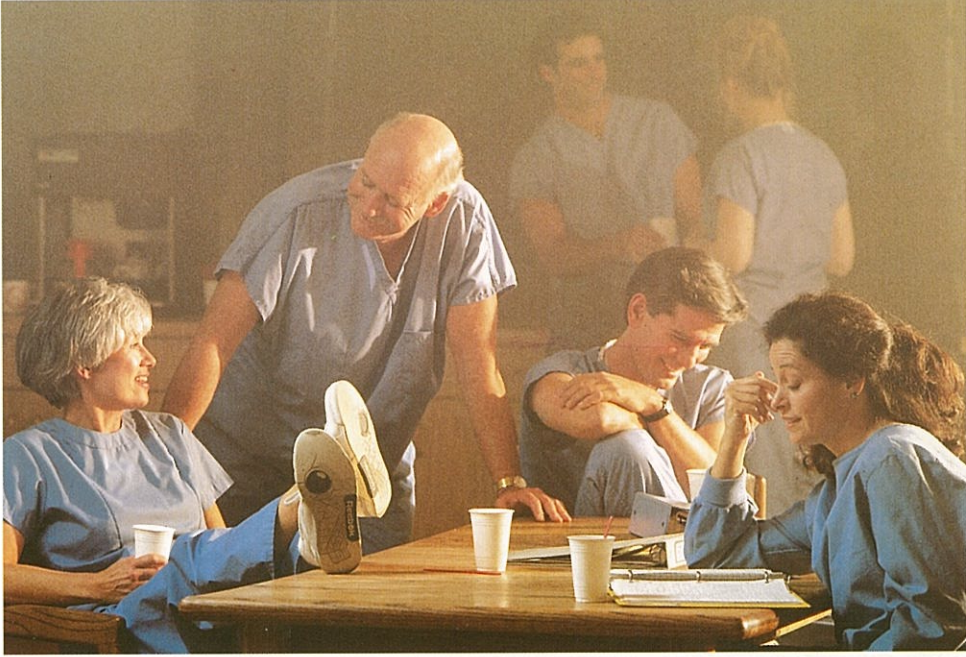
Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz  
**Eczacıbaşı İlaç Pazarlama**  
Büyükdere Cad. 185 80710 Levent-İstanbul

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



# OTORİTELERİN GÜVENDİĞİ GÜÇ

# FORTUM™ S e f t a z i d i m



- Geniş Spektrum
- Güçlü bakterisid etki
- Mükemmel penetrasyon
- Yüksek serum düzeyi
- Üstün tolerabilite
- Kanıtlanmış klinik etkinlik
- Basit pozoloji

#### FORTUM KISA ÜRÜN BİLGİSİ

**BİLEŞİMİ** : 500 mg, 1g, 2g, seftazidime eşdeğerde seftazidim pentahidrat. **ENDİKASYONLARI** : Solunum yolları enfeksiyonları, K.B.B. enfeksiyonları, idrar yolları enfeksiyonları, cilt ve yumuşal doku enfeksiyonları, mide - bağırsak - safra ve batin enfeksiyonları, diyaliz (hemo ve peritonel diyaliz ile birlikte oluşan enfeksiyonlar), sepsis, menenjit, cerrahi profilaksi. **DOZAJ VE UYGULAMA** : **Erişkinler** : Günlük doz 2 veya 3'e bölünmüş olarak i.m. ve i.v. olarak 1-6 g/gündür. **Bebek ve çocuklarda (2 aydan büyük)** : 2 veya 3'e bölünmüş dozlarda 30-100 mg/kg/gündür **Yeni doğanlarda (0-2 ay)** : 2'ye bölünmüş dozlarda 25-60 mg/kg/gün. **Cerrahi profilakside** : 1-2 g (i.m./i.v.) ameliyattan önce tek doz olarak uygulanır. Duruma göre bu dozlar ameliyattan sonra tekrar edilebilir. **UYARILAR** : Penisiliner ile çapraz allerjik reaksiyon görülebilir. **KONTRENDİKASYONLAR** : Sefalosporinlere aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. **YAN VE İSTENMEYEN ETKİLER** : Genellikle iyi tolere edilir. Nadir olarak gastrointestinal rahatsızlıklar, ürtiker şeklinde döküntü görülebilir. **TİCARİ ŞEKİLLERİ** : 500 mg., i.v., i.m., 1g., i.v., i.m., 2g., i.v. **Reçete ile satılır**

DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FIRMAMIZA BAŞVURUNUZ.

Glaxo Wellcome İlaçları San. A.Ş.

Yıldız Posta Cad. No: 52 / 8, 80700 Esentepe / İstanbul

**GlaxoWellcome**  
Çabamız insan için.



# DEPRESYONDAN ÇIKIŞ



Fluvoksamin  
**FAVERIN®**

**BİLEŞİMİ:** Her tablette Fluvoksamin maleat ..... 50 mg **ÖZELLİKLERİ:** FAVERİN, belirli depresif hastalıkların tedavisinde kullanılan psikotrop bir preparattır. Beyin nöronlarının serotonini tekrar almalarını inhibe etmek suretiyle etkisini gösterir. Bu sırada nöradrenerjik olayları etkilemez. FAVERİN iyi tolere edilir, bu nedenle, hem kısa süreli, hem de idame tedavisinde kullanılabilir. Yaşlılarda özel olarak gerçekleştirilen güvenlik ve etkinlik çalışmaları, bu bakımdan, toplum geneline oranla herhangi bir fark göstermemiştir. FAVERİN'in stimülan ya da sedatif etkisi yoktur. Psikomotor yetenekleri olumsuz yönde etkilemez ve antikolinerjik etkiler göstermez. FAVERİN'in hastadaki intihar eğilimi duygularını ortadan kaldırmada yararlı olduğu kanıtlanmıştır, bu etki tedavinin ilk haftasında kendini gösterir. FAVERİN, kalp üzerinde olumsuz klinik etkiler göstermez ve postüral hipotansiyona neden olmaz. **KULANILDIĞI YERLER:** FAVERİN, devamlı olarak kendini kötü hissetme, psikomotor faaliyetlerde bozulma ve psikosomatik yakınmalarla birlikte bulunan depresif hastalıkların tedavisinde kullanılır. **KULLANILIŞ ŞEKLİ:** Etkili günlük doz, genellikle 100-200 mg arasıdır. Günlük doz bir defada tercihan akşamları verilebilir. 150 mg'ı aşan günlük toplam dozların iki, üç kısma bölünerek verilmesi uygun olur. FAVERİN tabletleri suyla çiğnenmeden yutulmalıdır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Preparatın etken maddesine aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLERİ:** FAVERİN, iyi tolere edilen bir preparattır. Depresif hastalık vakalarında çoğu zaman bulanık görme, ağız kuruması gibi vejetatif sinir sistemine ait belirtiler vardır. Fluvoksamin tedavisi sırasında yan etki olarak bulantı ve bazen kusma görülebilir. Bu belirtiler genellikle tedavinin ikinci haftasında azalır. Uykulama, kabızlık, ajitasyon, iştahsızlık ve tremor, FAVERİN ile yapılan klinik çalışmalar sırasında bildirilen yan etkiler arasındadır. **TİCARİ ŞEKLİ** Faverin 50 mg: Her kaplanmış tablette 50 mg fluvoksamin maleat içeren 30 tabletlik ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Solvay Duphar B. V. Weesp - Hollanda lisansı ile

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**Eczacıbaşı**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

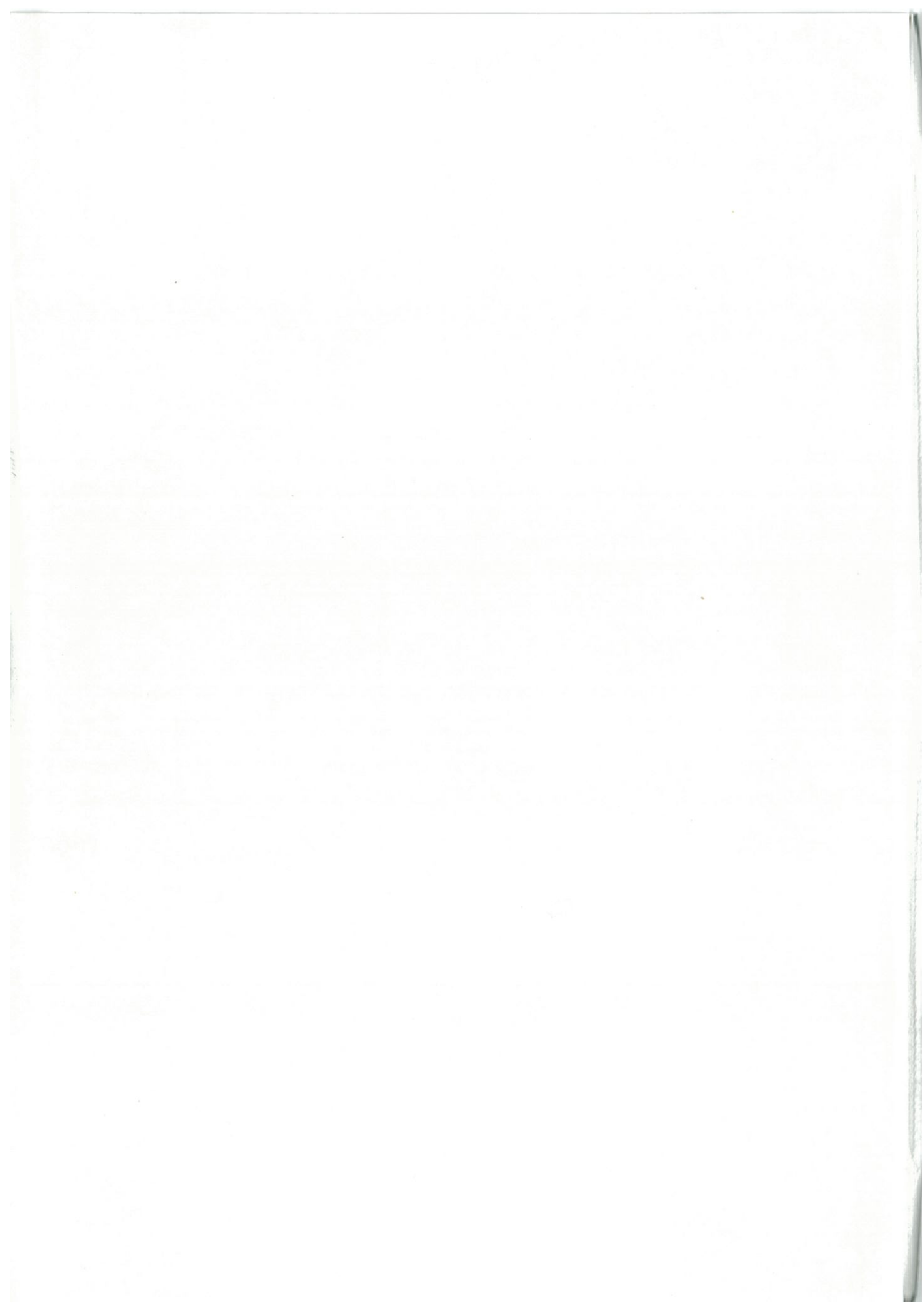
**EİP**

Eczacıbaşı  
İlac Pazarlama A.Ş.









**HACETTEPE TIP DERGİSİ**  
**1995; 26 (1)**

**Editör**

Ergül Tunçbilek

**Editör Yardımcısı**

Tezer Kutluk

**Yayın Kurulu**

Okan Akhan

Murat Akova

Servet Arıođlu

Turgay Coşkun

Metin Çakmakçı

Ali Ergan

M. Oğuz Güç

İbrahim Güllü

Oktay Özdemiş

Haluk Özen

Meral Özgüç

Selçuk Palaođlu

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**

Tisamat Basım Sanayii

Ankara

Tel : (312) 418 1019

ISSN : 1300-8404

**İÇİNDEKİLER**

• Editörden <i>Ergül Tunçbilek</i>	3
• Tıbbi etik üzerine <i>Aykut Erbenđi</i>	5
• Birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyon <i>Ahmet Göğüş</i>	9
• Erkek infertilitesinde yenilikler <i>Ahmet Şahin, Çelik Taşar</i>	14
• Poliovirus aşılıarı <i>Güler Kanra, Güliz Erdem</i>	19
• Nöroradyolojik algoritma: Hangi tetkik ne zaman? <i>Ayşenur Cila</i>	22
• Bilimsel sunuş teknikleri: Sözel sunuş <i>M. Oğuz Güç</i>	29
<b>PANEL</b>	
• Kanseri, nötropenik ateşli hastaya yaklaşım Moderatör: <i>Murat Akova</i> , Panelistler: <i>Emin Kansu, Ayşe Kars, İ. Osman Özcebe,</i> <i>Gülten Tekuzman, Serhat Ünal</i>	31
<b>BİR KONU İKİ GÖRÜŞ</b>	
• Koroner arter hastalıklarında tedavi: Tıbbi ve cerrahi yaklaşım <i>Ferhan Özmen, İlhan Paşaoğlu</i> Yorum: <i>Yüksel Bozer</i>	37
<b>NASIL TEDAVİ EDELİM</b>	
• Primer hipertansiyonun tedavisi <i>Çetin Turgan</i>	49
<b>İLAÇ DERLEMESİ</b>	
• Yenidoğanda sürfaktan tedavisi <i>Murat Yurdakök</i>	55
• Makrolid antibiyotikler <i>Serhat Ünal</i>	61
<b>TEMEL TIPTAN KLİNİĞE</b>	
• Ökaryotik ve prokaryotik genom yapısı <i>Şükriye Ayter</i>	66
• DNA Bankası <i>Meral Özgüç</i>	70
<b>SORUN VAKA</b>	
• Başıağrısı ve sol hemiparezi ile başvuran hasta <i>Selçuk Palaođlu, Gökhan Akpınar, Murat Akova</i>	72
<b>GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL</b>	
• DNA Tamir enzimleri: 1994 yılının molekülü <i>Tezer Kutluk</i>	75
<b>BİLİMSSEL YAYIN DÜNYASI</b>	
• Atif rekortmenleri <i>Metin Çakmakçı, M. Oğuz Güç</i>	78
<b>TIBBİ İSTATİSTİK</b>	
• Araştırma verilerinin analize hazırlanması <i>Oktay Özdemiş</i>	80
<b>YENİ KİTAPLAR</b>	18, 28
<b>TIP ve MİZAH</b>	89
<b>KONGRE TAKVİMİ</b>	92
<b>HACETTEPE'DEN HABERLER</b>	96
<b>GELECEK SAYI</b>	96



## Yazarlara açıklama

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

### Yazışma adresi

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

### Yazının hazırlanması

Yazar, davet edildiği konudaki yazısını *Hacettepe Tıp Dergisinin* yayın kurallarına uygun şekilde, orjinal ve kopyası olmak üzere iki kopya halinde, A4 ebattaki kağıdın tek yüzüne, iki aralıklı olarak referanslar dahil olmak üzere 12 sayfayı aşmayacak şekilde hazırlamalıdır. Yazılar yazarlarının görüşlerini yansıtırlar, Editör ve yayıncılar yayınlanan bilgilerden sorumlu değildirler. Her yazı bir kapak yazısı ile birlikte gönderilmeli, bu sayfa yazarın adı soyadı, ünvanı, çalıştığı kurum, adresi, telefon ve faks numaralarını içermelidir. Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England Journal of Medicine 1991; 324:424-28'de yayınlanan kurallar kullanılmalıdır. Yazar sayısı al-

tından 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 kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarında, yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonu resime zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.

### İzin alınması

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

Sevgili "*Hacettepe Tıp Dergisi*" Okuyucusu

Bir dergi için uzun sayılacak bir aradan sonra "*Hacettepe Tıp Dergisi*" yeniden okuyucu önüne çıktı. Yaklaşık bir senelik bir hazırlıktan sonra ilk sayının elle tutulur hale gelmesi ile yayın kurulu üyelerinin duyduğu sevinç uzun süre kaldığı komadan çıkan bir hastanın karşısında duyulan mutluluğa benziyor.

Dergiyi tekrar yayınlamaya karar verdiğimizde genel prensipler üzerinde uzun uzun tartıştık ve sonunda güncel konuları, bazı konularda Hacettepe'nin uygulama prensiplerini veya genel görüşlerini anlatan bir içeriğinin olmasına karar verdik.

Bu kapsamda bazı konular değişik başlıklar altında incelenecektir.

"*Bir Konu İki Görüş*" bu başlıklardan biridir. Bu bölümde farklı yaklaşımların söz konusu olduğu durumlarda konular bu değişik bakış açılarını taşıyan tartışmacılar tarafından incelenecek ve bir yorumcu tarafından yorumlanacaktır.

"*Panel*" başlığı altında değişik disiplinlerin ilgi alanlarına giren konular en geniş şekli ile tartışılacaktır.

"*Sorun Vaka*" bölümünde enteresan vakalar problem çözmeye uygun bir şekilde ele alınacak ve okuyucunun bulgulardan tanıya varma veya tedaviyi planlama aşamalarını izlemeleri sağlanacaktır.

"*Nasıl Tedavi Edelim*" başlığı altında bazen Hacettepe'nin görüşlerini, bazen de tedavi şemalarında yapılan değişiklikleri gündeme getirmeyi planlıyoruz.

"*İlaç Derlemeleri*" bölümünde sık kullanılan veya kullanımı ile tıpta reform yaratan ilaçlardan bahsedeceğiz.

"*Bilimsel Yayın Dünyasından*" kısmında, Dünya literatürüne genel bir bakışın yanısıra, en çok sitasyon alan makaleler ismen veya çok kısa özetleri ile okuyucunun dikkatine getirilecektir. Böylece yayımlandığında belki dikkat çekmemiş veya yeteri kadar önemsenmemiş makaleleri ve akislerini hatırlatmayı amaçladık.

Günümüzde çok hızlı ilerlemeler kaydedilen ve uygulamalı tıbbın yönünü değiştiren temel tıptaki gelişmeleri izleyebilmek için gerekli bilgiler "*Temel Tıptan Kliniğe*" bölümündeki verilecektir.

"*Gündemdeki Molekül*" bölümünde pek çok konunun açıklanmasına neden olmuş moleküller incelenecek ve böylece hastalıkların fizyopatolojisindeki yeni yaklaşımların anlaşılmasına çalışılacaktır.

"*Tıbbi İstatistik*" başlığı altında ise araştırmacılara temel ve pratik istatistik bilgileri vermek amaçlanmıştır.

Dergimizde bunlardan başka *Hacettepe'den haberler, yeni çıkan kitap özetleri, yıl içinde yapılacak kongreler ve mizah* bölümleri olacaktır. Böylelikle Dergimizin okuyucumuzla aramızda sosyal bir bağ oluşturacağını düşünüyoruz.

Bu sayımızın içeriği sanıyorum nasıl bir dergi çıkarmayı amaladığımız konusunda sizlere daha iyi bir fikir verecektir. Bu konudaki görüşlerinizi öğrenmek arzu ettiğimiz mükemmellikteki bir Dergi için amacımıza ulaşmakta bize büyük ölçüde yardım edecektir. Bize yazmanızı ve görüşlerinizi bildirmenizi özellikle rica ediyoruz.

Dergimiz gerek şekil gerek içerik açısından tamamen yenilenmesine ve değişmesine rağmen, köklerinin eskide olduğuna inanıyoruz ve 28 yıllık bir geçmişin devamı olduğunu biliyoruz. Bu nedenlerle 1992 yılında yayımına ara verilen "*Hacettepe Tıp Dergisi*" bu şekli ile 1995 yılının 26. cildi olarak yayına devam ediyor.

Komadan çıkan hastamızın sevgiye ihtiyacı olduğunu ve ilginizin onu yaşatacağını biliyoruz.



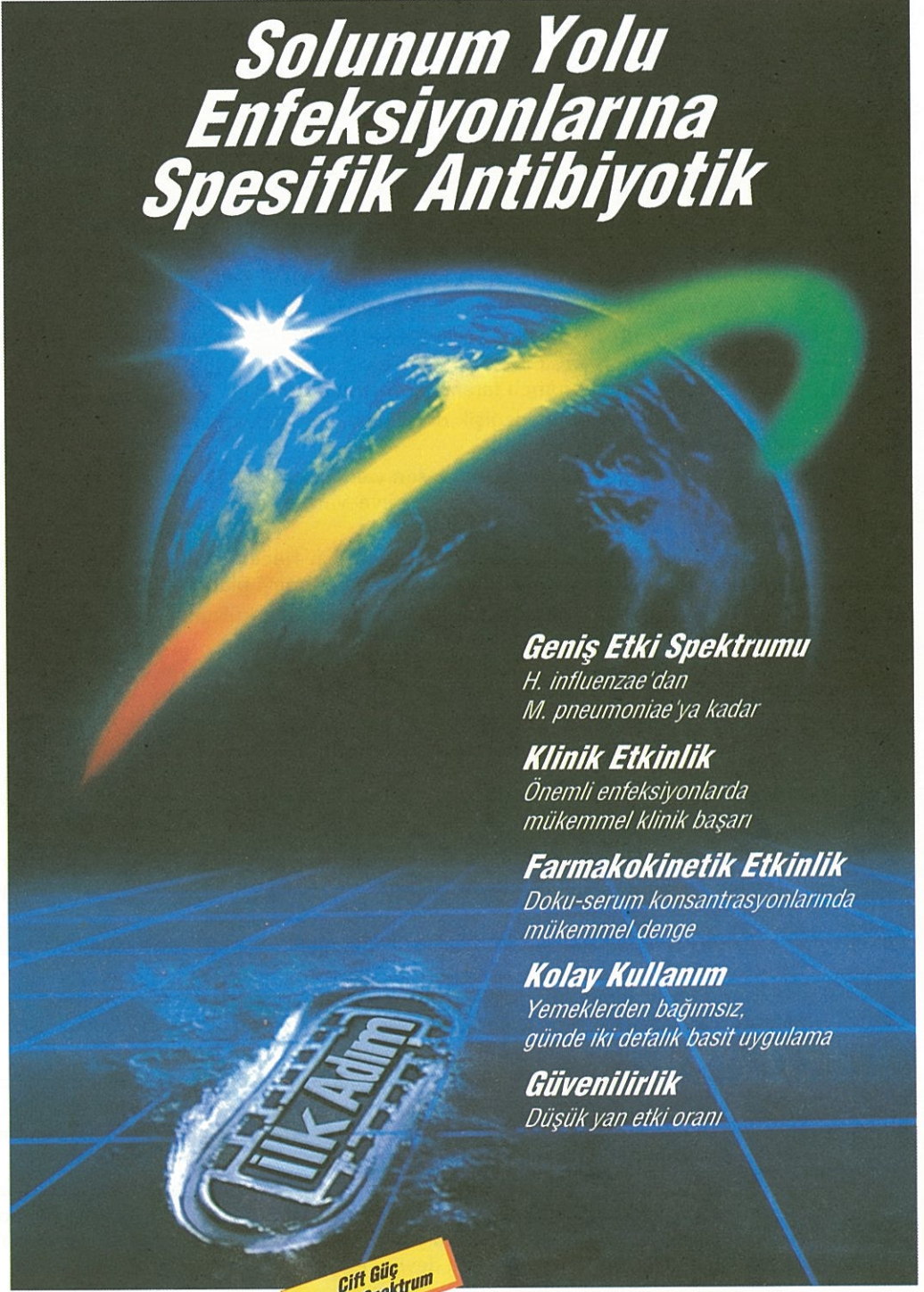
Saygılarımızla,  
**Ergül Tunçbilek**



# Tedavinizin Sonucundan Emin Olmak İstermisiniz?

**FORMÜLÜ:** KLACID Filmtablet, beher filmtablette 250 mg-klaritromisin; KLACID 500 mg Filmtablet, beher filmtablette 500 mg klaritromisin; KLACID 125mg/5mL Oral Süspansiyon için Granül, su ile hazırlandığında beher 5 mL'de 125 mg; KLACID 250mg/5mL Oral Süspansiyon için Granül, su ile hazırlandığında beher 5 mL'de 250 mg klaritromisin içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Klaritromisin bir semi-sentetik makrolid antibiyotiktir. Kimyasal olarak 6-0 meksilidromisin'dir. **FARMAKOKINETİK:** Klaritromisin, oral uygulamadan sonra, gastrointestinal yoldan hızla absorbe edilir. 250 mg'lık klaritromisin tabletlarının mutlak biyoyararlılığı yaklaşık % 50'dir. Oral antibiyotik tedavi gereken pediatrik hastalarda klaritromisin, yetmişlerde ölçülen farmakokinetik profile paralel biyoyararlılık vermiştir. Klaritromisin ve metaboliti 14-OH klaritromisin vücut dokularına ve sıvılarına kolayca dağılır. **MİKROBİYOLOJİSİ:** Klaritromisin, duyarlı bakterinin 50S ribozomal altı ünitelerine bağlanarak antibakteriyel etkisini gösterir ve protein sentezini inhibe eder. Klaritromisin in-vitro olarak birçok aerob ve anaerob gram-pozitif ve gram-negatif organizmalara karşı etkilidir. Ayrıca 14-OH klaritromisin metaboliti de klinik açıdan anlamlı antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Beta-laktamaz üretiminin klaritromisin aktivitesi üzerine bir etkisi yoktur. **ENDİKASYONLARI:** KLACID duyarlı organizmaların sebep olduğu Üst ve Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları, ve Deri ve Yumuşak Doku Enfeksiyonlarının tedavisinde etkilidir. Klaritromisin asit süpresyonu varlığında H. pylori eradikasyonunda etkilidir. **KONTRENDİKASYONLARI:** KLACID makrolidlere karşı bilinen ağırı hassaslığı olan kişilerde kontrendikedir. Klaritromisin; aritmi, bradikardi, QT aralığı genişlemesi, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak anormalliklere veya elektrolit bozukluklarına sahip, terfenadin kullanan kişilerde kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Klaritromisin diğer alternatif tedavilerden hangisinin uygun olmadığı klinik durumlar hariç hamilelerde kullanılmamalıdır. Eğer bu ilaç alımı esnasında hamilelik olursa hasta, fetusun uğrayacağı potansiyel zararlar konusunda bilgilendirilmelidir. Beklenmeyen bir yan etki görüldüğünde doktorunuza başvurunuz. **ADVERS ETKİLER/İYAN ETKİLER:** Klinik çalışmalarda gözlenen yan etkilerin çoğunluğu hafif ve geçici türde olup, klasik makrolidlere göre gastrointestinal yan etkilere daha az rastlanmaktadır. Yan etkilerin çoğunluğu gastrointestinal sistemde alkolik olup diyare, kusma, abdominal ağrı, dispepsi ve bulantı'dır. Diğer makrolidlerde olduğu gibi klaritromisin ile seyrek olarak; karaciğer enzimlerinde artış ve sarılıkta veya sarıksız seyreden hepatoselüler ve/veya kolestatik hepatik disfonksiyon rapor edilmiştir. **İLAÇ ETKİLEŞMELERİ:** Diğer makrolid antibiyotiklerle olduğu gibi, hastalarda sitokrom P450 sistemi ile metabolize edilen ilaçlarla birlikte klaritromisin kullanılması bu diğer ilaçların serum seviyelerindeki artış ile alakalı olabilir. Klaritromisin ve dioksini birlikte kullanan hastalarda yükselmiş dioksini serum konsantrasyonları rapor edilmiştir. Makrolidlerin terfenadin metabolizmasını etki ettikleri rapor edilmiştir. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Enfeksiyonun şiddetine göre tavsiye edilen doz yetmişlerde 7 ila 14 gün süre ile günde iki kere 250 ile 500 mg, çocuklarda günde iki defa 7.5 mg/kg'dır. Çocuklarda maksimum doz günde iki defa 500 mg'dır. Streptokokal tedavi süresi en az 10 gündür. KLACID aç veya tok karına alınabilir. **DOZ AŞIMI:** Klaritromisin'in aşırı miktarlarda alımı gastro-intestinal semptomlar verebilir. Aşırı doza eşlik eden allerjik reaksiyonlar, absorbe edilmemiş ilacın uygun eliminasyonu ve destekleyici tedavi ile kontrol altına alınmalıdır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** Oda sıcaklığında ve kurtusunda muhafaza edilir. Işıktan koruyunuz. **TİCARİ TAKDİM ŞEKİLLERİ:** KLACID 250 mg Filmtablet Beher tablette 250 mg klaritromisin içeren 14 Filmtablettik blister ambalajda, KLACID 500 mg Filmtablette 500 mg klaritromisin içeren 14 Filmtablettik blister ambalajda, KLACID 125mg/5mL Süspansiyon; 1750 mg klaritromisin içeren granüller olarak 70 mL'lik şişede, 5 mL'lik ölçekte beraber; KLACID 250mg/5mL Süspansiyon; 2500 mg klaritromisin içeren granüller olarak 50 mL'lik şişede, 5mL'lik ölçekte beraber piyasaya sunulmuştur. Kasım 1995 KDV dahil Par. Sat. Fiyatı: KLACID 500 mg Filmtablet 2.145.600.- TL, KLACID 250 mg Filmtablet 1.202.000.- TL, KLACID 125 mg/5mL Süspansiyon 729.600.- TL, KLACID 250mg/5mL Süspansiyon 1.254.000.- TL. **RUHSAT SAHİBİ:** ABBOTT Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. A.Ş. **RUHSAT TARİHİ VE NO:** KLACID 500 mg Filmtablet 26.09.1995-175/25; KLACID 250 mg Filmtablet 14.10.1992 - 162/10; KLACID 125 mg/5mL Süspansiyon 9.6.1993 - 164/71; KLACID 250mg/5mL Süspansiyon 17.7.1995 - 174/29. **Reçete ile satılır. Ayrıntılı bilgi için ABBOTT Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. A.Ş. Dr. F. Kerim Gökyay Cad. No:31/2 Altunizade/İstanbul adresine müracaat ediniz.**

## Solunum Yolu Enfeksiyonlarına Spesifik Antibiyotik



### Geniş Etki Spektrumu

H. influenzae'dan  
M. pneumoniae'ya kadar

### Klinik Etkinlik

Önemli enfeksiyonlarda  
mükemmel klinik başarı

### Farmakokinetik Etkinlik

Doku-serum konsantrasyonlarında  
mükemmel denge

### Kolay Kullanım

Yemeklerden bağımsız,  
günde iki defalık basit uygulama

### Güvenilirlik

Düşük yan etki oranı

Çift Güç  
Geniş Spektrum

# KLACID®

Klaritromisin

250mg-500mg Filmtablet  
125mg/5mL-250mg/5mL Süspansiyon





# Tıbbi etik üzerine

## Dr. Aykut Erbenği

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroşirürji Anabilim Dalı Profesörü

Etik(1) orijini Yunanca bir kelime olan "Ethis"dan hemen bütün dünya dillerine yansıyan, çok sayıda anlamı olan bir kelimedir. İfade ettiği anlamlar arasında, Karakter, Usul, Edep, Terbiye, Ahlak gibi kavramları sayabiliriz. Bu nedenden dolayı Etik; Din, Felsefe ve Hukuk bilimlerinde pek çok çalışmalara kaynak olmuştur. Bilinen bütün dinlerin inananlarına iletildiği ana mesajlar arasında ne şekilde ifade edilmiş olursa olsun bütün anlamları ile "Etik" muhakkak yer almaktadır. Tıpta, Hekimlik uygulaması, Hekimler arası ve Hekim ile Hasta arası ilişkilerin düzenlenmesinde kuralları koyan bilim dalı kısaca "Tıbbi Etik", araştırmaların denetlenmesi de "Tıbbi Etik" in ana konularından birisini oluşturmaktadır.

Tıbbın başlangıcı ile insanlığın başlangıcının eş zamanlı olduğunu düşünürsek "Tıbbi Etik" in başlangıcını da aynı zamana oturtmak ve tarih öncesi çağlarda "Tıbbi Etik" in inanılan dinlerin kapsamı içinde yer aldığını ifade etmek kahinlik olmayacaktır. Çağımızdan binlerce yıl evvel Mezopotamya'da hüküm sürmüş olan üstün medeniyet kurucuları Akadlar ve Sümerliler tarafından yazının kullanılması (takriben Milattan 3100 yıl önce) ile beraber bu konuda yazılı belgeler görülmeye başladı. M.Ö. 18'ci asırda yaşamış olan Babil kralı Hammurabi'nin meşhur kanunları arasında bir de Tıp Kod'u yer almaktadır(2-3-4-5). Kendisinden önce bu konuda ortaya atılmış kuralları toplayıp düzenleyen ve çağının gereklerini karşılayacak derecede geliştiren Hammurabi Tıp Kod'unda Hekimlerin hizmetleri karşılığı alacakları ücretleri, uygulanan tedavi sonucu sakat kalan hastalara ödenecek tazminatları ve ayrıca bu sakatlığa sebep olan hekimlere verilecek cezaları dahi düzenlenmektedir. Daha sonraki zaman dilimlerinde Mısır'da, Çin'de, Hindistanda tıp'la ilgili bütün yazılarda Tıbbi-Etik ile ilgili paragraflar ve bölümler bulunmaktadır(2). Hammurabi'den asırlar sonra yaşamış olan büyük hekim İsktanköylü Hippocrates'in Hekimlik Andı Tıbbi Etik yönünden çok değerli bir belgedir. Bu yeminde Hippocrates genç hekimlere kaçınmaları gereken uygulamaları hatırlatmakta, hasta ile hekim

arası ilişkilerin yanı sıra hekimler arası ilişkilere de ışık tutmaktadır. Her ne kadar sonraki çağlarda bazı toplumlarda ufak tefek değişikliklere uğramış ise de günümüze kadar, dünyanın hemen her yöresinde genç hekimler bu andı içerek mesleklerine başlamaktadırlar.

Zamanla tıbbın gösterdiği muazzam gelişme, yeni ilaçların ve cerrahi yöntemlerin üretilmesi çok değişik yeni problemlerin doğmasına yol açmıştır. Bunun tabii neticesi olarak Tıbbi Etik konuları da değişime uğramış ve çağımızda "Tıp Hukuku" başlığı altında aşağıdaki temel konular ortaya çıkmıştır (6-7).

1 - Adli Tıp

2 - Tıp mensuplarının ilgilendiren Disiplin İşleri

3 - Hekim-Hasta ve Hekimler arası ilişkiler

4 - Yeni tıbbi tedavi ve cerrahi yöntemlerin geliştirilmesi ile ilgili çalışmaların ve araştırma projelerinin gözden geçirilmesi-denetlenmesi

Bu dört konu birbirinden oldukça kesin sınırlarla ayrılmış bilim alanları ve çalışma gruplarını meydana getirmiştir. Bu konuların ele alınışı ülkeden ülkeye ufak tefek farklılıklarla da olsa temelde büyük bir değişiklik göstermemektedir. Yirminci asrın ikinci yarısında Genel Tıbbi Etik ile ilgili olarak bir çok ülkelerde tıbbın hızla gelişmesine paralel olarak ortaya çıkan problemleri karşılamak amacı ile yeni yasalar yönetmelikler hazırlanmış, uluslararası büyük tıp kuruluşları deklarasyonlar yayınlamışlardır. Bunların pek çoğu daha sonraki yıllardaki gelişmelere göre revizyonlara tabi tutulmuşlardır. Dünya Hekimler Birliği (WFP) 18'ci kongresinde "Helsinki Deklarasyonu" diye anılan belgeyi kabul etti. Daha sonra 1975 (29'cu kongre, Tokyo-Japonya) ve 1983 (35.ci kongre Venedik-İtalya) yıllarında yenilenen belge daha ziyade gönüllü insan denekler üzerinde yapılacak ilaç araştırmalarının prensiplerini koymaktadır(8). Benzer bir belge olan Hawaii Deklarasyonu Dünya Psikiatri Birliği'nin 1977 yılındaki Genel Kurulunda kabul edilmiştir(9).

1983 yılında yenilenen bu belge Psikiatrik hastalar üzerinde yapılacak araştırmaların prensiplerini düzenlemektedir.



Genel Tıbbi Etik hakkında günümüz ihtiyaçlarını da içeren iyi bir örnek "American College of Physicians Ethics Manual"dır(10). 3.cü edisyonu yapılmış olan bu belge Genel Tıbbi Etik ile ilgilenenleri her hususta bilgilendirecek bir kaynaktır.

Diğer bir çok uluslararası kuruluşta olduğu gibi Avrupa Nöroşirurji Dernekleri Birliği'nin (EANS)'de 1987 yılından bu yana çok aktif bir Etik Kurulu vardır. Su satırların yazarı bu kuruluun üyesi olarak 1991-1995 yılları arasındaki dönemde çalıştı. Bu kurulda daha ziyade üniversal etik problemler tartışılarak kararlar alındı. Bu kararlar ülkelerin yasa ve yönetmeliklerine ters düşmeyecek tavsiye kararları şeklinde oldu.

Ülkemizde Adli Tıp tamamen yerleşmiş bir bilim dalı olup, çalışmaları Üniversitelerde kurulmuş Enstitü ve Sağlık Bakanlığı bünyesindeki Adli Tıp Kurumlarınca yürütülmektedir. Hekimler arası ve hekim-hasta ilişkilerinden doğan disiplin problemleri Sağlık kuruluşlarının tabii olduğu yasalar ve bu yasalara göre çıkarılmış Tüzük ve Yönetmeliklerle yürütülmektedir. Tıbbi uygulamalardan doğan cezai problemler Yüksek Sağlık Şurası ve Adli mercilerce sonuca bağlanmaktadır.

Yeni geliştirilen ilaçlar, tedavi yöntemleri ve Cerrahi teknikler için yapılacak araştırmaların değerlendirilmesi de "Etik Kurullarca" yapılmaktadır. Bunun dışında Etik Kurullardan Tıp'taki yeni gelişmelerin doğuracağı sorunları önceden tartışarak, varılacak sonuçları yayarak tıp çevrelerini uyarılmaları beklenir.

Tıbbi Etik eğitimi diğer ülkelerde olduğu gibi bizde de başlangıçta daha ziyade hekimden hekime iletişim yolu ile daha sonraları Tıp Fakültelerinde "Tıp Tarihi ve Deontoloji" adı altında bir dersin okutulması ile yapılmıştır. Bu konuda bütün ülkeye yaygın resmi bir belge 1953 yılında 6023 sayılı Türk Tabipleri Birliği Kanununa paralel olarak Resmi Gazetede yayınlanan "Tıbbi Deontoloji Nizamnamesi"dir(11). Bu belge daha sonra bazı düzeltmelerle 1960 yılında yenilenmiştir(12). Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı 1993 yılında "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik"i hazırlayarak Resmi Gazetede yayınlamıştır(13). Bu yönetmelik gönüllü Denekler üzerinde yapılması planlanan Klinik İlaç Araştırmalarını disiplinli bir şekilde denetlemek amacı ile hazırlanmıştır. Bu yönetmeliğin nihai uygulayıcısı Sağlık Bakanlığı bünyesinde kurulmuş olan "Etik Kurul"dur. Bunun yanı sıra Sağlık Bakanlığı üniversiteler'e başvurarak Tıp Fakültelerinde "Yerel Etik Kurul"larının kurulmasını önermiştir. Böylece 1993 yılından bu yana ülkemizde eğitim veren sağlık kuruluşlarında özellikle tıp fakültelerinde hızla kurulan "Yerel Etik" kurulları kendi yönergelerini hazırlayarak çalışmalarına başlamaktadırlar.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde çok daha önceleri, 1986 yılında bir "Etik Kurul" kurulmuştur. Önceleri bu etik kurulun beş üyesi vardı ve Tıp Fakültesi öğrencilerinin bu konudaki eğitimlerine karışmadan genel etik prensipler içinde çalışmakta idi. Daha sonra 1994 yılında kompozisyonu değiştirildi ve Sağlık Bakanlığının Yerel

Etik Kurulları içinde önerdiği Uzmanlık alanlarından gelen yedi üyeye çalışmaya başladı. Kurulduğu günden bu yazının hazırlandığı tarihe kadar Fakültemiz Etik Kurulu toplam 107 araştırma projesi üzerinde işlem yapmıştır. Bu 107 projenin büyük bir kısmı ilaç üreticilerinin desteklediği çalışmalardır. Bunların yarıya yakın bir kısmı çok merkezli çalışmadır. Gene yarıya yakın bir kısmı ise kullanılacak farmasötik ruhsatsız olduğu veya yeni indikasyon-doza değişikliği içerdiği için Sağlık Bakanlığındaki Merkezi komiteye gitmesi gereken projelerdir. Fakültemizdeki bu kurulun çalışma anlayışı: proje sahiplerine mümkün olduğu kadar yardımcı olmak, uygulamadan doğabilecek sorunlar hakkında uyarılarda bulunmak ve projelerinin Sağlık Bakanlığındaki Merkezi Etik Kurul şartlarına uygun bir formda olmasını temin etmektir.

Bilimin bütün dallarında olduğu gibi tıp alanında da belirgin bir değişimin ve gelişmenin gözlemlendiği bir zaman dilimi içinde yaşamaktayız. Özellikle yirminci asrın son 25 yılında bu gelişmelerin her yıl biraz daha artarak baş döndürücü bir hızla ulaştığını görmekteyiz. Bu gelişmeler önceden görülmeyen birtakım Etik problemleri de beraberinde getirmektedir. Bu problemlerin yığılması büyük bir toplama ulaşmadan önlemlerinin alınması gerekmektedir. Bunun için yaşadığımız çağda karşımıza çıkan bazı Etik problemlerden bahsetmeyi uygun buluyorum. Bunların bazıları asırlardan beri çaresi bulunamayan ve süre gelen, bazıları ise günümüzü aşarak geleceğin tıbbına doğru uzanan problemlerdir.

İnsanların sağlık problemlerini halletmeyi meslek edinmiş bazı kişilerin daha fazla müşteri(!) edinebilmek amacı ile birtakım uygunsuz yollara başvurmaları binlerce yıldır gözlenmektedir. Mesleki rekabetin etik kurallarını aşan bu davranışlara günümüzde de yazılı ve görsel medya'da zaman zaman tek yönlü ve taraflı yayınlar şeklinde rastlanmaktadır. Bazı meslektaşlarımızın tedavi ettikleri bir hastanın tepesinde durarak bu kadar başarılı bir tedaviyi ancak kendilerinin yapabileceğini anlattıklarına gazetelerdeki resimlerde veya TV ekranlarında görerek şehit oluyoruz. Bu gibi yayınların hekimliğin temel ilkelerinden olan hastanın teşhir edilmemesi ilkesine aykırı olduğunu bilmem yazmaya gerek var mı? Medya, günümüzün en güçlü kitle iletişim aracıdır. Kamuoyu yaratılması, halkın bilgilendirilmesi hatta yönlendirilmesi bu güçlü araçla kolaylıkla mümkün olabilmektedir. Bilgi aktarımında medyanın kesinlikle objektif olması gerekir. Bu nedenle halkın sağlık sorunlarını adeta istismar eden böyle yayınlar da sorumlu yazı işleri müdürlerinin ve program yapımcılarının yayınlarını yapmadan evvel konunun uzmanı danışmanlardan yorum almaları hatta konuyu bu uzmanların da katıldığı bir grupta tartışmaları gerekir. Öte yandan hekimlerin başarılı tedavi yöntemlerini anlatacakları ve tartışacakları tek yer, ancak konu ile ilgili başka hekimlerin de katıldığı bilimsel toplantılar olmalıdır. Hasta ve hasta sahiplerine meslektaşlarını küçültücü veya kendilerini yüceltici beyanlarda bulunmalarının da Hipokrat yemini etmiş hekimler için



ne kadar uygunsuz bir davranış olduğunu ifade etmeye gerek yoktur. Şüphesiz hekimlerin yaptıkları bilimsel yayınlarda abartılı sonuçlar bildirmekten kaçınmalarının da ne kadar önemli olduğunu hatırlatmakta yarar görüyorum(14).

Günümüz tıbbının en büyük Etik problemlerinden biri hiç şüphesiz transplantasyon için organ temininde ortaya çıkmaktadır. Transplantasyon teknikleri geliştikçe ve trasplantasyon yapılabilen organ çeşitleri arttıkça indikasyon konulan hastaların sayısı temin edilebilen organ sayısını çok aşmakta ve uzun bekleme listeleri ortaya çıkmaktadır. Bunun sonucu olarak bazı ülkelerde bu konu ticari bir işlem haline getirilmiştir. Maalesef bir takım araçlar yoksul insanların organlarını para karşılığında yeterli organ bulunmadığı için transplantasyonları geciken hastalara pazarlamaktadırlar. Çoğu kere gerekli kontrolleri ciddi bir şekilde yapılmamış bu vericilerin organları ile yapılan transplantasyonların komplikasyonları daha yüksek oranda olmakta ayrıca alıcı bir takım hastalıklara yakalanabilmektedir. Bu konu bütün dünyada önemle ele alınmaktadır. Avrupa Organ transplantasyonu Derneği (ESOT) ile Avrupa Böbrek Birliği (EDTA/ERA)'nın 1990 yılında Münich'de yaptıkları birleşik toplantının ana konusu "Organ yenileme tedavisinde Etik, Hukuk ve Ticaret" idi(5). Şu anda ülkemizde de Organ ticaretini önlemek için hazırlanmakta olan bir yasa TBMM gündeminde bulunmaktadır.

Özellikle sağlık ürünleri üreten firmalar tarafından desteklenen tıbbi araştırma ve klinik çalışmaların sonuçlarını abartılı bir şekilde içeren bilimsel(!) yayınlara günümüzde giderek daha sıklıkla rastlanmaktadır. Bu yayınlara daha sonradan maalesef firmalar tarafından ürünü pazarlamak için cürca kullanılmaktadır. Ülkemizde üretici firmaların ve pazarlamaçıların oldukça yaygın olarak kullandığı bir başka yöntem de hekimlere cömertce temin ettikleri kolaylıklardır(16). Uygulamalarında daha ziyade cerrahi implant'ları kullanan hekimler büyük gruplar halinde uzun turistik gezilerle zenginleştirilmiş yurt dışı kongrelere davet edilmekte ve ağırlandırılmaktadırlar. Tabii sonucu bu ürünlerin satış bedellerinin astronomik rakamlara çıkmış olması olan bu davranışlara meslektaşlarımızın katılmalarının ne derecede etik olduğunu ifade etmek çok zordur.

Zamanımızda giderek artan bir oranla rastladığımız bir başka etik problemde gelişmiş ve her gün daha da gelişmekte olan görüntüleme yöntemleri bulgularının klinik bulgularla uyum gösterip göstermediğine dikkat edilmemesinden doğan sorunlardır. Görüntüleme yöntemlerinin her geçen gün daha etraflı bilgi verecek bir gelişme gösterdiği inkar edilemez bir gerçektir. Hekimin de hastasına daha iyi hizmet verebilmek için bu yöntemleri uygun bir şekilde kullanması kaçınılmaz bir mecburiyettir. Ancak, hastanın kliniğini açıklamayan bulguları ön plana alarak lüzumsuz (bir cerrahi tedavi gibi) bir tedavi yöntemine gidilmesi, bazen hastanın hayatını tehlikeye sokabilmektedir.

Son yıllarda çocuk sahibi olmak isteyen, ancak tıbbi nedenlerden dolayı spontan olarak bunun

mümkün olmadığı çiftlerin bu arzularını gerçekleştirmek için bir çok yeni yöntem geliştirmekte ve uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında Kiralık anne (Over donörü), yapay dölleme, İn vitro Fertilizasyon ve Embryo Transferi ve kısaca asiste üreme teknikleri diye anılan diğerlerini sayabiliriz. Ancak bebek sahibi olmak için arzulu çiftlere bu imkanı vermek için geliştirilmiş bu teknikler bir çok etik hatta yasal problemleri de beraberinde getirmişlerdir. Kiralık anne ve yapay dölleme ile ilgili bir çok sorunları artık günlük haberlerde dahi görmekteyiz.

Bu arada Genetik bilim alanında gözlenen gelişmeler hayal gücümüzü zorlayacak derecelere ulaşmaktadır. Halen, pre-implantasyon yöntemleri ile hasta genlerin knock-out edilmesi ve yerine sağlıklı genlerin yerleştirilmesi mümkün olabilmektedir. Moleküler teknikler ile yapılan deneysel çalışmalarda artifisiyel veya spontan embyrolarda falerin doğal karakterlerini değiştirmek mümkün olabilmektedir. Bu gelişmeler insan embyrolarına da adeta önceden belirlenmiş karakteristikler verme yollarını açmaktadır. Ancak şu anda bütün toplumlarda yapay veya doğal insan embyro'ları üzerinde yapılacak araştırmalar hakkında çok ciddi te reddütlerin oluşması daha şimdiden etik yönden bir çok kısıtlamaların önerilmesine sebep olmuştur. Bu konuda uyulması gereken etik kurallar günümüzde sadece hekimler arasında değil toplumların bütün kesimlerinde tartışmaya açılmış bulunmaktadır. Özellikle Genetik bilim alanındaki gelişmelerin bir çoğunun bu günkü inanışlarımızla kabul edilmesi güç olmaktadır.

Çağımızda yaşadığımız bir başka gelişme de intrauterin hayat esnasında embyro veya fetus'un çeşitli hastalıklarına tanı koyma yöntemlerinde olmaktadır. Konulan tanı fizik ve mental yönden bugünkü imkanlarımızla tedavi edilemeyecek derecede sakat bir bebeğin varlığını gösteriyorsa veya annenin hayatını tehdit eden gelişmeler olabileceyse "Medical Abortus"un gündeme gelmesi kaçınılmazdır. Tamamen Tıbbi Etik'i ilgilendiren bu konuya cevap verebilecek bir kurulun her an karar verebilecek durumda hazır olması gerekir.

Anasefalik bebeklerin organlarının transplantasyon amacı ile kullanılıp kullanılmayacağı günümüzün en ciddi ve en çok tartışılan etik problemlerinden biridir. Toplumun çeşitli kesimleri bu konuda karşı görüşler ileri sürmektedirler. Henüz bu konuda üniversal bir uzlaşma olmamıştır(17-18-19-20-21).

Deney hayvanları üzerinde yapılacak araştırmaların aynen insanlar üzerinde yapılacak araştırmalar gibi etik kurullarla değerlendirilmesi zorunluluğu giderek yaygınlık kazanmaktadır(22). Bu konuda Hayvanları Koruma Dernekleri büyük bir hassasiyet göstermektedirler(23). Bunun sonucu olarak önde gelen tıbbi dergilerin yayıncıları editörlerini dikkatli olmaları için uyarmaktadırlar(24). Yukarıda saydıklarımızın birkaç yıl sonra gireceğimiz 21.ci asırda tıbbın şimdiden öngöremeyeceğimiz bir çok gelişmeleri de beraberinde getireceğinin ha-



bercisi olduğunu kabul etmemiz gerekir. Bu gelişmelerin yanısıra bir takım etik problemlerle karşılaşacağımız da muhakkaktır.

Ancak küçük bir kısmını özetlemeğe çalıştığımız tıbbi etik problemlerin üzerinde toplumların dinsel inanışları, gelenekleri ve yasaları büyük etkiler hatta baskılar yapabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı Etik kurulların, Üniversal etik kuralları yaşanılan ülkeye uyarılmasında ülkenin özelliklerine göre doğabilecek reaksiyonları göz önüne alarak çok dikkatli olmaları gerekir.

Hekimlik mesleğinin aynı zamanda bir sanat da olduğunu düşünürsek bu mesleğin ve sanatın uygulayıcıları olan hekimlerden bilgi ve becerilerini ülkenin şartları ile bir araya getirerek hastalarına en iyi hizmeti vermeleri beklenir. Hekimlerin deneysel araştırmalarında, yayınlarında, hastaları ve meslektaşları ile olan ilişkilerinde etik kurallara uymaları bu amaca ulaşmalarında önde gelen bir etkidir.

## KAYNAKLAR

1. Onions CT. The Oxford Universal Dictionary. 1964:637.
2. Lynons AS., Petrucelli RJ. Medicine, An Illustrated History. Abradale Press, Harry N. Abrams, Inc., Publishers, New York. 1987:59-75, 77-104, 207-17 1989:143-49.
3. Sayılı A. Mezopotamyalılarda Tıp. Mısırlılarda ve Mezopotamyalılarda Matematik, Astronomi, ve Tıp. Türk Tarih Kurumu Basımevi 3. Baskı. 1991:411-42.
4. Tosun M, Talvaç K. Hammurabi Kanunları. Sümer, Babil, Assur Kanunları ve Ammi-Şaduqa Fermanı. Türk Tarih Kurumu Basımevi-Ankara. 1975:86-217.
5. Yurdakök M. Eski Mezopotamya Kanunlarında Tıp. Pediatrik Paleopatoloji. Ankara Öztürk Matbası. 1986: 66-70.
6. Encyclopedia Britanica. 1970:15:75-77.
7. Localio AR. et al. Relation between malpractice claims and adverse events due to negligence. N Engl J Med 1991: 325:245-51.
8. Kes S., Çapan Y., Yazıksız Y. İnsan Denekler Üzerindeki Biyomedikal Araştırmalar İçin Hekimlere Yol Gösterici Öneriler. Helsinki Deklarasyonu. 1983:30-33.
9. Block S. Chodoff P. Psychiatric Ethics. 2 nd edit. Oxford Univ. Press, Oxford and others. 1993:524-26
10. American College of Physicians Ethics Manual, Third Edition. Annals of Internal Medicine. 1992: 117:947-60.
11. Tıbbi deontoloji Nizamnamesi. Resmi Gazete. 23.11.1953:376-21.
12. Hekimlik Görevleri Tüzüğü. Toplum ve Hekim. 1979:56-64.
13. İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete. 1993: 21480:39-46.
14. Steinbok P. Ethical Considerations relating to Writing a Medical Scientific Paper for Publication. Child's Nervous System. 1995:11:323-28.
15. Ethics Justice and Commerce in Organ Replacement Therapy. Abstract Book of First Joint Meeting of The European Society for Organ Transplantation and The European Renal Association. Munich/F.R.G. 1990.
16. Humphreys RP. Technology and Pediatric Neurosurgery: Our Industrial Revulation? Child's Nervous System. 1995:317-22.
17. Council on Scientific Affairs and Council on Ethical and Judicial Affairs. Medical Applications of Fetal Tissue Transplantation. JAMA. 1990:263:565-70
18. Cranford RE. Organ Retrieval From Infants With Anencephaly. Transplantation Proceedings. 1990:22:1040-41.
19. Frewen T.C., Kronick J.B., Kisson N. et al: Anencephalic Infants and Organ Donation. The Children's Hospital of Western Ontario Experience: Transplantation Proceedings. 1990:22:1033-36.
20. Nadlar H.L. Fetal Tissue Transplantation. American Journal Disease of Children.
21. Sanberg P.R. Student's views on fetal neural tissue transplantation. Lancet. 1990:i:1954.
22. Francione G.L. Xenografts and animal rights. Transplantation Proceedings. 1990: 22:1044-46
23. Editöryal yazı. Bilimsel deney mi? Hayvan katliamı mı? Hayvanların Sesi. Özel sayı. 1993: Temmuz 15-16.
24. Thiekötter T. Regulation on Protection of Animals. Letter to Erbeni A., Personal Communication, Dec. 21, 1993.

# Birinci basamak sağlık hizmetlerinde depresyon

## Dr. Ahmet Göğüş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri Anabilim Dalı Profesörü

Depresyon, anksiyete ve bu iki ruhsal duruma eşlik eden bedensel ve psikolojik belirtiler birinci basamak sağlık hizmetlerinde en fazla karşılaşılan ruhsal tablolardır. Bu bozuklukların sıklığı birinci basamaktaki doktorların tanıyı formüle etmeleri ile doğrudan ilişkilidir. Depresyonun ağırlığı ve gidişi ise; aile öyküsü, geçmiş yaşantı, yaşam olayları ve benlik saygısı gibi etkenlere bağlıdır. Ek olarak son yıllarda ko-morbidite kavramı öne çıkmıştır. Bir çok kişide hem depresyon hem de başka fizik ve ruhsal bozukluk belirtileri birlikte görülmekte, ko-morbidite sınıflandırma, tedavi ve gidişi etkilemektedir.

### Sınıflandırma

Depresyon sınıflandırması için değişik tanı sistemleri kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaların her birinin üstün yanları ve eksiklikleri vardır. Sınıflandırma sistemlerinin çoğu kestirilen nedene, gözlenen belirti örüntüsüne, başlangıç çağına ve gidişe dayanır. Depresyonda reaktif, endojen ayrımı olası etyolojiye bağlıdır. Her hastalık yapısal ve çevresel etkileşimin bir sonucudur. Bunlardan birisinin ağırlığı ötekinden fazla olabilir. Bu ağırlık çoğu zaman bir soruya neden olmaz. Günümüzde sık kullanılan ICD/10 sınıflandırması "reaktif depresyon"u tanımlamakla birlikte ne ICD/10 ne de DSM/IV reaktif/endojen ayrımını yapmaz. Belirtilerin gözlenmesi ve kaydını asıl alan DSM sisteminde nörotik ve psikotik depresyon ayrımı yapılmaya çalışılmaktadır. Depresif bozuklukların başlangıç ve gidişine göre yapılan sınıflandırmalar en fazla tedavi konusunda yardımcı olmaktadır. Bu yaklaşım ünipolar ve bipolar bozuklukların ayrımını sağlamıştır. Aile çalışmaları kalıtsal yük olasılığını desteklemiştir. Öteden beri başka depresyonlardan ayrı olarak kabul edilen, yaşamın geç döneminde ortaya çıkan ve envölüsyonel melankoli adı verilen depresyon günümüzde ortaya çıkan ve envölüsyonel melankoli adı verilen depresyon günümüzde ayrı bir bozukluk olarak görülmektedir. Yukarıda da belirtildiği gibi ICD ve DSM depresyonları özelliklerine, belirtilerine, gidişe ve belirtilerin süresine göre sı-

nıflandırılır. Bu sistemler tanı güvenilirliğini arttırmakta değerlidir. Yalnız günümüzde varolan sistemlerin hiç birinin kusursuz olduğunu söylemek olası değildir. Pratik amaçlarla özellikle birinci basamakta depresyon tanısı için aşağıdakilerin gözönüne alınmasında yarar görülmektedir:

- Ağırlık: Belirtiler hafif, orta veya ağır mı?
- Ortaya çıkış biçimi: Depresif, manik veya karışık,
- Özel belirtilerin varlığı: Psikotik belirtiler, ajitasyon veya retardasyon,
- Gidiş: Ünipolar veya bipolar,
- Neden: Çevresel tetikleyicilerin varlığı veya yokluğu, eşlik eden fizik ve ruhsal bozukluklar ve çevresel koşulların bozukluğun gidişine etkisi.

### Ortaya çıkış

Depresyon birinci basamakta çalışan doktorun karşısına atipik bir biçimde çıkabilir. Örneğin hasta depresyonu maskeleyen bir ağrı yakınması ile doktora başvurabilir. Başka bir örnek yineleyen kısa süreli depresyonlardır. Bu bozuklukta hasta kısa, sık ve oldukça ağır belirtilerden yakınır. Rahatsızlık bir kaç gün sürdüğü için doktor hastayı düzeldiği dönemde gördüğü zaman ortaya tanı sorunu çıkar. Ayrıca tanı sistemlerinin depresyon için belirlediği süre de tanı konusunda doktoru zorlayabilir. Birinci basamakta sık karşılaşılan bir durum da depresyon ve anksiyetenin birlikte görülmesidir. Bu durumda daha sık konulan tanının depresyon olduğuna işaret edilmektedir(1). Tanının bu yönde oluşu tedaviyi olumsuz etkilememektedir.

