

ISSN 1300-8404

cilt 27 • sayı 1 • 1996

Hacettepe

Tıp Dergisi

İlaç reaksiyonları

Erişkin immünizasyonu

Asbest ve fibröz zeolit

Yardımcı üreme teknikleri

Radyofrekans kateter ablasyon

Hepatit C

Poster sunuşu

Sepsis

Kist hidatik hastalığı

Lokalize prostat kanseri

Diabetes mellitusun tedavisi

Karnitin

DNA polimorfizmi

Akciğer kist hidatiği

Dergiler, ülkeler ve üniversiteler

Sağkalım analizi

Yeni kitaplar

Tıp ve mizah

Hacettepe
Üniversitesi
Tıp
Fakültesi



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

Xanax[®] Tablet (Alprazolam)



ÜRÜN BİLGİSİ

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

Upjohn

lisansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İlçeczacıbaşı

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

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

HACETTEPE TIP DERGİSİ
1996; 27 (1)

Editör

Ergül Tunçbilek

Editör Yardımcısı

Tezer Kutluk

Yayın Kurulu

Okan Akhan

Murat Akova

Servet Arıođul

Turgay Coşkun

Metin Çakmakçı

Ali Ergan

M. Oğuz Güç

İbrahim Güllü

Oktay Özdemir

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
• İlaçlara karşı deri reaksiyonları <i>Ayşen Karaduman</i>	4
• Erişkin immünizasyonu <i>Murat Akova</i>	14
• Türkiye'de çevresel nedenli asbest ve fibröz zeolit ile ilgili hastalıklar <i>Y. İzzettin Barış</i>	21
• Yardımcı üreme teknikleri <i>Timur Gürkan, Bülent Urman</i>	31
• Radyofrekans kateter ablasyon ve çocukluk çağı disritmilerinde uygulanması <i>Alpay Çeliker</i>	37
• Hepatit C <i>Halis Şimşek</i>	41
• Bilimsel sunuş teknikleri: Poster sunuşu <i>M. Oğuz Güç</i>	46
KONUK YAZAR	
• Sepsis: Güncel kavramlar <i>H. Erdal Akalın</i>	48
PANEL	
• Kist hidatik hastalığı ve yeni gelişmeler Moderatör: <i>Okan Akhan</i> Tartışmacılar: <i>Metin Çakmakçı, Ayhan Göçmen, Halis Şimşek</i>	52
BİR KONU İKİ GÖRÜŞ	
• Lokalize prostat kanserinde tedavi: Radyoterapi ve radikal prostatektomi <i>Fadil H. Akyol, Haluk Özen</i> Yorum: <i>Diñçer Fırat</i>	58
NASIL TEDAVİ EDİLİR	
• İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusun tedavisi <i>Olcaý Gedik</i>	64
İLAÇ DERLEMESİ	
• Karnitin: Klinik önemi ve uygulamaları <i>Turgay Coşkun</i>	68
TEMEL TIPTAN KLİNİĞE	
• DNA polimorfizmi ve tıbbi önemi <i>Tayfun Özçelik</i>	72
SORUN VAKA	
• Perfore akciğer kist hidatiği: Perkütan tedavi yaklaşımı <i>İsmail Çerezci, Okan Akhan, Nural Kiper, Levent Ođuzkurt, N. Mustafa Özmen</i>	77
BİLİMSEL YAYIN DÜNYASINDAN	
• Dergiler, ülkeler ve üniversiteler <i>Metin Çakmakçı, M. Oğuz Güç</i>	80
TIBBİ İSTATİSTİK	
• Sağkalım analizi yöntemleri <i>Oktay Özdemir</i>	84
YENİ KİTAPLAR	20,36
TIP ve MİZAH	63
HACETTEPE'DEN HABERLER	71
GELECEK SAYILARDA	76
KONGRE TAKVİMİ	95

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

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

Kaynaklar

Kaynakların doğruluğundan yazar sorumludur. Kaynaklar metin içinde geçtiği sıraya göre sıralanmalı ve kısaltmaları Index Medicus'a göre hazırlanmalıdır. Kaynakların gösteriminde 'Uluslararası Tıp Dergileri Editörler Komitesi'nce hazırlanan 'Uniform requirements for manuscripts submitted to Biomedical Journals' başlığı ile The New England

Journal of Medicine 1991; 324: 424-28'de yayınlanan kurallar kullanılmalıdır. Yazar sayısı altıdan fazla ise üçüncü yazardan sonra 'et al.' sözcükleri kullanılmalıdır.

Örnekler

Dergi

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

Kitap

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

Kitap bölümü

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

Tablo, şekil ve resimler

Metin içinde geçtikleri sıraya göre arabik rakamlarla numaralandırılmalıdır. Her tablo ayrı bir sayfada hazırlanmalı, başlığı olmalı ve tek başına bir anlam taşımamalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Laser yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarında, yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonu resime zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazıları ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.

İzin alınması

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

Sevgili "Hacettepe Tıp Dergisi" Okuyucusu

Birinci sayımızı çıkardıktan sonra sorumluluğumuzun daha da büyüdüğü inancıyla, her sayıda kendimizi aşmak zorunda olduğumuzu düşünüyoruz. İlk sayı için aldığımız olumlu tepkiler bizi bu konuda yüreklendiriyor, dergimizin ülke çapında okunan bir dergi olacağı konusunda inancımız artıyor. Birinci sayıda saptadığımız ufak da olsa bazı yazım hatalarının bundan sonraki sayılarda en aza indirileceğine inanıyoruz.

Genel bir tıp dergisi olarak bütün okuyucularımızın isteklerini karşılamaya ve günün çok konuşulan konularında yenilikleri aktarmaya ve sık karşılaşılan sorunları tartışmaya dikkat ediyoruz. Bu sayımızda ülkemizde endemik olarak görülen ve önemli sağlık sorunlarından olan kist hidatik konusunda bir panele de yer verdik. Daha başlangıç aşamasında doğru tedavi seçenekleri kullanılmadığı takdirde sonraki aşamalarda morbidite ve mortalitesi oldukça artan kist hidatik tedavisinde çok farklı seçenekler var gibi gözükse de bu seçeneklerin belirli bir algoritma düzeni içinde multidisipliner bir yaklaşımla uygulanması çok daha başarılı sonuçların alınmasını sağlayacaktır. Bu nedenle kist hidatik konusunda uzun yıllardır belirli bir birikimi olan Fakültemizin değişik disiplinlerinden deneyimli öğretim üyelerinin görüşlerini bu panelde okuyucularımıza ulaştırmak istedik.

Son yıllarda çocukluk yaş grubunda malabsorbsiyondan metabolik hastalıklara, erişkinlerde sirozdan enfarktüse kadar çok değişik alanlarda yaygın olarak kullanılan, organik asidemilerde hayat kurtarıcı olabilen ve ülkemizde de oldukça sık kullanılan bir ilaç olan karnitin bu sayıda incelediğimiz konulardan bir diğeri oldu.

Ayrıca "Bir Konu İki Görüş" bölümünde literatürde de en sık tartışılan konulardan olan prostat kanseri tedavisinde Radyoterapi ve Cerrahi gibi iki ayrı disiplinin görüşlerini alarak, Tıbbi Onkolog gözüyle olayın nasıl görüldüğünü aksettirmeye çalıştık.

Her sayısının 5000 adet basılarak dağıtıldığı dergimiz hakkındaki görüşlerinizi ve gelecek sayılar için önerilerinizi almak amacıyla bir anket hazırlayarak bu sayımızda sizlere sunuyoruz. Bize önemli ipuçları vereceği ve yol göstereceği inancı ile cevaplarınızı bekliyoruz.



Saygılarımızla,
Ergül Tunçbilek

İlaçlara karşı deri reaksiyonları

Dr. Ayşen Karaduman

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Doçenti

İlaç reaksiyonu, herhangi bir organ sisteminde istenmeyen bir etkinin ortaya çıkmasıdır. İlaç reaksiyonları arasında en sık görülenler deri döküntüleridir. İlaça bağlı deri döküntülerinin gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte yatan hastalardan elde edilen verilere göre %1-3 arasında değişmektedir (1). Deri reaksiyonlarının 2/3'ü penisilin, sülfanomidler ve kan ürünlerine bağlı olarak gelişir. Reaksiyonlar genellikle ilaca maruz kalınmasından sonraki ilk bir hafta içinde ortaya çıkar (2).

PATOGENEZ

Klinik olarak pek çok ilaç reaksiyonunun mekanizması bilinmemektedir. Reaksiyonun klinik görünümü ile sorumlu ilacın ve patogenetik mekanizmanın saptanması oldukça güçtür. İlaç reaksiyonları immünolojik veya immünolojik olmayan mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır (3).

I. İmmünolojik İlaç Reaksiyonları

İlaçlar genellikle immün yanıt oluştururlar ancak nadiren semptomlar ortaya çıkar. Bir ilacın immün yanıt oluşturma kapasitesini etkileyen faktörler: 1) İlacın moleküler karakteristiği, 2) İlacın verilme

şekli, 3) Kişiyeye ait metabolik değişiklikler, 4) Genetik yatkınlık, 5) Yaş (4).

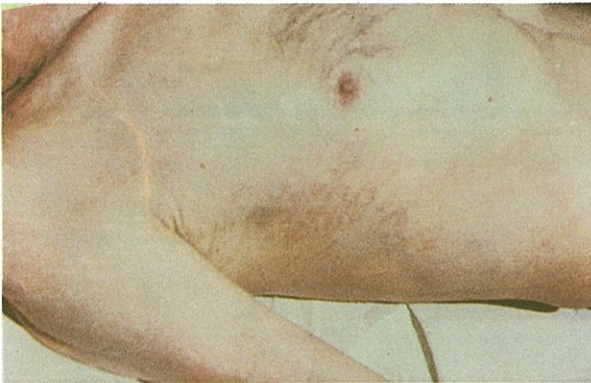
Alerjik İlaç Reaksiyonlarının İmmünokimyasal Yapısı:

IgE-Bağımlı (Tip I) İlaç Reaksiyonları

Daha çok penisiline bağlı olarak görülür. Hızlı allerjik reaksiyonlar uygulamadan birkaç dakika sonra başlar. Semptomlar değişik derecelerde kaşıntı, ürtiker, bazen bronkospazm, laringeal ödem, hipotansiyon şeklindedir. Bazen ölümlü sonuçlanabilen anafilaksi ortaya çıkabilir. IgE-bağımlı ilaç reaksiyonlarında, duyarlanmış doku mast hücreleri ve dolaşımdaki bazofil lökositlerden kimyasal mediatörlerin salınması ile klinik bulgular meydana gelmektedir. Bunların etkisiyle deri, solunum sistemi, gastrointestinal sistem kardiyovasküler sistem gibi hedef organlarda klinik belirtiler ortaya çıkar.

Sitotoksik (Tip II) İlaç Reaksiyonları

a) İlaçlar direk olarak hücre yüzeyine bağlanarak dokuyu antikora veya lenfositlere bağlı sitotoksikiteye karşı duyarlı kılar (Penisiline bağlı hemolitik anemi gibi), b) dolaşımda sıvı fazdaki ilaç-antikor komp-



Resim 1. Ürtiker.



Resim 2. Makülopapuler ilaç erüpsiyonu.



Resim 3. Fiks ilaç erüpsiyonu.

leksleri hücre yüzeyine bağlanarak hasar oluşturabilirler, c) İlaçlar dokuya spesifik antijenlere karşı immün yanıt oluşturabilirler.

İmmün Kompleks Bağımlı (Tip III) İlaç Reaksiyonları

İlaç antijenine karşı oluşan dolaşımdaki antikor antijen komplekslerinin birikimi sonucu oluşur. Bu antikorların çoğu IgG ve IgM tipindedir. Belirtilen tutulan organlara bağlıdır. En sık böbrekler ve deri tutulur. Tip III reaksiyonun klasik deri belirtisi Arthus reaksiyonudur. İmmün komplekslerin oluşturduğu sistemik reaksiyon ise serum hastalığıdır.

Hücre-Aracılı (Tip IV) İlaç Reaksiyonları

Hücre-aracılı reaksiyonda gecikmiş tip hipersensitivite gelişmektedir. Klinik olarak en sık görülen belirti kontakt dermatittir (2,3,5,6).

II. İmmünolojik Olmayan İlaç Reaksiyonları

Genellikle ilacın farmakolojik etkilerine bağlıdır.

Efektör Yolun Non-İmmünolojik Aktivasyonu:

1) Opiyatlar, kodein, amfetamin, polimiksin B, d-tübokürarin, atropin, kinin gibi ilaçlar doğrudan mast hücre mediyatörlerinin salıverilmesine neden olarak ürtiker ve anjiyoödem oluşturabilirler. 2) Ayrıca radyokontrast maddeler antikora bağlı olmadan kompleman aktivasyonu ile ürtikeryal reaksiyonlar oluşturabilir. 3) Aspirin ve diğer non-steroidal antiinflamatuarlar ise araziidonik asit metabolizması aracılığı ile siklooksijenaz inhibisyonu sonucu lökötrenlerde artma ve anaflaksi-benzeri reaksiyonlar ortaya çıkarabilirler.

Aşırı Doz: İlacın vücuttaki toplam miktarı ile ilgilidir ve farmakolojik etkilerinin abartılmış şekilde görülmesidir. Bu tür etki, ilacın fazla miktarda alınmasının yanısıra ilacın absorpsiyonu, metabolize olması ve atılım miktarına bağlı olarak da gelişebilir. Sıklıkla yaşlılarda, karaciğer ve böbrek bozukluğu olanlarda görülür.



Resim 4. Hiperpigmente fiks ilaç erüpsiyonu.

Kümülatif Toksikite: Uzun süre ilaca maruz kalınması sonucu ilacın ve metabolitlerinin deri ve mukozalardaki fagositik hücrelerde birikmesi sonucu ortaya çıkar. Gümüş, altın, bizmut ve civa'nın uzun süre kullanılması bu duruma neden olur.

Yan Etkileri: İlacın normal dozda kullanımı sırasında ortaya çıkan etkilerdir. Antihistaminiklerin sedasyon yapması, sitotoksik ilaçların alopesiye neden olması örnek verilebilir.

Ekolojik Dağılım: İlacın deri ve mukozaların normal florasını değiştirerek bazı mikroorganizmaların gelişmesine fırsat vermesidir. Geniş spektrumlu antibiotik kullanımı sonucu oral veya anogenital kandidiazis ortaya çıkmaktadır.

İlaç Etkileşmeleri: Birlikte alınan ilaçlar benzer taşıyıcı veya reseptör kullanarak birbirlerinin farmakolojik etkilerini artırır veya azaltabilirler. Fenilbutazon ve aspirin kumarini bağılandığını yerden ayırarak plazma seviyesini yükseltip kanamaya neden olur. Ayrıca ilaçlar kendileri veya bir başka ajanın yıkımı için önemli olan metabolik enzimleri inhibe ya da stimüle edebilir, veya bir ilaç diğerinin absorpsiyonunun veya atılımını inhibe edebilir. Antiasitler tetrasiklinin absorpsiyonunu azaltır, probenesid ise penisilinin böbrekten atılımını engeller.

Metabolik Değişiklikler: İlacın nutrisyonel veya metabolik etkileri kutanöz değişikliklere yol açabilir. Örneğin isotretinoin lipid metabolizmasını değiştirir ve ksantomlar ortaya çıkar.

Var Olan Dermatolojik Hastalığın Alevlenmesi: Lityum, akne ve psöriazisi alevlendirebilir. Beta adrenoseptör blokörleri psöriazisi artırabilir. Birçok ilaç lupus eritematozusu alevlendirebilir.

Kalıtıl Enzim ve Protein Eksiklikleri: İlacın ve onun metabolitlerinin atılımı için gerekli enzimler de kalıtıl eksiklikler mevcuttur. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliği olan hastalarda oksidan ilaçlarla akut hemoliz ve anemi gelişebilir (1-9).

KLİNİK BELİRTİLER

İlaçlar pekçok deri hastalığını taklit eden döküntürene neden olabilirler. Spesifik bir klinik tablo oluşturan ilaç sayısı çok azdır. Farklı yapıdaki ilaçlar benzer döküntüler ortaya çıkarabildiği gibi herhangi bir ilaç değişik döküntülere de neden olabilir. Klinikte ilaç döküntüleri genellikle ani başlangıçlı, simetrik, yaygın veya lokalize deri lezyonları şeklindedir. Başlangıcından kısa bir süre önce ilaç kullanma öyküsü vardır ve ilaç kesildikten sonra geriler (2,7,8).

Ekzantematöz (Morbilliform) Döküntüler

İlaçlara bağlı reaksiyonlar arasında en sık görülenlerdir. Patogenezi kesin bilinmemekle birlikte, hücrel immüniteye bağlı olduğu sanılmaktadır. Genellikle ilaç tedavisinin 1 ya da 2. haftasında ortaya çıkar. Aynı ilacın sonraki kullanımlarında görülmeyebilir. İlaç tedavisi devam ederken lezyonlar düzelebilir veya ilaç kesildikten sonra aynı şiddete devam edebilir. Klinik olarak lezyonların görünümü ve dağılımı değişkendir. Lezyonlar eritematöz, makülopapüler veya morbilliform tarzdadır. Genellikle simetrik olarak gövde ve ekstremitelerde görülür. Mukozalar, avuç içi ve ayak tabanı tutulabilir. Bazen jeneralize olabilir. Bu döküntülere kaşıntı, hafif ateş ve eozinofili eşlik edebilir. Lezyonlar 1-2 haftada deskuamasyonla solar. Bu erüpsiyona neden olan ilaçlar: Ampisilin, penisilin, amoksisilin, allopürinol, sülfonamidler, fenilbutazon, barbitüratlar, fenitoin, tiyazid, fenotiazin, izoniazid, kinidin, altın, PAS, atropin ve naproksendir (2,5,9).

Ürtiker

İlaç döküntüleri içinde ikinci sıklıkta görülür. Değişik büyüklük ve şekillerde, sınırları belirgin kaşıntılı, basmakla solan, kırmızı kabanklıklarla karakterize bir deri reaksiyonudur. Genellikle ilacın uygulanmasından birkaç dakika ile saatler sonra ortaya çıkar. Lezyonlar bir taraftan ortaya çıkarken, diğer taraftan kaybolurlar. Tek bir lezyon nadiren 24 saatten uzun süre kalır. Allerjik ürtiker, IgE-bağımlı tip I veya immün kompleks-aracılı tip III reaksiyonları ile oluşur. Morfin, kodein, aspirin gibi bazı ilaçlar doğrudan histamin saliverilmesine neden olarak immünolojik olaylar olmadan da ürtiker oluşturabilirler. Lezyonlar dermisin derinliklerinde ve subkutan dokuda ödem oluşturduğunda anjiyo-ödemden söz edilir. Anjiyoödemde mukozalar tutulabilir ve anafilaksi gelişebilir (7). Serum hastalığı tipindeki reaksiyon, ilacın alınımından 5 gün-3 hafta sonra ateş, renal karaciğer, eklem bulguları, ürtikeryal lezyonlar ve anjiyoödem gibi belirtilerle birlikte görülür. Başta penisilin, aspirin ve kan ürünleri olmak üzere sülfonamidler, radyografik boyalar, hidantoin, barbitüratlar, fenilbutazon, griseofulvin, kinin, allopürinol, klorpromazin, salisilatlar, PAS, iyo-

dürler, civa, morfin, kodein, polipeptid hormonlar ürtikere neden olabilirler (3,6).

Sabit İlaç Döküntüleri

İlaç alınımından 30 dakika - 8 saat içinde gelişen bir ya da birkaç adet keskin sınırlı, eritematöz, yuvarlak veya oval maküldür. Şiddetli reaksiyonlarda üzerinde bül oluşabilir. Akut inflamasyon kısa sürede solar, lokal hiperpigmentasyon kalır. Sorumlu ilacın sonraki kullanımlarında aynı yer ya da yerlerde ortaya çıkar. Her atakta pigmentasyon daha belirgin hale gelir. Lezyonlar gövde, el ve ayaklar, genital bölge (glans penis) ve oral mukozada yerleşir. Sabit ilaç erüpsiyonunun mekanizması bilinmemekle birlikte lezyonel deride, artmış süpresör T hücreleri ile interselüler adezyon molekül (ICAM-1) ekspresyonuna sahip keratinositlerin etkileştikleri düşünülmektedir(10). Lezyonlar 7-10 günde yerinde pigmentasyon bırakarak iyileşir. En çok neden olan ilaçlar şöyle sıralanabilir: Sülfonamidler, tetrasiklin, fenoltalein, barbitüratlar, salisilatlar, dapsone, kinin ve deriveleri, klordiazepoksid, oksifenbutazon.

Eksfoliatif Dermatit

İlaça bağlı olarak ortaya çıkan deri reaksiyonlarının en ciddi olanlarından birisidir. Tüm gövdede yaygın dağılım gösteren aritem ve deskuamasyonla karakterize bir durumdur. Epidermal hücreler deskuamasyon şeklinde atılırken şoka kadar gidebilen protein, sıvı ve elektrolit kaybına neden olabilir. Jeneralize lenfadenopati olabilir. İlacın alınımından birkaç hafta sonra başlayabilir. Neden olan ilaçlar: hidantoinler, fenilbutazon, barbitüratlar, altın tuzları, griseofulvin, lityum, klorpromazin, karbamazepin, allopürinol, PAS, simetidin, sülfonamidler (6,11).

Pigmentasyon

Ciddi bir sorun olmamakla birlikte kozmetik bir sorun oluşturabilir. İlaça bağlı pigmentasyon, melanin sentezinin artmasına ya da azalmasına bağlı olarak, ağır metallerdeki gibi ilacın deride ve mukozalarda birikmesi ile ya da postinflamatuar olmak üzere farklı mekanizmalarla ortaya çıkar. Arsenik, civa, altın, bizmut, gümüş gibi metaller deri ve mukozalarda birikerek pigmentasyona neden olur. Uzun süre inorganik arsenik kullanılması diffüz maküler bir pigmentasyona yol açar (1). Antimalaryal ilaçların uzun süre kullanılması ile bacaklar, yüz ve sert damakta kahverengi veya mavi-siyah pigmentasyon oluşur. Mepakrin ise yaygın sarı diskolorasyona neden olur(12). Oral kontraseptifler ve eksojen ACTH yüzde yama şeklinde kahverengi pigmentasyona (kloazma) neden olurlar. Hidantoin türevleri kadınlarda kloazma benzeri hiperpigmentasyon oluştururlar. Lepra tedavisinde kullanılan klofazimin kırmızı, kemoterapötikler ise diffüz

kahverengi bir renk değişikliğine yol açarlar. Minosiklin hidrokloride bağlı yüz ve ekstremitelerde mavi-siyah pigmentasyon gelişir. Uzun süre klorpromazin kullanımı ile güneş gören bölgelerde mavigrisi ya da kahverengi pigmentasyon meydana gelir. Ayrıca ağır metaller, zidovudin, antimallaryal ilaçlar ve ACTH oral mukozada pigmentasyon oluşturabilirler (13).

Akneiform ve Püstüler Döküntüler

Birçok ilaç akne-benzeri lezyonlara neden olur. İlaça bağlı olarak gelişen aknede primer belirtiler papül ve püstüldür. Komedon olmayışı ile akneden ayırdedilebilir. Akneiform döküntüler tipik akne oluşturan mekanizmalarla ortaya çıkar, benzer lokalizasyondadır ve genellikle akne tedavisine yanıt verir. ACTH, kortikosteroidler, kadınlarda androjenler oral kontraseptifler, iyot ve brom gibi halojenler akneiform lezyonlar oluşturabildikleri gibi, var olan akneyi alevlendirebilirler. Tüberkülostatik ilaçlar kortikosteroid aknesine benzer erüpsiyona yol açabilirler. Ayrıca primetamin, furosemid, kloramfenikol, ampisilin, amoksisilin ve sefalosporinler gibi çok sayıda ilaç püstüler döküntüler oluşturabilirler (2,14).

Likenoid İlaç Döküntüleri

Birçok ilaç ve kimyasal madde klinik ve histolojik olarak idyopatik liken planustan ayrıntı güç olan erüpsiyonlara neden olabilirler. Likenoid ilaç döküntüleri güneş gören bölgelerde ortaya çıkabilir. İdiopatik liken planus lezyonları gibi kaşıntılı, mor-kırmızı, parlak papüller şeklindedir. Lezyonlar birleşme ve yaygın olma eğilimindedirler. Reaksiyon tedavinin başlamasında haftalar ya da aylar sonra gelişebilir. Mukozalar genellikle tutulmaz. İyileşirken pigmentasyon bırakır. Klorokin, kinin, kinidin, mepakrin, tiyazidler, kaptopril, altın, fenitoin, fenilbutazon, furosemid, izoniazid, PAS likenoid erüpsiyona yol açan ilaçlardır (15).

Pitriazis Rozea-Benzeri Döküntüler

Gövdede ve ekstremitelerde lokalize olan yuvarlak veya oval üzeri kepekli makülopapüler lezyonlardır. En sık altın tedavisi sırasında olmak üzere metronidazol, isotretinolin, griseofulvin, arsenik, beta adrenoseptör blokörleri, kaptopril, bu tür döküntülere neden olur (6).

Fotosensitivite

Güneş gören bölgelerde görülen fototoksik ve fotoallerjik mekanizmalarla ortaya çıkan döküntülerdir. Fototoksik reaksiyon, ilaçların normal güneş ışığına karşı deri reaksiyonunu artırma kapasitesinden doğar. Klinik olarak güneş yanığına benzer. Oluşu ve şiddeti doza bağlıdır. Fotoallerjik reaksiyonlarda ise duyarlanma olması için temastan sonra belli bir süre geçmesi gerekir. Bu reaksiyon,

radyasyon etkisiyle kimyasal antijenitede değişiklik sonucu ortaya çıkar. Sülfonilüreler, griseofulvin, tetrasiklinler, psöralenler, amiodaron, nalidiksik asit, sülfonamidler, nonsteroidal antiinflamatuvarlar, fenotiazinler, oral kontraseptifler ışığa duyarlılığı artıran ilaçlardır. Ayrıca ilaçlar fotosensitivite hastalıklarına neden olabilirler. Hekzoklorobenzen porfiria kutanea tardaya, prokainamid lupus eritematozusa, İNH ise pellegranın ortaya çıkmasına neden olur (1,2,5,6).

Büllöz Döküntüler

Pek çok ilaç döküntüsü şiddetli olduğu zaman bül gelişebilir. İlaça bağlı vaskülit, eritema multiforme, toksik epidermal nekrolizis, sabit ilaç döküntüsü büllöz kompotenti olarak gelişebilir. Genellikle az sayıda, gergin lezyonlar şeklindedir (16). Ayrıca ilaçlar büllöz hastalıklara neden olabilir. Penisilamin ve kaptopril pemfigusa, furosemid ise büllöz pemfigoide yol açabilir. Fenolftalein sabit büllöz, nalidiksik asit ve furosemid büllöz fotoreaksiyon oluşturabilir (5,17).

Eritema Multiforme

Deri ve mukozaları tutan, eritematöz maküler, papüler, büllöz, iris ya da target lezyonlar şeklinde kendini gösteren bir klinik tablodur. Genellikle ilacın alınımından 1-2 hafta sonra gelişir. Genellikle ekstremitelerin distal bölgeleri ve önkol ekstensör yüzleri tutulur. Bazen gövdeye yayılabilir. Konjunktiva, oral ve genital mukozada hemorajik, erozif lezyonlar geliştiğinde Stevens-Johnson-Sendromu adını alır. İmmün kompleks-bağımlı mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Sebep olan ilaçlar: Sülfonamidler, barbitüratlar, fenotiazinler, hidantoinler, fenilbutazon, penisilin, griseofulvin, tiyazidler, fenolftalein, klorpromamid (18,19).

Toksik Epidermal Nekrolizis (TEN)

İlaç döküntüleri arasında en ciddi olanlarından birisidir. İlacın alınımından sonra birkaç saat ile gün içinde ortaya çıkar. Morbiliform ve toksik bir eritem şeklinde başlar, kısa sürede geniş eritemli alanlara dönüşür. Üzerindeki geniş ve gevşek büller birleşerek epiderminin tabakalar şeklinde ayrılmasına neden olur. Daha sonra altta parlak eksüdatif ve ağrılı bir yüzey ortaya çıkar. Oral genital ve iç organ mukozaları tutulabilir. TEN %20-30 mortaliteye sahiptir. Sülfonamidler, barbitüratlar, karbamazepin, fenilbutazon, nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, penisilin TEN'e neden olabilen ilaçlardır (18-20).

Purpura

İlaça bağlı purpura diğer ilaç döküntülerinin purpurik komponenti olarak veya primer olarak meydana gelebilir. Antikoagülanlar ve bazı sefalosporinler koagülasyon değişikliğine yol açarak purpura oluşturabilirler. Sitotoksik ilaçlar kemik iliği



Resim 5. Büllöz ilaç erupsiyonu.



Resim 7. Eritema multiforme.



Resim 6. Eritema multiforme.

depresyonuna bağlı nonallerjik trombositopenik purpuraya neden olurlar. Heparine bağlı purpura aşırı doz ya da allerjik trombositopeniye bağlı olarak gelişir. Allerjik trombositopenik purpurada immün kompleks-aracılı mekanizma ile trombositler yıkıma uğrarlar. Kinin, kinidin, sedormid, klortiyazid allerjik purpuraya neden olan ilaçlardır. Kabramal, meprobamat, karbamazepin, fenasetin, aspirin, asetilsalisilik asit kapiller harabiyet yaparak nontrombositopenik purpura oluşturabilirler. Kortikosteroidlere bağlı purpura ise damarlardaki frajilite nedeni ile ortaya çıkmaktadır.

Vaskülit

İlaça bağlı vaskülit deri ile birlikte eklemler, karaciğer, böbrek ve beyin gibi diğer organları da tutabilir. Genellikle alt ekstremitelerde palpabl purpurik lezyonlar şeklinde kutanöz nekrotizan vaskülit görülür. Ürtikeryal lezyonlar, ülserler, veya hemorajik bülleler görülebilir. İlaça bağlı vaskülitlerin kesin mekanizması bilinmemekte ancak immün mekanizmalar suçlanmaktadır. Neden olan ilaçlar şöyle sıralanabilir. Tiyazidler, sülfonamidler, propiltiyourasil, allopürinol, fenilbutazon, kaptopril, hidralazin, kinidin, penisilin (2,6).

Eritema Nodosum

Bilateral bacak ön yüzlerinde, lokalize, sert, ağrılı, subkutan, eritematöz nodüller şeklinde görülür. İlaçlar eritema nodosum yapan sebeplerden sadece biridir. Oral kontraseptifler, sülfonamidler, analjezikler, antipiretikler, iyodür ve bromür gibi halojenler eritema nodosum yapabilirler (6).

Lupus Eritematozus Benzeri Sendrom

Çok sayıda ilaç lupus eritematozus-benzeri reaksiyonlara neden olmaktadır. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) vakalarının %5'i ilaca bağlı olarak gelişmektedir. Başlıca prokainamid, hidralazin, fenitoin, izoniyazid, beta adrenoseptör blokörler neden olmaktadır. İlaça bağlı lupusta genetik predispozisyon olduğu sanılmaktadır. Santral sinir sistemi deri ve renal anomali insidansı düşüktür. Lupusa göre daha benignidir. İmmün kompleks-aracılı tip III ya da tip II sitotoksik mekanizmalarla oluşur. İlaça bağlı lupusta, histonlara karşı antikorlar mevcuttur. Genellikle ilacın kesilmesinden sonra geriler. Çok sayıda ilaç, var olan SLE'ü alevlendirebilir. Bunlar griseofulvin, beta adrenoseptör blokörler, sülfonamidler, testosteron ve östrojenlerdir. Ayrıca ilaca bağlı lupus eritematozus-benzeri sendrom yapan diğer ilaçlar şöyle sıralanabilir: hidantoinler, streptomisin, PAS, lityum, metildopa, fenilbutazon, penisilin, klorpromazin, simetidin, oral kontraseptifler (21,22).

Alopesi

İlaçlar total veya diffüz saç kaybına neden olabilirler. Sitotoksik ilaçlar anagen saç kaybına neden olurlar. Oral kontraseptifler, tiourasil, anti koagülanlar ise telogen saç kaybına yol açarlar. Doza bağlı olarak ilacın alınımını takiben veya haftalarca sonra ortaya çıkar. Tedavinin kesilmesi ile kıllar tekrar yerine gelir. Ayrıca hidantoin, danazol, kaptopril, beta adrenoseptör blokörler altın, trimetadion, aromatik retinodler, levadopa saç kaybına neden olabilirler.



Resim 8. Vaskülit.



Resim 9. Eritema nodosum.

Hipertrikozis

Kadınlarda kıllanmada artışa neden olan ilaçlar kortikosteroidler, androjen ve progesterondur. Bunun dışında siklosporin, minoksidil, difenilhidantoin, penisilamin, psöralenler, streptomisin, benoksiprofen hipertrikozis yapabilir (6).

Tırnak Değişiklikleri

Deri ve mukozalar gibi tırnaklarda ilaçlardan etkilenebilir. Fotosensitivite bulusu olarak onikolizis gelişebilir. Sistemik flourasil tedavisi ile onikolizis ve pigmentasyon alabilir. Argiriada ise mavi lunula görülür. Mavi ve kahverengi pigmentasyon antimalyal tedavi sonucunda oluşmaktadır. Arsenik el tırnaklarında beyaz çizgilenmeye neden olur. Zidovudin alınımına bağlı kahverengi renk değişikliği, tetrasikline bağlı sarı tırnak görülebilmektedir (2,23).

TANI YÖNTEMLERİ

I. İn vitro testler:

- 1) Deri testleri
 - Prick test
 - İntrakutan deri testi

- 2) Bazofil degranülasyon testleri

- 3) Lenfosit transformasyon testi, lenfokin ölçümü

- 4) Radyoallergosorban testi (RAST)

- 5) IgG ve IgM düzeyleri

- 6) Provokatif testler

II. İn vivo testler:

- İlacın kesilmesi
- İlacın yeniden verilmesi

TEDAVİ

İlk olarak sorumlu ilaç elimine edilir. Hastanede yatan hastalarda zorunlu değilse bütün ilaçların kullanımı kesilmelidir. İlaç erüpsiyonlarının tedavisi genellikle destekleyici tedavi şeklindedir. Birçoğu reaksiyon ilaç kesildikten bir süre sonra düzeler. Ürtikeri kontrol edebilmek için yüksek doz anti-histaminikler gerekebilir. Diğer tip reaksiyonlarda antihistaminik sadece semptomatiktir. Şiddetli reaksiyonlarda sistemik kortikosteroidlerin kullanılması gerekebilir. Topikal tedaviler şiddetli büllöz, sulantılı lezyonlarda gerekebilir (2,6).