### Depresyonunu görülme sıklığı

Endüstri Ülkelerinde depresyonun bir aylık prevalansı erkekler için %5-10 dur(2,3). Bu sayıların kronik ve yeni vakaların birlikte yansıttığı unutulmamalıdır. Genel nüfusta depresyonun yaygınlığı %4-8 dolayındadır. Yaşam boyu prevalans %10-20



arasındadır. Birinci basamak sağlık hizmetlerine başvuranların arasında %10 dolayında depresyon görülür(4). Türkiye'de yapılan son çalışmalardan birisinde depresyon prevalansı birinci basamak sağlık kurumlarına başvuran hastalarda %11.6 olarak bulunmuştur(5). Depresyonu olanların %20'si tıbbi tedavi için başvurur. Bunlardan %2'si hastane tedavisi gerektiren vakalardır(1).

### Depresyonla bağlantılı faktörler

**Katılım:** Ağır depresyonu olan hastaların birinci derecedeki yakınmaları için depresyon riski %10-15 dolayındadır. İkiz ve evlat edinilenlerle yapılan çalışmalarda ağır depresyonda kalıtımsal eğilim görülüşü desteklenmektedir. Bipolar hastalarda kalıtımsal yük genel nüfusa göre 8-10 kat daha fazladır(6). Orta derecedeki depresyon ve anksiyete bozuklukları için katımsal yatkınlık olasılığı daha zayıftır.

**Cinsiyet:** Ağır depresyonda kadın erkek farkı yoktur. Orta derecedeki depresyon kadınlarda iki kat fazla görülür(7).

**Yaş:** Depresyon özellikle kadınlar da en fazla 35-45 yaş arasında görülür. Erkeklerde sık görülme yaşı daha geç olabilir. Birinci basamakta depresyonun saptanması ve tanınması yaşlı hastalar açısından sorun yaratabilir. İleri yaştaki hastalarda bedensel belirtilerleri dolayı yanlış tanı, daha da önemlisi bu yaş grubunda daha az yardım istenilmesi sık görülmektedir.

**Sosyo/ekonomik koşullar:** Çoğu çalışma; depresyonun düşük sosyo/ekonomik gruplarda daha sık görüldüğünü göstermektedir. Ruhsal bozukluklar işsizler arasında daha sık görülmekle birlikte bu bulgular depresyonla doğrudan ilişkili değildir. İşsiz ve boşanmış erkeklerde depresyon daha sık görülmektedir.

**Yaşam olayları:** İstenilemeyen yaşam olayları ve sosyal sorunlar her iki cinste depresyon nöbetleri ile ilişkilidir. Matem yaşamla bağlantılı en önemli etkidir. Psikolojik ve kognitif depresyon modelleri stresle karşılaşan kişilerin bazılarının neden depresyona girdiklerini açıklamaya çalışır. Bu görüşler çocukluk deneyimleri, sosyal destek ve benlik saygısı ile depresyon arasında bir bağ kurmaya çalışır. Benlik saygısı düşük olanların depresyona daha yatkın olacağı öne sürülür.

**Beden sağlığı:** Bozuk beden sağlığı artmış psikolojik gerginlikle ilişkilidir. Bu durumda depresyon her hangi bir bedensel hastalıkla bağlantılı olabilir. Kötü huylu tümörler, inme, multipl sklerosis, epilepsi, Parkinson hastalığı, bunama, endokrin ve metabolik bozukluklar, anemi, ilaç yan etkisi ve madde bağılılığı depresyon nedeni olabilir. Ağır beden hastalığı varlığında depresyon araştırılmaktadır.

**Gidiş ve sonlanış:** Hastaların %13-17 sinde intihar girişimi olabilir. Orta dereceli depresyonlarda %15 dolayında kronikleşme olasılığı vardır. Nörotisim depresyon gelişiminde ve kötü gidişte önem-

li bir etkidir(8). Depresyon hastalarında uzun sürede başka ruhsal bozukluklar ve madde bağımlılığı ek olarak gelişebilir. Hastaların bir bölümü spontan olarak remisyona girebilir ve üç yıla dek yeni bir nöbet görülmeyebilir. Sürekli sosyal ve fizik sorunları olan hastaların depresyonlarının daha ağır ve prognozlarının daha kötü olduğu bilinmektedir. Depresyonlu hastaların yeti yitimlerinin artrit, diyabet ve hipertansiyondan daha fazla olduğu bilinmektedir (9). Yukarıda açıklanmaya çalışılan neden ve özelliklerden dolayı depresyon birinci basamak sağlık hizmetlerinde psikiyatrik morbiditenin önemli bir bölümünden sorumludur.

Rahatsızlığın ne ölçüde bilindiği ve tanındığı açık olarak bilinmemektedir. Bu hastaların bir biçimde birinci basamaktaki doktorlara başvurdukları bilinmektedir. Kısıtlı zamanı ve olanakları olan birinci basamaktaki doktorların bu rahatsızlığı tanımaları ve uygun tedaviyi başlatmaları sağlık hizmetlerine önemli bir katkı sağlayacaktır.

Depresyonun tanı ve tedavisi için ülkemizde Dünya Sağlık Örgütü (WHO) eşgüdümü ile bir temel eğitim paketi gerçekleştirilmiştir.

Amaç birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan doktorlara konu ile ilgili temel, yalın ve gerekli bilgilerin öğretilmesi, bilinenlerin anımsatılmasıdır. Bu paket, ulaşılması amaçlanan doktorlara birkaç saat sürecek bir eğitim programı ile sunulmakta, bu eğitim klinik vakaları içeren bir video, saydam ve asetatlarla desteklenmekte soru ve yanıtlara geniş zaman ayrılmaktadır.

Çalışmaların birinci aşamasında hazırlanan taslak, bir çalışma grubu toplantısında sunulmuştur. Yaklaşık otuz kişinin katıldığı bir toplantıya klinik psikiyatri uzmanlarının yanı sıra ağırlıklı olarak birinci basamak sağlık hizmetlerinde çalışan doktorlar, internler, Tabib Odası ve Türk Tabipleri Birliği, ilgili dernek ve Sağlık Bakanlığı temsilcileri ve halk sağlığı uzmanları davet edilmiştir. Bu çalışma grubunun tartışmaları ve daha sonra gönderilen eleştiri ve katkılarla oluşturulan ikinci taslak, ülkemizdeki tüm psikiyatri anabilim dallarına, Türk Tabipleri Birliği'ne Sağlık Bakanlığı'na, eğitim hastaneleri ve birinci toplantıya katılanlara gönderilmiştir. Yeni eleştiri ve katkılarla oluşturulan üçüncü taslak 30. Ulusal Psikiyatri Kongresi ve 3. Pratisyen Hekim Kongresi üyelerine sunulmuş, daha sonra eğitim paketine son şekli verilmiştir.

Bu paket DSÖ/WHO, SB Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, TTB Merkez Konseyi ve HÜTF Psikiyatri Bölümü tarafından desteklenmektedir. Proje çerçevesinde eğitim ülke çapında sürdürülmekte ve TTB tarafından kredilendirilmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Goldberg D, Huxley P. Common mental disorders: a biosocial model. London: Routledge, 1992.

2. Regier DA et al. One-month prevalence of mental disorders in the United States. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:977-986.
3. Bebbington P. Social epidemiology of depression and the neuroses. *Cur Opinion in Psychiatry* 1989; 2:204-207.
4. Rezaki M. et al. Results from the Ankara center. In: *Mental Illness in General Health Care: an International Study*. TB Üstün, N Sartorius (eds.) Manchester: John Wiley, 1995: 39-55.
5. Göğüş A, Kılıç C, Ögel K, Üstün TB. Genel Sağlık Hizmetlerinde Depresyon Eğitim Paketi. İstanbul: Tayf, 1995.
6. Gershon ES, et al. Transmitted factors in the morbidity of affective disorders. *J Psychiatric Res.* 1975; 12:283-299.
7. Bebbington P. Gender parity and the prevalence of minor affective disorder. *Brit J Psychiatry* 1991; 158:40-45.
8. Wilkinson DG. *Depression Recognition and Treatment in General Practice*. Oxford: Dacliffe, 1992.
9. Wells KB et al. The functioning and well-being of depressed patients. *JAMA.* 1989; 262:914-919.



# TÜRKİYE'DE ÜRETİLİYOR;

## DÜNYA'NIN HER YERİNDE KULLANILIYOR



**T**ıp teknoloji sinde, artık Türkiye'nin de söyleyecek sözü var.. Hastane, klinik, vb. tıp merkezlerinin donanımında gerekli tıbbi ünitelerin ve tek kullanımlık (disposable) tıbbi gereçlerin üretiminde Türkiye'nin

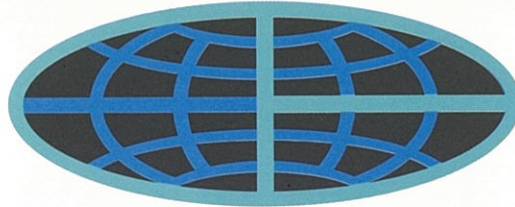


öncü firması Bıçakçılar, şimdi dünya pazarında yarışıyor. İhtiyaç duyulan ürünleri uygun fiyatlarla ve en kısa sürede tüketici birimlere ulaştıran Bıçakçılar, dünya standartlarındaki üstün kalitesiyle Ortadoğu'dan Güney

Amerika'ya birçok ülkede benzerlerine tercih edilen bir marka olma özelliğini taşıyor.

sürekli araştırma-geliştirme çalışmaları yapıyor. "Kelebek Set"den, kalp-

Bıçakçılar bu yönüyle de Türkiye'de rakipsiz, dünyada iddialı...



## BIÇAKÇILAR

"Önce İnsan Sağlığı"

Bıçakçılar, dünya kalitesinde sağlık gereçlerinin üretimini, 18 bin metrekarelik kapalı alana sahip modern entegre tesislerde gerçekleştiriyor. Bu tesislerde, daha üstün ve daha ekonomik sağlık hizmeti sağlayacak yeni ürünlerin geliştirilmesi için

akciğer makinelerinde kullanılan "Tubing Set"e;



"Cerrahi Aspiratör"den, "Ameliyat Masası"na kadar yüzlerce ürün, hiçbir yurtdışı kuruluşuna tek kuruş teknoloji ücreti ödemededen, burada yaratılıyor ve sürekli geliştiriliyor.



Ve bu başan, 30 yıllık bir deneyimin sonucu...



### BIÇAKÇILAR

TIBBİ CİHAZLAR SANAYİ VE TİCARET A.Ş.

**Merkez:**

Millet Caddesi Lütuf Paşa Sokak 43  
Fındıkzade 34280 İstanbul  
Tel: (212) 635 12 12 • Faks: (212) 635 12 10

**Ankara Bürosu:**

Sağlık Sokak 31/4 Sıhhiye 06410 Ankara  
Tel: (312) 435 83 32 • Faks: (312) 435 83 39

**İzmir Bürosu:**

Cumhuriyet Bulvarı 140/1 Işık Apt. D.3  
Alsancak 35210 İzmir  
Tel: (232) 463 90 13 • Faks: (232) 421 53 72

**Konya Bürosu:**

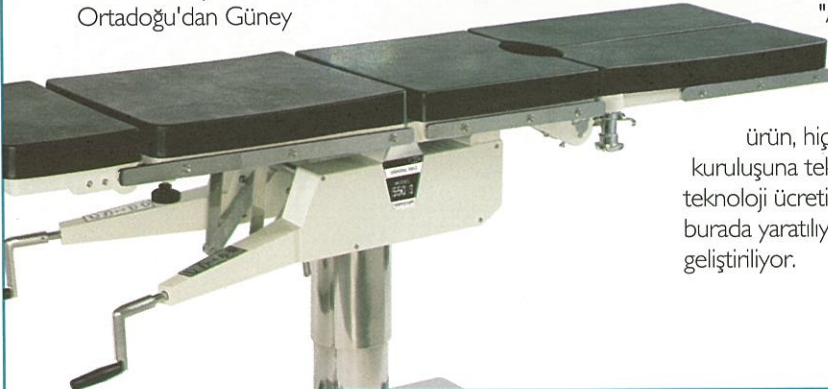
İhsaniye Mah. Vatan Cad. Rıza İş Hanı  
No:103 Kat 1 Selçuklu 42040 Konya  
Tel: (332) 322 45 96 • Faks: (332) 320 27 19

**Samsun:**

100. Yıl Bulvarı, Adalet Mahallesi, 226/5  
Belдем Ap. 55070 Samsun  
Tel: (362) 231 21 54 - 231 04 54 - 230 81 53  
Faks: (362) 230 13 32

**Fabrika:**

2. Bölge, Atatürk Caddesi No: 35  
Kıraç, Büyükçekmece 34900 İstanbul  
Tel: (212) 596 31 40 (9 hat)  
Faks: (212) 596 31 49







## Anahtar Teslimi Hastane Projelerinde

# MESİ A.Ş

**MERKEZ :**

Tophaneliođlu Caddesi, No : 13, B Blok Altunizade 81140 İSTANBUL  
Tlf : 0216 - 3107800 (6 Hat), Fax : 0216 - 3348796 - 3415816

**İZMİR**

Kazım Dirik Mah. 187'nci Sk. 27/2, Bornova 35040 İZMİR  
Tlf : 0232 - 3744919, Fax : 0232 - 3744918

**ANKARA**

Kenedi Cad. 18/8, Küçükesat 06660 ANKARA  
Tlf : 0312 - 4310518, Fax : 0312 - 4285409



# Erkek infertilitesinde yenilikler

**Dr. Ahmet Şahin<sup>1</sup>, Dr. Çelik Taşar<sup>2</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji Anabilim Dalı Doçenti<sup>1</sup>, Profesörü<sup>2</sup>

Erkek infertilitesinde son yıllarda tanıda ve özellikle de tedavi aşamasında uzun zamandır bilinen doğruları değiştiren gelişmeler olmuştur. İlk tüp bebeğin doğumundan sonra(1), in-vitro fertilizasyonun aslında erkek infertilitesinde de bir tedavi seçeneği olabileceği düşünüldüğünde (2,3) artık spermatozoanın laboratuvarında sürekli kendisini daha fertil hale getirmeye çabalayan bilim adamlarının eline düşmesi kaçınılmaz olmuştur.

Ampirik medikal tedavi ile elde edilen başarısız sonuçların güzel çalışmalarda toplanarak değerlendirilmesi(4), bir yandan da çok kötü semen parametreleri ile bile laboratuvar şartlarında elde edilen fevkalade yüksek fertilizasyon ve gebelik oranları(5,6), bu işle uğraşanların hastaları ve kendilerini senelerce çeşitli hormonal ve diğer medikal tedavilerle oyalamalarına engel olmuştur. Testiküler sperm alınmasıyla ve bunun oosit sitoplazmasına injeksiyonu ile sağlanan gebelikler(7,8) araştırmacıları çok değil 2 yıl öncesinde olamayacakları kadar iddialı kılmakta ve onlara şu cümleyi söyletmektedir: "Obstrüktif azospermide gebelik sağlayamayacak erkek yoktur"(9).

Umarız gelişmeler aynı hızla devam eder ve hep bir ağızdan "isteyen herkesin çocuğu olabilir" diyebiliriz!..

Bu yazıda erkek infertilitesinde son yıllarda yaşanan gelişmelerin önemli bir bölümü ana başlıklar halinde irdelenecektir.

## EPİDİDİMİS FONKSİYONLARI

Bugün artık erkek üreme sisteminin neresinden olursa olsun elde edilen sperm oosit sitoplazması içine enjekte edilince fertilizasyon sağlayabilmektedir. Nerede kaldı o zaman epididimin spermi fertilizasyona hazırlamadaki görevi?

Klasik bilgilere bakacak olursak epididimin fonksiyonlarını şu başlıklar altında toplayabiliriz:

- Sperm transportu
- Sperm depolanması
- Sperm matürasyonu
  - motilite
  - fertilité

Epididim halen bu görevleri yerine getirmektedir, ancak günümüzde epididimisin özellikle sperm matürasyonu üzerindeki etkileri açısından tam açıklanamayan konumu giderek daha da ilgi çekici hale gelmektedir. Farelerde yuvarlak spermatidlerle oositlerin artifisyel olarak birleştirilmesi ile sağlanan normal doğum(10), spermiogenezis ve epididimal matürasyon sırasında oluşan hücresel değişikliklerin sadece sperm genomunun memeli yumurtası içine girişteki mekanik aşama ile ilgili olduğunu ortaya koymuştur. Evrim açısından memelilerden daha aşağıdaki omurgalılarda Wolf kanalı-epididimis kompleksinin sperm fonksiyonel matürasyonunda rolü olmadığını yapılan çalışmalar göstermiştir(11). Plasentalı memelilerde ise fertilizasyon kapasitesi için epididimis proksimaline en azından gereksinim vardır. Tavşanlarda testiküler spermatozoa ile in-vitro şartlarda olası fertilizasyon konusunda az sayıda da olsa çalışmalar mevcuttur (12-13). Ancak bu çalışmalardaki sonuçlar gerçekte fertilizasyon değil oosit aktivasyonudur ve testiküler sperm fertilizasyon yeteneği konusunda yorum yaptıramaz. Hayvanlarda efferent duktusların blokajından sonra görüldüğü gibi, insanda da obstrüksiyon sonrası testis biyopsilerinde motil sperm görülebilmektedir(14). Ancak bu spermatozoalar fertilizasyon için gerekli tam hareketliliğe sahip değildirler. Son zamanlarda testiküler sperm subzonal(7,8) veya intrasitoplazmik inseminasyonu(15) ile gebelikler elde edilmiştir. Ancak bu başarılı girişimler "zona binding", "akrozom reaksiyonu" gibi önemli aşamaları sperm yaşamadığından, testiküler sperm fertilizasyon yeteneği hakkında yorum yapılmasına olanak sağlamamaktadır.

Proksimal kaput, hatta efferent duktuslardan aspire edilen sperm fertilizasyon kapasitesinin gösterilmesi epididimisin sperme fertilizasyon yeteneği kazandırmadaki rolünü daha da tartışılabilir kılmaktadır(16-18). Bu sonuçlarla insanda epididimisin sperm matürasyonunda mutlak gerekli olduğu düşüncesi giderek daha zor kabul edilebilir olmaktadır. Eğer normal epididimiste olduğu gibi obstrükte epididimiste de lokal kontraksiyonlar olmakta ise (19)



matürasyonda önemli bazı sekresyonların ve sperm-lerin proksimale reflüsü söz konusu olabilecek ve bu da kaputtaki spermın fertil olabilmesini bir ölçüde açıklayabilecektir (20). Bu kez de sperm matürasyonunda gerekli faktörün acaba epididimisin hangi parçasından salgılandığı sorusu gündeme gelmektedir. Seminifer tübüle vazın direkt anastomozu sonucu ejakülatta fertil sperm görülmesi bu açıklama çabalarını da anlamsız hale getirmektedir(21).

Epididimisin fonksiyonlarının, testiküler spermın yeteneklerinin daha iyi anlaşılması için klinik ve deneysel birçok çalışmaya daha gereksinim vardır.

## ERKEK İNFERTİLİTESİ VE MEDİKAL TEDAVİ

Gerek hastanın gerekse hekimin çoğu zaman bir hastalığı tedavideki tercihi en ucuz ve en az invaziv yöntemdir. Özellikle hastaların önemli bir bölümü çocuk sahibi olabilmek için doktorlarının mucizevi bir ilacı vermelerini ve sorunun böylece çözümlenmesini istemektedirler. Sperm analizinde saptanabilen bir sebep olmadan ağır morfolojik bozukluk bulunan bir hasta bu sorunun ilaçla tedavisinin neden mümkün olmadığını anlayamamaktadır. Oysa gerçekte erkek infertilitesi söz konusu olduğunda az sayıdaki hastaya tıbbi tedavi ile yardımcı olunabileceği bugün bilinmektedir. Spesifik tedavi olarak da adlandırabileceğimiz bu tedavilerin uygulandığı hasta grupları tanımlanmış, patofizyolojik olarak açıklanmış hastalıkları olanlardır(22):

- Hipogonadotropik hipogonadizm
- Hiperprolaktinemi
- İzole testosteron eksikliği
- Hipotiroidizm
- Konjenital adrenal hiperplazi
- İmmünolojik infertilite
- Genital yol enfeksiyonları
- Ejakülasyon bozuklukları

İnfertilite nedeni saptanamayan ve kanıtlanmış tedavi şekli bilinmeyen hastalarda çeşitli ilaçların kullanılması durumunda ampirik tedavi uygulanmış olmaktadır. Özellikle son 30 yılda nedeni tam açıklanamayan semen parametre (biri veya birkaçı) bozukluğu saptanan infertil erkeklerde çok sayıda ilaç, gerekli ve yeterli bilimsel veriler olmaksızın hastalara kullanılmıştır(4). Bu ilaçları uygulayan ve başarılı olduklarını iddia eden hekimlerin çoğunur, sonuçlarını yayınlarken araştırma yöntemlerinin eksik ve yanlış olması, gerçekte bilimsel olarak ilaçların etkinliklerini kanıtlayamamalarının en önemli nedeni olmuştur. Bütün bu ampirik tedavi yöntemleri ciddi zaman ve para kaybına sebep olmaktadır. Günümüzde in vitro şartlarda sağlanabilen gebelik oranları, idiyopatik semen parametre bozukluklarında ampirik tedavi ile elde edilenden yüksek olduğu sürece bu ilaçların etkinliğini araştırmak için plasebo kontrollü, randomize çalışmalar yapmak isteyen araştırmacı bile kalmayacaktır.

## ASİTTE ÜREME TEKNİKLERİ VE ERKEK İNFERTİLİTESİ

Erkek infertilitesindeki tüm gelişmelere rağmen, spermatogenezi iyileştirme konusunda ya-

pabildiklerimiz ne yazık ki sınırlıdır. Semen kalitesini kullanarak kimi hastalara yardım söz konusu olabilmektedir.

Gerek ürolog, gerekse kadın doğum uzmanı semen parametreleri bozuk infertil bir hastada asiste üreme tekniklerine başvurmadan önce, çiftin öykü, fizik inceleme ve laboratuvar testlerini eksiksiz olarak yapmalı ve olası medikal veya cerrahi tedavi ile başarı şansını bir kenara itmemelidir.

## Semen "processing"

Asiste üreme tekniklerinin bir çoğunda semen önce laboratuvarında işleme tabi tutulmaktadır (semen prosesing). Semen prosesing yöntemlerinin tümü seminal plazmayı ve eşlik eden bakterilerin çoğunluğunu ayırmaktadır. Gelişmiş tekniklerle motil spermı diğer tüm non-motil hücresel elemanlardan ayırmak ta mümkündür(23).

Semen prosesing için kullanılan ortamlarda spermın kapasitasyonu için gerekli kalsiyum ve potasyum, protein kaynağı olarak serum veya insan serum albumini ve pH'yı sabit tutacak solüsyonlar bulunmalıdır. Sıklıkla Hams F10, BWB ve modifiye insan tubal sıvısı (HTF) bu işlemde kullanılan ortamlardır(24). Semen prosesing tekniklerini şu şekilde sıralayabiliriz.(23):

- Sperm yıkama
- "Swim-up"
- Sedimentasyon
- "Percoll" gradient santrifügasyon
- "Glass wool" filtrasyon
- "Nycodenz" gradient santrifügasyon
- "Ficoll swim-up"
- "Swim-down"
- Hyalüronik asit "swim-up"
- "Sephadex" kolon filtrasyon

Sperm yıkamada semen sperm yıkama solüsyonu ile karıştırılmakta ve sonra santrifüj edilmektedir. Bu işlem birkaç kez tekrarlanmakta, sonunda az hacimli, hücreden yoğun pellet elde edilmektedir.

Motil spermın seçilmesi, hücresel artıkların ve non-motil spermın ayıklanması daha detaylı teknikleri gerektirir. Swim-up tekniğinde sperm pelleti üzerine konan ortamın üzerine çıkan sperm seçilmekte, Percoll gradient santrifügasyon yönteminde ise Percoll tabakalarının üzerine yerleştirilen semendeki spermın santrifüj sonrası tübün tabanına doğru gitmekte ve buradan motilitesi yüksek sperm elde edilebilmektedir(25).

## ASİSTE ÜREME TEKNİKLERİ

### İntrauterin - intraservikal inseminasyon

Eş spermının inseminasyonu, bunların kadın genital yollarına mekanik olarak yerleştirilmesidir. Sperm servikal kanala veya direkt uterus içine insemine edilebilirler. Bu işlemlerin amacı fertilizasyon olasılığını artırmaktır. Bu teknikler sonucu fertilizasyon oranlarının artabilmesinin nedenleri: kadın



- nology. generated from the American Fertility Society Registry. Fertil Steril 1993; 59:956-62.
33. Tournaye H, Devroey P, Camus M, et al. Zygote intrafallopian transfer or in vitro fertilization and embryo transfer for the treatment of male factor infertility: a prospective randomized trial. Fertil Steril 1992; 58:344-50.
34. Schlegel PN. Micromanipulation of gametes for male factor infertility. Urol Clin North Am 1994; 21:477-86.
35. Van Steirteghem AC, Liu J, Joris H, et al. Higher success rate by intracytoplasmic sperm injection than by subzonal insemination. Report of a second of 300 consecutive treatment cycles. Hum Reprod 1993; 8:1055-60.

36. Cohen J, Alikani M, Malter HE, et al. Partial zona dissection or subzonal sperm insertion: microsurgical fertilization alternatives based on evaluation of sperm and embryo morphology. Fertil Steril 1991; 56:696-706.
37. Cohen J, Talansky BE, Malter H, et al. Microsurgical fertilization and teratozoospermia. Hum Reprod 1991; 6:118-23.
38. Tucker MJ, Bishop FM, Cohem J, et al. Routine application of partial zona dissection for male factor infertility. Hum Reprod 1991; 5:676-81.
39. Palermo G, Joris H, Devroey P, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. Lancet 1992; 340:17-18.

## YENİ KİTAPLAR

### BİLGİSAYAR, İSTATİSTİK VE TIP

Editörler: Murat Hayran, Oktay Özdemir  
Ankara Hekimler Yayın Birliği, 1995, 504 sayfa

Kitap otuz iki bölümden oluşuyor. İlk on bölümü tıpta bilgisayar kullanımı ile ilgili. Diğer bölümlerinde ise tıpta istatistik kullanımı anlatılmış. Bilgisayar bölümü bir tek programı genel amaçlı olarak anlatmak yerine hekimlere gereken yönlerine ağırlık vererek okuyucunun temel programlar ile tanışmasını sağlıyor ve ayrıntıları keşfetme yollarını gösteriyor. İstatistik bölümüne gelince; piyasadaki tıbbi istatistik veya biyoistatistik kitaplarından farklı olarak formüller, denklemler, tablolar yok. Bunun nedenini yazarlar şöyle açıklıyor. "*Hekimlerin klasik tarzda yazılmış istatistik kitaplarında geçen formülleri anlamak için yeniden matematik öğrenmek için zamanları kısıtlı. Üstelik teknolojiye gelişme bilgisayar kullanarak, istatistik programlar aracılığı ile formülleri bilmeksizin doğru sonuca ulaşmayı sağladı. Artık biyoistatistikte temel nokta işlemin nasıl yapıldığı değil, neden bu işlemin seçildiği ve nelere dikkat edilmesi gerektiğidir. İşte biz kitabımızda bu felsefeyi temel aldık. Kitapta sadece bir iki formül var. Bunun yerine istatistikte kullanılan ölçütler ve analiz yöntemlerinin dayandıkları kavramları anlatıyoruz. Hangi durumlarda hangi analizin daha uygun olacağını vermeye çalışıyoruz. Belki de en önemlisi, analiz yöntemi belirlendikten sonra bunun bilgisayarda nasıl uygulandığını ve sonuçların nasıl yorumlanacağını ekran görüntüleri ile açıklıyoruz. Bu sayede bir çalışmanın istatistiğini bilgisayar kitaptan yararlanarak adım adım yapmak mümkün oluyor.*"

Kitapta, bu adım adım açıklama yöntemi ile iki istatistik program anlatılıyor: Birincisi en yaygın kullanılan, ancak gelişmiş bir bilgisayar sistemine, örneğin en azından 4 Megabayt RAM'e gerek olan SPSS for Windows programı, diğeri ise üstün nitelikleri olmayan bir bilgisayar ile bile kullanılabilir olan MICROSTAT programı.

**Metin Çakmakçı**

### PEDİATRİ : YENİ BİLGİLER, YENİ GÖRÜŞLER

Editörler : Murat Yurdakök, Turgay Coşkun  
Ankara, Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 1995, 981 sayfa

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü'nün kuruluşunun 40. yılı nedeniyle hazırlanan bu kitap 94 öğretim üyesi veya yardımcısının eseridir. Kitap 24 bölüm olarak düzenlenmiştir: Adölesan, Allerji, Endokrinoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Gastroenteroloji, Genetik, Göğüs Hastalıkları, Hematoloji, İmmünoloji, kardiyoloji, Metabolizma, Nefroloji, Nefropatoloji, İmmünoloji, Kardiyoloji, Metabolizma, Nefroloji, Nefropatoloji, Neonatoloji, Nöroloji, Onkoloji, Patoloji, Sosyal Pediatri, Acil Servis, Halk Sağlığı, Çocuk Cerrahisi, Kalp-Damar cerrahisi, Servis, Halk Sağlığı, Çocuk Cerrahisi, Kalp-Damar cerrahisi, Çocuk Ruh Sağlığı ve Tıbbi Biyoloji. Kitapta özellikle son üç yıl içinde ortaya çıkan ve henüz klasik kitaplara girmemiş bilgiler geniş bir literatür taraması yapılarak verilmiştir. Kitap yalnız tıp öğrencileri ve araştırma görevlileri için değil, pediatriinin belirli dallarında uzmanlaşmış, ancak diğer alanlardaki son gelişmeleri yeterince izleyememiş öğretim üyelerinin de yararlanabileceği düşünülerek hazırlanmıştır. Toplam 981 sayfalık bu eserin arkasında kapsamlı bir dizin bulunmaktadır.

**Tezer Kutluk**



# Poliovirus aşıları

Dr. Güler Kanra<sup>1</sup>, Dr. Güliz Erdem<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Pediyatri Anabilim Dalı Pediyatrik Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Pediyatri Profesörü<sup>1</sup>, Pediyatri Araştırma Görevlisi<sup>2</sup>

Poliomiyelit özellikle gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunudur. Enterovirüs grubundan poliovirusların neden olduğu bu hastalık paralizan şekilde %5-10 mortalite ve %40 sekel riski taşımaktadır. Hastalığın spesifik tedavisinin olmaması aşı uygulamalarını öne çıkarmıştır (1).

## Aşı geliştirme çalışmaları

Hastalık ilk kez 18. yüzyılın sonlarında Kuzey Avrupa'daki epidemilerde dikkat çekmiştir (1). Sabin ve Olitsky 1936 yılında poliovirusunu insan embriyonal beyin dokusunda göstermiş; Enders, Weller ve Robbins 1949'da Lansing suşunu sinir dokusu dışındaki dokularda da üretmiş, tripsinizasyon sonrasında aşı için elverişli hücreler oluşturulmuştur (1). Jonas Salk formülle inaktive edilmiş aşığı geliştirmiş ve aşı 1954'de yaklaşık iki milyon çocuğa yapılmıştır. 1955'deki sonuçlarla aşı güvenilir ve yaklaşık % 70 oranında etkili bulunmuştur. Canlı at-tenüe aşı için yapılan çalışmalarda ise aşı suşunun barsakta nötralizan antikor oluşturabilmesi, santral sinir sisteminde hastalık yapmaması ve genetik stabilitesinin olması amaçlanmıştır. Aynı olarak, ancak aynı yıllarda Koprowski, Sabin ve arkadaşları 1952 yılında ilk canlı aşığı geliştirmişler; yaygın kullanım ile aşının yan etkisinin az ve güvenilir olduğu gösterilmiş ve aşıya 1962 yılında ABD'de lisans verilmiştir (1).

Canlı aşının kullanılmaya başlanmasından sonra canlı oral polio aşısı (OPV) ile ölü aşı (IPV) karşılaştırılmıştır. OPV'nin ucuzluk ve uygulama kolaylığı, aşı virusunun atılımı ile nedeniyle çevredekilere de bulaşması ve intestinal enfeksiyonu önleme gibi avantajları göz önünde tutularak 1964 yılında "American Academy of Pediatrics" OPV'yi önerdiğini açıklamıştır. Ancak OPV ile yapılan çalışmalarda paralizan hastalık riskinin çok düşük de olsa varolduğu gösterilmiştir (1,2). Daha etkin olan IPV'nin az dozda immünizasyonu sağlaması, ısıya dayanıklılığı, antikor cevabının OPV ile aynı veya daha iyi olması, yan etkilerinin azlığı özellikle tropik iklimde, gelişmekte olan ülkelerde IPV'nin kullanımını gündeme getirmiştir (3). IPV'nin parenteral

verilmesi, iğne ve şırınga ihtiyacı gibi dezavantajları jet enjektörlerle ve paketlenmiş sistemlerle (Ezeject) ortadan kaldırılabilir; ancak sahada kullanımı yine de zordur. Kullanılan aşı ne olursa olsun, özellikle tropikal ülkelerde eradikasyon için nüfusun en az % 80-90'ının aşılması gerekir (3,4). Son yıllarda IPV ile OPV'nin kombine kullanımının daha etkili, güvenli, koruyucu ve ucuz olduğu; bu şekilde paralizan hastalığın da ortadan kaldırılacağı bildirilmektedir (5).

Eradikasyon için etkili aşının varlığı, hayvan kaynağının bulunmaması, yalnızca üç tip virusun olduğu düşünülürse mümkündür. Tropikal ülkelerde OPV ile görülen sorunlar ve soğuk zincirin korunması, diğer enterovirus enfeksiyonları ya da ishale olan interferans, IPV giderleri ve bazı ülkelerde eradikasyon planının sağlık politikası içinde benimsenmemesi eradikasyonu zorlaştırmaktadır. Hastalık ABD gibi bazı ülkelerde artık görülmemektedir (6). Ancak suş başka ülkelere de alınabileceği için aşılama devam edilmektedir.

Dünyada en yaygın aşı şeması ikinci, dördüncü ve altıncı aylarda DPT (Difteri-Boğmaca-Tetanoz) ile birlikte OPV'nin verilmesi; 18 aylıkken ve okul başlangıcında yapılan rapel dozlarıdır. Gelişmekte olan ülkelerde ilk üç doz birer ay ara ile, bazı ülkelerde ise doğumda fazladan bir doz aşı verilmektedir. Aşılanma hikayesi olmayan sağlıklı erişkinler de çocuklarla birlikte aşılanmalıdır. Tüm aşı dozlarını almayan erişkinlere IPV yapılmalı, hiç aşılanmamışsa bir ay ara ile üç doz IPV yapılmalıdır (1,3).

Poliomiyelit için aşılama da dikkat edilmesi gereken bazı risk faktörleri belirlenmiştir (1):

1. *İmmün yetmezlikler*: Hümorale immün yetmezlikli hastalarda risk özellikle yüksektir.

2. *Enjeksiyonlar*: Otuz gün içerisinde DPT veya intramusküler antibiyotik enjeksiyonu yapılmış çocuklarda paralizan poliomiyelitin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (7).

3. *Fizik aktivite*: Paralizi geliştikten sonraki ilk 48 saat içerisinde yapılan aktivite ile paralizinin ağırlığı arasında doğrudan ilişki vardır.



4. **Tonsillektomi:** OPV ile aşılama tonsillektomili çocuklarda sekretuar IgA cevabının daha az olduğu bilinmektedir, ancak paralizisi riskinin arttığı konusunda bilgi yoktur. Koruyucu immünitede önemli sekretuar Ig A düzeylerinde görülen düşme tonsillektomiden sonraki ikinci ay en yüksek dereceye ulaşır ve yedi ay süresince azalmış olarak kalır (1,3). Gebelik ve malnütrisyon gibi faktörlerin hastalık riskini arttırdığına dair bilgi yoktur.

### Epidemiyoloji

Hastalık tropikal ülkelerde tüm yıl, ılıman iklimlerde sıklıkla yaz ve güz aylarında görülür. Enfeksiyon çocuklarda ve ev içi temaslarda daha sıktır. Erişkinlerde komplikasyon oranı daha fazladır (1). Gelişmekte olan ülkelerde çocukların büyük bir yüzdesi iki yaşından önce virüsle karşılaşmaktadır ve bildirilen vakaların görülen vakaların yalnızca % 10'u olduğu sanılmaktadır. 1983'de Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilen vaka sayısı 25.000'dir (1). Son olarak 1978-1980 yılları arasında Finlandiya'da aberran bir Tip III suşunun neden olduğu bir salgın yaşanmıştır. OPV ve daha kuvvetli bir inaktif aşı olan Von Weezel IPV ile bu ataklar daha sonra görülmemiştir (8,9). Dünya genelinde yaklaşık beş milyon polio vakasının aşı ile önlenmiş olduğu tahmin sanılmaktadır.

### Trivalan aşının kullanım özellikleri

Trivalan aşıda (TPV) suşun atılmasının yavaş olduğu, aşı suşunun aşılama çocukların kardeşlerinde ve aile dışı temaslarda da giderek azalan oranlarda atılmaya devam ettiği, atılan aşı suşunun daha az attenüe olduğu, ancak virülansında herhangi bir artış olmadığı gösterilmiştir (10). TPV donmuş olarak saklanmalı kullanılacağı zaman buzdolabında 10°C'ı geçmeyen ısıda (2-8°C) en fazla 30 gün bekletilmelidir (1). Uzun süre immünojenitesini koruyan magnezyum klorürün termal stabilizör olarak kullanıldığı aşılar özellikle saha uygulamalarında ve tropikal ülkelerde kullanımda yararlı bulunmuştur (1).

### Aşılama sonuçları - İmmün cevap

Poliovirüs ile doğal enfeksiyonda tipe özgü kalıcı bağışıklık görülür. Serokonversiyonun değerlendirildiği nötralizan antikorlar karşılaşmadan birkaç gün sonra ve hastalık tablosu gelişmeden önce ortaya çıkar hayat boyu kalır. Üçüncü doz OPV'den sonra her üç suş için serokonversiyon oranı % 87-100 arasındadır. Dolaşımdaki antikorlar dışında gastrointestinal sistemde virus karşı yerel bir direnç de söz konusudur. Bu direnç reenfeksiyonda virus atılımının süre ve titre olarak azalması şeklinde kendini gösterir. Sekretuar Ig A cevabı da aşılama sonra doğal enfeksiyondakine benzer özellikler taşır (10).

Aşılama oranlarının %90'ında Tip I ve II için, %83-95'inde ise Tip III için antikor pozitifliğinin yıllarca devam ettiği, koruyuculuğun çok düşük antikor titrerlerinde de devam ettiği gösterilmiştir. Diğer enteroviral enfeksiyonlar ve aşı suşları arasındaki in-

terferans üç doz aşılama ile önlenemez. Aşı suşlarında görülen nörotropik etki oranının virülans suşun en az milyonda birine düşmesi şarttır. Suşun daha sonra mutasyona uğrama şansı da vardır ve bu şekilde dört milyon doz aşılama bir aşı sonrası polio vakası bildirilmiştir. Poliomyelit riski ilk doz aşılama sonra daha yüksektir (1).

Yaşamın ilk haftası içinde aşılama yenidoğanların %70-100'ünde barsakta lokal immünite oluşması; %30-50'sinde ise serumda antikor oluşumu hastalığın sık olduğu ülkelerde doğumda ve erken aşılama gündeme getirmiştir (11). Önerilen aşı şeması doğumda altıncı, onuncu ve ondördüncü haftalarda aşı yapılmasıdır (12).

IPV'den sonra oluşan esas antikorlar ise IgG yapısındadır IgA düzeyleri ilk dozdan sonra belirgin değişiklik göstermez; IgM düzeyleri ise ilk dozdan sonra artar ve sonra düşmeye başlar (13). İlk doz ve bunu izleyen iki rapel dozu ile primer ve sekonder immün cevabın geliştiği gösterilmiştir. İlk ve rapel dozları arasındaki süre uzadıkça immün cevap kuvvetlenir. IPV ile aşılama ilk dozdan sonra %55, ikinci dozdan sonra %80, üçüncü dozdan sonra %91, dördüncü dozdan sonra ise %94 oranında korunma bildirilmiştir (3). İlk dozdan sonra çok düşük antikor titrelerinde bile paraliziyeye karşı koruyucu bağışıklık geliştiği düşünülmektedir (11). Yeni bir kültür tekniği kuvvetlendirilmiş (enhanced potency) bir IPV (eIPV) geliştirilmiştir. eIPV'nin DBT ile kombine olarak, tek enjeksiyonla verilmesi ile tek dozdan sonra bile koruyucu etkinliğin olabileceği gösterilmiştir (8,9). İkinci doz aşılama sonra veya doğal enfeksiyonla bir hafta gibi kısa bir sürede tam bir anamnestic ve koruyucu immün cevap gelişir. Toplumsal kazanılmış immünitenin IPV ile de sağlanabileceği gösterilmiştir. IPV hem fareksten, hem de fekal atılımı miktarını azaltır ve süreyi kısaltır; intestinal immüniteyi de uyarabilir (3).

IPV OPV'ye göre daha az değişkenlik gösteren bir bağışıklık sağlar; iki doz aşılama sonra yaklaşık %100 oranında antikor oluşur. IPV ile sağlanan bağışıklığın daha kısa sürdüğü düşüncesi doğru değildir. Poliovirüsün aşılama ile yayılımının önlenmesi ve aşılama olmamışların korunması açısından değerlendirildiğinde OPV ve IPV arasında fark yoktur. IPV'nin içinde eser miktarda bulunan streptomisin ve neomisine karşı gelişebilecek allerjiler dışında yan etki gözlenmemiştir.

### OPV ile aşılama endike olan kişiler (14)

OPV ile aşılama hayatın 6-12. haftasında başlanır; 6-8 hafta sonra ikinci doz, 18 aylıktan önce üçüncü doz, 4-6 yaşında yapılan dördüncü dozdan oluşur. Aşılamanın birden fazla dozda yapılması her üç serotip için bağışıklığı arttırmak amacıyla. Rapel dozu yoktur.

Aşılama olmamış çocuk ve adölesanlarda sekiz hafta ara ile iki doz, 6-12 ay sonra da üçüncü doz aşılama önerilir. Poliovirüs ile karşılaşma şansı kuvvetli olan immünize olmamış veya kısmen immünize olmuş çocuklar, bir veya daha fazla OPV veya IPV almış, gelecekte poliomyelit ile temas riski taşıyan ye-



tişkinler, immünize olmayan ve yakın zamanda (dört hafta içerisinde) poliovirusla ile karşılaşma riski taşıyan yetişkinler, OPV ile kısmen veya tam aşılanmış ve yakın zamanda (dört hafta içerisinde) poliovirusla ile karşılaşma riski taşıyan yetişkinler ve temas riski yüksek, epidemik veya endemik bölgeye seyahat eden erişkinler aşılanmalıdır. Bağışık olmayan ev içi temasların da çocukla birlikte aşılanması önerilir. Tropikal iklimler gibi epidemik bölgelerde aşuya çok erken dönemde, hatta yenidoğan döneminde başlanmalı; aşılama ilk 14 ay içinde (üç veya dört doz) tamamlanmalıdır.

### IPV ile aşılanması endike olan kişiler

İmmünize olmamış veya kısmen immünize, immün yetmezlikli kişiler; HIV (Human immune deficiency virus) ile enfekte, semptomlu veya semptomsuz kişiler; HIV ile enfekte olanlar dahil, immün yetmezlikli bir kişi ile aynı evde yaşayanlar; OPV verilen çocuklarla aynı evde yaşayan, immünize olmamış veya kısmen immünize yetişkinler; poliovirus ile karşılaşma riski taşıyan immünize olmamış yetişkinler. OPV veya IPV ile kısmen immünize yetişkinler (OPV de uygulanabilir), IPV ile primer aşılanmış yetişkinler ve OPV ile immünizasyonu reddeden kişilerdir (14). Bunlara 1-2 ay ara ile üç doz, üçüncü dozdan 6-12 ay sonra dördüncü dozun yapılması önerilmektedir.

### Kontrendikasyonlar

İmmün yetmezliği olanlar ve immün süpresif tedavi alanlarla bunlarla aynı evde yaşayanlara OPV yapılmamalıdır (1). OPV veya IPV'nin fetus ve gebelerde bildirilmiş bir yan etkisi yoktur, ancak teorik olarak gebe kadınların aşılanmaması önerilir. Gebelik tam bir kontrendikasyon oluşturmaz; aşılama mutlaka gerekiyorsa OPV'nin daha hızlı koruma sağladığı düşünüldüğünden OPV uygulanmalıdır(1).

### Poliomiyelit eradikasyon stratejileri

1. Rutin aşılama programları ile toplumun %90 veya daha fazla kısmının üç doz OPV ile aşılanması.

2. Daha önceki aşılanma öyküleri ne olursa olsun beş yaş altındaki tüm çocuklara yaygın olarak ulusal aşılama günleri çerçevesi içinde iki ek doz OPV'nin verilmesi. Ulusal aşılama günlerinde amaç aşılanma oranını arttırmak değil, milyonlarca çocuğun eş zamanlı aşılanması ile doğal enfeksiyonun devam edegelen sessiz yayılımını IgA'ya bağlı intestinal immüniteyi tekrar uyurarak kırmaktır. İl-kemizde de 22-28 Nisan 1995 ve 22-28 Mayıs 1995 tarihleri arasında yapılan yaygın aşılama ile eradikasyona yaklaşma hedeflenmiştir. IPV aşuya bağlı herhangi bir risk olmaksızın, mükemmel serolojik cevap oluştururken, ulusal aşılama günleri sırasında temel amaç olan bulaşmanın önlenmesi için istenilen önemli bir mukozal immünite sağlamaz(10).

3. Akut flask paralizi (AFP) ve şüpheli polio vakalarının izlemi ve bunların virolojik tanı ile desteklenmesi. AFP gibi birçok hastalığın neden olabileceği bir tablo herhangi bir polio vakasını atlamamak için özellikle belirtilmiştir. Virolojik in-

celeme ve izlem sonucunda kesin tanıya ulaşılabilir. Bu şekilde yapılan izlemle bulaşmanın halen devam ettiği bölgeler belirlenip daha yoğun aşılama kampanyaları uygulanabilir.

4. Hastalığın yerel olarak görüldüğü ülkelerde doğal enfeksiyonun devam ettiği bölgelerde bölgesel saha kampanyaları yürütülmesi ("mopping up" aktiviteleri) (12,15). Gelişmekte olan ülkelerde 2-3 damla yerine, ABD'deki gibi 0.5 ml'lik dozların verilmesi ile de eradikasyon sonuçları düzeltilebilir.

### KAYNAKLAR

1. Melnick JL. Live attenuated polio virus vaccine. In: Vaccines. Plotkin SA, Mortimer EA (eds). Philadelphia: WB Saunders, 1988:115-57.
2. Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors effecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. Rev Infect Dis 1991;13:926-39.
3. Salk FE, Drucker J. Noninfectious polio virus vaccine. In: Vaccines. Plotkin SA, Mortimer EA (eds). Philadelphia: WB Saunders, 1988:158-81.
4. Beale AJ. Polio vaccines: time for a change in immunisation policy?. Lancet 1990;335:839-41.
5. Tulchinsky T, Abed Y, Handsher R, et al. Successful control of poliomyelitis by a combined OPV/IPV polio vaccine program in the West Bank and Gaza, 1978-93. Isr J Med Sci 1994;30:489-94.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication - the Americas, 1994. MMWR 1994;43:720-22.
7. Strebel PM, Ion-Nedelcu N, Baughman AL, et al. Intramuscular injections within 30 days of immunization with oral poliovirus vaccine: a risk factor for vaccine-associated paralytic poliomyelitis. N Engl J Med 1995;332:500-06.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Poliomyelitis prevention: enhanced potency inactivated poliomyelitis vaccine - supplementary statement. MMWR 1987;36:795-98.
9. Robertson SE, Traverso HP, Drucker JA, et al. Clinical efficacy of a new enhanced-potency, inactivated poliovirus vaccine. Lancet 1988;1:897-99.
10. Ogra PL. Mucosal immune response to poliovirus vaccines in childhood. Rev Inf Dis 1984; 6:361-68.
11. Salk J. One-dose immunization against paralytic poliomyelitis using a noninfectious vaccine. Rev Inf Dis 1984; 6:444-50.
12. Wright PF, Kim-Farley RJ, de Quadros CA, et al. Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000. N Engl J Med 1991; 325:1774-779.
13. Ramsay ME, Begg NT, Gandhi J, et al. Antibody response and viral excretion after live polio vaccine or a combined schedule of live and inactivated polio vaccines. Pediatr Infect Dis J 1994;13:1117-121.
14. Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. (22nd ed.) Elk Grove Village, Illinois: American Academy of Pediatrics, 1991:381-89.
15. Swartz TA. Basic conditions for the eradication of poliomyelitis - indications for a common prescription. Public Health Rev 1993;21:157-60.



# Nöroradyolojik algoritma: Hangi tetkik, ne zaman?

**Dr. Ayşenur Cila**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti

Nöroradyolojik incelemeler klinisyenin anamnez ve fizik muayeneden sonra mutlaka gereksinim duyduğu, gerçekten de tanı ve tedaviyi yönlendiren incelemelerdir. Yüzyıl önce bulunan X-ışınları ile direkt radyografiler yaklaşık bir asırdır tıbbın hizmetindedir. Ancak teknolojik gelişim son 20 yılda radyolojiye öylesine yöntemler kattı ki, moleküler düzeydeki olaylar in vivo incelenerek görüntüye dönüşmektedir.

Nöroradyolojik incelemede *direkt radyogramlar, bilgisayarlı tomografi (BT), ultrason (US), Doppler ultrasonografi, magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve dijital subtraksiyon anjiyografi (DSA) yöntemleri kullanılır. Subaraknoid aralığa opak madde verilerek miyelografi ve miyelo-BT yapılır. BT, US yada MRG kılavuzluğunda biyopsiler, balon, küçük sarmallar (coil) veya embolizan maddeler kullanılarak DSA kılavuzluğunda tedavi edici girişimler yapılır. Teknisyenin çektiği iki yönlü servikal grafiiyi değerlendiren radyoloğun yerini, tanı ve tedavide aktif rol oynayan radyolog almıştır. Her yöntemin avantaj ve dezavantajları olduğundan, her hasta ve hastalık için en uygun olan yöntemin yada yöntemlerin seçilmesi zaman ve parasal açıdan ekonomik davranmanın gereğidir. Bu yazının amacı genel hastalık başlıklarında radyolojik tetkiklerin seçiminde yardımcı olacak özellikleri belirtmektir.*

## KRANIOSPİNAL TRAVMA

Kranial yada spinal travmada direkt radyogramlar kemik iskeletin durumu hakkında en çabuk bilgi almayı sağlar. Bilinci kapalı ve nörolojik bulguları intrakranial bir olayı kuvvetle düşündüren bir hastada direkt radyogramlar yerine ilk inceleme BT olmalıdır. BT'de kesit düzlemine paralel seyreden ve deplasman göstermeyen lineer bir kırık gözden kaçabilir, ancak acil müdahale gerektirebilecek tüm lezyonlar BT ile saptanmış olur. MRG'nin kranial travmada endikasyonu yoktur. Hastanın nörolojik durumunu BT bulguları açıklamıyorsa MRG'de saptanabilen küçük kanama odakları (shearing injury) gösterilebilir. MRG'de hiperakut dönemde (ilk 24

saat) ekstrasvasküler kanın (subaraknoid, subdural, epidural ve intraserebral kanama) saptanamayışı bu çok yetenekli yöntemi travmanın akut döneminin değerlendirilmesinde başarısız kılmaktadır(1).

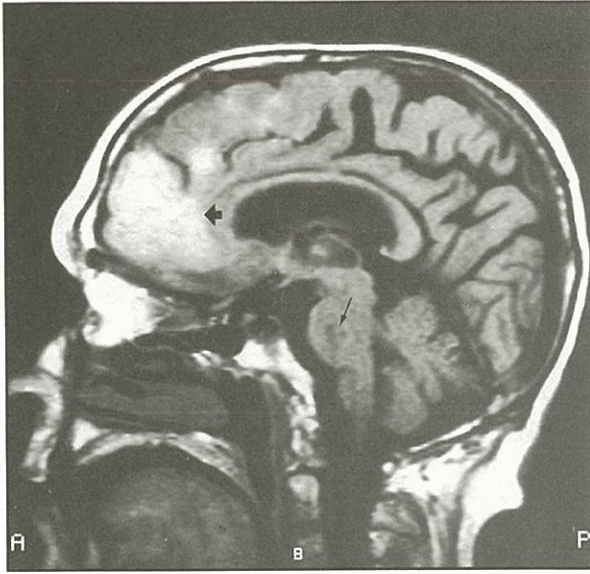
Spinal travmalarda öncelikle kemik yapının bütünlüğü değerlendirilmelidir. Direkt grafiler ile kırık yada bağ yaralanmalarına bağlı kemik yapılarıdaki yer değiştirmeler saptanır. Özellikle spinal travmada, hastanın hareket ettirilmesi sakıncalı olduğundan kemik hakkında en ayrıntılı bilgiyi sağlayan BT ile patolojik bölge incelenmelidir. Elde olunan iki boyutlu kesitlerden yapılan reformat ve üç boyutlu görüntüler de cerrahi planlamayı kolaylaştırır. Spinal kolon yaralanmasına bağlı olarak gelişen spinal kord lezyonları ilk 4-6 saat içinde müdahale edildiğinde reversible olabilir(2). Bu nedenle MRG yapmak, hiperakut dönemde zaman kaybına neden olabilir. MRG'yi kronik dönemde, sekel lezyonların saptanmasında kullanmak uygundur.

## SEREBROVASKÜLER OLAY

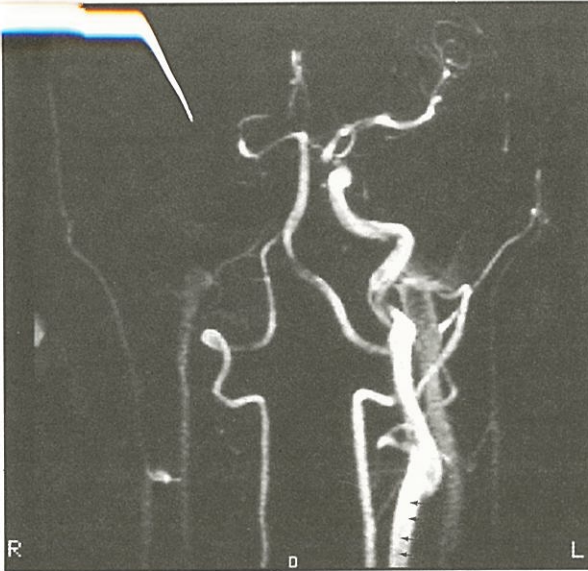
Serebrovasküler olayda (SVO) acil olarak bilinmesi gereken tromboembolik iskemik lezyona kanamanın eşlik edip etmediğidir. Serebral kanamanın varlığı tedavi planlamasını son derece etkilemektedir. Akut dönemde kanama varlığını saptamak için BT yapılmalıdır. BT ile iskemik atak, hemorajik enfarkt ve primer intraserebral hematoma aynı yapılır(3). Eğer atağın ilk 1-2 saati içindeyse bundan sonraki aşama arteriyel anjiyografi olmalıdır. Girişimsel nöroradyoloji, lokal intra-arteriyel fibrinolitik ajanlar ile trombüsün parçalanması ve damar lümeninin açılmasını sağlayarak nörolojik sekele minimuma indirebilir(4).

SVO'nun ilk 24 saatinde nöron hasarının olduğu bölgeler radyolojik olarak ortaya konamayabilir. Kanama ekarte edildikten sonra (BT ile) lezyonların yerleşimi ve yaygınlığı en iyi MRG ile ortaya konulur (Resim 1). Opak madde verilmeden damarların gösterilebilmesi ve MR Anjiyografi ile çabuk ve noninvaziv olarak servikal ve verebral damarlar hakkında bilgi edinebilme gibi birçok avantaj sağlar (Resim 2)(5).





Resim 1. T1-Ağırlıklı sagittal MRG kesiti. Sağ frontal lobda subakut dönemde hemorajik enfarkt (kalın ok). Pons içinde kronik dönemde laküner enfarktılar (küçük ok). Frontal bölgede sulkuslar enfarktın kitle etkisi nedeniyle daralmıştır.



Resim 2. Faz kontrast MR Anjiyografi, ön-arka projeksiyon. Sağ ana karotid arter (CCA) servikal parçasından itibaren tam tıkanma göstermektedir. Sol CCA (oklar), baziller arter ve vertebral arterler ile ana intraserebral dalları normaldir.

Hastanın klinik durumu stabil hale geldiğinde aterosklerotik serebrovasküler hastalığın araştırılmasında dupleks ve renkli Doppler sonografi noninvaziv olarak servikal arterlerin değerlendirilmesini sağlar. Ekstrakranial arterlerdeki darlık, tıkanıklık yada plak oluşumları yanında damar içi akım hakkında bilgi elde edilir(6). Aynı yöntemi kullanan transkranial Doppler, intrakranial arterler hakkında çok değerli bilgiler verir ve takip esnasında tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir(7).

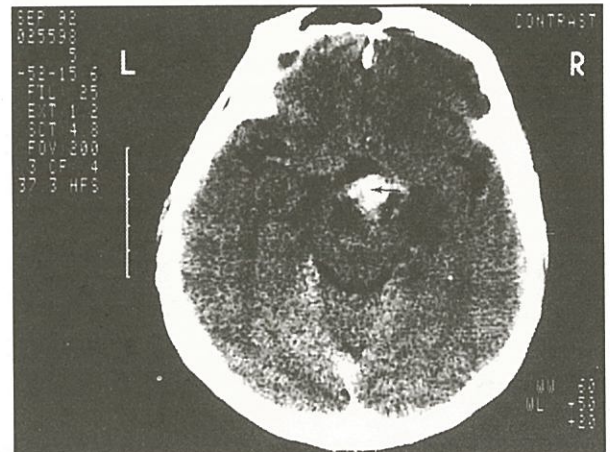
Yenidoğan döneminde hipoksik-iskemik atağın veya kanamanın değerlendirilmesi için en kolay, efektif ve noninvaziv yöntem kranial US'dir. Özellikle prematür bebeklerde küvöz içinde incelemenin ya-

pılması, hipotermi gibi olumsuz koşulların yaratılmasını engeller. Prematür bebekte kranial US normalse %93 olasılıkla nörolojik sekel olmayacaktır(8) ve uzun süreli takiplerde nörolojik sonucu belirlemekte MRG'ye göre kranial US üstünlük sağlamaktadır(9).