KAYNAKLAR

1. Millikan LE. Drug Eruptions (Dermatitis Medicamentosa). In: Dermatology. Moschella SL, Hurley HJ. W.B. Saunders Company. Third Edition. Philadelphia 1992: 535-73.
2. Blacker KL, Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous Reactions to Drugs. Dermatology in General Medicine'den Mc Graw Fitzpatrick TB, Eisen A, Wolff K: Hill Fourth Edition New York 1993: 1783-95.
3. Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. J Am Acad Dermatol 1985; 13:167-79.
4. Adkinson NF. Risk factors for drug allergy. J Allergy Clin Immunol 2984; 74:567-72.
5. Tüzün Y. Dermatolojide ilaç reaksiyonları. Dermatoloji. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir E.H., Baransü O. Nobel Tıp Kitabevleri, 2. baskı. İstanbul. 1995: 292-314.
6. Breathnach S.M. Drug Reactions. In: Textbook of Dermatology. Champion RH, Burton JL, Ebling F.J.G. Blackwell Scientific Publications Fifth Edition Oxford. 1992: 2861.
7. Alankok, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reaction. Clinical types and causative agents; a five-year survey of in-patients (1981-1995) Acta Derm Venerol (Stockholm). 1989; 69:223-6.
8. Kauppinen K, Stubbs S. Drug eruptions: Causative agents and clinical types; a series of in-patients during a 10 year period. Acta Dermatol Venerol (Stockholm) 1984; 64:320-4.
9. Weiss ME, Adkinson NF. Immediate hypersensitivity reactions to penicillin and related antibiotics. Clin Allergy 1988; 18:515-40.
10. Teraki Y, Moriya N, Shiohara T. Drug induced expression of intercellular adhesion molecule-1 on lesional keratinocytes in fixed drug eruption. Am J Pathol 1994; 145:550-60.
11. Sehgal VN, Srivastava G. Exfoliative dermatitis. A prospective study of 80 patients. Dermatologica 1986; 173:278-84.
12. Hull PR, Procter LR. The melanocyte: an essential link in hydroquinone-induced ochronosis. J Am Acad Dermatol 1990; 22:529-31.
13. Grau-Massanes M, et al. Pigmented nail bands and mucocutaneous pigmentation in HIV-positive patients treated with zidovudine. J Am Acad Dermatol 1990; 22:687.
14. Hurwitz RM. Steroid acne. J Am Acad Dermatol 1989; 21:1179-1181.
15. West AJ, Berger T G, Le Boit P E. A Comparative histopathologic study of photodistributed and non photodistributed lichenoid drug eruptions. J Am Acad Dermatol 1990; 23:689-93.
16. Roholt NS, Lapiere JC, Traczyk T, et al. A non-scarring sublamina densa bullous drug eruption. J Am Acad Dermatol 1995; 32:367-71.
17. Anhalt GJ. Drug-induced pemphigus. Semin Dermatol 1989; 8:166-72.
18. Roujeau JC, Stern R. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994; 19:1272-85.
19. Garin SB, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens - Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993; 129:92-6.
20. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): Incidence and drug etiology in France. 1981-1985. Arch Dermatol 1990; 126:37-42.
21. Hess C. Drug related lupus. N Engl J Med 1988; 27:617-9.
22. Totoritis MC, Tan LM, Mc Nailly EM, et al. Association of antibody to histone complex H2H-H2B with symptomatic procainamide-induced lupus. N Engl J Med 1988; 318:1431-6.
23. Daniel CR III, Scher RK. Nail changes secondary to systemic drugs or ingestants. J Am Acad Dermatol 1984; 10:250-8.

Galaktomin®

b r o m o k r i p t i n

- Prolaktine Bağlı İnfertilite
- Galaktore ve Selim Meme Hastalıkları
- Premenstruel Sendrom
- Siklus Bozuklukları, Amenore
- Polikistik Over Sendromu
- Luteal Yetmezlikte

Prolaktin İnhibitörü

Formül : Her bir Galaktomin® 2.5 tablette 2.5 mg, her bir Galaktomin® 5 kapsülde 5 mg, her bir Galaktomin® 10 kapsülde 10 mg bromokriptin bulunur. **Farmakolojik özellikleri :** Galaktomin® Dopamin reseptörü stimülatörü ve prolaktin inhibitörüdür. Bromokriptin önhipofiz tarafından salgılanan prolaktin'in sentezini ve salgılanmasını inhibe eder. Prolaktin seviyesinin normal sınırları aşması durumunda galaktore, menstruasyon ve ovülasyon bozuklukları görülür. Galaktomin® prolaktin'in kan seviyesini düşürerek bu gibi durumların tedavisinde etkili olur. **Endikasyonları :** Prolaktine bağlı menstrüel siklus bozuklukları ve kadın infertilitesi, polikistik over sendromu, anovülatuar siklusta anti-östrojen tedavisine ek olarak, premenstrüel semptomlar, erkekte hiperprolaktinemi, prolaktinomalar, akromegali, puerperal meme angorjmanı, başlangıç halindeki puerperal mastit, mastalji ve selim meme hastalığının formları, Parkinson hastalığı. **Dozu ve kullanma şekli :** Endikasyona bağlı olarak 1.25 mg-40 mg/gün. **Kontrendikasyonları :** Bromokriptine aşırı duyarlı olanlarda ve hamilelikte kullanılmaz. **Uyarı ve önlemler :** Doğum sonrası ve puerperal dönemdeki yüksek kan basıncına sahip olanlarda, koroner arter hastalığında veya psikişik bozukluklarda kullanılmamalıdır. **Yan etkileri :** Başlangıçta mide bulantısı, kusma, başdönmesi ve başağrısına raslanabilir, bunlar dozun azaltılması ile ortadan kalkar. **Ticari şekli :** Galaktomin® 2.5 tablet, 2.5 mg bromokriptin içeren 30 tabletlük blister ambalajlarda, KDV dahil perakende satış fiyatı ; 316.000 TL.

Daha ayrıntılı bilgi için lütfen firmamıza başvurunuz.

Yurtoglu Farma İlaç San. ve Tic. A.Ş. Bağdat Cad. No: 187/B D :7 81030 Selamiçeşme - İstanbul
Tel: (0-216) 368 88 49 pbx Fax: (0-216) 385 23 14

Yurtoglu

T Ü K E N M E Y E N B İ R İ Ş İ K



ROFERON-A®

interferon alfa-2a

İleşimi: Interferon alfa-2a **Özellikleri:** Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş olup doğal insan alfa interferonlarına özgü etkinliklerin birçoğuna sahiptir. **Endikasyonları:** Tüylü hücreli lösemi, malign elanom, AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu, kutanöz T hücreli lenfoma (Mikozis fungoides ve Sezari sendromu), rekküran veya metastatik renal hücreli karsinom, kronik aktif hepatit-B, kronik hepatit non-A, non-(hepatit-C), Kronik myelositik lösemi, Kondilomata aküminata. Multipl myelom, bazal hücreli karsinom düşük ve orta dereceli non-hodgkin lenfoma, myeloproliferatif hastalıkların eşlik ettiği trombositosis, karsinid sendrom **Doz ve Uygulama:** Endikasyona göre (hergün veya haftada 3 kez) i.M. veya S.C. yoldan, haftada toplam 9-252 milyon I.Ü. uygulanır. **Uyarılar:** MSS fonksiyonlarında azalma, epilepsi; renal, hepatic ya myeloid fonksiyon bozukluğu hallerinde dikkatle kullanılmalı, tedavi süresince kontrasepsiyon uygulanmalıdır. **Kontrendikasyonları:** Interferonlara veya fare immünglobulinine karşı aşırı duyarlılık, ciddi kalp istalıkları, ağır böbrek veya karaciğer disfonksiyonu, epilepsi, MSS fonksiyonlarında azalma, dekompanse karaciğer sirozu ile birlikte olan veya immünosupressiflerle tedavi edilen (kısa dönem steroid çekilmesi iriç) kronik hepatit durumlarında kontrendikedir. **Yan Etkiler:** Doz ile doğru orantılıdır. Grip benzeri semptomlar, gastrointestinal, kardiyovasküler, üriner, hematopoetik, solunum ve sinir sistemi, deri ve ukozalarda istenmeyen etkiler; laboratuvar değişiklikleri ortaya çıkabilir. **Ticari Şekil:** 3, 4,5, 9, 18 milyon I.Ü. flakon . Haziran 1995 /KDV Dahil Per. Sat.Fi.: 3 MIO 2.257.000.TL; 4,5 MIO 2.867.000.TL; 9 MIO 815.000.TL; 18 MIO 8.384.000 TL Reçete ile satılır. ©:Tescilli Marka Ayrıntılı bilgi için prospektüse bakınız. Daha detaylı bilgi firmamızdan temin edilebilir.



Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi P.K.16 - 80622 Levent / İstanbul



PASTEUR MÉRIEUX

Serum & Aşı

ÜRÜN LİSTESİ*

ÇOCUK AŞILARI

TETRACOQ

(Adsorbe Difteri - Tetanoz - Boğmaca ve İnaktive Çocuk Felci Aşısı)

D.T.COQ

(Adsorbe Difteri - Tetanoz - Boğmaca Aşısı)

D.T.VAX

(Adsorbe Difteri - Tetanoz Aşısı)

POLIO SABIN ORAL

(Oral Çocuk Felci Aşısı)

ACT-HIB

(Hemofilus İnfluenza B Aşısı)

ROUVAX

(Kızamık Aşısı)

RUDIVAX

(Kızamıkçık Aşısı)

IMOVAX MUMPS

(Kabakulak Aşısı)

TRIMOVAX

(Kızamık -Kızamıkçık -Kabakulak Aşısı)

ERİŞKİN AŞILARI

GENHEVAC B

(Rekombinant Hepatit B Aşısı)

VAXIGRIP

(Grip Aşısı)

PNEUMO 23

(Pnömonokok Aşısı)

TYPHİM VI

(Kapsüler Polisakkarid Tifo Aşısı)

IMOVAX D.T. ADULT

(Erişkin Adsorbe Difteri Tetanoz Aşısı)

SEYAHAT AŞILARI

STAMARİL PASTEUR

(Sarı Humma Aşısı)

IMOVAX MENINGO A+C

(Meningit Aşısı)

ACIL BAĞIŞIKLAMA ÜRÜNLERİ

MÉRIEUX INACTIVATED RABIES VACCINE

(HDCV Kuduz Aşısı)

SERUM ANTIRABIQUE

(Heterolog Kuduz İmmünglobülini)

IMOGAM RABIES

(Homolog Kuduz İmmünglobülini)

TETAVAX

(Adsorbe Tetanoz Aşısı)

SERUM ANTITETANIQUE

(Heterolog Tetanoz İmmünglobülini)

TETAGLOBULINE

(Homolog Tetanoz İmmünglobülini)

IPSER EUROPE

(Avrupa Yılanları Polivalan Serumu)

SERUM ANTISCORPIONIQUE

(Akrep Serumu)

İMMÜNSÜPRESİF ÜRÜNLER

THYMOGLOBULINE

(Tavşan Kaynaklı Anti - Timosit Globülin)

LYMPHOglobULINE

(At Kaynaklı Anti - Timosit Globülin)

İMMÜNTERAPÖTİK ÜRÜNLER

IMMUCYST

(Yüzeysel Mesane Kanseri)

Tedavisi için BCG immünterapötik)

* PASTEUR MÉRIEUX SERUM & AŞI A.Ş.'NİN TÜM ÜRÜNLERİ
+2°C İLE +8°C'DE BUZDOLABI RAFINDA SAKLANMALIDIR.

■ İSTANBUL Bilgi Tel: (0 212) 288 41 40 (Pbx) Fax: (0 212) 274 60 90 Sip. Tel: (0 212) 272 26 66 Fax: (0212) 267 08 56 ■ ANKARA Tel: (0 312) 468 47 14 (Pbx) Fax: (0 312) 468 30 89 ■ İZMİR Tel: (0 232) 232 85 82 Fax: (0 232) 244 38 96 ■ ADANA Tel: (0 322) 359 40 42 Fax: (0 322) 359 41 42 ■ SAMSUN Tel: (0 362) 435 51 00 Fax: (0 362) 435 51 00.

Erişkin immünizasyonu

Dr. Murat Akova

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

Çocuk hekimliğinde aşılama rutin bir uygulama iken, ne yazık ki erişkin sağlığı ile uğraşan hekimlerce aynı yaygınlıkta uygulanmamaktadır. Hekimlerin bu konuya yeterince önem vermemesinin nedenleri arasında, etkin aşılardan varlığı ve bunların uygulanması ile hastanın korunacağı hastalıklar hakkında bilgi eksikliği, aşılardan etkinliği ve yan etkileri konusunda yanlış bilgi edinilmiş olması sayılabilir (1). Çocukluk çağında aşılama ile pek çok hastalığın gelişmesi önlenmektedir. Ancak enfeksiyonu geçirmemiş veya aşılanmamış erişkinler, difteri, tetanus, kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve polio gibi hastalıklara ve bu hastalıkların komplikasyonlarına karşı savunmasız kalmaktadır. Ayrıca erişkinler meslek, çevre koşulları, seyahat, yaşlılık gibi değişik faktörlerin etkisiyle de pek çok hastalığa yakalanma açısından risk taşımaktadırlar. Uygun bir immünizasyon programı ile bu risklerin en alt düzeye indirilmesi veya tamamen ortadan kaldırılması mümkündür. Epidemiyolojik veriler günümüzde sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 50.000 ile 70.000 arasında değişen sayıda erişkinin pnömokok enfeksiyonu, influenza veya hepatit B nedeniyle öldüğüne işaret etmektedir (2). Oysa ki her üç grup hastalığa karşı da kullanılacak ve koruyuculuk oranı yüksek aşılardan mevcuttur. Ancak bu aşılardan hedef kitlenin sadece %10-40'ında kullanılmaktadır. Dolayısıyla erişkinde immünizasyon, gerek birey ve toplum sağlığı, gerekse önlenemez hastalıkların yol açacağı işgücü kaybı nedeniyle oluşacak ekonomik kayıplar gözönüne alındığında son derece önemli bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

SAĞLIKLI ERİŞKİNLERDE İMMÜNİZASYON

Tetanus ve difteri aşılı: Her genç erişkinin, çocukluk çağında mutlaka üç doz difteri ve tetanus toksoidi ile aşılanmış olması gereklidir. Eğer çocukluk, okul, askerlik dönemi gibi aşılama yapılmış olması olası dönemlere ilişkin sağlıklı bilgi edi-

nilemiyorsa, kişi hiç aşılanmamış olarak kabul edilerek 4 hafta arayla iki doz ve son dozu takiben 6-12 ay sonra üçüncü doz aşıyla immünize edilmelidir. Erişkinlerde bu amaçla kullanılacak aşı içinde (Td) tetanus toksoidi ve adsorbe edilmiş difteri toksoidi bulunmalıdır. Bu üç doz primer aşılama uygulanmış kişilere her 10 yılda bir rapel doz aşı yapılmalıdır. (2) 1994 yılı içinde American College of Physicians ve Infectious Diseases Society of America'nın ortaklaşa yayınladıkları "Erişkin İmmünizasyon Rehberi" 10 yılda bir yapılması istenen rapel dozuna bir alternatif uygulama getirmiştir (3). Buna göre ilk üç aşı ve okul çağı/genç erişkin yaşta bir doz rapeli yapılmış kişilere her 10 yılda bir rapel Td yapılması yerine 50 yaşında tek dozluk bir rapel yeterli olmaktadır. Bu önerinin dayandığı epidemiyolojik bilgiler arasında, primer immünizasyon ve takiben yapılan bir rapel sonrası immünizasyonun 35 yıl süresince devam etmesi, tetanus ve/veya difteriye yakalanan erişkinlerin büyük çoğunluğunun primer immünizasyonu yapılmamış veya eksik kalmış kişiler olduğunun saptanması sayılabilir.

Daha önceden primer immünizasyonu eksik kalmış kişilerde immünizasyona yeniden başlamak yerine kalındığı yerden devam edilebilir. Tetanus veya difteri geçirmiş hastalarda yeterli antikor oluşmadığından bu kişilerin primer immünizasyonu tamamlanmalıdır. Sık aralarla yapılan rapeller sonrasında Arthus tipi hipersensitivite reaksiyonu gelişebileceğinden son rapelin üzerinden 5 yıl geçmeden Td yapılmamalıdır.

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) aşılı: Kızamık sonrası ensefalit veya ölüm riski ortalama 1/1000 sıklıkta bildirilmekte olup, bu risk erişkinlerde daha da yüksektir. Genç erişkinlerin bu her üç viral enfeksiyona karşı da yeterli immüniteyi taşıyor olmaları gereklidir. 1957 yılından önce doğmuş kişilerin çoğu kızamığa karşı doğal olarak immün kabul edilebilirler. 1957 ve sonrasında doğmuş kişilerden 1 yaşını doldurduktan sonra aşılandığına dair

bilgi olmayanlar, hastalığı geçirmemiş olanlar veya serumunda kızamığa karşı spesifik antikor taşımadığı saptanan erişkinler iki doz aşı ile aşılanmalıdır (2,3).

Kabakulak aşısı endikasyonları kızamık aşısı için sayılanlarla aynıdır. Bu yüzden bu aşılarından her hangi birinin yapılma endikasyonu konan kişiye o aşının tek başına yapılması yerine, MMR aşısı yapılması yararlıdır. Daha önceden aşı yaptırmış veya hastalığı geçirmiş kişilere aşının yapılması yan etki riskinin artmasına neden olmaz (3).

Doğurganlık yaşındaki her kadının mutlaka kızamıkçığa karşı immün olması gereklidir. Bu hastalığa karşı serumunda antikor taşıdığı saptanamayan her genç kadına aşı yapılmalı, hastalığın sadece klinik olarak saptandığına dair hekim veya kişinin ailesinden alınan bilgi kanıt sayılmamalıdır (1,3).

Pnömonokok aşısı: Seksenden fazla pnömokok serotipinden 23 tanesine ait polisakkarit halen kullanılan aşı içinde mevcuttur (4). Bu 23 suş, pnömokok bakteremilerinin yaklaşık %90'ından sorumlu olup, bu nedenle aşı oldukça etkilidir. Ancak aşının etkinliği yaşla birlikte belirgin olarak azalmaktadır. Örneğin genç erişkinlerde koruyuculuk %85-90 arasında iken, yaşlı veya immünsüpresif hastalarda %50 civarına düşmektedir. Aşı 65 yaş ve sonrasındaki her sağlıklı erişkin için indikedir (3). Elli yaş civarında erişkinlerde gerek pnö-

Yaş sınırına bakılmaksızın kronik kardiyopulmoner hastalığı olanlar, pnömokokal hastalık riski taşıyan erişkin ve 2 yaşından büyük çocuklar (splenektomi geçirenler, Hodgkin hastaları, multipl myelom, siroz, alkolizm, rinore, renal yetmezlik, nefrotik sendrom, orak hücre anemisi veya her hangi bir nedenle immünsüpresyonu olanlar) pnömokok aşısıyla aşılanmalıdır.

mokok, gerekse yıllık influenza aşıları açısından risk faktörlerinin araştırılması gereklidir (3,5). Amerika Birleşik Devletleri'nde 50-64 yaş arasındaki erişkinlerin yaklaşık üçte birinin invaziv pnömokokal hastalık açısından risk taşıdığı belirlenmiştir (2). 65 yaş öncesinde pnömokok aşısı yapılan kişiler, aradan en az 6 yıl geçmiş olması koşuluyla 65 yaşında yeniden aşılanmalıdır (1). Asplenik hastalar, nefrotik sendromlu kişiler, renal yetmezlikli veya transplantasyon yapılmış hastalara yaş sınırına bakılmaksızın 6 yıl arayla bir kez rapel yapılması gereklidir (1-3).

İnfluenza aşısı: Influenza aşısı genç erişkinlerde % 65-80 oranında bağışıklık sağlar. Ancak yaşlılarda bu aşı ile sağlanabilecek bağışıklık % 30-40 oranına düşmektedir. Buna rağmen aşılanmış yaşlılarda influenza infeksiyonu daha hafif sey-

retmekte ve hastalığa bağlı morbidite ve mortalite belirgin derecede azalmaktadır (6). Altmışbeş yaş altındaki sağlıklı kişiler influenza virus infeksiyonu komplikasyonları açısından risk grubu oluşturmazlar. Bu nedenle bu yaş grubunda rutin influenza aşısı endikasyonu yoktur. Ancak bazı mesleklerdeki kişilere (sağlık personeli gibi) yapılabilir. Ayrıca influenza nedeniyle hasta olmamak isteyen kişilere de yapılması düşünülebilir. 65 yaş üzerindeki sağlıklı kişiler mutlaka influenza ve 23 suşa karşı etkili pnömokok aşısı ile aşılanmış olmalıdırlar (1,3). Bu yaş grubunda influenza komplikasyonlarından ve pnömokokal pnömoniden ötürü mortalite ve morbidite son derece yüksektir. Influenza infeksiyonundan korunmak için her yıl ve o yılın aşısıyla Kasım ayı sonuna kadar, aşılanmış olmak gereklidir. Aşının influenza dışında "gribal infeksiyon" tablosuna yol açan virüslere karşı koruyucu olmadığı hatırlanarak, aşı yaptıranların bu konuda bilgilendirilmeleri uygun olacaktır.

ÖZEL HASTA GRUPLARINDA İMMÜNİZASYON HAMİLE KADINLAR

Hamile kadınlarda herhangi bir aşı yapılmasına karar verildiğinde zorunlu olmadıkça 2. veya 3. trimester beklenmelidir.

Tetanus ve difteri: Daha önce immünize olmamış hamileler 4-8 hafta arayla iki doz Td aşısını tercih 2. veya 3. trimesterde yaptırmalıdırlar. 6-12 ay sonra 3. doz da yapılmalıdır. Eğer primer aşılama eksik yapılmış veya son doz aşı 10 yıldan önce yapılmışsa 1 veya 2 doz rapel aşı yapılmalıdır. Placenta yoluyla geçecek maternal antikorlarla yenidoğana yaklaşık 6 ay immünite sağlanır (1).

Kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR) aşıları: Teorik olarak fetusa zarar verebilecekleri gerekçesiyle canlı virus aşıları hamile kadınlara veya üç ay içinde hamile kalmayı planlayanlara yapılmaz. Daha önceden kızamık geçirdiğine veya aşılandığına dair kanıt göstermeyen hamileler hemen doğum sonrası aşılanmalıdır. Aşı daima MMR aşısı şeklinde yapılmalıdır. Aşının kızamık için koruyuculuğu %95 oranında olduğundan daha önce bir kez aşılanmışlara bir defa daha aşı yapılabilir. İlk defa aşılananlara da bir aydan sonra ikinci bir doz daha yapılması düşünülebilir. Hamilelik sırasında kızamıklı birisiyle temas eden duyarlı annelere temastan sonraki 6 gün içinde total doz 15 ml'yi aşmayacak şekilde 0.25 ml/kg immunglobulin (IG) yapılmalıdır (1).

Kabakulak virusu plasenta ve fetusu infekte edebilir. Ancak konjenital malformasyona neden olduğu gösterilememiştir. Kabakulaklı biriyle temas eden duyarlı annelere IG verme endikasyonu yoktur (1,3).

Maternal kızamıkçık halinde fetusun zarar görme

riski diğer iki virus infeksiyonuna göre çok yüksektir. Hamileliğin ilk 16 haftasında gelişen rubella infeksiyonu halinde fetal veya erken neonatal ölüm %15-20 oranındadır. Yaşayan bebeklerin %20-50'sinde konjenital rubella sendromu (katarakt, sağırılık, konjenital kalb anomalileri) ortaya çıkar. Bu dönemde rubella virusu ile temas etmiş duyarlı bir anne abortusu reddederse, ne ölçüde etkili olacağı bilinmemekle birlikte, kızamıkta önerilen dozda immünglobulin verilebilir. Aşı yapılan kadınlara takiben üç ay içinde hamile kalmamaları önerilmelidir. Buna rağmen hamile kalanlarda fetusun zarar görme riski son derece düşüktür. Ancak yine de abortusa, risk anlatıldıktan sonra hasta kendisi karar vermelidir.

Hepatit A: Eğer hamilelik sırasında hepatit A infeksiyonu gelişirse ciddi maternal infeksiyon, abortus ve prematüre doğum riski vardır. Hepatit A virusu ile teması olan hamile kadınların serumunda antikor araştırılmalı ve immun olmayanlara en kısa sürede, tercihan temastan sonraki 1 hafta içinde 0.02 ml/kg dozunda IG yapılmalıdır. Eğer antikor bakma olanağı yoksa yine de IG verilebilir (1,3).

Hepatit B: Hamile kadında hepatit B infeksiyonu ciddi maternal hastalık ve fetusun kaybına, yenidoğanda ise kronik infeksiyona neden olabilir. Her hamile kadın prenatal dönemde Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) açısından taranmalıdır. Kronik HBsAg taşıyıcıları, özellikle "e" antijeni pozitif olanlar yüksek olasılıkla perinatal dönemde çocuklarına infeksiyonu bulaştırırlar. Bu gibi annelerin çocuklarına doğumu takiben hepatit B aşısı (0,1,6 aylarda) ve 0.06 ml/kg hepatit B immünglobulini (HBIG) yapılmalıdır.

Immünglobulin (IG): İndikasyon olduğu takdirde hamile kadınlara her türlü IG güvenli bir biçimde yapılabilir.

İnfluenza ve pnömokok aşıları: Sağlıklı hamilelere bu aşıların yapılmasına gerek yoktur. Altta yatan hastalık nedeniyle indikasyon konulduğu takdirde her iki aşı ayrı vücut bölgelerine yapılmak üzere birarada veya tek başına uygulanabilir. Bu aşıların fetusa zarar verdiğine dair kanıt yoktur (4,6).

Poliomyelit ve sarı humma aşıları: Oral polio aşısı (OPV) ve sarı humma aşıları canlı virus içerdiklerinden hamilelere genellikle önerilmezler. Ancak daha önce polioya karşı aşılanmamış ve virüsle temas riski olan annelere, eğer 4 haftadan daha kısa sürede immünizasyon sağlanması isteniyorsa tek doz OPV verilebilir. Süre kısıtlaması olmayan hallerde 1-2 ay arayla 2 doz potansi artırılmış inaktive polio aşısı (eIPV) yapılabilir. Her iki halde de riskin devamı halinde 6-8 hafta sonra 3. doz aşı yapılmalıdır. Primer immünizasyonunu 10 yıldan önce tamamlamış, polio ile temas riski yüksek hamile annelere tek doz eIPV yapılabilir.

Sarı humma aşısının teratojenik etkisi gösterilmemiştir. Hastalığın endemik olduğu bölgelere seyahat edecek hamilelere, düşük fetal risk dikkate alınarak önerilebilir.

Varicella zoster: Hamilelik sırasında suçiçeği geçiren hamilelerde diğer erişkinlere kıyasla pnömoni, prematüre doğum gibi komplikasyonlar daha fazla görülür. Hamilelik sırasında gelişen Herpes zoster infeksiyonu ise morbiditeyi artırmaz. *Varicella zoster* immünglobulini (VZIG) ciddi maternal hastalığı önleyebilir veya seyrini değiştirebilir, ancak intrauterin infeksiyonu önlediğine dair kanıt yoktur. Yine de hamilelik sırasında *varicella* virusu ile temas eden kadınlara VZIG 15-25 U/kg dozunda verilebilir (1). Doğumdan 5 gün öncesinde veya 48 saat sonrasında suçiçeği çıkartan annelerin bebeklerine 12,5 U/kg (maksimum 625 U) VZIG yapılması ciddi veya fatal neonatal *varicella* gelişme riskini azaltır.

HASTA AİLESİNDE İMMÜNİZASYON

Haemophilus influenzae tip b (Hib): *Haemophilus influenzae* tip b bakterisine bağlı menenjit geçiren çocuğun aynı evde yaşayan ailesinden sadece 4 yaş altında ve daha önce aşılanmamış çocuğa Hib aşısının (HibV) yapılmasına gerek vardır. Ancak aşı hemen immünizasyon sağlamaktan çok, uzun süreli bağımsızlık sağlamaya yarar. Hasta çocukla temas edenlere, hamile kadınlar hariç, rifampin profilaksisi verilmelidir.

Hepatit A: Hepatit A geçiren bir kişi ile aynı evde yaşayan ve bağımsız olmayan diğer kişilere 0.02 ml/kg (maksimum 2 ml) IG yapılmalıdır.

Hepatit B: Ailedeki kişilerden birinde akut veya kronik hepatit B olması halinde bu kişinin cinsel eşi ve bu kişiyle yakın temasta bulunan diğer kişilere (özellikle 12 aydan küçük bebekler) tek doz 0.06 ml/kg HBIG verilmeli ve 0,1,6 aylarda hepatit B aşısı yapılmalıdır. HBsAg taşıyıcıları veya kronik B hepatitli kişilerle aynı evde yaşayanlardan HBsAg ve anti-HBs antikorları negatif olanlar aşılanmalıdır.

İnfluenza: İnfluenza virus komplikasyonları açısından risk taşıyan aile birey(ler)i her yıl aşılanmalı, ailedeki diğer sağlıklı kişilerin de aşılanması önerilmelidir (hastalığı bulaştırma riskinin giderilmesi açısından). Eğer bir İnfluenza A salgını sırasında ailede immünize olmayan kişilerden birisi hastalığa yakalanırsa bu kişiye amantadin tedavisi uygulanmalıdır (ilk gün 200 mg, takiben 100 mg/gün). Aile içinde yüksek risk grubundaki kişiler aşılanmalı ve ayrıca 14 gün süreyle amantadin kullanmalıdırlar. 65 yaş üzerindeki kişilere günde 100 mg'dan fazla amantadin verilmemelidir. Daha önceden aşılanmış yüksek risk grubundaki kişiler veya aşılanmamış sağlıklı kişilere de 7 gün süreyle amantadin verilmelidir (6).

Meningokokal infeksiyon: Meningokokal menenjit geçiren kişinin aynı evde yaşayan ailesine 4 gün süreyle rifampin profilaksisi uygulanmalıdır. Verilecek doz 20 mg/kg/gün (maksimum 600 mg) günde tek doz şeklindedir. Hamile kadınlara bu tür profilaksi uygulanmamalıdır.

Poliomyelit: Oral polio aşısı ile aşılanan çocuklarla aynı evde yaşayan ve polioya karşı bağışıklanmamış erişkinlerde aşıya bağlı paralitik polio gelişme riski vardır. Bu kişilerde immun sistemi basıklayan bir hastalık olmadığı sürece, aşılanan çocuktan oral-fekal yolla bulaşmayı önleyecek tedbirlerin alınması açısından (örneğin; çocuğun altını değiştirdikten sonra ellerin iyice yıkanması gibi) uyarılmaları yeterlidir. Bir diğer alternatif çocuğa OPV yapılmadan önce erişkinin en az iki doz eIPV ile aşılanmasıdır. Eğer erişkin daha önceden bir veya iki doz OPV almışsa çocuğa OPV verilirken eş zamanlı olarak erişkinine de OPV veya eIPV verilebilir.

ÇEŞİTLİ MESLEK GRUPLARINDA İMMÜNİZASYON

SAĞLIK PERSONELİ

Sağlık çalışanları aşılama ile önlenebilecek pek çok hastalık açısından risk taşımaktadırlar. Buna rağmen batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda sağlık personelinde aşılanma oranının istene düzeyde olmadığı saptanmıştır. Aynı sorun büyük olasılıkla ülkemiz için de geçerlidir (7,8).

Hepatit B virus (HBV) infeksiyonu: HBV infeksiyonu sağlık personeli için günümüzde ciddi bir meslek hastalığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır (7). Özellikle kan ve kan ürünleri ile günlük çalışma ortamında karşılaşan, direkt hasta bakımı ve dolayısıyla hastaların vücut sekresyonlarıyla temas etme riski olan sağlık personeli mutlaka hepatit B'ye karşı bağışık olmalıdır (1,3). Geçirilmiş HBV infeksiyonuna ait serolojik bulgulara sağlık personelinde normal topluma kıyasla 2-10 kat daha sık rastlanır. Her yıl sadece ABD'de 200-300 sağlık personeli HBV infeksiyonuna bağlı komplikasyonlar nedeniyle yaşamını yitirmektedir. HBV ile karşılaşan her 100 kişiden ortalama 10'u kronik taşıyıcı olarak kalmakta ve bu kişilerde hepatoma gelişme riski taşıyıcı olmayanlara kıyasla 200-300 kat daha fazla olmaktadır. Öte yandan virüsle temas eden kişilerin yaklaşık %1'inde fulminan hepatit gelişmekte ve bu tablo %50-75 oranında mortalite ile sonuçlanmaktadır. Kronik taşıyıcılarda ayrıca %25'e varan oranda kronik karaciğer hastalığı gelişme riski de mevcuttur. Bu kişiler ayrıca delta virüsü ile de infekte olma açısından risk altındadırlar. Öte yandan HBV özellikle sağlık personelinin çalışma ortamında bulaşma riski çok yüksek bir virustur. HBsAg ve "e" antijeni taşıyan bir hastanın kanıyla kontamine olmuş enjektör iğne-

Günümüzde genetik mühendislik yoluyla elde edilen HBV aşısı kullanılmaktadır. Bu ve daha önce kullanılan plazma kökenli aşı tamamıyla güvenilirlerdir. Şimdiye kadar kullanılan milyonlarca doz aşidan sonra ciddi her hangi bir yan etkiye saptanmamıştır.

sinin batması sonucu infekte olma riski %40'a varmaktadır. Bütün bu nedenlerden ötürü yukarıda sayılan risk altındaki sağlık personeli mutlaka HBV'na karşı aşılanmış olmalıdır. Ayrıca aşıya bağlı hepatoma gelişme riski de yoktur. Aksine HBV taşıyıcılarında gelişme olasılığı yüksek hepatoma riski gözönüne alınarak, WHO tarafından HBV aşısı kanserden korunmada geliştirilmiş ilk aşı olarak değerlendirilmektedir. Aralarında ABD'nin de bulunduğu pek çok batı ülkesinde, ayrıca Suudi Arabistan, Çin ve Avustralya gibi ülkelerde bu aşı çocukluk çağı aşısı olarak kullanılmakta veya kullanılması planlanmaktadır. Aşılama sadece sağlık personeline değil, klinikte hastayla karşılaşmadan önceki dönemde tıp ve diğer sağlık eğitimi gören öğrencilere de yapılmalıdır. Birçok ülke aşı yapılacak kişinin HBV serolojisine bakmadan aşığı uygulamaktadır. Ancak ülkemizde HBsAg taşıyıcılığının %5-10 arasında değiştiği, buna hastalığı farkında olmadan geçirip antikor geliştirmiş olanların da oranı eklendiğinde aşı gerektirmeyen oldukça önemli bir popülasyonun ortaya çıkacağı düşünülecek olursa, bizim koşullarımızda önce HBsAg ve anti-HBs varlığı aranıp, sadece her ikisinin de negatif bulunduğu kişilere aşı yapılması daha rasyonel bir yöntem gibi görünmektedir. Herhangi bir nedenle antijen veya antikor taşıyan kişilere aşı yapılmasının bir zararı yoktur. Ancak bu durumda yapılan aşının herhangi bir zararı da olmayacaktır. Aşı 0,1,6 aylarda 3 doz ve mutlaka deltoid adale içine uygulanmalıdır. Uygulama 0,1,2,12 aylarda dört doz şeklinde de yapılabilir. Sonuçta serokonversiyon geliştirme bakımından her iki şema arasında farklılık yoktur. Ancak dörtlü şemada daha kısa sürede antikor oluşumu elde edilmektedir. Aşılananların yaklaşık %5'inde kanda yeterli düzeyde antikor oluşmaz. Bu durumda ek doz aşı yapılması denenebilir. Bu kişilerin %25-40'ı tek doz aşıya, %50-70'i 3 doz tekrarlanan aşıya yanıt verir (9).

Ele bir hastadan iğne batması veya mukozalara kan veya kanla bulaşmış vücut sıvılarının sıçraması halinde, temas eden vücut bölgesi bol su ile yıkanmalı, kesinlikle kanatmak veya başka bir amaçla travmatize edilmemelidir. Takiben hastanın HBsAg, yaralanan kişinin anti-HBs serolojileri saptanmalıdır. Eğer sağlık personeli serumunda antikor taşıyorsa HBV bulaşığı açısından başkaca araştırmaya gerek yoktur. Eğer hasta HBsAg pozitif, sağlık personelinde ise antikor negatifse ilk 72 saat içinde

HBIG 0.06 ml/kg dozunda i.m. olarak ve aynı zamanda farklı bir vücut bölgesine HBV aşısı yapılmalı, takiben 1 ve 6. aylarda aşı tekrarlanmalıdır. Eğer hasta HBsAg negatif, sağlık personeli de daha önce aşılanmamışsa bu olay aşı uygulanması açısından bir fırsat olarak değerlendirilmelidir (7).

İnfluenza virus enfeksiyonu: İnflenzaya karşı sağlık personelinin her yıl aşılanması gereklidir. Bu sayede salgın sırasında hastalığa bağlı morbidite en aza indirgeneceği gibi, sağlık personelinin işten kalmaması da sağlanmış olur. Ayrıca hastalara da influenza bulaştırma riski ortadan kalkar. Özellikle influenza komplikasyonları açısından yüksek risk taşıyan hastalara (yaşlılar, kronik hastalığı olanlar gibi) bakmakla yükümlü sağlık personelinin immünize olması çok önemlidir (6).

Rubella: Kadın veya erkek her sağlık personeli hastalığı geçirmiş veya aşılanmış olmalıdır. Özellikle hamile hastalara hastalığı geçirme riskini ortadan kaldırmak amacıyla sağlık personelinin serolojik durumu saptanmalı ve bağışık olmayanlar MMR aşısı ile aşılanmalıdır. Kızamık ve kabakulak açısından sağlıklı erişkinler için yukarıda anlatılanlar sağlık personeli için de geçerlidir.

Poliomyelit: Poliomyelite karşı tüm sağlık personelinin immun olması gereklidir. Daha önceden aşılanmamış olanlar eIPV ile primer immünizasyonlarını tamamlamalıdır.

Tetanus ve difteri: Her sağlık personeli mutlaka her 10 yılda bir Td aşısı ile aşılanmalıdır.

ÇOCUK YUVASI PERSONELİ

Buralarda çalışan personel kızamık, kabakulak, kızamıkçık ve polioya karşı immun olmalıdır. Her yıl influenza aşısı verilmesi de, zorunlu olmamakla birlikte, düşünülebilir. HibV yapılmasına gerek yoktur.

LABORATUVAR PERSONELİ

Klinik materyalle uğraşan laboratuvar personeli HBV'ye karşı immun olmalıdır. Özel araştırma laboratuvarlarında çalışan personele yaptıkları işin niteliğine göre farklı aşıların uygulanması gerekir. Örneğin; *Yersinia pestis* ile çalışanlara veba aşısı, kuduz virusu ile çalışanlara profilaktik amaçla kuduz aşısı, *Bacillus anthracis* ile uğraşanlara şarbon aşısı yapılması gereklidir.

VETERİNERLER

Kuduz virusu ile karşılaşma risklerinden ötürü veterinerlerin ve hayvanlarla uğraşan diğer kişilerin profilaktik olarak kuduz aşısı ile aşılanmış olmaları gerekir. Bu amaçla 0, 7, 28. günlerde 3 doz insan diploid hücre kültürlerinde hazırlanmış HDCV aşısı 1 ml deltoid adele içine uygulanmalıdır. Temas riski devam edenlere her iki yılda bir rapel aşı gereklidir.

Şarbon bulaşı açısından hayvanlarla temas olanlara profilaktik olarak şarbon aşısı yapılmalıdır.

İMMÜN SİSTEMİ BOZUK OLAN HASTALARDA İMMÜNİZASYON

HÜMAN İMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) İNFEKSİYONLU HASTALAR

Kızamık virusu HIV ile infekte kişilerde dissemine ve fatal enfeksiyona yol açabilir. Onbeş yaşından küçük semptomatik veya asemptomatik HIV enfeksiyonlu çocuklara, eğer daha önce aşılanmamışlarsa MMR aşısı önerilmektedir. Ancak erişkin hastalarda bu aşının uygulanabilirliği henüz bilinmemektedir. Bu gibi kişilere kızamık virusu ile temastan sonra, daha önceden aşılanmış veya hastalığı geçirmiş olup olmadıklarına bakılmaksızın 0.25 ml/kg IG profilaksisi uygulanmalıdır (1,3).

Dissemine primer *Varicella zoster virus* (VZV) enfeksiyonu HIV enfeksiyonlu kişilerde fatal hastalığa neden olabilir. Bu virusla temas eden hastalara VZIG uygulanmalıdır. Ancak bu IG'nin koruyuculuğu tam olmayıp temastan bir ay kadar sonra ateş, abdominal veya santral sinir sistemi komplikasyonları gelişen hastalarda VZV enfeksiyonu düşünülmeli ve asiklovir tedavisi uygulanmalıdır.

HIV enfeksiyonlu her hasta aşığı takiben gelişecek immünitinin yeterli olmayabileceği akıld tutulmak şartıyla pnömokok, influenza ve HibV aşıları ile aşılanmalıdır. Aşıya rağmen influenza semptomları gelişen hastalara amantadin tedavisi verilmelidir.

SPLENİK HASTALIĞI OLANLAR

Cerrahi veya fonksiyonel açıdan asplenik kişiler (örneğin orak hücre anemisi olanlar) kapsüllü bakterilerle (özellikle *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tip b) gelişecek enfeksiyonlara karşı duyarlıdır. Eğer mümkünse elektif splenektomiden 2 hafta önce olmak üzere bu kişiler pnömokok aşısı ile aşılanmalıdır. İlk aşidan 6 yıl sonra rapel aşı gereklidir. Ayrıca bu hastalara HibV ve meningokok aşısı da yapılması gereklidir.

DİYABETİK HASTALAR

Uzun süreli diyabeti olan hastalarda kardiyovasküler, renal vd. organ hastalıkları gelişme riski yüksek olduğundan, bu kişilere pnömokok ve influenza aşıları yapılmalıdır.

KRONİK BÖBREK YETERSİZLİĞİ OLANLAR

Özellikle diyaliz altındaki hastalarda bazı aşıların etkinliği belirgin derecede azalmaktadır. Sekonder antikor cevabı primer olana kıyasla daha az etkilendiğinden, aşılama programları erken hastalık döneminde uygulanmalıdır. Bu durum özellikle diyaliz, transplantasyon ve kronik immünsupresif tedavi almaya aday hastalar için önemlidir.

Hepatit B aşısı mutlaka kronik böbrek yetersizliği gelişmeden yapılmalı ve 6-12 ay arayla anti-

kor titrelerine bakılarak rapel aşı uygulamasına gidilmelidir.

Nefrotik sendromlu hastalarda pnömokokal infeksiyon riski belirgin derecede yüksektir. Bu hastalar mutlaka pnömokok aşısı ile aşılanmalı ve anti-kor titresi diğer hastalara kıyasla daha çabuk düşme göstereceğinden her 3-5 yılda bir yeniden aşılanmalıdırlar.

Kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yıllık influenza aşısı yapma indikasyonu vardır. Ancak aşının etkinliği bu hastalarda azalmış olacağından epidemi halinde azaltılmış dozda amantadin profilaksisi uygulanmalıdır.

ULUSLARARASI SEYAHAT EDENLERDE İMMÜNİZASYON

Uluslararası seyahate çıkacak tüm kişilerin, nereye gittiklerine bakılmaksızın çocukluk çağı aşılarını tam olarak yaptırmış olduklarından emin olunmalıdır. Günümüzde sadece sarı humma aşısı bazı ülkelere girişte yasal bir zorunluluk olarak istenmektedir. Bu nedenle seyahat edenlere uygulanacak diğer aşılar, yasal zorunluluk olmaksızın sadece belli endikasyonlarda gereklidir (2,10,11).

Hepatit B: HBV infeksiyonu kan ve vücut sıvılarıyla bulaşan bir infeksiyon olduğundan çoğu turist için gerekli değildir. Ancak immünize olmamış sağlık personeline ve 6 aydan daha uzun süre Asya, Pasifik bölgesi ülkeleri ve Sahra Çölü güneyindeki Afrika ülkelerine gideceklerin bağışıklanması önerilmektedir.

Hepatit A: Bağışık olmayan turistlerde görülen infeksiyonların başında Hepatit A Virus (HAV) infeksiyonu gelmektedir. Afrika veya Güneydoğu Asya'ya seyahat eden bağışıklığı olmayan kişilerde 1/150 sıklığında HAV hepatiti ortaya çıkar. Özellikle gelişmekte olan ülkelerin, sağlık koşulları ve alt yapısı iyi olmayan kırsal kesimlerine seyahat edenler için risk çok yüksektir.

Ülkemizde erişkin yaşa gelene kadar HAV infeksiyonu geçirme olasılığı oldukça yüksek olduğundan, Türkiye dışına seyahat eden ülkemiz erişkinleri açısından risk çok önemli olmayabilir. Ancak bağışıklığı olmayan kişilere riskli ülkelere seyahat öncesi mutlaka pasif bağışıklama gereklidir.

Bu amaçla intramusküler olarak yapılacak 2 ml IG 3 aya kadar, 5 ml IG 5 aya kadar korunma sağlar. Immünglobulin MMR aşısına karşı anti-kor taşıdığından, eğer yapılacaksa bu aşı ile IG arasında en az 2 haftalık bir süre olmasına dikkat edilmelidir.

Kısa süre önce klinik kullanıma sunulan inaktive Hepatit A aşısı (Havrix® 1440) tek doz uygu-

lamadan 1 ay sonrasında %98 serokonversiyon sağlamaktadır (12). Bir yılın sonunda yapılan rapel ile bu oran % 100'e çıkmakta ve 10 yıl civarında koruyuculuk sağlaması beklenmektedir. Kısa süre içinde seyahate çıkacak ve riskli bölgede uzun süre kalacak kişilere aşı ve IG farklı vücut bölgelerine olmak üzere aynı anda yapılabilir. Immünglobülin'in aşıya karşı gelişecek anti-kor titrelerini etkilemediği gösterilmiştir.

Kolera: Kolera aşısı ancak %50 oranında ve kısa süreli bağışıklık sağladığı için WHO tarafından artık önerilmemektedir. Ancak daha önceden gastrik rezeksiyon geçirmiş ve buna bağlı aklorhidrisi olanlar veya H2-reseptör antagonisti veya antasit kullananlar, kolera ve diğer enterik patojenlere daha duyarlı olacaklarından bu grup hastalara diet önlemleri yanısıra kolera aşısı da önerilebilir. Henüz ticari olarak pazarlanmamakla birlikte yeni bir kombine toksin B subüniti/inaktive tüm hücre aşısı saha çalışmalarında hem koleraya hem de enterotoksijenik *Escherichia coli* infeksiyonuna karşı etkili bulunmuştur (13).

Meningokokkal menenjit: Nepal, Suudi Arabistan ve Sahra Çölü güneyindeki Afrika ülkeleri belli başlı riskli ülkelerdir. Özellikle Hac mevsiminde Mekke'ye gidecek hacılara kuadrivalan (*Neisseria meningitidis* serogrup A,C,Y ve W-135) meningokok aşısı önerilmelidir. Tek doz 0.5 ml subkutan aşı yeterli immünizasyon sağlar. Özellikle splenektomili veya terminal kompleman komponentleri eksikliği olanlara aşı mutlaka yapılmalıdır (10).

Polio: Özellikle tropikal bölgelere seyahat edecek olanlara önerilmelidir. Primer immünizasyonunu tamamlamış erişkinlere tek doz OPV veya eIPV verilmesi yeterlidir. Bağışıklığı olmayan erişkinlere primer immünizasyon amacıyla 3 doz OPV veya eIPV yapılmalıdır. Eğer seyahat öncesi yeterli süre yoksa tek doz OPV kısa sürede bağışıklık sağlayabilir. Erişkinlerde OPV ile paralitik polio gelişme riski 1/1 milyon dozdur.

Tifo: Gelişmekte olan ülkelerin kırsal kesimlerine gidecek kişilere tifo aşısı önerilebilir. Parenteral inaktive tüm-hücre aşısı 4 hafta arayla iki doz yapılır. Ancak şiddetli lokal ve sistemik yan etkileri ve ancak kısmen (%70) bağışıklık sağlaması nedeniyle günümüzde attenué oral tifo aşısı (Ty 21a suşu) tercih edilir hale gelmiştir (2,10). Bu aşı jelatin kapsüller içinde gınaşını toplam 4 doz şeklinde uygulanmaktadır. Rapel dozu parenteral aşı için 3 yıl, oral aşı içinse 5 yıl olarak belirlenmiştir. Oral aşı verilmesi sırasında 7 gün süresince antibiyotik kullanılmaması gereklidir (1,10).

Sarı humma: Bu hastalık ekvatoryal Afrika ve Güney Amerika'nın belli bölgelerinde endemik olarak bulunmaktadır. Aşı attenué edilmiş canlı bir virüs aşısı olup, güvenli ve yüksek oranda etkilidir.

Tek doz aşı seyahatten 3-4 hafta önce yapılmalıdır. Eğer yapılacaksa kolera aşısı ile arasında en az 3 hafta süre olmalıdır (14). Hastalık riskinin çok yüksek olduğu haller dışında gebelere, 1 yaşından küçük çocuklara yapılmamalıdır.

Japon B ensefaliti: Sivrisineklerle bulaşan bir flavivirüs enfeksiyonudur. Hastalık Doğu ve Güneydoğu Asya'da kırsal bölgelerde yaz epidemileri yapmasının yanısıra endemik olarak da çeşitli ülkelerde bulunmaktadır. İndonezya, güney Tayland, Sri Lanka, Malezya ve Filipinler riskli ülkelerdir. Formalinle inaktive edilmiş aşıdan 1 ml 7'şer gün arayla 3 doz şeklinde uygulanmalıdır. 12-18 ay sonra bir doz rapel ve takiben her 4 yılda bir rapel dozlar gereklidir (2,10).

KAYNAKLAR

1. CDC. Update on adult immunization: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1991; 40(No. RR-12):1-94.
2. Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. N Engl J Med 1993;328:1252-8.
3. American College of Physicians Task Force on Adult Immunization, Infectious Diseases Society of America. Guide for Adult Immunization. 3rd ed. Philadelphia: American College of Physicians; 1994.
4. CDC. Pneumococcal polysaccharide vaccine: Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR 1989;38:64-8,73-6.
5. Fedson DS, for the National Vaccine Advisory Committee. Adult immunization: Summary of the National Vaccine Advisory Committee Report. JAMA 1994;272:1133-7.
6. CDC. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1995 44(no. RR-3).
7. Akalın HE, Akova M. Sağlık personelinin işle ilgili enfeksiyon hastalıkları riski. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mezunlar Derneği Yayınları No: 2. Ankara:25-34, 1991
8. Akova M. Erişkinde immünizasyon. Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi 1992;1:324-9.
9. Hadler SC, Margolis HS. Hepatitis B immunization: Vaccine types, efficacy, and indications for immunization. In: Remington JS, Swartz MN, eds. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. Vol 12. Boston : Blackwell Scientific, 1992:282-308.
10. Liu LX. Travel Medicine Part I: Travelers' advice and immunizations. Infections in Medicine 1993;10:58-67.
11. CDC. Travelers' health. (Resource on the World Wide Web). URL: <http://www.cdc.gov/>. Internet.
12. Holzer BR, Egger M. Hepatitis A vaccine. Current Opinion Infect Dis 1995;8:186-90.
13. Peltola H, Siitonen A, Kryönseppä H, et al. Prevention of travelers' diarrhoea by oral B-subunit/whole cell cholera vaccine. Lancet 1991;338:1285-9.
14. ACIP. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). General recommendations on immunization. MMWR 1989; 38:205-14, 219-7.

YENİ KİTAPLAR

CANCER STATISTICS IN TURKEY AND IN THE WORLD, 1990-1992

Dinçer Fırat, Mutlu Hayran
Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Ankara, 1995, 80 sayfa

Kitap 3 ana bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde Türkiye'deki kanser morbiditesi ile ilgili bilgileri içermektedir. Burada Türkiye'de kanser insidansı ve kanser alt tiplerinin ortaya çıkma sıklıkları ile ilgili olarak T.C. Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı verileri, kanser mortalite hızları ve hastane istatistikleri ışığında bilgi verilmiştir. Türkiye'de kansere yönelik olarak sunulan hastane hizmetleri ve uluslararası karşılaştırmalara da bu bölümde yer almaktadır.

İkinci bölümde mortalite istatistikleri sunulmaktadır. Burada 1990-1992 yılları arasındaki kanser mortalite verileri incelenmiş ve 1965-1980 yılları arasındaki verilerle karşılaştırılarak mortalite istatistiklerinin zamanla değişimleri gösterilmiştir. Bu istatistiklerin hazırlanmasında T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü'nün ölüm istatistikleri kul-

lanılmıştır. Kanserinin en sık ölüm nedenleri arasındaki yeri, mortalite hızları, cins, yaş grupları ve kanser alt tiplerine göre kanser ölümleri ile ilgili bilgiler ve bunların zamanla değişimleri bu bölümde yer almaktadır.

Üçüncü bölümde Türkiye ile ilgili elde edilen kanser istatistik verilerinin uluslararası verilerle karşılaştırmaları yapılmaktadır. Mortalite hızlarının karşılaştırılması sırasında Türkiye'deki verilerle hesaplanan yaşa göre standartlaştırılmış hızların minimal hızlar olduğu, gerçek hızların bulunmasında Türkiye çapında standartlaştırılmış kanser kayıt sistemlerinin oluşturulması gerekliliğinden bahsedilmiştir.

Kitabın ekler bölümünde kitaptaki grafiklerin oluşturulmasında kullanılan veriler, tablolar halinde sunulmuştur.

Türkiye'deki kanser istatistik bilgilerinin, elde edilen veriler doğrultusunda sunulmuş olduğu bu kitap kanser kayıt sistemleri geliştirilip yaygın olarak kullanılabilece kadar Türkiye'deki kanser sorunu hakkında başvurulacak önemli kaynaklar arasında yerini almıştır.

Tezer Kutluk

Türkiye'de çevresel nedenli asbest ve fibröz zeolit ile ilgili hastalıklar

Dr. Y. İzzettin Barış

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

Asbest ya da amyant (asbestos: amiantos), lifsel yapıda bir mineraldir. Asbestos, Yunanca'daki Asbestinon kökünden alınmış bir kelimedir ve "yanmaz" anlamındadır. Amiantos ise Latince'de "lekesiz" anlamına gelmektedir. Bu mineralin ana özellikleri, ısıya, sürtünmeye, kimyasal ajanlara dayanıklı ve örgü yapmaya elverişli olmasıdır. Bu nedenle; inşaat sektörü, gemi-uçak-otomobil gibi taşıt yapılarında, su ve atıkların taşınmasında kullanılan boruların imalinde, ısı ve ses izolasyonunda yararlanılmaktadır. Asbest yukarıdaki özellikleri nedeniyle sayıde 3.000'den fazla iş kolunda kullanılmaktadır.

Asbest gibi lifsel yapıdaki bir mineralin fibrojenik ve karsinojenik olabilmesi için bazı özellikleri olması gereklidir Resim 1'de asbest ve fibröz zeolit lifleri görülmektedir.

1. Dayanıklılık yani akciğerde uzun süre bozulmadan kalabilmesi,

2. Optimal ölçülerde bulunması yani çapının 0.5 mikrondan küçük, boyunun 8 mikrondan büyük olması. Bu özellikler *crocidolite* *amosite* ve *tremolite* asbestte mevcut olduğundan insan sağlığı üzerinde en etkili türler bunlardır. Buna karşın, endüstride kullanılan asbestin %90'ını oluşturan

chrysotile ya da beyaz asbest, akciğerde hacim ve ağırlık kaybederek, erimesi ve parçalanması nedeniyle en az zararlı asbest türü olarak kabul edilmektedir. Tablo 1'de asbestin türleri görülmektedir.

Asbest yalnız solunum yoluyla vücuda girdiğinde hastalıklara sebep olabilir. Sindirim yoluyla alınan asbestin hastalık yapmadığı kesin olarak anlaşılmıştır. Litresinde 150 milyonun üstünde asbest bulunan nehirlerin suyunu kullanan toplumlarda fazla kanser gösterilememiştir. Deney hayvanlarına sindirim yoluyla verilerek yapılan araştırmalarda da kanser oluşturulamamıştır. Bu nedenle asbestten yapılmış su borularından içilen ve kullanılan su, insan sağlığı için sakıncalı değildir. Aslında, bu tür boruların içindeki asbest, çimento içinde gömülü vaziyettedir ve ayrıca boruların içini sıvayan yağlı maddenin de fazladan koruyuculuğu vardır.

Asbest solunması mesleki olabileceği gibi, çevresel yolla da olabilir. Dünyada, çevresel yolla asbestin hastalıklara sebep olduğu bölgeler, İsveç ve Finlandiya gibi kuzey ülkeleri, Korsika Adası, Bulgaristan, Yunanistan, Kıbrıs ve nihayet Türkiye'nin İç Anadolu'daki kırsal yörelerdir. Kliniğimiz yaptığı epidemiyolojik çalışmalar sonucunda, Bursa, Kütahya, Konya, Kayseri, Elazığ, Diyarbakır, Malatya, Adıyaman, Sivas, Tokat, Amasya, Çankırı, Çorum, Eskişehir ve Ankara'nın kırsal yörelerinde çevresel kökenli asbestle ilgili hastalıkların bulunduğu gösterilmiştir (Resim 2).

Bu yörelerde ak, gök, höllük veya ceren toprağı olarak bilinen asbestli toprağın, bebeklerde pudra gibi kullanılması, duvarlara kireç yerine badana gibi sürülmesi, çatı toprağı olarak damlara serilmesi sonunda köylüler çocukluklarından beri asbest solunması durumundadır.

Asbeste bağlı hastalıklar, bu tozun solunmasından 20-40 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir. Bu hastalıklar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Asbestin sınıflandırılması

Serpentine türü asbest

Chrysotile (Beyaz) asbest

Amfibole türü asbest

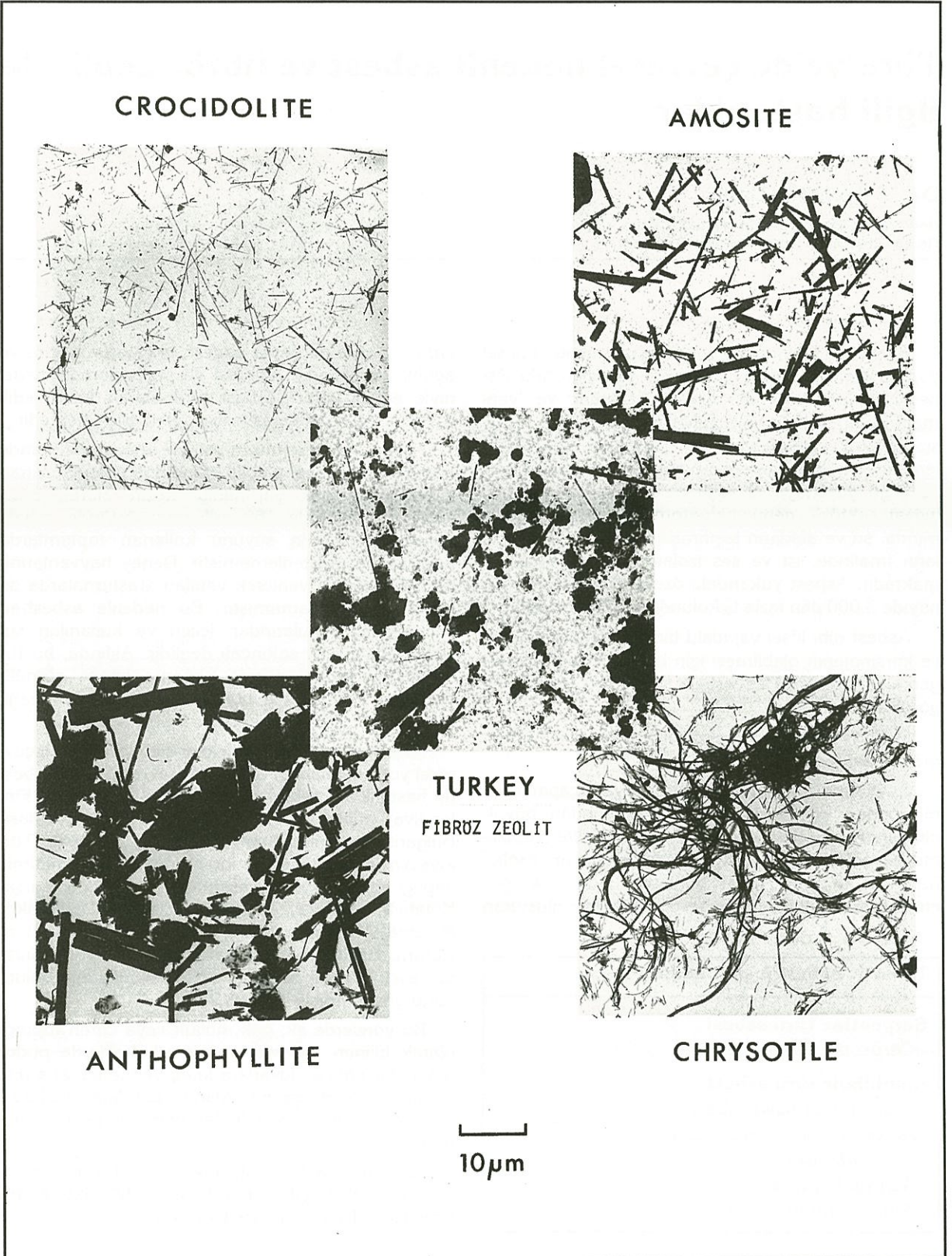
Crocidolite (Mavi) asbest

Amosite (Kahverengi) asbest

Tremolite asbest

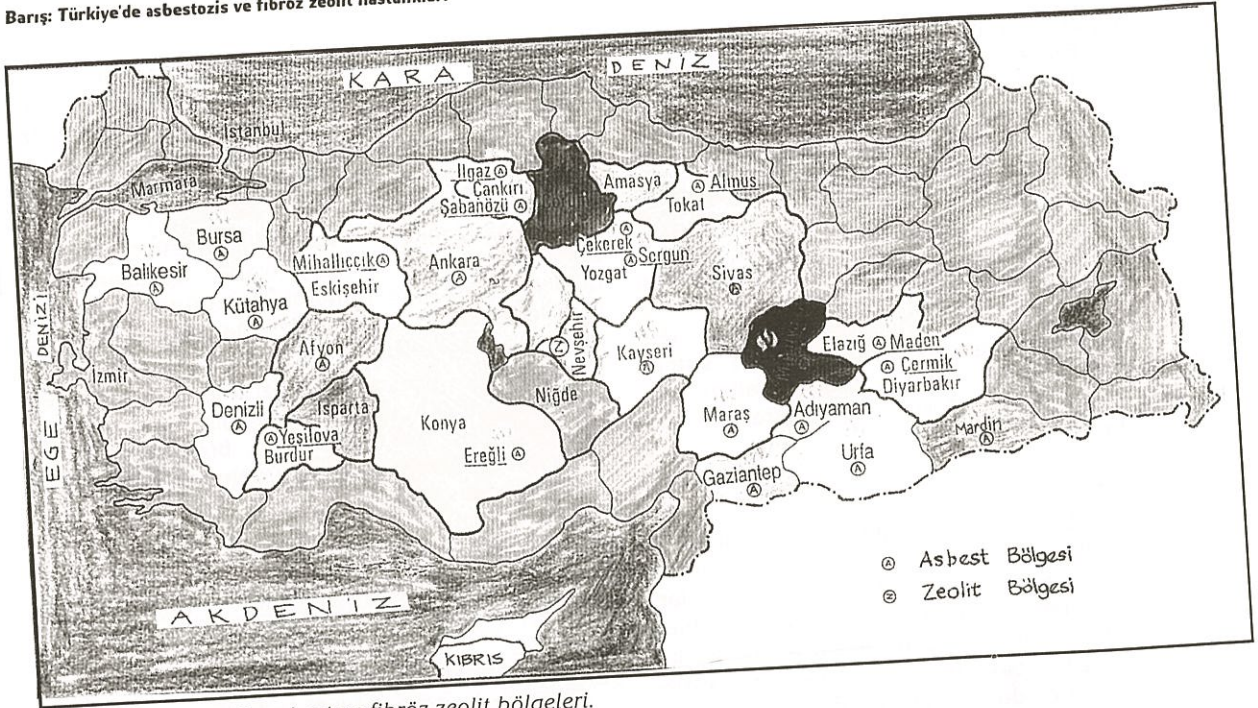
Actinolite asbest

Anthophyllite asbest



Resim 1. Asbest ve fibröz zeolit türleri.

Barış: Türkiye'de asbestozis ve fibröz zeolit hastalıkları



Resim 2. Türkiye'de asbest ve fibröz zeolit bölgeleri.

Tablo 2. Asbeste bağlı hastalıklar

Akciğer Hastalıkları :	Akciğer Kanseri Apikal Akciğer Fibrozisi Bronşiolitis Asbestozis (Akciğer Fibrozisi)
Plevra Hastalıkları :	Benign Plevral Effüzyon Kronik Fibröz Plöritis Kalsifiye Plaklar
Perikard Hastalıklar :	Benign Perikardial Effüzyon Perikardial Fibrozis
Periton Hastalıklar :	Malign Peritoneal Mezotelyoma

ASBESTE BAĞLI HASTALIKLAR

Akciğer Kanseri

Asbestin her türünün akciğer kanserine sebep olduğu kesin olarak gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar; asbestin kanser oluşturabilmesi için iki şarta gereksinim olduğunu göstermiştir: sigara içilmesi ve asbestozis. Asbestozis olmayan ve sigara içmeyen asbest işçilerinde kansere yakalanma şansı, asbest işçisi olmayanlardan farklı bulunmamıştır.

Asbestin hangi mekanizma ile karsinojen etki gösterdiği tam olarak bilinmemektedir. Hücre çekirdeği içindeki genetik materyeldeki onkogenleri aktive veya anti-onkogenleri inaktive ederek kanseri başlattığı sanılmaktadır.

Asbeste bağlı akciğer kanserlerinin oluşması için 10-20 yıllık süreye ihtiyaç vardır. Kanser riski,

içilen sigara miktarı ve asbestozis oranı ile lineer ilişki gösterir. Çok sigara içen ve akciğer fibrozisi bulunan işçilerdeki kanser riski; sigara içmeyen ve başka iş dallarında çalışanlardan 50-90 kat fazla olduğunu hesaplanmıştır. Bu yüksek oranın nedenleri, sigara, asbest ve fibrozis gibi üç karsinojen etkenin sinerjistik bir şekilde çalışmasıdır.

Asbest işçilerindeki akciğer kanserleri, fibrozisin daha yoğun olduğu alt loblarda lokalizedir. Her türde bronş kanserinin bulunabileceğini bildirenlerin yanında periferik lokalizasyonlu adenokanserlerin daha sıklıkta olduğunu yazanlar da vardır.

Asbestin neden olduğu akciğer kanserlerinin tedavisi zordur. Zira, akciğerdeki fibrozis akciğer fonksiyonlarını bozacağından rezeksiyon güçleşir. Tütünle ilgili kronik obstruktif akciğer hastalığı işi daha da güçleştirir. Bunların üzerine eklenen küçük hava yolu hastalığı, yani bronşiolitis, üçüncü engel olarak karşımıza çıkar. Asbest işçilerinde birden çok primer kanser görülebilmektedir. Örneğin, akciğer kanseri ile birlikte; kolon, mesane, mide veya baş-boyun kanserlerinden biri veya birkaçı aynı hastada gelişebilir.

Bir asbest işçisindeki akciğer kanserinin mesleki olduğuna karar verebilmek için, detaylı iş hikayesi, iş yerinde kullanılan asbestin türü, çalışma ortamındaki lif sayısının bilinmesinin yanında; bronkoalveoler lavajdaki lif sayısı ve varsa tümörsüz akciğer dokusunda mineralojik çalışma ile normalin üstünde asbest lifinin gösterilmesi gerekir.

Apikal Akciğer Fibrozisi

Çevresel veya mesleki yolla asbest soluyanların bazılarında tüberküloz, ankilozan spondilit

veya romatoid artritde olduğu gibi üst loblarda fibrozis vardır. Bunlarda fibrozis ile birlikte plevral kalınlaşma ve kalsifikasyon da görülebilmektedir. Kostal plevrada tipik asbest kalsifikasyonu olan hastalar takip edildiğinde, bunlarda yıllar sonra üst loblarda parankimal fibrozis oluşabilmektedir.

Akciğer Dışı Organ Kanseri

Epidemiyo-lojik araştırmalar kanser işçilerinde larinks kanserlerinin daha sık olduğunu ortaya çıkartmıştır. Buna karşın, mezenkimal tümör, ağız boşluğu, böbrek, over ve gastrointestinal sistem kanserleri, lösemi ve lenfoma grubu malign hastalıkların asbestle ilişkisi tam olarak kanıtlanmamıştır.

Bronşiolitis

Solunan asbest lifinin ilk biriktiği yer, terminal ve respiratuvar bronşiolerdir. İnflamasyonun da burada başladığı sanılmaktadır. Asbest işçilerinde yapılar fizyolojik çalışmalarda, obstrüktif solunum yolu hastalığını göstermektedir. Sigara içmeyenlerde, bu kusurun asbestten olduğunu söylemek kolay olmasına karşın içenlerde zordur. Nitekim otopsielerde küçük hava yollarında inflamasyon ile birlikte bronşiolitis, tütün kullanmayanlarda da gösterilmiştir.

Asbestozis

Yoğun asbest tozlarının solunmasıyla meydana gelen akciğer fibrozisi anlamındadır. Parankimal asbestozis veya asbestle ilgili pnömokonyozis aynı durumu tarif eden terimlerdir. Asbest lifleri, ince yapılı ve kalın olabilir. Kalın olanlar, bronşiolerde takılı kalırlar ve orada etkilerini gösterirler. İnce ve uzun lifler alveollere kadar ulaşabilirler. Hava yoluna giren lifsel mineraller, non-fibröz olanlar (silika gibi) geriye dönmeyen yani dışarıya atılamazlar.