### İNTRAKRANİYAL KANAMALAR

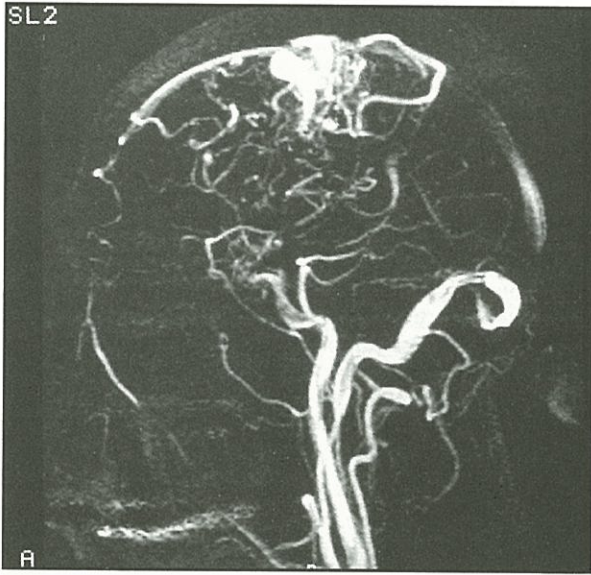
Travma olmadan gelişen intrakranial kanamaları yerleşim yerlerine göre subaraknoid, epidural, subdural ve intraserebral hemorajiler olarak görmektediriz. SVO olgularının %15'ini intraserebral ve subaraknoid kanamalar(SAK) oluşturur Küçük bir yüzde oluşturmalarına rağmen, morbidite sıklığı, mortaliteleri ise çok yüksektir(10). Hipertansiyon intraserebral kanama için önde gelen risk faktörüyken, subaraknoid kanamaların en sık nedeni anevrizma rüptürüdür (%80)(11,12).

SAK'ın klinik bulguları sıklıkla baş ağrısı, ense sertliği ve bilinç bulanıklığıdır. SAK şüphesi varsa akut dönemde ilk inceleme yöntemi BT'dir. Kontrast madde verilmeden yapılan BT ile %90 oranında SAK teşhis edilir. Ancak zaman geçtikçe BT ile tanı oranı azalır ve 1. haftanın sonunda SAK olgularının %50'sinden daha azı BT'de saptanabilir (13). SAK'tan bir hafta sonra BT'de hala kanın görülmesi tekrar kanamayı (rebleeding) düşündürmelidir. Akut dönemde çekilen BT'de SAK saptanmamışsa, lomber ponksiyon ile kanamanın varlığı araştırılmalıdır. BT'de görülen lokalize SAK anevrizma yada vasküler anomalinin muhtemel yerini belirtebilir (Resim 3). Bir sonraki aşama olan anjiyografide bu bilgi büyük önem taşır. Anjiyografik inceleme bu damardan başlanılarak yapılır ve erken sonlandırılması gerektiğinde en azından kanama kaynağı olan damar hakkında görüntü ve bilgi alınabilir(14). Anjiyografi her iki karotid arter ve vertebral arterlerden birinin kateterize edilmesiyle yapılmalıdır. Spazm yada yetersiz teknik koşullar nedeniyle SAK nedeni gösterilemediyse anjiyografi 3-5 gün içinde tekrarlanmalıdır(14). İlk anjiyografinin negatif olduğu hastaların 1/4'ünde 2. anjiyografide anevrizma saptanır. İkinci anjiyografi negatifse, tetkike servikal arterler de dahil edilmektedir. MRG, anjiyografide int-



Resim 3. BT tetkiki. Sağ internal karotid arter bifürkasyonunda anevrizma (ok).

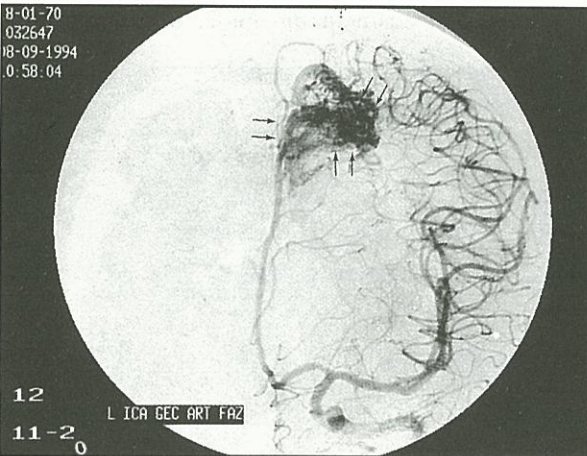




Resim 4. Faz kontrast MR Anjiyografi, lateral projeksiyon. Frontoparietal arteriovenöz malformasyon.

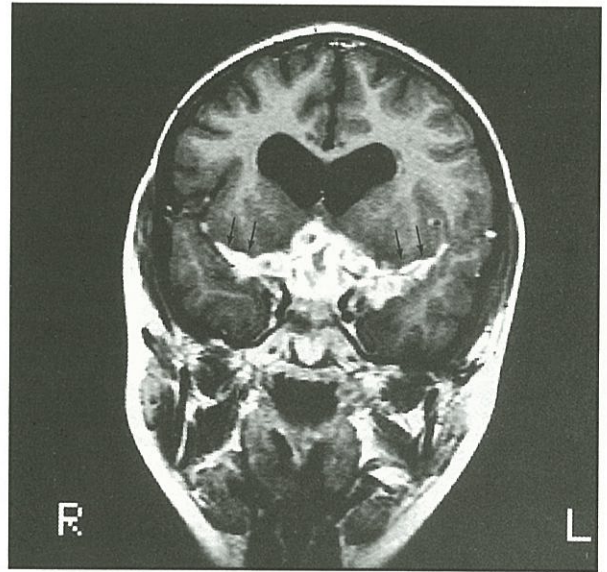
raluminal trombüsü nedeniyle dolmayan anevrizmayı gösterebilir, anevrizma yada arteriovenöz malformasyon komşuluğundaki parankim hakkında bilgi verir. MR Anjiyografi akıma bağlı sinyal özellikleri nedeniyle anevrizmaların gerçek boyutlarını değerlendirmede yetersiz kalmaktadır.

Intraserebral kanama sıklıkla orta yaş ve üzerindeki hipertansif hastalarda görülür. Vasküler malformasyon, amiloidoz, tümör, koagülasyon bozuklukları, hemorajik arteriyel yada venöz enfarktler yanında travma da intraserebral kanama nedeni olabilir(15). Akut dönemde BT, subakut ve kronik dönemde MRG tanı ve takip amacıyla kullanılır (Resim 4). Bu tetkiklerde vasküler bir patoloji saptanırsa, lezyonun morfolojik özelliklerini ve diğer damarların durumunu değerlendirmek için DSA yapılır. Anevrizma yada arteriovenöz malformasyonlarda cerrahi tedavi yanında girişimsel nöroradyolojik yöntemler ile embolizasyon ülkemizde de yapılmaktadır (Resim 5)(16).



Resim 5(b)

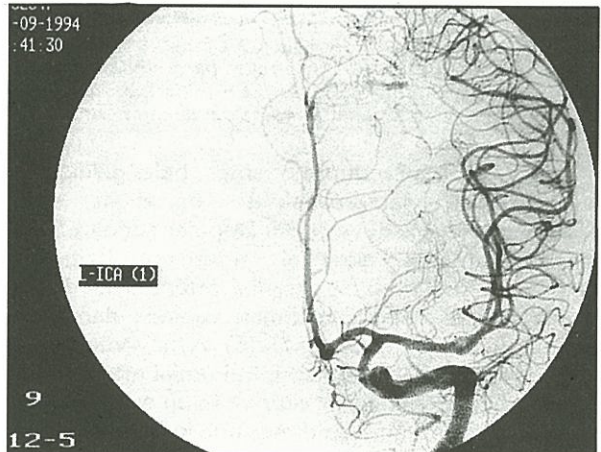
Resim 5. Resim 4'deki hastanın preembolizasyon (a) ve postembolizasyon (b) selektif serebral anjiyografi tetkikleri. AVM nidusunun (oklar) tama yakın embolizasyonu sağlanırken, komşu arteriyel yapıların korunduğu görülmektedir. (Ref. 16'nın izniyle).



Resim 6. Intravenöz kontrast madde verildikten sonra koronal planda alınan T1-ağırlıklı MRG. Tüberküloz menenjitli olguda internal karotid arterleri ve Willis halkasını saran, her iki Sylvian fissüre uzanan, yoğun kontrast madde tutan granülomlar (oklar).

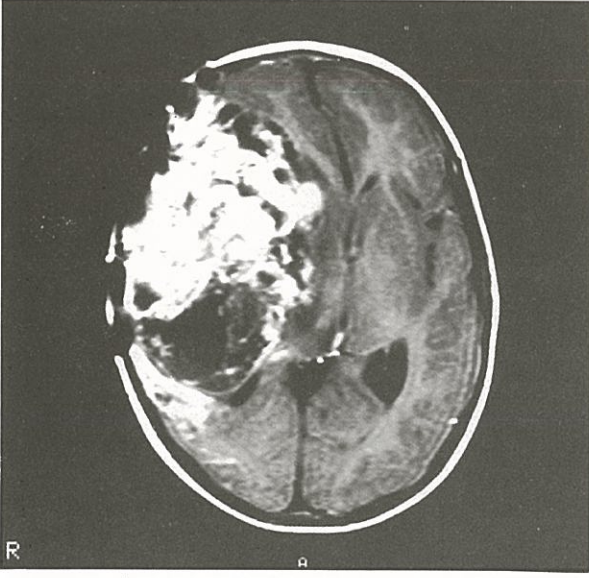
## İNTRAKRANİAL İNFEKSİYONLAR

Intrakranial infeksiyonlar içinde en sık rastlanan meningoensefalitlerin tanısı klinik muayene ve beyin-omurilik sıvısının analizi ile yapılır. Tedaviye yanıt vermeyen, iyi tedavi edilmemiş olgularda kompolikasyonların (abse, ampiyem, vasküler tutulum) ortaya çıkarılması amacıyla radyolojik tetkikler gerekebilir. Eğer hastanın şuur bulanıklığı nedeniyle kooperasyonu ve hareketsiz durması sağlanamıyorsa, kısa sürede yapılabilen ve hareketli kesitleri tekrarlanabilen BT tercih edilmelidir. Özellikle kafa kaidesinde oluşan granülom ve ampiyemlerin gösterilebilmesi için MRG daha yararlı olacaktır (Resim 6). Travma yada kemik komşuluk sonucu intrakranial uzanım gösteren infeksiyonlarda kemik yapının BT ile daha iyi gösterilebileceği unutulmamalıdır.



Resim 5(b)





Resim 7. İntravenöz kontrast madde verildikten sonra transvers planda alınan T1-ağırlıklı MRG. Yoğun kontrast madde tutulumu gösteren, hipervasküler kitle (anaplastik astrositom).

Serebrit yada ensefalitlerde MRG yumuşak doku rezolüsyonundaki üstünlük nedeniyle patolojinin lokalizasyonunu ve yaygınlığını göstermekte BT'ye göre daha avantajlıdır. Ancak radyolojik görünüm ile ne patolojik ne de mikrobiyolojik spesifik tanı konulamaz.

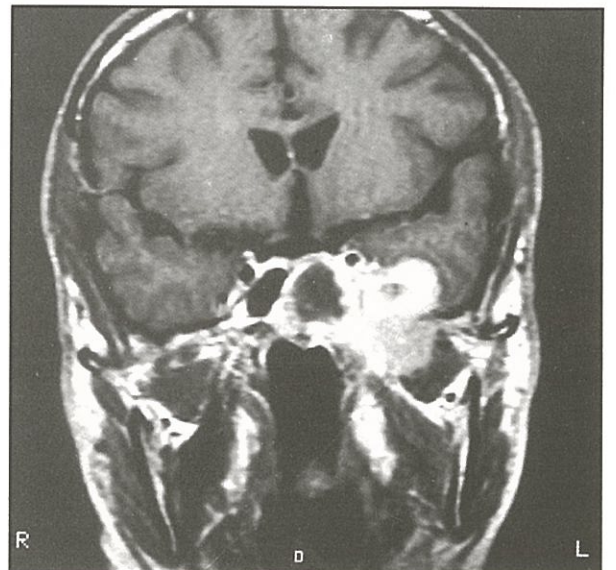
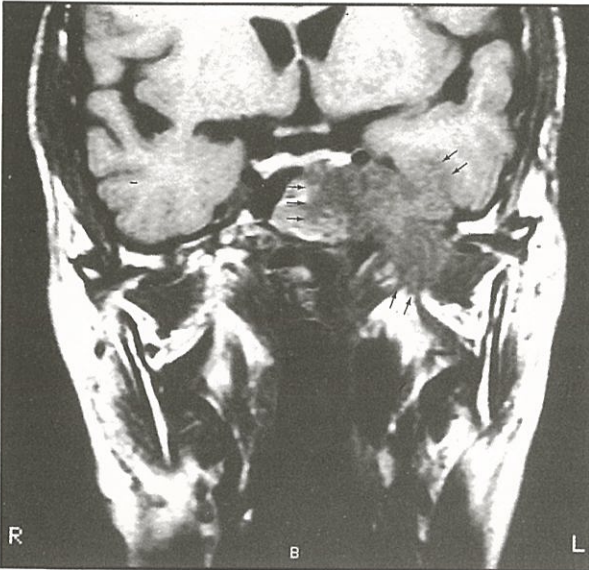
## TÜMÖRLER

Radyolojik görüntüleme intrakranial tümörlerin saptanması, anatomik lokalizasyonu, morfolojisi ve patolojisi hakkında bilgi verir. Günümüzde bu klinik şüphede tercih edilmesi gereken yöntem MRG'dir. İntravenöz olarak verilen kontrast madde ile MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğü arttırılabilir (Resim 7). Daha ucuz ve yaygın olan BT, küçük kitlenin saptanmasında güçlük yaratır. Ancak kitlenin

kemik komşuluğunda olduğu durumlarda, kemik değişikliklerini belirlemek (örneğin kafa kaidesi tümörleri) yada lezyonun içerdiği kalsifikasyonun saptanması amacıyla BT preoperatif olarak yapılmalıdır. MRG ile sadece gliom olduğu söylenebilen erişkin bir erkekte, frontal yerleşimli kitlede BT ile tipik kalsifikasyonların saptanması oligodendrogliom tanısını kolaylıkla koydurur(17).

Tümörlerin tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde mümkün olduğunca MRG tercih edilmelidir. Yumuşak doku rezolüsyonunun mükemmelliği nedeniyle tümör ve komşu parankim hakkında ayrıntılı bilgi verir. Özellikle tedaviye verilen yanıtın değerlendirilebilmesi için preoperatif tetkikler büyük önem taşır. Tümörün morfolojik özelliklerinin bilinmesi rezidüel tümör yada rekürrensini değerlendirilmesini kolaylaştırır. Klinisyenin en sık sorduğu soru postoperatif incelemelerin ne zaman yapılması gerektiğidir. Postoperatif, "baseline" inceleme rezeksiyondan hemen sonra ve ilk üç gün içinde yapılmalıdır. Bu süreden sonra başlayan normal postoperatif opaklaşma rezidüel tümörü maskeleyecektir. Malign glioma ve metastazlı hastalar üç ayda bir; benign tümörlüler ise 6 ayda bir, mümkünse aynı modalite ve teknik özelliklerle takip edilmelidir(18).

Kafa kaidesi ve çevresinde gelişen tümörler bu bölgenin anatomisinin son derece karmaşık olması nedeniyle radyolog ve cerrah açısından ayrı bir dikkat gerektirir. BT, kemikte oluşan değişiklikleri, MRG ise yumuşak dokuyu ve anatomik ilişkileri daha iyi ortaya koyduğundan BT ve MRG birlikte kullanılmalıdır. Üç-boyutlu görüntüler (BT yada MRG) kullanılarak cerrahi girişim planlanmalıdır. Nöroradyolojik ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ile bu bölge tümörlerine daha radikal girişimler yapılabilmektedir (19). Kaideye ait yumuşak doku tümörlerinde (örneğin nazofarenks karsinomu yada lenfoma) her düzlemde görüntü alabilen ve yumuşak doku rezolüsyonu yüksek olan MRG tanı,

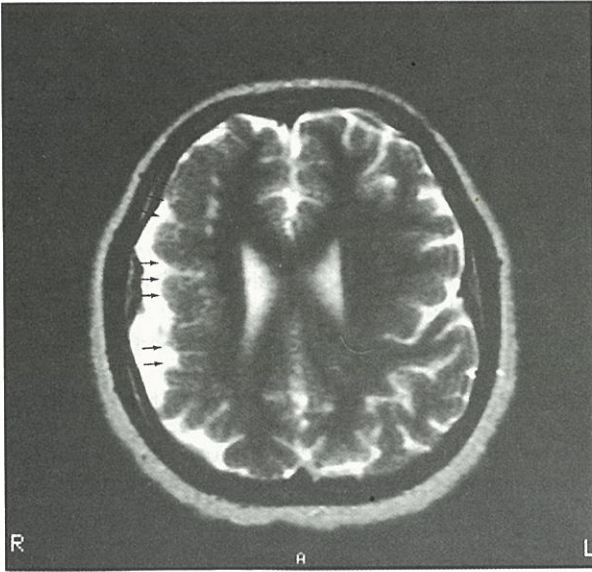


Resim 8(a)

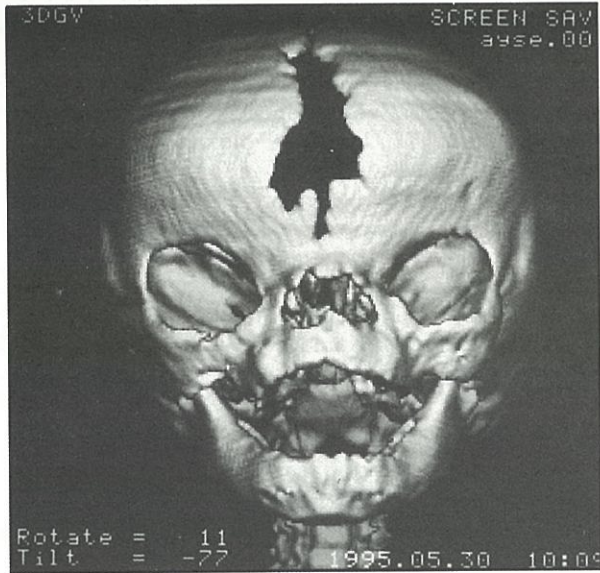
Resim 8(b)

Resim 8. T1-ağırlıklı koronal MRG. Sfenoid kemik sol büyük kanadında destrüksiyon yaparak orta kranial boşluğa ve sol kavernoöz sinüse giren nazofarenks karsinomu (oklar). a) Prekontrast, b) Postkontrast.





Resim 9. T2-ağırlıklı transvers MRG. Sağ frontoparietal kortekste kalınlaşma, küçük girusların oluşturduğu kalın ve geniş giruslar, subkortikal beyaz cevherde hiperintens değişiklikler ile karakterize polimikrogiri (oklar).



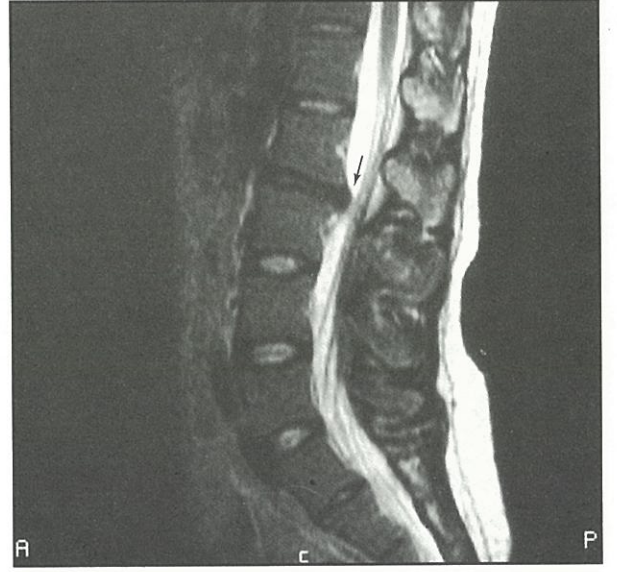
Resim 10. Üç boyutlu BT, ön-arka projeksiyon. Metopik suture açık, hipertelorik ve maksiller hipoplazisi olan bebeğin kraniofasial kemikleri çeşitli projeksiyonlarda incelenerek rekonstrüktif cerrahi planlama yapılmaktadır.

preoperatif değerlendirme ve takiplerde tercih edilmelidir. (Resim 8).

BT yada MRG ile vasküler olduğu saptanan kiteller veya vasküler yapılara yakın komşuluğu olan tümörlerde serebral anjiyografi gereklidir. Anjiyofibrom yada menenjiom gibi hipervasüler tümörlerde operasyondan hemen önce yapılacak partikül embolizasyonları ameliyat esnasındaki kanamayı belirgin şekilde azaltır (18).

#### DİĞER SEREBRAL HASTALIKLAR

Yukarıda bahsedilen ana hastalık grupları dışında elbette birçok hastalık grubu vardır. Ancak bu yazının kapsamı dışında kalmaktadır. Beyaz cevher



Resim 11. T2-ağırlıklı sagittal MRG. L2-L3 intervertebral diskindeki herniasyon ve oluşturduğu kauda ekuina basısı (ok).



Resim 12. Servikal miyelo-BT. C5-C6 disk herniasyonu durak sak ve spinal kord sol ön kesimine bası oluşturmaktadır (ok).

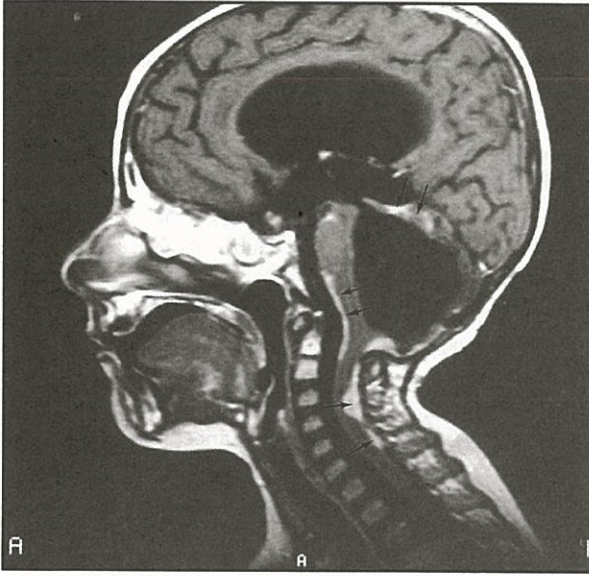
(white matter) hastalıkları, epilepsi araştırmaları ve konjenital malformasyonlarda MRG tercih edilmelidir (Resim 9). Rinore yada otore olgularında, BT ve buna eklenecek miyelo-BT tetkiki kemik defekti ve dural yırtık yerini gösterecektir. Kranial ve fasial kemikleri ilgilendiren anomalilerde ve doğumsal anomalilerde üç-boyutlu BT cerrahi planlamayı kolaylaştırır (Resim 10).

Yenidoğan döneminde intrakranial patoloji düşünülen bebeklerde ilk başvurulacak yöntem kranial US'dir. Fontanel açık olduğu sürece US ile intrakranial yapıların gerçek zamanlı incelenmesi mümkündür. Özellikle kısa aralıklarla takibi gereken intraserebral kanama, hidrosefali, ventrikülit gibi sorunlarda bu yaş grubu için deneyimli ellerde ideal bir yöntemdir (20).

#### VERTEBRAL KOLONUN DEJENERATİF HASTALIKLARI

Spinal kord ve spinal sinirler, vertebraların oluşturduğu ve sınırları kemik ile belirli spinal kanal ve





Resim 13. İntravenöz kontrast madde verildikten sonra sagittal planda alınan T1-ağırlıklı MRG. Serebellar medulloblastom nedeniyle opere edilmiş hastada posterior fossa pial, servikal bölgede intradural, ekstramedüller ekilme metastazları (oklar).

nöroforamenler içinde yer alırlar. Bu nedenle kemik yapılarında oluşan değişiklikler yakın komşuluğundaki bu anatomik oluşumları kolayca etkilerler. Söz konusu kemik yapıların görüntülenmesi olunca direkt radyogramlar; öncelikle basının değerlendirilmesi gerektiğinde MRG veya BT; bu olanaklar yoksa miyelografi yapılabilir.

MRG ile spinal kanal içinde yer alan kitlelerde özellikle sagittal ve koronal kesitlerle lezyonun yeri, uzanımı, en önemlisi spinal kordun ve kitlenin iç yapısı değerlendirilir. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu özellikle metastazların belirginleşmesini sağlar (Resim 13).

### DOĞUMSAL VE GELİŞİMSEL SPİNAL ANOMALİLER

Doğumsal anomalilerde direkt grafilerden sonra MRG yapılmalıdır. MRG ile korda ait anomalilerin doğrudan görüntülenmesi olasıdır. Örneğin diastematomiyeli, gergin kord (tethered cord), siringomiyeli, Chiari Tip I malformasyonu gibi bazı anomalilerde kemik anomalisi olmayabilir. Bu hastalarda miyelografi gibi invaziv bir yöntemle başvurulmadan MRG ile tanı konulur. Miyelomeningosel olgularında kese içindeki yapılar ve konumlarının preoperatif olarak görülmesi ve bilinmesi cerrahi girişimin başarısını artırır. Kese içeriği US ve BT ile de anlaşılabilir ancak anatomi ve morfolojinin her düzlemde resime aktarılması MRG ile mümkündür.

Skolyoz yada kifozların preoperatif değerlendirilmesinde direkt grafi, BT ve MRG yanında miyelografi ve miyelo-BT birlikte kullanılabilir. Üç-boyutlu (3D) MRG'nin yetersiz kaldığı durumlarda miyelografi konjenital spinal kord anomalisinin ortaya konması için gerekebilir. Kliniğimizin uy-

gulamasında, MRG'de skolyoza eşlik eden diastematomiyeli saptanır ancak kordu bölen septum gösterilemezse, miyelografi ve miyelo-BT yapılmaktadır.

Spinal kordun kendisine ait patolojik lezyonlar (multipl skleroz, transvers miyelit, vb) için MRG idealdir. Spinal incelemeler klinik bulgular ile belirlenen seviyeye yönelik yapılmalıdır. Tüm spinal kolonun incelenmesi uzun sürmektedir ve bu süre içinde hastanın hareketsiz kalması koopere hastalarda dahi güç olmaktadır. Yoğun hasta yükü olan radyoloji kliniklerinde bu tür taleplerin karşılanması ve tetkik olarak iyi inceleme yapılması güçtür.

Klinisyenin sık karşılaştacağı hastalık gruplarına yönelik olarak hazırlanan bu yazı nöroradyolojik tetkiklerin kullanımı hakkında pratik bilgiler oluşturması amacıyla hazırlanmıştır. Her hasta klinik bulgularına göre klinisyen ve radyoloğun ortak kararları doğrultusunda farklı yöntemlerle incelenebilir. Radyoloğun hasta kliniği ve diğer incelemeleri konusunda bilgilendirilmesi, uygun yöntemin seçilmesine ve taniya kısa sürede ulaşılmasına yardımcı olacaktır.

### KAYNAKLAR

1. DiChiro G, Brooks RA, Girtton MR, et al. Sequential MR studies of intracerebral hematomas in monkeys. AJNR 1986; 7:193-99.
2. HaHer TR, Felmy WT, O'Brien M. Thoracic and Lumbar Fractures: Diagnosis and Management. In: The Textbook of Spinal Surgery. Bridwell KH, DeWald RL (eds.) Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991: 857-10.
3. Weingarten K. Computed Tomography of cerebral infarction. Neuroimaging Clinics of North America 1992; 2(3):409-20.
4. Zeumer H, Freitag HJ, Knospe V. Intravascular Thrombolysis in Central Nervous System Cerebrovascular Disease. Neuroimaging Clinics of North American 1992; 2(2):359-70.
5. Crosby DL, Turski PA, Davis WL. Magnetic Resonance Angiography and Stroke: Techniques, Applications and Limitations. Neuroimaging Clinics of North America 1992; 2(3):509-32.
6. Carroll BA. Carotid Sonography. Neuroimaging Clinics of North America 1992; 2(3):533-58.
7. Mohr JP, Hoffmann M. Evaluation of Stroke Patients. In: Transcranial Doppler. Newell DW, Aaslid R (eds). New York: Raven Press, 1992: 137-44.
8. Ng PC, Dear PRF. The Predictive Value of Normal Ultrasound Scan in the Preterm Baby-a metaanalysis. Acta Paediatr Scand 1986; 79:286-91.
9. van de Bor M, den Ouden L, Gujit GL. Value of Cranial Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Predicting Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. Pediatrics 1992; 90:196-99.
10. Mohr JP, Caplan LR, Melsky JM, et al. The Harvard Cooperative Stroke Registry: A prospective registry. Neurology 1978; 28:754-61.



11. Bozzola FG, Gorelick PB, Jensen JM. Epidemiology of Intracranial Hemorrhage. *Neuroimaging Clinics of North America* 1992; 2(1):1-10.
12. Salcman M. Subarachnoid hemorrhage. In: *Neurologic Emergencies: recognition and Management*. Salcman M (ed). New York: Raven Press, 1990.
13. Watanabe AT, Mackey JK, Lufkin RB. Imaging Diagnosis and Temporal Appearance of Subarachnoid Hemorrhage. *Clinics of North America* 1992; 2(1):53-59.
14. Jakobs JM. Angiography in Intracranial Hemorrhage. *Neuroimaging Clinics of North America* 1992; 2(1):89-106.
15. Kirkpatrick JB, Hayman LA. Pathophysiology of intracranial hemorrhage. *Neuroimaging Clinics of North America* 1992; 2(1):11-23.
16. Saatçi I, Çekirge HS, Fırat MM, Balkancı F. İntrakranial arteriovenöz malformasyon ve fistüllerin n-bütıl sıyanoakrılrat ile endovasküler tedavisi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 1994; 1:120-26.
17. Masters RT, Zimmerman RD. Imaging of Supratentorial Tumors in Adults. *Neuroimaging Clinics of North America* 1993; 3(4):649-69.
18. Rambo WM, Sawaya RE. Neurosurgery of Brain Tumors. *Neuroimaging Clinics of North America* 1993; 3(4):745-53.
19. Janecka IP. Surgical Approaches to the Skull Base. *Neuroimaging Clinics of North America* 1994; 4(3):639-56.
20. Boyer RS. Neuroimaging of Premature Infants. *Neuroimaging Clinics of North America* 1994; 4(2):241-61.
21. Czervionke LF, Daniels DL. Degenerative Diseases of the Spine. In: *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. Atlas SW (Ed). New York: Raven Press, 1991:795-66.
22. Steiner RM, Mitchell DG, Rao VM. Magnetic Resonance Imaging of Diffuse Bone Marrow Disease. *Radiologic Clinics of North America* 1993; 31(2):383-09.

## YENİ KİTAPLAR

### ULUSLARARASI YAYINLAR-1994, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ (INTERNATIONAL PUBLICATIONS-1994, HACETTEPE UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE)

Hazırlayan : Ergül Tunçbilek, Tezer Kutluk, Murat Yurdakök  
Ankara, Hacettepe Üniversitesi, 1995, 58 sayfa.

Kitap, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden 1994 yılında yapılan ve özellikle 'Science Citation Index (SCI)' ve 'Index Medicus'a giren dış yayınları göstermekte olan bir 'yıllık rapor' şeklinde hazırlanmıştır. Üç bölümden oluşan kitabın birinci bölümünde Tıp Fakültesinin öğretim üyeleri çalıştıkları bölümlere göre listelenmiştir. İkinci bölümde, 1994 yılında yayınlanan 335 adet uluslararası yayın Tıp Fakültesinin bölümlerine ve yazarlarına göre alfabetik olarak sıralanmıştır. Her yayının hangi indekse girdiği de makale adının hemen yanında işaretlenmiştir. Üçüncü bölüm yazar indeksini içermektedir. Kitabın en sonunda yeralan ekler bölümünde ise 335 yayının indekslere göre dağılımı bir tabloda verilmiştir. Ayrıca SCI kaynaklarına göre bilimsel yayınlar sıralamasında yıllara göre Türkiye'nin Dünyadaki yeri ve Türk Üniversitelerinde Sağlık Bilimlerinde yapılan yayınlar da iki grafikte gösterilmiştir. Kitap Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığından elde edilebilir.

**Haluk Özen**

### YAŞANTIMDA HACETTEPE VE SONRASI Bir Emekli Rektörün anıları

Prof. Dr. Muvaffak Akman  
Yalova, Emek Ofset, 1995, 320 sayfa

Prof. Dr. Muvaffak Akman'ın "Yaşantımda Hacettepe ve Sonrası" adlı kitabını zevkle okudum. Kitapta, benimde aralarında bulunduğumuz dost ve av grubunun renkli ve espirili anıları ayrı bir yer tutuyor. Her ne kadar sevgili Muvaffak Ağabey anılarında, av partilerinde en büyük payları kendisine ayırıyor ise de, biz Hacettepelilerin "Hacettepe Romantizmini" doya doya yaşadığımız ve hala özlediğimiz, iki katlı Çocuk Hastanesinden başlayarak, Hacettepenin tüm gelişme evrelerini ve enteresan olaylarını takiben genç Cumhuriyet Üniversitesinin kuruluş ve gelişmesindeki, benim de yaşadığım, tatlı ve çelişkili olay ve anıları aktaran bu dökümanter kitap tüm Hacettepeliler ve Cumhuriyet Üniversiteli'ler tarafından mutlaka okunmalıdır.

Kitap, daha öncede 3 bilimsel kitabı bulunan Muvaffak Ağabeyi, yeni kitaplar yazmaya sevk edecek kadar kutlanacak bir ustalık, kıvrak bir dil ve espirili bir anlatımla kaleme alınmıştır.

Mükemmel bir hafıza, beceri ve özveri ürünü olan bu güzel kitabı tüm Hacettepelilere ve Cumhuriyet Üniversitelilere ısrarla tavsiye ederim. Kitapta herkes kendisini bulacaktır.

**Tekin Kanra**



# Bilimsel sunuş teknikleri - 1

## Sözel sunuş

### Dr. M. Oğuz Güç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti

Bu yazı dizisinin amacı meslek yaşamları boyunca çok çeşitli gruplarla bilimsel iletişim kurmak durumunda kalacak olan meslektaşlarımıza iletişim tekniklerinin biçimsel düzenlemeleri hakkında bilgiler vermektir.

Konuya girmeden önce şu sorulara ne cevap verdik, onu düşünelim. İyi konuşma yaptığını düşündüğünüz ve hatırladığınız kişiler mutlaka olmuştur. Bu kişilerde sizi en çok etkileyen özellik neydi? Bir konuşma yapmanız gerekiyor olsun. Bu konuşmayı yapmanızı kim istedi? Nerede konuşacaksınız? Kimlere konuşacaksınız? Kaç kişilik bir dinleyici kitlesi olacak?

### 1. KONUŞMANIN PLANLANMASI

#### a. Konuşmanın içeriğine karar vermek

Konuşmada vereceğiniz ana mesajlar neler olacak? Dinleyicilerinizi tanıyor musunuz? Onların bilgi düzeyleri nedir? Neleri kesinlikle bilirler? Neleri hiç bilmezler? Dinleyiciniz sizden neyi dinlemek ister? Metodolojiyi mi? Sonuçları mı? Tarihçeyi mi? Bu gibi soruların cevaplarını düşünmeli ve konuşmanızı ona göre planlamalısınız. Ayrıca vermek istediğiniz mesajların tamamı size ayrılan süreye sığmalıdır. Dikkat etmeniz gereken bir nokta, dinleyicilerinize sadece onların bilmelerini istediğiniz şeyleri anlatmaya hazırlanmanızdır. Amacınız onlara bildiğiniz herşeyi anlatmak olmamalıdır.

#### b. Bahsedeceğiniz konu başlıklarını bir mantık silsilesine sokmak

Akıcı bir konuşmanın ana kuralı, söyleyeceklerinizin rahatça takip edilebilecek bir akış ile verilmesidir. Konuşmanızın ana bölümleri ve zaman dilimlemesi şöyle olabilir.

- Giriş: konu hakkında kısa temel bilgi vermelidir ve yaklaşık olarak bir konuşmanın toplam süresinin % 10'unu geçmemelidir.
- Ana bilgi aktarımı: Konuşma süresinin % 80'ini kapsamalıdır.
- Konuşmanın özeti: % 5
- Konuşmadan çıkarılması istenilenler: % 5 oranında zaman ayrılmalıdır.

Unutulmaması gereken bir nokta, yazılı ve sözel sunuşun mantık akışlarının aynı olmaması gerektiğidir. Okuyucu anlamadığı bir şeyi yeniden okuyabilir ama dinleyicinin bir önceki söyleneni anlamaması konuşmanın o andan itibaren başlayan bölümünü anlamaması demektir ve maalesef, dinleyicinin konuşmayı duymamak gibi bir seçeneği yoktur. O, anlamadığı, dolayısıyla sıkıcı gelmekte olan bir konuşmayı sırf konuşmacının şahsına saygısından dolayı salonda oturarak dinlemek zorunda kalmaktadır. Halbuki okuyucu beğenmediği bir yazıyı kapatabilir.

*Klinik ve laboratuvar çalışmaların yapılması çok uzun süre ve yoğun emek gerektirdiği halde iyi olmayan sunum tüm bu emeklerin boşa gitmesine yol açacaktır.*

### 2. GÖRSEL YARDIMCILARA KARAR VERMEK

Uygun, iyi hazırlanmış görsel yardımcıları bir çok açıdan yararlıdır. Mesajlarınızı kuvvetlendirirler, konuşmanızı size hatırlatırlar, dinleyicinizin ilgisini uyandırır, seyirciyi kontrol etmenizi sağlarlar. Bu amaçları aklınızda tutarak: Karatahta-tebeşir çizimleri, daha önceden çizilmiş kağıt bloknotları "flip chart", tepegöz-saydamları veya 35 mm lik slaytlar kullanılabilir. Gelişen teknoloji bilgisayar destekli sunuşları veya video bant gösterilerini de olanaklı kılmaktadır. Her yöntemin kendine has avantajları olmakla birlikte taşıma ve kullanım kolaylığı açısından size en uygun olanını seçmelisiniz.

### 3. GÖSTERİLECEK CİZİMLERİN VE ŞEKİLLERİN HAZIRLANMASI

Hiç bir zaman bir tipten fazla görsel yardımcı hazırlamayınız. Yani sadece saydam veya sad-ce slayt ile konuşunuz. Eğer birden çok çeşitte görsel yardımcı kullanmaya kalkarsanız konuşmanızın bölündüğünü, dikkatinizin dağıldığını ve dinleyicinizi kontrol etmenizin azaldığını farkedeceksiniz. Tepegözden slayt makinasına geçmek tekrar tepegöze dönmek sizi ve dinleyicinizi hırpalayacaktır. Bazı temel kuralları maddeler halinde belirtelim:



a. Hazırladığınız herhangi bir şekil (örneğin slayt) sadece bir adet ana mesaj içermelidir.

b. Mümkünse tablo göstermeyiniz. Grafikler veya diyagramlar daha iyidir.

c. Kompleks bir mekanizmayı anlatmanız gerekiyorsa bir dizi basit şekil kullanarak konuyu kademe kademe açmalısınız. Bunun en kötü örneği tüm konuşma süresince anlatılacak bir konunun tek bir slaytta özetlenmesi ! dir.

d. Konuşmanız kısa ve basit olmalıdır (KISS= Keep It Short and Simple).

e. İdeal bir slayta konulacak yazının miktarı bir tişörte yazacağınız yazının miktarı kadar olmalıdır denebilir. Biraz daha toleranslı davranılırsa bir slaytta başlık hariç toplam 36 kelime ve en çok 6 satır olmalıdır.

f. Slaytlarınız okunabilir olmalıdır. Harfler birbirinden yeterince **a y r ı k** ve **b ü y ü k** seçilmelidir.

g. İyi kontrast kullanılmalı, koyu zeminde parlak harfler seçilmelidir. Dinleyicilerin arasında renk körlerinin olabileceği de akılda tutulmalı ve mavi zemin-kırmızı harfler gibi kombinasyonlardan kaçınılmalıdır. Bu tip renk birleşimleri görüntüde titreşim yaparak seyircinizi yoracaktır. Sırf renkli olsun diye renk kullanımının, vereceğiniz mesajın anlaşılmasını zorlaştıracaklarını hatırlayınız.

h. İyi aydınlatılmış ortamlarda (örneğin güneş ışığı alan salonlarda) açık zeminde koyu harf, çok iyi karatılmış ortamlarda ise koyu (tercihan siyah) zeminde beyaz harf kullanmak tavsiye edilmektedir. Mavi zeminli beyaz harfli "diazo" slaytlarının her iki durumda da kullanılabileceğini hatırlayınız.

i. 3 metre mesafeden 5 cm lik harfler, 10 sıralık dersanelerde 15 cm lik harfler, 20 sıralı salonlarda ise en az 25 cm lik harf boyutu gösterilmelidir. Daha küçük görüntü, okumayı zorlaştırmaktadır.

j. Her bir slayta en az 1 dakika zaman ayrılmalıdır. Ancak en çok 4 dakika içerisinde de o slayt hakkında söylenecekler tamamlanmalıdır. Daha kısa süreler anlaşılmayı zorlaştırır, daha uzun süreler ise seyirciyi bıktırmaktadır. Unutulmaması gereken nokta, gözleriyle okuyan seyircilerin yüksek sesle okuyan! konuşmacıdan daha hızlı olacaklarıdır.

k. Görsel yardımcılarınız söylediklerinizi tamamlamak amacıyla hazırlanmalıdır, yoksa söyleyeceklerinizi tekrarlamak amacıyla değil.

l. Eğer konuşmanız sırasında aynı şekli birden çok kez göstermeniz gerekiyorsa o şeklin birden çok kopyasını hazırlayınız. Slaytı gösterenden geri gitmesini veya ileri gelmesini istemeyiniz. Eğer saydam kullanıyorsanız daha önceden kullanıp attığınız saydam kümesinden aradığınızı hemen bulamayacağınızı tahmin edersiniz.

m. Bir şekil hakkında söyleyecekleriniz bitince o şekli görüntüden kaldırınız.

n. Şekillerinize alt yazı yazmayınız. Ne gerekiyorsa siz söyleyiniz. Dinleyicinizin hangi sembolün neyi ifade ettiğini çözmesini istemeyiniz.

#### 4. KONUŞMANIZIN NOTLARINI HAZIRLAMAK

Kesinlikle konuşmanızı yazmayınız. Eğer yazarsanız ezberlemek zorunluluğunu hissedersiniz ve unutma tehlikesini yaşarsınız. Sadece ilk üç cümlelerinizi yazabilirsiniz. "Başlamak yanı bitirmektir" derler. Eğer size uygun gelirse konuşmanızın ana noktalarını veya konudan konuya geçerken kullanacağınız bağlantı cümlelerini yazabilirsiniz. Bu cümleler provalarınız sırasında kendiliğinden yerli yerine oturacaktır ve yazdıklarınıza gerek kalmayacaktır.

#### 5. ŞEKİLLERİNİZİ KULLANARAK VE SAATE UYARAK PROVA YAPINIZ

Her slayta eşit zaman ayırınız. Mümkünse; bizden ne göstereceğinizi önceden belirtiniz, söyleyeceğinizi söyleyiniz, sonra da az önce ne söylediğinizi tekrar ediniz. Bu önceleri çok sıkıcı gelebilir ama dinleyicileriniz neyi anlamaları gerektiğine önceden hazırlanmış olmayı seveceklerdir.

Eğer prova sırasında zamanın yetmediğini farkederseniz yapacağınız bir tek şey vardır. SÖYLEYECEĞİNİZİN MİKTARINI AZALTMAK. Hızlı hızlı anlatmaya kalkışmak çok itici olur ve dinleyiciniz zaten anlayamayacağı için komik duruma düşersiniz.

#### 6. KONUŞMANIZI RAHATÇA YAPABİLECEĞİNİZ ŞEKLE GELENE KADAR DEĞİŞTİRİNİZ. UNUTMAYINIZ, BAŞARININ SIRRI PROVA YAPMAKTIR.

Diğer bir nokta ise topluluk karşısında konuşma korkusuyla başa çıkmaktır. Tavsiye edilen şey bu korkunun gayet doğal bir duygu olduğunu anlamak ve biraz da gerekli bir şey olduğunu kabullenmek gerekliliğidir. Asıl amaç bu korkuyu yenmek değil mümkünse kontrol altına almak olmalıdır.

#### 7. KONUŞMA GÜNÜNDE

a. Konuşmanızdan EPEY ÖNCE salona gidiniz, kendinizi atmosfere, projekte, sahneye, elektrik ve ses donanımına ve diğer malzemeye alıştıırınız. Nasıl işleteceğinizi iyice öğreniniz.

b. Konuşurken her zaman seyirciye dönük olunuz. Kesinlikle perdeye konuşmayınız.

c. Bağırmadan ama yüksek sesle, en arka sıradakilerin rahatça duyacağı bir ses tonuyla, yavaş, sakın, açık bir lisan ile konuşunuz. Konuştuğunuz dile yabancı olan sözcükleri mümkünse hiç kullanmayınız.

d. Göstermekte olduğunuz grafik, diyagram gibi şekillerden azami yararlanınız. Bahsetmekte olduğunuz noktalarını tercihan bir çubukla ekrana/perdeye dokunarak vurgulayınız.

e. Dinleyicilerin mimiklerini takip ediniz. Anlıyorlar mı? Hızlı mı konuşuyorsunuz? Görebiliyorlar mı? Duyabiliyorlar mı?

f. Kesinlikle size ayrılan zamanı aşmayınız. İyi bir yönetici sizi susturacaktır.

g. Hiçbir şekilde konuşmanızı OKUMAYINIZ.

Adı üstünde o bir KONUŞMADIR.



## Kanserli, nötropenik ateşli hastaya yaklaşım

**Moderatör : Dr. Murat Akova<sup>1</sup>**

**Tartışmacılar : Dr. Emin Kansu<sup>2</sup>, Dr. Ayşe Kars<sup>3</sup>, Dr. İ. Osman Özcebe<sup>4</sup>,  
Dr. Gülten Tekuzman<sup>2</sup>, Dr. Serhat Ünal<sup>5</sup>**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Doçenti<sup>1</sup>, Onkoloji Ünitesi Profesörü<sup>2</sup>, Onkoloji Ünitesi Doçenti<sup>3</sup>, Hematoloji Ünitesi Doçenti<sup>4</sup>, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Profesörü<sup>5</sup>

**M.Akova:** Periferik kanda polimorfonükleer lökositlerin (PNL) ve bant nötrofillerin mutlak değerinin  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi kanser ve diğer immunosüpresif hastalığı olan kişilerde ciddi infeksiyonların gelişmesine zemin hazırlar(1). Bu infeksiyonlar, etkin ve süratli bir şekilde tedavi edilmedikleri takdirde hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açarlar. Bu tür hastalarla uğraşan pek çok merkezde olduğu gibi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında da kanserli hastalar nötropenik oldukları dönemde Onkoloji, Hematoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Ünitelerince yakın işbirliği içinde izlenmektedirler. Bu panelde, konuyla ilgili uzman tartışmacıların, kanserli hastalarda infeksiyon gelişmesine zemin hazırlayan faktörler, bu infeksiyonların tanı ve tedavileri, infeksiyon gelişmesini engellemek amacıyla uygulanabilecek yöntemlere ilişkin görüşlerini bildirmeleri hedeflenmiştir. Bu amaçla, panelistler kendilerine moderatör tarafından yöneltilen soruları yanıtlarak deneyimlerini aktaracaklardır.

### Nötropenik konakçıda infeksiyon riskini artıran faktörler nelerdir?

**G.Tekuzman:** Mutlak PNL sayısı  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düştüğü hastalarda infeksiyon oranı belirgin olarak artmakta, bu sayı  $0-100/\text{mm}^3$  arasında olduğunda ise ciddi infeksiyon ve bakteremi görülme sıklığı çok yükselmektedir (2,3) Nötropenin de-recesinin yanısıra, devam süresi de infeksiyon riski açısından önem taşımaktadır. Uzun süre nötropenik kalan hastalarda daha sık ve ağır infeksiyon atakları gözlenmektedir. Kanserli hastalara primer hastalıklarının tedavisi amacıyla verilen sitotoksik tedaviler bu hastalarda bir yandan gastrointestinal sistem mukozasının bütünlüğünün bozulmasına neden olarak mikroorganizmaların buradan invazyonunu kolaylaştırırken, öte yandan hastalarda hümmoral ve hüresel immünitinin zayıflamasına neden olarak infeksiyonlara eğilim oluşturur. Kemoterapinin yanısıra hastalara tanı amacıyla yapılan çeşitli incelemeler, tedavi için uygulanan intravenöz, üretral

kateterler, endotrakeal intübasyon gibi invaziv işlemler de konakçı savunma mekanizmalarını zayıflatarak infeksiyon riskini artırır(4). Nötropenik hastalarda infeksiyon nedeni mikroorganizmaların en önemli kaynağı hastaların endojen floralarıdır. Hastaneye yatan hastaların önemli bir kısmı yatışı takiben ilk bir hafta içinde hastane mikroflorasındaki mikroorganizmalarla kolonize olurlar. Bu kolonizasyon altta yatan hastalığın ciddiyeti ile orantılı olarak artar.

### Nötropenik bir hastada ateşin saptanması neden önemlidir?

**O.Özcebe:** Nötropenik hastalarda ağır immüno-süpresyon ve PNL sayısındaki yetersizliğe bağlı olarak iltihabi yanıtın yeterince oluşmaması nedeniyle infeksiyona ilişkin karakteristik bulgular çoğu zaman ortaya çıkmaz. Ağır nötropenik hastalarda ( $\text{PNL} < 100/\text{mm}^3$ ) infeksiyonun tek belirtisi çoğu kere ateş olmaktadır. İnfeksiyona ilişkin başka bir belirti bulunmamasına karşın oral yoldan ölçülen vücut ısısı bir kez  $38.3^\circ\text{C}$ 'yi aşan veya en az iki saat süreli  $38.0^\circ\text{C}$  olarak saptanan nötropenik hastalar ateşli kabul edilmelidir(5). İnfeksiyona ait fizik bulguların çoğunlukla bulunmamasına karşın, ateşli nötropenik bir hastada tam bir fizik muayene ihmal edilmemeli ve özellikle sık infeksiyon kaynağı olan deri, orofarinks ve perianal bölge dikkatle incelenmelidir.(1,5).

### Nötropenik ateşli hastalarda infeksiyona yol açan etkenler nelerdir?

**S.Ünal:** Nötropenik hastalardaki fatal infeksiyonların yarıdan çoğu bakteriyel kökenlidir(1,3,6). 1980'li yıllardan başlayarak günümüze dek geçen süre içinde gram-pozitif mikroorganizmaların ve bunlar arasında da koagülaz-negatif stafilokokların infeksiyon etkeni olma sıklığı giderek artmaktadır (7,8,9). Bu durumun başlıca nedenleri arasında hastalarda kalıcı intravenöz kateterlerin artan oranlarda kullanımı ve başlangıçtaki empirik tedavi rejimindeki antibiyotiklerin çoğunun gram-pozitif



lere zayıf etki göstermesi sayılabilir. Bu bakterilerin ortak özelliği metisiline ve diğer tüm beta-laktam türevi antibiyotiklere sıklıkla dirençli olmalarıdır. Bu nedenle bu bakterilerle gelişen infeksiyonların tedavisinde tek alternatif olarak vankomisin kalmaktadır. Ancak özellikle bazı koagülaz-negatif stafilokoklarda görülen vankomisin direnci bu tip infeksiyonların tedavisi açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır. Son yıllarda giderek artan oranda etken olarak ortaya çıkan gram-pozitif bakteriler arasında alfa-hemolitik streptokoklar da dikkati çekmektedir. Özellikle Ara-C ile tedavi edilen ve ciddi mukoziti olan hastalarda bakteremi ve bazen bu tabloya eşlik eden "adult respiratory distress" sendromu gözlenmiştir(10). Streptokokal infeksiyonların ortaya çıkmasında önemli bir risk faktörü de kinolonlarla yapılan profilaktik tedavidir(11).

Gram-negatif mikroorganizmaların infeksiyon etkeni olma sıklığı giderek azalmakla birlikte, yine de bu bakteriler nütropenik hastalardaki bakteriyel infeksiyonların yarıya yakınından sorumludurlar. En önemli etkenler arasında *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* gelmektedir. Kromozomal beta-laktamaz yapımı ile yüksek oranda beta-laktamaz direnci gösteren enterobacter, citrobacter ve klebsiella cinsleri ile infeksiyon sıklığında artış rapor edilmiştir. 1986-1988 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenen 218 ateşli nütropenik atakta saptanan bakteremi, üriner infeksiyon ve yumuşak doku infeksiyonlarından izole edilen bakterilerin sadece %7.5'i gram-pozitif bakteriler tarafından oluşturulurken (8), aynı bakterilerin neden olduğu infeksiyonların oranı 1991-1994 yılları arasındaki 1011 nütropeni ve ateş atağında %31'e yükselmiştir (Akova, et al. Yayınlanmamış bilgi). Ayrıca bu dönemde daha önceden saptanmayan kandida infeksiyonlarının da kandidemi ve üriner infeksiyon şeklinde ortaya çıkmaya başladığı görülmektedir.

Anaerobik infeksiyonlar nütropenik konakçıda nisbeten seyrek olarak rastlanırlar. En sık görülenler arasında perianal sellülit ve nekrotizan gingivit sayılabilir. Anaerobik infeksiyonların büyük çoğunluğunda birden fazla bakteri ile mikst infeksiyon gelişimi söz konusudur. Etkenlerin en önemlileri *Bacteroides fragilis* ve diğer bacteroides cinsi bakterilerdir. Bu bakterilerin büyük çoğunluğunun beta-laktamaz sentezlediği tedavi açısından gözönünde bulundurulması gereken bir faktördür. *Clostridium difficile*'e bağlı ishal ve psödomembranöz enterokolit tablosu antikanser kemoterapi veya çeşitli antibiyotiklerin kullanımına sekonder olarak gelişebilir ve nütropenik konakçıda ciddi sonuçlar yaratabilir.

Mikobakteriyel infeksiyonlar nadiren nütropenik konakçıda infeksiyon etkeni olarak ortaya çıkarlar. Neden oldukları infeksiyonların başında uzun süreli intravenöz kateterlerin (Hickman kateteri gibi) giriş yerinde veya cilt altındaki tünel boyunca gelişen infeksiyonlar gelir.

Nütropenik konakçıda giderek artan boyutta sorun oluşturan bir diğer mikroorganizma grubu

funguslardır (1,3,6,12). Hastalarda uzun süren ciddi nütropenik ataklar ve uzun süreli geniş spektrumlu antibakteriyel antibiyotiklerin kullanımı fungal kolonizasyona ve fungal infeksiyonların gelişimine zemin hazırlar (12). En sık etken olan funguslar kandida ve aspergillus'tur. Sık karşılaşılan klinik tablolar arasında kandida'ya bağlı üst gastrointestinal sistem infeksiyonları, fungemi, hepatosplenik kandidiasis, aspergillus'a bağlı pnömoni ve dissemine infeksiyon sayılabilir. Hastaların tedavi edildiği lokalizasyona ilişkin özellikler de mantarların infeksiyon etkeni olarak ortaya çıkmasında rol oynar. Bunun en tipik örneği inşaat işlerinin devam ettiği hastanelerde yatan nütropenik hastalarda invaziv aspergillus infeksiyonlarına sık rastlanmasıdır.

Viral infeksiyon etkenleri içinde en önemlisi herpesvirus grubudur. Bu viruslarla gelişen infeksiyonlar içinde *H. simplex*'in neden olduğu perioral cilt-mukoza lezyonları, orofaringoözefajitler, *H. zoster* ile gelişen dissemine infeksiyonlar sayılabilir.

Paraziter infeksiyonlar nütropenik konakçıda seyrek olarak infeksiyon etkeni olabilirler. Bu grup içindeki en önemli mikroorganizma *Pneumocystis carinii*'dir.

### Nütropenik ateşli bir hastada başlangıçta neden empirik antibakteriyel tedaviye gerek vardır?

**M.Akova:** Daha önce de belirtildiği üzere nütropenik hastalarda başlangıçta infeksiyonun tek belirtisi çoğu kere ateş olmaktadır. Bu hastalarda baş-

*Ateşli olduğu saptanan nütropenik hastaların en az %60'ında daha sonra mikrobiyolojik veya klinik olarak gösterilen infeksiyon ortaya çıkmaktadır(1,3). Bu ve daha önce sayılan özellikler dikkate alındığında nütropenik ateşli hastaların enerjik bir biçimde süreli tedavi edilmesi ve tedavi süresince hastaların yakından izlenerek ortaya çıkan infeksiyona ilişkin yeni verilere göre tedavide gerekli değişikliklerin yapılması kaçınılmazdır(3,5).*

langıçtaki tedavinin kültür sonuçları çıkıncaya kadar geciktirilmesi ciddi mortaliteyle sonuçlanabileceğinden, nütropenik bir hastada ateşin odağı saptanamadığı takdirde derhal geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine empirik olarak başlanma zorunluluğu vardır.

### Başlangıçtaki empirik antibakteriyel tedavi için alternatifler nelerdir?

**M. Akova:** Empirik antibakteriyel tedavinin seçimi her merkezin kendi verilerine göre, en sık infeksiyon etkeni bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları dikkate alınarak belirlenmelidir. Bu amaçla kullanılacak değişik alternatifler mevcuttur. Bunlar arasında en yaygın kabul görenlerinden bir tanesi bir



aminoglikozid antibiyotikle (amikasin, gentamisin, tobramisin, netilmisin), bir antipsödomonal sefalosporin (seftazidim veya sefoperazon) veya geniş spektrumlu penisilinin (mezlosilin veya piperasilin gibi) ya da aztreonamın kombine halde kullanılmasıdır (13-17). Bu kombinasyondaki aminoglikozid antibiyotiklerin günlük toplam dozu bir defada verilebilir (18). Aminoglikozid antibiyotikler birarada verildiklerinde beta-laktam antibiyotikleri inaktive edeceklerinden, bu iki grup antibiyotik farklı zamanlarda (en az yarım saat aralıkla) intravenöz olarak uygulanmalıdır. Empirik monoterapi olarak karbapenem türevi antibiyotiklerin kullanımının kombinasyon tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir (19,20). Ancak *P. aeruginosa*'nın etken olarak gösterilmesi halinde mutlaka bir aminoglikozid antibiyotikle kombine olarak verilmelidir. Monoterapi kinolonların kullanımı ancak infeksiyon açısından düşük riskli, nötropeniden kısa sürede çıkması beklenen hastalarda söz konusudur. Antipsödomonal sefalosporinlerin (seftazidim gibi) tek başına kullanımı bazı merkezlerde önerilmişse de, özellikle indüklenebilir beta-laktamaz taşıyan *P. aeruginosa*, enterobacter, serratia, citrobacter cinsi bakterilerin etken olma olasılığının yüksek olduğu yerlerde bu tür bir tedavi ciddi sakıncalar taşıyabilir. Seftazidim tedavisi sırasında bu cins bakteriler için yüksek oranda kromozomal beta-laktamaz taşıyan mutantlar seleksiyona uğrayarak tedavi başarısızlığına yol açabilirler(21-23).