Asbestozis, hafif, orta şiddetli ve ağır olabilir. Bunda, iş dalının yanında, solunan liflerin sayısı, çalışma süresinin etkisi vardır. Tıpkı silikoziste olduğu gibi, iş yerinden ayrılma durumunda bile fibrozis devam edebilir.

Hastalarda öksürükle birlikte fibrozisin derecesine göre dispne yakınmaları vardır. Önemli fizik bulgular, parmaklarda çomaklaşma ve bazal kısım-da duyulan inspirasyon sonu ralleridir (cellophan veya velcro raller). Zamanla santral siyanoz ve sağ kalp yetmezliğinin belirtileri sahneye hakim olur.

Ağır asbestozislielerde, ölüm nedenleri, akciğer kanseri, tekrarlayan pulmoner infeksiyonlar ve kardio-respiratuvar yetmezliktir.

Akciğer filmlerinde, s,t,u şeklinde irregüler küçük dansitelerle birlikte Kerley B çizgileri, buzlu cam (ground glass appearance) ve bal peteği (honey-

comb) görünümü vardır. Kalp kenarlarını belirsiz olması (shaggy heart) da asbestoziste tarif edilmiştir. Bunlarla birlikte plevrada kalsifiye/hyalinize plaklar ve kalınlaşmalar olabilir. Daha iyi değerlendirme ve erken tanı için yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı akciğer tomografileri gerekir.

Akciğer fonksiyon testlerinde, restriktif ve obstrüktif bozukluklar birlikte görülebilir. Hastalarda anti-nükleer antikor ve romatoid faktörün pozitifleştiği ve T-lenfositlerin fonksiyonlarında inhibisyon bulunduğu rapor edilmiştir.

Asbeste bağlı akciğer fibrozisinin kesin tanısı için detaylı işyeri hikayesi ile birlikte, klinik muayene bulguları, görüntüleme yöntemleri, bronkoalveoler lavajda asbest ve varsa akciğer dokusunda asbest liflerinin sayıları gerekir.

Caplan Sendromu

Asbestozisli hastalarda romatoid artrit ile birlikte akciğerde nodüllerin bulunmasıdır.

Benign Asbest Plörezi (BAP)

Plöral asbestozis terimi, asbeste bağlı plörezi, plevra kalınlaşma, hyalinize/kalsifiye plevral plaklar ve yuvarlak ateletaziyi ifade eder. BAP, asbestle temastan bir kaç ay sonra ortaya çıkabileceği gibi, 20, 30 bazen 50 yıl sonra bile görülebilmektedir. Genellikle 20 yılın önce ortaya çıkmaktadır. Hastalar, göğüs ağrısı ve nefes darlığından yakınabilirse de en karakteristik olan durum effüzyon olmasına rağmen hastanın hiçbir yakınmasının olmaması ve sağlıklı görünmesidir. Fizik muayenede, sıvı birikimiyle ilgili bulgular dışında başka bir şey yoktur. Akciğer filmlerinde, hafiften massif dereceye varan sıvı birikimi vardır. Effüzyon, tek taraflı veya bilateral olabilir. Kendiliğinden kaybolabilir. Boşaltıldıktan sonra uzun süre birikim olmaz veya nüks edebilir. Kronik fibröz plöritis denilen plevral kalınlaşma olayının öncesinde asbest plörezi olduğu söylenir. Orta ve ileri yaştakilerde, plevrada kalsifikasyon veya parankim fibrozisi birlikte bulunabilir.

Asbest plöreziindeki sıvı, eksüda özelliğinde olup, bazen eozinofili ile birlikte bulunabilir. İğne, torakoskopi ve ameliyatla alınır. Plevral dokuda fibrozis dışında anormallik yoktur.

BAP'nin bir başka özelliği, dekortikasyon denilen plevrayı akciğerden ayırma işleminin, diğer nedenli fibrozislerden çok daha kolay olmasıdır.

BAP'nin, eksüda yapan enfeksiyöz, tümöral, kolajen-vasküler ve diğer hastalıklardan ayırt edilmesi zordur. En önemli tanı kriterleri: 1) Asbest ile temas hikayesi, 2) Torasentez, torakoskopi veya torakotomi ile plevrada sadece fibrozisin gösterilmesi. Dokuda ultrastrüktürel çalışmalarla, epitel hücrelerin içinde malign mezotelyomalara özgü uzun mik-

rovillilerin bulunmaması. 3) Eksüda yapan diğer nedenler (Tüberküloz, tümör vd.) ekarte edilmesi. 4) Hastaların 3 yıl süreyle takip edilmesi.

Eskiden nedeni bilinmeyen plevral effüzyonlarda "Idyopatik Plörezi" tabiri kullanılırdı. Bunların bir kısmının asbest ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir.

Her ne kadar, BAP olgularının bir kısmında malign mezotelyoma geliştiği bildirilmişse de, bunun ilk hastalıkla ilgisi kesin olarak gösterilememiştir. Yani, asbest plözisi veya bunun sekeli olan plevral fibrozis, mezotelyoma için ilave risk değildir.

BAP'lerinin prognozu iyidir. Şimdiye kadar bilinen komplikasyonları: 1) Yuvarlak atelectazi (*rounded atelectasis*) 2) *Hyalinosis complicata* denilen, sıvı ile birlikte plevrada diffüz kalınlaşma veya fibrozis ve 3) Karga ayağı (*crow's feet*) şeklinde, visseral pevranın altındaki kısa fibrotik oluşumlardır. Bunlar çoğu kez bilateral olup, tümünde kosto-diafragmatik açığı kapalıdır.

Yuvarlak atelectazi, daha çok asbest, tüberküloz, üremik plözilerden sonra görülür. Bunda, akciğerin uç kısımları, sıvı basıncı ile kendi etrafında dönerek, visseral pevraya yapışır. Sonuç tümöral görünüm verdiğinden tanı güçlüğü yaratır. Toraks tomografisinde, bölgenin vasküler ve bronşial yapıları düzgün gidişlerini yitirip bükülüp yaylandıklarından, Halley kuyruklu yıldız veya bıyık görünümü verirler.

Solunumu engelleyen yaygın plevral fibrozislerde dekortikasyon gerekebilir. Bu girişim ile sıvının yeniden birikmesi ve belki de mezotelyoma gelişimi engellenmiş olur.

Diffüz Plevral Kalınlaşma (DPK)

Asbeste bağlı plevral kalınlaşma daha ziyade visseral yapıda kendisini gösterir. Bu nedendir ki, diafragmanın ve kalbin kenarları net olarak seçilemez (*unsharp diaphragm* ve *shaggy heart*) ve interlober fissürler belirgin hale gelir. Hastaların çoğunda visseral plevradan parankimanın derinlerine kadar giden fibrotik oluşumlar vardır. DPK çoğu kez asbestozise eşlik eder.

Plevral Plaklar

Bunlar kalsifiye plevral plak (KPP) veya hyalinize, paryetal plevrada lokalize, zeminden yüksek, kenarları keskin, belirli ve parlak beyaz renkte yapılarıdır. Plaklar, daha çok kostal plevranın vertebral yüzlerinde, diafragmanın medial bölümünde veya perikardda lokalize olurlar. Çoğu kez bilateraldirler. Eğer birlikte plörezi yoksa, alttaki visseral plevra ile yapışıklık göstermezler.

Plakların hangi mekanizma ile oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. İğne şeklindeki asbest liflerinin solunarak visseral plevraya kadar geldikten sonra, karşı taraftaki paryetal plevrada mikroskopik

yırtılmalar oluşturdukları sanılmaktadır. Asbest liflerinin paryetal plevraya, kan ve lenfatik yol ile geldiğini iddia edenler vardır. KPP oluşması için asbestle temastan 10-20 yıl geçmesi gerekir. Yaş ilerledikçe KPP görünme oranı artar. Asbestli köylerde yaptığımız çalışmalarda, akciğer filmlerinde 20 yaşın üstündeki bireylerin %25'inde KPP bulmamıza rağmen, bu sayı 50 yaşın üstündekilerde iki, üç misli düzeye çıkmaktadır.

KPP'ler kaide olarak asemptomatiklerdir. Tanınmaları için standart akciğer filmleri yeterli sayılır. Torakal bilgisayarlı tomografi (BT) ile düz filmde gözden kaçan KPP'ler görüntülenir. Buna karşılık, BT diafragma üzerindeki plakların gösterilmesinde, akciğer filmleri kadar etkili değildir.

KPP'ler asbest türlerinden başka, başta fibröz zeolit (erionite) olmak üzere silika, talk, mika, kalimine ve breunnerite gibi minerallerle de oluşabilir. Türkiye'deki çevresel asbeste bağlı KPP'lerin önemli nedeni *tremolite* türü asbesttir. Finlandiya, Bulgaristan, Kıbrıs ve Korsika adaları, Suriye, Yunanistan'ın Metsova bölgesi, Çekoslovakya ve Pakistan'da bu tür yolla asbest solunmasına bağlı endemik KPP'ler yaygınlaşmıştır.

Asbeste bağlı KPP'ler, eski kosta kırıkları, tüberküloz ampiyem ve hemotoraksa bağlı kireçlenmelerle karışır. KPP'lerin bilateral ve çınar yaprağı gibi görülmeleri, diafragmanın medial kesiminde lokalizasyonu ve kosto-diafragmatik sinüslerin açık olmalarıyla diğerlerinden ayrılır.

KPP'ler asbest ile teması göstermesi bakımından önemlidir. Bu nedenle "marker" olarak kabul edilmelidir. Bunların prekanseröz olduğu gösterilmemişse de, kişinin bünyesinde karsinojenik ve fibrojenik bir mineralin varlığını gösterir.

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalarda asbest solunmasının gelip geçici perikardial sıvı toplanması ve dolayısı ile perikardial fibrozis yaptığını da göstermiştir.

Asbest ile ilgili hastalıkların tanısında Bronkoalveoler Lavaj (BAL) ve dokularda mine-rolojik çalışmalar

Lifsel yapıdaki mineraller, asbest, fibröz zeolit, alüminyum silikat, silikon, demir-titanium karbon gibi doğal ve izocam, cam yünü gibi yapay (*man made mineral fibers: MMMF*) maddeler olabilir. Bunların optimal ölçülerinde olanları, alveoler makrofajlardan kaynaklanan demir-mukoprotein karışımı bir madde ile sarılırlar. Yapısında demir bulunan lifler mukoprotein ile sarılı ise, bunlara ferriginöz cisimcikler (*ferruginous body*) denir. Eğer sarılı mineral asbest ise asbest cisimciği (*asbestos body=AB*),

zeolit ise zeolit cisimciği (*zeolite body*) deyimini kullanılır. Çekirdekteki mineralin kesin olarak tanınması, ancak içerdiği, Mg, Fe, Ca, Silika tür ve miktarların gösterebildiği *analytical transmission electron microscope* (ATEM) ile mümkün olur.

Solunum asbest liflerinin ancak bir kısmı AB oluşturduğu halde, çoğu değişmeden çıplak lif şeklinde kalır. Beyaz asbest işçilerinde yapılan çalışmalarda, akciğerlerde AB ve lif sayısının yok denecek kadar az olmasına karşın, amfibol grubu asbestle temaslı işçilerde çok daha yoğun asbest cisimciklerine rastlanmaktadır. Zira, solunan chrysolite asbest, akciğerlerde bünyesindeki Mg gibi iyonları kaybetmek suretiyle, eriyebilmekte ve küçük kapçalara ayrılmaktadır. Bu nedenle AB'lerin ortasındaki mineral, genellikle *crocidolite*, *amosite* veya *tremolite* türdeki asbesttir.

AB'ler BAL sıvısında ve akciğer dokusunda optik mikroskopla görülür. Fiber dediğimiz çıplak lifler submikroskopik olduklarından ancak elektron mikroskopla izlenir.

Normal insanların 1 ml BAL sıvısında 0-1 lif olmasına karşın, asbest işçilerde solunan asbest cinsi ve miktarına göre bu sayı daha yüksek değerlere, bazen 100'ün üstüne çıkmaktadır. BAL sıvısındaki AB sayısı ile, kuru akciğer dokusunda bulunan AB miktarları arasında paralellik gösterilmiştir. Örneğin 1 ml BAL sıvısında 0 veya 1'den az AB bulunduğu; 1 gram kuru akciğer dokusundaki AB miktarı %70 vakada 1000'den az, %100 vakada ise 10.000'den azdır. BAL'ın 1 ml'sinde 1'den fazla AB bulunması karşılığında, 1 gram kuru akciğer dokusundaki AB miktarı %85 vakada 1.000'den fazla ve %44 vakada ise 10.000'den yukarı sayılardadır. BAL'ın 1 ml'sinde 10'dan fazla AB varlığında, 1 gram kuru akciğerdeki AB miktarı 10.000'in üstüne varmaktadır.

Türkiye'de çevresel yolla asbest soluyanlarda yaptığımız BAL çalışmaları 1 ml BAL sıvısının içinde 100'ün üstünde AB varlığını göstermiştir ki bu yüksek bir sayıdır. Buna karşı zeolit köyleri dediğimiz, Tuzköy, Karain ve Sanhıdır beldelerinden gelen hastaların 1 ml BAL sıvısındaki zeolit cisimcikleri ortalama 4.6/ml olarak bulundu. Bu sayı, diğer verilerle birlikte erionitin, asbestten daha kanserojen olduğunu işaret etmektedir.

Kuru akciğer dokusundaki çıplak lif sayısı ancak elektron mikroskop inceleme ile sayılır. Elde edilen sayılar, karşılaştırılan asbest türü, solunan havadaki konsantrasyon ve çalışma süresine göre değişmektedir. Asbest işçilerinde bulunan sayılar genel olarak 1 gram kuru akciğer dokusunda 1 milyon üstündedir. Türkiye'de kırsal bölgelerden gelen ve asbestle ilgili hastalığı olan kişilerin 1 gm akciğer dokusunda 1.6 milyon AB ve 1-380 milyon arasında değişen asbest lifi gösterilmiştir. Bulunan sayılar, Anadolu'da asbestli köyde yaşayanların akci-

ğerlerindeki asbest miktarının, batıdaki eski asbest işçilerinki kadar olduğuna işaret ediyor. Bu, Türkiye'de asbestten kaynaklanan akciğer hastalıklarının ne kadar önemli boyutta olduğunun açık bir göstergesidir.

Malign Plevral Mezotelyoma (MPM)

Plevra mezotel hücrelerinden köken alan öldürücü tümöral bir hastalıktır. Asbestin *amphibole* grubundan, *crocidolite*, *amosite* ve *tremolite* ile *fibrous zeolite* (*erionite*) en önemli etyolojik faktörlerdir. Hastalık bu minerallerin, mesleki veya çevresel yolla solunmasından 20-40 yıl sonra ortaya çıkar. Mesleki MPM'ler 60-70 yaş arasındaki erkeklerde daha sık görülür. Türkiye'de özellikle asbestli çimento sanayii, temiz ve atık su boruları ve çatı malzemeleri, fren balataları, conta yapımı gibi işyerleri olmasına rağmen en önemli MPM kaynağı, İç ve Güneydoğu Anadolu'nun kırsal yörelerinde, içinde *tremolite* asbest bulunan beyaz toprağın, sıvı, badana ve çatı malzemesi olarak kullanılmasıdır. *Erionite* solunması da çevresel olup, Göreme yöresindeki Karain, Tuzköy ve Sanhıdır köylerinde yoğun olarak MPM ve diğer malign hastalıklara sebep olmaktadır. Az da olsa, bu bölgedeki diğer köylerde de *erionite* ile ilgili hastalıklar görülebilmektedir.

MPM'li hastalar plöritik veya non-plöritik göğüs ağrısı ve nefes darlığından yakınır. Bunların şiddeti, plevrada biriken sıvı miktarına ve tümör tarafından sıkıştırılmış akciğer alanına göre değişir. Ender olarak sebebi bilinmeyen ateş ve trombositoz sonunda gelişmiş venöz tıkanıklar da ilk başvuru sebebi olabilmektedir.

MPM'de fizik bulgular oldukça karakteristiktir. Plevrada sıvı birikiminin bulguları en sık rastlanırlardır. Hastalık 2 yıla yakın bir süre sürdüğüne göre kronik plevral hastalık sonunda, o taraf hemitoraks çöker ve omuzda düşme görülür. Buna "donmuş göğüs" (frozen chest) denir.

Eğer hastada aşırı derecede serbest sıvı birikimi ile birlikte göğüs duvarında tümöral infiltrasyon varsa, hastalıklı tarafta göğüs kafesi daha belirgin ve omuz normal tarafta daha yüksek olabilir. Trakea, massif effüzyon varlığında karşı tarafa itilir. Buna karşın, tümör parietal plevrayı iyice sararak, kostaları birbirine yaklaştırmış ve akciğeri iyice sıkıştırmışsa, mediasten hastalıklı tarafa çekilir.

MPM seyrek olarak uzak organlara, metastaz yapar. Ancak kaide olarak lokal invazyon gösterir. Yani, göğüs duvarı ve akciğeri sardıktan sonra içe, mediastene; aşağıya diafraqmaya ve onu da delerek karına doğru ilerler. Arka mediastene ve boyuna geçtiğinde, sempatik sinirleri tutarak, bunlarla ilgili

nörolojik belirtilere (Horner Sendromu vb.) sebep olur. MPM'lerin bir başka ilginç yönü, tanı ve tedavi amacıyla plevraya yapılan girişim yerlerinden göğüs duvarına çıkıp tümör implantasyonu yapmalarıdır. Bazı hastalarda, tekrarlanan iğne biyopsileri ile doku tanısı elde edilememesine rağmen, aylar sonunda iğnenin giriş yerinde tümör oluşmakta ve buradan alınan doku ile tanıya varılabilmektedir.

MPM'lerde malign tümörlerin genel belirtileri olan, iştahsızlık, kilo kaybı, renk solukluğu da eşlik eder.

Akciğer filmleri, deneyimli bir klinisyen elinde MPM tanısına işaret edebilir. Asbest veya erioniti mesleksel ve çevresel yolla solumuş olan, orta yaşlı bir hastadır. Devamlı lokalize göğüs ağrısı olan, kronik gidişli, serbest veya lokalize plevral effüzyonda MPM akla gelir. Filmde mediasten karşı tarafa itildiği gibi; ortada veya aynı tarafa çekilebilir. Sıvı birikimi lineer veya nodüler tarzda plevral kalınlaşma önemli radyolojik bulgulardır. Bu patolojiler, hemitoraksın küçülmesine ve omuzun daha aşağı seviyede olmasına sebep olur. Akciğer filminde, kostal-diafragmatik-perikardial kalsifikasyon varlığı kişinin mineral lif solumuş olduğunu gösterdiği için teşhiste çok önemli ipucudur.

Plevral ve peritoneal mezotelyomalarda mutlaka torakal ve abdominal ultrasonografi yapılmalıdır. Deneyimli bir radyolog sıvının lokalizasyonunu, plevra ve peritonun kalınlığını ve nodüleritesini, göğüs duvarına ve diafragma infiltrasyonunu görür. Plevral veya peritoneal biyopsi yapılması gereken yerleri işaret edebilir. Bunlar MPM'nin tedavisinin planlanmasında, tümörün evrelendirilmesi çok önemlidir.

MPM'li hastalardaki kan ve idrar bulguları non-diagnostiktir. Malign hastalıkların özellikleri olan, kronik hastalık anemisi, yüksek sedimentasyon bulunur. Bazı hastalarda trombosit sayımında yükselme (trombositoz), hipergammaglobulinemi ve eozinofili görülebilir.

Plevral mezotelyomalarda en sık yapılan tanısal girişim plevral ponsiyondur. Sıvı birikimi çok sıklıkla rastlanan bir durum olmasına karşın, bazı vakalarda bulunmayabilir. Onun için bu girişimden önce akciğer filmi ve en garantisi torakal USG ile effüzyon gösterilmesidir. Bazı olgularda, effüzyon lokalize olduğundan USG ile plevraya giriş yerinin bilinmesinin yardım eder. MPM'de plevral sıvının ana özellikleri eksüda karakterli ve polimorfik (seröz, sero-hemorajik, hemorajik) olmasıdır. Sıvıdaki laktik dehidrogenaz yüksektir. Bazı vakalarda sıvı koyu, jelatinöz kıvamda olup hyalüronik asid 0.8 mg/ml üstünde bulunmakta ve bu diyagnostik olarak kabul edilmektedir. Nadiren hastalarda zaman zaman kanda ve plevra sıvısında glukoz miktarı çok düşebilmektedir. Ağızdan veya IV yolla verilen glikoz ile bu durum düzelir.

Günümüzde, MPM'nin plevra sıvısında sitolojik inceleme ile kesin olarak tanınması inandırıcı olmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalar ümit vericidir.

Torakal BT, MPM tanısında ve evrelendirilmesinde faydalı bilgiler verir. Plevral effüzyonla birlikte hastalıklı tarafta toraks volümü azalmıştır. Kostal, mediastinal ve diafragmanın kalınlaşması, nodüller yapı göstererek akciğeri sararak sıkıştırması (encasement), interlober fissürün kalınlaşması ve nodüller görüntü vermesi, kostaların birbirine yaklaşması (rib crowding), hyalinize ve kalsifiye plakların bulunuşu en sık rastlanan BT görüntüleridir. Eğer hastalarda mineral lif soluması yoğun ve akciğerde fibrozis yapmışsa asbestozis veya zeolitis, BT'nin akciğer penceresinde plevradan akciğere uzanan septal çizgiler, karga ayağı (*crow feet*), şeklinde görünüm, visseral plevranın altında, uzun çizgisel fibrozis (*curvilinear line*), santral ve periferik kısımlarda irregüler fibrotik alanlara da rastlanır.

Radyolojik görüntüleme yöntemlerinden manyetik rezonans görüntüleme (MRI), MPM tanısında da kullanılmaktadır. Özellikle, massif effüzyonların varlığında, hiler oluşumların (lenf bezi, damarsal yapı), tümöral ve fibrotik plevra kalınlaşmalarının ayırt edilmesinde ve tümörün evrelendirilmesinde faydalı bir yöntemdir.

Bütün tümörlerde olduğu gibi MPM'nin tanısında dokusal inceleme önemli yer tutar. Bunun için plevranın iğne ile biyopsisi ve torakoskopi en geçerli yöntemlerdir. Torakoskopi tanı ve evrelendirmede tercih edilir. Bu yöntemle, kostal, visseral, diafragmatik ve mediastinal plevra görülmekte ve şüpheli yerlerden biyopsiler alınmaktadır. MPM'de en karakteristik görüntüler; hyalinize ve kalsifiye plaklar, lokalize bir sahada üzüm taneleri gibi tümörler, soliter nodüller, lokalize / yaygın plevra kalınlaşmalarıdır.

Plevra biyopsisi ve torakoskopi ile alınan biyopsi materyellerin patoloji sonuçları çoğunlukla "Malign epitelyal tümör, klinik uyumlu ise epitelyal (ya da sarkomatöz veya mikst türde) MPM olarak kabul edilebilir" şeklindedir. Bu rapor klinisyeni tatmin etmez. Dokuda immüno patolojik inceleme gerekir. Zira, periferik yerleşimli adenokarsinoma veya metastatik adenokarsinomalar bazen her yönüyle MPM ile klinik ve histolojik olarak karışır. Müsin boyası adenokarsinomalarda her zaman pozitif olmayabilir. Bazı adenokarsinoma vakaları E.M ile bile MPM'ye benzer. MPM'de vimentin ve keratin pozitif olmasına karşın CEA, Leu-M1 antikorları ile boyanma negatiftir. Bu monoklonal antikorların kullanılmasıyla konulan MPM tanısı daha inandırıcı olur. Mezotelyoma patolojisinde deneyimli araştırmacılar, klasik epitelyal, sarkomatöz ve mikst türlerinin yanında, lenfoma ve küçük, büyük hücreli ve adenokarsinomalara benzeyen subgrupların olduğunu bildirmektedirler. Aslında ortalama 15 ay yaşam süresi olan MPM'lere karşın bazılarının 8 yılı aşan bir süre yaşamaları, histolojik türlerin değişik olacağına işaret etmektedir.

MPM'lerin evrelendirmesinin tedavinin yönlendirilmesinde önemi vardır. İngiliz, Fransız ve Amerikalı araştırmacılar tarafından değişik olarak yapılmaktadır.

Butchart evrelendirmesi

Evre I. Tümör sadece parietal plevrada lokalizedir.

Evre II. Tümör göğüs duvarına, veya mediastinal yapılara, muhtemelen mediastinal lenf bezlerine atlamıştır.

Evre III. Tümör, diafragmaı geçip peritona, karşı plevraya veya toraks dışındaki lenf bezlerine atlamıştır.

Evre IV. Tümör kan yoluyla uzak organlara metastaz yapmıştır.

Boutin evrelendirmesi

Mezotelyoma üzerinde deneyimli bir klinisyen olan C. Boutin, bu hastalığın evrelendirmesini aşğıdaki gibi yapılmasını önermektedir:

Evre IA. Paryetal veya diafragmatik plevranın tek taraflı tutulması.

Evre IIB. Paryetal veya diafragmatik plevranın tek taraflı tutulması ile birlikte aynı tarafta visseral plevranın da hastalığa iştiraki.

Evre IIA. Aynı tarafta göğüs duvarı ve mediastenın tutulması,

Evre IIB. Karşı taraf plevra ve diaframanın tutulması.

Evre III. Ekstratorasik tutulum: Supraklaviküler lenf bezleri, periton vs.

Evre IV. Uzak organ metastazları.

TNM evrelendirmesi

Amerikan Kanser Komitesi'nin (American Joint Committee on Cancer) plevral mezotelyomaların TNM evrelendirmesi ise daha değişiktir. Bilindięi gibi, T tümörü ifade etmekte olup TX, tümör bilinmiyor, TO tümör yok anlamındadır. Buna göre:

T1: Tümör aynı taraf, paryetal ve/veya visseral plevradadır

T2: Tümör, aynı taraf, akciğer, endotorasik fasia, diafragma ve perikardı tutmuştur.

T3: Tümör aynı taraf, göğüs duvarı kaslarını, kostaları, mediasten organ ve dokularını tutmuştur.

T4: Tümör karşı taraf plevrasına, akciğere, peritona, boyun bölgesine yayılmıştır.

N, tümörün lenf bezlerine atlamasını ifade etmektedir. NX, lenf bezlerinde metastaz bilinmiyor, NO ise tutulum yok anlamındadır.

N1: Aynı taraf peribronşial ve/veya hiler bezlerinde tutulum

N2: Aynı taraf mediastinal ve subkarinal bezlerde tutulum.

N3: Karşı taraf mediastinal, hiler; aynı taraf karşı skalen lenf bezlerinde tutulum.

M, uzak organ metastazlarını gösterir. MO metastaz yok, M1 var anlamındadır.

Evre I : T1 N1 MO / T2 NO MO

Evre II : T1 N1 MO / T2 N1 MO

Evre III : T1 N2 MO / T2 N2 MO

T3 NO MO / T3 N1 MO ve T3 N2 MO

Evre IV : Herhangi bir T ile birlikte; N3 MO; T4 ile birlikte herhangi bir N ve MO

Herhangi bir T ve N ile birlikte M1.

MPM'nin evrelendirmesi için fizik muayenenin yanında, görüntüleme yöntemlerine (Akciğer filmi, BT, MRI ve USG ve torakoskopiye gereksinim vardır. Bütün bunlara rağmen, bazen preoperatif evrelendirme, operasyon sırasındaki evrelendirmeden farklı olabilir.

MPM'lerin ayırıcı tanısında, periferik yerleşimli akciğer adenokanserleri, ekstratorasik adenokanserlerin plevral metastazları sarkomlar, lenfomalar ve benign asbestos plözileri göz önünde tutulmalıdır. Tanısı zor olan plevral mezotelyomaların ana özelliklerini tekrarlamak gerekirse:

1) Orta yaşlı, erkek/kadın bir hastada mineral lif solunması ile birlikte, göğüs ağrısı ve dispne'nin eşlik ettiği effüzyonlu veya effüzyonsuz kronik plevra hastalığı.

2) Tümörün görüntüleme yöntemleri veya torakoskopi ile, plevrayı tutması ve serozal yayılımı.

3) Histolojik olarak bifazik (Epiteloid, mezankimal) yapı.

4) Diastaz ile muameleden sonra hücrelerin PAS boyası almamaları. Monoklonal antikordardan keratin, vimentin pozitif olmasına karşın, CEA ve Leu-M1'nin negatifliği.

5) Elektron mikroskopik incelemede, epiteloid hücrelerde uzun mikrovilli saptanması.

MPM'nin prognozu kötüdür. Tümör yapı itibariyle kemoterapiye ve radyoterapiye dirençlidir. Çoğu kez ileri dönemlerde teşhis edildiklerinden cerrahi tedavi ile alınan sonuçlar da iyi değildir. Ölüm solunum yetmezliği ve kardiyak invazyondan olmaktadır.

KORUNMA

Hastalığın nedeni olan doğal yapıdaki lifsel yapıdaki minerallerin (asbest ve erionite) solunmasının önlenmesi esastır. Asbestin amfibol grubundan olan *crocidolit*, *amosite* ve *tremolite*'in üretilmesi ve işlenmesi yasaklanmalıdır. Buna karşın Serpentine grubundaki *chrysotile* asbestin üretilmesi ve endüstride kullanılmasında çok sıkı önlemler alınmalı ve ancak kontrollü olarak kullanılmasına izin verilmelidir. Çalışanlar işe alımda klinik, radyolojik ve fizyolojik (pulmoner fonksiyon testleri) taramaya alınmalı ve bunlar periyodik olarak tekrarlanmalıdır. Sigara içenler bu sanayi dalında çalıştırılmamalıdır. İşçiler mutlaka maske kullanmalı ve iş orta-

mındaki havada lif sayısı çeşitli tedbirlerde 1-2 lif/ml tutulmalı ve sık sık ölçümler yapılmalıdır. Çalışanlar, işten sonra yıkanmalı ve evlerine iş elbiseleriyle gitmemelidir. Bu önlemlerin alınmadığı işyerinde hem işçi ve hem de ağır tazminat verecek olan işveren zarar görecektir. Asbestin yaptığı hastalık hiçbir zaman gizlenemez.

Daha önce belirttiğimiz gibi Anadolu'daki çevresel yolla tremolite asbest solunmasına bağlı akciğer hastalıkları önemli sağlık sorunudur. Köy evinin; duvarında, çatısında bulunan asbestle karışık topraktan havaya yayılan asbest lifleri ile temas, doğar doğmaz başladığı için, hastalıklar 20-40 yıl sonra, yani mesleki asbestle ilgili hastalıklardan ortalama 20 yıl önce ortaya çıkmaktadır. Bundan başka, hastalık kadın ve erkeklerde aynı oranda görülür. Ayrıca insanlar aynı ortamı paylaştıklarından familial görünüm vardır. Bunun üzerine ikinci bir kanserojen etken olan aktif ve pasif sigara içimini eklersek sorun çok büyük boyutlara ulaşır. Alınacak önlemler şu şekilde sınıflandırılabilir.

1. TV, radyo ve yazılı basın kanalıyla halkın eğitilmesi sağlanmalıdır.
2. Tıp Fakültelerinde ve sağlık kolejlerinde asbestle ilgili hastalıkların öğretilmesine önem verilmelidir.
3. Asbest içeren toprağın (Beyaz toprak, ak toprak, ceren toprağı, vs) kullanılmasında devletçe menedilmelidir.
4. Üzeri ak toprakla sıvanmış duvarlar, plastik boya ile örtülmelidir.
5. Çevresel asbest solunan yerleşim yerlerinin saptanması için Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesinin çektiği eski mikrofilmler tekrar değerlendirilmeli veya şüpheli bölgeler taranmalıdır.
6. Göreme yöresindeki Karain ve Tuzköy'ün yerleri değiştirilmelidir.

TEDAVİ

MPM'nin tedavisi yoktur. Cerrahi tedavinin yararını sınırlı olmasına rağmen denemesi gerekir. İngiltere'de 1985-1993 yılları arasında takip edilen 99 MPM olgusundaki sonuçlar bu görüşü desteklemektedir. Hiçbir tedavi görmemiş 62 hastanın içinde 5 yıllık yaşam, %5 olarak bulunmuştur. yirmibir hastaya palyatif plörektomi ve 16 hastaya ise radikal plöro-pnömonektomi yapılmıştır. Ameliyatla tedavi gören bu gruplarda mortalite oranı, birinci grupta %14.3, ikinci grupta ise %12.5 olarak bulunmuştur. Cerrahi tedavi gören bu iki grubun 1, 2 ve 5 yıllık yaşam oranları mukayeseli olarak; %30 ve %57; %14 ve %36 ve %4.8 ve %12.5 olarak bulunmuştur. Bu sayılar radikal pnömonektomi geçirenlerde daha iyi sonuçlar alındığını işaret etmektedir. Burada yapılan total akciğer çıkarılması, ekstraplöral pnömonektomi şeklinde olduğu için postoperatif komplikasyonlar daha fazla olmaktadır.

Erken evrelerde (Evre 1 gibi), kardiorespiratuvar sistemi iyi ve 60 yaşın altındaki hastalarda ekstraplöral pnömonektomi ile birlikte adjuvan tedavi yapılması denebilir. Operasyondan sonra plevra boşluğuna sisplatin verilmesi, postoperatif devrede de insizyon yerine radyoterapi ve sisplatin mitomisin kombinasyonu ile kemoterapi uygulanmaktadır.

MPM'nin sebep olduğu şiddetli göğüs ağrısı hastaları olduğu kadar hasta yakınları ve dolayısıyla doktorları da üzer. Orta şiddetli ağrılar, asetaminfenkodein karışımı analjeziklerle geçiştirilmeye çalışılır. Bir müddet sonra bunlar yetmez. O zaman, uzun etkili morfin-sülfat tabletlerine gereksinim olur. Ağrı bunlarla da kontrol altına alınmazsa, morfin türevleri, epidural kateter veya pompalarla verilir ayrıca ağrının kontrolü için kordotomi de denenebilir.

Mezotelyomalı hastaların bir başka önemli yakınmaları nefes darlığıdır. Massif effüzyon ve bunun yaptığı kompresyon atelektazisi dispne nedenidir. Effüzyon olmayan vakalarda, akciğerin tümörle sarılması, mediasten dokularının ve perikarda invazyon da hastaları sıkıntıya sokar. Hastalardaki malign karakterli plevral effüzyonun bleomisin, tetrasiklin ve talk gibi ajanlarla plöredesis yoluyla kontrolü çoğu kez başarılı olamaz. Eğer toplanan sıvı serbest ve mediasteni karşı tarafa itiyorsa plöredesis denebilir. Ancak olguların çoğunda sıvı birikimi ile birlikte, iki plevra yaprakları arasındaki yapışıklıklar ve akciğerlerin fibrin ve tümör dokusuyla sarılı olması tüp ile sıvı alındıktan sonra akciğerin genişlemesini engeller. Bu durumda palyatif plörektomiye baş vurulur.