Başlangıçtaki empirik tedaviye vankomisin eklenmesinin hastalardaki mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir. Ancak metisiline dirençli *S. aureus* veya koagülaz-negatif stafilkok infeksiyonlarının ciddi sorun yarattığı yerlerde bu tür bir yaklaşım planlanabilir (3,24).

### Empirik amfoterisin B tedavisi ne zaman ve neden gereklidir?

**M.Akova:** Başlangıçtaki antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi 5-7 günde düşmeyen ve infeksiyon odağı saptanamayan nötropenik hastalarda ateşin nedeninin sıklıkla invaziv fungal infeksiyonlar olduğu yapılan otopsi çalışmalarında gösterilmiştir. Bu hastaların çoğunda fungal infeksiyonun tanınabilmesi için eldeki testler yetersizdir. Öte yandan bu hastaların tedavisiz bırakılması yüksek oranda mortalite ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, empirik antibakteriyel tedaviye yanıtız kalan ve ateş nedeninin açıklanamadığı durumlarda amfoterisin B 0.6-1 mg/kg/gün dozunda başlanmalıdır (3,5,9,15, 17). Bu tedavinin süresi hastadan hastaya değişmekle birlikte, genel kural olarak hasta nötropeniden çıkıncaya kadar veya en az toplam amfoterisin B dozu 1000 mg olacak şekilde planlanmalıdır. Çok sık rastlanan toksik etkileri nedeniyle (nefrotoksisite, ateş, titreme, bulantı, kusma, diare, tromboflebit, anemi gibi) ilacın kullanımı sırasında hastaların yakın gözlem altında tutulması gerekir (25). Amfoterisin B'nin mutlaka %5 dektröz solüsyonu içinde ve %0.1 mg/ml konsantrasyonda 1-2 saatlik infüzyonla uygulanması önerilmektedir. Daha

uzun süreli bir infüzyonun yan etki sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir. İnfüzyondan yarım saat kadar önce i.v. antihistaminik, antipiretik ve antiemetiklerle premedikasyon yapılması genel bir uygulama olmasına karşın, bu konuda yapılmış güvenilir kontrollü bir klinik çalışma yoktur.

Sayılan ilaçlara ek olarak premedikasyon sırasında parenteral kortikosteroid verilmesi önerilmekteyse de steroidlerin amfoterisin B kompleks oluşturarak antifungal etkinliği azaltabileceği gözardı edilmemelidir. Amfoterisin B'nin toksik etkileri nedeniyle tedavisi kesilen hastalarda veya yüksek dozda amfoterisin B'ye gerek duyulan olgularda (invaziv aspergillozis veya mukormikozis gibi) liposomal amfoterisin B preparatları uygun alternatif oluşturabilirler (26).

### Empirik tedavi sırasında yapılabilecek tedavi modifikasyonları nelerdir?

**S.Ünal:** Nötropenik hastaların empirik tedavi başlamasını takiben yakın izlem altında tutulması ve yeni infeksiyon odakları açısından günlük ayrıntılı fizik incelemelerinin yapılması gereklidir. İzlem sırasında rektal duyarlılığı ortaya çıkan ve perianal selülit, anal fissür, nekrotizan jinjivostomatit gibi infeksiyon belirtilerinin saptanması halinde tedaviye anti-anaerobik bir ajanın da eklenmesi planlanmalıdır(3). Bu amaçla metronidazol veya klindamisin kullanılabilir. Empirik tedavide karbapenem türevlerinin kullanıldığı hastalarda yeterince anti-anaerobik etki bu antibiyotikler tarafından sağlanacağından bu tür bir modifikasyona gerek kalmaz.

Nötropenik ateşli hastalarda orofaringeal bölge farklı tipte mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlar açısından odak teşkil eder. En sık rastlanan infeksiyonlar ağız ve farinkste psödomembran oluşumu ile karakterize kandida infeksiyonlarıdır. Plaklardan alınan yaymada maya hücreleri ve/veya psödohiflerin gösterilmesiyle tanı konulur. Lezyonların kültür alınarak etken kandidanın tip tayininin yapılması tedavi planı açısından önem teşkil eder (27). *C.albicans* ile *C. tropicalis*, *Torulopsis glabrata* ve *C. kruzei* dışındaki non-albicans kandida infeksiyonlarında flukonazol tedavide başarılıdır. *C.tropicalis* ve *T.glabrata* infeksiyonlarında tek tedavi seçeneği amfoterisin B olmalıdır (3,5,9,17,27,28). Orofaringeal lezyonlarla birlikte ciddi yutma güçlüğü olan hastalarda mutlaka endoskopi yapılarak görülen lezyonlardan yayma ve kültür için sürüntü ve patolojik inceleme için biopsi alınmalıdır. Bu tür bir özefajit tablosu kandida cinsi mantarların yanı sıra *H.simplex* tarafından da oluşturulabilir ve ayırıcı tanı ancak biopsi ile yapılabilir. Orofaringeal kandida infeksiyonlarında iki haftalık tedavi süresi yeterliyken, özefajit tablosu halinde tedavi süresi en az dört hafta olmalıdır(27). Orofaringeal bölgede veziküler ve/veya ülsere görünümle karakterize *H.simplex* infeksiyonları da siktir. Ülser zemininden kazınarak alınan materyalin boyanarak incelenmesinde multinükler dev hücrelerin görülmesi ("Tzanck smear") tanı koydurucudur. Tedavide asiklovir kullanılmalıdır.



Nötropenik atak sırasında paranazal sinüsler üzerinde duyarlılığı gelişen ve/veya kanlı nazal akıntı gözlenen hastalarda fungal sinüzit akla gelmelidir. Paranazal sinüs tomografisinde kemikte destrüksiyon görülmesi tanı lehinedir. Cerrahi küretajla alınan materyalin kültür ve patolojik incelemesi tanı koydurucudur. Ayrıca bu tür bir cerrahi girişim hastanın tedavisinin önemli bir parçasını da oluşturur. Etken fungusların başında aspergillus ve mukormikozise yola açan ajanlar gelir. Tedavide cerrahi küretaja ek olarak amfoterisin B kullanılmalıdır(29).

Hastanın nötropeniden çıkmasını takiben süren veya yeniden ortaya çıkan ateş halinde hastalar hepatosplenik kandidiasis açısından değerlendirilmelidir. Bu hastalarda ateşin yanısıra serum alkalen fosfataz düzeyinde yükselme ve CT veya ultrasonografik olarak karaciğer ve dalakta multipl abselerin görülmesi karakteristiktir. Tedavide uzun süreli amfoterisin B veya parenteral flukonazol kullanılabilir (30).

Akut batın tablosu veya özellikle sağ alt kadrana lokalize ani ağrısı gelişen nötropenik hastalarda tiflitis (nötropenik kolitis) tablosu akla gelmelidir. Bu durumda hastaların almakta olduğu tedaviye anti-aerobik antibiyotiklerin eklenmesi ve hastaların cerrahi müdahale açısından yakın gözlem altında tutulması gereklidir.

Tedavi sırasında kanlı veya kansız ishali gelişen hastalarda diğer etkenlerin yanısıra *C.difficile*'e bağlı psödomembranöz enterokolit de düşünülmelidir. Bu hastalarda rektoskopik incelemede rectum mukozasında sarı-beyaz renkli psödomembranların görülmesi tanı koydurucudur. Ayrıca gaitada *C.difficile* toksininin saptanması da karakteristiktir. Tedavide metronidazol, yanıtız hastalarda oral vankomisin kullanılmalıdır(3).

### **Kalıcı intravenöz kateteri olan ateşli nötropenik hastalardaki tanı ve tedavi yaklaşımları nelerdir? Kateter ne zaman çıkartılmalıdır?**

**S.Ünal:** Kalıcı santral venöz kateteri olan nötropenik hastalarda en sık koagülaz-negatif stafilokoklarla olmak üzere *S.aureus*, bacillus, corynebacterium cinsleri ve gram-negatif bakterilerle artmış oranda bakteremi ve kandida cinsi mantarlarla fungemi gelişme riski vardır(31). Ayrıca bu kateterlerin ciltaltına yerleştirildiği bölgelerde tünel infeksiyonu veya cilt altından deriye çıkış yerinde infeksiyon gelişebilir. Bu tip infeksiyonlarda en önemli etkenler aerobik gram-pozitif ve -negatif bakteriler, daha az sıklıkta atipik mikobakteriler ve funguslar (*Malassezia furfur* ve aspergillus) dır. Bacillus cinsi bakteriler ve kandida cinsi mantarlarla gelişen kateterle ilişkili bakteremilerde antibiyotik tedavisinin yanısıra mutlaka kateterin de çıkartılması gereklidir (3). Benzer şekilde ne tip mikrororganizmayla gelişirse gelişsin tünel infeksiyonlarında da kateterin çıkartılması şarttır. Bunlar dışındaki durumlarda kateterin çıkmasına gerek kalmaksızın sadece antibiyotik tedavisi yeterli olabilir. Antibiyotikler çok

lümenli kateterlerde tüm lümenler içinden değişmeli olarak mutlaka kateter içinden verilmelidir. Bacillus, corynebacterium ve stafilokokal infeksiyonlarda seçilecek antibiyotik vankomisin, kandida infeksiyonlarında ise parenteral flukonazol veya amfoterisin B'dir(3,31).

### **Pulmoner infiltrasyonu saptanan ateşli nötropenik hastalarda tanı ve tedavi yaklaşımları nelerdir?**

**M.Akova:** Bu hastalarda balgamın mikroskopik incelemesi, kültürü, balgam çıkartamayan veya balgam incelemesi diagnostik olmayan hastalarda bronkoalveolar lavaj (BAL) ve/veya transbröşial biopsi planlanmalıdır(32,33). Lokal-yama tarzında ("pathcy") infiltrasyonun ortaya çıkması akla öncelikle aspergillus infeksiyonunu getirmelidir. Eğer invaziv işlemler uygulanamıyorsa bu tip hastalara vakit geçirmeden amfoterisin B başlanmalıdır. Benzeri bir görüntü legionella tarafından da oluşturulabilir. Akciğer filminde interstisyel pnömoni tablosunun saptanması halinde *P. carinii* pnömonisi düşünülerek trimetoprim-sulfamethoxazole verilmelidir. Ancak akciğer filmindeki görüntülerin tek bir organizma için spesifik olmayıp, değişik mikroorganizmaların her tür görümünü taklit edebileceği akılda tutulmalıdır(32,33). Bu tür infiltrasyonlar altta yatan primer hastalık veya uygulanan antineoplastik ilaçlara bağlı olarak da gelişebilir. Bu nedenle pulmoner infiltrasyonu olan her hastada tanıya yönelik her türlü girişimin uygulanması planlanmalıdır. İlk 4 günde empirik tedaviye yanıtız kalan hastalarda açık akciğer biopsisi düşünülebilir. Öte yandan hastanın nötropeniden çıkmasını takiben gelişen akciğer infiltrasyonlarında, bu infiltrasyon nötrofil sayısının artması sonucu ortaya çıkan inflamatuvar bir yanıt olabileceğinden, çoğu kere hastanın tedavi verilmeksizin dikkatle izlenmesi yeterli olacaktır.

### **Nötropenik hastalarda infeksiyon profilaksisinin temelleri nelerdir?**

**A.Kars:** Nötropenik hastalarda infeksiyon gelişmesini önlemek amacıyla değişik yöntemler denenmiştir (34-36). Ancak kemik iliği nakli yapılacak hastalar dışında profilaktik antibiyotik ve diğer koruyucu önlemlerin etkinliği tartışmalıdır. Bugün için nötropenik hastaları izole ederek, maske takırmanın, odaya giriş çıkışları sınırlayıp hastaya dokunan sağlık personelinin eldiven ve maske takması şeklinde bir uygulamanın infeksiyon gelişmesini önlemediği anlaşılmıştır(34). Bunun yerine hastanın tek veya iki kişilik bir odada izole edilmeden izlenmesi ve hasta bakımından sorumlu sağlık personelinin hastaya temastan önce ve sonra uygun biçimde ellerini yıkaması yeterli olmaktadır. Ancak ülkemiz koşullarında nötropenik hastaların ziyaretçilerini kısıtlamak ve hastayla yakın temasta bulunulmamasını hatırlatmak uygun olacaktır. Bugüne kadar infeksiyondan korumada etkin olduğu gösterilmiş tek yöntem HEPA filtreleriyle donatılmış laminar akımlı odalarda oral profilaktik antibiyotik kul-



lanıdır. Ancak maliyeti oldukça yüksek olan bu tür bir uygulama çoğu kere ancak kemik iliği nakli yapılacak hastalara uygulanabilmektedir.

Proflaktik olarak oral yondan non-absorbable antibiyotiklerin, trimetoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) veya kinolonların kullanımı genellikle ya hastaların ilacı tolere edememesi veya bu tür bir kullanımı takiben hastalarda dirençli mikroorganizmalarla bakteremi gelişmesi gibi sorunları getirmektedir. Bugün için oral antibakteriyel profilaksi genellikle sadece kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda ve ilik yerleşinceye kadar geçen sürede ve kinolon türevi antibiyotiklerle uygulanmaktadır. Yine bu hastalarda PNL sayısı 1000/mm<sup>3</sup>'ün üzerine çıkmasından itibaren nakil sonrası 100 güne kadar geçen sürede *P. carinii* enfeksiyonu profilaksisi için TMP-SMX verilmesi genellikle kabul gören bir yaklaşımdır.

Nötropenik dönemde fungal enfeksiyon profilaksisi günümüzde üzerinde çok tartışılan bir konudur. Bu amaçla kullanılan oral nistatin ve ketokonazolün fungal enfeksiyon gelişimini önlemediği gösterilmiştir. Bir triazol olan flukonazolün nötropeni sırasında proflaktik olarak kullanımı hastalarda fungal kolonizasyon gelişimini önlemektedir. Ancak bu tür bir uygulama hastalarda flukonazole dirençli kandida türleriyle (*C. kruszei* gibi) enfeksiyon gelişmesine neden olabilmektedir. Bu nedenle flukonazol profilaksisi günümüzde kemik iliği transplantasyon hastalarının dışında rutin olarak önerilen bir yaklaşım değildir(11,34,35).

### Nötropenik ateşli hastaların tedavisinde hematopoetik sitokinlerin rolü nedir?

**E.Kansu:** Nötropenik hastalarda her türlü enfeksiyonun prognozunu belirleyen en önemli faktör altta yatan hastalığın seyri ve nötropenin düzeliş düzelmediğidir. Bu nedenle hastalarda altta yatan hastalığın tedavisi gerektiği şekilde yapılmalı ve ateş ve enfeksiyonun varlığı primer hastalığın tedavisini geciktirecek bir faktör olarak görülmemelidir. Aksine altta yatan hastalığın etkin bir şekilde tedavi edilerek nötropenin düzeldiği hastalarda enfeksiyonların kontrol altına alınması çok kolaylaşacaktır. Öte yandan nötropenik kanserli hastaların yaklaşık %15-20'sinde ateş doğrudan altta yatan hastalığa bağlı olduğundan primer hastalığın tedavisi hastalardaki ateşin de kontrol altına alınmasını sağlayacaktır. Nötropeni süresini kısaltmada kullanılan GM-CSF ve G-CSF gibi hematopoetik büyüme faktörleri, seçilmiş hasta gruplarında enfeksiyonların kontrol altına alınmasını kolaylaştırabilirler(11). Bu faktörler, temelde kemik iliğindeki myeloid seri öncü hücrelerini uyararak granülosit ve/veya monosit yapımını hızlandırır. Granülositlerin daha erken dönemde periferik dolaşıma girmelerini sağlarlar. Ayrıca G-CSF veya GM-CSF fagositoz, kemotaksi, "oxidative burst", antikora bağlı sitotoksiste gibi nötrofil fonksiyonlarını ve alveolar makrofaj fonksiyonlarını stimüle ederler. G-CSF ve alfa-interferon'un granülositlerin kandida ve aspergillus'a karşı fungisidal aktivitelerini art-

tırdıkları gözlenmiştir. Ancak bu tür faktörlerin kullanımı yüksek bir maliyet gerektirdiğinden kullanılacak hasta gruplarının iyi seçilmesi gereklidir. Febril nötropeni gelişme riskinin genelde %40'tan düşük olduğu, beklenen nötropeni süresi bir haftadan kısa kanserli hastalarda bu faktörlerin kullanımı gereksizdir. Buna karşın nötropeni süresinin 10 gün veya daha uzun olması beklenen, yoğun kombine kemoterapi alan ve febril nötropeni ihtimali yüksek olan (%40'ın üzerinde) hastalarda bu faktörlerin kullanımı ile hastanın ağır nötropenik döneminin kısaltılması enfeksiyona bağlı komplikasyonların gelişmesini azaltacaktır(36). Bu faktörlerin bir diğer kullanım alanı da, yoğun kemoterapi öncesi kullanımlarıyla periferik kök hücre ("stem cell") sayısının artırılması ve elde edilen bu hücrelerin hemoterapi sonrasında hastaya verilerek nötropeni derinliği ve süresinin azaltılmasıdır.

### Sonuç

Nötropenik ateşli hastaların izlemi ve tedavisi kompleks ve multidisipliner yaklaşım gerektiren bir konudur. Özellikle ağır nötropenisi olan hastalar hastanede yakın gözlem altında izlenmeli, ateşin nedenini aydınlatmaya yönelik olarak eldeki olanakların tümü gerektiğinde çeşitli invaziv işlemler dahil olmak üzere kullanılmalı, ancak antibakteriyel tedaviye başlanması için diagnostik testlerin sonuçları beklenmemelidir. Bu hastalar, gerek nötropeni süresinin kısaltılması için, gerekse enfeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisinde geliştirilecek yeni yöntemlerden en çok yarar görecektir hasta gruplarının başında gelmektedirler.

### KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalın HE: Nötropenik hastalarda ateş. Hacettepe Tıp Dergisi 1988; 21:81-87.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64:328-40.
3. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. N Engl J Med 1993; 18:1323-32.
4. Wade JC. Epidemiology and prevention of infection in the compromised host. In: Clinical Approach to Infection in the Compromised Host. Rubin RH, Young LS (eds.) 3rd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1994:5-31.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: a statement by the Infectious Disease Society of America. J Infect Dis 1990; 161:381-96.
6. Rubin RH. Fungal and bacterial infections in the immunocompromised host. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12 (suppl 1): 42-8.
7. Klustersky J, Zinner SH, Calandra T, et al. and the EORTC International Antimicrobial Cooperative Group. Empiric antimicrobial therapy for febrile granulocytopenic cancer patients: Lessons from four



- EORTC trials. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24:S35-S45.
8. Akova M, Akalın HE, Çatakoğlu N, et al: Ateşli nötropenik hastalarda infeksiyonların dağılımı: 218 ateşli atağın incelenmesi: *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989; 22:227-40.
  9. Akova M. Kanserli hastalarda infeksiyon hastalıklarının tedavii ilkeleri. *Antibiyotik Bülteni* 1994; 4:10-16.
  10. Kern W, Jurrie E, Schmeiser T. Streptococcal bacteremia in adult patients with leukemia undergoing aggressive chemotherapy. A review of 55 cases. *Infection* 1990; 18:138-45.
  11. Hathorn JW. Critical appraisal of antimicrobials for prevention of infections in immunocompromised hosts. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:1051-99.
  12. Guitot HFL, Fibbe WE, van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: Implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994; 18:525-32.
  13. Akova M, Ak A, Akalın HE, Tekuzman G: Ateşli nötropenik hastalarda amikasin-piperasilin ile empirik antibiyotik tedavisi: *Hacettepe Tıp Dergisi* 1989; 22:137-49.
  14. Sungur C, Akova M, Akalın HE, Kansu E, Tekuzman G: Ateşli nötropenik hastalarda empirik antibiyotik tedavisinde amikasin+seftazidimin etkinliği. *ANKEM Dergisi* 1989; 3:62-7.
  15. Armstrong D. Empiric therapy for the immunocompromised host. *Rev Infect Dis* 1991; 13 (suppl. 9): S763-9.
  16. Uzun Ö, Akova M, Hayran M, Kansu E, Tekuzman G, Akalın HE: Empiric antimicrobial therapy in febrile granulocytopenic patients. *Turkish J Cancer* 1992; 22:73-80.
  17. Wade JC. Management of infections with acute leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7:293-315.
  18. EORTC International Antimicrobial Cooperative Group. Single daily dosing of amikacin and ceftriaxone is as efficacious and no more toxic than multiple daily dosing of amikacin and ceftazidime. *Ann Intern Med* 1993; 115:584-93.
  19. Winston DJ, Ho WG, Bruckner DA, Champlin RE. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991; 115:849-59.
  20. Akova M, Hayran M, Ünal S, et al. Imipenem versus amikacin plus ceftazidime for the initial empirical treatment of febrile neutropenic patients: A Pharmacoeconomical analysis. Abstracts of 7th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Abstract No. 1263. 26-30 March 1995, Vienna, Austria.
  21. Akalın HE, Akova M: Rasyonel antibiyotik kullanımı ve antimikrobiyal direnç ilişkisi. *Antibiyotik Bülteni* 1991; 1:11-8.
  22. Akova M: Gram-negatif bakterilerde beta-laktam direnci: Sorunlar ve yeni gelişmeler. Tümbay E, Tünger A, Züleyha H. (düzenleyenler): 3. Ulusal Infeksiyon Hastalıkları Kongresi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları No. 15, 1991, İzmir: 231-36.
  23. Chow JW, Fine MJ, Shlaes DM, et al. Enterobacter bacteremia: Clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991; 115:585-90.
  24. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), International Antimicrobial Therapy Cooperative Group and the National Cancer Institute of Canada-Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163:951-8.
  25. Akova M. Sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde amfoterisin B ve liposomal amfoterisin B kullanımı. *ANKEM Dergisi* 1993; 7:179-184.
  26. Akova M. Amfoterisin B'nin lipid taşıyıcılarla birlikte kullanımı. *Antibiyotik Bülteni* 1993; 3:80-84.
  27. Akova M, Akalın HE, Uzun Ö, et al. Efficacy of fluconazole in the treatment of candidiasis of upper gastrointestinal tract in neutropenic cancer patients: Factors influencing the outcome. *Clin Infect Dis* 1994; 18:298-304.
  28. Akova M, Akalın HE, Uzun Ö, Gür D: Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10:598-9.
  29. Berlinger NT. Sinusitis in immunodeficient and immunosuppressed patients. *Laryngoscope* 1985; 95:29-33.
  30. Thaler M, Pastakia B, Shawker TH, et al. Hepatic candidiasis in cancer patients: The evolving picture of the syndrome. *Ann Intern Med* 1988; 108:88-100.
  31. Young LS. Fever and septicemia. In: *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. Rubin RH, Young LS (eds). 3rd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1994:67-104.
  32. Rosenow III EC, Wilson WR, Cockerill III FR. Pulmonary disease in the immunocompromised host (two parts). *Mayo Clin Proc* 1985; 60:437-87, 610-31.
  33. Rubin RH, Green R. Clinical approach to the compromised host with fever and pulmonary infiltrates. In: *Clinical Approach to Infection in the Compromised Host*. Rubin RH, Young LS (eds). 3rd ed. New York: Plenum Medical Book Company, 1994:121-61.
  34. Uzun Ö, Akalın HE. Prevention of infection in patients with cancer. *Turkish J Cancer* 1992; 22:6-15.
  35. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. In: *Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. Churchill and Livingstone, New York: 1995; 2686-96.
  36. Schimpff SC. Growth factors and empiric therapy with antibiotics: Should they be used concurrently? *Ann Intern Med* 1994; 121:538-40.



## Koroner arter hastalığında revaskülarizasyon:

### 1. Perkütan transluminal koroner anjioplasti

**Dr. Ferhan Özmen**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı Profesörü

Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA), 1977 yılından beri miyokard revaskülarizasyonunu sağlamak amacıyla bütün dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır(1). Koroner anjiyoplasti başlangıç yıllarında revaskülarizasyon endikasyonu bulunan hastaların ancak %10'una uygulanırken, bugün bu oran %50'ye ulaşmıştır. 1994 yılında yaklaşık 500.000 kişiye PTCA yapılmıştır. Teknolojideki gelişmeler, kardiyoloğun anjiyoplasti tecrübesinde artış, anjiyoplasti endikasyon alanının genişlemesine neden olmuş ve bypass cerrahisine alternatif bir tedavi yöntemi haline getirmiştir(2).

*Bugün koroner anjiyoplasti ve bypass cerrahisi birbirine hem alternatif ve hem de birbirini destekleyen tedavi yöntemleridir.*

#### VAKA SEÇİMİ VE ENDİKASYONLARI

Koroner anjiyoplastiye, semptomatik, miyokard iskemisi objektif bulgularına sahip, anjiyografik olarak tek damar hastalığında en az %70, çok damar hastalığında bir damarda %70 diğer damarlarda en az %50 stenozu bulunan vakalar adaydır. Koroner anjiyoplasti ve bypass ameliyatı endikasyonları birbirine benzerdir. Revaskülarizasyon ihtiyacı büyük ölçüde koroner iskeminin mevcudiyetine dayanır. İskeminin gösterilmesi koroner stenozun hemodinamik öneme sahip olduğuna işaret eder. Uygun koroner anatomi, istirahat ve efor sırasında gelişen iskemi ve beraberinde göğüs ağrısının mevcudiyeti ile anjiyoplasti endikasyonu konulur. Göğüs ağrısı olmaksızın miyokard iskemisi saptanan vakalarda (sessiz iskemi), koroner anjiyoplasti hastanın prognozunu düzeltir.

#### Koroner Anatomi

Koroner anjiyoplasti için ideal lezyon, koroner arterde proksimal yerleşimli ostiumdan uzak, konstriktif, 1 cm den kısa, kireçsiz, içerisinde trombüs bulunmayan lezyonlardır. Ancak bugün proksimal veya distal, ostial, ekzantrik, bend, 2 cm den uzun, kireçli, trombüslü, total oklüzyonlu, bir veya daha

**Tablo 1. Koroner anjiyoplasti endikasyonları**

1977	<b>Klinik Olarak</b> Stabil anginalı Normal sol ventrikül fonksiyonlu
	<b>Anatomik Olarak</b> Tek damar hastalığı Proksimal, kısa, konstriktif, kireçsiz lezyonlar
1995	<b>Klinik Olarak</b> Stabil, anstabil angina Akut miyokard infarktüsü Kötü sol ventrikül fonksiyonlu Yaşlı Bypass ameliyatlı
	<b>Anatomik Olarak</b> Tek, çok damar hastalığı Safen ven, internal mammary arter graftları Sol ana koroner arter lezyonları Proksimal, distal, ostial, bifurkasyon, açılı, konstriktif, ekzantrik, kireçli, kısa, uzun lezyonlar, subtotal, total oklüzyonlar

çok damar tutan, internal mammary veya safen ven graftlarında koroner anjiyoplasti başarı ile uygulanmaktadır(3) (Tablo 1).

Çok damar hastalığında, tam revaskülarizasyon amaçtır. Çok damara anjiyoplasti 1980 nin ilk yıllarında tüm anjiyoplastilerin %25 ine uygulanırken, bu oran son yıllarda %50 den fazladır.

Kolleterallerin mevcudiyeti, koroner stenozun şiddetini belirler ve özellikle istirahat miyokardı korur. Efor sırasında ise miyokardiyal iskemi nadiren önleyebilir. Bu nedenle efor sırasında iskemi ortaya çıkan ve/veya göğüs ağrısı gelişen hastalarda anjiyoplasti endikasyonu mevcuttur.



### Sol Ventrikül Fonksiyonları

Koroner anjiyoplasti yapılacak vakalar ideal olarak normal sol ventrikül fonksiyonlarına sahip olmalıdır. Anjiyoplasti, miyokarddaki iskemiye düzeltmeyi hedef alır. Daha önce miyokard zedelenmesi bulunan vakalarda anjiyoplasti şansı azalmamıştır. Başarıyı koroner anatomik durum tayin eder. Sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş, koroner oklüzyonu bulunan vakalarda anjiyoplastinin başarı şansı düşüktür. Ciddi şekilde bozulmuş sol ventrikül fonksiyonuna sahip bulunan vakalarda anjiyoplasti, miyokard iskemisinin ve semptomların düzeltilmesini amaçlar. İskemik kardiyomiyopati hastalar, hayatı tehdit eden komplikasyonların riski altındadır. Anjiyoplasti başarılı olmak zorundadır. Sol ventrikül fonksiyonlarında daha ileri bozulma ölümcül olabilir. Bu bakımdan geçirilmiş miyokard infarktüsü bulunan çok damar hastalarında, komplikasyonun hayati önem taşıdığıdır(3,4).

### Akut Miyokard İnfarktüsü

Acil koroner anjiyoplasti, yüksek komplikasyon ve re-oklüzyon riski taşır. Tıbbi tedavi ile semptomatik düzelmeye sağlanmalıdır. Semptomları kontrol altına alınmayan veya infarktüsü yayılma tehdidi gösteren vakalarda acil anjiyoplasti endikasyonu mevcuttur(5). Çok damar hastalığı bulunan vakalarda öncelikle infarktüsteki sorumlu koroner arter dilate edilir. Diğer damarlara daha sonraki seansta anjiyoplasti yapılır. Akut miyokard infarktüsü sonrası kronik seansta anjiyoplasti yapılır. Akut miyokard infarktüsü sonrası kronik dönemde revaskülarizasyona, semptomlara ve iskemik bulgulara sol ventrikül fonksiyonlarına ve koroner anatomisine göre karar verilir.

### Bypass Cerrahisi Sonrası

Bypass ameliyatı sonrası anjiyoplasti, cerrahi yolla imkomplet revaskülarizasyonun yapılabildiği (ilave bypassların imkansız olduğu) veya graft tıkanması veya aterosklerozun ilerlemesi sonucu sekonder yetersizlik gelişen vakalara yapılır(6,7). Koroner anjiyoplasti, graftta veya hastanın kendi koroner arterinde mevcut olan stenozlara uygulanır. Uzun süreli iyi sonuçlar elde etmek mümkündür.

### TEKNİK VE UYGULAMA

Anjiyoplastiye hasta hazırlama, hikaye alma ile başlar. Kalp, akciğer ve periferik damarların muayenesi yapılır. Daha önce çekilmiş olan koroner anjiyografi, acil bypass ameliyatı gerekebileceği düşünülerek, carotid arter, subclavian ve internal mammary arter gözden geçirilir. Anjiyoplasti yapılacak koroner arterin ostiumuna kılavuz kateter ("guiding" kateter) yerleştirilir. Kılavuz tel ("guide wire") daralan koroner arterin distaline ilerletilir ve lezyon bölgesine, daralan damar çapına uygun çapa sahip balon kateter yerleştirilerek birkaç kez şişirilir (Resim 1a-b-c). Koroner arterde yeterli dilatasyon sağlandıktan sonra kılavuz tel ve balon kateter, kılavuz kateter içerisine çekilir. Kontrol koroner anjiyografiler alındıktan sonra işleme son verilir. Hasta

12-24 saat süre ile koroner yoğun bakımda monitorize edilir ve 48 saatin sonunda evine gönderilir.

### SONUÇLAR

Koroner anjiyoplastide işlem başarısı, hastalanan damar lezyon sayısına ve karakteristiklerine bağlıdır.

### Erken Sonuçlar

Tek damar hastalığında primer başarı %90'ın üzerindedir. Çok damar hastalığında ise, %82-96 arasında değişir(8-13) (Tablo 2). Anjiyoplastide başarı kriterleri, tüm stenozların %50'nin -tercihan %20'nin altına indirilmesi ve major bir komplikasyonun (miyokard infarktüsü, acil bypass ve ölüm) görülmemesidir(13). Komplikasyon oranı tek damar hastalığında yaklaşık %5'dir. İki damar hastalığında %8 ve üç damar hastalığında %10'dur(1,3,11). Hastane mortalitesi, akut miyokard infarktüsü ve acil bypass ameliyatı sıklığı, üç damar hastalarında, iki ve tek damar hastalarına oranla daha yüksektir (Tablo 3). Koroner anjiyoplastide en sık görülen komplikasyon akut tıkanmadır. Çok damar hastalığı, anstabil angina, kompleks lezyonların mevcudiyeti, kadın cinsiyet, akut tıkanma ve komplikasyon riskini artırır(14). Akut tıkanmanın %50'si kateter odasında meydana gelir ve %80'i ilk 3 saat içerisinde oluşur(15). Perfüzyon balonu veya stent uygulanarak akut tıkanma düzeltilir. Akut tıkanmanın düzeltilmediği vakalarda, acil bypass endikasyonu vardır. Vaka ameliyata alınmaya kadar, perfüzyon balonu, lezyon yerinde bırakılarak distal

**Tablo 2. Çok damar hastalığında koroner anjiyoplasti sonuçları**

	Klinik Başarı %	Hastane İçi Ölüm %	Acil Bypass %	Miyokard İnfarktüsü %
Hartzler ve ark(8)	95	0.8	1.4	0.6
O'Keefe ve ark(9)	96	1.0	0.9	1.5
Vandormael ve ark(10)	83	1.4	6.9	0.9
Özmen ve ark(11)	93	0	6.6	0
Ellis ve ark(12)	82	1.1	5.7	1.7
Deligönül ve ark(13)	85	2.8	6.4	2.1

**Tablo 3. Hastalanan damar sayısına göre anjiyoplasti komplikasyonları**

	Tek Damar %	İki Damar %	Üç Damar %
Ölüm	0.2	0.9	2.2
Miyokard İnfarktüsü	3.5	5.2	5.2
Acil Bypass	2.9	3.9	4.4
Ölüm, Miyokard İnfarktüsü, Acil Bypass	5.5	8.1	9.3
Akut Tıkanma	2.1	1.6	3.0
Spazm	1.8	0.7	1.1
Disseksiyon	3.9	6.3	4.4



**Tablo 4. Standard balon anjiyoplasti uygulama rehberi****Başarı beklentisi %90'dan yüksek ve komplikasyon %5'den az olanlar:**

- Stabil angina
- Anstabil angina (>2 haftadan uzun)
- <75 yaş
- Kısa, konsantrik, düzgün kenarlı, kireçsiz, trombus ihtiva etmeyen, proksimal (Tip A) lezyonlar
- Bypass ameliyatı sonrası distal anastomoz yerindeki lezyonlar

**Başarı beklentisi %90'dan az ve komplikasyon %5'den yüksek olanlar:**

- Akut miyokard infarktüsü
- >75 yaş
- İleri tortuosite
- Total okluzyon

**İndikasyonu tartışmalı olanlar**

- |                                    |                  |
|------------------------------------|------------------|
| Anstabil angina (<2 hafta)         | UYGUN YAKLAŞIM:  |
| Açılış (>45°)                      | ROTOB            |
| Düzensiz kenarlı                   | TROMBOLİTİK İLAÇ |
| Safen ven graft (proksimal, gövde) | STENT            |
| Proksimal ve ekzantrik             | STENT, DCA       |

**Balon anjiyoplasti ndikasyon bulunmayanlar**

- |                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| Tübül (10-20 cm) veya diffüz | ROTOB, EXCİMER LASER   |
| Düzensiz kenarlı, proksimal  | DCA+TROMBOLİTİK        |
| Orta veya ileri kireç        | ROTOB                  |
| Ostial                       | LASER, CUTTING BALON   |
| Dejenere safen ven graft     | TEC, DCA, STENT, LASER |

DCA : Directional Coronary Atherectomy.

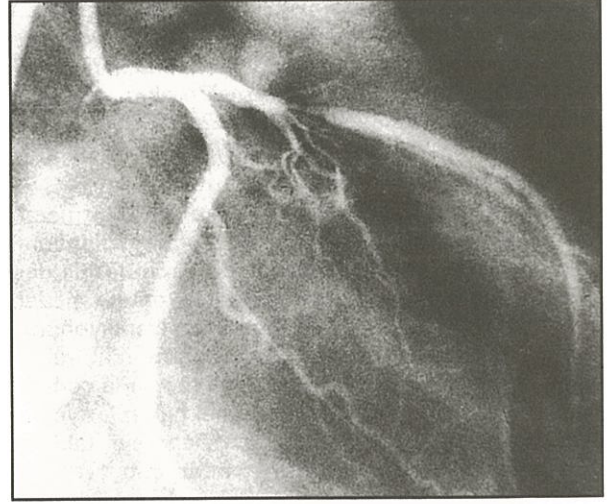
ROTOB : Rotational Angioplasty.

TEC : Transluminal Extraction Catheter.

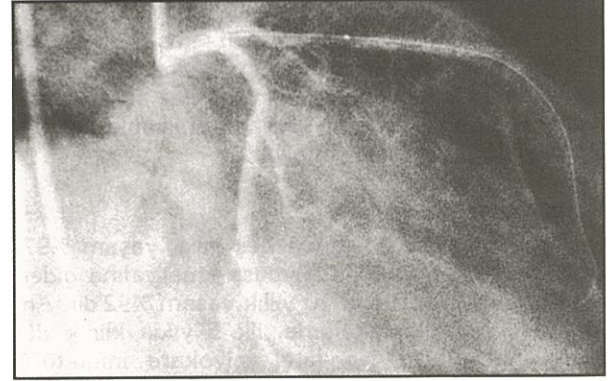
koroner kan akımı devam ettirilir. Vaka seçimi PTCA'de başarı şansını yükseltir ve komplikasyon riskini azaltır. Yüksek riskli vakalarda, balon anjiyoplastiden kaçınılmalı, yeni teknikler kullanılmalıdır (Tablo 4). Anstabil anginalı vakalarda semptomlar kontrol altına alındıktan sonra (ilk 2 haftadan sonra) anjiyoplasti yapılması komplikasyon oranını düşürür. İlk 2 hafta içinde yapılan anjiyoplastide komplikasyon oranı yaklaşık %10'dur. Stabil hale geldikten sonra ise %5'dir(16,17). Bir yıllık takipte, 2 hafta içinde anjiyoplasti yapılanlarda ölüm, miyokard infarktüsü ve bypass ameliyatı ihtiyacı önemli ölçüde daha yüksektir. Restenoz oranı, anstabil dönemde dilate edilenlerde %37, stabil olduktan sonra dilate edilenlerde %24'dür(16).

**Restenoz**

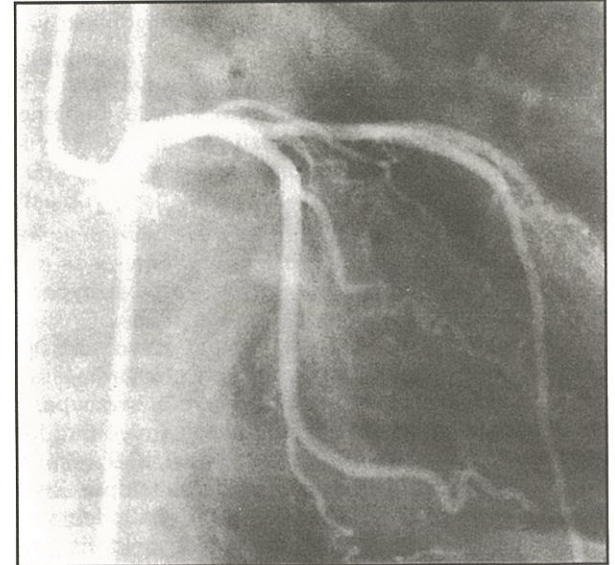
Başarılı anjiyoplastinin temel sorunlarından birisi restenozdur. Tek damar hastalığında restenoz %20, iki damar hastalığında %34 ve üç damar hastalığında %50 dolaylarındadır(14,18,19). Dilate edilen damar ve lezyon sayısı arttıkça restenoz oranı yükselir. Safen ven graft anjiyoplastide gövde ve proksimal lezyonların dilatasyonunda restenoz oranı yüksektir (%60-70). Distal anastomoz yerinde ise %20'dir(20).



Resim 1a. Kilavuz kateter sol ana koroner arter ostiumuna yerleştirilerek anjiyografi yapılmıştır.



Resim 1b. Balon kateter kilavuz tel üzerinden kaydırılarak sol ön inen koroner arterdeki stenoz bölgesine yerleştirilmiştir.



Resim 1c. Anjiyoplasti sonrası stenoz giderilmiştir.

Restenozların %96'sı anjiyoplastinin ilk 6 ayı içerisinde görülür. İlk 6 ay içerisinde restenoz görülmeyen vakaların prognozu, iyi yapılmış bir bypass ameliyatlı hastanın pronozuna eşdeğerdir.



2 - Stenozun proksimalinde tortuosite gösteren koroner arter segmenti

3 - Angüstasyon gösteren segmentler (90°'ye kadar varan)

4 - Major bir koroner arterin üç aydan daha uzun bir süre tıkalı kalması

5 - Safen ven greftlerinde embolize olabilecek lezyonların bulunması

6 - Sol ana koroner veya proksimal sol ön inen damar (LAD) lezyonları

7 - Ostial stenozlar

İşlem sonrasında oluşabilecek komplikasyonlara uygulanan girişimler de dahil edilerek yapılan karşılaştırmalarda, hastane sarflarının PTCA uygulanan hastalarda, CABG uygulanan hastalara göre daha az olduğu tespit edilmiştir(46,53). Reeder ve ark. 1984 yılında tek damar hastalarında restenoz masraflarını da dahil ederek yaptıkları karşılaştırmada, koroner anjioplastinin bypass cerrahisine göre %15 daha ucuz olduğunu tespit etmişlerdir(46). RITA (The Randomised Intervention Treatment of Angina) 1994 yılında, 1011 koroner hastada anjioplasti ile bypass cerrahisinin hastane sarflarını karşılaştırmıştır. Bu çalışmada da anjioplastinin daha ucuza malolduğu gösterilmiştir. Ayrıca hastanede kalma süresi anjioplasti uygulanan hastalarda daha kısadır(55). PTCA uygulaması her ne kadar ekonomik gibi görünse de; restenoz oranının yüksekliği, aynı hastada multipl PTCA uygulanmasının gerekebilmesi, sonunda cerrahi tedavinin gündeme gelebilmesi gözönüne alındığında cerrahi tedaviye oranla hiç de ekonomik olmadığı ortaya çıkmaktadır.

Koroner arter hastalığına; kompleks diğer organ problemlerin eşlik ettiği durumlarda, özgeçmişinde nörolojik defisit hikayesi bulunan hastalarda, asendan aort kalsifikasyonu olan, geçirilmiş koroner bypass cerrahisini takiben greft stenozu olan veya yeni lezyonlar gelişen hastalarda PTCA uygulaması avantajlı olabilir. Karotis, koroner, brakiosefalik, renal, aortailak veya femoral damarların birlikte bulunduğu yaygın aterosklerotik hastalıklarda da postoperatif komplikasyon oranı yüksek olabileceği için, daha basit bir prosedür olan PTCA tercih edilebilir. Ayrıca uzun süreli respiratöre bağımlı kalabilecek kaşektik ve düşkün hastalar ile sol ventrikül fonksiyonları ileri derecede bozuk olan inoperabl koroner hastalarında anjioplasti tercih edilebilir(46).

Multipl damar hastalarına, PTCA uygulandığında görülebilecek komplikasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu tablodaki en ilgi çekici taraf proksimal LAD lezyonlarında, restenoz oranının yüksek olduğudur.

### Koroner Anjioplastinin Cerrahiye Verilen Hasta Seçimine Etkisi

Koroner anjioplastinin daha sık ve yoğun bir şekilde uygulanması nedeniyle, cerrahiye verilen hasta popülasyonunda bir takım değişiklikler ortaya çıkmıştır. Eski yıllara oranla, CABG yapılan hastaların

yaş ortalaması artmıştır. Sol ventriküler fonksiyon bozukluğu ve yaygın koroner hastalığı olan vakalar cerrahiye verilen vakaların büyük çoğunluğunu oluşturmaya başlamıştır(46). Yaş gruplarına göre PTCA'ya verilme sıklıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Multiple damar hastalarında PTCA sonrası görülen komplikasyonlar(\*)**

Komplikasyonlar	Oran%
Hastane mortalitesi	1-2
Acil koroner bypass cerrahisine ihtiyaç	2-7
Q wave akut MI	≤ 3
Hasta başına restenoz	26-53
Lezyon başına restenoz	23
Proximal LAD restenozu	40-45

\* Leimgruber et al. Circulation 73:710-717, 1986'dan alınmıştır.

**Tablo 2. PTCA'ya verilen hastaların yaş gruplarına göre dağılımı**

Yaş	Hasta Yüzdesi		
	1981	1987	1989
45-59	53.2	36.9	37.3
≥60	43.9	60.7	62.6
<65y ve EF≥ %50	58	35	30

### Koroner anjioplasti ile Koroner Bypass'ın Karşılaştırılması

İlk çalışmalar 1987 yılında BARI (*The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation*) adı altında başlatılmıştır. Hochberg ve ark. 1989 yılında yayınladıkları seride 125'er hastadan oluşan iki gruba, 3 yıllık takip sonunda karşılaştırmışlardır. Hastane mortalitesi PTCA için %3, koroner bypass için %1 olarak bulunmuştur. Hastanede kalış süresi PTCA grubu için ortalama 4.8 gün, koroner bypass grubu için ise 12.1 gündür. Erken ve geç ölüm oranı, ise sırası ile %7 ve %2.5'tir. Anjioplasti yapılan hastaların %19'u çeşitli nedenlerle cerrahiye verilmiştir. Takip süresi sonunda efor kapasitesinin class I veya class II (NYHA) olma oranı, PTCA grubu için %63, koroner bypass yapılanlarda ise %92'dir (46).

Emory Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan diğer bir çalışmada, Nisan 1993'e kadar üç yıl süreyle takip edilmiş, 1994'üne koroner bypass, 198'ine ise PTCA uygulanmış multiple damar koroner arter hastaları egzersiz elektrokardiogramları açısından karşılaştırılmışlardır. PTCA uygulanmış hastalarda, iskemik ST değişikliklerinin görülme oranı daha fazla bulunmuştur. Antianginal medikasyon kullanma oranı ve anormal stress testi sonuçlarının görülme sıklığı, PTCA uygulanmış hastalarda koroner bypass uygulanmış hastalara oranla daha yüksek bulunmuştur (56).

1994 yılında yayınlanan Argentine randomize çalışmasında, koroner bypass yapılan 64 hasta, ko-



roner anjioplasti yapılan 63 hasta ile karşılaştırılmıştır. Üç yıllık takipte göğüs ağrısı görülmemesi oranı koroner bypass yapılanlarda %80.4, PTCA yapılanlarda ise %59.7 olarak bulunmuştur. Yeni revaskülarizasyon prosedürlerine ihtiyaç oranı, koroner bypass grubunda %3.2, koroner anjioplasti grubunda ise %37 bulunmuştur (57).

CABRI (*Coronary Angioplasty Versus Bypass Revascularization Investigation*) tarafından 1994'de yayınlanan karşılaştırmalı çalışmada hastalar üç yıl süreyle takip edilmişlerdir. Koroner bypass uygulanan hastalarda, PTCA uygulanan hastalara göre hastanede kalış süresi %33, hastane sarfları ise %16 yüksek bulunmuştur (58).

Randomize yapılan diğer karşılaştırmalı çalışmalarda cerrahi revaskülarizasyonun semptomları önemli ölçüde azalttığı ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir. Koroner bypass, sol ana koroner arter hastalığı olanlara, uygun üç damar hastalarına, proksimal LAD lezyonu olan iki damar hastalarına, ciddi semptomları olanlar ile pozitif egzersiz testi olanlara uygulandığında yaşam süresini bariz ölçüde artırmaktadır(46).

Koroner anjioplasti, koroner bypass cerrahisi sonrasında tıkalı ven greftlerini dilate etmek veya stent yerleştirmek için uygulanabilir. Özellikle ven greftinin distalindeki veya distal anastomoz bölgesindeki darlıklarda kullanıldığında restenoz oranı düşüktür(%20). Ven greftlerinin proksimal kesimindeki darlıklarda ise, restenoz oranı %64 ile %78 arasında değişmektedir. Ayrıca aterosklerotik ven greftleri büyük pıhtılar içerdikleri için koroner anjioplasti sırasında koroner emboliler oluşabilir. Benzer şekilde internal mammarian arter (IMA) anastomozundaki darlıklarda da koroner anjioplasti yöntemi kullanılabilir(46).

Yakın tarihlerde yapılan ve randomize olmayan bir çalışmada, sol ventrikül disfonksiyonu olan çoklu damar hastaları karşılaştırılmış ve hastane mortalitesi CABG yapılanlar için %5, PTCA grubunda %3, beş yıllık hayatta kalma oranı, CABG için %75, PTCA için %67 olarak bulunmuştur(41).

*Koroner anjioplastinin uygun olduğu durumlar aşağıda sayılmıştır:*

1. Medikal tedaviyle yeterince kontrol edilemeyen göğüs ağrısı
2. İstirahat EKG'si ile veya stress testi ile myokardial iskeminin gösterilmiş olması
3. Tek bir koroner arterde tıkanıklık olması
4. Proksimalde lokalize lezyonlar
5. Stenotik segmentin 10mm altında olması
6. Lezyonun mümkün olduğunca az kalsifikasyon göstermesi

*Koroner anjioplasti daha komplike ve riskli durumlarda da kullanılabilir. Bunlar:*

1. Koroner arterlerdeki tam tıkanıklıklar,
2. Çok damar koroner arter hastalığı,
3. Koroner bypass cerrahisini takiben yeni oluşan tıkanıklıklar,
4. Akut myokard enfarktüsü sonrası,

*Koroner anjioplastinin kontrendike olduğu durumlar şunlardır:*

1. Sol ana koroner lezyon,
2. Koroner arter hastalığın yaygın olması,
3. Koroner arter tıkanıklığının altı aydan uzun sürmesi,
4. Ostial stenozlar ve çok proksimal LAD lezyonları,

*Koroner anjioplasti sonrası şu komplikasyonlar görülebilir:*

1. Myokardial enfarktüs (%5.8),
2. Acil koroner bypass cerrahisine ihtiyaç duyulması (%6.6),
3. Ölüm (%0.9),

Argentine randomize çalışmasına göre majör hastane için komplikasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir(43).

**Tablo 3. Argentine randomize çalışmasına göre (1993) majör hastane içi komplikasyonların dağılımı**

	CABS	PTCA
Ölüm	%4.6	%1.5
AMI	%6.2	%6.3
Acil CABG	-	%1.5
Acil PTCA	%1.5	-
Felç	%3.1	%1.5

CABG: Koroner arter bypass graft  
PTCA: Perkütan transluminal koroner anjioplasti  
AMI : Akut myokard enfarktüsü

*Koroner anjioplasti sonrasında istenmeyen ve risk oluşturabilecek durumlar şunlardır:*

1. Ani damar tıkanması ("*abrupt vessel closure*"),
2. Acil koroner bypass cerrahisine ihtiyaç duyulabilmesi,
3. Restenoz

Koroner anjioplasti sonrasında, ortalama lümen çapında en az %20'lik düzelme, 20 mmHg'nın altında rezidü translezyonel gradient başarılı bir girişim olarak değerlendirilmektedir. Rezidü stenoz %50'nin altında olmalıdır(42,45). Ayrıca işlemin ölüm, Q wave enfarktüsü ile sonuçlanmaması, koroner bypass'a ihtiyaç duyulmaması gerekmektedir.

Multipl damar hastalarında koroner anjioplastinin mortalite riski yaklaşık %1-2 arasında değişmektedir. Daha yaygın koroner hastalığı olanlarda işlemin mortalite riski daha da artmaktadır. NHLBI istatistiklerine göre hastane mortalitesi iki damar hastalarında %0.9, üç damar hastalarında %2.8'dir. Beş yıllık yaşama süresi tek damar hastalarında %93.2, iki damar hastalarında %88.8, üç damar hastalarında ise %86'dır(41).

Ayrıca kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, aşırı doz kontrast maddeye bağlı olarak koroner anjioplasti sonrasında artmış morbidite görülmektedir.



Koroner anjioplasti işlemini takiben, yalnız anevrizma, kateter girişi yerinde hematoma gibi periferik vasküler komplikasyonlar da görülebilir. Aterosklerotik veya trombotik materyalin intrakoroner embolizasyonu, koroner arterin yırtılıp tamponad tablosu oluşturması görülebilen diğer komplikasyonlardır.

Ekipman ve uygulamada edinilen tecrübe ve gelişmelere rağmen koroner anjioplasti sonrasında ani damar tıkanması %3 ile %8 oranında görülmektedir. Ani damar tıkanıklığının en önemli sebebi koroner arter diseksiyonudur. Nadiren de vazospazm veya hipotansiyonla birlikte seyreden kardiyojenik şok ani damar tıkanıklığının sebebi olabilir(41,59,60).

Plak ayrılması ile seyreden vakalarda, diseksiyon koroner atektomi gerekebilir. Diseksiyon gelişmiş vakalarda ise, intrakoroner stent uygulamasının sonuçları ümit verici gibi görülmektedir(41).

Koroner anjioplasti uygulanan hastalarda gelişen diseksiyon, intimal bozukluk, perforasyon veya embolizasyon nedeniyle %2-5 oranında acil koroner bypass ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Acil CABG'de elektif cerrahi girişimlere oranla mortalite yüksektir. Acil koroner bypass ihtiyacı doğan hastaların birçoğu tek veya iki damar hastalarıdır ve bu tip vakalarında elektif cerrahi müdahalede komplikasyon oranı çok düşüktür. PTCA uygulanan bir merkezde acil cerrahi girişimler için her an hazır konuma geçebilecek ameliyathane ve ekip bulunmalıdır(41,61).

Koroner anjioplasti sonrasında görülen restenoz insidansı %30-40 civarındadır. Restenoz oluşumunun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, birden fazla faktörün rol oynayabileceği bildirilmiştir. Arteriyel hasar bölgesine yakın bir yerde organize trombus gelişmesi, elastik recoil, düz kas proliferasyonu için büyüme faktörünün stimule edilmesi restenoz gelişiminde rol oynadığı bilinen mekanizmalardır. İyi seçilmiş hastaların %30'unda ilk 6 ayda, %15'inde ise 2-7 yıl içinde restenoz tespit edilmiştir(41,62).

PTCA sonrası restenoz gelişiminde önemli mekanizmalardan birinin de intimal hiperplazi olduğu bildirilmiştir. Bir ile dört ay içinde inflamasyon, granülasyon ve ekstrasellüler matrix remodeling so-

nucunda intimal hiperplazi ortaya çıkar. Ayrıca nötrofil aktivasyonu inflamatuvar olayların başlamasına sebep olur(63). Myokardial enfarktüs geçiren hastalarda, nötrofil aktivasyonunu gösteren birçok sistemik değişiklikler oluşmaktadır. Nötrofil agregasyonu ve nötrofillerden nötrofil elastaz salınımının arttığı gösterilmiştir. İltihabi mediyatörlerin salınımı, koroner anjioplasti yapılan hastalarda da tespit edilmiştir ve bu durum reperfüzyondan sağlanan faydaları azaltabilir, iskemik hasara yol açabilir. Koroner bypass operasyonu sonrasında ise nötrofil aktivasyonu gösterilmemiştir(63,64).

1994 yılında ABD'de NHLBI tarafından yapılan bir çalışmada(50), koroner anjioplastinin ilk uygulamadaki başarı oranı %90, restenoz gelişme oranı ise  $\geq$ %30 olarak bulunmuştur. Restenoz ve koroner hastalığın ilerlemesi nedeniyle hastalara birçok kereler PTCA uygulaması gerekebilmektedir(65).

### Koroner anjioplastide yeni araç ve gereçler

Koroner anjioplasti sonrasında restenoz görülmesi ve diğer istenmeyen kardiyak olaylar nedeniyle yeni alternatif metodlar bulunmuştur. Atektomi, lazer anjioplasti ve intrakoroner stent konulması gibi yeni uygulamalar bazı hastalarda kullanım alanı bulunmuştur. Buna rağmen koroner anjioplasti sonrasında görülen akut komplikasyon ve restenoz oranında önemli bir değişiklik olmamıştır (41,45).

### Yaşlı hastalarda PTCA ile CABG karşılaştırılması

80 yaş ve üzerindeki hastaların karşılaştırıldığı, 1994 yılında yayınlanmış bir çalışmada, hastane mortalitesi PTCA için %8.57 CABG için %5.85 bulunmuştur(66). İstenmeyen ve tekrar revaskülarizasyon gerektiren kardiyak olaylar, PTCA uygulanan hastalarda daha sık görülmüştür. Yetmiş yaş ve üzerindeki hastalarda yapılan diğer bir karşılaştırmalı çalışmada ise koroner bypass cerrahisi uygulanan grupta; rekürren angina, Q wave enfarktüs geçirme ve tekrar revaskülarizasyon prosedürü uygulanma oranı, PTCA uygulanan gruba göre düşük bulunmuştur. 5 yıllık hayatta kalma oranı açısından gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir fark gösterilmemiştir(67).

**Tablo 4. İzole LAD lezyonlarında PTCA ile CABG karşılaştırılması**

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Aşağıdaki istenmeyen olaylardan uzak kalma oranı				
			Ölüm	MI	rePTCA	CABG	Semptomlar
Talley et al	1988	265	90	84	76	84	83
Henders on et al	1991	295	94	93	84	80	74
Fierson et al	1992	537	95	95	79	91	81
Kramer et al	1989	413	96	96	81	84	76
Kramer et al (Cerrahi)	1989	368	96	94	97	98	78
Cameron et al	1994	254	97	92	78	84	65
Cameron et al (Cerrahi)	1994	104	93	98	100	99	83



### İzole LAD lezyonlarında PTCA ile CABG karşılaştırılması

1987-1989 yılları arasında izole LAD lezyonu olan 254 hastaya PTCA, 104 hastaya ise CABG uygulanmış ve alınan sonuçlar karşılaştırılmıştır(44). Her iki revaskülarizasyon prosedürü için işlem sonrasındaki yaşam kaliteleri benzer bulunmuştur. PTCA uygulanan grupta ilaç kullanma miktarı ve oranı daha yüksektir. Mortalite her iki grupta da düşüktür. Bu konu ile ilgili daha önceki çalışmalar ve karşılaştırmalar Tablo 4'te gösterilmiştir.

Bu konuyla ilgili 1994 yılında yayınlanan diğer bir çalışmada(68), izole proksimal LAD lezyonlarında PTCA uygulanan hastalar ile LIMA kullanılarak koroner bypass yapılan hastalar karşılaştırılmıştır. PTCA ile restenoz oranı %40 olarak bulunmuştur. Bu nedenle PTCA uygulanan hastalarda tekrar revaskülarizasyon prosedürlerine ihtiyaç daha fazladır. İki buçuk yıllık takip sonucunda restenoz, cerrahi müdahale veya oranı CABG için %86, PTCA için %43 olarak saptanmıştır. Kardiyak ölüm ve myokard infarktüsü geçirme oranı ise her iki grup için benzer olarak bulunmuştur.

### PTCA uygulamasında inkomplet revaskülarizasyon

Tam revaskülarizasyon sonucunda, göğüs ağrısı, myokardial iskemi daha az görülmekte, hemodinamik performans daha iyi olmaktadır. Bu durum uzun süreli dönemlerde hayatta kalma oranını da etkilemektedir(41).