FİBRÖZ ZEOLİTE (ERİONİTE) BAĞLI HASTALIKLAR

Zeolitler, volkanik mineraller sınıfından olup, 30'a yakın doğal türleri vardır. *Erionite*, *mordenite* biraz da *chabazite* lifsel yapıda olan zeolitlerdir. Bu minerallerin çok geniş iç alanı, optimal ölçümlerde ve durabl olmaları karsinogenik ve fibrojenik olmalarını açıklar. Dünyada, ilk kez Türkiye'de Göreme yöresinde *erionite* ile ilgili hastalıklar bulunmuştur. Bu yöredeki üç köyün Karain, Tuzköy ve Sarlıdır yerleşim yerlerinin, içinde erionite bulunan zeolitli yapı taşlarından yapılması veya böyle bir jeolojik yapı üzerine kurulmuş olması başta malign plevral ve peritoneal mezotelyoma olmak üzere, asbestin yaptığı bütün hastalıkların yoğun bir şekilde görülmesine sebep olmaktadır.

1974 yılından beri Göreme yöresindeki üç köyde yaptığımız mortalite çalışmalarından önemli sonuçlar elde ettik. Köylerdeki nüfus hareketi hızlı olduğundan elimizde kesin rakamlar yoktur. Köyde doğan, yaşayan insanların bir çoğu, yurt içi ve dışında yaşamlarını sürdürmektedir. Şimdiki halde nüfusu 2.500 civarında olan Tuzköy'de 1980-1985 yılları arasında 432 kişi ölmüş olup, bunların 225'i (%47.6) malign, 208'i (%52.4) ise kanser dışı has-

talıklardan ölmüşlerdir. Kanserli hastalardan, 105'i malign plevral mezotelyoma, 60'ı malign peritoneal mezotelyoma, 59'u ise diğer tümöral hastalıklardan kaybedilmişlerdir. Diğer kanserlerin arasında sıklık sırasına göre, gastrointestinal kanal, akciğer, lösemi, mezenkim tümörleri vardır. Mezotelyoma, her iki cinste aşağı yukarı aynı hızda görülmekte olup, yaş aralığı 26-70 ve ortalama yaş ise 50 civarındadır. Karain'in şimdiki nüfusu 350 olup 1970-1995 arasında 305 kişi takip edilmiştir. Ölenlerin 162'si kanserden, 133'ü ise diğer nedenlerden kaybedilmiştir. Bu süre içinde, köyde 145 malign plevral, 3 malign peritoneal mezotelyoma ve 24 tane de diğer organ kanseri bulunmuştur. Kanserli hastaların cins ve yaş durumu Tuzköy'den pek farklı değildir. Ancak bu köyde peritoneal mezotelyomanın daha az olduğu anlaşılmaktadır. Sarıhıdır 1958 yılında nehir taşmaları nedeniyle Kızılıрмаğın güneyindeki zeolitten çok zengin bir yerden, nehrin kuzeyinde daha temiz bir yere taşınmıştır. Şimdiki nüfusu 900 civarında olan Sarıhıdır'da 1980-1995 arasında 32'si kanser, 55'i başka hastalıktan olmak üzere 87 kişi ölmüştür. Malign hastalıklardan ölenlerin 15'i plevral, 4'ü peritoneal mezotelyomadan, 13'ü ise başka organ tümörlerinden kaybedilmiştir.

Zeolit köyleri olarak tanınan bu üç beldede yapılan klinik, epidemiyolojik ve mineralojik çalışmalar hastalıkların sebebinin *erionite*'den kaynaklandığını kesin olarak göstermiştir. Bu mineral, köylerin iç ve dış ortam havasında, köylülerin balgamlarında, hastaların, BAL sıvısında ve akciğer dokularında saptanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü eksperlerinin yapmış olduğu in vitro ve in vivo çalışmalar sonunda mineralin şimdiye kadar bilinen en potent kanserejen olduğu anlaşılmıştır. İç yapısı, kafes gibi ve çok fazla miktarda kanal ve boşlukları olan bu mineralin, iyon değişimi gibi nedenlerle kanserojen etkisini gösterdiği iddia edilmektedir. Köylerin havasında, asbest için eşik değer olarak kabul edilen 1 ml havada 1 lif oranının çok altında değerler bulunmasına rağmen (0.02-0.04 lif/ml) bu kadar yoğun kanser olgularının varlığı da *erionite*'nin güçlü bir kanserojen olduğuna işaret etmektedir.

Zeolitli köylerdeki yerleşim yerlerinin, zemini ve duvarları içinde çok düşük oranlarda *erionite* bulunan kayaç veya kayalardan oluşmuş olup, lifler buradan ortama yayılmaktadır. Bölgede gezinen

koyunların akciğerlerinde de bu mineral bulunmuştur.

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarımız yörede fibröz zeolitin, daha yoğun olmak üzere asbestin yaptığı bütün hastalıklara sebep olduğunu göstermiştir. Yani, başta neoplastik hastalıklar (plevral, perioteneal mezotelyoma, pulmoner ve ekstrapulmoner tümörler) olmak üzere, plevral effüzyon, kalınlaşma ve kalsifiye/hyalinize plaklar ve zeolitozis olarak isimlendirdiğimiz pnömokonyosis anılan köylerde yoğun olarak vardır.

Göreme yöresindeki bu üç köyden 3 km. uzağında bulunan kontrol köylerinde aynı hastalıkların gösterilememiş olması, bu önemli sağlık sorununun tek ve geçerli yolunun, Tuzköy ve Karain köylerinin daha emin yerlere nakledilmesi ile mümkün olduğuna işaret eder.

KAYNAKLAR

1. Barış YI. Asbestos and Erionite Related Chest Diseases. Semih Ofset Matbaacılık Ltd. Ankara, 1987.
2. Hillerdal G. Asbestos-related pleural disease. *Semin Resp Med* 1987; 9:65-74.
3. De Vuyst P, Dumortier E, Moulin N, et al. Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage reflect lung asbestos body concentration. *Eur Resp J* 1988; 1:362-7.
4. Barış YI, Artvinli M, Şahin AA, et al. Non-occupational asbestos related chest diseases in a small Anatolian village. *Br J Industr Med* 1988; 45:841-2.
5. Şahin AA, Çöplü L, Eryılmaz M, et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey. CT findings in 84 patients. *AJR* 1993; 111:533-7.
6. Selçuk ZT, Çöplü L, Emri S, et al. Malignant pleural mesothelioma due to environmental mineral fiber exposure in Turkey. Analysis of 135 cases. *Chest* 1992; 102:490-6.
7. Akhan O, Kalyoncu AF, Özmen M, et al. Ultrasonographic findings on nine cases of environmental peritoneal mesothelioma. *Abdom Imaging* 1993; 18:280-82.
8. De Vuyst P, Dumortier P, Jacobovitz D, et al. Environmental asbestosis complicated with lung cancer. *Chest*, 1994; 105:1593-5.
9. Tansan ŞS, Emri S, Selçuk ZT, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma with cisplatin, mitomycin C and alpha interferon. *Oncology* 1994; 51:348.

Yardımcı üreme teknikleri

Dr. Timur Gürkan¹, Dr. Bülent Urman²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Profesörü¹, Doçenti²

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) overden oosit alımını takiben uygulanan işlemlere verilen isimdir. In Vitro Fertilizasyon ve embryo Transferi (IVF) ile ilk bebeğin doğumundan henüz 20 yıldan az bir süre geçmiş olmasına rağmen YÜT dünya çapında son derece yaygınlaşmış ve daha önceleri ümitsiz gözüyle bakılan pek çok çift için çocuk sahibi olma imkanı doğmuştur. Günümüzde halen uygulama alanı bulmuş olan YÜT Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Günümüzde uygulanan yardımcı üreme teknikleri

IVF-ET - In-vitro Fertilizasyon ve Embryo Transferi: Oositlerin toplanmasını takiben laboratuvarında döllenme ve trans servikal yolla embryo transferi

GITF - Gametlerin İntrafallopian Transferi: Oosit ve spermilerin fallop tüpü içine transferi

ZIFT - Zigotların İntrafallopian Transferi: Fertilize oositlerin fallop tüpü içine transferi

TET - Tubal Embryo Transferi: Bölünmüş embriyoların fallop tüpü içine transferi

PZD - Parsiyel Zona Disseksiyonu

SUZİ - Subzonal Sperm İnjeksiyonu

ICSI - Intrazitoplazmik Sperm İnjeksiyonu

Yukarıda adı geçen YÜT'lerinden son üç tanesi asiste fertilizasyon teknikleri olarak da adlandırılmakta olup şiddetli erkek infertilitesi veya daha önceki uygulamalarda döllenme bozukluğu gösteren olgularda kullanılmaktadır.

IVF-ET başlangıçta sadece tubal faktör hastalarında uygulama alanı bulmuş ise de kısa süre içinde konvansiyonel tedavilerin yetersiz kaldığı tüm infertilite nedenleri için kullanılabilir hale gelmiştir.

Bugün için ovarian yetmezlik ve testis içinde dahi sperm bulunmadığı olgular hariç tüm çiftler için biyolojik çocuk sahibi olma imkanı bulunmaktadır.

IVF-ET uygulamalarında en önemli kısıtlayıcı faktörlerden biri kadının yaşıdır (1). Gebelik oranları 37-38 yaştan itibaren hızla azalmakta ve 45 yaşında ise %0'ı bulmaktadır (2). Kadının yaşı ve over rezervi arasında direkt bir ilişki söz konusudur. Yaşın 40'ın üzerine çıktığı durumlarda kontrollü ovarian hipers-timulasyona olan hormonal ve follikuler cevap azalmakta ve buna bağlı olarak daha az sayıda oosit toplanmaktadır.

Tubal faktöre bağlı infertilite

IVF-ET uygulamalarında en sık karşılaşılan endikasyon tubal hasara bağlı infertilitedir. Tubal hasara bağlı infertilitenin tedavisinde geçirilmiş tüp ligasyonu için yapılan tubotubal anastomoz ve izole proksimal tubal oklüzyon için yapılan tubokornual anastomoz dışındaki fertilitiyi artırıcı cerrahi girişimlerin başarı şansı düşüktür (3). Tubal cerrahinin başarısız olmasının en önemli nedeni tüplerde oluşmuş olan endosalpingeal hasardır. Tubal hasara bağlı infertilitenin tedavisinde fertilitiyi artırıcı tubal cerrahinin ve IVF-ET uygulamalarının bugünkü yeri şu şekilde özetlenebilir (4).

1. Tüp ligasyonu sonrası geri dönüş isteyen olgularda mikro cerrahi ile tubo-tubal anastomoz yapılmalıdır(5,6).

2. İzole proksimal tubal oklüzyonu olan olgularda ilk seçenek proksimal tubal kateterizasyon ve gerekirse balon tuboplastidir. Tubal açıklığın sağlanamadığı olgularda ise mikrocerrahi ile tubokornual anastomoz (TCA) yapılmalıdır. Gebe kalamayan olgularda ise IVF-ET'ne başvurulur.

3. Distal tubal oklüzyonu ve/veya tuboovarian adezyonları olan olgularda ise ilk seçenek laparoskopik salpingostomi ve salpingovariolizistir (7-10).

Bu şekilde %20-25 civarında gebelik oranları sağlanabilir. Postoperatif 12-24 aylık bir bekleme süresi içinde gebe kalamayan olgularda IVF-ET yapılmaktadır.

4. Genital tüberküloza bağlı infertilite olguları özellikle memleketimizde önemli bir sorundur. Bu gibi olgularda uterin kavitede tutulum olmadığı durumlarda IVF-ET uygulamaları yegane akılcı seçenektir.

Nedeni açıklanamamış infertilite

Bildiğimiz araştırma yöntemlerinin uygulanmasına rağmen çiftlerin %10-20'sinde infertilitenin nedeni bulunamaz. Buna nedeni açıklanamamış infertilite diyoruz. Son yıllarda diyagnostik androlojinin gelişimi ile bu olguların önemli bir kısmında gizli kalmış sperm defektleri ortaya çıkmaktadır. Nedeni açıklanamamış infertilite olgularda IVF-ET uygulandığı zaman fertilizasyon hızının tubal kontrollere göre daha düşük ve total fertilizasyon oranının daha yüksek olması da bu grup içinde sperm faktörünün varlığını desteklemektedir (11).

Nedeni açıklanamamış infertilite olgularında infertilite süresi 3 yılın altında ve kadın yaşı 37'den az ise beklentisel bir yaklaşım önerilir. Infertilite süresi 3 yılı geçtiği zaman gebelik şansı belirgin olarak azalmaktadır (12). Gebe kalamayan bu olgularda superovulasyon ile kombine edilmiş bir yardımcı üreme tekniğinin uygulanması hasta için en yüksek gebelik şansını vermektedir (13). Yardımcı üreme teknikleri içinde intrauterin inseminasyon, IVF ve GIFT gibi tekniklerden daha az gebelik şansı vermektedir (14). Eğer superovulasyona ek olarak kullanılacak olan yardımcı üreme tekniği intrauterin inseminasyon olarak seçilmiş ve 4-6 siklusta gebelik elde edilememiş ise sonraki IVF-ET performansında herhangi bir bozukluk olmamaktadır (11).

Erkek faktörüne bağlı infertilite (İdiopatik Oligastenospermi)

Spermin sayı, hareketlilik veya yapısının bozulması infertiliteye yol açabilmektedir. Uzun yıllar sperm bozukluklarının medikal olarak tedavi edilebileceği üzerinde durulmuş ve bu amaçla çok sayıda kimyasal ajan denenmiştir. Ancak yapılan kontrollü çalışmalar ve bunların meta analizi, medikal tedavinin sperm bozukluklarını düzeltmekte plasebodan daha başarılı olmadıklarını göstermiştir (15). Yine erkek infertilitesinin tedavisinde sıkça kullanılan intrauterin inseminasyonun da idiyopatik oligastenosperminin tedavisinde ne derecede başarılı olduğu tartışma konusudur (16). Bugün için idiyopatik oligastenosperminin tedavisinde yardımcı üreme tekniklerinin uygulama gerekliliği konusunda görüş birliği oluşmaktadır. Yardımcı üreme tekniklerinden ise hangisinin seçilmesi gerekliliğine erkeğin sperm parametrelerine ve varsa

önceki IVF performansına bakılarak karar verilir. Standard IVF-ET uygulamaları ile fertilizasyonun olmadığı veya çok düşük oranda olduğu olgularda mikromanipulatif tekniklerin uygulanması gerekliliği doğmaktadır. Mikromanipulasyon tekniklerinden bugün için en başarılı ve uygulanması önerileni Intrasiytoplazmik Sperm Enjeksiyonu (ICSI)'dur (17). ICSI uygulanan olgularda %50'lere varan fertilizasyon ve %20'ler civarında siklus başına gebelik oranları bildirilmiştir. ICSI ile sperm parametreleri çok zayıf olan olgularda bile (tüm sahalarda birkaç sperm, total teratospermi veya total asthenospermi) başarılı gebelik oranları bildirilmektedir. Obstrüktif azospermide, vas deferensin konjenital yokluğunda, "sertoli cell only" sendromunda bile epididimal veya testikuler sperm ve ICSI ile yüksek gebelik oranları bildirilmektedir.

Endometriosis

Endometriosis ile fertilitenin azalması arasında direkt bir ilişki vardır. Infertilite genellikle endometriosisin evresinden bağımsız ancak kadının yaşı ve infertilite süresi ile yakından ilişkilidir (18). Endometriosis minimal veya hafif (AFS Evre I ve II) olduğu zaman ek infertilite faktörleri yok, infertilite süresi 5 yılın altında ve kadının yaşı 37'den az ise 12-24 ay spontan konsepsiyon için şans verilmelidir. Bu şekildeki beklentisel yaklaşım %50'lere varan gebelik oranları ile ödüllendirilir. Gebelik oluşmadığı durumlarda ise 4-6 siklus superovulasyon ve intrauterin inseminasyon ve yine gebelik olmaz ise IVF-ET uygulanmalıdır. İleri evre endometriosis olgularında cerrahi tedavi ile anatomik düzeltme sağlanmalı ve endometriomalar çıkarılmalıdır. İleri evre endometriosisli olgularda cerrahi ile gebelik sağlanmadığı durumlarda ise IVF-ET yapılması gereklidir.

Ovulatuvar bozukluklara bağlı infertilite

Anovulatuvar olguların tedavisindeki ilk basamak ovulasyon induksiyonudur. Gerek birinci basamak ajanlar klomifen sitrat, kortikosteroidler, bromergokriptin) gerekse de ikinci basamak ajanlar (eksojen gonadotropinler, laparoskopik over koterizasyonu) ile gebe kalamayan olgularda ise IVF-ET yapılması gereklidir. Anovulatuvar olgulardaki IVF-ET sonuçları tubal faktör olgulara benzerlik göstermektedir (19). Yine PCOS olgularında tubal faktör olgularına kıyasla daha fazla oosit toplanmakta ancak fertilizasyon hızları daha düşük olmaktadır (19). Sonuçta eşit sayıda embryo elde edilmesi ile gebelik oranları arasında önemli bir fark gözlenmemektedir.

TEKNİK

Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon

Hasta seçimini takiben kadından fazla sayıda oosit alınması amacı ile kontrollü ovarian hiperstimulasyon (KOH) uygulanır. İlk IVF gebeliği spon-

Tablo 2. Kontrollü ovarian hiperstimulasyon amacı ile kullanılan ajanlar

Klomifen sitrat : Uyarılan folikül sayısı genellikle yetersizdir. Prematur luteinizasyon oranları %30'lara kadar vardığından tek başına kullanılmamaktadır.

Human Menapozal Gonadotropin (HMG) : Yeterli sayıda folikül uyarılması olur. Tek başına kullanıldığında prematur luteinizasyon oranı %10-20 arasındadır. Günümüzde GnRH analogları ile kombine edilerek kullanılmaktadır.

HMG + Klomifen Sitrat : Gonadotropik Hormon Releasing Hormon Agonisti (GnRHa) + Human Menapozal Gonadotropin (HGM) uygulamasına alternatif olarak kullanılabilir ancak prematur luteinizasyon ve siklus iptali şansı daha yüksektir. GnRHa+HMG tedavisinde zayıf hormonal ve foliküler cevap vermiş olan hastalarda kullanılabilir.

HMG + Gonadotropik Hormon Releasing Hormon Agonisti (GnRHa) : En sık kullanılan KOH protokoludur. Siklus manipülasyonu daha kolay ve monitorizasyona gereksinim daha azdır. Hafta sonu oosit toplamalarını kısmende olsa engelleyebilir.

tan siklustan elde edilmişse de başarıyı etkileyen en önemli prognostik faktörün fazla (2-3) sayıda embryo transferi olduğu gösterildiği için genellikle spontan siklus uygulamalarına fazlaca yer verilmemektedir (20). Bugün için YÜT uygulayan merkezlerin hemen hepsinde KOH kullanılmaktadır. KOH seçenekleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Günümüzde en sık kullanılan KOH protokolu GnRHa ile kombine edilmiş HMG'dir (21). GnRHa+HMG tedavisinde HMG yerine saf FSH (pFSH) veya rekombinant FSH'da kullanılabilir. Bu ajanların kullanılması ile genelde klinik gebelik oranlarında bariz değişiklikler olmamakla beraber özellikle rekombinant teknoloji ile üretilen FSH ve LH'nin yakın gelecekte HMG ve HCG'nin yerini alacağı kesindir. Yine son zamanlardaki gelişmeler GnRH antagonistlerinin kullanımını daha güvenli hale getirmiştir. GnRH antagonistleri agonistler gibi azma etkisi göstermeden ve çok daha hızlı bir şekilde hipofizer supresyon yapmaktadırlar. KOH'na zayıf cevap olgularda tedaviye bir ko-gonadotropin olduğu kabul edilen büyüme hormonu (GH) eklenmesinin yarar olduğunu savunanlar mevcut ise de kontrollü çalışmalarda etkisi kanıtlanmamıştır (22,23).

KOH yapılan hastalarda verilen tedaviye overlerin cevabı hormonal ve ultrasonografik parametreler ile ölçülür. Bugün en sık kullanılan günlük estradiol ölçümleri ve vajinal ultrasonografi ile folikülometridir. HCG gününde progesteron bakılması ise prematür luteinizasyonun belirlenmesi yönünden önemlidir. Bazı çalışmacılar HCG günündeki progesteron değeri ile fertilizasyon ve gebelik sonuçları arasında herhangi bir korelasyon olmadığını savunurlarken bazıları ise HCG gününde progesteron değerinin 1 ng/mL'nin üzerinde olduğu olgularda çok düşük gebelik hızları bildirmişlerdir.

IVF-ET uygulamalarında luteal fazın desteklenmesi gerekliliği vardır. Bu amaca yönelik olarak HCG

enjeksiyonları veya progesteron (enjeksiyon veya vajinal supozituar şeklinde) kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda her iki uygulama arasında gebelik hızları açısından herhangi bir fark saptanmamıştır (24). Luteal faz desteği amacı ile 3-4 gün arayla 1500-2000 Ünite (U) hCG veya günde 100 mg yağda progesteron enjeksiyonları yeterli olmaktadır.

Oosit Toplanması

Oosit toplama işlemi HCG enjeksiyonunu takiben 34-36 saat sonra yapılır. Oosit toplama (oocyte pick-up; OPU) önceleri genel anestezi altında ve laparoskopi ile yapılırken bugün tüm YÜT merkezlerinde lokal anestezi ile ve transvajinal ultrasonografi ile yapılmaktadır. OPU işlemi genelde kolay ve komplikasyonu az olan bir işlemdir (25), ancak barsak gibi komşu organ yaralanmaları, damar yaralanmaları ve pelvik enfeksiyon gibi komplikasyonlar çok nadir olsa da görülmüştür.

Gametlerin Fertilizasyon İçin Hazırlanması ve Kültürü

OPU işlemi sırasında aspire edilen folikül sıvısının içindeki oositler laminar flow altında ve inverted bir mikroskop ile izole edilerek mümkün olduğunca çevrelerindeki kumulüs hücreleri ve proteoglikan özelliğindeki yapışkan sıvıdan arındırılırlar. Bu işlemi takiben kadından hazırlanan serum ile takviye edilen kültür sıvısının içine konarak enkübatöre kaldırılırlar. Enkubatör sabit olarak ısıyı 37°C ve karbondioksit konsantrasyonunu %5 düzeyinde ayarlar. Hazırlanan sperm oositlerin üzerine 4-6 saat sonra eklenir (26). Gamet ve embryo kültürü için çeşitli hücreler ile ko-kültür denenmiş ise de bugün için ko-kültürler çok yaygın olarak kullanılmamaktadır (27). Bunun en önemli nedeni ise alınan gebelik sonuçları arasında önemli bir fark olmayışıdır (28,29).

Fertilizasyon

Kadından oositler toplandıktan sonra erkekten masturbasyon yoluyla sperm vermesi istenir. Özel bir kaba alınan semen likefiye olduktan sonra analize edilir. Sperm sayısı, hareketliliği, morfolojisi, ve progresif hareketli sperm sayısı belirlenir. Daha sonra ise sperm özel teknikler ile hazırlanır. Sperm hazırlamasının başlıca iki nedeni vardır. Bunlar sperm seminal plazmada bulunan yabancı proteinlerden arıtmak ve spermin akrozom reaksiyonunu indükleyerek olmasını sağlamaktır. Sperm hazırlama tekniklerinin başlıcaları şunlardır:

1. Santrifugasyon+Swim-up veya swim-down
2. Overlaying (tup içindeki medianin altına spermi koymak) + santirifugasyon
3. Gradient ile ayırma (Percoll, Ficoll, Sperm Prep gibi özel kolonlar)
4. Yukarıda sayılan teknikler ile hazırlanan sperm üzerine motilite artırıcı ajanlardan (pentoksifilin, adenozin, kafein gibi) birinin eklenmesi

Yukarıda belirtilen sperm hazırlama tekniklerinin hangisinin kullanılmasının daha iyi olacağı ise sperm değerlendirilmesinden sonra anlaşılır. Genelde sperm faktörü olmayan olgularda swim-up veya swim-down yöntemlerinden biri yeterlidir. Sperm arasında ileri derecede aglutinasyon olduğu veya sperm içinde aşırı miktarda debris ve beyaz küre olduğu durumlarda ise gradient yöntemlerinden birini seçmekte yarar vardır. Sperm motilitesinin az olduğu olgularda ise motilite stimulanları kullanılabilir. Bunlar kullanıldığı takdirde işlem sonrasında spermi iyice yıkamak gereklidir.

Fertilizasyon amacı ile genelde oosit başına 50.000-100.000 sperm ile inseminasyon yapılır. Sperm parametrelerinde bozukluk olduğu durumlarda bu sayının artırılması yarar sağlayabilir. İnseminasyonu takiben 18-20 saat sonra iki pronukleusun yani fertilizasyonun varlığı araştırılır.

Embryo Transferi

Embryo Transferi (ET) genellikle OPU'tan 48 saat sonra yapılmaktadır. Bu sırada embryolar 4-8 blastomerli morula aşamasındadırlar. ET'nin pronukleer safhada veya blastokist safhasında da yapılmasını savunan gruplar vardır. Genellikle çalışmalarda 1, 2 ve 3. günlerde yapılan transferler arasında gebelik oranları yönünden önemli farklar bildirilmemiştir. Geç ET'nin bir avantajı in vitro ortamda daha iyi gelişme ve dolayısıyla daha canlı olduğu tahmin edilen embryoların seçilebilmesidir.

ET genelde transervikal ve intrauterin olarak uygulanır. Embryoların doğal ortam olan fallop tüpleri içine yerleştirilmesi ile gebelik oranlarında artma olacağı varsayımından hareket ile intratubal embryo transferi önerilmiştir. Bu işlemlere ZIFT veya TET adı verilmektedir. İntratubal embryo transfer teknikleri cazip olmalarına karşın gebelik oranlarında

standard trans servikal intrauterin embryo transferine belirgin bir üstünlük sağlamadıklarından yaygın kullanım alanı bulamamıştır (30,31).

ET'de transfer edilen embryo sayısı ile klinik gebelik oranı ve çoğul gebelik oranı arasında ilişki mevcuttur. Genelde en iyi klinik gebelik oranları 2-4 embryonun transfer edilmesi ile elde edilirken, çoğul gebelik oranları ikiden fazla embryonun transferi halinde önemli ölçüde yükselmektedir. Bu nedenlere IVF-ET uygulanan pek çok ülkede transfer edilebilecek embryo sayısı 2 ile sınırlandırılmıştır.

Transfer edilen embryoların kısıtlanması ile pek çok kadında artık embryolar olacaktır. Bu embryolar ile başa çıkmanın en mantıklı yolu dondurularak saklamaktır (kryoprezervasyon) (32). Embryoların dondurularak saklanması genellikle pronukleer safhada olur. Dondurma işlemi sırasında intrasitoplazmik organelleri ve nukleusun oluşabilecek kristallerine bağlı zarar görmesini önlemek amacı ile kryoprotektan adı verilen koruyucu maddeler kullanılır. Donmuş embryoların çözülmesinden sonra bunların yaklaşık %70'inin viabilitesini koruduğu gözlenmiştir (33). Embryo transferi aşamasında mikromanipulasyon teknikleri kullanılarak asiste hatching uygulanabilir. Burada amaç zona üzerinde bir yarı açarak embryonun zonadan çıkmasını ve dolayısıyla implantasyonunu kolaylaştırmaktır.

Asiste Fertilizasyon Teknikleri

Asiste fertilizasyon mikromanipulatif tekniklerin kullanılması ile fertilizasyona yardımcı olmak veya fertilizasyonu insan eliyle gerçekleştirmektir. Bu amaçla yönelik olarak çeşitli teknikler geliştirilmiştir. Asiste fertilizasyon tekniklerinden bugün için en fazla kabul göreni ICSI'dir (34). Asiste fertilizasyonun endikasyonları şunlardır:

1. Şiddetli oligoasthenoteratospermi: Progresif hareketli sperm sayısı 3 milyon/mL'nin altında ve normal morfolojili sperm yüzdesi %4'ten az ise konvansiyonel IVF ile fertilizasyon hızları çok düşüktür. Bu nedenle ICSI yapılması önerilir.
2. Normal sperm oligoasthenoteratospermi ve önceki IVF-ET siklusunda total fertilizasyon yetmezliği veya %20'nin altında fertilizasyon.
3. Normal sperm parametrelerine rağmen önceki IVF-ET siklusunda total fertilizasyon yetmezliği: Bu gibi durumlarda tekrar konvansiyonel IVF uygulaması %50 oranında fertilizasyon sağlayabilir. Bu gibi olgularda ya tekrar IVF veya ICSI yapılabilir.
4. Epididimal veya testikuler sperm kullanılacak olan hastalarda mutlaka ICSI yapılması önerilmektedir.

Diğer Yardımcı Üreme Teknikleri

Diğer yardımcı üreme teknikleri arasında GIFT, ZIFT, TET gibi uygulamalar sayılabilir. Bunlar genel-

likle fallop tüpleri normal olan olgularda kullanılabilen tekniklerdir.

GIFT, oositlerin laparoskopik olarak toplanmasından sonra aynı seansta hazırlanması sperm ile karıştırılarak fallop tüpleri içine verilmesi işlemidir (35). GIFT ile özellikle nedeni açıklanamamış infertilite ve erkek infertilitesi olgularında iyi sonuçlar bildirilmiştir. Genelde sonuçların standard IVF-ET'den yüksek olmasının nedeni değişik hasta seçim kriterlerine bağlanmaktadır (1). Dezavantajları laparoskopi gibi invazif bir girişime gereksinim göstermesi ve gebe kalamayan olgularda fertilizasyonun olup olmadığının bilinmemesidir. GIFT işlemi esnasında her iki fallop tüpüne 2-3 oosit yerleştirilmektedir. Daha fazla fallop tüpünün mevcudiyetinde ise in vitro fertilizasyon ve kriyoprezervasyon uygulanabilir.

YÜT sonuçları

YÜT ile elde edilen gebelik oranlarında son yıllarda önemli artışlar kaydedilmesine rağmen bir platoya ulaşılmış gibi görünmektedir. YÜT sonuçlarının merkezi bir otorite tarafından analize edildiği ABD, Fransa, İngiltere, ve Avustralya gibi ülkelerde başlatılan siklus başına gebelik ve eve bebek götürme oranları %17 ve %13 civarındadır. Bu sonuçlar genel ortalamayı yansıtmakta olup tecrübeli merkezlerde gene kadın ve normal sperm varlığında aynı oranlar %25 ve %20'ler kadar yükselmektedir (36). Kadının yaşı 40'in altında ve erkekte sperm faktörü olmadığı durumlarda 6-8 siklus standard IVF-ET ile kumulatif gebelik oranları normal bir fertil populasyonunkine eşit hale gelmektedir. Asiste fertilizasyon tekniklerinin yaygınlaşması ile erkek faktörünün de artık önemli bir problem olmaktan çıkacağı açıktır. YÜT uygulamalarında gelecekte en önemli limitasyonu kadının yaşı ve overlerin rezervi olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Society For Assisted Reproductive Technology. Assisted Reproductive Technology in the United States and Canada: 1991 results from the Society for Assisted Reproductive Technology generated from the American Fertility Society Registry. *Fertil Steril* 1993; 59:956-1006.
2. FIVNAT (France In Vitro National). French National IVF registry: analysis of 1986-1990 data. *Fertil Steril* 1993; 59:587-96.
3. Wu C, Govial B. A pelvic scoring system for infertility surgery. *Int J Fertil* 1988; 33:341-8.
4. Gomel V, Taylor P. In-vitro fertilization versus reconstructive tubal surgery. *JARGE* 1992; 9:306-9.
5. Gomel V. Microsurgical reversal of female sterilization: a reappraisal. *Fertil Steril* 1980; 33:587-97.
6. Gomel V. *Microsurgery in female infertility*. Boston: Little-Brown, 1983.
7. Gomel V. Distal tubal occlusion. *Fertil Steril* 1988; 49:946-8.
8. Gomel V, Erenus M. Abstract from the Annual Meeting of American Fertility Society, Washington D.C.: 1990:106.
9. Canis M, Mage G, Pouly J, et al. Laparoscopic distal tuboplasty: report of 87 cases and 4-years experience. *Fertil Steril* 1991; 56:616-21.
10. Audibert F, Hedon B, Arnal F, et al. Therapeutic strategies in tubal infertility with distal pathology. *Hum Reprod* 1991; 6:1439-42.
11. Gurgan T, Urman B, Yarali H, et al. The results of IVF-ET in couples with unexplained infertility failing to conceive with superovulation and IUI. *Fertil Steril* 1995 (baskıda).
12. Hull M. Infertility treatment: relative effectiveness of conventional and assisted conception methods. *Hum Reprod* 1992; 7:785-95.
13. Crosignani P, Walters D, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Hum Reprod* 1991; 6:953-7.
14. Zikopoulos K, West C, Thong P, et al. Homologous intrauterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1993; 8:563-7.
15. O'Donovan P, Vanderkerckhove P, Lilford R, et al. Treatment of male infertility: is it effective? Review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *Hum Reprod* 1993; 8:1209-22.
16. Irianni F, Acosta A, Oehninger S, et al. Therapeutic intrauterine insemination (TII): controversial treatment for infertility. *Arch Androl* 1990; 25:147-55.
17. Van Steirteghem A, Nagy S, Joris H, et al. High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993; 8:1061-6.
18. Martin D. CO2 laser laparoscopy for treatment of endometriosis via laparoscopy. *J Reprod Med* 1985; 30:409-13.
19. Urman B, Yuen B, Fluker Zouves C, et al. The outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in women with polycystic ovarian syndrome failing to conceive after ovulation induction with exogenous gonadotropins. *Fertil Steril* 1992; 57:1269-73.
20. Claman P, Domingo M, Garner P, et al. Natural cycle in vitro fertilization and embryo transfer at the University of Ottawa: an inefficient therapy for tubal infertility. *Fertil* 1993; 60:298-302.
21. Hughes E, Federkow D, Daya S, et al. The routine use of gonadotropin releasing hormone agonists prior to in-vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 1992; 58:888-99.