PTCA uygulamasında sadece en gerekli ve en önemli koroner damarlara dilatasyon uygulanabilmekte iken, koroner bypass cerrahisinde yapılabilecek tüm damar lezyonlarına bypass yapılmakta ve sonuçlar daha mükemmel olmaktadır.

PTCA ile komplet revaskülarizasyon çok damar hastalarının ancak %32 ile %59'unda başarılı olmaktadır(41). İnkompert revaskülarizasyon; ancak canlı (viable) myokard dokusunu besleyen tüm önemli lezyonlar dilate edildiğinde uygun bir seçenek olarak kabul edilebilir.

1984 ve 1985 yıllarında koroner bypass cerrahisi uygulanan 454 hasta ile inkompert koroner anjioplasti uygulanan 415 hasta randomize olmayan bir çalışmada karşılaştırılmıştır(50). Cerrahi tedavi uygulanan gruptaki hastaların daha yaşlı olduğu ve Diabetes mellitus, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül disfonksiyonu görülme frekansının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Risk faktörleri bakımından uygun hastalar karşılaştırıldığında, hayatta kalma eğrisi koroner bypass ve PTCA için benzerlik göstermektedir. Tekrar revaskülarizasyon prosedürü uygulanma oranı PTCA için %43, koroner bypass için %7 olarak bulunmuştur.

### IMA greft stenozlarında PTCA kullanılması

1970 yılından itibaren internal mammarial arter (IMA) standart bir konduit olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ven greftlerine göre yüksek patent kalma oranı, daha iyi bir akıma sahip olması ve aterosklerozdan daha az etkilenmiş olması IMA'nın avantajlarıdır. Ancak, az sayıda da olsa IMA stenozu gelişen vakalar bildirilmiştir. Ottawa Kalp Enstitüsünde 1988-1992 yılları arasında IMA kullanılan 2913 hastanın 29'unda (%0.95) stenoz gözlenmiştir. Stenoz, özellikle postoperatif ilk üç ay içinde ortaya çıkmakta ve vakaların %94.1'inde anastomoz bölgesindedir. Stenoz gelişen hastaların çoğuna başarılı bir PTCA yapılmış, sadece bir hastaya PTCA sonrası IMA da tekrarlayan stenoz ve iki safen greftindeki tıkanıklık nedeniyle redo bypass cerrahisi uygulanmıştır. PTCA uygun vakalarda, reoperasyon iyi bir alternatif gibi gözükmektedir(1).

*Son yıllarda giderek artan oranda kullanılmasına karşın, restenoz ve inkompert revaskülarizasyon gibi problemlerin aşılacağı PTCA, erken ve geç sonuçlarına bakıldığında sol ana koroner arter ve çok proksimal LAD lezyonları ile ostial stenozlar dışındaki koroner arter lezyonlarında koroner bypass cerrahisini destekleyen, zaman kazandırıcı iyi bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebilir.*

## 3. Yorum: Koroner arterlere bypass mı, PTCA mı?

### Dr. A. Yüksel Bozer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahisi Profesörü

Son 25-30 yıl içinde cerrahinin kriterleri ve kullanılan protezlerin seçimi konularında, deneyimsiz hekimleri olduğu kadar özellikle hastaları da tercihlerinde şaşırta ve kararsız bırakan önemli tartışmalar yapılmaktadır. Bir taraftan ürolojide kullanılan protezler ve metodlar, genel cerrahi alanında cerrahi girişime karşılık endoskopik girişim, diğer taraftan kalp kapak cerrahisinde kullanılan protez ve biyolojik kapak seçimleri tıbbi mecmuaların büyük bölümlerini işgal eder olmuştur. Öyleki yazarlar kullandıkları protez veya metodun daha iyi olduğunu

gösteren bir yarışa girmiştir. Genellikle de yeni metod ve protezlerin kullanılması, onların lehinde yazılar yazılması o kişinin atılımcı, yenilikçi olduğunu gösterdiği kadar tıp alanında canlı kalmasını ve tanınmış olmasını sağlamakta, bazen de ekonomik nedenler bu yarış, dolayısı ile tartışmaları etkilemektedir. Bu hızlı gelişim içinde neyin uygulanması gerekir, hangisi doğrudur kararı tereddütlere yol açmaktadır. Genellikle zaman, okuyanlar ve deneyimliler için en iyi yol göstericidir. Bilhassa bu husus kalp kapaklarında çok belirgin



olarak ortaya çıkmıştır. Bazı kapakların çok ateşli savunucularının bir kaç yıl içinde yanıldıkları veya yanıldıkları ortaya çıkmıştır. Tıp alanındaki bu acımasız yarışta yazarların ön plana geçmek için bazen sonuçları erken değerlendirdikleri, bazen de ne acıdır ki çok dürüst olmayan istatistiklerle süsledikleri dikkati çekmektedir.

Özellikle son beş yıl içinde aynı tartışmalar koroner arter hastalıklarında yaşanmaktadır. Bir kısım kardiyologlar hemen rutin olarak balon anjioplastiyi kullanırken, bir kısım cerrahların da bunu benimsemedikleri bilinmektedir. Genelde bu yenilikçi atılımlar kardiyologlardan gelmektedir. Balon anjioplastinin veya valvuloplastinin aorta, mitral ve pulmoner kapaklarda, hatta aorta koarktasyonlarında kullanılması, patent duktus arteriosus'ların coil ile kapatılması gibi başlangıçta çok liberal ve atak kullanılan bu yöntemlerin bir kısmı kısa zamanda durulmuş, değerini yitirmiştir; bir kısmının da kesin karar için daha zamana ihtiyacı vardır.

Bugün yöntem tartışmaları içinde önemli yer tutan diğer bir konu da koroner arter darlıkları veya genel ifadesi ile myokard revaskülarizasyonudur. Perkütan Transluminel Koroner Anjioplasti kullanımı, uygulama alanına girdiği 1977 yılından bu yana her yıl artmaktadır. Zamanla basit anjioplasti'ye ilaveten stent konması, ateroskleroz plaklarının ortadan kaldırılması için rotablator veya lazer kullanılması rutin uygulamalar arasına girmiştir. Ancak hepsinin yararlarının sınırlı olduğu ve ancak belirli vak'alarda uygulanabildiği artık bilinmektedir.

Dergimizin bu sayısında Paşaoğlu ve Özmen'e ait myokardial revaskülarizasyonda cerrahinin ve PTCA'nin pek çok hekimlerce kabul görmüş bulunan bugünkü değerini belirtir yazılar yer almıştır ve meraklılarına değerli bilgiler vermektedir. Bunlar dikkatle okunduğunda her iki yazarın da myokardial revaskülarizasyon için ortak görüşe ve kritere sahip oldukları dikkati çekmektedir. Bu konuda her ikisi de kendi deneyimlerine ilaveten literatüre geniş yer vermişlerdir. Özetle koroner patolojilerde PTCA ile cerrahinin endikasyon ve sonuçları kıyaslandığında yazarlarca ileri sürülenler doğrudur. Ancak bir noktayı önemle vurgulamakta yarar görüyorum: Hastalık yok, hasta vardır. Başka bir deyimle PTCA veya cerrahi girişim için her hasta kendi açısından değerlendirilmeli, cerrah ve kardiyolog da sadece literatürü ve istatistikleri değil, öncelikle kendi maharetini ve deneyimlerini dikkate alarak karar vermelidir.

## KAYNAKLAR

1. Gruentzig AR, Transluminel dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263.
2. Bourassa MG, Alderman EL, Bertrand M, et al. Report of the Joint Interventional Society and Federation of Cardiology/World Health Organization Task Force on Coronary Angioplasty. *Eur Hearh J* 1988; 9:1034-45.
3. Holmes DR Jr, Holubkov R, Viliestra RE, et al. Comparison of complication during PTCA from 1977 to 1985: The National Heart Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminel Coronary Angioplasty Registry. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:1149-55.
4. Taylor GJ, Rabinovick E, Mikell FL, et al. Percutaneous transluminel coronary angioplasty as palliation for patients considered poor surgical candidates. *Am Heart J* 1986; 111:840-44.
5. O'Neill WW, Brodie BR, Ivanhoe R, et al. Primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction (The Primary Angioplasty Registry). *Am J Cardiol* 1994; 73:627-34.
6. Kirklin JW, Akins CW, Blackstone EH, et al. ACC/AHA guide-lines and indications for coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1991; 83:1125-73.
7. Loop FD, Whitlow PL. Coronary angioplasty in patients with previous bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1348-50.
8. Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR, et al. "High-risk" percutaneous transluminel coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988; 61:33G-37G.
9. O'Keefe JH, Jr, Rutherford BD, McConahay DR, et al. Multi-vessel coronary angioplasty from 1980 to 1988: Procedural results and long-term outcome. *J Am Coll Cardiol*. 1990; 16:1097-1102.
10. Vandormael MR, Deligönül U, Taussing J, et al. Predictors of long-term cardiac survival in patients with multi-vessel coronary artery disease undergoing percutaneous transluminel coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1991; 67:1-6.
11. Özmen F, Oram E, Karamehmetoğlu A, Uğurlu Ş. Çok damar hastalığında koroner anjiyoplasti. IX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi 1993; 138.
12. Ellis SG, Vandormael MR, Cowley MJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: Implications for patient selection: Multivessel angioplasty prognosis study group. *Circulation* 1990; 82:1193-202.
13. Deligönül U, Vandormael MR, Kern MJ, et al. Coronary angioplasty: A therapeutic option for symptomatic patients with two and three vessels coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1173-79.
14. Detre K, Holubkov R, Kelsey S, et al. Percutaneous transluminel coronary angioplasty in 1985-1986 and 1977-1981: The National Heart Lung and Blood Institute Registry. *N Engl J Med* 1988; 318:265-70.
15. de Feyter PJ, van den Brand M, Joorman G, et al. Acute coronary artery occlusion during and after percutaneous transluminel coronary angioplasty. Frequency, prediction, clinical course, management and follow-up. *Circulation* 1991; 83:827-36.
16. Stammen F, DeScheerder I, Glazier JJ, et al. Immediate and follow-up results of the conservative coronary angioplasty strategy of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 69:1533-37.



17. Rupprecht HJ, Brenecke R, Kottmeyer M, et al. Short- and long-term outcome after PTCA in patients with stable and unstable angina. *Eur Heart J* 1990; 11:864-73.
18. Dorros G, Lewin RF, Janke L. Multiple lesion transluminal coronary angioplasty in single and multi-vessel coronary artery disease: Acute outcome and long-term effect. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:1007-13.
19. Mata LA, Bosch X, David PR, et al. Clinical and angiographic assessment 6 months after double vessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6:1239-44.
20. Leon MB, Ellis SG, Pichard AD, et al. Stents may be the preferred treatment for focal aortocoronary vein graft disease. *Circulation* 1991; 84: (Suppl II) II-249.
21. Blackshear JL, O'Callaghan WG, Califf RM. Medical approaches to prevention of restenosis after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:834-48.
22. Black PC: Restenosis After Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. Anatomic and Pathophysiological Mechanism: Strategies For Prevention. *Circulation* 1990; 81: (Suppl IV) 2-4.
23. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P The Veterans Affairs ACMF Investigators. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single vessel disease. *N Engl J Med* 1992; 326:56-59.
24. Kadel C, Vallbracht C, Buss F, et al. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients with single vessel disease. *Am Heart J* 1992; 124:1159-69.
25. Kahn JK. Caring for patients after coronary intervention: Follow-up tips for primary care physicians. *Postgraduate Med* 1992; 91:415-27.
26. Henderson RA, Raskino C, Karani S and Sowton E Comparative long-term results of coronary angioplasty in single and multi-vessel disease. *Eur Heart J* 1992; 13:781-86.
27. Faxon DP, Roucco N, Jacobs AK. Long-term outcome of patients after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1990; 81: (Suppl IV) 9-13.
28. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: The randomized interventional treatment of angina (RITA Trial). *Lancet* 1993; 341:573-80.
29. Hamm CW, Ischinger T, Reimers J, et al. Angioplasty versus bypass surgery in patients with multi-vessel disease: In-hospital outcome in the G.A.B.I. trial. *Circulation* 1993; 86: (Suppl I) I-373.
30. Frye RL, King III SB, Sopko G, and Detre KM. A symposium: Multivessel PTCA versus CABG: Baseline Data from the bypabs: Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) and Emory Angioplasty Surgery Trial (EAST). *Am J Cardiol* 1995; 75:1C-59C.
31. Editorial. BARI, CAPRI, EAST, GABI and RITA: Coronary angioplasty on trial. *Lancet* 1990; 335:1315-1316.
32. Johnson DE, Braden I, and Simpson JB. Mechanism of directed transluminal atherectomy. *Am J Cardiol* 1990; 65:389-91.
33. Fourrier JL, Bertrand M, Auth DC, et al. Percutaneous coronary rotational angioplasty in humans: Preliminary report. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1278-88.
34. Stack RS, Califf RM, Phillips HK, et al. Advanced in cardiovascular technologies Interventional Cardiac Catheterization at Duke Medical Center. *Am J Cardiol* 1988; 62:1F-11F.
35. Litvack F, Grundfest W, Eigler N, et al. Percutaneous excimer laser coronary angioplasty. *Lancet* 1989; 2:102-103.
36. Unterberg C, Buchwald AB, Barath P, et al. Cutting Balloon coronary angioplasty. Initial clinical experience. *Clin Cardiol* 1993; 16:660-64.
38. Leon MB, Kent Baim DS, et al. Comparison of stent implantation in native coronaries and saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:263-A.
39. Carrozza JP, Kunitz RE, et al. Angiographic and clinical outcome of intracoronary stenting: immediate and long-term results from a large single center experience. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:328-37.
40. Bozer AY. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. Ayyıldız Matbaası, Ankara, 1985; 891-98.
41. Ryan TJ, Bauman WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 88:2987-3007.
42. Feuvre CL, Bonan R, Lesperance J, et al. Predictive factors of restenosis after multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1994; 73:840-44.
43. Rodriguez A, Bouillon F, Perez-Balino N, et al. Argentine randomized trial of percutaneous transluminal coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in multivessel disease (ERACI): in hospital results and 1-year follow up. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1060-67.
44. Cameron J, Mahanonda N, Aroney C, et al. Outcome five years after percutaneous transluminal coronary angioplasty or coronary artery bypass grafting for significant narrowing limited to the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1994; 74:544-49.
45. Chung EK. Cardiac Emergency Care. Lea & Febiger, Philadelphia, 1991; 79-99.
46. Jones EL. Relative roles of angioplasty and surgery in the treatment of coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology* 1990; 5:706-72.
47. Kültürsay H, Türkoğlu C. Kalp Kateterizasyonu ve Anjiyografi, İzmir, 1990; 147-60.
48. Ritchie JL, Phillips KA, Luft HS. Coronary angioplasty. *Circulation* 1993; 88:2735-43.
49. Goldsmith MF. Once again, CABG vs PTCA-trial results today. *JAMA* 1994; 271:257.
50. de Feyter PJ, Keane D, Deckers JW, et al. Medium- and long-term outcome after coronary balloon angioplasty. *Progress in Cardiovasc Dis* 1994; 36:385-96.



### Kafein, sigara, alkol

Kafein ve nikotin kan basıncını akut olarak yükseltir. Kronik kahve ve sigara içenlerde ise bu maddelerin hemodinamik etkilerine karşı tolerans oluşur. Kahve ve sigaranın içiminin kesilmesinin kan basıncını düşürdüğüne dair kanıt yoktur (9). Sigara içiminin asıl önemi bir aterojenik risk faktörü olmasıdır. Hipertansiyon ve sigara içiminin birlikte olması kardiyovasküler hastalık riskini önemli ölçüde artırır (10).

Akut ve kronik olarak yüksek miktarda alkol alınmasının kan basıncını yükseltici etkisi vardır (11). Fazla miktarda alkol alan hastalarda alkol tüketiminin günde alınan etanol miktarının 30 ml'den fazla olmayacak şekilde kısıtlanması gerekir.

### Potasyum, kalsiyum, magnezyum

DeneySEL çalışmalarla potasyum yüklenmesinin antihipertansif etkisi olduğu saptanmıştır (12). Epidemiyolojik çalışmalar diyetdeki potasyum alımı ile kan basıncı arasında ters bir ilişkinin olduğunu göstermiştir. Klinik uygulamada potasyumdan zengin diyet (günde 100 mEq/L'den fazla) alan hastalarda kan basıncında hafif, ancak anlamlı bir düşme olur.

Kalsiyum alımı ve hipertansiyon ilişkisini araştıran epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Klinik uygulamada oral kalsiyum alımını arttırmanın (günde 1-2 gram) hipertansif hastaların yaklaşık yarısında zayıf bir hipotansif etki gösterdiği, diğer hastaların kan basıncında ya hiç değişme olmadığı, ya da bazı hastalarda yükselme olduğu bildirilmiştir (13).

Parenteral magnezyum tuzlarının kan basıncını düşürücü etkisi uzun süredir bilinmektedir. Buna karşın hipertansif hastaların diyetine magnezyum tuzlarının eklenmesinin hipotansif etki gösterdiğine ilişkin yeterli bulgu yoktur.

### Diğer faktörler

Stresin azaltılmasının ve meditasyon, yoga gibi relaksasyon yöntemlerinin kan basıncını düşürücü etkisi vardır (14).

Vejeteryan diyetin kan basıncında düşme oluşturduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir(4). Vejeteryan diyetin kan basıncını nasıl düşürdüğü bilinmemektedir. Bu etkinin kilo kaybından ve diyetdeki tuzdan bağımsız olduğu düşünülmektedir.

Diyetteki doymamış/doymuş yağ asidi oranının artırılmasının, fazla miktarda balık yağı (günde 15 gram) tüketilmesinin kan basıncını düşürücü etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu tür diyetin ateroskleroz riskini azaltıcı etkisi de vardır (15).

### FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Seksenli yıllarda çok popüler olan basamak tedavisinin (stepped care) yerini doksanlı yıllarda bireyselleştirilmiş (individualized) tedavi almıştır (16). Bu tedavi yönteminin özellikleri şunlardır: 1) Diüretik, beta blokör, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü, kalsiyum kanal blokörü ve alfa 1 reseptör blokörü sınıfından bir ilaç ilk seçilecek ilaç

olabilir. 2) İlk ilacın seçimi hastanın özel durumuna ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerine göre yapılmalıdır. 3) İlk ilaca beklenen etki görülmez veya yan etkiler ortaya çıkarsa bu ilaçta ısrar edilmeyip kesilmeli ve diğer sınıftan bir ilaca geçilmelidir. Kısmi bir etki görülürse ikinci bir ilaç eklenir. Şiddetli hipertansiyon durumunda üçüncü ve nadiren dördüncü bir ilacın eklenmesi gerekebilir. Kombine tedavide seçilecek ilaçların antihipertansif etkiyi artırıcı (additive) olması gerekir.

Diüretik, beta adrenoseptör blokör ve bu ilaçların kombinasyonu kullanılarak yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda uzun süreli hipertansiyonun tedavi edilmesinin inmelere bağlı morbidite ve mortaliteyi azalttığı, fakat kalp ataklarında anlamlı bir azalma oluşmadığı gösterilmiştir (17). Bu durum ilaçların koroner riskini olumsuz yönde etkileyen komplikasyonlarına bağlanmıştır. Diüretik ve beta blokörlerin uzun süreli kullanılmasının hiperlipemiye ve glukoz intoleransına yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca diüretiklere bağlı hipokalemi ciddi aritmilere neden olabilir. Sol ventrikül hipertrofi (SVH) önemli bir prognostik işaretidir. Framingham çalışması SVH'nin düzeltilmesinin kardiyovasküler mortaliteyi azalttığını göstermiştir. Diüretiklerle tedavide kan basıncı düşmesine rağmen SVH devam etmektedir. Bu durum direkt vazodilatör ilaçlarla tedavide de görülebilir. Beta blokör ilaçların yalnız kullanılmasının ise koroner komplikasyonları hafifçe azalttığı bildirilmiştir (17).

İdeal bir antihipertansif ilacın kan basıncını düşürmesi yanında metabolik yan etkilerinin olmaması, damarları ve organları koruyucu etkisinin olması, yan etkilerinin en az olması, pahalı olmaması ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmesi gerekir. Arteriyosklerozun risk faktörlerine olumsuz yönde etkisi bulunmayan kalsiyum kanal blokörleri, ACE inhibitörleri ve alfa<sub>1</sub>-blokörleri sınıfından ilaçların bireyselleştirilmiş tedavide ilk ilaç olarak kullanılması görüşü giderek ağırlık kazanmaktadır (16).

Antihipertansif tedavinin hedefi diyastolik kan basıncını 90 mmHg'nın altında tutmaktır. Bazı çalışmalarda diyastolik kan basıncı 85 mmHg altında tutulan hastaların kardiyovasküler komplikasyonlardan daha fazla korunduğu bildirilmiştir (18). Bununla birlikte, KAH olanlarda, yaşlı ve aterosklerotik hastalarda kan basıncının fazla düşürülmesi perfüzyon basıncını azaltarak miyokardiyal ve serebral iskemik hasara yol açabilir. Ayrıca uyku sırasında kan basıncının fizyolojik olarak bir miktar düştüğü dikkate alınmalıdır. özelliği olan vakalarda gerekirse ambulatuvar olarak kan basıncı 24 saat izlenerek tedavi yönlendirilir (19).

Altmış beş yaşın üzerindeki hastaların % 30'unda izole sistolik hipertansiyon vardır. Eski düşüncelerin aksine izole sistolik hipertansiyonun inme ve miyotersine infarktüsü yönünden diyastolik hipertansiyondan daha önemli bir risk faktörü olduğu Framingham çalışmasında gösterilmiştir (2). İzole sistolik hipertansiyonda tedavinin hedefi sistolik kan basıncını 160 mmHg'nın altına düşürmektir. Sistolik



kan basıncının 140 mmHg ve altındaki değerlere düşmesinin ise riskli hastalarda iskemik olaylara yol açabileceği unutulmamalıdır (20).

Hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve dozları Tablo 1'de, Birlikte bulunan patolojiye göre ilaç seçimi Tablo 2'de, ilaç kombinasyonları Tablo 3'te ve antihipertansif tedaviye direnç oluşmasının nedenleri ise Tablo 4'te gösterilmiştir.

### Diüretikler

Diüretikler damarıçi volümü azaltarak kan basıncını düşürürler. Kronik kullanımda ise hücreiçi  $Na^+$  ve  $Ca^{++}$  konsantrasyonlarında azalma ve periferik damar direncinin azalması hipotansif etkinin sürmesini sağlar (21).

Yan tesirleri Hipovolemi, hiperürisemi, glukoz intoleransı, hiperkolesterolemi, HDL kolesterolde düşme, hipertrigliseridemi, impotans, hiponatremi, hipomagnezemi.

Hipertansiyon tedavisinde hafif etkili diüretikler tercih edilmelidir. Özel bir endikasyon yoksa loop diüretikleri tercih edilmemelidir. Potasyum tutucu diüretiklerin etkinliği zayıftır. İndapamidin diğer ti-

yazidlerden farklı olarak kan lipidleri üzerine önemli bir yan tesiri yoktur.

### Beta adrenerjik reseptör blokörleri

Kardiak outputta azalma, salınımının bas-kılanması baroreseptörlerin duyarlılığının yeniden ayarlanması ve beyinden sempatik akımda azalma beta blokörlerin antihipertansif etki mekanizmalarını oluşturur (22).

Yan tesirleri Bradikardi, halsizlik, uykusuzluk, kabus görme, hipertrigliseridemi, HDL kolesterolde düşme, impotans, bronkospazm.

Beta blokörlerin astım, kalp yetmezliği, kalp blokları, hasta sinüs sendromu, periferik damar hastalığı ve diabetes mellitusta kullanılmaları sakıncalıdır. İntrinsik semptomimetik aktivitesi olan beta blokörlerin (pindolol gibi) kan lipidleri üzerine olumsuz etkisi yoktur.

### Kalsiyum kanal blokörleri

Kalsiyumun hücre içine girmesini bloke ederek damar düz kas kasılmasını baskılar ve damarsal direncini düşürürler (17,23).

**Tablo 1. Antihipertansifler ve dozlar**

İlaç	Doz (Total mg/gün)	Sıklık (/gün)	İlaç	Doz (Total mg/gün)	Sıklık (/gün)
<b>Diüretikler</b>			<b>Adrenerjik inhibitörler</b>		
<i>Tiyazidler ve benzerleri</i>			<i><math>\beta</math>-blokörler</i>		
Klorotiyazid	125-500	1	Atenolol	25-150	1
Hidroklortiyazid	12.5-50	1-2	Metoprolol	50-200	1-2
Klortalidon	12.5-50	1	Nadolol	20-240	1
İndapamid	2.5-5	1	Propranolol	40-240	2
Metolazon	0.5-10	1	Timolol	20-40	2
<i>Loop diüretikler</i>			<i>Asebutolol</i>		
Bumetanid	0.5-5	2	Pindolol	10-60	2
Etakrinik asit	25-100	2	<i><math>\alpha</math>-<math>\beta</math> blokör</i>		
Furosemid	20-500	1-2	Labetalol	200-1200	2
<i>Potasyum tutucular</i>			<i><math>\alpha_1</math>-reseptör blokörleri</i>		
Amilorid	5-10	1	Prazosin	1-20	2-3
Spironolakton	25-100	1-2	Doksazosin	1-16	1
Triamteren	50-150	1	Terazosin	1-20	1
<b>ACE inhibitörleri</b>			<b>Kalsiyum antagonistleri</b>		
Kaptopril	12.5-50	2	Diltiazem	90-360	3
Enalapril	2.5-40	1-2	Verapamil	80-480	2
Lizinopril	5-40	1-2	Nifedipin	30-120	3
Perindopril	1-16	1	Amlodipin	2.5-10	1
Ramipril	2.5-5	1	Felodipin	5-20	1
Silazapril	2.5-5	1-2	İsradipin	2.5-10	2
Fosinopril	10-40	1-2	Nikardipin	60-120	3
Trandolapril	1-4		Nitrendipin	10-40	1-2
<b>Santral etkili <math>\alpha_2</math>-agonistleri</b>			<b>Direkt vazodilatörler</b>		
Klonidin	0.1-1.2	2	Hidralazin	50-300	2-4
Guanfasin	1-3	1	Minoksidil	2.5-80	1-2
<b>Periferik etkili adrenerjik antagonistler</b>			<b>Diğer</b>		
Guanetidin	10-100	1	Metildopa	250-2000	2
Reserpin	0.05-0.25	1			



**Tablo 2. Altta yatan hastalıklara göre tedavi seçimi**

Birlik olan hastalık	Tercih edilen ilaç	Sakıncalı ilaç
Koroner arter hastalığı	$\beta$ -blokör, $Ca^{++}$ blokörü	Diüretik, hidralazin
Konjestif kalp yezmetliği	Diüretik, ACE inhibitörü, $\alpha$ -blokör	$\beta$ -blokör, verapamil, diltiazem
Bronkopulmoner hastalık	$Ca^{++}$ blokör, $\alpha$ 1-blokör, ACE inhibitörü	$\beta$ -blokör
Diabetes mellitus	ACE inhibitörü, $\alpha$ -blokör	Diüretik, $\beta$ -blokör
Hiperlipemi	ACE inhibitörü, $Ca^{++}$ blokörü, $\alpha$ -blokör	Diüretik, $\beta$ -blokör
Periferik arter hastalığı	$Ca^{++}$ blokörü, ACE inhibitörü, $\alpha$ -blokör	$\beta$ -blokör
Karaciğer hastalığı	-	Metildopa
Gebelik	Hidralazin, metildopa	ACE inhibitörü, diüretik
Hiperkinetik sendrom	$\beta$ -blokör	Hidralazin
Aort diseksiyonu	$\beta$ -blokör	Hidralazin
Cinsel işlev bozukluğu	$Ca^{++}$ blokör, ACE inhibitörü, $\alpha$ -blokör	Diüretik, $\beta$ -blokör, metildopa
Aritmiler	$\beta$ blokör, verapamil, diltiazem	Hidralazin, diüretik
Yaşlı hastalar	Diüretik, $Ca^{++}$ blokörü	$\beta$ -blokör

**Tablo 3. Antipertansif kombinasyonları**

Etkili kombinasyonlar  
 Diüretik ve  $\beta$ -blokör  
 Diüretik ve ACE inhibitörü  
 Kalsiyum antagonisti ve  $\beta$ -blokör  
 Kalsiyum antagonisti ve ACE inhibitörü  
 $\alpha$ -blokör ve  $\beta$ -blokör  
 $\alpha$ -blokör ve diüretik  
 Hidralazin ve  $\beta$ -blokör  
 ACE inhibitörü ve  $\alpha$ -blokör  
 Önerilmeyen kombinasyonlar  
 $\beta$ -blokör ve ACE inhibitörü  
 Diüretik ve kalsiyum antagonisti  
 $\alpha$ -blokör ve kalsiyum antagonisti

**Tablo 4. Tedaviye direnç oluşum nedenleri**

Diyet ve ilaç tedavisine uyumsuzluk  
 İlaç dozlarının düşük oluşu  
 Uygun olmayan kombinasyon  
 Obesitenin artması  
 Aşırı alkol  
 Malign hipertansiyon  
 Diğer hipertansiyon nedenleri  
 Kokain kullanımı  
 Diğer ilaçların etkisi  
 Sempatomimetikler  
 Non-steroid antiinflatuvar ilaçlar  
 Adrenal steroidler  
 Antidepresanlar  
 Nazal dekonjestanlar  
 Oral kontraseptifler

Yan etkileri: Baş ağrısı, ayak ödemi, taşikardi, kabızlık (verapamil), yüzde sıcaklık hissi.

Verapamil ve diltiazem kalp yetmezliği ve bloklarında kullanılmamalıdır. Kalsiyum kanal blokörlerinin metabolik yan tesirleri yoktur. SSVH'ni düşürürler.

### Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

ACE inhibitörleri anjiyotensin oluşumunu bloke ederek, aldosteron sekresyonunu azaltarak ve kan bradikinin düzeyini artırarak kan basıncını düşürürler (24).



Yan tesirleri öksürük, özellikle yüksek reninli hastalarda hipotansiyon (ilk doz sendromu), hiperkalemi, tad bozukluğu, anjiyoödem. öksürük sık görülen bir komplikasyondur. Artmış bradikinin düzeyleri ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Kaptoprile bağlı proteinüri ve membranöz glomerülo nefrit bildirilmiştir (25). Teratojenik etkileri nedeni ile ACE inhibitörleri gebelerde kullanılmamalıdır (26).

ACE inhibitörleri efferent arteriyolar dilatasyon yaparak intraglomerüler basıncı düşürür. Bu durum hiperperfüzyonun olduğu diyabetik hastalar için yararlı bir etkiye dönüşür (27). Fakat bilateral renal arter darlığı veya soliter böbrek renal arter darlığı olan hastalarda böbrek yetmezliğine neden olabilir. Yaşlı aterosklerotik hastalarda ACE inhibitörleri başlandıktan sonra böbrek fonksiyonları kontrol edilmelidir. ACE inhibitörlerinin metabolik yan etkileri yoktur. SVH'ni düzeltirler.

### Alfa adrenerjik reseptör blokörleri

Postsinaptik alfa 1 reseptörlerini bloke ederek arteriyol ve venüllerde dilatasyon yaparlar ve periferik damar direncini düşürürler (17).

Yan tesirleri Ortostatik hipotansiyon en önemli yan etkisidir. özellikle ilk dozda kan basıncında ani düşme olabilir (ilk doz sendromu). Bu nedenle küçük dozla tedaviye başlanmalıdır. Yaşlı ve KAH olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Kronik kullanımda sıvı birikimine neden olabilir.

Alfa-1-reseptör blokörlerinin metabolik yan etkileri yoktur. Serum lipidleri üzerine yararlı etkileri vardır. SVH'ni düzeltirler.

Ketanserin farklı olarak alfa 1 adrenerjik bloke edici etkisi yanında aynı zamanda serotonin reseptör blokörü olan bir ilaçtır.

### Direkt vazodilatörler

Direkt vazodilatörler arteriyol düz akasında doğrudan dilatasyon yaparak periferik damar direncini azaltırlar (17).

Yan etkileri: Refleks taşikardi, sıvı retansiyonu, baş ağrısı, KAH olanlarda miyokardial iskemi. Yüksek doz hidralazin kullanımında lupusa benzer sendrom gözlelenebilir. Minoksidil direnç gösteren hipertansiyon vakalarında kullanılan çok etkili bir ilaçtır. Hirşütizm en önemli yan etkisidir. Nadiren perikardiyal effüzyona neden olabilir.

Direkt vazodilatör ilaçların beta blokör ve diüretiklerle kombine edilmesi hem yan etkilerini önler ve hem de antihipertansif etkinliği artırır.

### Santral etkili ilaçlar

Santral alfa-2-adrenoreseptör agonisti olan bu ilaçlar beyinden sempatik akımı azaltarak periferik damar direncini ve kan basıncını düşürürler (17).

Yan tesirleri Ağız kuruluğu, uyku hali, halsizlik, ortostatik hipotansiyon, sıvı retansiyonu, impotans, hepatit, Coombs (+) reaksiyon, hemolitik anemi. Klonidin kullananlarda ilacın ani kesilmesi kan basıncının yükselmesine yol açabilir (rebound hipertansiyon). Metabolik yan etkileri yoktur.

*Bu yazının hazırlanmasındaki yardımlarından dolayı Dr. Yunus Erdem'e teşekkür ederim.*

### KAYNAKLAR

1. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153:154-83.
2. Dawber TR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
3. Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of nonpharmacological interventions of blood pressure of persons with high normal levels: results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase 1. JAMA 1992;267:1213-220.
4. Sullivan J. Salt sensitivity: definition, conception, methodology, and long term issues. Hypertension 1991;17(Suppl 1): 61-68.
5. Carvalho JMM, Baruzzi RG, Howard PF, et al. Blood pressure in four remote populations in the INTERSALT study. Hypertension 1989;14:238-43.
6. Despres JP, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard J. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins and cardiovascular disease. Arteriosclerosis 1990;10:497-511.
7. Langford HG, Davis BR, Blaufox MD. Effect of drug and diet treatment of mild hypertension on diastolic blood pressure. Hypertension 1991;17:210-17.
8. World hypertension league. Physical exercise in the management of hypertension. J Hypertens 1991; 9:283-87.
9. Kaplan NM. Treatment of hypertension: Non-drug therapy. In: Kaplan NM. (ed) Clinical Hypertension. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990.
10. Greenberg G, Thompson SG, Brennan PJ. The relationship between smoking and the response to antihypertensive treatment in mild hypertensives. Int J Epidemiol 1987; 16:25-30.
11. Maheswaran R, Gill JS, Davies P, Beevers DG. High blood pressure due to alcohol: a rapidly reversible effect. Hypertension 1991;17:787-92.
12. Linas SL. Role of potassium in the pathogenesis and treatment of hypertension. Kidney Int 1991;39:771-86.
13. Cutler JA, Brittain E. Calcium and blood pressure: an epidemiologic perspective. Am J Hypertens 1990; 3:137-46.
14. Van Montfrans GA, Karemaker JM. Relaxation therapy and continuous ambulatory blood pressure in mild hypertension. Br Med J 1990; 300:1368-372.
15. Sacks FM. Dietary fats and blood pressure: a critical review. Nutr Rev 1989;47:291-300.
16. Laragh JH. Issues, goals and guidelines in selecting first-line therapy for hypertension. Hypertension 1989;13 (Suppl 1):103-12.
17. Kaplan NM. Treatment of hypertension: Drug therapy. In: Kaplan NM. (ed) Clinical Hypertension. Williams and Wilkins, Baltimore, 1990.



18. Fletcher AE, Bulpitt CJ. How far should blood pressure should be lowered? *N Engl J Med* 1992;326:251-254.
19. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *JAMA* 1983; 249: 2792-798.
20. The Working Group on Hypertension in the Elderly. Statement on hypertension in the elderly. *JAMA* 1986; 256:70-74.
21. Guedon J, Chaignon M, Lucsko M. Diuretics as antihypertensive drugs. *Kidney Int* 1988;34 (Suppl 25):177-84.
22. Frishman WH. Beta adrenergic blockers. *Med Clin North Am* 1988; 72:37-81.
23. Blaustein MP. Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension. *Am J Physiol* 1977; 232(3):C165.
24. MacFadyen RJ, Lees KR, Reid JL. Tissue and plasma angiotensin converting enzyme and the response to ACE inhibitor therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:1-13.
25. Hoorntje SJ, Weening JJ, The T, et al. Immune complex glomerulopathy in patients treated with captopril. *Lancet* 1980; 1:1212-218.
26. Hanssens M, Keirse MJNC, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynaecol* 1991;78:128-35.
27. Mogensen CE. Angiotensin converting enzyme inhibitors and diabetic nephropathy. *Br Med J* 1992; 304:327-28.



## Yenidoğanda sürfaktan tedavisi

**Dr. Murat Yurdakök**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Pediatri Anabilim Dalı Neonatoloji Ünitesi, Pediatri Profesörü

Yenidoğanlarda sürfaktan eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan klinik tabloya respiratuvar distres sendromu (RDS) denir(1). RDS'nun sıklığı konusunda kesin rakam vermek zordur. Bunun başlıca nedeni hafif vakalarda tanı konmasındaki güçlüktür. En deneyimli kişiler bile RDS'lu vakaların ancak %80-90'ında doğru tanı koyabilmektedir. Ancak doğum ağırlıkları 2500 gramın altında olan bebeklerin %15-20'sinde görüldüğü sanılmaktadır(2). Ülkemizde her yıl yaklaşık 1.4 milyon bebek dünyaya gelmektedir. Bunların %10 kadarında doğum ağırlığının 2500 gramın altında olduğu sanılmaktadır. Bu nedenle ülkemizde her yıl 20.000-30.000 bebekte RDS görülmesini bekleyebiliriz(3).

Sürfaktanın akciğer havalanmasındaki rolü 1950'li yıllarda, yapısal özellikleri 1960'lı yılların başında anlaşılmış olmakla birlikte(2), bu önemli bulgu RDS tedavisinde uygulamaya uzun yıllar geçilememiş; 1960'ların sonlarına doğru RDS tedavisinde CPAP ("Continuous Positive Airway Pressure") kullanılmaya başlanınca sürfaktan tedavisi unutulmuştur(4). CPAP ve mekanik ventilasyonun gelişmesi RDS tedavisinde bir devrim yaratmış; RDS'nin mortalitesi %70'lerden, %10-20'lere inmiştir. Bu dönemde RDS konusundaki diğer önemli keşif prenatal steroid uygulamasının RDS profilaksisindeki öneminin gösterilmesi olmuştur(5).

RDS tedavisindeki ikinci devrim sürfaktan kullanımının uygulamaya girmesidir. 1970'li yıllarda yapay sürfaktan konusunda yapılan çalışmalardan sonra, 1980 yılında Fujiwara ve arkadaşları(6) intratrakeal olarak verilen "modifiye" sığır sürfaktanının RDS'li hastalarda dramatik iyileşme sağladığını göstermişlerdir. Daha sonra yapılan çalışmalarla sürfaktan tedavisi ile RDS mortalitesinin %40-60 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bu tedavi ile RDS'li hastalarda oksijen ve ventilatör tedavisine gereksinimi azalmakta, ventilatörden gelen hava akımının solunum yollarında yaptığı barotraumaya bağlı pnömotoraks gibi komplikasyonlar da azalmaktadır(7-11).

Doğal sürfaktan akciğerlerde tip II pnömositler tarafından yapılarak alveoler boşluğa verilir. Al-

veollerin içini kaplayan sürfaktan, gaz değişiminin ana öğesidir. Fiziksel olarak "deterjan" özelliğinde olan sürfaktan alveollerin yüzey gerilimini, alveollerin açılma basıncını ve solunum işini azaltır; alveollerin kompliansını artırır. Memelilerin hemen bütün türlerinde doğal sürfaktanların bileşimi aşağı yukarı aynı olup, kimyasal olarak "lipoprotein" yapısındadır. Yüzde 90'ı lipid, %10'u proteindir. Lipidlerin %80-90'ı fosfolipidler, %10-20'u sfingomiyelin ve diğer lipidlerdir. Fosfolipidlerin %85'i fosfatidilkolin (PTC; lesitin) (%60 dipalmitoyl-PTC, DP-PTC; %25 PTC), %15'i fosfatidilgliserol (PTG) ve fosfatidilinositol (PTI) dır. Sürfaktanın yapısındaki proteinler (SP) arasında en çok bulunanı SP-A'dır. Bu protein sürfaktan salınımı ve "turnover"ı için gereklidir. SP-B ve SP-C ise fosfolipidlerin etkinliğinde önemlidir(1,12).

Yenidoğan bebeklerde genellikle sürfaktan yapımının yapımının yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan RDS'nin tedavisinde, eksik olan bu maddenin dışarıdan verilmesi oldukça mantıklı bir yaklaşım gibi gözükmektedir. Nitekim RDS'li bebeklere ekzojen sürfaktan uygulamasıyla ilk saatler içinde alveollerin açılma basıncını azaltır, aynı basınçtaki akciğer hacmini (kompliansını) yaklaşık iki buçuk kat artırır; hava verme (deflation) süresince alveolleri stabilize eder. Ventilatör desteği gereksiniminde bir ölçüde azalma olur. Ayrıca verilen sürfaktanın büyük bir kısmı, hava boşluklarında akciğer dokusuna alınarak, doğal metabolik yola (turnover) girer. Ekzojen sürfaktanın endojen sürfaktan sentezini inhibe ettiği yolunda bir bilgi yoktur (7-11).

Sürfaktan preparatları birinci (doğal özütler), ikinci (yapay-sentetik) ve üçüncü (genetik mühendislikle yapılan) nesil olarak üç grupta toplanabilir. Bunlardan üçüncü nesil olanlar henüz klinik uygulamaya girmemiştir. Doğal sürfaktan preparatları hayvanların akciğer özütlerinden (sığırdan Survanta, domuzdan Curosurf) veya insanlardan (amniyon sıvısı, erişkin trakeal lavaj sıvısı) elde edilir. İkinci nesil sürfaktanlar yarı-yapay (modifiye) veya tamamen yapay (sentetik) özelliktedir. Yarı-yapay sürfaktan preparatları tripalmitin ve pal-



RDS'li küçük prematüre bebeklerde peri- ve intraventriküler kanama (PV-İVK) patogenezi çok farklı ise de, ekzojen sürfaktan uygulamasının PV-İVK sıklığını değiştirmedeği sanılmaktadır(7). Bu konuda yapılan bir literatür derlemesinde, sürfaktan tedavisinin PV-İVK kanamaların sıklığını artırdığını gösteren bir bulgu saptanmamıştır. Her ne kadar sürfaktan verilmesiyle serebral kan akımında PV-İVK'a yol açabilecek bazı değişikliklerin ortaya çıktığı biliniyorsa da, hastaya uygulanan semptomatik ve ventilatör tedavisinde yapılacak dikkatli düzenlemelerle bunun önlenilebileceği düşünülmektedir(49).

Sürfaktan tedavisi neonatolojide çok önemli bir ilerlemedir. Bu tedavi ile RDS'nin mortalite ve morbiditesi azalmıştır. Ancak "optimum" uygulama zamanı, dozu ve sayısı uygulama biçimlerinin nasıl olması gerektiği konusunda henüz bir fikir birliği yoktur. Kullanılan sürfaktan preparatları da en iyileri olmayabilir. Aerosol biçimde uygulamalar ve insan sürfaktan proteinleri ile aynı olan proteinlerin, yapay lipidlere eklenmesi ile geliştirilecek preparatlar gelecekte uygulamaya konabilecek yenilikler olabilir.

Sürfaktan uygulaması fizyolojik ilkelere uygun, etkinliği deneysel ve klinik çalışmalarla kanıtlanmış bir koruyucu ve tedavi yöntemi olmakla birlikte, RDS'nin önlenmesinde prematüreliliğin önlenmesi ve antenatal maternal steroid uygulamasından yerini alabilmiştir. Preparatın pahalılığı nedeniyle RDS proflaksisinde belirtilen bu klasik pahalılığı nedeniyle RDS proflaksisinde belirtilen bu klasik yöntemlerin hiç bir zaman gözardı edilmemesi gereklidir(1,50).

Bilindiği gibi antenatal steroidler özellikle gebeliğin 32-34. haftalarında sürfaktanın yapısına giren birçok fosfolipidin yapımından sorumlu enzimlerin aktivasyonlarını artırdıkları gibi pulmoner alveolizasyonu geliştirir, doku elastikiyetini artırır, pulmoner ödem ve alveoler transüstasyonu azaltır (1,51). Proflaktik sürfaktan uygulaması da kesinlikle antenatal steroid uygulamasının yerini almıştır. Ancak proflaktik sürfaktan uygulamasının antenatal steroid uygulaması yapılmamış küçük erkek prematürelde (gebelik yaşları 28 haftanın altında veya vücut ağırlıkları 1000 gr'dan az) etkili olduğu gösterilmiştir(34). Ayrıca birlikte verilmesinin daha etkili olduğu gösterilmiştir(52). Bunun dışında antenatal steroid uygulamasının yalnız RDS'yi değil, nekrotizan enterokolit ve intrakranial kanamaları da (özellikle PV-İVK) azalttığı gösterilmiştir (53,54).

RDS tedavisinde sürfaktan tedavisi hiçbir zaman tek başına yeterli değildir. Mutlaka birlikte uygun ventilatör tedavisi gereklidir. Ayrıca RDS'li hastaların hepsinde sürfaktanın yeterli olmadığı unutulmalıdır. Çünkü RDS'nin başlıca nedenlerinden biri sürfaktan yetersizliği olmakla birlikte, perinatal pulmoner asfiksi ve gaz değişimi için uygun olmayan immatür akciğer yapısı patogenezi de çok önemlidir(1,55).

Sürfaktan tedavisi RDS'li bebeklerin ventilatörde kalış süresini ve buna bağlı komplikasyonları azaltarak tedavi maliyetlerini düşürürken, çok küçük

prematürelde mortalite oranlarını azaltarak yoğun bakım süresini ve buna bağlı olarak da harcamaları artırmaktadır(56,57). Oldukça pahalı olan bu ilacın kullanımında, ülkemizin ekonomik durumu göz önüne alınarak çok dikkat olunmalıdır. Sürfaktan proflaksisi veya tedavisi sürekli ve yoğun yenidoğan bakım hizmeti verilen, modern ventilatör tedavisi uygulanan, konuda deneyimli kişilerin sürekli hasta başında bulunduğu ve kan gazlarının sürekli izlenebildiği yerlerde verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Yurdakök M. Respiratuvar distres sendromu: tanı ve tedavi ilkeleri, In: Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M (ed). Yenidoğanın Akciğer Hastalıkları. Ankara: Güneş Yayınları, 1992:80-113.
2. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 1993. Sağlık Bakanlığı Ana ve Çocuk Sağlığı/Aile Planlaması, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdü Enstitüsü ve Demographic and Health Surveys Macro International Inc, Ankara, 1994.
3. Oran O. Prematüreliliğin önemi ve sorunları. In: Prematürelilik ve Önlenmesi. Neonatoloji Derneği Yayınları No.1, Ankara, 1990:9-11.
4. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RA, et al. Treatment of idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. N Engl J Med 1971; 284:1333-39.
5. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. Pediatrics 1972; 50:414-25.
6. Fujiwara T, Chida S, Watabo Y, et al. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. Lancet 1980; 1:565-59.
7. Oran O. Sürfaktan tedavisi. In: Oran O, Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M (ed). Yenidoğanın Akciğer Hastalıkları. Ankara: Güneş Yayınları, 1992:186-94.
8. Pramanik AK, Holtzman RB, Merritt TA. Surfactant replacement therapy for pulmonary diseases. Ped Clin N Am 1993; 40:913-936.
9. Long W. Synthetic surfactant Sem Perinatol 1993; 17:275-84.
10. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med 1993; 328:861-68.
11. Shiwell ES, Robertson B, Saugstad OD, Halliday HL, Speer CP. Update on surfactant therapy. Biol Neonate 1995; 67:2:12.
12. Klaus MH, Clements JA, Havel RJ, Composition of surface-active material isolated from beef lung. Proc Natl Acad Sci USA 1961; 47:1858.
13. Chida S, Phelps D, Soll R, et al. Surfactant proteins and anti-surfactant antibodies in sera from infants with respiratory distress syndrome with or without surfactant treatment. Pediatrics 1991; 88:84-89.
14. Robertson B, Kobayashi T, Ganzuka M, et al. Experimental respiratory failure induced by a monoclonal antibody to the hydrophobic surfactant associated protein SP-B. Pediatr Res 1991; 30:239-43.



15. Will RG. The spongioform encephalopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:761-63.
16. Sherman MP, Bailyn E, Campbell LA. Growth of neonatal bacterial pathogens in clinically-relevant surfactants. *Pediatr Res* 1989; 25:231A (abstr).
17. Sherman MP, Bailyn E, Campbell LA. Growth of neonatal bacterial pathogens in clinically-relevant surfactants. *Pediatr Res* 1989; 25:231A (abstr).
18. Moya FR, Hoffman DR, Zhao B, et al. Platelet activating factor in surfactant preparations. *Lancet* 1993; 858-59.
19. Long W, Thompson T, Sundell H, et al. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700-1350-gram infants with respiratory distress syndrome: The American Exocurf Neonatal Study Group I. *J Pediatr* 1991; 118:595-05.
20. Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, et al. Prophylactic administration of calf lung surfactant extract is more effective than early treatment of respiratory distress syndrome in neonates of 29 through 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1993; 92:90-98.
21. Horbar JD, Wright LL, Soll RF, et al. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:757-66.
22. Merritt TA, Hallman M, Berry C, et al. Randomized, placebo-controlled trial of human surfactant given at birth versus rescus administration in very low birth weight infants with lung immaturity. *J Pediatr* 1991; 118:581-94.
23. Dunn MS, Shennan AT, Zayack D, Possmayer F. Bovine surfactant replacement therapy in neonates of less than 30 weeks' gestation: a randomized controlled trial of prophylaxis versus treatment. *Pediatrics* 1991; 87:377-86.
24. Kendig JW, Notter RH, Cox C, et al. A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1991; 324:865-71.
25. Khammash H, Perlman M, Wojtulewicz J, Dunn M. Surfactant therapy in full-term neonates with severe respiratory failure. *Pediatrics* 1993; 92:135-39.
26. Dunn MS. Surfactant replacement therapy: prophylaxis or treatment. *Pediatrics* 1993; 93:148-50.
27. Horbar JD, Wright EC, Onstad L, and the Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Decreasing mortality associated with the induction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601 to 1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993; 82:191-196.
28. Zola ME, Overbach AM, Gunkel JH, et al. Treatment investigational new experience with Survanta (Bactant). *Pediatrics* 1993; 91:546-51.
29. Egberts J, De Winter JP, Sedin G, et al. Comparison of prophylaxis and rescue treatment with Curosurf in neonates less than 30 weeks' gestation: a randomized trial. *Pediatrics* 1993; 92:768-74.
30. Schwartz RM, Luby AM, Scanlon JW, Kellogg RJ. Effect of surfactant on morbidity, mortality, and rescus use in newborn infants weighing 500 to 1500 g. *N Engl J Med* 1994; 330:1476-480.
31. Zola EM, Gunkel JH, Chan RK. Comparison of three dosing procedures for administration of bovine surfactant to neonates with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 122:453-59.
32. Hallmann M, Merritt TA, Bry K, Berry C. Association between neonatal care practices and efficacy of exogenous human surfactant: results of a bicenter randomized trial. *Pediatrics* 1993; 91:552-60.
33. Halliday HL, Tarnow-Mordi WO, Corcoran B, et al. Comparison between high and low dose surfactant regimens. *Arch Dis Child* 1993; 69:276-80.
34. Hoekstra RE, Jackson JC, Myers TF, et al. Comparison between high and low dose surfactant regimens. *Arch Dis Child* 1993; 69:276-80.
35. Horbar JD, Soll RF, Sutherland JM, et al. A multicenter randomized, placebo-controlled trial of surfactant therapy for respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320:959-65.
36. Soll RF, Hoekstra RE, Fangman JJ, et al. Multicenter trial of single-dose modified bovine surfactant extract (Survanta) for prevention of respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990; 85:1092-102.
37. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88:19-28.
38. Speer CP, Robertson B, Curstedt T, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics* 1992; 89:13-20.
39. The OSIRIS Collaborative Group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant—the judgment of OSIRIS. *Lancet* 1992; 340:1363-369.
40. Dunn JM, Shennan AT, Possmayer F. Single- versus multiple-dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990; 86:564-71.
41. Liechty EA, Donovan E, Purohit D, et al. Reduction of neonatal mortality after multiple doses of bovine surfactant in low birth weight neonates with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1991; 88:19-28.
42. Norbar JB, Zoll RF, Schachinger H, et al. A European multicenter randomized controlled trial of single dose surfactant therapy for idiopathic respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1990; 149:416-23.
43. Blackwell M, Devaskar V, Noguchi AL. How many doses for optimal multi-dose surfactant rescue therapy? *Pediatr Res* 1992; 31:196A.
44. Long W, Thompson T, Sundell H, et al. Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700- to 1350- gram infants with respiratory distress syndrome: The American Exocurf Neonatal Study Group I. *J Pediatr* 1991; 118:595-05.
45. Hudak BB, Egan EA. Impact to lung surfactant therapy on chronic lung diseases in premature infants. *Clin Perinatol* 1992; 19:591-02.



46. Van Houten J, Long W, Mullett M, et al. Pulmonary hemorrhage in premature infants after treatment with synthetic surfactant: an autopsy evaluation. *J Pediatr* 1992; 120:S40-S44.
47. Raju TNK, Lanenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr* 1993; 123:603-10.
48. Raju TN, Langenberg P. Pulmonary hemorrhage (PH) and surfactant therapy: a metaanalysis of published clinical trials. *Pediatr Res* 1992; 31.4:257A.
49. Gunkel JH, Banks PLC. Surfactant therapy and intracranial hemorrhage: review of the literature and results of new analyses. *Pediatrics* 1993; 92:775-86.
50. Ryan CA, Finer NN, Antenatal corticosteroid therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995; 126:317-19.
51. Crowley P, Chalmers I, Keirse MNIC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:11-25.
52. Kari MA, Hallman M, Eronen M, et al. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1993; 93:730-736.
53. Garland JS, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995; 126:272-79.
54. Collaborative European Multicentre Study Group. Factors influencing the clinical response to surfactant replacement therapy in babies with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 1991; 150:433-39.
56. Tubban TRJ, Halliday HL, Normand C. Cost of surfactant replacement treatment for severe neonatal respiratory distress syndrome: a randomized trial. *Br Med J* 1990; 301:842-45.
57. Phibbs CS, Phibbs RH, Wakeley A, et al. Cost effects of surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:953-62.



## Makrolid antibiyotikler

### Dr. Serhat Ünal

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

Makrolid antibiyotikler, 1952 yılında Filipinler'de topraktan izole edilen *Streptomyces erythraus* adlı mikroorganizmadan elde edilen eritromisin ile başlayıp (1), 1953 de spiramisin, 1955 de oleandomisin ve 1967 de josamisin'in bulunması ile devam eden ve son yıllarda bu antibiyotiklerin özellikle yan etkilerinin azaltılması çalışmaları sırasında elde edilen benzer yapıdaki roksitromisin, klaritromisin, azitromisin ve diritromisin'i de içeren bir grup antimikrobiyal ajanlardır. (2). Bu antibiyotiklerin hepsi aglikon adı verilen 14, 15 veya 16 üyeli makrosiklik bir lakton halkası ve buna glikozid bağları ile tutunmuş şekerler içerirler. Lakton halkasındaki üye sayısına göre makrolid antibiyotikler Tablo 1'de gösterilmiştir. Makrolid antibiyotikler grubunda halen araştırma safhasında olan fluritromisin, rokitamisin, miokamisin gibi yeni üyeler de vardır. Ancak bu yazıda ülkemizde kullanımda bulunan üyeler ortak ve farklı yönleri ile tanıtılmaya çalışılacaktır.

**Tablo 1. Lakton halkasındaki üye sayısına göre makrolid antibiyotikler**

14 üyeli	15 üyeli	16 üyeli
Eritromisin	Azitromisin	Spiramisin
Klaritromisin		Josamisin
Fluritromisin		Miyokamisin
Eritromisilamin	Rokitamisin	
Diritromisin		
Roksitromisin		

### Antimikrobiyal Aktivite

**Eritromisin:** Eritromisin esas olarak gram pozitif kok ve basiller ile gram negatif koklara etkilidir. Gram pozitif koklardan pnömokoklar, viridans streptokoklar ve A,B,C,G grubu beta- hemolitik streptokoklara yüksek aktivite gösterir. Metisiline dirençli olanları hariç *S. aureus* suşları ve koagulaz negatif stafilokoklara karşı da etkili bulunmuştur. Anaerobik koklardan peptokoklar ve peptostreptokoklar da eritromisine karşı % 20-25 oranında direnç bildirilmiştir. Eritromisin gram pozitif basillerden *Cory-*

*nebacterium diphtheriae*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* ve *Bacillus anthracis*'e etkilidir. *No-cardia* ve *Actinomyces* türlerinin duyarlılıkları ise değişkendir (4,5). Anaerobik basillerden *Clostridium perfringens* ve *Propionibacterium acnes* ise eritromisine % 10-25 oranında dirençlidirler.

Gram negatif basillerden *Haemophilus influenzae*'ya karşı eritromisin güvenilir bir antibiyotik değildir. Çünkü suşların % 40-50'si dirençlidir. *Bordetella pertussis*, *Campylobacter jejuni* ve *Legionella* türlerine karşı eritromisin çok etkilidir. İlaç gram negatif enterik basillere karşı önemli bir aktiviteye sahip değildir. Eritromisin, gram negatif aerobik koklardan sadece *Branhamella catarrhalis*'e etkilidir. *Bacteroides fragilis* suşlarının % 35'i, *Bacteroides melaninogenicus* suşlarının % 10'u eritromisine dirençlidir. Eritromisin ayrıca *Mycoplasma pneumoniae*, *Uroplasma urealyticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis* ve *Treponema pallidum*'a da etkilidir. Antibiyotiğin *Mycobacterium* ve *Rickettsia* türlerine etkisi değişkendir.

**Oleandomisin:** Antimikrobiyal aktivitesi eritromisine benzer (4).

**Spiramisin:** Antimikrobiyal aktivitesi eritromisine benzer, ancak in vitro olarak pek çok mikroorganizma için eritromisinden daha az aktiftir. Bu antibiyotiğin ayrıca *Toxoplasma gondii* ve *Cryptosporidium* gibi parazitlere de etkinliği vardır (4).

**Roksitromisin:** Roksitromisinin pek çok patojene karşı in vitro aktivitesi eritromisine çok benzer. Ancak farmakokinetik özellikleri nedeniyle klinik kullanımda eritromisine göre daha avantajlıdır (4,6).

**Klaritromisin:** Bu makrolid antibiyotik de eritromisine benzer etki spektrumuna sahiptir. Ancak aktivitesi örneğin stafilokoklara ve streptokoklara karşı 2-4 kez, *Legionella pneumophila*, *C. trachomatis* ve *C. pneumoniae*'ya karşı 6-8 kez daha fazladır. Klaritromisin *H. influenzae* hariç solunum yolları patojenlerine iyi etkilidir. Klaritromisin ayrıca *Mycobacterium avium complex* ve *Mycobacterium leprae*'ya karşı da bakterisidal aktiviteye sahiptir.