22. Owen E, Shohom Z, Mason B, et al. Cotreatment with growth hormone after pituitary suppression for ovarian stimulation for in vitro fertilization: a randomized double blind placebo control trial. *Fertil Steril* 1991; 56:1104-11.
23. Levy T, Limor R, Villa Y, et al. Another look at cotreatment with growth hormone and human menopausal gonadotrophins in poor ovarian responders. *Hum Reprod* 1993; 8:834-9.
24. Macnamee M, Edwards R, Howles C. The influence of stimulation regimes and luteal support on the outcome of IVF. *Hum Reprod* 1988; 2:46-50.
25. Bennet S, Waterstone J, Cheng W, et al. Complications of transvaginal ultrasound-directed follicle aspiration: a review of 2670 consecutive procedures. *JARGE* 1993; 10:72-7.
26. Trounson A, Mohr L, Wood C, et al. Effect of delayed insemination on in vitro fertilization, culture and transfer of human embryos. *J Reprod Fertil* 1982; 6:297-311.
27. Cohen J, Wiemer K. Advances in methodologies aimed at enhancing the viability of in vitro cultured human embryos. *Baill Clin Obstet Gynecol* 1992; 6:297-311.
28. Bongso A, Ng S, Sathanathan H, et al. Improved quality of human embryos when co-cultured with human ampullary cells. *Hum Reprod* 1989; 4:706-11.
29. Bavister B. Co-culture for embryo development: Is it really necessary? *Hum Reprod* 1992; 7:1339-45.
30. Hammitt D, Syrop Hahn S, et al. Comparison of concurrent pregnancy rates for in vitro fertilization embryo transfer, pronuclear stage embryo transfer and gamete intrafallopian transfer. *Hum Reprod* 1990; 5:957-64.
31. Fluker M, Zouves C, Bebbington M. A prospective randomized comparison of zygote intrafallopian transfer and in-vitro fertilization and embryo transfer for non-tubal factor infertility. *Fertil Steril* 1993; 60:515-9.
32. Jones H, Mausher S, Nusbaum R. A step toward solving some of the problems of cryopreservation. *Fertil Steril* 1992; 57:278-84.
33. Camus M, Van den Abbeel E, Waesberghe L, et al. Human embryo viability after freezing with DMSO as a cryoprotectant. *Fertil Steril* 1989; 51:460-5.
34. Tucker M, Wright G, Morton P, et al. Practical evolution and application of direct intracytoplasmic sperm injection for male factor male factor and idiopathic fertilization failure infertilities. *Fertil Steril* 1995; 63:820-7.
35. Asch R, Balmaceda J, Ellsworth L, et al. Preliminary experience with gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1986; 45:366-70.
36. Hull M. Effectiveness of infertility treatments: choice and comparative analysis. *Int J Obstet Gynecol* 1994; 99:108.

YENİ KİTAPLAR

ACİL DURUMLARDA TANI VE TEDAVİ

Editörler: Yaşar Karaaslan, Ertuğrul Koroğlu,
Oktay Özdemir, Hakan Özkardeş
Ankara, Hekimler Yayın Birliği, 1995, 576 sayfa

Tıpta sık kullanılan "acil durum" kavramı, insanın canlılığının ve/veya yaşamsal öneme sahip fonksiyonlarının tehlikeye girdiği özel durumu anlatmak için kullanılır. Bu durumda gelişmeler, kendi seyrine bırakılırsa veya gereken müdahale vaktinde yapılmazsa korkulan olayların başa gelmesi riski vardır. Bu risk, hasta ve hekim açısından önem taşır. Bu nedenle her hekimin "acil" konusunda bilgi ve beceri açısından donanımlı olması gerekmektedir.

"Acil Durumlarda Tanı ve Tedavi" kitabı, öğrenciler için "acil" konusunda bir ders kitabı, acil servislerde çalışan hekimler için sürekli yanlarında bulundurabilecekleri bir başvuru kaynağı ve tüm hekimler için de her an yararlanabilecekleri bir "text-book" olabilmesi amaçlanarak yazılmış.

Kitap, 65 yazar tarafından kaleme alınan ve 56 ana başlık altında toplanan konulardan oluşuyor. Bağimsız bölümlerde Kardiyoloji, Göğüs hastalıkları, Gastroenteroloji, Nefroloji, Endokrinoloji, Hematoloji, Onkoloji, Romatoloji, Nöroloji, Psikiyatri, Enfeksiyon

hastalıkları gibi Dahili bilim dallarından ve Genel cerrahi, Kadın hastalıkları ve doğum, Kulak-burun-boğaz hastalıkları, Göz hastalıkları, Üroloji, Ortopedi gibi Cerrahi bilim dallarından konular acil pratik uygulamaya yönelik bilgilerle donatılmış biçimde sunulmuş. Acil sorunlara çoğu kez eşlik eden adli sorunlar, tıpta acil durumlar ve bilgisayar kullanımı gibi önemli konularla birlikte kitabın sonunda acil cerrahi girişimleri pratik olarak anlatan bir bölüm de eklenmiştir.

Kitap, anlatılan içeriğiyle hemen tüm dahili acil konuları ve önemli cerrahi acil sorunları içermektedir. Böylece ilgilendiği alanda doyurucu ve önemli bir kaynak kitap olması yanısıra kaliteli bas-kısı, iç düzeni, şekil, tablo, grafik ve resimleriyle de kolay okunur ve öğretici bir bilgi odağı konumundadır. Her bölümün sonunda bulunan geniş kaynak listeleri de ilgi duyulan özel konularda ileri okuma imkânı getirmektedir. Böylece kitap, istisnasız tüm hekimlerin "ben bu konudaki bilgilerimi yenilemek zorunda değilim" diyemeyeceği tek tıp alanı olan acil durumlarda yararlı olan bilgileri içeren büyük bir başvuru kaynağı olup alanında önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

İbrahim Haznedaroğlu

Radyofrekans kateter ablasyon ve çocukluk çağı disritmelerinde uygulanması

Dr. Alpay Çeliker

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Kardiyoloji Ünitesi Doçenti

Kardiyak ritm bozuklukları iletimde veya uyan oluşumunda bozukluk veya bu iki mekanizmanın birlikte bulunmasıyla ortaya çıkar. Bradidisritmi yaşa göre belirlenen sınırların altında kalp hızıyla; taşidistritmiler ise yaşa göre belirlenen üst sınırdan daha hızlı kalp atımlarıyla karakterizedir (1).

Çocuklarda kardiyak ritm bozuklukları yeni tanı yöntemlerinin artan oranlarda kullanılması nedeniyle sık görülmektedir. Ritm bozukluklarının tanısı kolaylıkla yapılabilmesine karşın tedavi konusunda önemli sorunlar vardır. Disritmiye yol açan mekanizmanın ortadan kaldırılmasına yönelik yeni tedavi yöntemlerinden radyofrekans enerjiyle ablasyon bu konudaki en önemli gelişmedir (2). Bu yazıda radyofrekans ablasyonun ilkeleri ve çocukluk çağı disritmelerinde kullanımı konusu gözden geçirilmiştir.

RADYOFREKANS ABLASYON

Supraventriküler ve ventriküler disritmelerin tedavisinde ilk aşamada antiaritmik ilaçlar uygulanmaktadır. Antiaritmik tedavide kullanılan bir çok ajanın kardiyak (3) (proaritmik etki) ve ekstrakardiyak yan etkileri bulunmaktadır. Bu nedenle veya ilaçlara direnç gözlenmesi nedeniyle tedavinin değiştirilmesi gerekebilmektedir. Aritmi cerrahisi ve antitaşikardik kalp pilleri 1970'li yıllarda sık kullanılan tedavi yöntemleri olmuştur (4). Ancak bu yöntemlerin uygulanması oldukça zordu. Direkt akım ile disritmiye yol açan anatomik substratın ortadan kaldırılması 1980'li yılların ilk yarısında popüler bir tedavi şekli olarak ortaya çıkmıştır (5). Ancak bu yöntemin komplikasyonlarının çok olması yeni tedavi yöntemlerinin araştırılmasına neden olmuş; 1987'de radyofrekans enerjinin kateterle uygulanabilmesi ile bu konuda büyük bir gelişme gözlenmiştir. Son beş yıldan bu yana bu yöntem teşikardilerin tedavisinde vazgeçilmez bir yöntem olmuştur (6,7).

Radyofrekans Enerji ve Uygulama Prensipleri

Radyofrekans enerji elektrodlu kateterin ucu ve hastanın cildine yapıştıran "patch" elektrod arasında unipolar yöntemle uygulanmaktadır (Şekil 1). Uygulanan akımın frekansı 300-1000 kHz'dir ve kas uyarımına yol açmadan ısı artımına yol açar. Bu sırada kateterin ucundan miyokarda yayılan ısı doku zedeleneşine yol açar. Kullanılan güç 20-40 Watt olmalıdır (8). Zedelenen dokunun alanı kateterin çapından büyük değildir. Oluşturulan lezyonun çapı ve derinliği yaratılan ısı, uygulanan güç ve süresi ile orantılıdır. Uygulama sırasında kateterin ucundaki ısı 100°C'yi geçerse koagülasyona yol açar. Ağrılı bir işlem olmadığı için genel anesteziye gerek yoktur. Aritmojenik etkisi bulunmamaktadır (2,8). Uygulama elektrodlu kateterlerle disritmiye yol açan anatomik substratın bulunması ve buraya radyofrekans akımının verilmesiyle yapılmaktadır. Yeni geliştirilen cihazlarla kateter ucundaki ısı miktarı ve direnç devamlı monitorize edilebilmekte; ani direnç yükselmelerinde enerji akışı otomatik olarak sonlandırılabilir (8). Wolff-Parkinson-White sendromunda aksesuar yolun ablasyonu buna tipik bir örnektir.

Birçok supraventriküler ve ventriküler disritminin tedavisinde kullanılan bu yöntemin endikasyonları çocukluk çağıında çok dikkatli seçilmelidir (Tablo 1). Özellikle tekrarlayan taşikardi atakları en önemli

Tablo 1. Radyofrekans kateter ablasyon endikasyonları

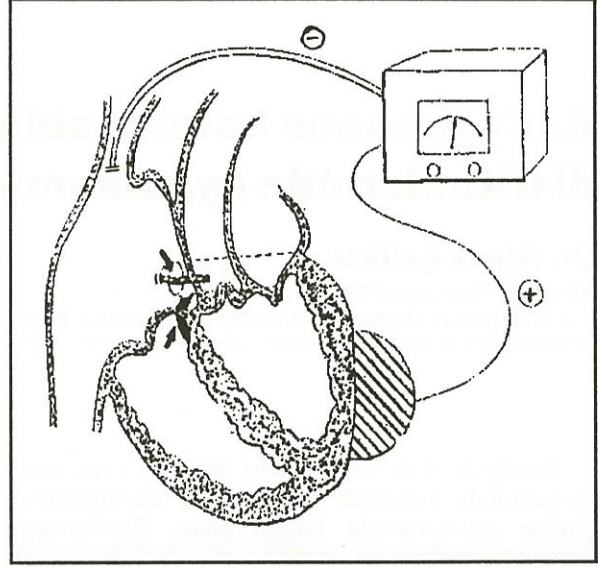
1. Hayatı tehdit eden disritmiler
2. Tedaviye cevapsız supraventriküler ve ventriküler disritmiler
3. Antiaritmik tedaviye ikincil proaritmik etki gelişmesi
4. Sosyal ve psikolojik nedenler

Tablo 2. Radyofrekans kateter ablasyon uygulanan disritmiler**1. Supraventriküler Distritmiler:**

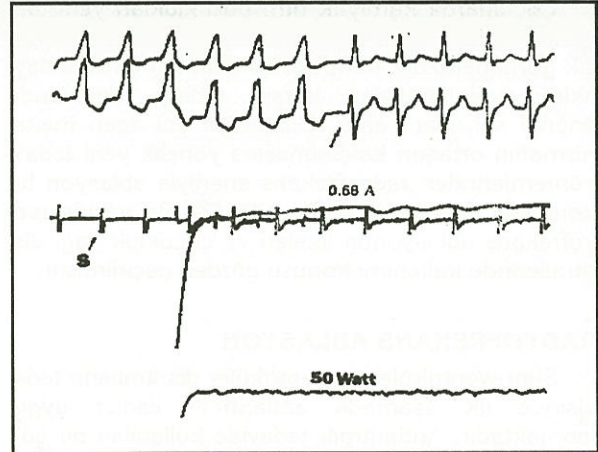
- A. Atriyal Taşikardiler
 - Ektopik atriyal taşikardi
 - Atriyal flutter
 - Atriyal fibrilasyon
- B. Atrioventriküler Reentrant Taşikardiler (aksesuar yola ikincil)
- C. Atrioventriküler Nodal Reentrant Teşikardi

2. Ventriküler Disritmiler:

- A. Ventriküler Taşikardiler
 - İdiopatik ventriküler taşikardi
 - Kalp hastalığına ikincil ventriküler taşikardi
 - "Bundle branch" reentrant ventriküler teşikardi
- B. Ventriküler Ektopik Aktivite



Şekil 1. Koroner sinüs ağzına radyofrekans enerji verilerek aksesuar yolun ablasyonu. ks: koroner sinüs, AP: aksesuar "pathway", RF: radyofrekans



Şekil 2. Atriyal uyarım sırasında uygulanan radyofrekans enerji QRS morfolojisinin değişmesiyle sonuçlanmaktadır. Aksesuar yola ait iletim kaybolmuştur (ok işareti radyofrekans enerjinin verilmesini göstermektedir). s: "stimulus"

endikasyondur(6,7,9). Bazı hastalarda gün boyu devam eden taşikardiye ikincil olarak gelişen kardiyomiyopati, taşikardinin sonlandırılması ile tedavi edilebilir. Radyofrekans akım birçok distritmin tedavisinde uygulanabilmektedir (Tablo 2). Konjenital kalp hastalığı bulunan çocuklarda da rahatlıkla kullanılabilir (6,7,9-11). Yöntem bu konuda deneyimli ve gerekli cihaz donanımı bulunan merkezlerde uygulanmalıdır.

Komplikasyonlar sık olmamakla birlikte ciddi olabilir. Kardiyak tamponad, sistemik embolizasyon ve iyatrojenik atrioventriküler blok görülebilecek en önemli komplikasyonlardır. Çok merkezli bir çalışmada toplam komplikasyon oranı %4.8 olarak bildirilmektedir. Bu oran çocuğun ağırlığı azaldıkça artmaktadır. Ölümle sonuçlanan girişim oldukça nadirdir. Komplikasyon oranı deneyim arttıkça azalmaktadır (9).

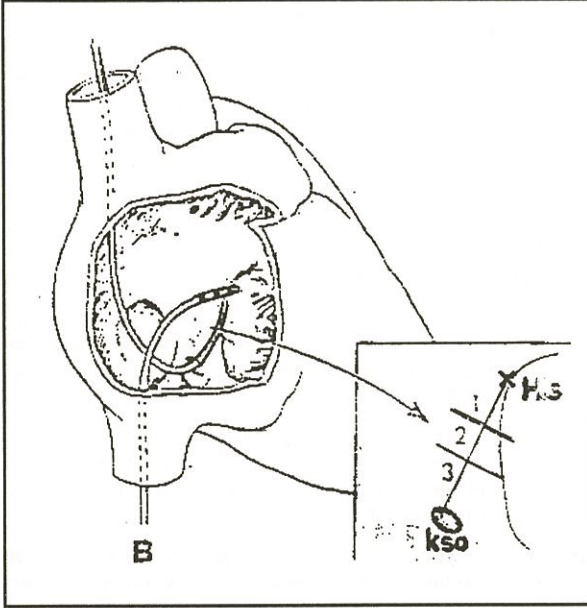
Atriyal Taşikardiler

Ektopik atriyal taşikardiler (EAT) çocukluk çağında sık görülen ve gün boyu devam eden taşikardiyle karakterizedir. Sıklıkla sol atriyumda bulunan bir odağın anormal otomatisitesi sonucunda gelişir. Antiaritmik ajanlar etkili değildir, radyofrekans ablasyon seçilecek tedavi yöntemidir. Walsh ve arkadaşları (12) EAT'li çocuklarda yöntemin %92 oranında başarılı olduğunu belirtmektedirler. Rekürrenler tekrarlayan ablasyon girişimleriyle tedavi edilebilir.

Atriyal flutter sıklıkla atriyal cerrahi girişimlerden (Senning, Mustard, Fontan) sonra gelişir ve tedavisi oldukça güçtür. Sağ atriyum içinde "makro reentry" bulunmaktadır. Erişkin yaş grubunda radyofrekans

ablasyon tedavisine ait birçok yayın bulunmasına karşın, çocukluk yaş grubunda yapılmış yayın sayısı oldukça azdır. Sinus ritminin %50-60 oranında uzun süre korunabildiği bildirilmektedir (13).

Atriyal fibrilasyonda yüksek olan ventrikül cevabının azaltılmasında His hüzmesi ablasyonu ile palasyasyon sağlanabilir. Bu şekilde atrioventriküler blok oluşturularak ventrikül hızı azaltılır. Bu arada bradikardiyi önlemek için kalıcı kalp pili implantasyonu gereklidir (13). Çocukluk yaş grubunda sık uygulama alanı bulunmamaktadır. Özellikle atriyal cerrahi girişim sonrası gözlenen bradikardi-taşikardi sendromlu çocuklarda yararlı olabilir.



Şekil 3. Vena kava superior yoluyla koroner sinüse (A) ve vena kava inferior yoluyla His hüzmesi pozisyonuna (B) yerleştirilen kateterler görülmektedir (büyük resim). Küçük resimde görülen 1 pozisyonunda hızlı (fast) iletimli. 3 pozisyonunda yavaş (slow) iletimli atriyoventriküler nodal yol ablasyonu yapılabilmektedir. kso: koroner sinüs ostiumu

Aksesuar Yola İkincil Taşikardiler

Wolff-Parkinson-White sendromu olarak da adlandırılan bu grup çocukluk çağında görülen supraventriküler taşikardilerin büyük çoğunluğunu oluşturur (14). Aksesuar yollar mitral, triküspit annülüsü etrafında ve septumda bulunan ve atriyal ve ventriküler miyokard arasındaki anormal iletim yollarıdır. Klinik olarak belirgin olanlarda EKG'de delta dalgası kısa PR aralığı izlenirken, gizli (concealed) aksesuar yollar taşikardi sırasında elde edilen EKG trasesinden veya kardiyak elektrofizyolojik çalışma sırasında tanımlanabilir (1). Erken çocukluk dönemlerinden başlayarak tedavi güçlüklerine neden olurlar. Bazen günün büyük kısmında devam ederek kardiyomiyopatiye yol açarlar (taşikardiyomiyopati). Ayrıca tedaviye yanıtız ve semptomatik taşikardi atakları gözlenir. Semptomu olmayan çocuklarda ablasyon endikasyonları halen tartışmalıdır (9). Özellikle klinik belirti verenlerinde atriyal fibrilasyon gelişirse ventrikül fibrilasyonuna neden olarak senkop ve ani ölümler görülebilir (15). Aksesuar yol iletiminin ortadan kaldırılması ile antiaritmik tedaviye gerek kalmadığı gibi EKG bulguları da kaybolur (Şekil 2). Bu konuda çocukluk yaş grubunda yapılmış birçok yayın mevcuttur (6,9,11,16). Çok merkezli bir çalışmada başarı oranı ilk uygulamada %83 olarak bildirilmektedir. Başarısız sonuçlar aksesuar yolun sağda yerleşimiyle ve konjenital kalp hastalığı varlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur (9).

Atriyoventriküler "Reentrant" Taşikardiler

Çocukluk çağında üçüncü sıklıkta görülen taşikardi grubunu oluşturur (14). Daha çok büyük çocuklarda ve adolesanlarda gözlenir. Taşikardi atriyoventriküler düğüm içinde yer alan farklı elektrofizyolojik özelliklere sahip yavaş (slow) ve hızlı (fast) iletimli yolların "reentry"sine bağlı olarak gelişir (1). Radyofrekans ablasyonun ilk yıllarında hızlı iletimli yolun ablasyonu popüler olmasına karşın atriyoventriküler blok gibi ciddi komplikasyonları nedeniyle son üç yıl içinde yavaş iletimli yolun ablasyonu seçilen tedavi yöntemi olmuştur (Şekil 3). Çocuklarda her iki yöntemle atriyoventriküler düğüm modifikasyonu yapılmaktadır (17,18). Erişkin yaş grubunda bu konuda oldukça fazla yayın bulunmasına karşın çocukluk yaş grubuna ait bir kaç yayın mevcuttur. Bunun nedeni bu taşikardinin çocuklarda çok sık görülmemesi ve antiaritmik ajanlarla kolaylıkla kontrol edilebilmesidir. Çeşitli yayınlarda başarı oranı %90 oranında bildirilmektedir (17,18).

Ventriküler Disritmiler

Ventriküler taşikardiler sıklıkla primer veya sekonder kalp kası hastalıklarına ve kardiyak cerrahi sonrası gelişen miyokardiyal skarlarla bağlı olarak gelişir. Fallot tetralojisi nedeniyle ameliyat edilen hastalarda ventrikülotomi skarları bir neden olabilir. Bazı kardiyomiyopatiler de bu taşikardiye neden olur. Çocuklarda çok sık görülmeyen bu ritm bozukluğu tehlikelidir ve uygun tedavi gerektirmektedir (19). Çocukluk çağında radyofrekans ablasyon uygulanmasına ilişkin yayın bulunmamaktadır. Bu hastalarda aritmi cerrahisi, residüel defektlerin ve lezyonların onarımı da uygulanan sık başvurular tedavi seçeneklerindedir. Aritmojenik sağ ventrikül displazisi sağ ventrikül içinde bazı bölgelerin yağ dokusu infiltrasyonu ile karakterize ciddi ventriküler disritmi ve VT'ye yol açan miyokard hastalığıdır. Bu vakalara RF kateter ablasyon denenebilir (19). Ablasyonun uygulanacağı bölge elektrodlu kateterlerle haritalama yöntemiyle bulunmalıdır (19,20). Bazen ventrikül taşikardisinin kaynaklandığı doku uyan haritalaması yöntemiyle belirlenebilir. Literatürde bu konuda fazla yayın bulunmamaktadır.

Tetiklenen ve otomatik aktiviteye bağlı olarak gelişen ventrikül taşikardileri kalp hastalığı bulunmayan çocuklarda gözlenirler. Bu ritm bozukluğu sıklıkla semptomsuzdur, radyofrekans ablasyon uygulaması ile kolaylıkla tedavi edilmesi nedeniyle ilk seçilecek tedavi yöntemidir. Bu özel tip ventrikül taşikardisi sağ ventrikül çıkış yolundan kaynaklanır ve bu bölgenin ablasyonu oldukça kolaydır. Bu konuda özellikle erişkin yaş grubunu içeren çok sayıda yayın bulunmaktadır (21-23).

Sonuç olarak radyofrekans enerji ile çocukluk çağı disritmilerinin nonfarmakolojik tedavisi güvenli

ve etkili bir şekilde yapılabilmektedir. Ayrıca uzun süreli antiaritmik ilaç kullanımının oluşturduğu sosyal ve psikolojik etkilenmeleri önlediği için seçilmesi gereken yöntemdir. Hayatı tehdit eden, antiaritmik tedaviye dirençli ve proaritmik etkiler gelişen çocukluk çağı ritm bozukluklarının tedavisinde uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Zipes DP, Miles WM, Klein LS. Mechanisms of cardiac arrhythmias in patients. In: Zipes DP (ed). Armonk: Futura Publishing Company, Inc., 1994:1-60.
2. Haines DE. The pathophysiology of radiofrequency lesion formation. In: Zipes DP (ed). Armonk: Futura Publishing Company, Inc., 1994: 105-28.
3. Fish FA, Gillette PC, Benson DW. Proarrhythmia, cardiac arrest and death in young patients receiving encainide and flecainide. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:356-65.
4. Holmes DR, Danielson GK, Gersh BJ, et al. Surgical treatment of accessory atrioventricular pathways and symptomatic tachycardia in children and young adults. *Am J Cardiol* 1985; 55:1509-12.
5. Evans GT, Scheinman MM, Bardy G, et al. Predictors of in-hospital mortality after DC catheter ablation of atrioventricular junction. Results of a prospective, international, multicenter study. *Circulation* 1991; 84:1924-37.
6. Van Hare GF, Lesh MD, Scheinman MM, et al. Percutaneous radiofrequency catheter ablation for supraventricular arrhythmias in children. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:1613-20.
7. Dick M, O'Connor BK, Serwer GA, et al. Use of radiofrequency current to ablate accessory connections in children. *Circulation* 1991; 84:2318-24.
8. Nath S, DiMarco JP, Haines DE. Basic aspects of radiofrequency catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994; 5:863-76.
9. Kugler JD, Danford DA, Deal BJ, et al. Radiofrequency catheter ablation for tachyarrhythmias in children and adolescents. *N Engl J Med* 1994; 330:1481-7.
10. Çeliker A, Luis E, Simonis F, et al. Radiofrequency ablation of accessory pathways and atrioventricular node modification in patients with congenital heart disease. *J C P E* 1993; 4:288-92.
11. Çeliker A, Brugada P. Radiofrequency catheter ablation of accessory pathways and modification of atrioventricular node in children and adolescents. *Türk J Pediatr (baskıda)*.
12. Walsh EP, Saul P, Hulse P, et al. Transcatheter ablation of ectopic atrial tachycardia in young patients using radiofrequency current. *Circulation* 1992; 86:1138-46.
13. Scheinman M, Olgin J. Catheter ablation of cardiac arrhythmias of atrial origin. In Zipes DP (ed). *Catheter Ablation of Arrhythmias*. Armonk: Futura Publishing Company, Inc., 1994: 129-50.
14. Ko JK, Deal BJ, Strasburger JF, et al. Supraventricular tachycardia mechanism and their age distribution in pediatric patients. *Am J Cardiol* 1992; 69:1028-32.
15. Paul T, Guccione P, Garson A. relation of syncope in young patients with Wolff-Parkinson-White syndrome to rapid ventricular response during atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1990; 65:318-21.
16. Schlüter M, Kuck KH. Radiofrequency current for catheter ablation of accessory atrioventricular connections in children and adolescents. Emphasis on single catheter technique. *Pediatrics* 1992; 89:930-5.
17. Teixeira OHP, Balaji S, Case CL, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in children. *PACE* 1994; 17:1621-6.
18. Dhala A, Bremner S, Deshpande S, et al. Efficacy and safety of atrioventricular nodal modification for atrioventricular nodal reentrant tachycardia in pediatric population. *Am Heart J* 1994; 128:903-7.
19. Borggreve M, Chen X, Hindricks G, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in patients with heart disease. In Zipes DP (ed). *Catheter Ablation of Arrhythmias*. Armonk: Futura Publishing Company, Inc., 1994: 277-308.
20. Kuch KH, Schlüter M, Geiger M, et al. Successful catheter ablation of human ventricular tachycardia with radiofrequency current guided by an endocardial map of the area of slow conduction. *PACE* 1991; 14:1060-72.
21. Morady F, Kadish AH, Di Carlo L, et al. Long-term results of catheter ablation of idiopathic right ventricular tachycardia. *Circulation* 1990; 82:2093-9.
22. Klein LS, Shih H, Hackett K, et al. Radiofrequency catheter ablation of ventricular tachycardia in patients without structural heart disease. *Circulation* 1992; 85:1666-74.
23. GURSOY S, BRUGADA J, SOUZA O. et al. Radiofrequency ablation of symptomatic but benign ventricular arrhythmias. *PACE* 1992; 15:738-41.

Hepatit C

Dr. Halis Şimşek

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

Akut A ve B hepatitlerine spesifik belirleyicilerle tanı konulabildiği zaman kan transfüzyonu yapılan hastalarda bir başka tip hepatitin bulunduğu anlaşılmış ve buna A ve B hepatiti olmayan bir hepatit tipi ("non-A non-B hepatit/NANB") denilmiştir. Hepatitli hastaların ve hastalığı bulaştıran donörlerin serum veya plazmalarının şempanzelere injekte edilerek hastalığın bu yolla bulaştığının gösterilmesi ile etkenin bir virus olabileceği düşünülmüştür (1). Günümüzde hepatit C denilmekte olan bir virusun varlığı ve bunun NANB hepatitlerinin çoğunluğundan sorumlu olabileceği 1989 yılında ileri sürülmüştür (2,3).

Hepatit C virusu (HCV) tek sarmallı, zarflı bir RNA virusudur. Büyüklüğü 50-60 nm olup 3011 amino asit ve 9400 nükleotid içerir (4). HCV transfüzyon sonrası gelişen hepatitlerin %85'inden, NANB hepatitlerin ise %70-80'inden sorumludur. En önemli özelliği C hepatiti geçirenlerin %50'sinde kronikleşmesi, bunların % 20-25'inde ise siroz gelişmesidir (5).

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit C virusu enfeksiyonu oldukça yaygındır. Sağlıklı kan donörlerinde HCV antikoruna sıklığı yüzünde ülkelere ve bölgelere göre değişiklikler göstermekle birlikte genellikle % 0.5-2 arasındadır. Ancak Zaire' de % 6, Japonyada bazı izole topluluklarda % 16'yı aşmaktadır (6). Ülkemizde bölgelere göre farklılıklar göstermekle birlikte bu oran % 0.3-1.5 arasında değişmektedir.

Bulaşma açısından en önemli risk faktörü kan transfüzyonu ve intravenöz ilaç kullanımı gibi paranteral yoldur. Hastalarla ve onların kan ve kan ürünleri ile direkt temasta bulunan hastane çalışanları, intravenöz (i.v.) ilaç alışkanlığı olanlar, hemodiyaliz hastaları, hemofililer, transfüzyon gerektiren talasemiler de risk grubuna girmektedir.

HIV virüsü taşıyan hastalarda anti-HCV daha yüksek oranda pozitif bulunur. HCV sekresyonlarının çoğunda bulunmamasıyla birlikte, semende HCV-spesifik viral antijenin varlığı gösterilmiştir. Semen ve idrarın infektivitesinin çok düşük olduğuna inanılmaktadır (7). Eşlerden biri HCV taşıyıcısı ise diğerinde HCV insidansı %6 olup normal popülasyondan yüksektir. Perinatal geçiş olduğu kabul edilmekle birlikte sıklığı ve geçiş yolu (transplental veya perinatal) konusunda çalışmalar sürmektedir (8).

Gönüllü kan donörlerinde anti-HCV sıklığı %0.36-%2.0, ancak para ile kan veren donörlerde % 10-%16.5 olup, anti-HCV pozitif kan alanların %54-86'sında transfüzyon sonrası hepatit gelişmektedir. Bunun önlenmesi için anti-HCV bakılması gereklidir ve ABD'de kan donörlerinde sadece anti-HCV bakılarak transfüzyon hepatiti 2/3 oranında azaltılabilmektedir (9).

Risk faktörlerinin bulunuş sıklığı akut ve kronik hastalarda önemli oranda değişiklik göstermektedir (6). Akut HCV enfeksiyonunda iv ilaç alışkanlığı %46, kişisel temas %10, transfüzyon %2, sağlık personeli %2, saptanamayan risk faktörü %36; kronik HCV enfeksiyonunda ise transfüzyon %58 ile ilk sırayı almakta, iv ilaç %22, sağlık sektöründe çalışanlar %4, risk saptanamayan %16 olarak belirlenmiştir.

Sağlık personelinde HCV seroprevalansı %0.6-%4.5 arasında değişmektedir. Bu oran aynı hastanede kan donörlerindeki seroprevalansın 4.5 katına eşdeğerdir (10). Hastane çalışanlarında en önemli geçiş yollarından biri iğne batmasıdır. İnfekte iğnenin batması ile HCV geçişi %0-%10.3 arasında değişmektedir. İnfekte iğne batması durumunda eskiden immüno globülin önerilmekte idi, ancak yararı olmadığı gösterildiğinden günümüzde artık kullanılmamaktadır (11).

Akut Hepatit C

Klinik olarak hepatit B ye benzemekle beraber HCV kronikleşme oranının ve siroza gidişin fazlalığı

nedeni ile ayrıcalık göstermektedir. İnkübasyon periyodu hastaların %80'inde 5-12 hafta olup genellikle 1-26 hafta arasında değişmektedir. Virüs içeren kan ürünleri transfüzyonu yapılan hastalarda inkübasyon periyodu kısadır (5,6).

Hastaların önemli bir kısmı asemptomatik olup sessizce kronikleşir, bazen de akut ve ağır bir klinik seyir gösterebilir. Semptomları olanlar hepatit B ile karşılaştırıldığında klinik tablo daha hafiftir.

Sarılık hastaların %25'inden azında görülmektedir, bu nedenle transfüzyon sonrası gelişen hepatitler gözden kaçabilmektedir. Sarılıklı olan akut HCV infeksiyonlarında fulminant hepatit riski çok düşük olup 1/10.000'den azdır. Ancak fulminant hepatit geçiren hastaların %0-44'ünden HCV sorumlu tutulmuştur (12). Serum ALT düzeyi hafif seyirli HCV infeksiyonlarında 100 IU/L olup ağır hastalarda 450 IU/L'ye kadar ulaşmaktadır. Serum transaminaz düzeyleri dalgalı bir seyir gösterdiğinden dolayı hastaları akut dönem sonrasında uzun süre ALT düzeylerini yakın takip ederek izlemeden, hastalığın tamamen iyileştiğini veya kronikleşmediğini söylemek zordur.

Akut HCV infeksiyonunda HCV antijenleri c33c ve c22'ye karşı antikorlar c100 ve 5-1-1 antikorlarından daha önce oluşur. Bu belirleyiciler hastalık belirtilerinin ortaya çıkmasından sonra ortalama 4.5 haftada genellikle 13 hafta içinde, infeksiyondan ise ortalama 13 haftada genellikle 4-12 hafta içinde saptanabilir. HCV RNA infeksiyondan sonra günler içinde ortaya çıkar bu nedenle akut infeksiyonda en duyarlı testtir (Tablo 1).

Kronik C Hepatiti

Klinik olarak kronik aktif hepatit (KAH) tanısı konulabilmesi için ALT değerinin 6 aydan uzun bir süre yüksek seyretmesi, ve histolojik olarak kronikleşme bulgularının varlığı gereklidir. Serum HCV RNA düzeyi ve ALT değerleri C tipi KAH'te dalgalanmalar gösterirse de hastalarda anti-HCV ve HCV RNA genellikle pozitif bulunur. Virusun spontan kaybolması veya eradike edilmesi oldukça nadirdir.

Akut C hepatiti geçiren hastaların %10-70'i ortalama %50'si kronikleşir. Hastalarda hafif veya önemsenmeyen bir halsizlik olabilir. ALT değerleri değişkenlik gösterir, hatta bazen normal değerlere inebilir. Ancak klinik bulgular ve ALT düzeyleri histolojik değişikliklerle korelasyon göstermez. Hastaların çoğunluğu asemptomatik olup karaciğer hastalığının semptom ve bulguları bulunmaz. Hastaların %6'sında semptomatik karaciğer hastalığı bulunur ve klinik olarak sessiz olmasına rağmen histolojik olarak sessiz, gizli bir ilerleme görülür. Klinik ve biyokimyasal olarak KAH tanısı alan 120 hastanın %41'inde histolojik olarak KAH, %20'sinde ise siroz saptanmıştır (6). Japonlarda transfüzyon sonrası oluşan C hepatit'lerinde kronik karaciğer has-

talığı 14 yılda, siroz 18 yılda, hepatoma ise 23 yılda geliştiği rapor edilmiştir (13). C hepatiti karaciğer transplantasyon merkezlerine gönderilen hastaların yaklaşık olarak 1/4'ünde etyolojik nedeni oluşturmaktadır. Kronik hepatitten siroza ilerlemede yaş, hastalığın süresi, ilk biyopside karaciğerde saptanan histolojik değişiklikler önemli göstergelerdir. Kişinin immün yanıtı, alkol alımı, birlikte bulunan B ve D hepatitleri, HIV, kronik C hepatiti'nde histolojik gidişi etkileyen faktörlerdir.