**Azitimisin:** Etki spektrumu diğer makrolidlerininkine benzemekle birlikte bazı farklılıklar gösterir. Stafilokok, streptokok, enterokok ve *Listeria monocytogenes*'e karşı daha az etkiliyken *H. influenzae* başta olmak üzere gram negatif bakterilere karşı çok daha iyi aktivite gösterir. Yapılan çalışmalarda, enterotoksijenik *Escherichia coli*, *Shigella*, ve *Salmonella typhi* ve *Yersinia enterocolitica* gibi *Enterobacteriaceae* familyasındaki bakterilere eritromisinden daha etkili olduğu gösterilmiştir. *Chlamydia* ve *Legionella* türleri ile *M. catarrhalis* ve *Streptococcus pneumoniae*, ayrıca *M. pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *U. urealyticum* ve *T. pallidum* ilacın etkili olduğu diğer bakterilerdir. *Neisseria meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae*'ye karşı eritromisinden daha aktiftir. *B. pertussis* ve *Bordatella parapertussis* ile *Bruceella melitensis*'e karşı ise makrolid grubu içinde en yüksek aktiviteyi gösteren azitimisindir. *P. acnes*, peptokok, peptostreptokok, *C. perfringens*, *Clostridium difficile* gibi anaerob bakterileri eritromisinden daha düşük, klindamisine yakın konsantrasyonlarda inhibe eder. *Pasteurella multocida*, *Eikenella corrodens* ile fusobacterium türlerine etkilidir. *Borrelia burgdorferi*'ye karşı aktivitesi eritromisin ve roksitromisinden fazla, klaritromisine eşittir. Roksitromisin ve klaritromisine benzer olarak *T. gondii*'ye etkilidir ve beyinde yeterli konsantrasyonlara ulaşır (11). *Cryptosporidium*, *Pneumocystis carinii*, *Entamoeba histolytica* ve *Giardia lamblia* gibi protozoa grubundan mikroorganizmalara etkili olabileceğini düşündüren veriler mevcuttur.

### Etki Mekanizması

Makrolid antibiyotikler RNA bağımlı protein sentezini zincir uzama basamağında inhibe ederek etkili olurlar. Bu etkilerini, ribozom 50S alt ünitesine bağlanıp transpeptidasyon ve/veya translokasyon reaksiyonlarını bloke ederek yaparlar (1,2).

### Direnç Gelişme Mekanizmaları

Makrolid antibiyotiklere direnç gelişimi başlıca dört mekanizma ile olur:

1. Antibiyotiğin bağlandığı hedeflerdeki değişiklik. Plazmid veya transpozonlarla oluşan bu direnç türünde, makrolidlerin bağlandığı 50S ribozomal altbiriminin 23S RNA'sındaki adenin'in metilasyona uğraması sonucunda antibiyotiğin bağlanması azalır. Klinikte en çok rastlanan ve en önemli olan direnç gelişme mekanizması budur. Bu yolla direnç kazanmış olan mikroorganizmalar, makrolidlerin yanısıra linkozamid ve streptograminlere de dirençlidir, bu nedenle bu direnç biçimi MLS tipi direnç olarak adlandırılır. Streptokok ve enterokoklarda konstitütif tarzda görülen bu direnç, MLS antibiyotiklerin tümüne direnci beraberinde getirir. Stafilokoklarda ise MLS direnci genellikle indüklenebilir tarzdadır. Bu durumda mikroorganizma 14 ve 15 üyeli makrolidlere dirençli, 16 üyeli makrolidler, linkozamid ve streptograminlere duyarlıdır.

2. Permeabilite problemi. Gram negatif basiller, dış membran permeabilitesinin relatif olarak az ol-

ması nedeniyle makrolidlere dirençlidir. Azitimisin ise, hücre içine diğer makrolidlere oranla daha iyi penetre olabildiğinden bazı gram negatif bakterilere karşı etkilidir.

3. Antibiyotiğin enzimlerle inaktivasyonu. Esteraz ve fosfotransferazlarla gerçekleşir.

4. Antibiyotiğin aktif olarak dışarıya atılması. Bu direnç mekanizması bazı stafilokoklarda görülmüştür.

### Farmakokinetik Özellikler

Yeni makrolid türevleri, kimyasal yapılarındaki değişiklikler nedeniyle eritromisinden farklı farmakokinetik özelliklere sahiptirler. (3).

**Eritromisin:** Oral yoldan kullanılan eritromisin preparatları, ester ve ester tuzları şeklindedir. Bu preparatların çoğunun absorpsiyonu besinlerle azalır. Estolat tuzunun absorpsiyonu ise yiyeceklerden etkilenmez. Oral eritromisin preparatlarının biyoyararlanımı %25 civarındadır. İntravenöz preparatlarla ulaşılan serum ve doku düzeyleri, oral preparatlardan daha yüksektir. Eritromisin ve sözü geçen diğer makrolidler için, serumda ulaşılan maksimum konsantrasyon (Cmax), bu konsantrasyona ulaşmak için ilacın alınımından sonra gereken süre (Tmax) ve serumdaki yarılanma ömrü (t<sub>1/2</sub>) Tablo 2'de gösterilmiştir. Eritromisin, serumda %40-90 oranında proteinlere bağlanır. Beyin ve beyin omurilik sıvısı dışında tüm vücut sıvılarına ve dokulara geçer. Plasentayı geçtiği, anne sütünde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı gösterilmiştir. Hücre içindeki konsantrasyonu hücre dışındaki konsantrasyonunun 10-13 katı kadardır. Eritromisin esas olarak karaciğerde konsantre olur ve büyük ölçüde safrayla, %15-20 oranında da idrarla atılır. Renal yetmezlik durumunda doz ayarlaması gerekmez, ancak komplet anüri söz konusuysa, doz aralığının 8-12 saate çıkarılması gerekir. Hepatosellüler hastalıklarda doz ayarlamasının gerekli olup olmadığı bilinmemektedir.

**Roksitromisin:** Mide asidinden etkilenmemesi nedeniyle oral kullanım sonrası hemen hemen tamamı absorbe olan roksitromisin'in ulaştığı Cmax değeri, eritromisin'ininkinin yaklaşık 5 katıdır. Tok karnına alındığı zaman ilacın biyoyararlanımı iki kat azalır. Bu makrolidin en önemli özelliği, diğer türevlere kıyasla en yüksek serum konsantrasyonuna

**Tablo 2. Makrolidlerin antibiyotiklerin başlıca farmakokinetik özellikleri**

Makrolid türevi (oral doz)	Cmax (µg/ml)	Tmax (saat)	t <sub>1/2</sub> (saat)
Eritromisin (500 mg)	0.9-1.4	2-4	1.6
Roksitromisin (300 mg)	10.8	1.6	12
Klaritromisin (400 mg)	2.1	1.7	4.7
Azitimisin (500 mg)	0.4	2	11-14

**Cmax:** Serumda ulaşılan maksimum konsantrasyon  
**Tmax:** Maksimum konsantrasyona ulaşmak için ilacın alınımından sonra gereken süre  
**t<sub>1/2</sub> :** Serumdaki yarılanma ömrü



ulaşan makrolid antibiyotik olmasıdır. Roksitromisin'in Cmax, Tmax ve t-1/2 değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Serumdaki yarı ömrü ve maksimum konsantrasyona erişme süresi doza bağımlı olarak değişir. Serumdaki proteinlere bağlanma oranı %96.5 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, doku ve vücut sıvılarında yeterli konsantrasyona ulaştığı gösterilmiştir. Oral tek doz 150 mg roksitromisin verildikten sonra ilacın yaklaşık yarısı fekal yolla, %7'si ise idrarla atılır. Renal yetmezlikte doz ayarlaması gerekmezken, sirozlu hastalarda günlük dozun 150 mg'ın üzerine çıkılmaması önerilir.

**Klaritromisin:** Absorpsiyonu besinlerden etkilenmeyen bu makrolidin biyoyararlanımı %55 civarındaysa da 14-OH metaboliti de göz önüne alındığında bu değer %84'ü bulmaktadır. Roksitromisin gibi serumdaki yarılanma ömrü doza bağımlı olarak değişir. Klaritromisin'in Cmax, Tmax ve t-1/2 değerleri Tablo 2'de verilmiştir. Dokularda yüksek konsantrasyona ulaştığı gösterilen klaritromisin'in akciğer dokusundaki konsantrasyonu eritromisin'inin 2-10 katıdır.

**Azitromisin:** Biyoyararlanımı %40 dolaylarında olan bu makrolidin en önemli özelliği, dokudaki konsantrasyonunun serumdakinden çok daha yüksek düzeylere ulaşmasıdır. Bir azalid türevi olan azitromisin'in hücre içindeki konsantrasyonunun hücre dışındaki konsantrasyona oranı yaklaşık 79'dur. Ücre Oral absorpsiyonu iyi, yarılanma ömrü uzun olan bu makrolidin vücuttan eliminasyonu polifazik bir seyir izler. Oral kullanımı takiben 2 saat sonra serumda maksimum konsantrasyona ulaşan azitromisin, daha sonra dokulara hızla penetre olur ve serumdaki konsantrasyonu azalır. Bunu, ilacın dokudan dolaşıma geri dönüşü ve karaciğer ve barsak yoluyla vücuttan atılımı izler. Başlıca eliminasyon yolu safradır. Safrada azitromisin'in yarılanma fazlası metabolik olarak değişime uğramamış halde bulunur. İdrar yoluyla atılımı minimaldir. Proteinlere bağlanma oranı serum konsantrasyonu ile ters orantılı olarak değişir.

### Klinik Kullanım ve Doz

Makrolidlerin tedavide ilk seçenek olduğu durumlar, alternatif tedavi olarak kullanılabilenleri in-

dikasyonlar ve profilaktik tedavideki kullanım alanları Tablo 3'de özetlenmiştir (3). Yeni makrolidlerin klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar halen devam etmekte olup, bugüne kadar elde edilen veriler bu türrevlerin eritromisin'in uygulandığı klinik durumlar dışında bazı ek uygulama alanlarını beraberinde getirdiğini göstermiştir.

**Üst solunum yolu infeksiyonları:** Penisilin alerjisi olan hastalarda streptokokal farenjit tedavisinde eritromisin, uygun ve güvenilir bir tedavi yaklaşımıdır. Bu infeksiyonlarda klaritromisin eritromisin kadar başarıyla, roksitromisin ile bakteriyel eradikasyon daha düşük oranda olmaktadır (7). Eritromisin difteri tedavisinde ve boğmacanın erken döneminde semptomları hafifletmek amacıyla kullanılabilir. Bazı klinik çalışmalarda otit media ve sinüzit tedavisinde klaritromisin ve azitromisin'in diğer makrolitlerden daha başarılı oldukları bulunmuştur (8, 10). Tükrükte yüksek konsantrasyonlara ulaşması ve gingiva ve kemiğe daha iyi penetre olması nedeniyle spiramisin dental infeksiyonlarda kullanılan bir makroliddir. Bu infeksiyonlarda 3 günlük azitromisin tedavisi de verilebilir.

**Alt solunum yolu infeksiyonları :** Eritromisin ve yeni makrolid türevleri toplumda kazanılmış alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Lejyoner hastalığının tedavisinde eritromisin klasik seçenek olmakla birlikte, roksitromisin, klaritromisin ve azitromisin ile alınan sonuçlar da ümit vericidir. *Chlamydia psittaci* ve *M. pneumoniae*'nin etken olduğu atipik pnömonilerde, 10 günlük eritromisin ve 3 günlük azitromisin tedavileri benzer sonuçlar vermiştir (13). *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ve *M. catarrhalis*'e etkinliği nedeniyle klaritromisin, kronik bronşitin akut alevlenme döneminde başarıyla kullanılabilir (12).

**Deri ve yumuşak doku infeksiyonları :** Makrolidler, erizipel, sellülit, lenfanjit, impetigo, ektima, fronkül gibi streptokokal ve stafilokokal deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında etkilidir. Bunun yanı sıra erizipeloid, eritrazma ve *P. multocida* infeksiyonlarında da uygun bir tedavi yaklaşımıdır. Ayrıca, acne vulgaris tedavisinde topikal veya oral eritromisin uygulanabilir.

**Tablo 3. Makrolidlerin antibiyotiklerin klinik kullanım alanları**

Tedavide ilk seçenek	Tedavide uygun seçenek	Profilaktik kullanım
<i>M. pneumoniae</i> inf.	Pnömokok inf.	<i>C. psittaci</i> inf.
Legionella pnömonisi	Grup A, C, G Streptokok inf.	Rickettsia inf.
Neonatal		<i>L. monocytogenes</i> inf.
<i>C. trachomatis</i> inf.	Bronkopulmoner anaerob inf.	Yumuşak şankr
Genital Chlamydia inf. (gebe)	<i>M. catarrhalis</i> inf.	Lenfograduloma
Boğmaca	<i>H. influenzae</i> inf.	venereum
Difteri	Dental inf.	Nongonokokal üretrit
<i>C. jejuni</i> enteriti	Tetanoz	Sifiliz 1, 2, latent (gebe)
	Aktinomikoz	Akne vulgaris
	Şarbon	Kedi tırmağı hastalığı

\* : Bu durumlarda makrolid antibiyotikler, profilaksi için kullanılabilir alternatif ajanlardır.



## Ökaryotik ve prokaryotik genom yapısı

Dr. Şükriye Ayter

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Profesörü

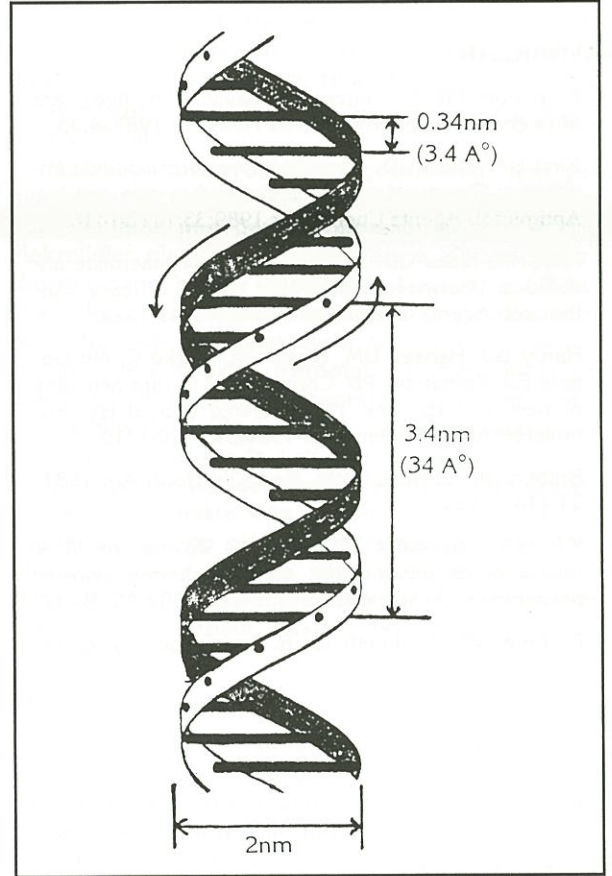
Tüm canlılar prokaryot ve ökaryot olmak üzere iki büyük grupta incelenebilir. Prokaryotlar basit tek hücreli canlılar, ökaryotlar ise kompleks yapı ve organizasyona sahip olan canlılardır. Hücre düzeyinde incelendiği zaman aralarındaki en önemli fark ökaryotlarda genetik materyalin zarla çevrili bir çekirdek içinde yer almasıdır. Viruslar ise belirgin bir hücre yapısı göstermediği için bu ayırımın dışında tutulurlar.

*Canlı organizmaların evrensel bir özelliği fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli olan tüm genetik bilgiyi depolamak, kullanmak ve aktarmaktır. Biyolojik bilgi akışının temel depoları genlerdir, bazı RNA virüsleri hariç genler daima DNA molekülleridir. Bir organizmanın DNA sında saklanan tüm genetik bilgi o organizmanın genomunu oluşturur.*

Organizmalar gibi genomlar da yapı ve büyüklük açısından çeşitlilik gösterirler. Prokaryotik organizmalarda genom tek kromozomda yerleşik  $4 \times 10^6$  baz çiftinden oluşurken, insan haploid genomu  $3 \times 10^9$  baz çiftinden oluşmaktadır. Ökaryotlarda her kromozomdan iki kopye bulunduğu için diploid, prokaryotlarda ise haploid genomdan söz edilir.

DNA molekülleri dallanma göstermeyen çok uzun nükleotid polimeridir. Nükleotidler basit monomerler olmayıp deoksiriboz olarak bilinen şeker, fosfat grubu ve azotça zengin pürin veya pirimidin bazından oluşan yapılardır.

Nükleotid oluşumu sırasında, fosfat şekerin 5' karbon, baz ise 1' karbon pozisyonunda yer alır. Polimer yapı bir nükleotidin 5' pozisyonundaki fosfatın diğer komşu nükleotidin 3' pozisyonundaki bağlanması ile ortaya çıkar. Bu 3'-5' şeker-fosfat bağlantısı polimerin omurgasını oluşturur. Pürin ve pirimidin bazları ise bu omurgaya dik yer alır. DNA molekülleri şeker fosfat omurgasından oluşan iki zincirin bir eksen etrafında sarılması ile meydana gelen çift sarmal (Double helix) yapıdadır. Bu yapı Watson-Crick sarmalı olarak da adlandırılır (1,2,3,4) (Şekil 1).

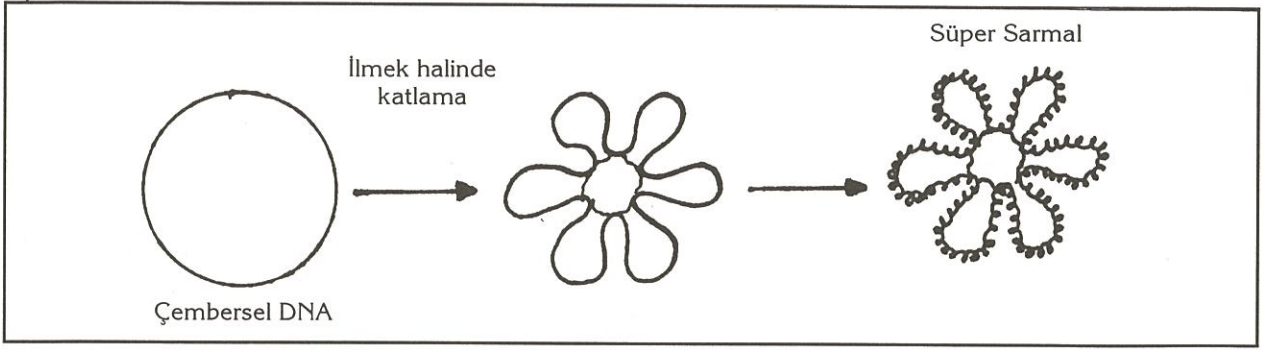


Şekil 1. DNA'nın çift sarmal yapısını gösterir model.

DNA yapısında bulunan 4 bazdan adenin(A) ve guanin(G) pürin, timin(T) ve sitozin(C) pirimidin bazlarıdır. Genetik bilginin ifade edilmesinde önemli rol oynayan RNA da ise kimyasal yapı çok benzerdir ancak buradaki şeker ribozdur ve pirimidin bazlarından timin yerine urasil bulunur.

Tüm biyopolimerlerde olduğu gibi DNA ve RNA zincirlerinin de iki ucu birbirinden farklıdır. Bazların ard arda dizilmesini sağlayan 3'-5' fosfodiester bağları kurulduğu zaman bir uçta şekerin 3'-OH, diğer uçta ise 5'-PO<sub>4</sub> grubu yer alır. Böylece DNA ip-





Şekil 2. Çembersel ve supersarmal DNA yapısı

liklerindeki baz diziliminin bir polaritesi vardır. Diğer bir deyişle, aynı baz dizisi 3'--> 5' yönünde ve 5'--> 3' yönünde farklı anlam taşır. Ancak hüresel enzimler nükleik asitlerin bir ucunu diğer ucundan ayırdedebilirler, DNA dizisini her iki yönden değil 3'--> 5' veya 5'--> 3' yönünde okurlar. DNA moleküllerinin biyolojik bilgiyi taşımaları polimer boyunca yer alan bazların diziliminde saklıdır(5).

DNA çift sarmal yapısı şeker fosfat omurgası dışta, bazlar içte yer aldığı zaman termodinamik olarak kararlıdır. Çift sarmal yapının başka bir özelliği ise iki iplik zıt yönde 3'--> 5' polariteye sahiptir (Şekil 2). DNA molekülünün iki ipliği bazlar arasındaki hidrojen -bağları ile bir arada tutulup stabilize edilirler. Sarmalın çapı 20nm dir ve her 10 nükleotitte bir dönüş yapar. İki iplik arasındaki H -bağlarının oluşumunu bazların stereokimyasal özellikleri belirler. A sadece T ile, G ise C ile H bağı yapabilir. H-bağları adenin ve timin arasında iki, guanin ve sitozin arasında 3 adettir.

DNA'nın iki ipliği birbirinin aynı değil komplementer baz dizisine sahiptir. Fizyolojik şartlarda da DNA çift sarmal yapı gösterir ancak ortam şartlarının değişip H bağlarının bozulması sonucu tek iplikli hale geçer (denatürasyon). Şeker fosfat omurgası bozulmadığı sürece ortam şartlarının normale dönmesi ile çift sarmal yapı tekrar kazanılır (renatürasyon). Bu termodinamik özelliklerin sonuçları moleküler genetik açısından çok önemlidir. H-bağı oluşumundaki özgüllük bilgiyi taşıyan kapasitesindeki doğruluğu getirir.

RNA söz konusu olduğu zaman A-T baz çifti yerini A-U baz çifti alır. Watson-Crick baz çifti baz çifti kuralları sadece DNA için değil DNA-RNA ve RNA-RNA için de geçerlidir. DNA replikasyonu ve diğer polimerizasyon enzimleri de bu kurala uyarlar. Bu enzimler DNA'nın mevcut ipliklerinden birini kalıp olarak kullanıp, kalıpta bulunan bazların karşısına uygun bazları sıra ile ilave ederek yeni ipliği kopyalar yani transkribe ederler. Kalıp zincir, komplementer zincirin oluşması için gerekli tüm bilgiyi sağlar. Böylece çift iplikli bir DNA molekülünün iplikleri ayrılıp herbiri yeni zincirin sentezi için kalıp görevi gördüğü zaman atasal molekülün özdeşi olan iki çift iplikli DNA meydana gelir. Mitoz ve mayoz bölünme sırasında bu replikasyon süreci devamlı olarak gerçekleşir.

DNA'nın baz diziliminde saklı olan bilgi organizmanın yapı, fonksiyon ve davranışları için gerekli olan protein yapı ve miktarını belirler. Proteinlerin primer yapısı da (amino asit dizilimi) onun üç boyutlu konformasyonunu, diğer moleküllerle etkileşimi ve kararlılığı gibi özelliklerini tayin eder. Proteinlerin, gelişme ve farklılaşma sırasında yapımları ve miktarlarının zamanlanması ise yine genler tarafından belirlenir.

Gen ifadesi yani genetik bilginin akışı DNA'dan proteine doğrudur. DNA'daki bilginin mRNA ya aktarılması transkripsiyon, bu bilginin amino asit dizine dönüşmesi ise translasyon olarak adlandırılır.

DNA'nın kimyasal yapısının anlaşılmasından sonra ilk 20 yılda, DNA moleküllerinin çalışmak için kullanılan yöntemlerin sınırlı olması nedeni ile moleküler genetik çalışmalar, mikroorganizmalar gibi basit prokaryotik canlıların genom özelliklerini anlamakla geçmiştir. 1970 sonrasında nükleik asit-biyokimyasında, enzimolojide ve mikrobiyal genetikteki ilerlemelerin bir sonucu olarak rekombinant DNA teknolojisi uygulamaya girmiş yüksek yapı, kompleks ökaryotik genomların da incelenmesi mümkün olmuştur. En basit organizmalarda bile genomik DNA'nın uzunluğu hücre boyutlarını aşar, hücre içine yerleşimi için yoğun bir şekilde paketlenmesi gerekir. Prokaryotlarda DNA molekülü kıvrılıp katlanarak bir süper sarmal oluşturur (Şekil 2). Bu süper sarmal DNA bazı proteinler ve RNA yardımı ile hücre iç hacminin %2'sini kaplayacak kadar kondanse olur(3). Prokaryotik hücrelerde genomu oluşturan DNA molekülü her zaman proteinlerle ilişki halinde olmadığından genellikle çıplak DNA'dan söz edilir ancak prokaryot koromozomu terimi de kullanılmaktadır. Prokaryotik genomlar hücrede ayrı bir bölümde değil, sitoplazma içinde yer alır. Kromozomal DNA'ya ilave olarak prokaryotlarda plazmid adı verilen küçük çembersel DNA'lar da bulunur.

Ökaryotik genomlarda paketlenmesi gereken DNA çok büyüktür, yapısal farklar gösterir ve hücre içinde ayrı bir bölümde yer alır. Bütün bu özellikler dikkate alındığında paketlenme sorunu da değişik boyutlar kazanır. DNA'nın histon proteinleri ile ilişkisi sonunda kromatin yapısı ortaya çıkar. Dinlenme fazındaki hücrelerde genomik DNA kromatin halindedir(6,7). Histonlar lizin ve arjinin amino asitlerinden zengin proteinler olup H1, H2A, H3 ve H4







nımlanmıştır. Bunlardan promotör diziler hemen her genin mRNA transkripsiyonu için gerekli olan ve genin 5' ucunda yer alan dizilerdir.

Bu dizilerin ikili fonksiyonları söz konusudur, hem RNA polimerazın DNA ya bağlanacağı, hem de transkripsiyonun başlayacağı bölgeyi belirlerler (1,8). Transkripsiyonun hızını kontrol edebilen "Enhancer"lar ise promotörlere göre daha az anlaşılabilir ve daha kompleks fonksiyonları olan dizilerdir. "Enhancer" diziler genlerin her iki yönünde hatta gen içinde yer alabilirler. Bu diziler nükleer protein veya transkripsiyon faktörleri ile bağlanarak genlerin ifadesini hızlandırır. Bunların yanında "silencer" (sessizleştirici) dizilerin varlığı da söz konusudur. Bu diziler ise benzer şekilde uygun proteinlerle etkileşerek belli genlerin baskılanmasına yol açarlar.

Ökaryotik organizmanın hücreleri tüm genomik DNA'yı taşıdığı halde genomun farklı bölgeleri seçici olarak aktive edilir veya baskılanır (14). Böylece farklı hücre ve doku tipleri ortaya çıkar. Her hücre hangi geni ne zaman ve ne miktarda aktive edeceğini bilmek durumundadır. İşte bu biyolojik gereksinim genetik kontrol olarak bilinir. Genlerin işleyişi ve kontrolü da prokaryot ve ökaryotlarda genom yapısına bağlı olarak farklılık gösterir. Prokaryotik organizmalar sürekli değişebilen ortamlarda yaşadıkları için gen aktivitelerini adaptasyon amaçlı değiştirmek zorundadırlar. Bakterilerde kontrolün büyük kısmı transkripsiyon düzeyinde gerçekleşir. Değişen ortam şartlarına adapte olabilmek için yeni mRNA lar yapmak zorundadır. Transkripsiyon düzeyinde kontrol ökaryotlar için de önemlidir ancak bunun yanında çekirdekte transkripsiyon sonrası mekanizmalar da rol oynar.

Ökaryotlarda genetik bilgi nükleusda yer aldığı için transkripsiyon ve translasyon yer ve zaman olarak birbirinden ayrıdır. Bu ayırım gen regülasyonu için çok önemlidir. Çekirdekte bulunan RNA transkriptlerinin seçici olarak işlenmesi ve sitoplazmaya transportu söz konusudur. Bunların bir kısmı bu işlemlerden geçip hiç bir zaman fonksiyonel mesaj haline gelmez. Oysa prokaryotlarda sentezlenen her mRNA protein için mesaj oluşturur. Regülatör mekanizmalarda ki bu farklar prokaryot ve ökaryot organizmalar arasındaki genomun yapı, organizasyon ve kompartmantasyon farklarından ve çok hücreli yaşam tarzından kaynaklanmaktadır. Ökaryotik genomdaki protein kodlamayan dizilerin genlerin de arasına girmiş olması genomu daha kompleks hale getirmenin yanında regülasyonda da ileri boyutların

varlığını düşündürmektedir. İlk genom çalışmaları basit organizmalarla başlamış olmasına rağmen günümüzde moleküler biyolojik tekniklerin ilerlemesi ile çalışmalar insan genomu üzerinde yoğunlaşmıştır. İnsan kromozomlarının haritalanmasını amaçlayan ve insan genomu projesi olarak bilinen bu proje A.B.D., Japonya ve Avrupa ülkelerinin katılımı ile sürmekte olan en büyük uluslararası projelerden biridir. 2000'li yıllarda tekrar dizileri hariç bütün insan genomu dizilerinin çıkarılması hedeflenmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, and Watson JD. Molecular Biology of the cell. Third edition. Garland Publishing Inc New York and London 1994.
2. Watson JD, Crick FH. Molecular structure of nucleic acids A structure for deoxyribose nucleic acid. Nature 1953; 171:737-38.
3. Dickerson R.E., The DNA helix and how it is read. Sci Amer. 1983; 249(6):94-11.
4. McGhee JD, Felsenfeld G. Nucleosome structure. Ann Rev Biochem 1980; 49:1115-56.
5. Kornberg RD. Chromatin structure: a repeating unit of histones and DNA. Science 1974; 184:868-71.
6. Jelinek WR and Schmid CW. Repetitive sequences in eukaryotic DNA and their expression. Ann Rev Biochem 1982; 51:813-44.
7. Bird AP. CpG-rich islands and the function of DNA methylation. Nature 1986; 321:209-13.
8. Becker WM, Deamer DW: The world of the cell. Benjamin / Cummings Publishing Company, Inc. 1991.
9. Stryer L. Biochemistry. Third edition. W.H. Freeman and Company, New York. 1988.
10. Chambon P. Split genes. Sci Amer. 1981; 244(5) 60-71.
11. Darnel J, Lodish H, and Baltimore D. Molecular Cell Biology, Scientific American Books. 1986.
12. Britten RJ and Kohne DE: Repeated sequences of DNA. Science 1981; 161:529-40.
13. Singer MF. 1982 SINES and LINES: Highly repeated short and long interspersed sequences in mammalian genome. Cell 1982; 28:433-34.
14. Brown DD. The role of stable complexes that repress and activate eucaryotic genes. Cell 1984; 37:359-65.



## DNA Bankası

### Dr. Meral Özgüç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Profesörü

Son yıllarda hızla ilerleyen genetik teknolojiler sayesinde, hastalıkların tanımı moleküler seviyede yapılabilmeye başlanmıştır. 1988 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde "İnsan Genom Projesi" başlatılmasına karar alınmış ve NIH ("National Institute of Health") 1989 yılında beş yıllık (1990-1995) bir plan çerçevesinde genom haritalama projesini üstlenecek bir merkez oluşturmuştur. Bu süre içinde genetik ve fiziksel haritalama yöntemleri, gen sekanslama yöntemleri ve model organizmalarda çalışmalar hızlı bir şekilde ilerlemiştir(1).

1992 yılında Weissenbach ve grubu tarafından genetik haritalama yöntemleri kullanılarak insan genomunda yaklaşık 5 cm. (centimorgan, 1 milyon baz çifti) aralıklarla 800'e yakın CA (Sitozin, Adenin) tekrar bölgelerinin PCR primerleri rapor edilmiştir. Böylece hastalık genlerinin ailelerde tesbit edilmesinde kullanılan genetik bağlantı (genetik linkage) testleri açısından rezolüsyon artmıştır. Bir sonraki hedef ise bu genetik "markerların" mesafelerini 0.5 cm.'a kadar indirmektir(2). Bu gelişmeler karşısında toplumların ve bilhassa şu anda tek gen hastalıklarını taşıyan kişilerin genetik profillerini çıkartmak, tanı açısından önem kazanmıştır.

*Genetik bilginin elde edilmesi, genetik materyalin arşivlenip uzun yıllar saklanabilmesi açısından DNA bankalarının kurulması, genetik teknolojinin bir parçası haline gelmiştir. DNA bankalarının amaçları genetik hastalık taşıyan ailelere ileri yıllara da yansıtacak hizmet verebilmektir.*

Bu hizmetler, genetik tanının moleküler seviyede tesbit edilmesi, aile içinde taşıyıcıların tesbiti, pre-semptomatik tanı ve prenatal tanı olarak sıralanabilir.

Amerika Birleşik Devletlerinde dört farklı tip DNA bankası mevcuttur. Bunlar üniversite laboratuvarları veya ticari laboratuvarlar olabilir. Ayrıca adli tip merkezlerinin kendi DNA bankaları mev-

cuttur. Son yıllarda Silahlı Kuvvetler bünyesinde de kişilerin tesbiti açısından DNA bankaları hizmet vermektedir. Ayrıca bir patoloji laboratuvarındaki doku örnekleri de potansiyel bir genetik banka oluşturmaktadır(3).

Fenilketonuri veya hipotiroidizm gibi yeni doğan taraması yapan merkezlere gelen kan emdirilmiş filtre kağıdı örnekler de zengin bir bilgi kaynağıdır. Ancak genetik bilginin ve genetik materyalin elde edilmesi ile ilgili idari ve etik sorunlar ortaya çıkmaktadır ve her DNA bankası uluslararası bazı kurallara uymak durumundadır(4). Örneğin, DNA bankasına örnekler kimden kabul edilmelidir?

Genel bir kurala göre biyolojik materyal hastadan izin formu imzalatılarak alınmalı ve sadece sağlık personeli tarafından bankaya verilmelidir. Bankada arşivlenecek biyolojik materyal DNA, doku veya EBV (Ebstein-Barr Virus) ile immortalize edilmiş lenfoblastoid hücre hatları olabilir. Bilhassa ileride erişilmesi güç olabilecek genetik risk taşıyan aile fertlerinin lenfoblastoid hücre hatları yeniden örnek gerektirmeksizin analizlere yardımcı olacaktır (5,6). Ayrıca bankaya verilecek örnek bir bağış olarak kabul edilmemelidir. Bu örneklerin çeşitli araştırma ve klinik araştırmalar için kullanım hakları örnekleri bankaya veren sağlık personeline aittir. Ancak araştırma için kullanılacak örnekler ailelerin izni ve bankadan sorumlu kişilerin bilgisi dahilinde kullanılır. Her örnek hastanın ismi gizli kalmak kaydı ile bir banka kodu alır. Bu kod ile DNA örnekleri -80°C'de, doku örnekleri ise -196°C'de sıvı nitrojende arşivlenir. Ayrıca günümüzde bilgisayar teknolojisinden yararlanılıp, veri tabanları ve kayıt sistemleri geliştirilmiştir.

Günümüzde ilerleyen rekombinant DNA teknolojisi genlerin hızla haritalanıp klonlanmasını sağlamaktadır. Bu açıdan bankaya genlerin haritalanmış veya klonlanmış hastalık örnekleriyle birlikte genleri haritalanmamış hastalıklar ile ilgili örnekler de alınabilir ve yakın bir gelecekte araştırmaya açılabilir. Klonlanmamış genler ile ilgili araştırmalar ancak bağlantı analizi (Linkage Analysis) yöntemleri ile yapılabileceği için geniş aile ağaç-



larına gereksinim vardır. İncelenebilecek sağlıklı ve hasta kişi sayısındaki artış, tekniğin güvenilirliğini etkiler. Anne, baba ve sadece hasta çocuktan oluşmuş çekirdek aileler genetik bağlılık testleri için informatif sonuç vermeyebilir. Özellikle, bu açıdan çok sayıda aile yerine, birey sayısı çok, informatif aileler seçilmelidir(7).

DNA bankalarına örnekler şehir veya bölge dışından gönderilecek ise yaklaşık 20 cc EDTA'lı plastik tüplere alınmış venöz kan örneği oda sıcaklığında bankaya ulaştırılmalıdır. Dondurulup çözölen kan örneklerinden izole edilen DNA miktar ve kalitesinde azalma olacaktır.

DNA bankaları genetik hastalık riski taşıyan ailelere yardımcı olacağı gibi, oluşturdukları kayıt sistemleri aracılığı ile de geniş bir genetik arşiv hizmeti görmektedirler. Bilhassa belirli bölgelerde, kayıt sistemlerini oluşturabilecek merkezler, kalite kontrolü ve standardizasyonu açısından daha güvenilir olabilecek ve perifer bölgelerde hizmet verecektir. Genetik hastalıkların insidansının yüksek olduğu gözlenen ülkemiz açısından da genetik verilerin yurt içinde kayıtlı kalması, araştırmalara ve yurt içindeki

araştırmacılara açılabilmesi açısından da DNA bankalarının önemi büyüktür.

## KAYNAKLAR

1. Hoffmann EP. The Evolving Genome Project. Am J Hum Gen 1994; 54:129-36.
2. Weissenbach J., Gyapay G., Dib C et al. A Second-generation Linkage Map of the Human Genome. Nature 1992; 359:794-801.
3. Reilly RP. DNA Banking. Am J Hum Genet 1992; 51:1169-70.
4. Yates JRW., Malcolm S., Read P.A. Guidelines for DNA Banking. J Med Gen 1989; 26:245-250.
5. Neitzel H.A. Routine Method for the Establishment of Permanent Growing Lymphoblastoid Cell Lines. Hum Genet 1986; 73:320-26.
6. Pressman S., Rotter IJ. A Novel Approach to Establishing Permanent Lymphoblastoid Cell Lines. Am J Hum Genet 1991; 48:637-38.
7. Hearne CM., Ghosh S., Todd JA. Microsatellites for Linkage Analysis of Genetic Traits Trends Genet 1992; 8:288-94.



## Başağrısı ve sol hemiparezi ile başvuran hasta

Dr. Selçuk Palaçoğlu<sup>1</sup>, Dr. Gökhan Akpınar<sup>2</sup>, Dr. Murat Akova<sup>3</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı Doçenti<sup>1</sup> ve Araştırma Görevlisi<sup>2</sup>  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi Doçenti<sup>3</sup>

Bu bölümünde gerçek bir hastaya ilişkin bulgular konuyla ilgili bir uzmana sunularak, adım adım tanıya ve tedaviye yaklaşması istenmektedir. Tartışmanın sonunda konuyla ilgili bir yorum yer almaktadır.

### VAKA SUNUSU

**Ellibaş yaşında kadın hasta beş gündür devam eden başağrısı, bulantı ve kusma, vücudunun sol tarafında kuvvet kaybı yakınmalarıyla acil servise başvuruyor. Başvurudan iki gün önce bu yakınmalarına uyku halinin de eklendiği öğreniliyor. Hikayesinden son bir haftadır üşüme titreme hissiyle birlikte ateşinin yükseldiğini hissettiği ancak ölçemediği öğrenildi.**

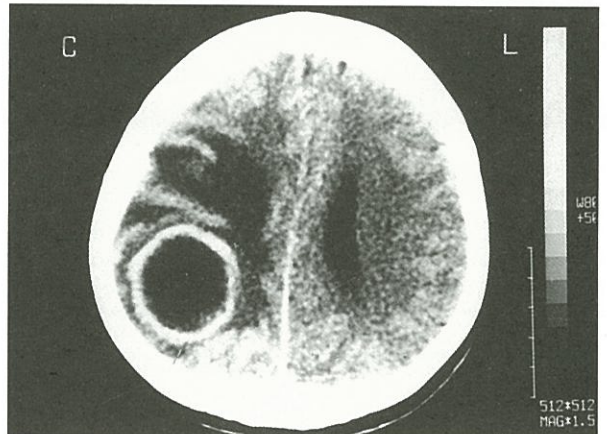
Acil servise başvuran orta yaşlı bu kadın hastada sol hemipareziyle karakterize bir klinik tablo mevcut. Tabloya eşlik eden başağrısı, bulantı ve kusma artmış kafa içi basıncına işaret edebilir. Bu aşamada ayrıntılı bir fizik inceleme ve özellikle göz gibi muayenesinin bilinmesine gerek vardır. İlk planda intrakraniyal yer kaplayan bir lezyon, serebral vasküler bir olay, düşük olasılıkla da olsa meningeal inflamasyon ve serebral vaskülit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır.

**Fizik incelemede hastanın bilinci açık, koopere, ancak uykuya eğilimli olduğu, vücut ısısının 37.0°C, kan basıncı 130/80 mmHg, nabız sayısı 96/dakika, ritmik olduğu saptandı. Nörolojik incelemede sol kolu plejik, sol bacağı 2/5 kuvvetinde, orta derecede ense sertliği ve bilateral grade 3-4 papil stazı saptandı. Öyküde travma ve hipertansiyona ilişkin veri yoktu.**

Bu ek bilgiler ve fizik muayene bulguları hastada kafa içinde bir patolojiye işaret etmekte. Muayene sırasında saptanmamış olmakla birlikte ateş öyküsü, başağrısı, bulantı-kusma, ense sertliği ve uykuya eğilim akla santral sinir sistemine ait bir enfeksiyonu getiriyor. İleri derecede papil stazının saptanması kafa içinde ciddi bir basınç artışına işaret etmektedir. Bu durumda olası bir menenjitte ekarte

etmek için yapılması gereken lomber ponksiyonla beyin omurilik sıvısının (BOS) alınması kontrendikedir. Hipertansiyon öyküsünün olmaması serebral vasküler olayın, travma öyküsünün olmaması ise subdural hematoma aleyhine kanıtlardır. Ayrıca bu son iki hastalıkta da ciddi kafa içi basınç artışı beklenen bir bulgu değildir. Malign kökenli serebral bir olayı da ekarte etmek gereklidir. Bu aşamada tanı için en yararlı bilgi verecek yöntem bilgisayarlı kranial tomografidir (CT). Ayrıca hastanın hematolojik parametrelerinin de belirlenmesi gereklidir.

**Yapılan laboratuvar incelemelerinde lökosit 12.000/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 12.8 gr/dl, hematokrit %34.4, periferik yayması normal sınırlarda, sedimentasyon hızı 40 mm/saat saptandı. Acilen çekilen CT'de sağ parietal bölgede çevresel kontrast tutan, orta hat yapılarında sola doğru itilmeye neden olan ve etrafında ödem alanı olan 4 cm çapında lezyon görüntülendi (Resim 1).**



Resim1. Bilgisayarlı beyin tomografisinde lezyonun görünümü.

Kranial tomografi bulguları hastada kafa içinde yer kaplayan lezyon varlığını doğrular görünüyor. Bu durumda ayırıcı tanı beyin apsisi, glial veya metastatik tümör arasında yapılmalıdır. Hastanın hastaneyeye yatırılarak takibi uygun olacaktır. Genel du-



rumunun çok kötü olmaması dikkate alınarak acil bir cerrahi girişimden çok, erken dönemde elektif cerrahi planlanmalıdır. Yine olası bir beyin apsesi varlığı nedeniyle operasyon öncesi antibiyotik başlanması kültürlerdeki üremeyi engelleyebileceğinden ameliyat sonrasına ertelenebilir. Fokal intrakranial infeksiyon sıklığının AIDS'li hastalarda belirgin derecede arttığı gözönüne alınarak, hastada "Human Immunodeficiency Virus" (HIV) açısından bir risk faktörü olup olmadığının araştırılması ve anti HIV antikorlarının saptanması yararlı olabilir.

**Hasta beyin cerrahisi yoğun bakım ünitesine yatırılarak izlem altına alındı. Derinleştirilen öyküde daha önceden yapılmış kan transfüzyonu, cerrahi müdahale olmadığını saptandı. Ancak bir ay kadar önce apseli bir molar dişinin çekim öyküsü olduğu öğrenildi. Bu sırada hasta adını hatırlamadığı bir antibiyotiği ağız yoluyla iki gün süreyle kullanmıştı. Hastaneye yatışının ertesi günü sağ arka parietalden girilerek lezyondan ponksiyon yapıldı. Alınan 20 ml kadar açık sarı renkli, koyu kıvamlı sıvının mikroskopik incelemesinde bol miktarda parçalı lökosit, gram-pozitif ve negatif kok ve çomaklarla karakterize mikst flora görüntüsü saptandı.**

Bu sonuca göre hastadaki beyin apsесinin varlığı doğrulanmış oluyor. Etyopatogenez büyük olasılıkla diş apsесi ve çekimine bağlı baktereminin rol oynadığı düşünülebilir. Bu durumda etken bakteriler esas olarak ağız florasından köken alan anaeroblar ve mikroaerofilik streptokoklar olacaktır. Abse materyalinin mikroskopik incelemesindeki görüntü de anaerobik bir infeksiyonu destekler niteliktedir. Absenin cerrahi olarak boşaltılması sonucu klinik bulgularda süratli bir düzelme beklenmelidir. Antibiyotik tedavisinde kristalize penisilin oral anaeroblar ve streptokoklar üzerine son derecede etkili olduğundan kullanılabilir. Düşük olasılıkla da olsa *Bacteoides fragilis*'i kapsaması açısından kloramfenikol veya metronidazol tedaviye eklenebilir.

**Cerrahi sonrası erken dönemde hastanın hemiparezisinde düzelme başladı, bilinci tamamen açıldı. Posoperatif birinci günde yapılan muayenesinde sol kol ve bacak kuvveti 4/5 olarak bulundu. Antibiyotik tedavisi olarak 20 milyon ünite kristalize penisilin ve 4x500 mg metronidazol i.v. olarak başlandı. Abse materyalinin serob ve anaerobik kültürlerinde streptokok cinsi bakteriler saptandı.**

Erken dönemde saptanan düzelme hastada iyi prognoza işaret etmektedir. Bu durumda hastanın yakın gözlem altında 4-6 haftalık antibiyotik tedavisi alması uygun olacaktır.

## YORUM

Ateş, bilinç bulanıklığı ve meningeal irritasyon bulguları ile gellen bir hastada ilk akla gelmesi gereken tanı akut menenjitir. Akut menenjitin kesin tanısı BOS incelemesi ile konulur. Ancak bir hastaya lomber ponksiyon yapmadan önce kafa içinde basınç artışına ilişkin bulgu olup olmadığının mutlaka

saptanması gereklidir. Bu amaçla yapılacak en basit muayene yöntemi göz dibinin incelemesidir. Papil stazi saptanan hastalarda lomber ponksiyon, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile kafa içinde yer işgal eden lezyon olmadığı gösterilinceye kadar ertelenmelidir. Aksi halde herniasyona bağlı ciddi mortalite ortaya çıkabilir(1,2). Yukarıdaki tartışmaya konu olan hastada başlangıçtaki tablo klasik akut menenjit tablosunu andırmamakla birlikte, bakteriyel menenjitlerin %15 kadarında ve tüberküloz menenjitte benzeri bir tablonun ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır(3). Ancak hastada daha ilk fizik muayenede saptanan papil stazi lomber ponksiyonu kontrendike hale getirmiştir. Hemiparezi gibi lateralize edici bir bulgu ile birlikte bu hastada kafa içinde yer kaplayan bir lezyon düşünülmesi gereklidir. Hastane dışındaki koşullarda bu tip bir hastayla karşılaşan hekim hastayı derhal radyolojik görüntüleme ve beyin cerrahisi olanakları olan bir merkeze göndermeyi planlamalıdır. Eğer hastanın bu merkeze ulaşması nisbeten uzun zaman (>24 saat) alacaksa olası beyin apsесine yönelik empirik antibiyotik tedavisi başlanması uygun olacaktır(4).

Beyin abseleri normalde nadir görülen hastalıklardır. Geniş otopsi serilerinde sıklıkları %0.2-1.3 oranında bildirilmiştir. Ancak AIDS hastalığının ortaya çıkışından sonra özellikle serebral toksoplazmozis'e bağlı beyin absesi sıklığında belirgin bir artış gözlenmiştir. Beyin absesi gelişiminde bir infeksiyon odağından hematogen yayılım, serebral komşuluk gösteren bir lokalizasyonda infeksiyon, travma gibi faktörler rol oynayabileceği gibi, olguların %15-20'sinde herhangi bir neden saptanmayabilir(4). Sinüzit, otitis media, mastoiditis, diş absesi veya dental girişimler etyolojide nisbeten sık rastlanan hastalıklardır. Yukarıdaki hastada yetersiz tedavi edilmiş bir diş apsесi ve diş çekimini takiben ortaya çıkan bakteremi ve buna bağlı olarak beyin absesi gelişmesi en olası tablodur.

Beyin abseleri mikst karakterde infeksiyonlardır. Anaerob bakterilerin rolü çok önemli olup, tüm abselerin en az %60'ında bir veya daha fazla anaerob bakteri etken olarak gösterilebilir(5). Özellikle oral bölgedeki infeksiyon odaklarından kaynaklanan lezyonlarda mikroaerofilik streptokoklar, kronik otit sonrasında gram-negatif enterik bakteriler, travmaya sekonder beyin abselerinde stafilkoklar etken olarak ortaya çıkabilir. Oral floradan köken alan infeksiyonlarda *Bacteroides fragilis*'in etken olma olasılığı oldukça düşüktür. Bu bakteri ürettiği beta-laktamaz sayesinde penisilin ve türevlerine karşı yüksek oranda direnç gösterir. Abse materyalinde üretilmesi halinde tedavi planının uygun şekilde değiştirilmesi gerekir.

Antibiyotik tedavisi olası etkenlere göre planlanmalıdır. Penisilin *B. fragilis* dışındaki anaeroblara ve streptokoklara son derecede etkili ve ucuz bir antibiyotik olması nedeniyle tercih edilebilir. Yüksek dozda (20 milyon ünite/gün) kristalize penisiline ek olarak *B. fragilis*'e etkili olabilecek kloramfenikol veya metronidazol tedaviye eklenebilir(4,5). Özel-



likle otitis media, mastoidit ve pyojenik akciğer apsesine sekonder infeksiyonlarında bu tür bir yaklaşım planlamalıdır. Beta-laktam/betalaktamaz inhibitörü kombinasyonu antibiyotikler alternatif bir tedavi olarak kullanılabilirler(6). Bir 3. kuşak sefalosporin olan sefotaksim iyi serebral penetrasyon ve streptokokal etkinliği, ayrıca enterik gram-negatiflere de etkili olması nedeniyle penisiline alternatif oluşturulabilir. Özellikle orta kulak iltihabına sekonder abselerde iyi bir seçenek teşkil eder. Pseudomonas aeruginosa'nın etken olduğu kronik otitis mediaya bağlı gelişen beyin abselerinde bir antipsödomonal sefalosporin olan seftazidim kullanılmalıdır(4).

Antibiyotik tedavisinin süresi kesin olarak belirlenmemiş olmakla birlikte cerrahi tedavi uygulanmayan hallerde minimum 8 hafta, cerrahi sonrası ise 4-6 hafta genel olarak kabul görmektedir. Tedavi süresini belirlemede radyolojik görüntüleme bir kriter olarak kullanılamaz. Çünkü pek çok iyileşmiş abse CT'de patolojik görüntü vermeyi sürdürebilir(4-6).

## KAYNAKLAR

1. Garfield J. Management of supratentorial intracranial abscess: A review of 200 cases. Br Med J 1969; 2:7-11.
2. Lechtenberg R, Sierra MF, Pringle GF, et al. Listeria monocytogenes: Brain abscess or meningoen- cephalitis. Neurology 1979; 29:86-90.
3. Tunkel A, Scheld WM. Acute meningitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Churchill Livingstone, New York: 1995; 831-65.
4. Wispelwey B, Scheld WM. Brain abscess. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th ed. Churchill Livingstone, New York: 1995; 887-900.
5. de Louvois J. The bacteriology and chemotherapy of brain abscess. J Antimicrob Chemother 1978; 887-900.
6. Akova M, Akalin HE, Korten V, Özgen T, Erbeni A. Treatment of intracranial abscesses: Experience with sulbactam/ampicillin. J Chemother 1993; 5:181-185.



## DNA tamir enzimleri - 1994 yılının molekülü

### Dr. Tezer Kutluk

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Onkoloji Ünitesi, Pediatri Profesörü

*Bilgisayarınızın başına oturup, 3 milyon karakterden oluşan bir yazı yazın kaç hata yaparsınız? Hata yapmamaya ne kadar özen göstererseniz de DNA tamir sistemi ile yarışamazsınız. Bu sistem sayesinde ki insan genomunda 3 milyon baz çiftinden sadece 3'ünde hata görülmektedir. İşte bu mükemmel sistem 'Science' dergisi tarafından 1994 yılında grup olarak 'Yılın Molekülü' seçilmiştir.*

İnsan genomundaki DNA, yaşamın devamlılığı ve sağlıklı olmaktan sorumlu 60.000 kadar proteini kodlamaktadır. Eğer DNA'dan kopyalamalar mükemmel bir kontrol altında olmayıp, yüksek oranda hatalara izin verseydi, kanser ve diğer birçok hastalığın sıklığında çok ciddi artışlar görülecek, insan türünün devamlılığı tehlikeye girecek, kalıtımın mükemmelliği olmayacak ve yaşam süresi çok daha kısa olacaktı. Öte yandan, hiç hatasız bir kopyalama sistemi olsaydı, evrim, çevreye adaptasyon ve yeni türlerin oluşumu gibi kavramlar olmayacaktı. İşte DNA tamir enzimleri, bu iki durumu da dengeleyerek yaşamın sürekliliği, sağlıklı olmak için temel olan uygun bir ortamın oluşmasından sorumlu temel moleküllerdir.

İnsanlarda iyi çalışan bir DNA tamir sisteminin varlığında, her bir hücre jenerasyonu için, baz çifti başına yaklaşık  $10^{-10}$  mutasyon olmaktadır. DNA tamir sistemi, insandaki  $10^{14}$  hücre ve her bir hücredeki  $4 \times 10^9$  baz ile uğraşmaktadır. Yaşam boyunca bir hücre  $10^{16}$  kez bölünmektedir. İnsan vücudunda DNA kimyasından kaynaklanan spontan hatalar, çevresel etkenlerle oluşan hasarlara göre genellikle çok daha tehlikelidir (1). Geçen her saniye boyunca DNA'da kendiliğinden, devamlı bir hasar oluşmaktadır. Oluşan spontan DNA hasarı ile bir hücre günde 10.000' den fazla baz kaybetmektedir (2). Bu sırada ise bir çok hücre bölünmeye devam etmekte, DNA kopyalaması gibi önemli olaylar süregelmektedir. Oluşan her yeni kopyada da bir çok hata olasılığı ortaya çıkmaktadır. Karsinojenlerle temas oluşan hasar miktarını daha da arttıracaktır.

Bu hasara DNA tamir enzimlerinin müdahalesi olmazsa, hücre fonksiyonları bozulabilecek, kanser sıklığında belirgin bir artış olacaktır. Tamir sistemi, çalışkan bir tamirci gibi, DNA'yı devamlı tarayarak hatalı yerleri bulmakta, kesip atmakta ve boşluklara yama (KES ve YAMA) yaparak oluşan hasarı ortadan kaldırmaktadır. DNA tamir mekanizmaları çeşitlidir. Her biri farklı tipteki hasarların giderilmesinde rol oynamaktadır.

Aşağıda başlıca DNA tamir mekanizmaları verilmiştir.

### 1. Hatalı Eşleşmenin Tamiri ('Mismatch repair')

'Mismatch repair' DNA kopyalanması sırasında yanlış eşleşen bazların taranıp bulunması, kesilip atılması ve oluşan boşlukların doğru baz dizilimleri ile doldurulmasında rol oynamaktadır. 'Mismatch repair' bakterilerde üç bazlık yanlış eşleşim bölgelerini temizlediği halde, insanlarda 5 ve daha fazla yanlış baz eşleşmelerine müdahale edebilmektedir. Hatalı 'mismatch repair' geninin saptanması tanınal olarak kullanılabilirse, kanserin erken tanısı ve tedavisinde de yol katedilmiş olacaktır (2,3). DNA biyosentezinde sık görülen hatalar 'yanlış baz insertasyonu' örneğin, timin'in karşısına adenin yerine guanin gelmesi; veya bir-iki fazladan baz insertasyonu ile DNA'da karşısında baz bulunmayan ekstra bazların bulunması gibi hatalardır. İşte 'Mismatch repair' sistemi bu gibi yanlış eşleşmeleri bulup düzeltmekten ve hatasız DNA zinciri sentezinden sorumludur (3).

E. Coli'de rekombinasyon ve replikasyon sırasındaki hatasızlığı sağlayarak genetik kararlılığı sağlayan 'Mutasyondan Korunma Sistemi'nde başlıca 4 gen vardır. Bu genler Muth, MutL, MutS, MutU proteinlerini kodlamaktadırlar. Bu proteinler Mismatch repair'inde rol oynamaktadırlar. İnsanlarda da benzer genler tanımlanmıştır (3).

'Mismatch repair' sistemi, yeni sentezlenen DNA zincirinden alınan sinyallere bağlı olarak çalışacaktır. Tamir sisteminin replikasyon hatalarının



bulunduğu zincire yönelmesi E. Coli'de GATC sekanlarındaki adenin metilasyon özelliklerine bağlıdır. GATC modifikasyonu DNA sentezinden sonra olmaktadır, yani, yeni DNA sentezinden hemen sonra DNA'nın metilsiz durumu tamir sistemini yönlendirmektedir. Metil grubunca yönlendirilmiş tamir sistemi kompleks bir sistemdir. Tamir MutS proteinin yanlış eşlemenin olduğu bölgeye bağlanması ile başlar. Sonra MutL'de buraya bağlanır. Bu kompleks, MuthH proteini ile birlikte bulunan GATC endonükleaz sistemini aktive eder ve modifiye olmamış olan DNA zinciri hemimetiled (GATC) segmentinden kırılır. Bu zincir kırılması hatalı eşlenmenin iki tarafında da olabilir. Daha sonra MutS, MutL proteinleri ve DNA helikaz II enzimi (MutU proteini) modifiye olmamış DNA segmenti, GATC segmentini ve hatalı eşlemeyi de içine alacak şekilde kesilerek ortadan kaldırılır (3).

Aralık 1993'de herediter non-polipozis kolorektal kanserinde (HNPCC) 'mismatch repair' geni hMSH2'deki defekt tanımlanmıştır. Batı toplumlarında 200 kişiden birinde bu hatalı genin bulunduğu sanılmaktadır. 1994'de hMLH1, hPMS1 ve hPMS2 gibi HNPCC'de görülen diğer genler de klonlanmıştır (2) HNPCC vakalarında çoğunlukla şu 4 lokustan birisinde defekt vardır. hMSH2 geni; bakterilerdeki MutS'in homologu bir proteini kodlar. hMLH1, hPMS1, hPMS2 genleri ise farklı MutL proteinleri kodlamaktadırlar. HNPCC otozomal dominant geçiş gösterir. Bu hastalardan alınan normal hücreler bir normal bir de defektif tamir geni taşıyan, 'normal' tip allelin somatik mutasyonla inaktivasyonu sonucu tümör hücrelerinde genin iki kopyası da hatalıdır. Böylelikle 'mismatch repair' gen fonksiyonunun olmaması HNPCC tümörlerinin gelişmesini başlatan olay olmaktadır (3).