Hepatit C'de görülen ekstrahepatik belirtiler serum hastalığına benzer. Klinik tablo, geçici agranülozitoz ve aplastik anemi gibi kemik iliği süpresyonudur. Esansiyel miks kriyoglobulinemi, lökostatik vaskülit, sistemik nekrotizan vaskülit, membranöz veya proliferatif glomerülo nefrit, romatoid artrit, Sjögren sendromu bulunan hastalarda anti-HCV görülme sıklığında artış olduğu gösterilmiştir (14).

Histoloji: Hepatit C için patognomonik sayılabilecek morfolojik bulgular yoktur ancak bazı bulgular C hepatitinde diğer viral hepatitlerden daha yaygın bulunurlar. Mikrovasküler yağlanma, portal alanlarda fokal lenfosit birikimi, safra yolu hasarı ve proliferasyonu bunlar arasında sayılabilir. Hasara uğrayan safra yolu çevresinde şiddetli fokal lenfosit infiltrasyonu dikkati çeker, safra yolu epiteli hiperplastik olup lenfosit ve plazma hücreleri epitele doğru ilerleyebilir. "Limiting plate"lerde erozyon, hepatositlerde balonlaşma, rejenerasyon aktivitesinin yetersizliği, portal alanlarda aşırı lenfosit birikimi ve safra yolu lezyonları akut hastalığın kronikleşmesi yönünde önemli histolojik verilerdir (15,16).

TANI

Anti-HCV antikorları

Bu antikorlar virusun yapısal (structural) olan ve/veya yapısal olmayan (non-structural) kom-

Tablo 1. Hepatit C virus tanısında kullanılan testler

Testler	Belirleyiciler
Anti-HCV ELISA (Birinci jenerasyon)	c100-3
Anti-HCV ELISA (İkinci jenerasyon)	c22
RIBA I (Birinci jenerasyon)	c100-3, 5-1-1
RIBA II (İkinci jenerasyon)	c100-3, 5-1-1 c33c, c22
PCR	HCV-RNA
PCR: "Polymerase chain reaction"	

ponentlerini tanıır. İlk geliştirilen HCV-antikör testlerinden biri ELISA metodu ile HCV'nin yapısal olmayan c100-3 antijenine karşı oluşan antikörün saptanmasıdır. Akut infeksiyondan aylar hatta bir yıl sonra bile pozitifleşmemiş olması, kan donörlerinin %45'inde infekte kanları saptayamaması, kronik hepatitlerin %25'inde negatif bulunması nedeniyle ELISA metodu ile bakılan anti-HCV testinin yararını sınırlıdır (17).

RIBA (rekombinant immünblot assay) I olarak da isimlendirilen ikinci jenerasyon ELISA testi c100-3 ve 5-1-1 proteinlerini tanıır. En yeni test olan RIBA II ise bir kor antijeni olan c22, ve yapısal olmayan proteinlerden olan c33c, c100-3, ve 5-1-1 gibi dört ayrı HCV proteinini tanımaktadır (18) (Tablo 1).

Günümüzde anti-HCV antikörü tanı koyma ve tedavinin izleminde yararlıdır. Bu testler sensitif olmalarına karşın yeterince spesifik değildir, çünkü testler bazan akut infeksiyondan sonra aylarca pozitifleşmeyebilir. İlaveten yalnızca pozitifliklere de rastlanmaktadır. Eğer hastalarda ALT değerleri yüksek ve HCV infeksiyonundan şüphe ediliyorsa anti-HCV antikörüne 12 ay süre ile aylık olarak bakılmalıdır (19).

HCV-RNA testi

"Polymerase chain reaction" (PCR) ile HCV RNA'sının saptanması anti-HCV antikör testlerinden avantajlıdır, ancak henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. Serumdan HCV-RNA'nın tamamen kaybolması infeksiyonun düzelmesi ile paralellik gösterir, böylece infeksiyonun daha iyi izlenmesine olanak sağlar (17,18,20). HCV-RNA serumda olduğu gibi karaciğer dokusunda da saptanabilmektedir. PCR ile HCV-RNA'sının bakılması, HCV-RNA sadece infeksiyon varlığında pozitif olduğundan kontaminasyon ile infeksiyonun ayrılmasında yararlıdır. Kemoterapi, kortikosteroid veya diğer immünsupressif ilaç alan veya karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda aktif hastalık olmasına rağmen anti-HCV antikörleri gelişmeyebilir. Bu grup hastada HCV-RNA tek tanı metodudur. Otoimmün hepatitlerde yalnızca anti-HCV pozitifliği %15'lere ulaşmaktadır, PCR ile HCV-RNA bakılması bu hastalarda ayrıncı tanıda en önemli testlerden biridir. Otoimmün hepatite anti-HCV pozitifliği nedeniyle yanlışlıkla C hepatiti tanısı konulup interferon verilirse bunlarda ALT değerleri düşeceğine yükselir ve paradoks bir yanıt alınır (19).

HCV genotipi tayini

Son yıllarda HCV'nin 12'den fazla genotipi olduğu gösterilmiştir. Bunların hastalığın prognozu ve komplikasyonları ile ilişkisi araştırılmıştır. Özellikle tip II(1b) genomu taşıyan HCV'nin klinik olarak daha ağır seyrettiği, ve hepatomalarda daha sık görüldüğü rapor edilmiştir. HCV genomlarının görü-

lüş sıklığı ülkelere göre de değişiklik göstermektedir (21). Ülkemizde genotip tip II (1b) kronik C hepatiti geçiren hastaların %80-90'ında bulunmaktadır.

TEDAVİ

KRONİK C HEPATİTİ

HCV ile gelişen KAH'te tedavide uzun süreli amaç karaciğer hastalığının histolojik ve fonksiyonel olarak ilerleme riskini önlemektir. Ancak kısa süreli tedaviler ve izlemlerle bu amaca ne oranda ulaşabileceğimiz tam olarak bilinmemekle beraber, tedavi sırasında ALT değerlerindeki düşme ve histolojik düzelmeler yanıtın iyi olduğu yönünde önemli kriterlerdir (22). Virusun temizlenmesi her ne kadar nihai amaçsa da, kronik süpresyonu da hastalığın seyrine olumlu etki etmektedir.

İnterferon

Rekombinant interferonun çeşitli mekanizmalarla hepatotrofik HCV replikasyonunu direkt olarak inhibe ettiğine inanılmaktadır. İnterferon virusun tutunmasını inhibe eder, antiviral oluşumları hücre içine taşıyan ribonükleaz ve intrasellüler proteinleri indükler, viral antijenlere karşı spesifik (sitotoksik T-lenfositleri) ve spesifik olmayan ("natural killer" hücreler) immün yanıtı artırır. C virusuna bağlı KAH tedavisinde alfa-2a, alfa-2b, alfa-2c ve lenfoblastik interferon olmak üzere dört ayrı tip interferon kullanılmıştır (22).

İnterferon tedavisi ile ilgili olarak ilk geniş çalışma sonuçları 1989 yılında yayınlanmıştır. Altı ay süre ile cilt altına haftada 3 kez 3 milyon ünite interferon alfa-2b verilen 166 hastanın izleminde; tedavi edilen hastaların %37'sinde edilmeyenlerin ise %6'sında ALT değerlerinde düzelmeye gözlenmiş, biyokimyasal yanıt olsun olmasın tedavi edilen grupta lobüler ve periportal inflamasyonda belirgin iyileşme saptanmıştır (23). Daha sonraki çalışmalarda bu verileri destekler nitelikte bulunmuştur. Avrupa'da çok merkezli bir diğer çalışmada tedavi edilen hastaların %38-43'ünde ALT değerlerinin normale döndüğü, %60-70'inde ise histolojik düzelmeye görüldüğü rapor edilmiştir (24,25). Bu çalışmada ALT değerleri normale inen hastaların serum HCV RNA düzeylerinin ölçülemediği görülmüştür. Bu virolojik, histolojik ve biyokimyasal testlerdeki düzelmeler karaciğer fonksiyonlarındaki bozuklukların düzelmesi ile paralellik göstermektedir. Ancak tedaviye yanıt veren hastaların çoğunda (%50-80) tedavi kesildikten 6 ay sonra ALT yükselmekte ve HCV RNA serumda ölçülebilir düzeylere erişmektedir. Bu sonuçlar 6 aylık tedavinin HCV infeksiyonunu eradike edemediğini göstermektedir. Relaps olan hastalar başarılı bir şekilde tedavi edilmekle beraber tedavi kesilince tekrar nöksler olmaktadır (23-25).

Tablo 2. Kronik hepatit C'de interferon tedavisi**Tedavi öncesi değerlendirme**

Tanının serolojik olarak doğrulanması (anti-HCV)

Serum ALT değerinde yükselme
Biyopside kronik hepatit varlığı

İnterferon tedavisinin kontrendikasyonları

Dekompanse karaciğer

Sitopeni (trombosit <70000/mm³, lökosit <3000/mm³)

Otoimmün hastalık, tedavi edilmemiş tiroid hastalığı

Ağır psikolojik hastalık

Tedaviye başlama

Rekombinant interferon alfa-2b

3 milyon ünite cilt altına haftada 3 doz 24 hafta
Asetaminofen semptomları gidermek için verilir

Tedaviyi izlem

Kan sayımı, ALT:1,2 ve 4 haftalarda, sonra aylık

TSH her üç ayda bir

HCV RNA mümkünse tedavinin bitiminde

Relaps olursa

Seçenek 1 : 6 aylık süreyle tedaviyi tekrarla

Seçenek 2 : Uzatılmış sabit dozla tedaviye devam

Seçenek 3 : İdameyi sağlayacak dozu bularak tedaviye devam

Bu nedenle uzun süreli düşük doz tedavi protokolleri ile çalışmalar devam etmektedir. Kronik hepatit C'de interferon tedavisinde dikkat edilmesi gereken önemli hususlar Tablo 2'de özetlenmiştir. Tedaviye dirençli hastalara interferon ve ribavirin birlikte kullanılmış ve iyi sonuçlar alınmıştır (26). Ürsodeoksikolik asit ve interferon kombinasyonu ile indometazin ve interferon kombinasyonları araştırılmakta ve ilk sonuçlar ümit verici görülmektedir (27).

Kronik C hepatiti olan kronik böbrek yetmezlikli hemodializ hastalarında interferon tedavisi yıllarca tartışmalı kabul edilmiş ancak Hacettepe Hastanesi'nde de yapılan çalışmalarla bu grup hastaların tedaviye iyi yanıt verdikleri gösterilmiştir (28).

İyi yanıt verebilecek hastalar sirozu olmayanlar, gençler, kadınlar, hastalık süresi kısa olanlar ve vücut ağırlığı fazla olmayanlar ve hafif histolojik değişiklikleri olan hastalardır. Ancak tedaviye başlamada bu kriterler pek fazla dikkate alınmamaktadır. Tedaviye yanıtta hepatit C genomu

tayininin yararı olabileceği yönünde çalışmalar varsa da henüz bu konu netleşmemiştir (21).

İnterferon genellikle iyi tolere edilmektedir. Hastaların çoğunda grip benzeri ateş, adale ağrısı, art-ralji, baş ağrısı gibi semptomlar olabilir de bu semptomlar asetaminofen tedavisine yanıt verirler. Aşırı halsizlik, bitkinlik, bulantı, depresyon doz azaltılmasını gerektirir. İleri evrelerde geçici alopesi ve diyare görülebilir. Hafif trombositopeni ve lökopeni gelişebilir de tedavi öncesi değerler yeterli ise ve hastanın sirozu yoksa pek sorun oluşturmamaktadır. İnterferon kullanımına bağlı olarak antinükleer antikor, anti düz kas antikor, tiroid antikorları geliştiği gösterilmiştir. Biyokimyasal tiroid anomallikleri %2'den daha az hastada görülmektedir. İnterferon tedavisi sırasında interferon antikorları gelişebilmekte olup kullanılan interferonun tipi ile yakından ilgilidir. İnterferon antikorları tedavinin etkinliğini olumsuz yönde etkilemektedir (22).

Ribavirin

Ribavirin DNA ve RNA virüsüne etki eden geniş spektrumlu bir nükleotid analogudur. Bir pilot çalışmada serum ALT ve HCV RNA seviyelerini düşürdüğü saptanmıştır (29). Bu ilaçla ilgili çok merkezli ve kombine çalışmalar sürdürülmektedir (25).

AKUT HEPATİT C

Akut transfüzyon sonrası hepatitte interferon tedavisi verilen dört çalışma vardır (30-33). İki çalışmada rekombinant interferon alfa ve iki çalışmada interferon beta kullanılmış ve interferon tedavisinin ALT normalizasyonunda etkili olduğu (%73-90), kronikleşme riskini azalttığı (kontrol grubunda %25-50, tedavi edilen grupta %69-79) gösterilmiştir. Bu çalışmalardan sadece biri prospektif randomize ve kontrollü olduğundan diğerleri ön çalışma olarak kabul edilmektedir. Akut hepatit C'nin interferon ile tedavisi araştırılması gereken önemli konulardandır. Ancak akut hepatit C geçirmekte olan hastaların ancak %25'inde semptomlar oluşmakta ve hastalara tanı konulabilmektedir, son zamanlarda kan donörlerinde anti-HCV bakılması ve donör seçiminde dikkatli olunması semptomatik akut hepatit olgularını azaltmakta ve prospektif kontrollü çalışma için uygun hasta bulunmasını zorlaşmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. Lancet 1978;1:459-63.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359-62.
3. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for cir-

- culating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989;244:362-4.
4. Takamizawa A, Mori C, Fuke I, et al. Structure and the organisation of hepatitis C virus genome isolated from human carriers. *J Virol* 1991;65:1105-13.
 5. Scherlock S, Dooley J. *Disease of the liver and the biliary system*. Ninth Ed. London 1993.
 6. Davis GL, Lau JYN. Hepatitis C. In: Bockus Gastroenterology. Haubrich W, Schafner F, Berk JE, (eds). Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1994:2082-2114.
 7. Kotwal G, Rustgi VK, Baroudy BM, et al. Detection of hepatitis C virus specific antigens in semen from non-A, non-B hepatitis patients. *Dig Dis Sci* 1992; 37:641-4.
 8. Manzini P, Saracco G, Cerchier H, et al. Human immunodeficiency virus infection as a risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission. *Hepatology* 1995; 21:328-32.
 9. Donauhe JG, Muñoz A, Ness PM, et al. The declining risk of post transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:369-73.
 10. Cooper BW, Krusell A, Tilton RC, et al. Seroprevalence of antibodies to hepatitis C virus in high risk hospital personnel. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13:82-5.
 11. Schiff ER. Hepatitis C among health care providers: risk factors and possible prophylaxis. *Hepatology* 1992;16:1300-1.
 12. Wright TL, Hsu H, Donegan E, et al. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Int Med* 1991;115:111-2.
 13. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990;12:671-5.
 14. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Int Med* 1992;117:573-7.
 15. Vaquer P, Canet R, Liompart A, et al. Histological evaluation of hepatitis C. *Liver* 1994;15:265-9.
 16. Hiramatsu N, Hayashi N, Ksahara A, et al. Improvement of liver fibrosis in chronic active hepatitis C patients with natural interferon alpha. *Liver* 1995; 22:22-6.
 17. Silva AE, Hosein B, Boyle RW, et al. Diagnosis of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:493-6.
 18. Saracco G, Abata ML, Baldi M, et al. Hepatitis C virus markers in patients with long-term biochemical and histological remission of chronic hepatitis. *Liver* 1994; 14:65-70.
 19. Zeniya M, Aizawa Y, Watanabe F, et al. HCV-marker-positive autoimmune-type chronic active hepatitis. *Liver* 1994; 14:206-12.
 20. Romeo R, Pol S, Demeret C, et al. Evidence of non-A, non-B, non-C infection in chronic hepatitis by PCR testing for hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1995; 22:125-29.
 21. Silini E, Bono F, Cividini A, et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995; 21:285-90.
 22. Davis G, Lau JYN, Lim HL, et al. Therapy for chronic active hepatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23:603-13.
 23. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic active hepatitis C with recombinant interferon alpha. *N Eng J Med* 1989; 321:1501-6.
 24. Marcellin P, Boyer N, Giostra E et al. Recombinant human alpha interferon in patients with chronic active hepatitis. *Hepatology* 1991; 13:393-7.
 25. Seef LB, Buskel-balas Z, Wright E, et al. Long term mortality after transfusion associated non-A, non-B hepatitis. *N Eng J Med* 1992; 327:1906-11.
 26. Brillanti S, Garson J, Foli M, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alpha for interferon alpha-resistant chronic hepatitis. *Gastroenterology* 1994; 107:812-7.
 27. Boucher E, Jouanelle H, Andre P, et al. Interferon and ursodeoxycholic acid combined therapy in the treatment of chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1995; 21:322-7.
 28. Şimşek H, Özyılkan E, Telatar H. Interferon treatment of chronic active hepatitis C patients with and without renal failure. *Gastroenterology* 1994; 106:86.
 29. Di Biscegli AM, Shindo M, Fong TL, et al. A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1992, 16:649-54.
 30. Viladomiu L, Genesca J, Esteban JI, et al. Interferon alpha in acute post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1992, 15:767-9.
 31. Almasio P, Mirto S, Malleo C, et al. Recombinant interferon alpha-2b for acute post-transfusion hepatitis in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 1991; 76:429-30.
 32. Ohnishi K, Nomura F, Nakao M, et al. Interferon therapy for acute post-transfusion non-A, non-B hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 89:1041-9.
 33. Omata M, Yokusuko O, Tanako S, et al. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 1991; 338:914-5.

Bilimsel sunuş teknikleri - 2

Poster sunuşu

Dr. M. Oğuz Güç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti

Bu yazı dizisinin ilk bölümünde bilimsel toplantılarda sıkça kullanılan bir iletişim türü olan "Sözel Şunuş" tekniğini incelemiştik. Bu yazıda ise bilimsel iletişimde popülerliği gün geçtikçe artan "Poster Sunuş" tekniği konusunda bazı noktalara değineceğiz.

YÖNTEM

Yapılmış herhangi bir çalışmanın veya incelenmiş herhangi bir konunun, belirli bir mantıksal dizin çerçevesinde, yazılı metin, grafikler, tablolar kullanılarak; kendi içinde bir bütünlüğü olacak şekilde ve panoya asılabilecek formatta sunulmasına poster sunuşu denilebilir.

Poster belli başlı iki ana bölümden oluşur. "Başlık" ve "Gövde".

Başlıkta çalışmanın adı, çalışmayı yapan kişilerin adları, soyadları ve çalışmanın yapıldığı kuruluşun kısa adresi yer almalıdır. Çalışmanın adı seçilirken; okuyanı bıktıracak kadar uzun, gereksiz metodolojik detayları vurgulayan, bu çalışma sonunda ne bulunduğu hakkında okuyanlara fikir vermeyen (...işleminin.... üzerine..... etkisi..) cümlelerden sakınılmalıdır. Kısa, çarpıcı, çalışmanın ana bulgusunu net olarak belirten bir başlık tercih edilmelidir.

Gövdede ise çalışmanın amacını, dizaynını, veri eldesi ve analizinde kullanılan yöntemleri, ana bulguları, bu bulgulara dayanılarak yapılan çıkarımları (bazen de spekülasyonları) ve zikredilmesi elzem olan kaynakları içerir. Bu bilgiler tablolar, grafikler, şekiller ve fotoğraflar kullanılarak verilebilir.

Unutulmaması gereken önemli bir nokta şudur. Şekil açısından ne kadar mükemmel olursa olsun, içeriği düşük kalitede olan bir poster "iyi" olarak nitelendirmek mümkün değildir.

Öte yandan, içeriği üstün niteliklerde olduğu halde bir çok posterin biçimsel hatalar yüzünden gerekli ilgiyi görmediği de bilinen bir gerçektir.

Yapılan araştırmalar "İYİ BİR POSTER" in ne olduğu konusunda tam bir fikir birliğinin bulunmadığını göstermiştir, ancak kötü bir posterin ne gibi özelliklerinin olabileceği konusunda anlaşma sağlanabilir.

Bu cümleden olarak yazının bundan sonraki bölümünde kötü hazırlanmış bir posterin özellikleri vurgulanacaktır. Şöyle ki:

KÖTÜ BİR POSTER... ŞEKİL YÖNÜNDEN

1....toplantıdan önce ilan edilmiş olan azami boyut kısıtlamalarına uymaz. Ya kenarlardan yanındaki posterin alanına tecavüz etmiş veya kendine ayrılan alanın ortasında sıkışık kalmıştır.

2....küçük punto kullanılarak yazılmıştır. Başlığını ve tüm gövdesini rahatça görebilecek bir mesafeden bakıldığında (yaklaşık 120 cm) yazıları rahatça okunamaz.

3....başlığı hazırlanırken çok sık görülen bir tuzağa düşülmüş ve "göz-alıcı olur" zannedilerek, başlıkta kullanılan harf karakterleri içi-boş yazı tiplerinden seçilip rastgele ve bolca renklendirilmiştir. Daha da kötüsü, gölge-taramalı yazı tipi de kullanılmış olabilir.

4....başlığı yekpare değildir. Çalışmanın adı, yazar adları, adres "parça parça" döşenmiştir. Tek bir bakış ile tamamı okunamaz, dolayısıyla zaten zamanı kısıtlı olan potansiyel ziyaretçilerin ilgisini ilk anda toplayamaz.

5....amaç, metotlar gibi alt-bölmeleri (hayali bir hat üzerine dizili) kolonlar halinde değil de "zikzaklı" bir biçimde yerleştirilmiştir. Dolayısıyla posterin

metni okunurken mantıksal dizini izlemek zorlaşmıştır.

6...hazırlanırken şu cümleler hiç akıldan çıkarılmamıştır.

"İYİ BİR MAKALE YAZMALIYIM" (Poster hazırlamanın mantığı makale yazımının mantığından farklıdır. Makalede genişçe bir giriş, etraflıca bir tartışma vardır. Söz oyunlarına ve spekülasyonlara dayalı paragraflar bile bulunabilir. Bolca kaykça kullanılarak bulgular desteklenebilir).

"ZİYARETÇİLER İYİCE OKUYACAKLAR" (Makaleyi okuyacak kişinin zamanı boldur, sıkılınca onu bir kenara bırakabilir keyfi gelince yine okuyabilir. Ancak posterin "okuyucusu" olmaz. Sadece kısa süreyle ziyaret eden bazı "seyircileri" vardır.

"POSTERİ KISACA ANLATAN BİR ÖZET VAR, VAKTİ OLMAYAN ONU OKUR VE ANLAR" (Zaten posterin kendisi tamamlanmış bir çalışmanın "özeti" olarak sunulmalıdır).

"ÇALIŞMANIN AMACI GAYET AÇIK - GİRİŞ KISMININ İÇERİSİNDE YAZIYOR" (Çalışmanın amacını ayrı bir bölüm halinde ve tek bir cümle ile belirtmek anlaşılmasını kolaylaştıracaktır).

İÇERİK YÖNÜNDEN

7...verileri elde etmede kullanılan yöntemlerden detaylı olarak bahseder, ancak verileri analiz ederken kullanılan istatistiksel yöntemlerden, dolayısıyla çıkarımları geçerli kılan işlemlerden pek bahsetmez.

8...daha çok yazarların kanaat ve yorumlarına dayalıdır. İçerisinde matematiksel olarak ifade edilebilecek bulgular ya hiç yoktur ya da çok azdır.

9...matematiksel verileri (ortalamalar, yüzdeler, P değerleri, n sayıları vb.) metin içerisinde "satır satır

yazılarak" verilmiştir. Benzer verilere ait rakamlar gruplandırılmamış, tablolar veya grafikler kullanılarak anlatım tercih edilmemiştir. Posterini gerçekten anlamak isteyen seyirciler rakamların oluşturduğu bu kaosa sürüklenmiştir.

10...detaylı şekil alt-yazıları vardır. Grafik ve şekillerdeki fotoğrafların ne oldukları üzerlerinde belirtilmemiş, zor bir bulmaca halinde alt-yazılarda verilmiştir.

11...çalışmada ne bulunduğu veya keşfedildiği açıkça belirtilmemiştir. Çalışmanın bulgularına dayanılarak varılan sonuçlar (=çıkarımlar) ile "spekülasyonlar" içiçe geçmiştir. Dolayısıyla posterin ziyaretçisi neyin bulunmuş, neyin varsayılmış olduğunu ayırt edemez.

12...oldukça fazla sayıda kaynağa atıfta bulunulmuştur. Bunların arasında "değerlendirilmesi için dergilere yollanmış çalışmalar", "kişisel görüşmeler" gibi elde edilmesi çok zor olan kaynaklarda yer almıştır. Çok sayıda kaynak zikretmenin çalışmaya kalite katacağı yanılgısına düşülmüştür.

13...toplantı öncesinde basılmış olan araştırma özetleri kitapçığındaki şekli ile asılmış bulunan poster arasında uyumsuzluklar vardır. Yazar adlarında, bulgularda, daha önceden belirtilen sonuçlarda v.s. tutarsızlıklar vardır.

ETİK YÖNÜNDEN

14...çalışmayı destekleyen kuruluş, kişilerden bahsedilmemiş, teşekkür edilmemiştir.

15...insan ve hasta hakları, bilimsel dürüstlük, deney hayvanı hakları gibi konularda ciddi etik sorunlar vardır, bu noktalara dikkat edilmemiştir.

Sepsis: Güncel kavramlar

Dr. H. Erdal Akalın

Pfizer İlaçları Bilimsel Danışman, Profesör

Bundan birkaç on yıl önce nadir bir klinik tanı olan sepsis, modern tıpta en önemli infeksiyon hastalıkları sorunlarından biridir. Özellikle hastane infeksiyonları arasında önemli rolü olan gram-negatif bakteremi ve sepsis yüksek mortalite ve morbiditesinin yanısıra önemli ekonomik kayıplara da neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 300.000 hastada sepsis geliştiği tahmin edilmektedir (1). Sepsis sendromunun insidansı 1979 yılında 100.000'de 73.6 iken, 1987'de 175.9 olarak saptanmıştır. Bu ülkede gram-negatif bakteremi gelişen hastaların %20-50'sinin bu sendrom nedeni ile öldüğü ve sepsis sendromunun sağlık hizmetlerine olan ekonomik yükünün ise 0.28-0.68 milyar dolar olduğu ileri sürülmektedir. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'ne yatan her 1000 hastanın 4.2'sinde gram-negatif bakteremi geliştiği ortaya konmuş, bu sendromunun mortalitesinin %42.5 olduğu saptanmıştır (2).

Son yıllarda üzerinde önemli araştırma yapılan gram-negatif bakteremi ve sepsiste bazı tanımlar, kavramlar, patogenezi ve prognozda rol oynayan faktörler yeniden gözden geçirilmiştir. Bu tanımlar karmaşık bir sendrom olan sepsisin daha iyi anlaşılmasına, klinik çalışmalarda birlikteliğe ve prognozu etkileyen faktörleri araştırmaya yardımcı olacaktır. Sepsiste ortaya çıkan bu kavramlar, sepsisin önemli bir inflamasyon olduğu kabul edilerek geliştirilmiştir.

"The American College of Chest Physicians" ve "The Society of Critical Care Medicine" sepsisin bir inflamasyon olduğu ve ortaya çıkan cevabın da inflamasyona olan cevap olduğu kavramı içerisinde yeni bir tanımlar dizisi ortaya koymuştur (3). Buna göre geliştirilen tanımlar Tablo 1'de sunulmuştur.

İnfeksiyon

Mikroorganizmaların genelde steril olan konakçı dokularında bulunmasına veya bu dokuları istila etmesine bağlı olarak gelişen inflamatuvar cevap olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 1. Sepsis ve inflamasyon kavramları ile ilgili tanımlar

1. İnfeksiyon
2. Bakteremi
3. Sistemik inflamatuvar cevap (*response*) sendromu (SIRS)
4. Sepsis
5. Ağır sepsis
6. Septik şok
7. Hipotansiyon
8. Multipl organ disfonksiyonu (yetmezliği) sendromu (MODS)

Bakteremi

Kanda canlı bakteri bulunmasıdır. Kanda başka organizmaların bulunması da benzer şekilde tanımlanmalıdır (fungemi, viremi, gibi).

Sistemik inflamatuvar cevap (*response*) sendromu (SIRS)

Aşağıdaki belirtilen parametrelerden iki veya daha fazlasının birlikte bulunması halinde kullanılan tanımdır:

- a. Vücut ısısının 38°C'nin üzerinde veya 36°C'nin altında olması (hipertermi veya hipotermi),
- b. Kalp hızının dakikada 90'ın üzerinde olması,
- c. Solunum hızının dakikada 20'nin üzerinde veya arterial karbondioksit basıncının 32 mmHg'nin altında olması,
- d. Lökosit sayısının milimetre küpte 12000'nin üzerinde veya 4000'nin altında olması (lökositoz veya lökopeni) veya periferik yaymada %10'nun üzerinde genç hücrelerin bulunması.

Bu sendroma neden olabilecek çeşitli hastalıklar bulunmaktadır (Tablo 2). Bu nedenle SIRS'in sadece infeksiyona bağlı olarak geliştiğini düşünmek doğru olmaz.

Tablo 2. Sistemik inflamatuvar cevap (response) sendromuna neden olabilecek klinik tablolar

- Enfeksiyon
- Pankreatit
- İskemi
- Multipl travma ve doku zedelenmesi
- Hemorajik şok
- İmmünolojik doku zedelenmesi
- İnflamasyon mediyatörlerinin eksojen uygulanması

Sepsis

İnfeksiyona sistemik cevap sepsis olarak tanımlanır. Bu sistemik cevap aşağıdakilerden iki veya daha fazlasının bulunması ile kendini gösterir:

- a. Vücut ısısının 38°C'nin üzerinde veya 36°C'nin altında olması (hipertermi veya hipotermi),
- b. Kalp hızının dakikada 90'ın üzerinde olması,
- c. Solunum hızının dakikada 20'nin üzerinde veya arteriyel karbondioksit basıncının 32 mmHg'nin altında olması,
- d. Lökosit sayısının milimetre küpte 12000'nin üzerinde veya 4000'nin altında olması (lökositoz veya lökopeni) veya periferik yaymada %10'nun üzerinde genç hücrelerin bulunması.

Görüldüğü gibi SIRS için kullanılan parametrelerle sepsis için kullanılanlar arasında bir fark yoktur. Ancak bir hastada sepsisin varolabilmesi için gelişen sistemik cevabın bir enfeksiyona bağlı olması şarttır. Buna karşılık SIRS enfeksiyon dışı nedenlerle de gelişebilir.

Ağır sepsis

Sepsis ile birlikte aşağıdakilerden birinin bulunması halinde hasta ağır sepsiste kabul edilir:

- a. Organ disfonksiyonu,
- b. Perfüzyon bozuklukları (hipoperfüzyon) ve buna bağlı olarak gelişebilecek laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklikler,
- c. Hipotansiyon.

Bu tanımdaki yenilik, organ disfonksiyonları ile hipotansiyonun bu tanım içine alınmasıdır.

Septik şok

Yeterli sıvı tedavisine rağmen hipotansiyon ile birlikte perfüzyon bozukluklarının (laktik asidoz, oligüri, akut mental değişiklikler) devam etmesi olarak tanımlanmaktadır. Ağır sepsisli hastalar erken dönemde genellikle sıvı tedavisine cevap vermektedirler. Bu tedaviye cevap alınamayan hastalar septik şokta kabul edilmekte, vazopresör tedaviye aday olarak kabul edilmektedirler.

Hipotansiyon

Hipotansiyona neden olabilecek başka bir nedenin olmadığı durumlarda, sistemik kan basıncının 90 mmHg'nin altında olması veya daha önceki düzeyin 40 mmHg'nin altına düşmesi hipotansiyon olarak tanımlanmaktadır.

Multipl organ disfonksiyon sendromu (MODS)

Akut hastalık tablosu içerisinde bulunan bir hastada, homeostaz bir dış müdahale olmaksızın sağlanamıyor ise, hasta multipl organ disfonksiyonu sendromu tablosunda kabul edilir. Dış müdahaleler arasında vazopresör kullanımı, diyaliz, respiratör kullanımı gibi girişimler bulunmaktadır.

Multipl organ yetmezliğinde risk altında bulunan organ ve sistemler şunlardır: Kardiyovasküler sistem, akciğerler, böbrekler, karaciğer, pankreas, gastrointestinal sistem, koagülasyon sistemi, santral sinir sistemi ve metabolik sistemler.

Sepsis ile ilgili bu yeni tanımlar bazı karışıklıklara da neden olmaktadır (4). Örneğin bazı durumlarda yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastaların büyük bir kısmı SIRS tanımına uymakta, buna ek olarak ciddi enfeksiyonu olmayan bazı hastalar da sepsis tanımlarından biri içine girmektedirler. Bu nedenle yenilenen tanımların yaygın olarak kullanılması sonrasında yapılacak değerlendirmelerin ileride bazı kavramları değiştirebileceği beklenmelidir.

Sepsis gelişmesi için risk faktörleri oldukça iyi araştırılmıştır (5,6). Bunlar arasında en önemlileri şu şekilde sıralanabilir: immünosupresif tedavi (kanser tedavisi, organ transplantasyonu sırasında rejeksiyonu önlemek için kullanılan ilaçlarla tedavi, kortikosteroid tedavisi), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, invaziv işlemler (cerrahi, vasküler ve mesane kateterleri, prostetik materyal, respiratörler), penetre edici yaralanmalar, yanıklar, yaş

Tablo 3. Bakteremi etkenleri

Organizma	Hastane dışı (%)	Hastane (%)
Gram-pozitif koklar	34-37	31-41
S. aureus	7-12	10-19
Koagülaz(-)Stafilokok	1-3	6-16
Enterokok	1-2	3-9
S. pneumoniae	14-33	1-3
Gram-negatif basiller	60	47-58
E.coli	13-25	12-28
Klebsiella	4-6	4-17
Proteus	2-5	1-11
Pseudomonas	1-3	7-13
Haemophilus	1-18	1-2
Anaerobes	3-10	3-7
Candida	0-1	2-7

(yeni doğan ve ileri yaş), altta yatan ciddi hastalıklar (kanser, diyabet, AIDS, diğer ciddi kronik hastalıklar). Özellikle altta yatan ciddi hastalıkların tedavisindeki gelişmeler bu sorunların tedavisinde önemli başarılar sağlamış ise de, bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması daha fazla sayıda hastada gram-negatif bakteremi ve sepsis gelişmesine yol açmaktadır.