'Mismatch repair' bozuklukları bir taraftan kansere yol açabilecek mutasyonların artışına yol açarken, diğer taraftan aynı mutasyonlar tamir yetenekleri bozuk olan bu hücrelerde kanser tedavisinde kullanılan alkilleyicilere direnç gelişimine de yol açabilmektedirler (3).

## 2. Baz ve Nükleotid kesim tamiri ('Base excision repair' ve 'Nucleotid excision repair')

Kesim tamirinde hasar gören baz veya nükleotid kesilerek DNA'dan çıkarılır, yerine komplementer zincirdeki baz 'kalıp' kabul edilerek yenisini yerleştirir. Normal hücresel aktiviteler sırasında, DNA oksidasyon ve diğer bazı hücresel reaksiyonlar yolu ile hasar görecektir. Böyle durumlarda hücrenin güvendiği mekanizma 'Baz kesim tamiri'dir. Ayrıca UV ve çeşitli kimyasallar gibi çevresel ajanların oluşturduğu hasarların tamirinde bir başka mekanizma da 'Nükleotid kesim tamiri'dir. Nükleotid kesim tamiri insanlarda oldukça kritiktir, çünkü bu mekanizma DNA'daki büyük hasarların tamirinde rol oynamaktadır (2,4).

Serbest radikallerin oluşturduğu hasarların çoğu baz kesim tamiri ile giderilir. Bu mekanizma nükleotid eksizyon tamirinden farklıdır. Baz eksizyon tamiri iki basamakta olur: önce, hasarlı baz glukozilaz

enzimi ile deoksiriboz'dan ayrılarak DNA'dan uzaklaştırılır, sonra bazsız kalan şeker AP endonükleaz enzimi ile kesilir. Tamiri başlatan 'DNA glukozilaz' enzimi kataliz sırasında lezyon ile temasını sürdürdüğünden, baz kesim tamirinin substratları sınırlıdır. Halbuki nükleotid kesim tamirinde enzim sistemi hasarın iki tarafındaki fosfodiester bağlarını hidrolize ederek, lezyonun içinde kaldığı bir oligonükleotid oluşturur. Kesilen oligonükleotid DNA'dan ayrılır sonra oluşan boşluk doldurulur ve zincir birleştirilerek tamir tamamlanır. İnizyon özellikleri ve kesilen DNA parçacıklarının boyutları prokaryot ve ökaryotlarda farklılıklar göstermektedir. Genellikle DNA hasarı prokaryotlarda 12-13 ökar-yotlarda 27-29 nükleotid oligomerleri içinde yok edilir. Bu eksizyonda rol oynayan nükleaz aktivitesi diğer endonükleaz ve ekzonükleazlarla karıştırılmaması için 'eksinükleaz' (eksizyon yapan nükleaz anlamında) olarak adlandırılır.

Örnek olarak, eksinükleazlar, UV'ye bağlı karsinogenik siklobütan pirimidin dimerleri, sigaraya bağlı benzopiren-guanin, sis-platin-guanin gibi büyük DNA "adduct'larını" eksize etmektedirler. Ancak O<sup>6</sup>-metil guanin ve diğer metilasyona uğramış, helikste distorsiyona yol açmayan lezyonların tamirinde de rol oynarlar. Substrat kapasitesinin geniş olması nedeni ile DNA'dan hatalı eşlenmiş bazların tamirini de gerçekleştirir, ancak 'Hatalı eşlenmeye' özgül tamir mekanizmalarının ('mismatch repair') aksine, eksizyon tamirinde yanlış bazın olduğu zincirle birlikte sağlam zincirde de eksizyona, dolayısı ile mutasyona yol açar.

İnsanlarda nükleotid eksizyon tamir mekanizmalarındaki bozuklukların örnekleri Xeroderma pigmentozum (XP), Cockayne sendromu (CS), Trikotiyodistrofi (TT), Xeroderma pigmentozumda DNA tamiri bozukluklarının olduğunun saptanması ve rodent hücre dizilerinin UV'ye duyarlı mutantlarının geliştirilmesinden sonra insan tamir genleri klonlanabilmiştir. İnsanlardaki nükleotid eksizyon tamir genleri XP veya ERCC ('excision repair cross complementing') kısaltmaları ile kullanılmaktadır. Xeroderma pigmentozum'lu hastalarda güneş ışığı ile uyarılan fotodermatozlar, deri kanserleri ve nörolojik bozukluklar görülür. Nükleotid eksizyon tamirinde defekt vardır, bu hastalarda 7 değişik genetik grup vardır (XP-A.....XP-G). Her grupta ışık duyarlılığı farklı düzeydedir. Oluşan siklobütan primidin dimerleri transkripsiyon ve replikasyonu engellemektedir. Cockayne sendromunda ise mental ve motor retardasyon, fotosensitivite görülür fakat deri kanseri sıklığında bir artış yoktur. 'Transkripsiyona-bağlı tamir' hatalıdır. CSB/ERCC6, XPD gibi tamir genlerinde mutasyon vardır. Trikotiyodistrofili hastalarda mental gerilik, kısa boy, frajil saçlar (sülfür içermez), nöromusküler anormallikler bulunur ve XPB, XPD, XPB genlerinde mutasyon vardır (4). Tablo 1'de nükleotid eksizyon tamir genleri verilmiştir (5)

Antikanser kemoterapi ile oluşan DNA hasarı da Nükleotid eksizyon tamiri ile ortadan kaldırılabilmektedir. Bu nedenle tedavi etkinliği ve direnç konularında hücrelerdeki tamir mekanizmaları önemli göstergeler olabilir.



**Tablo 1. Nükleotid eksizyon tamir genleri**

Hastalık/gen	Klonlama	Fonksiyon
Xeroderma pigmentozum		
A	+	Zinc finger protein (DNA bağlayıcı protein)
B	+	Helikaz
C	+	Bilinmiyor
D	+	Helikaz
E	-	Bilinmiyor
F	-	Bilinmiyor
G	+	Bilinmiyor
Cockayne sendromu		
A	-	Bilinmiyor
B	+	Helikaz

### 3. Transkripsiyona-bağlı nükleotid kesim tamiri

Nükleotid kesim tamirinin bir alt grubu olan Transkripsiyona-bağlı nükleotid kesim tamiri ('Transcription-coupled repair') bakteri, maya, rodentler ve insanlarda yaygın olarak bulunmaktadır. Ayrıca rodentlerdeki bazı çalışmalar, bunların transkripsiyon olmayan genlerdeki belirli bazı hasarların giderilmesinde daha güçsüz olduklarını göstermiştir. Bu nedenle rodentler bazı karsinojenlere karşı, insanlardan daha hassastırlar. Çoğu zaman karsinojenlerin saptanması ile ilgili 'karsinojenite testleri' de rodentlerde yapıldığından bu noktanın bilinmesi kanser gelişmesi-karsinogenez açısından önemlidir. İlginç olarak XPB ve XPD genlerinin kodladığı helikaz enzimleri Transkripsiyon başlatma faktörü olan TFIIH'nin de komponentidirler. Böylece hem transkripsiyonun başlamasında hem de nükleotid eksizyon tamirinde rol oynamaktadırlar. Bu helikaz enzimlerinin bazılarının eksikliğinde Cockayne sendromu, Trikotiyodistrofi klinik tabloları ortaya çıkmaktadır. Yani CS ve TTD, transkripsiyon ile ilgili sendromlar olabilirler. XPB ve XPD genlerinin kodladığı helikazlardaki fonksiyon bozukluğuna bağlı transkripsiyon bozukluğu nöronal ve ektodermal dokularda erken dönemdeki gelişimi bozacaktır (6).

Tablo 2'de DNA tamir defekti bilinen veya şüphelenilen hastalıklar özetlenmiştir (5). Bütün bu zah-

**Tablo 2. DNA tamir defekti bilinen veya şüphelenilen hastalıklar**

Hastalık	UV	Sensitivite		Kanser riski
		X-ray	'Cross-link'	
Xeroderma				
Pigmentosum	+	-	-	+++
Cockayne sendromu	+	-	-	-
Bloom sendromu	-	-	±	+++
Fankoni anemisi	-	-	±	+++
Ataksi telanjiektazi	-	+	-	++
Hutchinson-Gilford progeria	±	-	-	-
Nevoid bazal hücreli karsinoma send.	+	+	-	++
Displastik nevus send.	±	-	-	+++

metli ve uzun çalışmaların sonuçları biriktikçe çalışmacılar DNA tamir enzimlerinin farklı farklı birçok yerdeki rollerini gördükçe, hayrete düşmüşlerdir. Bugün artık 'tamir enzimlerinin' DNA replikasyonu, hücre döngüsünün kontrolü, gen ekspresyonu gibi bir çok noktadaki rolleri bilinmektedir. Tamir mekanizmalarının anlaşılması hücre biyolojisinde daha ileri çalışmalara yol açacaktır, belki de tamir bozukluğu ile giden başka hastalıkların tanımlanmasına da yol açacaktır. Kanser kemoterapisinde DNA tamir mekanizmalarının uyarılmasının dirençle ilişkisine yönelik yeni yaklaşımlar olabilir. Ayrıca yaşlanma ile ilişkisi aydınlanırsa konunun boyutları daha da değişecektir.

### KAYNAKLAR

1. Koshland DE. Molecule of the year: The DNA repair enzyme (editorial). 1994; 266:1925.
2. Culotta E, Koshland DE. DNA repair works its way to the top. 1994; 266:1926-27.
3. Modrich P. Mismatch repair, genetic stability, and cancer 1994; 266:1959-60.
4. Sancar A. Mechanisms of DNA excision repair. Science 1994; 266:1954-56.
5. Legerski RJ, Lei L. DNA repair capability and cancer risk. Cancer Bull 1994; 46:228-32.
6. Hanawalt PC. Transcription-coupled repair and human disease. Science 1994; 266:1957-58.



## Atıf rekortmenleri

Dr. Metin Çakmakçı<sup>1</sup>, Dr. M. Oğuz Güç<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti<sup>1</sup>, Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti<sup>2</sup>

Bu köşemizde size bilimsel yayınların dünyasını, doğal olarak da özellikle yaşam bilimleri ile ilgili yayınlarda olup bitenleri, güncel konuları, makaleleri, dergileri ve yazarları tanıtmak, dünyadaki ilgi alanlarına dikkatinizi çekmek istiyoruz. Her alanda bilgi patlamasının yaşandığı ve yeni gelişmelerin eski bilgileri hızla geçersiz kıldığı çağımızda, yarışa katılmak isteyen bilimadamları, somut ilerlemeler sağlayabilmek için araştırmalarını güncel bilimsel yayınların ışığında planlamak zorunda kalmaktadır. Dolayısıyla, bilimsel alanda da "moda konular" dan bahsedilebilmekte ve göresel olarak, bazı konuların daha "önemli" olduğu da iddia edilebilmektedir. Fazla sayıda araştırmacıya ve onların araştırmalarına ilham kaynağı olan yayınların, bilimsel gelişmelere yön vermekte daha önemli rol oynadıklarından, diğer bir deyişle daha "iz bırakır" nitelikte olduklarından söz edilebilir. Bu "iz bırakmanın" bir ölçütü, o yazının başka yazıların hazırlanmasında kullanılmış olması, referansında gösterilmiş olması, başka bir deyişle o yayınlara atıf (=sitasyon) yapılmış olmasıdır.

Hemen belirtilmesi gereken nokta, "çok atıf = bilim" gibi bir yanlış saplantının hiçbir geçerliliğinin olmadığıdır. Herhangi bir yayının göresel öneminin matematiksel bir ifadesi olarak, o yayını temel alan çalışmaların sayısı kullanılabilir. Bu şekilde bir değerlendirme o çalışmaları yapmış olan araştırmacıların da göresel olarak bilimsel alanda "daha etkin" oldukları sonucunu doğurmaktadır.

Bu tip sonuçlara varmak için dünyada yayınlanmış bütün ciddi bilimsel dergilerde yer alan makalelerin kaynakçaları incelenmekte ve bu makaleler tarafından atıfta bulunulan diğer çalışmalar saptanmaktadır. Oldukça zor bir işlem olan bu analizlerin sonuçları günümüzde ABD'deki Institute for Scientific Information (ISI®) tarafından yayınlanan Science Citation Index (SCI®) te iki aylık, yıllık veya beş yıllık toplamlar halinde bulunabilir. ISI® bazen bu bilgileri değişik formatta ve toplu olarak Current Contents® veya Science Watch® gibi yayınlarında da değişik sıklıklarla sunmaktadır.

Değişik araştırmacıların bu bilgi havuzundaki ağırlıkları da ölçülebilir. Bir araştırmacının "impakt faktörü", o araştırmacının yayınlarına yapılan toplam atıf sayısının yayınlarının sayısına bölünmesi ile elde edilen bir oran olarak tanımlanmaktadır. Çok sayıda araştırma yayınlamış olan bir araştırmacının üretken olduğu söylenebilir. Ancak az sayıda yayınına rağmen çok sayıda çalışmaya kaynak olması sonucu fazla sayıda atıf almış olması da o araştırmacının "impakt faktörü" nün yüksek olduğunu göstermektedir.

Her ne kadar bir çalışmaya yapılan toplam atıf sayısı o çalışmanın görece önemli olduğuna işaret etse de, bazen, bilimsel açıdan hatalı yayınların yanlışlığını vurgulamak amacıyla yazılan makaleler sonucu bu hatalı yayınlara yüksek sayıda atıf yapıldığı gözlenebilmektedir. Dolayısıyla almış olduğu atıf sayılarına bakılarak önemliliği değerlendirilmekte olan bir yayının *negatif atıf* almadığına da dikkat edilmesi gerekmektedir.

### ATIF SAYILARI AÇISINDAN TÜM ZAMANLARIN DÜNYA ŞAMPİYONU MAKALELER

ISI® tarafından 1990 yılında yayınlanmış olan bir değerlendirmede 1945-1988 yılları arasında SCI® te yer alan dergilerde yayınlanmış 15 milyon bilimsel yayının 175 milyon kaynakçası incelenmiş ve bunların içinde en çok geçen 400 adet makale saptanmıştır. Bu sayımızda size 1990 yılı itibarıyla tüm zamanların en fazla sayıda kaynak gösterilmiş olan ilk on makalesini bildiriyoruz. İleriki sayılarımızda da bu listedeki diğer yayınları da bildirecek ve bu listenin bazı özelliklerini de değişik açılardan irdedeleyeceğiz. Aşağıdaki listede parantez içerisindeki sayılar o makaleye yayımlandığı tarihten 1990 yılına kadar yapılmış olan toplam atıf sayısını göstermektedir.

1. (187652) Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall RJ. Protein measurement with folin phenol reagent. J Biol Chem 1951; 193:265-275.



2. **(59759)** Laemli UK. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 1970; 227: 680-685.
3. **(24366)** Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976; 72: 248-254.
4. **(20672)** Weber K, Osborn M. The reliability of molecular weight determinations by dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *J Biol Chem* 1969; 244:4406-4412.
5. **(20505)** Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 1957; 226:497-509.
6. **(17928)** Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol* 1963; 17:208-212.
7. **(17510)** Davis BJ. Disc electrophoresis-II. Method and application to human serum proteins. *Ann NY Acad Sci* 1964; 121:404-427.
8. **(17247)** Fiske CH, Subba-Row Y. The colorimetric determination of phosphorus. *J Biol Chem* 1925; 66:375-400.
9. **(16382)** Southern EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975; 98:503-517.
10. **(13782)** Scatchard G. The attractions of proteins for small molecules and ions. *Ann NY Acad Sci* 1949; 51:660-672.

### "Rekortmenlerin" analizi

Yukarıdaki listeye biraz dikkatli bakıldığında, bu makalelerin neredeyse hepsinin bir yöntemi tarif ettiğini görürsünüz; protein düzeyinin ölçülmesi, moleküler ağırlığın saptanması, dokudan lipid izolasyonu v.b. Burada iş biraz karışıyor gibi. Şöyle ki; acaba bir yöntemi bulmak ve tanımlamak ne oranda "bilim" dir veya gerçek anlamda "bilim" derken neyi kastediyoruz? Bu soruların yanıtlarına ulaşmanın ilk basamağı "bilim" in sağlıklı bir tarifinin yapılmasıdır. Günümüzdeki yaygın anlayışla "bilim" in, *temel veriler ışığında hipotezlerin test edilerek sonuçların elde edilmesi ve evrensel kuralların anlaşılması süreci* olduğu düşünülürse, sadece yöntem tanımlayan yayınların o yöntemi kullanarak "bilimsel süreçlere" katkıda bulunan araştırmalardan ayrı tutulması gerektiği söylenebilir. Öte yandan, bu makalelerin tanımladığı yöntemler kullanılarak birçok somut verilerin elde edildiği çalışmalarda evrensel kuralların daha iyi anlaşılmasında önemli ilerlemelerin kaydedildiği kuşkusuzdur. Sorulması gereken diğer bir soru ise, acaba yöntem tanımlamayan herhangi bir makalenin toplam atıf sayısı bu sayılara erişebilir mi? Pek olası görülüyor.

### Yayınların yarısı işe yaramaz mı?

Bu araştırmanın dikkati çekebilecek diğer bir bulgusu ise, aynı dönemde yayınlanmış makalelerin %45'inin atıf sayısının "sıfır" olduğunun saptanmış olmasıdır. Bu bulgu, bilimsel alanda yapılan yayınların %45'inin kendi yazarları tarafından dahi daha sonra bir kez zikredilmeye değer bulunmadığı ya da kullanılmadığı şeklinde yorumlanabilir. Dolayısıyla, günümüzdeki bilimsel yayınların hemen yarısının pek de önemli olmadığı gibi bir sonuca varmak olasıdır.

### 1994-1995'İN SICAK KONULARI

1994'te yayınlanan makalelerden yüksek hızda sitasyon alan ilk beş makaleyi aşağıda bulacaksınız. Bu makaleler günümüzün "moda" araştırma konuları hakkında bir fikir vermektedir. Ancak unutulmaması gereken bir nokta şudur. SCI® tarafından taranan dergilerde yayınlanan bilimsel makalelerin en az %36'sı Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilmekte olup, bu yayınlar toplam atıfların da en az %50'sini almaktadırlar. Dolayısıyla, aşağıdaki beş makalenin konuları da doğal olarak Amerika Birleşik Devletleri'nin araştırma ilgisini büyük ölçüde yansıtmaktadır. Parantez içindeki rakamlar o makalenin yayınlandığından Nisan 1995 tarihine kadar aldığı toplam atıf sayısını belirtmektedir. Dergilere de dikkatinizi çekeriz.

1. **(238)** Kamb A. ve diğ. A cell cycle regulator potentially involved in the genesis of many tumor types. *Science* 15 Nisan 1994; 264: 436-440.
2. **(162)** Stahl N. ve diğ. Association and activation of Jak-Tyk kinases by CNTF-LIF-OSM-IL6B receptor components. *Science* 7 Ocak 1994, 263: 92-95.
3. **(156)** Papadopoulos N. ve diğ. Mutation of a mutl. homolog in hereditary colon cancer. *Science* 18 Mart 1994; 1625-1629.
4. **(146)** Nobori T. ve diğ. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 21 Nisan 1994; 368:753-756.
5. **(120)** Lütticken C. ve diğ. Association of transcription factor APRF and protein kinase Jak1 with the interleukin-6 signal transducer gp 130. *Science* 7 Ocak 1994; 263: 89-92.

### KAYNAKLAR

1. Garfield E. The most-cited papers of all time, SCI 1945-1988. Part 1A. The SCI top 100-will the Lowry method ever be obliterated? *Current Contents* 1990; 7:3-14.
2. Garfield E. The most-cited papers of all time, SCI 1945-1988. Part 1B. Superstars new to the SCI top 100. *Current Contents* 1990; 8:3-13.
3. Editorial. Citation analysis identifies 1994's most-cited authors, hottest topics. *The Scientist* 1995; 6: 13.



gram olarak girilebilir. Her iki değer de beklenen minimum ve maksimum değerler arasında yer aldığı için, yani makul değerler olduğu için min-max ve sıralı liste kontrolü ile bu tür hataların saptanması kolay değildir. Yine de, bu tür hataların hepsini de-ğilse de, bir kısmını yakalayabilecek bir yöntem vardır. Doğum ağırlığının ölçüm duyarlılığı 10 gramsa, yani örneğin 1348 gram olarak değil de, 1350 gram olarak veriler girilmişse, tüm bebeklerin doğum ağırlığının son rakamı "0" olmalıdır. Bu durumda doğum ağırlığının 10'a bölümünden kalan rakam "0"dan farklı olan bebeklerin kayıtlarında hata var demektir. Bu işlem, bilgisayar aracılığıyla tanımlanıp yapıldığında, veri giriş hataları saptanabilir. Doğum ağırlığının ölçüm duyarlılığı 1 gramsa, veri giriş hatalarını saptayabilmek için tek güvenilir yöntem çift operatörle veri girişidir.

### Aşırı değer (outlier) kontrolü

Veri giriş hatalarının saptanabileceği son bir yöntem ise birden çok değişken arasında ilişki olduğu durumlarda uygulanabilen "aşırı değer kontrolü"dür. Örneğin doğum haftası 33 hafta, ve doğum ağırlığı 1500 gram olan bir bebeğin doğum ağırlığı yanlışlıkla 5100 gram olarak girilmiş olsun. Her iki rakam da (1500 ve 5100) beklenen sınırlar içinde olduğu için yukarıda sözü edilen yöntemlerle (çift operatör yöntemi hariç) bu hatayı saptamak mümkün değildir. Bu tür hataları saptayabilmek için hangi veri grubunda hata araştırılıyorsa, bunla bağıntılı olduğu bilinen diğer bir veri grubunun bulunması gerekir. Bu örnek için yatay ekseninde doğum haftası, dikey ekseninde de doğum ağırlığı olmak üzere tüm deneklerin bir noktayla temsil edildiği bir noktadağılım grafiği (scatter-plot) çizildiğinde, doğum haftası arttıkça, doğum ağırlığının da arttığı, yani noktaların grafiğin sol-alt köşesinden sağ-üst köşesine doğru dizildiği görülecektir. Bu genel eğilimin dışında kalan noktalar aşırı değerler (outlier) olarak adlandırılır. Aşırı değerlerin saptanmasına yarayan çeşitli istatistik analiz yöntemleri de vardır (Mahalanobis' distance, Cook's distance, Leverage value ve regresyon analizinin bazı modülleri gibi). Aşırı değerlerin bir kısmı, gerçek değerler olabilir, ancak bazılarının da veri giriş hatasına bağlı olması olasılığı her zaman vardır.

### EKSİK VERİLERE NE YAPMALI?

Hemen hemen tüm çalışmalarda bazı hastalara ait bazı verilerin eksik olması kaçınılmazdır. Örneğin anket formlarındaki bazı bölümlerin doldurulması unutulmuş olabilir, anketi yanıtlayan kişi bazı sorulara yanıt vermek istemeyebilir, hastadan alınan kan örneği kaybolabilir, laboratuvar tekniği ile ilgili hatalardan dolayı bir grup veri elde edilememiş olabilir. Eksik veri olduğu zaman, bu denekleri çalışmadan çıkarıp, verileri eksik olmayan deneklere ait verilerin analizi ile yetinmek ilk bakışta yeterli ve doğru gibi görünmektedir. Ancak nedeni ne olursa olsun, eksik veri olması hafife alınacak bir konu değildir ve istatistik analize geçmeden önce eksik verilerle ilgili çalışmaların yapılması kesinlikle gereklidir.

### Eksik veriler neden eksik?

*ÖRNEK 2. Hodgkin hastalığında iki farklı tedavi rejiminin (örneğin kemoterapi ve radyoterapi) sağkalım süresine etkisi araştırılıyor. Her iki gruptaki 100'er hastadan % 20'sinin 12 aylık izlemiden sonra kontrole gelmediği, yani bu hastalara ait verilerin eksik olduğu görülüyor. Bu hastalara ait verileri ne yapmalı?*

Bu hastalar dışındaki 160 hastanın analizi yapıp, sonuçlar sunulabilir. Ancak kontrole gelmeyen 40 hastaya ait veriler bilinseydi, yani 200 hastanın hepsi izlenebilseydi, sonuçlar değişebilir miydi? Acaba bu 40 hasta neden kontrole gelmemiştir? ölümleri için mi, yoksa kontrole gelmeye gerek duymayacak kadar sağlıklı oldukları için mi? ölmüşlerse, Hodgkin hastalığına bağlı bir nedenden mi öldüler, yoksa trafik kazası, miyokard infarktüsü gibi diğer nedenlerle mi öldüler?

Eğer kontrole gelmeyen hastalardaki ölüm oranları ve ölüm nedenleri, her iki grupta da aşağı yukarı aynıysa, 200 hasta yerine 160 hastanın sonuçları analiz edilebilir. Ama kontrole gelmeyen hastalardaki ölüm oranı kontrole gelenlerden farklıysa, çalışmanın sonuçlarının geçerliliği kuşkuyla tartışılabilir. Diyelim ki, kemoterapi grubunda 12 ay ya da daha uzun süre izlenen 80 hastanın 16'sı (ölüm oranı % 20), radyoterapi grubunda ise 80 hastanın 8'i öldü (ölüm oranı % 10). Buna dayanarak -ve eksik verileri tamamen gözardı ederek- radyoterapinin daha başarılı bir tedavi olduğu öne sürülebilir. Kemoterapi grubunda kontrole gelmeyen hastaların hepsinin yaşadığı, radyoterapi grubunda ise hepsinin öldüğü varsayılırsa, ölüm oranları kemoterapi grubunda % 16 (16/100), radyoterapi grubunda ise % 28 (28/100) olacak ve kemoterapinin daha başarılı olduğu görülecektir.

Prospektif çalışmalarda başlıca eksik veri nedeni hastanın izlem dışı kalmasıdır. Bu durumda hastaya ait verilerin hepsi değil, ama bir kısmı eksiktir. Çoğu kez eksik verileri sonradan tamamlamak olanaksız olduğu için kontrol dışı kalan hastaların kontrole gelen hastalarla benzer özelliklerde olduğu varsayılarak analiz yapılır. Örnek 2'deki çalışmada olduğu gibi kısa süreyle de olsa izlenmiş olan hastalara ait verileri de değerlendirmeye dahil eden analiz yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemler ara-

*ÖRNEK 3. Denek olarak 100 doktorun katılması planlanan bir anket çalışmasında hiperlipidemisi olan hipertansiflerde "A" ve "B" adlı antihipertansiften hangisinin daha sık kullanıldığı araştırılıyor. "A" ilacının daha fazla kullanıldığı şeklinde bir sonuç çıkacağı tahmin ediliyor. Kırk doktor yerinde bulunamadığı için 60 doktorun anket yanıtları değerlendiriliyor. Bu 60 doktordan 33'ü "A" ilacını, 27'si "B" ilacını kullandığını belirtiyor. Bu verilere dayanarak doktorların % 55'inin "A", % 45'inin "B" ilacını tercih ettiği öne sürülüyor.*



<b>Tablo 1. Veri analizi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar.</b>	
<b>1. HAZIRLIK</b>	Verileri kodlayın ve bilgisayara ortamına aktarın. Verilerde hata kontrolünü yapın. Eksik verilere ne yapılacağına karar verin.
<b>2. VEİLERİN GÖZDEN GEÇİRİLMESİ</b>	Tanımlayıcı istatistikleri yapın. Aşırı değerlere ne yapılacağına karar verin. Küçük kategorilere ne yapılacağına karar verin. Yeni kategoriler türetecek misiniz Yeni kategorileri kategorik verilerden mi türeteceksiniz Yeni kategorileri sayısal verilerden mi türeteceksiniz
<b>3. İSTATİSTİK ANALİZ VARSAYIMLARININ GÖZDEN GEÇİRİLMESİ VE UYGUN ANALİZ YÖNTEMLERİNİN SEÇİLMESİ</b>	Çalışmanın asıl amacını tekrar hatırlayın. Çalışmanın başlangıcında kurduğunuz hipotezlerinizi tekrar hatırlayın: Gruplar arasındaki farklarla mı ilgileniyorsunuz, yoksa kestirim mi yapmak istiyorsunuz Sayısal verilerin dağılımını inceleyin. Gerekirse veri dönüşümü yapın. Parametrik test mi, nonparametrik test mi gerektiğine karar verin. Alternatif istatistik analiz yöntemleri olup olmadığını araştırın.
<b>4. İSTATİSTİK ANALİZ</b>	"Meşhur" p değeri ile yetinmeyin. Güven sınırlarını da hesaplayın. Çoklu karşılaştırmalardan mümkün olduğunca kaçınin. Mutlaka gerekliyse, nasıl yapacağınızı bir bilene danışın.
<b>5. YORUM</b>	$p < 0.05$ ise Bulgularınız istatistiksel olarak önemli. Peki klinik olarak da önemli mi $p > 0.05$ ise Bulgularınız istatistiksel olarak önemsiz. Acaba çalışmanızın gücü (power) yeterli mi.
<b>6. İSTATİSTİK VERİLERİN SUNULMASI</b>	Hangi verileri sunmalısınız p değerini nasıl belirtmelisiniz $p > 0.05$ mi, $p = 0.68$ mi p değerini mi, güven sınırlarını mı, ikisini de mi belirtmelisiniz Tablo mu, grafik mi, hiçbiri mi

sında tıpta en sık kullanılanları Kaplan-Meier sağkalım analizi, yaşam tablosu analizi, log-rank testi ve Gehan testidir.

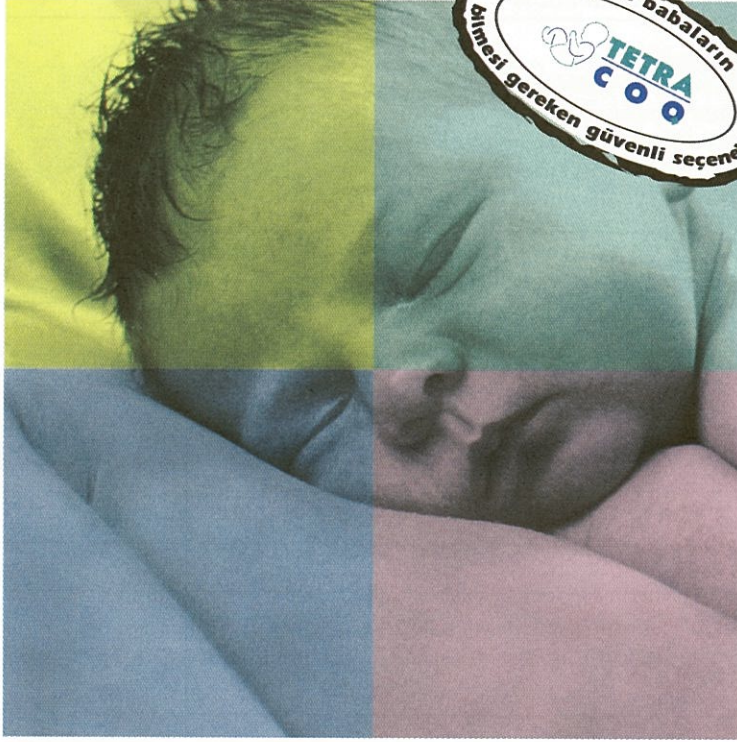
Bu örnekte, araştırma sonuçlarının geçerliliğin doğrulanması için, araştırmaya katılmayan bu 40 doktorun yerinde bulunamama nedenlerinin bilinmesi gerekir. Eğer çalışmaya katılmayan 40 doktorun tercihleri de % 55 oranında "A" ve % 45 oranında "B" ilacı ise, ancak o zaman araştırma sonuçlarının geçerli olduğu söylenebilir. Eğer bu 40 doktor, o sırada başka bir şehirde düzenlenen "Hipertansiyon ve Kalp Hastalıkları" sempozyumuna katıldıkları için bulunamadılarsa, araştırma sonuçlarının geçerliliği tartışılır. Diyelim ki, bu 40

doktora bir hafta sonra toplantı dönüşünde anket uygulandı ve 37'si "A" ilacını, 3'ü "B" ilacını tercih ettiğini belirttiler. Bu durumda 100 doktordan oluşan araştırma grubunda "A" ilacını tercih edenlerin oranı % 70, "B" ilacını tercih edenlerin oranı ise % 30 olacaktır. Bu farklılığın nedeni, sempozyuma katılan 40 doktorun, sempozyuma katılmayan 60 doktora göre hipertansiyon ile daha fazla ilgili ve bilgili olmaları olabilir.

Kesitsel çalışmalarda başlıca eksik veri nedenleri çalışmaya alınması planlanan bazı hastaların ya da deneklerin yerinde bulunamaması, çalışmanın tümüne ya da bazı bölümlerine katılmayı reddetmesi gibi nedenlerdir. Bu durumda deneğe ait verilerin



# Tek Enjektörde 4'lü Koruma



Etkin ve güvenli aktif bağışıklık için



## ADSORBE DİFTERİ, TETANOZ, BOĞMACA VE İNAKTİVE ÇOCUK FELCİ KARMA AŞISI

**İçerdiği:** Her 0.5 ml immunizasyon dozu: Aktif bileşenler: Pürülie difteri toksoidi 30 I.U.'den az değil, Pürülie tetanoz toksoidi\* 60 I.U.'den az değil, Bordetella pertussis inaktif çözümü 4 I.U.'den az değil, İnaktif tip 1 poliovirüsü\*\* D antijeni: 40 ünite, İnaktif tip 2 poliovirüsü\*\* D antijeni: 8 ünite, İnaktif tip 3 poliovirüsü\*\* D antijeni: 32 ünite, Diğer bileşenleri: Alüminyum hidroksit 1.25 mg, Formaldehit 0.1 mg, Fenoksietanol 0.005 ml, Medium 199, enjeksiyonluk su 0.5 ml'ye kadar. Bu aşırı eser miktarlarda Neomisin, Streptomisin ve Polimixin B içerir. (\*) Potens testi fareler üzerinde uygulanmıştır. (\*\*) Antijen miktarı, DSO önerileri doğrultusunda hazırlanmıştır. Her aktif bileşenin Poliovirüsü için Avrupa Farmakopesi spesifikasyonlarına uygundur. **Farmakolojik Özellikleri:** TETRACOO, Formaldehit ile detoksifiye edilmiş pürülie difteri ve tetanoz toksoidleri, sıı ile inaktive edilmiş Difteri, Tetanoz, Boğmaca ve Poliovirüsü bakterileri ve Vero hücre kültürü serminden elde edilerek Formaldehit ile inaktive edilmiş polio virüslerinden hazırlanmıştır. İlk iki doz ile bağışıklık oluşmakta ve birinci rapel dozdan sonra en az 5 yıl kadar bağışıklık sürdürmektedir. **Endikasyonları:** Difteri, Tetanoz, Boğmaca ve Polioomyelitise karşı korunma amacıyla kullanılmaktadır. \*Bebeklerde: Primer bağışıklama için \*Çocuklarda: Rapel (Etkiyemeyen) koşulların gerektiği durumlarda) **Kontraindikasyonları:** Akut veya kronik olarak gelişmekte olan hastalık ve yüksek ateş durumunda aşılama bebek iyileşinceye kadar ertelemelidir. \*Uzun bileşenlerin karşı oluşan gerçek allerji durumunda uygulanmamalı veya önlem alındıktan sonra uygulanmalıdır. \*Konvülsiyonlu veya konvülsiyonsuz ensefalopati durumunda boğmaca komponenti nedeniyle hastanın durumu değerlendirildikten sonra uygulama kararı verilmelidir. **Uyarılar ve Önlemler:** \*Kesinlikle damarici (IV) yoldan uygulanmamalıdır. İğnenin damara penetre olmasına dikkat edilmelidir. \*Bir önceki aşılamaya bağlı olmayan ve daha önce yaşanmış konvülsiyonlar, aşılama için kontraindikasyon değildir. \*İmmünosüpresif tedavi veya immün yemeyenlik aktif bağışıklama sonrasında beklenen antikor düzeyinin daha düşük düzeyde olmasına neden olabilir. HIV enfeksiyonu gibi kronik immün yemeyenliği bulunan hastaların alta yatan patolojileri, sınırda olsa da doktor cevaplarına göre aşıya girişim bu kişilerin aşılanmaları önerilmektedir. **Yan Etkiler:** Lokal yan etkiler: Uygulama sonrasında enjeksiyon yerinde, 24-48 saat süren lokal kızamıklık, ağrı ve endürasyon oluşabilmektedir. Toksik yan etkilerde konvülsiyonlarda bu yan etkilerin görüme sıklığı azalmaktadır. \*Sistemik yan etkiler: Çok nadir olarak, 24-48 saat süren 38°-40°C ateş, uyku hali, huzursuzluk, normal dışı ağılama olabilmektedir. Bazı çocuklarda aşının pertussis bileşenine bağlı olarak (1/100.000) bu tip reaksiyonlar konvülsiyonlar ile birlikte seyredebilirler. **Dozaj ve Uygulama:** \*Primer bağışıklama 2 aylıktan itibaren başlar ve 1 ya da 2 aylık aralıklarla yapılan ve birbirini takip eden, 0.5 ml'lik, 3 doz aşından oluşur. İlk rapel 3. enjeksiyondan 1 yıl sonra uygulanır. \*Boğmacaya karşı 5 veya 6 yaşlarında bir rapel daha öneriliyor ise bu yaşta da TETRACOO uygulanabilir. \*Deltoid bölgeden kas içine (IM) uygulama yapılmalıdır. 2 yaş altındaki bebeklerde uyuşkanca lateral bölge uygulanabilir. \*Yan Etkiler: Lokal yan etkiler: Uygulama sonrasında enjeksiyon yerinde, 24-48 saat süren lokal kızamıklık, ağrı ve endürasyon oluşabilmektedir. Toksik yan etkilerde konvülsiyonlarda bu yan etkilerin görüme sıklığı azalmaktadır. \*Sistemik yan etkiler: Çok nadir olarak, 24-48 saat süren 38°-40°C ateş, uyku hali, huzursuzluk, normal dışı ağılama olabilmektedir. Bazı çocuklarda aşının pertussis bileşenine bağlı olarak (1/100.000) bu tip reaksiyonlar konvülsiyonlar ile birlikte seyredebilirler. **Dozaj ve Uygulama:** \*Primer bağışıklama 2 aylıktan itibaren başlar ve 1 ya da 2 aylık aralıklarla yapılan ve birbirini takip eden, 0.5 ml'lik, 3 doz aşından oluşur. İlk rapel 3. enjeksiyondan 1 yıl sonra uygulanır. \*Boğmacaya karşı 5 veya 6 yaşlarında bir rapel daha öneriliyor ise bu yaşta da TETRACOO uygulanabilir. \*Deltoid bölgeden kas içine (IM) uygulama yapılmalıdır. 2 yaş altındaki bebeklerde uyuşkanca lateral bölge uygulanabilir. \*Yan Etkiler: Lokal yan etkiler: Uygulama sonrasında enjeksiyon yerinde, 24-48 saat süren lokal kızamıklık, ağrı ve endürasyon oluşabilmektedir. Toksik yan etkilerde konvülsiyonlarda bu yan etkilerin görüme sıklığı azalmaktadır. \*Sistemik yan etkiler: Çok nadir olarak, 24-48 saat süren 38°-40°C ateş, uyku hali, huzursuzluk, normal dışı ağılama olabilmektedir. Bazı çocuklarda aşının pertussis bileşenine bağlı olarak (1/100.000) bu tip reaksiyonlar konvülsiyonlar ile birlikte seyredebilirler. **Fiyatı:** 256.548 TL (Kasım 95) Ayrıntılı bilgi için, Kore Şehitleri Cad. No: 28 80300 Zincirlikuyu - İSTANBUL adresine başvurunuz.



# Farlutal®

250 mg TABLET' LE

## Gerektiğince kemoterapi ve yaşam kalitesi

Hormona bağımlı tümörlerin tedavisinin yanı sıra myeloprotektif etkisi ve yaşam kalitesini artırıcı özellikleri ile kanser kemoterapisi sırasında pek çok ilacın yerine kullanabileceğiniz çok yönlü bir destekleyici



### MYELOPROTEKTİF ETKİ

Farlutal kemik iliği kök hücrelerini G<sub>0</sub> fazında bloke ederek, kemoterapinin myelosupresif etkisine karşı korur. Ve bu şekilde daha az lökopeni ve trombositopeni görülür.

Sitostatik tedavinin zamanında uygulanmasını sağlar.

Hekimin daha önceden planlamış olduğu dozu azaltmadan uygulayabilmesine olanak verir.

Hastanın remisyona girme şansını artırır.

### YAŞAM KALİTESİ

Kanser hastası için önem taşıyan iştahsızlık, kilo kaybı, performans bozukluğu ve ağrı gibi semptomlarda belirgin düzeltilmeler sağlar.

Kanser tedavisini destekleyici etkileri ile hastanın moral durumunu yükseltir. Ve daha aktif bir yaşam sürmesine olanak verir.

## Farlutal®

250 mg. Tablet

Her tablet:  
0,250 g. Medroksiprogesteron Asetat içerir.

**ENDİKASYONLAR:**  
Meme kanserinin cerrahi ve radyasyon yapılmayan, nüks etmiş ve metastaz olmuş endometrium ve renal kansinomalarda yardımcı tedavisinde palyatif olarak kullanılır. İlaç kansinomalarda esas tedavisi için tavsiye edilmez.

**KONTRENDİKASYONLARI:**  
tromboflebitte tromboembolik bozukluklarda, ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğunda, düşüklerde, medroksiprogesteron asetat'a karşı hassasiyeti olanlarda, kemik metastazı olan hastalarda hiperkalsemi görüldüğünde, meme kanserinin şüpheli veya başlangıcında, nedeni saptanmış vajinal kanamalarda kontrendikedir.

Hamilelikte ve düşük tehdidinde kesinlikle kullanılmaz.

**DOZAJ VE KULLANIŞI:**  
Doz günde 100 - 1000 mg arasında değişebilir (daha yüksek dozlar, iki, üç güne bölünerek verilebilir.)  
Genellikle düşük doz endometrium kansinomasında kullanılır. FARLUTAL kemoterapi veya radyo terapi gibi diğer antineoplastik tedavilerle kombine edilebilir.

**TİCARİ ŞEKLİ:**  
Herbiri 250 mg medroksiprogesteron Asetat içeren 30 tabletlik şişeler.  
Ruhsat Tarihi ve no: 20. 9. 91 - 156/98  
Ruhsat Sahibi ve İmal yeri:  
Farmitalia Carlo Erba, İtalya Lisansı altında  
Carlo Erba İlaç Fabrikası Ltd. Şti. Topkapı - İSTANBUL Tel: 567 57 00  
Ayrıntılı Bilgi Firmamızdan Temin Edilebilir.  
Farmitalia Carlo Erba Sağlık Sok. Kat: 4 Taksim/ İstanbul

**UYARILAR VE ÖNLEMLER:**  
karaciğer fonksiyonlarında bir bozukluk görüldüğünde hemen önlem alınmalıdır. Emzirenlerde kullanılmı, bromokriptin ile birlikte verilmemelidir.

**YAN ETKİLERİ:**  
Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler diğer progesterinlerin kullanımıyla olduğu gibi medroksiprogesteron asetatın kullanımıyla da ilişkili görülmüştür. Memede hassasiyet, galaktore vajinal kanama, adet miktarındaki değişimler, amenore, ödem, kilo değişimleri, servikal ağrımadaki ve servikal sekresyondaki değişimler, kolestatik sarılık, kaşıntılı ve kaşıntısız deri döküntüsü, depresyon, insomniya, yorgunluk, sinirlik, tromboflebit, serebral trombozla ve emboli, hiperpareksi, pulmoner emboli, nadiren baş ağrısı, akne, alopesi, hirsutizm, anafiltoid reaksiyonlar.





Moraxella



Citrobacter



Neisseria



Pseudomonas



Interobacter



Reptococcus



Klebsiella



Escherichia coli



Shigella



Proteus



Staphylococcus



Diplococcus



Haemophilus



Salmonella

# Akıllı, hızlı, bakterisid.

**Ciproxin**<sup>®</sup>  
Orijinal Bayer Siprofloksasin'i

**Bileşimi:** Ciproxin Enfüzyon Çözeltisi 0.1 g: 50 ml enfüzyon çözeltisi 0.1 g siprofloksasine eşdeğer 0.127 g siprofloksasin laktat içerir. Ciproxin Enfüzyon Çözeltisi 0.2 g: 100ml enfüzyon çözeltisi 0.2 g siprofloksasine eşdeğer 0.254 g siprofloksasin laktat içerir. Ciproxin 500: Bir lake tablet 500 mg siprofloksasine eşdeğer 582 mg siprofloksasin hidroklorid H<sub>2</sub>O içerir. **Endikasyonları:** Siprofloksasin hassas patojenler tarafından oluşturulan, solunum sistemi, K.B.B., ağız, diş ve çene, böbrek ve üreter sistem enfeksiyonları, gonore dahil olmak üzere genital organ enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları, safra yolları enfeksiyonları, yara ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklemler enfeksiyonları, jinekolojik ve obstetrik enfeksiyonlar, sepsis, peritonit, oltalmik enfeksiyonlar, vücut savunması zayıflamış hastalardaki enfeksiyonlar ve selektif intestinal dekontaminasyon. **Kontrendikasyonları:** Siprofloksasine aşırı hassasiyeti olan hastalarda, hamilelik ve laktasyon sırasında, gelişme fazını tamamlamamış çocuk ve gençlerde kullanılmamalıdır. **Yan Etkileri:** Yan etkilere çok seyrek rastlanır. Gastrointestinal şikayetler (mide bulantısı, diyare, kusma, dispepsi, abdominal ağrı, meteorizm), merkezi sinir sistemi bozuklukları (baş dönmesi, baş ağrısı, yorgunluk, nadiren görme bozuklukları) ve deri reaksiyonları seyrek olarak görülebilir. Özellikle karaciğer harabiyeti geçirmiş hastalarda, karaciğer enzim değerlerinde geçici bir artış olabilir. **İlaç Etkileşimleri:** Alüminyum ve magnezyum hidroksit içeren antasitler Ciproxin'in absorpsiyonunu azaltırlar. Bu nedenle aynı zamanda kullanılmamalı, antasid verilmesinden 1.5 saat önce veya 4 saat sonra Ciproxin alınmalıdır. Ciproxin ve teofilinin birlikte kullanımı plazmadaki teofilin konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. **Dozaj:** Tablet için: Endikasyona ve enfeksiyonun şiddetine göre günlük doz 2 defa 500 mg'dır. i.v. enfüzyon için: Komplikasyonsuz alt ve üst üreter sistem enfeksiyonlarında günlük doz 2 defa 100 mg, diğer enfeksiyonlarda 2 defa 200 mg'dır. Akut gonore tedavisinde 500 mg'lık tek bir tablet veya 100 mg'lık tek bir enfüzyon çözeltisi yeterlidir. **Uygulama:** Film kaplı tabletler çiğnenmeden bir miktar sıvı ile yutulmalıdır. Enfüzyon çözeltisi direkt olarak veya geçimli olduğu diğer enfüzyon solüsyonlarına ilave edilerek uygulanabilir. En uygun metod 30 dakika civarında kısa intravenöz enfüzyondur. Reçete ile satılır. **KDV'li perakende satış fiyatı:** Ciproxin tablet 500 mg: 515.000.-TL Ciproxin i.v. 100 mg/50 ml. 980.000.-TL Ciproxin i.v. 200 mg/100 ml 1.760.500.-TL Tarih 01/95 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. PK. 688-80225 Şişli-İstanbul

**Bayer**



# HER



# YAŞTA

G Ü Ç L Ü S G Ü V E N L İ

# CECLOR®

Sefakor

#### FORMÜLÜ:

Her kapsülde 250 mg sefakor bulunmaktadır.  
Her kapsülde 500 mg sefakor bulunmaktadır.  
Her 5 cc de 125 mg sefakor bulunmaktadır.  
Her 5 cc de 250 mg sefakor bulunmaktadır.

#### FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

CECLOR'un etkili maddesi sefakor (cefalor, Lilly) birçok gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara bakterisid etkilidir, geniş spektrumlu, sefalosporin grubundandır. Sefalosporinler, geniş spektrumlu, bakterisid etkilidir.  
CECLOR oral yoldan alındıktan sonra gıda maddeleri ile ilişkili olmaksızın sindirim kanalından kolaylıkla emilir. CECLOR'un yarılanma süresi böbrek fonksiyonu normal hastalarda 0.6-0.9 saattir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda bu süre 2.3-2.8 saate kadar uzayabilir. Sefakor ile yapılan in-vitro çalışmalar, ilacın bakterisid etkisini bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe ederek gösterdiğini açıklamaktadır.

#### DOZU VE KULLANILIŞI:

CECLOR kapsül ve süspansiyon oral yoldan alınır.

Çocuklar: Genel olarak 8 saat ara ile enfeksiyonun şiddetine göre 20-40 mg/kg/gün (1 gr/gün total dozu geçmemek şartıyla) şeklinde ayarlanabilir. Otitis media, farenjit, tonsillit ve yumuşak doku enfeksiyonlarında total günlük doz bölünmek suretiyle 12 saat ara ile verilebilir. Erkekiler: Genel olarak 8 saat ara ile, enfeksiyonun şiddetine göre 250-500 mg şeklinde uygulanmalıdır. Normal kişilere 4 gr/gün total doz 28 gün süre ile verilebilir. CECLOR beta-hemolitik streptokokların neden olduğu enfeksiyonların tedavilerinde en az 10 gün süre ile kullanılmalıdır.

#### ENDİKASYONLARI:

CECLOR, duyarlı mikroorganizmaların rol oynadığı;

Solumun yolu enfeksiyonları

Orta kulak iltihabı, sinüzit

Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

İdrar yolları enfeksiyonları

#### KONTRENDİKASYONLARI:

CECLOR'un sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı duyarlı kişilerde kullanılması kontrendikedir. CECLOR'un hamilelikte kullanıma emniyeti kanıtlanmamıştır.

#### YAN ETKİLERİ:

Ağrı duyarlılık: Morbilliform erupsiyon (%1) dahil ürtiker, pruritus (<%0.5) gibi ağır duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Ayrıca eritema multiforme, gökçüme, arıyaraklı, ateş ile karakterize serum hastalığına benzer reaksiyonlar görülebilir (%0.05). Ender olarak anafiltaktik reaksiyonlara rastlandığı bildirilmektedir.

Gastrointestinal: Bulantı, kusma, diyare (%2.5)

Merkezi sinir sistemi: Hiperaktivite, sinirlilik, uykusuzluk, konfüzyon, hipertoni, başdönmesi ve uyuşukluk.

Hepatik: SGOT, SGPT ve serum alkalik fosfatazda geçici artışlar (%2.5)

Hematopoetik: Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi geçici lenfositoz, lökopeni, nadiren hemolitik anemi ve reversibil nötopeni görülebilir. Coumadin ile birlikte kullanıldığında protrombin zamanı uzayabilir.

Renal: BUN ve serum kreatinin değerlerinde geçici artışlar (%0.2)

#### DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR VE ÖNEMLER:

CECLOR tedavisine başlamadan önce hastaların sefalosporinlere ve penisilinlere duyarlılıklarını incelemelidir. CECLOR kullanımı sırasında herhangi bir alerjik reaksiyon görülürse ilaç hemen kesilmeli ve uygun ajanlarla tedaviye geçilmelidir. CECLOR'un uzun süre kullanımı sonunda duyarlı olmayan mikroorganizmalar üreyebilir. Geniş spektrumlu antibiyotiklerin psödömembranöz kolite neden olabileceği bildirildiğinden kullanım sırasında bu yönden dikkatli olunmalıdır. Sefalosporinler ile yapılan tedavilerde direkt Coombs testi pozitif olabilir. CECLOR böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalı ve günlük doz gerektiği oranda azaltılmalıdır.

Ağrı doz halinde bulantı, kusma, epigastrik bölgede huzursuzluk ve diyare gibi belirtiler gözlenebilir. Bu gibi durumlarda solumun yolu açık tutulmalı; hastaların hayati fonksiyonları, kan gazları ve serum elektrolitleri gibi parametreler dikkatle gözlenmelidir. Aktif karbon uygulanması ilacın absorpsiyonunu azaltabilir.

#### TİCARİ ŞEKLİ:

18.7.1995 Ribaryle KDV dahil perakende satış fiyatı:

CECLOR 250 mg 16 kapsül-704.000 TL

CECLOR 500 mg 12 kapsül-1.160.000 TL

CECLOR 125 mg 60 ml süspansiyon-350.000 TL

CECLOR 250 mg 60 ml süspansiyon-560.000 TL

REÇETE İLE SATILIR.





## **ANESTEZİYOLOJİ**

11th World Congress of Anesthesiologists  
Sidney/Australia 14-20 April 1996  
*Yazışma adresi:*  
Secreteria of World Congress  
GPO box 2609 Sydney NSW 2001

## **DAHİLİ TIP BİLİMLERİ**

XIV. Gevher Nesibe Tıp Günleri  
(Uluslararası Katkı İle)  
Kayseri/Türkiye 4-7 Haziran 1996  
*Yazışma adresi:*  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı,  
38039 Kayseri/Türkiye  
Tel : 0352-437 4937/1008  
Fax: 0352-437 4911

## **DERMATOLOJİ**

Dermatology 2000  
Vancouver/Canada Mayıs 1996  
*Yazışma adresi:*  
CCT Health Care Communication Limited,  
5052 Union Street, London, SE1 ITD, UK  
Tel : 4471-407 9731  
Fax: 4471-407 7083

## **İNFEKSİYON HASTALIKLARI**

International Conference on Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy (ICAAC)  
New Orleans, 14-16 Eylül 1996  
*Yazışma Adresi:*  
American Society of Microbiology Meetings  
Department  
1325 Massachusetts Avenue  
Washington DC 20005-4171 USA

10th Mediterranean Congress of Chemotherapy  
Antalya 20-25 Ekim 1996  
*Yazışma adresi:*  
Prof. Dr. Bülent Berkarda  
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Türk Kemoterapi Derneği  
İstanbul

11. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi  
(ANKEM)  
Kuşadası/Türkiye 2-6 Haziran 1996  
*Yazışma adresi:*  
İstanbul Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
34390 Çapa/İstanbul

## **FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON**

5. Türk-Alman Fiziksel Tıp ve Romatoloji Günleri  
Antalya/Türkiye 9-12 Nisan 1996  
*Yazışma adresi:*  
Dr. Mehmet Arman  
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi  
07070 Antalya  
Tel : 0242-227 4951  
Fax: 0242-227 4490

8th APLAR Congress of Rheumatology  
Melbourne, Australia 21-26 Nisan 1996  
*Yazışma adresi:*  
ICMS Pyt Ltd, 84 Queensbridge Street,  
South Melbourne, Victoria, Australia  
Tel : 613-682 0244  
Fax: 613-682 0288

The First Meeting Mediterranean Congress on  
Physical Medicine and Rehabilitation  
Herzlia/Israel 12-16 Mayıs 1996  
*Yazışma adresi:*  
Orta Ltd: 2 Kaufman Street, P.O.B. 50432  
Tel Aviv 61500, Israel

8th Mediterranean Congress of Rheumatology  
İstanbul/Türkiye 24-26 Haziran 1996  
*Yazışma adresi:*  
Organising Secreteriat, Prof. Dr. Nihat Dilşen  
Dilan Tur Turizm Ltd. Şti. Emlak Kredi Blokları, A-2  
Blok K-5 D-22  
80620 Levent/İstanbul  
Tel : 0212-280 2475  
Fax: 0212-280 1477

## **GÖĞÜS HASTALIKLARI**

XXI. Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi  
Marmaris/Muğla, 17-19 Ekim 1996  
*Yazışma adresi:*  
Dr. Ender Kasap  
İl Sağlık Müdürlüğü, MUĞLA  
Tel : 0252-214 1105  
Fax: 0252-214 3685

## **GENEL CERRAHİ**

Ulusal Cerrahi Kongresi  
Antalya, 15-19 Mayıs 1996  
*Yazışma Adresi*  
EKSEL, Güzelbahçe Sokak No: 35/7  
80200, İstanbul  
Tel : 0212-247 5295  
Fax : 0212-247 0835



**GENETİK**

II. Balkan İnsan Genetiği Kongresi  
İstanbul, 24-27 Eylül 1996

*Yazışma Adresi:*

Prof. Dr. Ergül Tunçbilek  
Hacettepe Tıp Fakültesi, Ankara

European Society of Human Genetics  
Londra, 11-13 Nisan 1996

*Yazışma Adresi:*

ESHG96 Conference Office  
Clinical Genetics Society  
Edgbaston, Birmingham B15 2TG, İngiltere

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM**

V. Ulusal Jinekolojik Onkoloji Kongresi  
Ankara, Mayıs 1996

*Yazışma adresi:*

Prof. Dr. Ali Ayhan  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Doğum Anabilim Dalı  
Tel : 0312-310 3545/1801

**NÜKLEER TIP**

Second International Congress of Nuclear Oncology  
and 10th Annual Meeting of Turkish Society of  
Nuclear Medicine  
İstanbul  
12-16 Mayıs 1996

*Yazışma adresi:*

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Nükleer Tıp Anabilim Dalı  
Aksaray/İstanbul  
Tel : 0212-586 1604  
Fax: 0212-587 8230

Society of Nuclear Medicine 43th Annual Meeting  
Denver Convention Complex, Denver/USA  
3-6 June 1996

*Yazışma adresi:*

Sue Weiss, CNMT, E&R Foundation,  
Society of Nuclear Medicine, 1850 Somwel

European Nuclear Medicine Congress  
Amsterdam/The Netherlands  
14-18 Sept. 1996

*Yazışma adresi:*

Congrex Holland bv  
Keizersgracht 782  
1017 EC Amsterdam/The Netherlands

**PEDİATRİ**

18. Pediatri Günleri  
Ambulatuvar Pediatri Kongresi ve Pediatriye İleri  
Yaşam Desteği Kursu  
İstanbul, 15-19 Nisan 1996,

*Yazışma adresi*

Doç. Dr. Fatma Oğuz  
İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü  
34390 Çapa/İstanbul  
Tel : 0212-534 0050 / 1297-1606  
Fax: 0212-631 3997

IX. Pediatrik Tümörler ve Tıpta Yenilikler 96 Kongresi  
Ankara Sheraton Oteli, 21-24 Ekim 1996

*Yazışma adresi:*

Serena Turizm ve Seyahat A.Ş.  
Çevre Sok. No: 26/2 Kavaklıdere, 06680 Ankara  
Tel : 0312-467 7131  
Fax: 0312-467 7138

**PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ**

3rd International Conference Injury Prevention and  
Control  
Melbourne/Australia, 8-12 Şubat 1996

VIII th Asian Congress of Plastic Reconstructive and  
Aesthetic Surgery  
Denpasar, Bali/Indonesia, 11-13 Mart 1996

ASPRS/PSEF/ASMS Annual Scientific Meeting  
San Antonio, Texas/USA 27 Ekim - 1 Kasım 1996

*Yazışma adresi:*

ASPRS PSEF Products and Meetings Information  
444 East Algon Quin Road  
Arlington Heights Ill. 60005  
San Antonio, Texas/USA

**ÜROLOJİ**

European Association of Urology (EAU)  
Paris/Fransa 1-4 Eylül 1996

*Yazışma adresi:*

Palais des congres  
Congres office  
Convergences-Au 1996 120, Avenue Gambetta  
F-75 020 Paris/Fransa  
Tel : 331 436 47777

American Urological Association (AUA), 94th  
Meeting  
Orlando/ABD, 4-9 Mayıs 1996



# Zoladex

goserelin

Uygulamaya hazır tek LHRH analogu

**ZENECA**  
Abdi İbrahim İlaç

**FARMÖLÜ:** Zoladex, Subkütan implant; enjektör içinde, 3,6 mg Goserelin'e eşdeğerde Goserelin Asetat ile 18,0 mg Laktid/Gliserol kopolimeri içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Zoladex, bir sentetik LHRH analogudur. Zoladex kronik uygulamada, erkeklerde serum testosteron konsantrasyonunu ve kadınlarda serum östradiol konsantrasyonunu düşüren hipofiz LH sekresyon inhibisyonuna neden olur. Tedaviye son verilmesinden sonra bu etki geriye döner. İlk başta, diğer LHRH agonistlerinde görüldüğü gibi, Zoladex, erkeklerde serum testosteron konsantrasyonunu ve kadınlarda serum östradiol konsantrasyonunu geçici olarak yükseltebilir. Zoladex'in biyoyararlanımı hemen hemen tamdır. Dört haftada bir yapılan uygulama, dokularda herhangi bir birikme olmadan, etkili konsantrasyonun muhafaza edilmesini sağlar. Zoladex, proteine zayıf olarak bağlanır ve böbrek fonksiyonu normal kişilerde serum eliminasyon yarılanma ömrü 2 ile 4 saat arasındadır. Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda yarılanma ömrü uzar. Ayda bir defa verilen böyle bir depo formülü için bu değişimin etkisi minimumdur. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda doz değişimine ihtiyaç duyulmaz. Karaciğer bazıllığı olan hastalarda, ilacın farmakokinetiğinde herhangi önemli bir farklılık yoktur. **ENDİKASYONLARI:** Endometriosis, Prostat Kanseri, Meme Kanseri. **KONTRENDİKASYONLARI:** Zoladex, LHRH analoglarına hipersensitif olduğu bilinen hastalara verilmemelidir. Gebelik: Zoladex gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Üretimi kesilmemiş olan kadınlarda, tedaviye başlamadan önce, gebe olmadıkları kanıtlanmalıdır. Terapi süresince, hormonal olmayan bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanmalı ve bu yöntemle, endometriosis var ise adet kanaması yeniden başlayıncaya kadar devam etmelidir. Zoladex, süt veren kadınlarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Lütfen prospektüse bakınız. **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:** Genelde tedaviyi kesmesiz yarılanma ve çoğunlukla hafif seyreden deri kızamıkları görülebilir. Subkütan enjeksiyon bölgesinde, hafif cürüme de dahil, ara sıra görülebilen lokal reaksiyonlar oluşabilir. Erkeklerdeki farmakolojik etkilerine yüzde kızamıklar ve libidoda azalma da dahil olup, nadiren terapinin durdurulmasını gerektirebilir. Ender olarak, memede şişme ve hassasiyet görülebilir. Başlangıçta, prostat kanserli hastaların kemik ağrılarında geçici bir artma görülebilir, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Üretere ait tıkanma ve amnionluk sıkışmasının görüldüğü izole vakalar tesbit edilmiştir. Kadınlardaki farmakolojik etkilerine, yüzde kızamıklar ve libido kaybı da dahil olup tedavinin durdurulmasını gerektirebilir. Başlangıçta, memede şişme ve hassasiyet görülebilir. Başlangıçta, prostat kanserli hastaların kemik ağrılarında geçici bir artma görülebilir, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Seyrek olarak, kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda, terapinin başında hiperkalsemi geliştiği görülmüştür. Nadiren, endometriosisi olan bazı kadınlar, LHRH analogları ile tedavi esnasında menopozu girebilirler ve tedavinin bitiminden sonra, yeniden adet kanaması görmezler. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Lütfen prospektüse bakınız. **DOZ AŞIMI:** İnsanlarda doz aşımı ile ilgili bir bilgi yoktur. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altında saklanmalıdır. Tek dozluk Zoladex Subkütan İmplantı, prefilli enjektör içinde, uygulamaya hazır, 3,6 mg Goserelin'e eşdeğer Goserelin Asetat'tan ibarettir. **Ruhsat Tarihi:** 16.08.1993 **Ruhsat No.:** 93/10 **Ruhsat Sahibi:** ZENECA Abdi İbrahim İlaç; San. ve Tic. A.Ş. Zincirlikuyu-İST. **İmal Yeri:** ZENECA Limited (İngiltere) 20.10.1995 tarihi itibarıyla % 15 KDV dahil perakende satış fiyatı Zoladex Subkütan İmplantı 14.613.000,-TL'dir. Ayrıntılı bilgi için ZENECA Abdi İbrahim İlaç; Kare Şehitleri Cad. No: 23/4 80300 Zincirlikuyu-İSTANBUL adresine başvurunuz.



BRISTOL - MYERS SQUIBB LABORATUVARLARINDAN

# AMIKLIN®

ORİJİNAL MOLEKÜL

Amikasin Sülfat

## İLK SEÇENEK AMİNOGLİKOZİT



GRAM NEGATİFLERE KARŞI MÜKEMMEL SEÇENEK

**Bileşimi:** Amikasin sülfat. **Ozellikleri:** *Pseudomonas* türleri dahil gram-negatif bakterilere ve gram-pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*'a etkili semi-sentetik bir aminoglikozid türevidir. **Endikasyonlar:** Duyarlı mikroorganizmaların yol açtığı ağır idrar yolu enfeksiyonları, sepsisemi, mide-barsak enfeksiyonları, deri-yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları, pnömoni ve diğer solunum yolu enfeksiyonları, ameliyat sonrası enfeksiyonlar, peritonit, MSS enfeksiyonları (menenjit dahil) ve neonatal sepsis tedavisinde kullanılır. **Doz ve Uygulama:** Genel olarak böbrek fonksiyonları normal olan çocuklar ve erişkinlerde günlük 15 mg/kg olarak tek doz veya 7.5 mg/kg 12 saat arayla uygulanır. **Kontrendikasyonlar:** Amikasin'e karşı duyarlılığı olan bireylerde kontrendikedir. Aminoglikozitler arasında çapraz allerji söz konusu olduğu için, bu ilaçlara karşı aşırı duyarlılık hikayesi olan hastalarda kontrendikedir. **Yan Etkiler:** Bütün aminoglikozitler, işitme, denge fonksiyonu ve böbreğe toksik etki gösterme ve nöromüsküler blok oluşturma potansiyeline sahiptir. **Ticari Şekli:** Beher 2 ml'lik flakonlarda 500 mg Amikasin içeren 1 flakonluk ambalajlarda. Temmuz 1995:KDV dahil Per. Sat. Fiy: 220.000 TL. Reçete ile satılır. Bristol-Myers Squibb Co. Princeton N.J., USA lisansı ile **Ruhsat Sahibi:** Bristol-Myers Squibb İlaçları Limited Şirketi, Levent-İstanbul. **Üretim Yeri:** Mustafa Nevzat İlaç Sanayi Anonim Şirketi, Mecidiyeköy, İstanbul. Ayrıntılı bilgi için prospektüse bakınız. Daha detaylı bilgi firmamızdan temin edilebilir. Tescilli marka. Bristol-Myers Squibb İlaçları Ltd. Şti. Plaza Spring Giz Kat. 8. 80890 Maslak-İstanbul. Tel: 0212 - 286 24 86. Faks: 0212 286 24 96 - 97.



Bristol-Myers Squibb



## HABERLER

✓ Patoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Değerli Öğretim Üyesi Prof. Dr. Behsan Önel'u 29.11.1995 günü kaybettik.

✓ Üniversitemizin 1982-1995 yılları arasında rektörlüğü yapan Göğüs ve Kalp-Damar Cerrahi Anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. A. Yüksel Bozer 6.12.1995 'te emekliye ayrılmıştır.

✓ Öğretim üyelerinin 646 oyla birinci olarak seçtiği Prof. Dr. Süleyman Sağlam Üniversitemize rektör olarak atandı.

✓ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyelerinden Prof. Dr. Çiğdem Altay TÜBİTAK Bilim, Prof. Dr. Banu Anlar, Doç. Dr. M. Oğuz Güç, Doç. Dr. Halis Şimşek TÜBİTAK Teşvik ödüllerini aldılar.

✓ 1995 yılı Roche Tıp Araştırma ödül ikinciliğini Tıp Fakültemiz Farmakoloji Anabilim Dalından Prof.

Dr. Oğuz Kayaalp ve ekibi, Sandoz Farmakoloji Dalı Bilim ödülünü yine aynı Ana Bilim Dalından Dr. Erçüment Ölmez, Dr. Yaprak Eğilmez Doç. Dr. M. Oğuz Güç, Prof. Dr. Mustafa İlhan aldılar.

✓ 16-17 Eylül 1995 günlerinde yapılan TUS sınavında Ağırlıklı Klinik Tıp Bilimleri ve Ağırlıklı Temel Tıp Bilimleri puan ortalamasında her yıl olduğu gibi bu yılda birinciliği Hacettepe Üniversitesi İngilizce ve Türkçe Tıp Fakülteleri aldılar.

✓ TÜBİTAK Sağlık Bilimleri Araştırma grubunun yayınladığı raporda; 1990-1994 yılları arasında toplam 134 projenin desteklendiği ve bunlardan 25'inin iç, 61'inin dış yayın yapıldığı, desteklenen projelerden 55'inin Hacettepe Üniversitesinde yapıldığı ve yine toplam 25 iç yayının 13'ünün, 61 dış yayının ise 28'inin üniversitemizden çıktığı anlaşılmaktadır.

## GELECEK SAYILARDA

Asbest ve fibröz zeolit hastalıkları  
*İzzettin Barış*

Sepsis: Güncel kavramlar  
*Erdal Akalın*

Migren mekanizmaları ve tedavisi  
*Tülay Kansu*

Hepatit C  
*Halis Şimşek*

Yaşlılık ve seksüel disfonksiyon  
*Ali Ergen, Cem Aygün*

Yardımcı üreme teknikleri  
*Timur Gürkan, Bülent Urman*

Erişkin immünizasyonu  
*Murat Akova*

Peptik ülser tedavisinde güncel durum  
*Gonca Tatar*

İlaçlara karşı deri reaksiyonları  
*Ayşen Karaduman*

Radyofrekans kateter ablasyon ve çocukluk çağı disritmilerinde uygulanması  
*Alpay Çeliker*

TIPS: Transjuguler intrahepatik portasistemik şant  
*Aytekin Besim*

Bilimsel sunuş teknikleri: Poster sunuşu  
*M. Oğuz Güç*

### PANEL

Kist hidatik  
*Okan Akhan, Metin Çakmakçı, Ayhan Göçmen, Halis Şimşek*

### BİR KONU İKİ GÖRÜŞ

Lokalize prostat kanseri: Radikal prostatektomi ve Radyoterapi  
*Haluk Özen, Fadıl Akyol*  
Yorum : *Dinçer Fırat*

### NASIL TEDAVİ EDELİM

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus'un tedavisi  
*Olca Gedik*

### İLAÇ DERLEMESİ

Kamitin: Klinik önemi ve uygulamaları  
*Turgay Coşkun*

Düşük molekül ağırlıklı heparin  
*Semra Dündar*

### TEMEL TIPTAN KLİNİĞE

DNA polimorfizmi ve tıbbi önemi  
*Tayfun Özçelik*

Adli amaçlı DNA analizleri  
*Tayfun Özçelik*

### GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL

Nitrik oksit  
*Metin Çakmakçı*

### BİLİMSEL YAYIN DÜNYASINDAN

*Metin Çakmakçı, M. Oğuz Güç*

### TIBBİ İSTATİSTİK

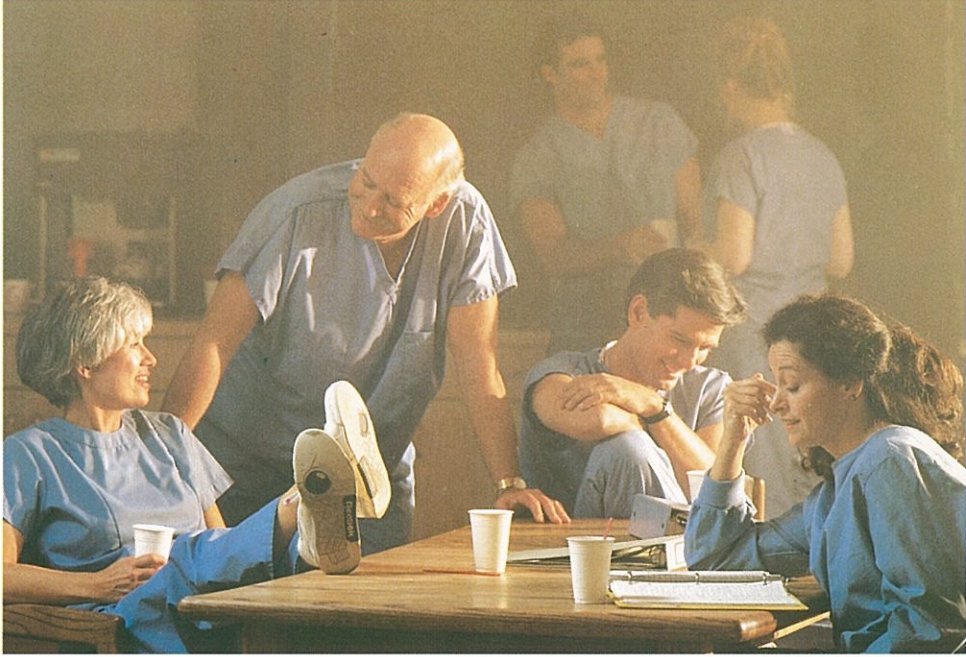
*Oktay Özdemir*



# OTORİTELERİN GÜVENDİĞİ GÜÇ

# FORTUM<sup>TM</sup>

S e f t a z i d i m



- Geniş Spektrum
- Güçlü bakterisid etki
- Mükemmel penetrasyon
- Yüksek serum düzeyi
- Üstün tolerabilite
- Kanıtlanmış klinik etkinlik
- Basit pozoloji

#### ORTUM KISA ÜRÜN BİLGİSİ

**BİLEŞİMİ :** 500 mg, 1g, 2g, seftazidime eşdeğerde seftazidim pentahidrat. **ENDİKASYONLARI :** Solunum yolları enfeksiyonları, K.B.B. enfeksiyonları, idrar yolları enfeksiyonları, cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları, mide - bağırsak - safra ve batın enfeksiyonları, diyaliz (hemo ve peritonel diyaliz ile birlikte oluşan enfeksiyonlar), sepsis, menenjit, cerrahi profilaksi. **DOZAJ VE UYGULAMA ;** **Erişkinler :** Günlük doz 2 veya 3'e bölünmüş olarak i.m. ve i.v. olarak 1-6 g/gündür. **Bebek ve çocuklarda (2 aydan büyük) :** 2 veya 3'e bölünmüş dozlarda 30-100 mg/kg/gündür. **Yeni doğanlarda (0-2 ay) :** 2'ye bölünmüş dozlarda 25-60 mg/kg/gün. **Cerrahi profilakside :** 1-2 g (i.m./i.v.) ameliyattan önce tek doz olarak uygulanır. Duruma göre bu dozlar ameliyattan sonra tekrar edilebilir. **UYARILAR :** Penisilinler ile çapraz allerjik reaksiyon görülebilir. **KONTRENDİKASYONLAR :** Sefalosporinlere aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. **YAN VE İSTENMEYEN ETKİLER :** Genellikle iyi tolere edilir. Nadir olarak gastrointestinal rahatsızlıklar, ürtiker şeklinde döküntü görülebilir. **TİCARİ ŞEKİLLERİ :** 500 mg., i.v., i.m., 1g., i.v., i.m., 2g., i.v. **Reçete ile satılır.**

DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FIRMAMIZA BAŞVURUNUZ.

Glaxo Wellcome İlaçları San. A.Ş.

Yıldız Posta Cad. No: 52 / 8, 80700 Esentepe / İstanbul

GlaxoWellcome

Cabamız insan için



# DEPRESYONDAN ÇIKIŞ



Fluvoksamin  
**FAVERIN®**

**BİLEŞİMİ:** Her tablette Fluvoksamin maleat ..... 50 mg **ÖZELLİKLERİ:** FAVERİN, belirli depresif hastalıkların tedavisinde kullanılan psiko trop bir preparattır. Beyin nöronlarının serotonini tekrar almalarını inhibe etmek suretiyle etkisini gösterir. Bu sırada nöradrenerjik olayları etkilemez. FAVERİN iyi tolere edilir, bu nedenle, hem kısa süreli, hem de idame tedavisinde kullanılabilir. Yaşlılarda özel olarak gerçekleştirilen güvenlik ve etkinlik çalışmaları, bu bakımdan, toplum geneline oranla herhangi bir fark göstermemiştir. FAVERİN'in stimulan ya da sedatif etkisi yoktur. Psikomotor yetenekleri olumsuz yönde etkilemez ve antikolinerjik etkiler göstermez. FAVERİN'in hastadaki intihar eğilimi duygularını ortadan kaldırmada yararlı olduğu kanıtlanmıştır, bu etki tedavinin ilk haftasında kendini gösterir. FAVERİN, kalp üzerinde olumsuz klinik etkiler göstermez ve postüral hipotansiyona neden olmaz. **KULANILDIĞI YERLER:** FAVERİN, devamlı olarak kendini kötü hissetme, psikomotor faaliyetlerde bozulma ve psikosomatik yakınmalarla birlikte bulunan depresif hastalıkların tedavisinde kullanılır. **KULLANILIŞ ŞEKLİ:** Etkili günlük doz, genellikle 100-200 mg arasında değişir ve her hastadan alınan cevaba göre düzenlenerek günde 300 mg'a kadar yükseltilebilir. Önerilen en düşük başlangıç dozu günde 100 mg'dır. Günlük doz bir defada tercihan akşamları verilebilir. 150 mg'ı aşan günlük toplam dozların iki, üç kısma bölünerek verilmesi uygun olur. FAVERİN tabletleri suyla çiğnenmeden yutulmalıdır. **KONTRENDİKASYONLARI:** Preparatın etken maddesine aşırı duyarlı olan hastalarda kullanılmamalıdır. **YAN ETKİLERİ:** FAVERİN, iyi tolere edilen bir preparattır. Depresif hastalık vakalarında çoğu zaman bulanık görme, ağız kuruması gibi vejetatif sinir sistemine ait belirtiler vardır. Fluvoksamin tedavisi sırasında yan etki olarak bulantı ve bazen kusma görülebilir. Bu belirtiler genellikle tedavinin ikinci haftasında azalır. Uyuklama, kabızlık, ajitasyon, iştahsızlık ve tremor, FAVERİN ile yapılan klinik çalışmalar sırasında bildirilen yan etkiler arasındadır. **TİCARİ ŞEKLİ** Faverin 50 mg: Her kaplanmış tablette 50 mg fluvoksamin maleat içeren 30 tabletlik ambalajlarda. Reçete ile satılır.

Solvay Duphar B. V. Weesp - Hollanda lisansı ile

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

**Eczacıbaşı**

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

**EİP**

Eczacıbaşı  
İlaç Pazarlama A.Ş.

Rüyükdere cad. 185 - 80710 Levent - İstanbul

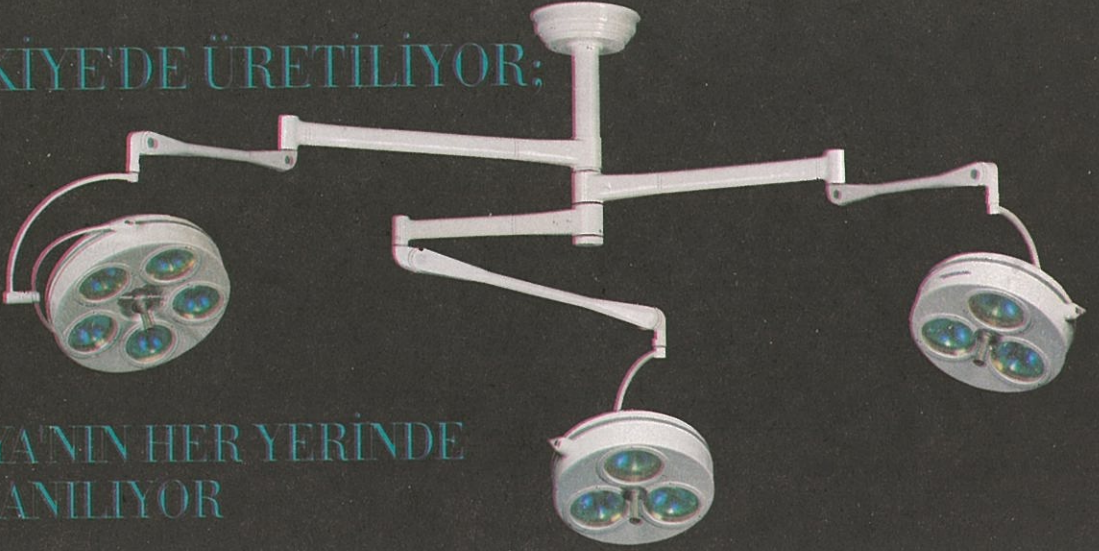






TÜRKİYE'DE ÜRETİLİYOR;

DÜNYA'NIN HER YERİNDE  
KULLANILIYOR

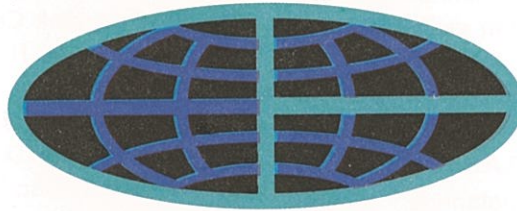


**T**ıp teknoloji sinde, artık Türkiye'nin de söyleyecek sözü var.. Hastane, klinik, vb. tıp merkezlerinin donanımında gerekli tıbbi ünitelerin ve tek kullanımlık (disposable) tıbbi gereçlerin üretiminde Türkiye'nin

Amerika'ya birçok ülkede benzerlerine tercih edilen bir marka olma özelliğini taşıyor.

sürekli araştıma-geliştirme çalışmaları yapıyor. "Kelebek Set"den, kalp-

Bıçakçılar bu yönüyle de Türkiye'de rakipsiz, dünyada iddialı...



**BIÇAKÇILAR**

"Önce İnsan Sağlığı"



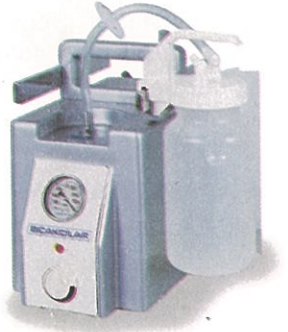
öncü firması Bıçakçılar, şimdi dünya pazanında yaşıyor. İhtiyaç duyulan ürünleri uygun fiyatlarla ve en kısa sürede tüketici birimlere ulaştıran Bıçakçılar, dünya standartlarındaki üstün kalitesiyle Ortadoğu'dan Güney

Bıçakçılar, dünya kalitesinde sağlık gereçlerinin üretimini, 18 bin metrekairelik kapalı alana sahip modern entegre tesislerde gerçekleştiriyor. Bu tesislerde, daha üstün ve daha ekonomik sağlık hizmeti sağlayacak yeni ürünlerin geliştirilmesi için

akciğer makinelerinde kullanılan "Tubing Set"e;



"Cerrahi Aspiratör"den, "Ameliyat Masası"na kadar yüzlerce ürün, hiçbir yurtdışı kuruluşuna tek kuruluş teknoloji ücreti ödemededen, burada yaratılıyor ve sürekli geliştiriliyor.



Ve bu başarı, 30 yıllık bir deneyimin sonucu...



**BIÇAKÇILAR**

TIBBİ CİHAZLAR SANAYİ VE TİCARET A.Ş.

**Merkez:**  
Millet Caddesi Lütuf Paşa Sokak 43  
Fındıklıca 34280 İstanbul  
Tel: (212) 635 12 12 •Faks: (212) 635 12 10

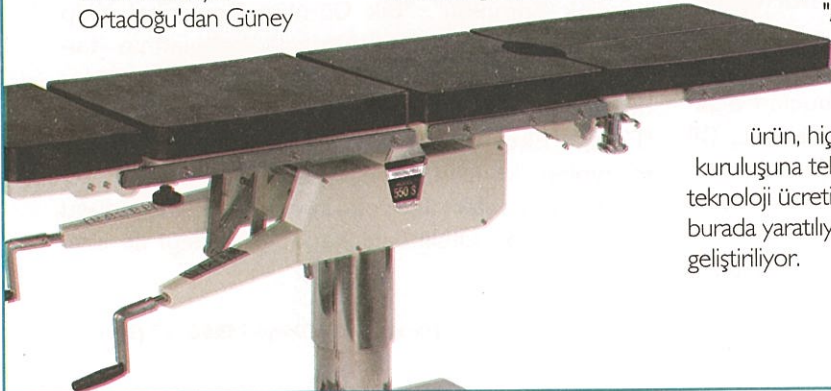
**Ankara Bürosu:**  
Sağlık Sokak 31/4 Sıhhiye 06410 Ankara  
Tel: (312) 435 83 32 •Faks: (312) 435 83 39

**İzmir Bürosu:**  
Cumhuriyet Bulvarı 140/1 Işık Apt. D.3  
Alsancak 35210 İzmir  
Tel: (232) 463 90 13 •Faks: (232) 421 53 72

**Konya Bürosu:**  
İhsaniye Mah. Vatan Cad. Rıza İş Hanı  
No:103 Kat 1 Selçuklu 42040 Konya  
Tel: (332) 322 45 96 •Faks: (332) 320 27 19

**Samsun:**  
100. Yıl Bulvarı, Adalet Mahallesi, 226/5  
Beldem Ap. 55070 Samsun  
Tel: (362) 231 21 54 - 231 04 54 - 230 81 53  
Faks: (362) 230 13 32

**Fabrika:**  
2. Bölge, Atatürk Caddesi No: 35  
Kıraç, Büyükçekmece 34900 İstanbul  
Tel: (212) 596 31 40 (9 hat)  
Faks: (212) 596 31 49





# HACETTEPE'DEN HABERLER

## ➔ RESİM SERGİSİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi yaranna iki adet karma resim sergisi açıldı. İlki 8-18 Kasım tarihleri arasında Başak Sigorta Sanat Galerisinde, diğeri ise 10-19 Aralık tarihleri arasında Vakıfbank Sanat Galerisi'nde sanatseverlere sunuldu.

## ➔ 10 KASIM ANMA TÖRENİ

10 Kasım 1996 tarihinde Fakültemizde gerçekleştirdiğimiz Atatürk'ü anma töreninde Anayasa Mahkemesi Başkanı Sayın Yekta Güngör Özden bir konuşma yaptı. Fakültemiz öğretim üyelerinin duygu ve düşüncelerini de dile getiren konuşmasında Sayın Özden, özlem ve saygı ile andığımız Atamızın devrimleri ve Cumhuriyetimizin temelini oluşturan prensiplerini hatırlatarak, özellikle çağdaş bilimsel doğrulardan ve laiklik başta olmak üzere Atatürkçü düşünceden taviz vermenin mümkün olmadığını bir kez daha vurguladı.

## ➔ ARAMIZDAN AYRILANLAR

Fakültemizin kuruluş aşamalarından itibaren özverili çalışmaları ve katkıları ile başta kendi bölümleri olmak üzere üniversitemizin bir çok biriminin kurulması ve gelişmesinde katkıları olan iki değerli hocamızı yitirdik. Ortopedi Anabilim Dalımızın kurucularından yurdumuzda ve uluslararası düzeyde ortopedi camiasında değerli katkıları bulunan Prof. Dr. Şükrü Bayındır için 21 Kasım 1996 tarihinde Fakültemizde bir toplantı düzenlendi. Aynı şekilde Biyokimya dalında değerli katkıları olan hocamız Prof. Dr. Nail Payza için de 25 Aralık 1996 tarihinde bir toplantı düzenlenilerek değerli hocalarımızı ebedi uykularına uğurladık.

## ➔ YURTDIŞI TIP STAJI SINAVI BİRİNCİSİ HACETTEPE

TürkMSIC tarafından her yıl düzenlenen "Yurtdışında Tıp Stajı Programı Sınavı" sonuçları açıklandı. Sınavda 100 Tıp Bilimleri, 100 Yabancı Dil sonucu olmak üzere toplam 200 soru soruldu. Sınav sonuçlarına göre öğrencilere çeşitli ülkelerde tıp stajı imkanı sağlanmaktadır.

Sınav sonuçlarına göre ilk üç sırayı fakültemiz

öğrencileri paylaşmışlardır. Yine Tıp Bilimleri Sınavı puanlarına göre fakültemiz öğrencisi Selahattin Türen en yüksek puanı aldı. (76/100).

➔ Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Coşkun Bekdik 30 Eylül-4 Ekim 1996 tarihleri arasında Japonya'da yapılan "VI. Asya Okyanusya Nükleer Tıp ve Biyoloji" kongresinde Asya ve Okyanusya Nükleer Tıp ve Biyoloji Federasyonu Yönetim Kurulu Toplantısında 2001 yılına kadar bu federasyonun başkanı olarak seçildi.

## ➔ PEDIATRİK KARDİYOLOJİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi ve Pediatrik Kardiyoloji Derneği tarafından düzenlenen "I. Ulusal Pediatrik Kardiyoloji ve Kardiyak Cerrahi Kongresi" 13-16 Kasım 1996 tarihlerinde Hacettepe Üniversitesi Merkez Kampüsünde yapıldı.

Bilkent Konser salonunda düzenlenen Açılış Töreninde Kongre Düzenleme Kurulu adına Prof. Dr. Muhsin Saraçlar, Pediatrik Kardiyoloji Derneği adına Prof. Dr. Arman Bilgiç ve Hacettepe Üniversitesi Onursal Rektörü Prof. Dr. İhsan Doğramacı'ya şükran plaketinin takdiminden sonra Bilkent Senfoni Orkestrası özel bir konser verdi. Şef Vitali Kataev yönetimindeki Bilkent Senfoni Orkestrası solist tenor Ahmed Agadi'nin çeşitli operalardan sevilen aryaları seslendirmesini takiben Çaykovski'nin Fa minör 4. Senfonisini sundu.

Gece Onursal Rektörümüz ve Bilkent Üniversitesi Mütevelli Heyeti Başkanı Prof. Dr. İhsan Doğramacı'nın kongre katılımcılarına verdiği resepsiyon ile sonlandı. 14-15 Kasım 1996 tarihlerinde yapılan bilimsel toplantılarda "Sistemik Hastalıklarda Kardiyak Tutulum", "Yenidoğanda Acil Kardiyak Sorunları", "Sık Görülen Konjenital Kalp Hastalıklarında Cerrahi Tedavi" konularının tartışıldığı paneller yanısıra yabancı konuşmacılar tarafından Rekoarktasyonda Girişimsel Tedavi", "Fetal Ekokardiografi", "Distritmilerde Elektrofizyoloji" konularında konferanslar verildi. Sözler bildiri ve poster ile çok sayıda katılım olduğu kongre Hilton Otelindeki kapanış yemeği ile sonlandı.



## Endotelinlerin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü

**Dr. Meral Tuncer**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü

Bu yazıda, endotelinlerin özellikle hipertansiyon oluşumu ve/veya gelişmesinde rolü olup olmadığını araştırmaya yönelik çalışmalar konu edilecektir.

Hipertansiyonun en belirgin özelliği periferik damar direncindeki artıştır. Bu artış rezistan arterlerde yapısal değişiklikler (remodeling gibi)'e olduğu kadar vasküler düz kastaki tonus artışına da bağlanmaktadır. Hipertansiyonda periferik damar direncinin artmasına neden olan mediyatör arışıları devam etmektedir. Endotelinler, damar endotel hücrelerinden saliverilen ve güçlü vazokonstriktör etkileri olan peptidlerdir. Yanagisawa ve diğ. (1)'nin domuz aortu endotel hücre kültürü süpernatantından izole ettikleri endotelin-1 (ET-1), 21 aminoasidli bir peptiddir. İnsan genomik DNA kütüphanesinin taranması ile birbirleriyle yapısal olarak yakından alakalı üç tane 21 aminoasidli peptidin varlığı bulunmuştur: ET-1 (1), endotelin-2 (ET-2 ;2), endotelin-3 (ET-3; 2). Bu üç izopeptid farklı biyolojik aktivitelere ve potenslere sahiptir. Endotelin denildiğinde ET-1 anlaşılmaktadır.

Endotelin, bir preproendotelin molekülünden meydana gelir. Bu prekürsör 203 aminoasidlidir. Bir endopeptidaz aracılığıyla 39 aminoasidlik ara ürün oluşur. Bu ara ürün big-endotelin'dir (1). Big-endotelin daha ileri bir hidrolizle Trp21 ile Val22 arasından, endotelin dönüştürücü enzim (EDE) aracılığıyla ayrılır ve endotelin meydana gelir. EDE membrana bağımlı bir enzimdir. Oluşan endotelin sekretuar granüllerde depo edilmez (3). Endotelin'in enzimatik oluşumu muhtemelen vasküler düz kasta da meydana gelmektedir. Pepsitatine duyarlı aspartik proteazlar da asit ortamda big-endotelini endoteline dönüştürebilirler (4). Fakat bunların fizyolojik şartlar altında bu işi yapıp yapmadıkları belli değildir. Endotelinin oluşumunu bir çok vazoaktif madde artırmaktadır. Bunlar arasında trombin, adrenalin,

arginin vazopresin, angiotensin (A II), growth faktörler, sitokinler (interlökin I), düşük shear stres ve pulsatil stretch gibi fiziksel stimuluslar, ayrıca forbol esterleri ve kalsiyum iyonoforu A 23187 bulunur (1,5-8). Endotelin , endotel hücrelerinden bazal şartlar altında da salgılanır (5,6,8). Bu bazal saliverilmenin kan damarlarının "miyojenik" tonusunun sürdürülmesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Endotelin bilinen en güçlü endojen vazokonstriktör olduğu için hipertansiyon fizyopatolojisinde rol oynayabileceği düşünülebilir. Peptid, in vivo olarak, yavaş gelişen, uzun devam eden pressör cevaplar oluşturur (1). Endotelin ufak (plazmada saptanan) konsantrasyonlarda, in vitro olarak,damarlarda kontraksiyon oluşturur, daha da önemlisi, diğer vazokonstriktör maddelerin oluşturduğu kontraksiyonu, bu ufak konsantrasyonları ile artırır (9). Bu gözlemler, peptidin damar yatağını lokal olarak saliverilen nörotransmitterlere veya dolaşımdaki hormonlara duyarlı kılabileceğini ve anormal vazokonstriksiyonlara yol açabileceğini gösterir. İzole venler, arterlerden daha duyarlıdır (10). Bu farklılık, bu peptidin venöz dolaşımın fizyopatolojisinde daha önemli bir rol oynayabileceğini gösterir. Ekzojen ve endojen nitrik oksid (NO) tarafından endotelinin etkisi antagonize edilir (11). Bu fonksiyonel antagonizma damar yatağının tonüsünün lokal kontrolünde rol oynayabilir denmektedir.

Endotelinin izole vasküler preparatlarda oluşturduğu kontraksiyonlar ekstraselüler kalsiyumun hücre içine girmesine ve aynı zamanda intraselüler depolardan kalsiyum mobilizasyonuna bağlıdır (12). Aminoasid sayısında azalma kontraktil aktiviteyi azaltır. Kalsiyum influks'u L-tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonuna bağlıdır (12). Endotelin, fos-



folipaz C yolağını aktive ederek inositol trifosfat (IP<sub>3</sub>) ve diacilgliserol meydana getirir. IP<sub>3</sub> intraselüler kalsiyum mobilizasyonuna neden olur, diacilgliserol ise protein kinaz C'yi aktive eder.

Endotelinin hem bazal hem de stimüle edilen NO saliverilmesini artırdığı bildirilmiştir (13,14). Kan basıncında veya izole perfüze damar yataklarında endotelinin yapmış olduğu başlangıçtaki geçici düşme NO ve prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) meydana getirmesine bağlanmıştır (13,14). Bu geçici düşmenin ATP'ye duyarlı K<sup>+</sup> kanallarının aktivasyonuna ve membran hiperpolarizasyonuna bağlı olabileceği de bildirilmiştir (15).

Vazokonstriktör peptid ailesi keşfedildikten kısa bir süre sonra iki endotelin reseptör subtipi klonlanmıştır (16). ET<sub>A</sub> ve ET<sub>B</sub> olarak isimlendirilen endotelin reseptörleri için agonist etkinliklerinin sırasıyla ET-1 > ET-2 > ET-3 ve ET-1=ET-2=ET-3 şeklinde olduğu gösterilmiştir. Vazokonstriksiyonda aracı olan reseptörler vasküler düz kasta bulunan ET<sub>A</sub> reseptörleridir (17), halbuki peptidin NO ve PGI<sub>2</sub> açığa çıkarmasında aktive edilen, endoteldeki ET<sub>B</sub> reseptörleridir (18).

Endotelin damar düz kas hücrelerinden başka hücreleri de stimüle eder. Peptid tarafından santral sinir sistemi (SSS)'nin spesifik bölgelerinin stimülasyonu sempatik tonusun artışına neden olabilir veya vazokonstriktör maddelerin (katekolaminler ve vazopresin gibi) saliverilmesine neden olabilir. Bu iki indirekt mekanizma ile endotelin insan organizmasında rezistans damarların konstriksiyonuna neden olabilir (19). Endotelin, A tipi reseptörlerine ilaveten B tipi reseptörlerini de aktive ederek, belirgin renal etkiler (renal plazma akımı ve glomerüler filtrasyon hızında azalma gibi) gösterebilir. Bu etkiler, genel hemodinamik değerleri değiştirmeyen konsantrasyonlarda ortaya çıkmaktadır (20). Basınç-volüm regülasyonunun kronik homeostazisinde böbrekler önemli rol oynadıkları için, bu etkiler hipertansiyon gelişmesinde çok önemli olabilir.

Endotelin vasküler düz kas hücrelerinin ve fibroblastların proliferasyonunu deneysel olarak hızlandırabilir. Eğer intakt organizmada da bu oluyorsa damar çapındaki kronik morfolojik değişikliklere endotelin katkıda bulunabilir denmektedir (19). Bu proliferatif etkileri çeşitli damar yataklarından elde edilen vasküler düz kas hücrelerinde gösterildiği gibi, mezanşiyal hücrelerde de gösterilmiştir (21,22). Kontraktıl cevapları regüle etme kapasitesi, vasküler düz kas proliferasyonunu artırması, renal fonksiyonu etkilemesi ve mezanşiyal hücrelerin proliferasyonunu etkilemesi, endotelini esansiyel hipertansiyonun mediyatörü olabilecek bir aday yapmaktadır.

Hemanjoendoteliomalar kan damarı düz kas hücrelerinden kaynak alan, büyük miktarlarda endo-

telin sentezleyen ve dolaşım içine salıveren tümörlerdir. Hemanjoendoteliomalı hastalarda dolaşım endotelinin yüksek düzeylerine rastlanmaktadır ve bunlarda ağır bir hipertansiyon olduğu bildirilmiştir (23). Bu hastalarda tümörün uzaklaştırılması endotelin düzeylerini ve hipertansiyonu, tümör relapsı ve metastazlar olmadıkça, normal düzeylere indirmektedir. Endoteline bağımlı hipertansiyonun diğer bir şekli siklosporin A (CyA)'nın oluşturduğu hipertansiyon olabilir. Endotel hücre kültürlerinde CyA endotelin saliverilmesini artırmaktadır (24). Ayrıca CyA'nın sıçanda oluşturduğu renal vazokonstriksiyonda endotelinin mediyatör olabileceği ileri sürülmüştür (25). Bundan başka, endotel reseptör antagonistinin sıçan renal dolaşımını akut CyA toksitesine karşı koruduğu da gösterilmiştir (26). Endotelinin artmış olan kan basıncına katkıda bulunabileceği diğer bir klinik durum dissemine intravasküler koagülasyon (DİK)'dur (27). DİK'li bir hastada iki epizod sırasında kan basıncı, plazma big-endotelin I ve plazma endotelin düzeylerine paralel olacak şekilde yükselmiştir (27).

İnsanda esansiyel hipertansiyonda ve sıçan deneysel hipertansiyon modelinde, renal yetmezlik veya ateroskleroz gibi durumlar bulunmadıkça, endotelinin oluşumu artmamaktadır (28). Bu noktada niçin bazı grupların hipertansif hastalarda endotelinin artmış düzeylerini gözledikleri belli değildir. Metodolojik problemler (özellikle, endotelini ölçmek için kullanılan çeşitli antikorların izoformlarla ve/veya endotelin prekürsörleri ile veya diğer peptidlerle cross-reaktivitesi gibi) gözardı edilmemekle birlikte, hipertansiyonun bazı tiplerinde endotelin oluşumunun arttığı (yukarıya bakınız), bazılarında artmadığı kabul edilmektedir.

Bir metalloproteaz olan fosforamidonun, EDE'yi inhibe ederek, endotelin oluşumunu etkili olarak azalttığı in vitro olarak gösterilmiştir (29). İn vivo olarak spontan hipertansif sıçan (SHR)'a infüze edildiği zaman, fosforamidonun kan basıncını düşürdüğü gözlenmiştir (30). Bu bulgular, endotelinin hipertansiyonda periferik vasküler rezistansın artmasına katkıda bulunacağı kavramıyla uyumludur. Endotelin reseptörleri için çeşitli spesifik antagonistler geliştirilmesine rağmen, bu antagonistlerin deneysel hipertansiyonda etkilerine ait kesin sonuçlar mevcut değildir. ET<sub>A</sub> reseptör antagonisti BQ-123'ün stroke-prone SHR'da kan basıncını anlamlı olarak düşürdüğü, fakat normal SHR'da düşürmediği gösterilmiştir (31). Bu bulgular, hipertansiyonun maliny şekillerinde kan basıncı yükselmesinin ve muhtemelen de komplikasyonlarının (aşağıya bakınız) modülatörü olarak endotelinin önemli olabileceğini gösterir. Bununla birlikte kan basıncını düşürücü bir etki için antagonistlerle yapılan uzun süreli uygulamalara gerek olduğu unutulmamalıdır.

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalığın birçok



şekilleri (angina pectoris, miyokard infarktüsü, periferik vasküler hastalık, transiskemik nöbetler ve stroke gibi) ile biraradadır. Bu durumların çoğunda, hayati organlardaki iskemi gözlenen klinik semptomlardan sorumludur. İskeminin altındaki nedenler genellikle damar duvarının proliferatif değişiklikleri, trombosit dispoziyonu, koagülasyon kaskadının aktivasyonu ve vazokonstriktör cevapların artmasıdır. Endotelin bir vazokonstriktör olarak iskekiye katkıda bulunabilir ve proliferatif etkileri aracılığıyla aterosklerotik plakların oluşumuna ve renal yetmezliğin gelişmesine katkıda bulunabilir veya onu kolaylaştırabilir. Diğer taraftan, peptid trombosit fonksiyonunu direkt olarak etkilemez ancak indirekt olarak (PGI<sub>2</sub> ve NO oluşumunu stimüle ederek) etkileyebilir. İskemik sendromların vazospastik komponentleri, en azından, kısmen endotelin aracılığı ile olabilir. Akut miyokard infarktüsünde endotelin ve big-endotelin'in plazma konsantrasyonlarının arttığı saptanmıştır (32). Aterosklerozlu hastalarda da dolaşımdaki endotelin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (33). Bu hastalarda salıverilen endotelin miktarı, hastalığın şiddeti ve derecesi ile doğru orantılıdır. Aterosklerozda, iskemi endotelin salıverilmesini ve endotelin bağlanma noktalarının eksternalizasyonunu daha da artırır (34,35). Bu indirekt delil hipertansif olgunun komplikasyonlarında endotelinin rolünü göstermektedir.

Hipertansif hastalarda selektif antagonistlerinin, peptidin oluşumu ve etkisi üzerinde oluşturduğu değişiklikler belirlenene kadar, endotelinin hipertansiyon etyopatogenezindeki rolü hakkında dikkatli yorum yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
2. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, et al. The human endothelin family: Three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1989; 86: 2863-2867.
3. O'Brien RF, Robbins RJ, McMurtry IF. Endothelial cells in culture produce a vasoconstrictor substance. *J. Cell Physiol* 1987; 132: 263-270.
4. Matsumura Y, Ikegawa R, Takaoka M, et al. Conversion of porcine big endothelin to endothelin by an extract from porcine aortic endothelial cells. *Biochem Res Commun* 1990; 167: 203-210.
5. Kurihara H, Yoshizumi M, Sugiyama T, et al. Transforming Growth Factor-stimulates the expression of endothelin mRNA by vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 159: 1435-1440.
6. Schini VB, Hendrickson H, Heublein DM, et al. Thrombin enhances the release of endothelin from cultured porcine aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 333-334.
7. Yoshizumi M, Kurihara H, Sugiyama T, et al.: Hemodynamic shear stress stimulates endothelin production by cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 161: 859-864.
8. Yoshizumi M, Kurihara H, Morita T, et al. Interleukin-1 increases the production of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990; 166: 324-329.
9. Yang Z, Richard V, Von Segesser L, et al. Threshold concentrations of endothelin-1 potentiate contractions to norepinephrine and serotonin in human arteries: a new mechanism of vasospasm? *Circulation* 1990; 82: 188-195.
10. Vanhoutte PM, Auch-Schwelk W, Boulanger CM, et al. Does endothelin-1 mediate endothelium-dependent contractions during anoxia? *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: S124-S128.
11. Miller VM, Komori K, Burnett Jr. JC, et al. Differential sensitivity to endothelin in canine arteries and veins. *Am J Physiol* 1989; 257: H1127-H1131.
12. Topouzis S, Pelton JT, Miller RC, Effect of calcium entry blockers on contractions evoked by endothelin-1, (ala 3,11)endothelin-1 and (ala 1,15) endothelin-1 in rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 669-677.
13. Randall MD, Douglas SA, Hiley CR, Vascular activities of endothelin-1 and some alanyl substituted analogues in resistance beds of the rat. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 685-699.
14. Warner TD, Mitchell JA, De Nucci G, et al. Endothelin-1 and endothelin-3 release EDRF from isolated perfused arterial vessels of the rat and rabbit. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13: S85-S88.
15. Hasunuma K, Rodman DM, O'Brien RF, et al. Endothelin-1 causes pulmonary vasodilation in rats. *Am J Physiol* 1990; 259: h48-h54.
16. Webb DJ. Endothelin receptors cloned, endothelin converting enzyme characterized and pathophysiological roles for endothelin proposed. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 43-46.
17. Arai H, Hori S, Aramori I, et al. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 730-732.
18. Sakurai T, Yanagisawa M, Takawa Y, et al. Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 1990; 348: 732-735.
19. Vanhoutte PM. Is Endothelin involved in the pathogenesis of hypertension? *Hypertension* 1993; 21: 747-751.
20. Miller WL, Redfield MM, Burnett Jr. JC. Integrated cardiac, renal and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 1989; 83: 317-320.
21. Simonson MS, Wann S, Mene P, et al. Endothelin stimulates phospholipase c, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange, c-fos expression, and mitogenesis in rat mesangial cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 708-712.
22. Hirata Y, Takagi Y, Fukuda Y, Marumo F: Endothelin is a potent mitogen for rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1989; 78: 225-228.



23. Yokokawa K, Tahara H, Kohno M, et al.: Hypertension associated with endothelin-secreting malignant hemangioendothelioma. *Ann Intern Med* 1991; 114: 213-215.
24. Bunchman TE, Brookshire CA. Cyclosporine-induced synthesis of endothelin by cultured human endothelial cells. *J Clin Invest* 1991; 88: 310-314.
25. Perico N, Dadan J, Remuzzi G, Endothelin mediates the renal vasoconstriction induced by cyclosporin a-induced nephrotoxicity. *Eur J Pharm* 1990; 187: 113-116.
26. Fogo A, Hellings SE, Inagami T, Kon V, Endothelin receptor antagonism is protective in in vivo acute cyclosporine toxicity. *Kidney Int* 1992; 47: 770-774.
27. Howes L G, Krum H, O'Callaghan CJ, Phillips PA, Endothelin and blood pressure (letter to the editor). *Am J Hypertens* 1992; 5: 772-774.
28. Lüscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z, Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992; 19: 117-130.
29. Sawamura T, Kasuya Y, Matsushita Y, et al. Phosphoramidon inhibits the intracellular conversion of big endothelin-1 to endothelin-1 in cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 174: 779-784.
30. McMahon E.G., Palomo M.A., Moore W.M.: Phosphoramidon blocks the pressor activity of big endothelin-1 (1-39) and lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 17(suppl 7): 26-28.
31. Nishikibe M, Ikada M, Tsuchida S, et al. Antihypertensive effect of a newly synthesized endothelin antagonist, BQ-123, in genetic hypertensive models. *J Hypertens* 1992; 10(Suppl 4): P53.
32. Miyauchi T, Yanagisawa M, Tomizawa T, et al. Increased plasma concentrations of endothelin-1 and big endothelin-1 in acute myocardial infarction. *Lancet* 1989; 53-54.
33. Lerman A, Edwards BS, Hallet JW, Heublein DM, Sondberg SM, Burnett Jr. JC, Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 997-1001.
34. Liu J, Casley DJ, Nayler WG, Ischemia causes externalization of endothelin-1 binding sites in rat cardiac membranes (abstract). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 164: 1220-1225.
35. Rakugi H, Tabuchi Y, Nakamura M, et al. Evidence for endothelin-1 release from resistance vessels of rats in response to hypoxia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1990, 169: 973-977.

## DÜZELTME

1996 yılı volum 27 sayı 2 sayfa 37'de resim 9 başaşağı basılmıştır.



## Orta ve Kuzey Avrupa'da çalışan Türklerde Huş ağacı 'Betula Verrucosa' poleni allerjisi ve ilgili sorunlar

Dr. Gül Kısacık<sup>1</sup>, Doç. Dr. A. Fuat Kalyoncu<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi<sup>1</sup>,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji Ünitesi Doçenti<sup>2</sup>

### VAKA SUNUSU

Ellibeş yaşında erkek, emekli memur, Kırşehir doğumlu ve Ankara'da yaşıyor. Bölümümüze son iki yıldır sürekli olan nefes darlığı, hırıltılı solunum ve özellikle geceleri olan kuru öksürük yakınmalarıyla başvurdu. Hiç sigara içmemiş ve hayvan beslememişti. Oniki yıl önce, Stockholm'de üç yıl süreyle görev yapmıştı ve orada iken Mart/Nisan aylarında dış ortamlarda sürekli rinokonjonktiviti olduğunu hatırlıyordu. Mevsimsel rinokonjonktiviti Türkiye'ye döndükten hemen sonra düzelmiş. Hasta son üç yıldır elma ve fındık yerken dudak ve ağız içinde rahatsız edici bir kaşıntı ve şişlik hissetmeye başlamıştı. Hasta bu nedenle elma ve fındık yiyemiyordu. Teyzesi ve bir torunu astmalymış.

Hasta İç Anadolu bölgesinde doğmuş, büyümüş ve Türkiye'yi terkedene kadar herhangi bir allerjik sorun yaşamamıştır. Yaşamı Kırşehir, Ankara ve Stockholm arasında geçmiştir. İlk allerjik sorunu yurtdışında başlayan klasik polen allerjisidir. (İlk baharda başlayan ve bir-iki ay süren rinokonjonktiviti). Ancak bu rahatsızlığı Ankara'ya döndükten sonra düzelmiştir. Bu durum muhtemelen duyarlı olduğu polenin Ankara'da olmadığını veya eğer varsa dahi kendisini etkileyecek düzeyde olmadığını göstermektedir. Üç yıldır elma ve fındık yediğinde oral allerji semptomları ortaya çıkmakta ve iki yıldır da bronş astması ile uyumlu yakınmaları bulunmaktadır. Ailesinde astmalı yakınları vardır. Yani anamnezi, hastanın atopik yapılı olduğunu göstermektedir.

Polen allerjisi olan kişilerin belli bir bölümünde, duyarlı olunan polenin akraba olduğu bazı meyve ve sebze (örneğin çimen poleni allerjisi olan bazı kişilerdeki maydanoz duyarlılığı) gibi gıdalara karşı duyarlılık geliştiği çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir(1,2). Bu durum "oral allerji ya da parapolen sendrom" olarak adlandırılmakta ve hastalar duyarlı oldukları bu gıdaları yediklerinde, ağız ve boğazda kaşıntı ve lokal ödem ortaya çıkmaktadır. Hastamızda da muhtemelen bu durum vardır ve sonuç olarak elma ve fındık yiyememektedir. Polen allerjik kişilerin yaklaşık % 1'inde, zaman içerisinde bal (içinde polen olması nedeniyle) yendiğinde de aynı durum gelişebilmektedir (3,4). Hastalar duyarlı oldukları polen bölgesinden gelen balı yiyememekte ancak başka bir bölgenin balını sorunsuz yiyebilmektedir.

**Fizik muayenede; bilateral ronküsler osküle edildi. Solunum fonksiyon tetslerinde reversibl havayolu obstrüksiyonu vardı. Deri prick testi huş ağacı ve fındık için pozitif, RAST reaksiyonu ise huş için (class 3) ve fındık için (class 5) düzeyinde pozitif bulundu. Total IgE düzeyi 229 IU/ml idi.**

### BRONKODİLATASYON

	ÖNCESİ		SONRASI		FARK	
	BEKLENEN	ÖLÇÜLEN	%	ÖLÇÜLEN	%	%
FVC	5.20	3.14	60	3.36	65	7
FEV1	4.30	1.75	41	2.02	47	16
FEV1/FVC	83	56	-27	60	-23	5
PEF	571	209	37	261	46	25



Hastamızda bronş astması ile uyumlu bulguların yanısıra deri testi ve RAST yöntemi ile huş poleni duyarlılığı tesbit edilmiştir. Huş ağacı polenine allerjik olan kişilerin % 30-50'sinde fındık, elma, havuç veya patates gibi gıdalara karşı oral allerji ya da parapolen sendrom geliştiği son yıllardaki çeşitli araştırmalarla gösterilmiştir (1-2). Yani hastanın anamnezi ile laboratuvar bulguları birbirlerine uyum göstermektedir. Hastanın rinokonjonktivit'inin Ankara'ya döndükten sonra düzelmesi, Ankara'da klinik önem verebilecek düzeyde huş poleni maruziyeti olmasının bir delili olarak kabul edilmelidir. Ülkemizde mevsimsel rinokonjonktivite en sık neden olan allerjenler, çimen polenleri olup hastaları ortalama dört ay kadar etkilemektedir (5,6). Huş poleni allerjisine bağlı rinokonjonktivit ise hastamızda olduğu üzere ortalama bir-iki ay kadar sürmektedir.

### YORUM

Huş ağacı (Resim 1) (latince betula verrucosa, İngilizce birch, Almanca birke ve İsveççe björk) ülkemizde sadece Kafkasya sınır bölgesinde seyrek olarak bulunan ve soğuk iklimi seven bir ağaçtır. Son yıllarda ülkemizde bazı büyük otel ve iş merkezlerinde iç dekorasyon amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. Üniversitemiz merkez kampüsü bahçesinde de bu ağaçtan iki adet bulunmaktadır. Huş polenleri, Orta ve Kuzey Avrupa'da en yaygın mevsimsel allerjik sorun nedenidir.

Hastamızın allerjik değerlendirmesi yurtdışına gitmeden önce, orada ve geri döndükten sonra belirli aralarla yapılabileseydi mutlaka daha net bilgilere sahip olunacaktı. Konuyla ilgili olarak İsveç'te yapılan araştırmalarda; oraya yeni gelen ve/veya 2.5 yıl geçiren atopik göçmenlerde % 16 olan huş poleni duyarlılığının, İsveç'te geçen 10.5 yıl sonunda % 53'e çıktığı bulunmuştur(7,9). Huş duyarlılığı olan bu göçmenlerde çeşitli gıdalarla oral allerji görülme oranı ise



Resim 1. Huş Ağacı

% 36.5'dir. Daha önce tarafımızdan bildirildiği üzere, çalışma amacıyla Avrupa'nın bu bölgelerine gelmesine rağmen, direkt mesleksel olmayan bir nedenden dolayı allerjik olarak rahatsızlanan bu kişilerin durumu "para-occupational" bir sendrom olarak da adlandırılmıştır, (10) Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde 3 milyonu aşkın Türk işçi ve göçmenin yaşadığı ve bunların çoğunun düzenli olarak ülkemize gelip, gittiği göz önüne alınırsa, konunun her zaman güncelliğini koruduğu anlaşılacaktır. Bugün için polen allerjisine eşlik eden gıda duyarlılığının spesifik bir tedavisi yoktur, esas olarak duyarlı olunan gıdalardan yemmemesi tavsiye edilmektedir. Profilaktik anti-histaminik tedavi ve immünoterapinin yeri tartışmalıdır.

Atopik kişilerde çevresel maruziyetin önemli olduğu ve ülke değiştiren kişilerde zaman içinde ve tekrar kendi ülkelerine geri döndükten sonra dahi bazı değişik türde allerjik sorunların ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Dreborg S. Food allergy in pollen-sensitive patients. *Ann Allergy* 1988; 61: 41-6.
2. Calkhoven PG, Aalbers M, Koshte VL, et al. Cross-reactivity among birch pollen, vegetables and fruits is due to at least three distinct cross-reactive structures. *Allergy* 1987; 42: 382-90.
3. Kiistala R, Hannuksela M, Mäkinen-Kiljunen S, Niinimäki A, Haahtela T. Honey allergy is rare in patients sensitive to pollense. *Allergy* 1995; 50: 844-7.
4. Kalyoncu AF. Honey allergy in seasonal rhinoconjunctivitis patients in Ankara. *Allergy* 1996 (basıkıda).
5. İskandarani A, Kısacık G, Demir AU, Kalyoncu AF. Seasonal rhinoconjunctivitis in Ankara (abstract). XV. International Congress of Allergology and Clinical Immunology, 26 Haziran-1 Temmuz 1994. Stockholm, İsveç. *Allergy Clin Immunol* 1994 (Suppl 2): 416.
6. Tahami RV, Çanakçıoğlu S. Pollen allergens distribution in allergic rhinitis in İstanbul (abstract). Annual Meeting of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 2-5 Haziran 1996. Budapeşte, Macaristan. *Allergy* 1996 (Suppl 31); 124.
7. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Serum IgE levels and allergic spectra in immigrants to Sweden. *Allergy* 1992;47:277-80.
8. Kalyoncu AF, Stalenheim G. Survey on the allergic status in a Turkish population in Sweden. *Allergol Immunopathol* 1993;21:11-4.
9. Kalyoncu AF. Is immigration a prognostic factor for oral allergy syndrome in patients with birch pollen hypersensitivity? *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:1135
10. Kalyoncu AF, Demir AU, Kısacık G, et al. Birch pollen related food hypersensitivity: as a para-occupational syndrome. *Allergol Immunopathol* 1995; 23:94-5.