Bakteremi, pozitif kan kültürü, sepsis tanısı için bir ön koşul değildir. Ayrıca daha önceden bilinenin aksine sepsis ve septik şok sadece gram-negatif bakterilerle gelişen infeksiyonlarda değil, gram-pozitif bakteriler veya diğer mikroorganizmalarla gelişen infeksiyonlarda da ortaya çıkabilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bakteremili hastaların ancak %65'inde tek patojenin etken olduğu saptanmış, %20'sinde ise birden fazla etken izole edilmiştir. Hastane dışında gelişen bakteremilerle hastanede gelişenlerin etkenleri birbirinden farklı bulunmuştur. Hastane dışı ve hastanede gelişen bakteremilerin etkenleri Tablo 3'te sunulmuştur. Genellikle nozokomiyal bakteremi etkenlerinin antibiyotiklere daha dirençli olduğu dikkati çekmektedir.

Patogenezi ilgili çalışmalar 1930'larda başlamıştır. Bu yıllarda gram-negatif bakterilerin endotoksini ve onun lipopolisakkarit yapısı karakterize edilmiştir. Daha sonra bu lipopolisakkarid yapının lipid A bölümünün sepsis olayından sorumlu olduğu gösterilmiştir.

Endotoksin, endotelial membranda mekanik ve metabolik bir dizi olayın gelişmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda endojen mediyatörler salıverilmeye başlamakta ve bunlar bir takım biyokimyasal yolları aktive etmektedirler. Bugün bilinen şudur: Sepsiste, neden ne olursa olsun, sonuçta endotel zedelenmesi ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni de konakçının ortaya koyduğu inflamatuvar cevaptır (5,7).

Patogenezi de ortaya çıkan olayları başlatan endotoksin gibi bir stimulus vardır. Bu uyarıdan sonra endojen mediyatörler (Tablo 4) makrofajlardan salınmaya başlarlar. Bu mediyatörler polimorfonükleer lökositlerin endotel yüzeyine yapışmasına

Tablo 4. Sepsiste rol oynayan ve epitel zedelenmesine neden olan mediyatörler

Tümör nekroz faktörü (TNF)
İnterlökinler (IL-1, IL-4, IL-6, IL-8)
Platelet aktive edici faktör (PAF)
Lökotrienler
Tromboksan
Prostaglandinler
Prostasiklin
İnterferon-gamma

Tablo 5. Sepsiste rol oynayan bazı adhezyon molekülleri

Selektin/Integrin
Ig *superfamily* (ICAM-1-2, VCMA-1, PECAM-1)
Kemokinler (C-X-C *family*/IL-8, C-C *family*/MCAF)

neden olurlar. Bu yapışmayı kolaylaştıranlar da adhezyon molekülleri (Tablo 5).

Mediyatörlerin salınmasından sonra gelişen olaylar iki büyük grupta toplanabilir.

1. Periferik vasküler etkiler: Bu grupta yer alan olaylar şunlardır:

- Arteriyoller ve venüler vazodilatasyon,
- Lökosit agregasyonu,
- Epitel hücre zedelenmesi.

Gelişen olayların sonucunda arteriyovenöz şantlar gelişebilir, sistemik vasküler direnç başlangıçta daha hafif, ancak daha sonra önemli oranda azalır, vazokonstrüksiyon, organ yetmezlikleri gelişir ve ölümle sonuçlanabilir.

2. Miyokardiyal etki: Sepsis sırasında ortaya çıkan mediyatörlerin bir kısmı miyokarda önemli inhibitör etki yaparlar. Miyokardiyal inhibisyon sonrasında miyokardın sıvı tedavisine cevabı azalır. Aynı zamanda ejeksiyon fraksiyonunda da azalma ortaya çıkar. Bunların sonunda miyokard yetmezliği, laktik asidoz ve şok gelişir.

Sepsisli hastalarda ortaya çıkan tüm bu olaylar konakçının infeksiyona verdiği sistemik cevap sonucu gelişmektedir. Bu nedenle son zamanlarda bazı konakçı faktörlerini, mediyatörleri inhibe edebilecek yöntemlerin sepsis tedavisindeki rolü başlıca araştırma konularından biri olmuştur.

TNF sepsis sırasında salınan primer sitokin olarak kabul edilmektedir. TNF, IL-1 ve interferon gamma sistemik inflamatuvar cevap sonucunda vasküler endotelial zedelenmeye neden olmaktadır. TNF, prostaglandinler, PAF, lökotrien C-4 ve D-4 ile tromboksan A2'nin de salınmasını provoke eder. Bu lipid mediyatörler vasküler permeabilite ve vazoaktiviteyi artırırken, pulmoner düz kasın kontraksiyonuna neden olmaktadır. Endotoksin intrinsik koagülasyon sistemini aktive eder. Hageman faktörü aracılığı ile kompleman ve kinin sistemleri de aktive olur. Pulmoner lökostaz "*adult respiratory distress syndrome*" (ARDS) gelişmesine neden olur. Bütün bunlara ek olarak nitrik oksit, endorfinler, serotonin, katekolaminler ve adrenal kortikoidlerin salınımı artar.

Tüm bu faktörlerin ortaya çıkışı sonucu önemli hemodinamik değişiklikler meydana gelir. Başlangıçta vazodilatasyon ve vazomotor tonusta azalma vardır. Septik şokun sonucunu belirleyen faktörlerin başında intravasküler volümdeki deği-

şiklikler ve kardiyak fonksiyon gelir. Başlangıçta vazodilatasyona bağlı olarak dolaşan volümde azalma vardır. Mikrovasküler permeabilitedeki artma ile birlikte sıvı damar dışına, interstisyel alana çıkar ve volümdeki azalma daha da artar. Daha ileri dönemlerde miyokard yetmezliğinin de tabloya girmesi ile geri dönüşü olmayan şok gelişir.

Son yıllarda üzerinde durulan önemli konulardan biri de sepsiste prognozu etkileyen faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda altta yatan hastalık, enfeksiyona neden olan bakterinin türü, bakterinin antibiyotik duyarlılığı, antibiyotik tedavisi ve şoka cevabın prognozu etkileyen faktörler olduğu saptanmıştır. Bu faktörlerin dikkatli bir şekilde gözden geçirilmesi hastalarda bakteremi ve sepsis riskini azaltabilir.

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri'nde yapılan bir çalışmada gram-negatif bakteremide prognozu etkileyen faktörler incelenmiştir (6). Çalışmada elde edilen sonuçlara göre prognozu etkileyen en önemli faktörler arasında (*univariate* analizle) altta yatan hastalık, baktereminin kaynağı, *Pseudomonas* bakteremisi, şok gelişmesi, multipl organ yetmezliği, uygun olmayan antibiyotik tedavisi ve dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) gelişmesi yer almıştır. Aynı çalışmada prognozu etkileyen bağımsız faktörler, *multivariate* analiz ile incelenmiş ve önemli olanlar ortaya çıkarılmıştır. Buna göre; şok, multipl organ yetmezliği, enfeksiyon kaynağı, hastanın yatığı servis, antibiyotik tedavisinin uygunsuzluğu ve enfeksiyonun geliştiği yer (hastane) olumsuz etkileri olan faktörler olarak saptanmıştır.

Sepsis ve septik şokun tedavisinde önemli rolü olan üç faktör şunlardır (8):

1. Sıvı tedavisi,
2. Çok az miktarda vazopresörler (gerekli ise) ve
3. Antiinfektif tedavi.

Sepsis patogeneğinde rolü olan endotoksin ve çeşitli sitokinlere karşı monoklonal antikorlar veya antagonistler geliştirilmesi ve bunların klinik uygulaması son yılların en önemli araştırma konularından biri olmuştur (7,9).

Antiendotoksin monoklonal antikorlar (HA-1A ve E5) ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar alınmıştır (10,11). Çalışmalar her iki antikorla da değişik hasta gruplarında yarar sağlanabileceğini göstermiş, ancak tekrarlanınca aynı sonuçlar alınamamıştır. Bu nedenle her iki antikorun da bugün sadece çok iyi seçilmiş hasta gruplarında klinik çalışmalarının yapılması önerilmektedir.

Anti-TNF antikorları ile yapılan iki çalışma da başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Benzer sonuçlar IL-1ra ve solubl IL-1 reseptör ile yapılan çalışmalarda da alınmıştır. Sonuç olarak bugün endotoksin veya sitokinlere yönelik geliştirilen tedavi yöntemleri ile sepsis tedavisinde başarı sağlanamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Bone RC. Gram-negative sepsis: a dilemma of modern medicine. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6:57-68.
2. Akalin HE. Sepsis patogenezi ve yeni tedavi yöntemleri. *Antibiyotik Bülteni* 1994; 4:5-9.
3. The American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101:1644-55.
4. Bone RC. Sepsis, the sepsis syndrome, multiorgan failure: a plea for comparable definitions. *Ann Intern Med* 1991; 114:332-3.
5. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991; 115:457-69.
6. Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, et al. Factors influencing prognosis in bacteremia due to gram-negative organisms: Evaluation of 448 episodes in a Turkish University Hospital. *Clin Infect Dis* 1992; 15:886-73.
7. Glauser MP, Heumann D, Baumgartner JD, et al. Pathogenesis and potential strategies for prevention and treatment of septic shock: an update. *Clin Infect Dis* 1994; 18 (Suppl 2): S205-216.
8. Akova M, Akalin HE. Bakteremi. *Temel Tedavi*, G. İliçin (editör), Güneş Kitabevi Yayınları, Ankara, 1991; 77-81.
9. Dinarello CA, Gelfand JA, Wolff SM. Anticytokine strategies in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993; 269:1829-35.
10. Greenman RL, Shein RM, Martin MA, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. The XANA Sepsis Study Group. *JAMA* 1991; 266:1097-102.
11. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *N Engl J Med* 1991; 324:429-36.

Kist hidatik hastalığı ve yeni gelişmeler

Moderatör : Dr. Okan Akhan¹

Tartışmacılar: Dr. Metin Çakmakçı², Dr. Ayhan Göçmen³, Dr. Halis Şimşek⁴

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyoloji Anabilim Dalı Doçenti¹, Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti², Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Ünitesi Profesörü³, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Ünitesi Doçenti⁴

O. Akhan: Kist hidatik Akdeniz ülkeleri, Orta-doğu, Güney Amerika, Avustralya, Baltık ülkeleri, Afrika ve Yeni Zelanda gibi, ortak özelliği hayvancılığın yoğun olması olan bölgelerde endemik olarak bulunur. Ülkemiz de bu endemik bölgelerden biridir. Üniloküler kist hidatik hastalığının etkeni *Echinococcus granulosus*'dur. Daha seyrek olarak görülen ve ağır, çoğu zaman ölümcül bir hastalığa neden olan multiloküler ya da alveolar hidatik kistin etkeni *Echinococcus alveolaris* (diğer adıyla *E. multilocularis*)'dir. Bu iki parazit birbirlerinden çok farklı görünüm ve davranışta hastalıklara neden olduklarından ayrı başlıklar altında incelenmelidir. Son on yılda kist hidatik hastalığının tanı ve tedavisinde ortaya çıkan yeni gelişmeleri bu panelde tartışacağız.

Kist hidatik hastalığının ülkemiz açısından önemi sizce nedir?

A. Göçmen: Kist hidatik hastalığı hayvancılıkla uğraşan diğer ülkelerde görüldüğü gibi ülkemiz için de hayvan ve insan sağlığı açısından önemli bir sorun olarak görülmektedir. Ülkemiz koşullarında hastalığın insidansı için sağlıklı bir bilgi vermek mümkün değildir. İnsidansına yönelik Sağlık Bakanlığı'nın verileri, ameliyat edilerek bildirilen hastalara dayanmaktadır. Ancak bildirilmeyen hastalar, ilaçla tedavi edilen hastalar veya tanısı konmamış hastalar göz önüne alındığında bunun gerçek insidansı yansıtmayacağı ortadadır. Hacettepe Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümü'nde son bir yılda kist hidatik tanısı ile tedaviye alınan hasta sayısı ise 16'dır.

H. Şimşek: Ülkemizde hayvancılığın önemli bir geçim kaynağı olmasının yanında köpeklerin kontrolsüz olarak yaşamlarını sürdürmeleri kist hidatik hastalığının ülkemizde sık olarak görülmesine neden olmaktadır. Kist hidatik hastalığı insan sağlığını tehdit ettiğinden ve tedavisi oldukça güç olduğundan önemli bir sağlık sorunudur. İlaveten gerek işgücü kaybı gerekse hastalığa yakalanan hayvanların

neden olduğu verim kaybı ve hastalıklı organların kullanılabilmesi nedeniyle önemli bir ekonomik kayba neden olmaktadır.

M. Çakmakçı: Tedavi ve ameliyat giderleri gibi tıbbi nedenlerle de büyük ekonomik kayıpların olduğunu gözardı etmemek gerekir. Yalnızca kist hidatik hastalığına bağlı olarak Avustralya'da bir yılda 1.2 milyon Avustralya doları, Yunanistan'da 20 milyon Amerikan doları kadar ekonomik kaybın olduğu hesaplanmıştır.

İnsanlarda hastalığın görülme insidansı hastalığın endemik olduğu ülkeler arasında bile büyük değişiklikler göstermektedir. Örneğin, 100.000 nüfus için yılda görülen yeni hasta sayısı Cezayir'de 5.1, Yunanistan'da 1.8, Uruguay'da 123, Arjantin'de 460 ve Libya'da 12.000 olarak verilmektedir. Dünyada hastalığın en yoğun olduğu varsayılan ülke olan Çin için herhangi bir veri yoktur. Bu verilen rakamların gerçek sıklığı göstermedikleri ve bunun çok altında kaldıkları düşünülmelidir.

O. Akhan: Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde de hastalığın insidansına ait bir çalışma mevcut değildir. 1989'da kırsal bölgede Dr. İzzet Barış başkanlığında yaptığımız bir çalışmada hastalığın prevalansının %0.7 olduğunu bulduk. Hastalığın belirtileriniz az ve silik olduğu bilinmektedir. Komplikasyon olduğunda bunlara bağlı bulgular ortaya çıkar. Ancak hastalığın tanısında serolojik ve radyolojik incelemelerde önemli gelişmeler söz konusudur.

A. Göçmen: Bu gelişmelere karşın tanıda serolojinin yeri tartışmalıdır. Bunun nedeni, testlerin yalnızca pozitif ve yalancı negatif sonuçlar vermesidir. En sık kullanılan testler ve tanıdaki yerlerini şöyle belirtebiliriz:

- *Casoni deri testi:* Ekinokok antijenlerinin intradermal olarak verilmesi ile oluşan reaksiyonun değerlendirilmesidir. Duyarlılığı %70-75 olarak bilin-

mektedir. Yalancı pozitiflik %80 gibidir. Kullanımı giderek azalmaktadır.

- *Weinberg kompleman fiksasyon testi*: Tanıda kullanılan en eski testlerden biridir. IgM antikorlarını gösterdiğinden izlemde kullanılabilir. Duyarlılığı %36-93'tür.

- *Hemaglütinasyon testi*: Kist sıvısı veya zarına karşı oluşmuş spesifik IgG antikorlarını gösterir. Duyarlılığı %80-85'dir. Yalancı pozitiflik oranı %20'dir.

- *İmmün elektroforez*: E. granulosus'a ait band 5'in gösterilmesi ile oldukça spesifiktir. Duyarlılığı %70-80'dir.

- *Floresan antikor*: Hızlı tanıda kullanılır. Duyarlılığı %87'dir.

- *ELISA*: Duyarlılığı %70-100'dür. Tanıda en duyarlı ve en çok tercih edilen testlerden biridir. E. granulosus yanında E. alveolaris için de kullanılabilir.

- *RAST-spesifik IgE tayini*: Duyarlılığı %60-90'dır.

H. Şimşek: Bu testler tanının kanıtlanmasında, tıbbi ve cerrahi tedavi sonrası izlemde ve rekürrenslerin saptanmasında, prevalans çalışmalarında yararlı olmaktadır. Saf olmayan antijenlerin kullanılması, testlerin seçiciliğini ciddi olarak etkilemektedir. Diğer tenya enfeksiyonları, hiper-gammaglobulinemi yapan hastalıklara ve konakçı antijenleri ile kan grubu antijenleri arasında oluşan çapraz reaksiyonlar yalancı pozitif serolojiye neden olmaktadır. Kistten sızıntı yoksa, parazit ölü ise ve kiste skoleks yoksa testler negatif olabilmektedir. İndirekt hemaglütinasyon testi (İHA), ELISA, RİA, immünelektroforez, kompleman fiksasyon testi bu amaçla kullanılmaktadır.

M. Çakmakçı: Klinik olarak kist hidatik olabileceği akla gelen hastaların görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi ile tanı konabilir. Sıklıkla birlikte olan olgularda endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) yardımcı olabilir. Karaciğer sintigrafisinin ve manyetik rezonans görüntülemenin sayılan diğer görüntüleme yöntemlerine bir üstünlüğü pek yoktur. Görüntüleme yöntemlerinin

Oldukça ucuz ve invazif bir tetkik olmayan ultrasonografi, olguların çoğunda tanı koydurucudur. Bilgisayarlı tomografi daha pahalı ve bazı hallerde hastalığın yerleşimi ve dağılımı hakkında daha kapsamlı bilgi verebilen bir görüntüleme yöntemidir. Direkt karın grafisinde ise karaciğer bölgesinde kalsifikasyon, pleural sıvı toplanması, sağ diyafragmanın yükselmesi gibi bulgular bu tanıyı akla getirebilir.

gelişmesiyle kist hidatik tanısında laboratuvar tetkiklerinin önemi bence kaybolmuştur. Fakat kesin tanı konamaması halinde veya risk altındaki top-

lumların kist hidatik açısından taranmasında immünojenik yöntemlerden yararlanılabilir. Serolojinin gerçekten yararlı olabileceği diğer bir alan, ameliyat sonrası hastaların yineleme açısından incelenmesidir.

O. Akhan: Serolojik testlerin pozitif olması hastalık olduğunu göstermemekte, negatif olması ise aktif hastalığı ekarte ettirmemektedir. Bu nedenlerle hastalığın tanısında görüntüleme yöntemleri çok daha önem taşıyan bir konumdur. Özellikle karaciğerdekilerin tanısında ultrasonografi ve akciğerdekilerin tanısında direkt grafi ve bilgisayarlı tomografi vakaların önemli bir bölümünde kesin tanı verir.

Günümüzde kullanılan 5'li sınıflamada, tamamen kistik olan kist hidatik "Tip I", endokistin bir yerde perikistten koptuğu kist hidatik "Tip II", kız veziküller içeren kist hidatik "Tip III", değişik derecede dejenerasyon gösteren kist hidatik "Tip IV" ve tamamen kalsifiye olan kist hidatik "Tip V" olarak sınıflandırılmaktadır.

Karaciğer kist hidatiklerinin ultrasonografik görünüşleri kistlerin yaşlanma sürecine uygun olarak değişir. Ultrasonografi bulgularına göre son 15 yılda 7 farklı sınıflama yapılmıştır. Bu kistlerin sınıflandırılması tüm canlılarda olduğu gibi doğan, büyüyen, çocuk yapan, yaşlanan ve ölen canlı görünüşleri gibidir. Ancak bu sınıflama da dahil olmak üzere hiçbir sınıflama, ultrasonografik görünümle tedavi arasında yeterli ilişki kurabilecek şekilde tasarlanmamıştır. Bu nedenle tedavi yaklaşımları ile ultrasonografik görüntü arasında ilişki kurabilecek yeni bir sınıflamaya gereksinim vardır.

O. Akhan: Kist hidatiklerin tedavisinde son 20 yıldır bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar ve etki mekanizmaları nelerdir?

M. Çakmakçı: Bu güne kadar kist hidatik tedavisi için optimal etkinlikte bir ilaç geliştirilememiştir. Karaciğer kist hidatiklerinde ilaç tedavisi ancak ameliyatın (ya da özel merkezler için, seçilmiş hastalarda perkütan drenajın) ilk seçenek olamayacağı hastalarda kullanılmalıdır. Bu nedenle kist hidatikte doğrudan ilaç kullanma endikasyonları şöyle özetlenebilir: (1) Yaygın kist hidatik hastalığı, (2) cerrahi tedavi sonrası yineleme, (3) yerleşim yeri nedeniyle cerrahi girişim yapılamaması, (4) hastanın genel durumunun ameliyata kontrendikasyon yaratması ve (5) akciğer kist hidatiği gibi ilaçla tedavinin iyi sonuçlar verdiği hastalar.

Kist hidatik tedavisinde bildirilen ilk başarılı ilaç, bir benzimidazol türevi olan mebendazoldür. Parazitin glukoz absorpsiyonunu seçici ve geri dönmez olarak bozarak etki gösterir. Oral yolla alınan mebendazolün ancak %5-10'u emilir, kalanı değişmeden barsak yoluyla atılır. Bu nedenle 35-50 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda ve aylarca kullanılması gerekir; genel-

likle önerilen süre 6-12 aylık sürelerdir. Bu miktar iki ya da üçe bölünüp absorpsiyonu artacağı için yemeklerle birlikte alınmalıdır. Mebendazol güvenilir ve iyi tolere edilen bir ilaçtır. Ancak lökopeni, sarılık ve karaciğer enzimlerinde geçici yükselme, deri döküntüleri, baş ağrısı gibi yan etkiler yapabilir. Tek mutlak kontrendikasyon gebeliktir.

Albendazol da benzimidazol türevi olan ve kist hidatik tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Emilimi mebendazolden daha iyidir ve belki de bu nedenle etkinliği biraz daha fazladır. İki doza bölünmüş olarak 10 mg/kg/gün, genellikle 2x200 mg dozunda ve en az üç ay sürekli olarak kullanılır. Yan etkileri daha az sıklıkta olmak üzere mebendazoldeki gibidir.

Bir diğer seçenek olan prazikuantel, benzimidazol grubuna ait olmamakla birlikte benzimidazol gibi intestinal parazitlerin yanı sıra sestod doku larvalarına karşı da etkili olan bir ilaçtır. Dozu 50 mg/kg/gündür. Toksik yan etkileri oldukça fazladır ve farmakokinetiği ve insandaki etkinliği konusunda yeterli bilgi birikimi yoktur. Kullanılan bu ilaçların birlikte verilmesi ile etkinliklerinin arttığı gösterilmiştir. Henüz insanda denenmemiş olmakla birlikte, iki ayrı bileşik, izoprinosin ve trans-2-fenoksisikloheksanol-eter'in de invitro ve invivo deneysel ortamlarda *E. multilocularis*'in büyümesini inhibe ettikleri gösterilmiştir.

İlaçların uygun kullanım alanlarından biri de ameliyat sonrası yinelemeleri önlemek için "profilaktik" adjuvan tedavidir.

Ameliyat öncesi kist içeriğini sterilize etmek amacıyla bir ay süreyle ya da olası yayılımda skolekslerin peritoneal yüzeylerde gelişmemesini sağlamak amacıyla dört gün süreyle mebendazol veya albendazol yukarıdaki dozlarda verilmelidir. Bazı yazarlar ameliyattan sonra da bir ay ile iki ay süreyle ilaç kullanımını önermektedirler.

A. Göçmen: Mebendazol karaciğer ve akciğer kist hidatiklerinde genellikle 40-70 mg/kg/gün (az sayıda 100-2000 mg/kg/gün gibi yüksek dozlarda) üçe bölünmüş dozda, oral yolla kullanılmaktadır. Ancak absorpsiyonu çok iyi değildir. Yağlı yiyecekler ile alınmasının absorpsiyonunu arttırdığı bilinmektedir. Albendazol aynı grubun daha yeni olan türüdür. Sülfoksit metaboliti aktif formdur. Oral yoldan alındıktan sonra gastrointestinal sistemden emilimi çok daha iyidir. Sıklıkla 10 mg/kg/gün ikiye bölünmüş dozda kullanılır. Tedavi kistte düzelleme kriterleri izlenerek yapılır. Mebendazolde devamlı tedavi kullanılırken, albendazolde devamlı uygulamanın yanında, birer aylık kürler ve bunların arasında 15 günlük ara dönemi verilmesi tercih edilen yöntemdir. Bunun nedeni, devamlı kullanım sırasında karaciğer mikrozomal enzim fonksiyonlarının etkilenecek ilacın

aktif metaboliti olan albendazol sülfoksite dönüşümünün azalmasıdır. Her iki ilacın absorpsiyonu ve metabolizması kişisel farklılıklar gösterdiğinden, tedavi etkinliği açısından kan düzeylerinin izlemi önerilir. Bu grup ilaçların, albendazolde daha fazla olmak üzere hepatotoksik etkileri vardır. Ancak bu sıklıkla geriye dönebilen, karaciğer enzimlerinde geçici yükselmeler şeklindedir. Bunun dışında ateş, kemik iliği supresyonu, proteinüri, glomerulonefrit, saç dökülmesi, deri döküntüleri gibi yan etkiler bildirilmiştir. Teratojenikdirler.

O. Akhan: Bu ilaçların akciğer kist hidatiklerindeki tedavi etkinliği nedir?

A. Göçmen: Mebendazolün belirtilen dozlarda verildiği 6 akciğer kist hidatik vakasının %34'ünde tam düzelleme, %66'sında tedaviye yanıtızsızlık saptanmıştır. DSÖ'nün çok merkezli çalışmasında mebendazol verilen 6 akciğer kist hidatik vakasının %17'sinde tam düzelleme, %33'ünde düzelleme, %50'sinde tedaviye yanıtızsızlık saptanmıştır. Hacettepe Çocuk Hastanesi Göğüs Hastalıkları Bölümünde yapılan bir çalışmada mebendazol verilen 13 akciğer kist hidatik vakasının 12'sinde kistlerin tamamen kaybolduğu radyolojik olarak saptanmıştır.

Bir çalışmada akciğer kist hidatigi olan 10 vakaya 10 mg/kg/gün dozunda albendazol verilmiş ve tedavi sonunda hiçbirinde radyolojik ve serolojik olarak düzelleme olmadığı bildirilmiştir. Buna karşılık DSÖ'nün çok merkezli çalışmasında albendazol verilen 11 akciğer kist hidatik vakasının %36'sında tam düzelleme, %18'inde düzelleme, %45'inde tedaviye yanıtızsızlık saptanmıştır. Benzimidazol grubu dışındaki ilaçların insanlarda geniş seri sonuçları yoktur.

O. Akhan: Karaciğer açısından tıbbi tedavide etkinlik hangi düzeydedir?

A. Göçmen: Bir çalışmada mebendazolün uygulandığı 20 karaciğer kist hidatik vakasının %35'inde tam düzelleme, %10'unda kısmi düzelleme, %35'inde yanıtızsızlık saptanmıştır. DSÖ'nün benzimidazol karbamatların etkinliğini araştırdığı çok merkezli bir çalışmada mebendazolün 40 mg/kg/gün dozunda uygulandığı 15 karaciğer kist hidatik vakasının %47'sinde tam düzelleme, %20'sinde tedaviye yanıtızsızlık saptanmıştır. Hacettepe Çocuk Hastanesi'nde bizim yaptığımız bir çalışmada mebendazol verilen 10 karaciğer kist hidatik hastasında tedavi sonunda %10'unda kist tamamen ortadan kalkmış, %17'sinde inaktif hale geçmiş, %20'sinde ise ultrasonografi ile boyutlarında küçülme ve ekojenitesinde değişiklikler saptanmıştır.

Etkinlik konusunda mebendazol ile albendazolün karşılaştırıldığı pekçok çalışmada albendazolün daha etkin olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada karaciğerinde kist hidatik olan 19 hastaya 3 ay süreyle albendazol 10 mg/kg/gün dozunda verilmiş ve daha sonra cerrahiye verilen vakaların %94'ünde kist sıvısında protekslerin ölü olduğu saptanmıştır. Bir başka

çalışmada ise albendazol verilen 11 karaciğer kist hidatik vakasının %55'inde kısmi düzelme, %27'sinde tedaviye yanıtızsızlık saptanmıştır. DSÖ'nün çok merkezli Faz-2 çalışmasında albendazol verilen 31 hastanın %48'inde tam düzelme, %19'unda düzelme, %32'sinde tedaviye yanıtızsızlık saptanmıştır.

O. Akhan: İlk olarak tıbbi tedaviyi konuştuk. Ancak hastalığın geleneksel tedavi yöntemi cerrahidir. Bu konudaki son gelişmeler nelerdir?

M. Çakmakçı: Tanı konan her hastanın tedavisi gerekli değildir. Örneğin, çoğunlukla canlı olmayan kalsifiye kistler hasta için yakınma kaynağı değilse tedavi gerektirmez. Aynı şekilde, derindeki 2-3 cm çaplı kist hidatikler de, özellikle asemptomatiklerse, ameliyat edilmeden yakın izleme alınabilirler. Bunun dışında kist hidatiğin temel tedavisi cerrahidir. Yardımcı ve yeri gelince kullanılabilir, birazdan tartışacağımız başka tedavi seçenekleri de vardır. Bu yöntemler genellikle cerrahiye adjuvan veya cerrahi tedavinin uygulanmadığı hastalar için bir seçenektirler.

Karaciğer kist hidatiği ameliyatları için üç seçenek vardır: (1) hepatik rezeksiyon, (2) perikistektomi ve (3) kistektomi.

Anatomik karaciğer rezeksiyonları, *E. multilocularis* için uzun dönemde başarı sağlayabilecek tek tedavi seçeneğidir. Ancak bunlar basit bir hastalık sayılması gereken *E. granulosus* kistleri için fazla agresif ve radikal ameliyatlardır. Perikistektomi denilen girişimler, kistin dış tabakasının (adventisyanın) da çıkarıldığı ameliyatlardır. Yani bir anlamda anatomik olmayan kısmi karaciğer rezeksiyonlarıdır. Perikistektomiyle kist hidatik cerrahi tedavisinin başlıca kompli-kasyonları olan eksternal safra fistülleri, rekürrens ve ikincil peritoneal kist oluşumunun - henüz kesin olarak kanıtlanmamış olmakla birlikte - önlenebileceği öne sürülmektedir. Fakat kanama riski, mortalite yüksekliği ve deneyim eksikliği nedeniyle yeğlenen yöntem değildir.

Bugün için en çok uygulanan ameliyatlarda perikistin yerinde bırakılarak parazite ait elemanların çıkarılması anlamında olan kistektomi ameliyatlarıdır. Bu ameliyatlarda sırasında uyulacak üç ana ilke vardır. Bunlar, parazitini inaktive edilmesi, germinatif katın çıkarılması ve geride kalan kist boşluğunun obliterasyonu ya da drenajıdır. Skolekslerin inaktivasyonu ve çevreye yayılmalarının önlenmesi amacıyla hipertonic NaCl solüsyonları, %0.5'lik gümüş nitrat ya da %10'luk polivilpirolidon-iyodin (betadin) kullanılabilir. Kist içeriği, laminar ve germinatif zarlar da dahil olacak şekilde boşaltıldıktan sonra kalan boşluğun ortadan kaldırılması ya da kapatılması gereklidir. Bu amaçla kullanılan yöntemlerden en uygununun omentopeksi olduğunu düşünmekteyiz.

Son bir-iki yıldır laparoskopik yöntemlerle de karaciğer kist hidatiklerinin ameliyat edilmesi girişimleri vardır. Burada zor olan, kist içeriğinin, bildiğimiz yüksek iç basıncı nedeniyle etrafa bulaştırmadan aspire edilebilmesidir. Özel aspiratörlerin geliştirilmesi ile bu minimal invazif cerrahi yöntemlerin uygulanabilirliği denlenmektedir. Henüz kabul edilmiş bir tedavi yöntemi olarak düşünülmemelidir.

O. Akhan: Abdominal kist hidatiklerin tedavisinde cerrahi ve tıbbi seçeneklerin yanısıra son 10 yılda giderek daha fazla uygulama alanı bulan perkütan tedavi de mevcuttur. İlk kez 1985 yılında bir karaciğer kist hidatiği perkütan girişimsel radyolojik yolla tedavi edilmiştir. Günümüze dek birçok seri yayınlanmıştır. Bu çalışmalarda esas olarak pür kistik karakterde olan karaciğer (ya da abdominal) kist hidatiklere (Tip I ve II) perkütan tedavi uygulandığı bildirilmektedir. Bir çalışmada ise kız veziküller içeren Tip III kistler, eğer dejeneratif komponent içermiyorsa, tedavi edilebilir olarak bildirilmektedir. Bizim deneyimlerimiz de perkütan tedavinin yukarıda belirtilen kist hidatik tiplerinde etkin olduğu yönündedir. Eğer Tip III kist hidatiğin kız veziküllerinin yanında dejenere, drene edilemeyecek kısımları varsa cerrahi tedavi en uygun yaklaşım olarak ortaya çıkar. Farklı aşamalarda dejenerasyon gösteren Tip IV kist hidatiklerde takip en doğru yaklaşımdır. Tip V kist hidatiklerde ise hiç tedaviye gerek duyulmaz. Rüptür gösteren (örneğin, safra kanalları ya da bronşlara) kist hidatiklerde tedavi doğrudan cerrahidir. Perkütan tedavi, uygulanabilir olduğu grupta etkin bir tedavi yöntemidir. Şimdiye kadar bildirilen serilerde rekürrens oranı ortalama bir yıllık takiplerde %0'dır. Bir çalışmada bu oran %4.5'tür. Bizim ilk serimizde (34 hasta, 60 kist) 33 aylık ortalama takip süresi içinde rekürrens oranı %1.6'dır (1 hasta). Bu rekürren kist gene perkütan yöntemle tedavi edilmiştir. Minör komplikasyon (ürtiker, ateş, ağrı) %18, majör komplikasyonlar (apse, kistobilier fistül ve anafilaktik reaksiyon) %9 oranındadır. Hiçbir vakada görülebilir boyutta kist sıvısının abdomene yayılması ya da anafilaktik şok ve ölüm tablosu ortaya çıkmamıştır. Perkütan yolla tedavinin takibinde kistik yapılarda belirgin boyut ve hacim küçülmesi, kist duvarının kalınlaşması, kist sıvısının süreç içinde kaybolması ve kistik yapının tamamen solid (psödötümör) bir görünüm alması söz konusudur. Bu bulguların ölü bir kalıntıya karşılık geldiğini yaptığımız bir hayvan deneyinin makroskopik ve mikroskopik sonuçlarından biliyoruz. Bu nedenle başarılı tedavi göstergeleri olarak bu kriterler kabul edilebilir.

Torakal kist hidatiklerin perkütan tedavisi görel olarak daha çok seçicilik isteyen bir konudur. Göğüs duvarına komşu pür kistik yapılarda, başka tedavi yöntemleri yeterli ya da uygun değilse denenebilir. Bizim deneyimize göre bu koşullarda etkin bir tedavi torakal kist hidatikler için elde edilebilir.

O. Akhan: Bazı hastalarda endoskopik yolla tedavi yapılabilmektedir. Bu yöntemin endikasyon ve sonuçları nelerdir?

H. Şimşek: Karaciğer kist hidatiklerinin %5-20 kadarı safra yollarına açılmakta, kız kistler ve membranöz materyal ana safra yollarına ulaşarak obstrüksiyona ve sekonder enfeksiyona neden olabilmektedir. Kistin safra yollarına rüptürü koledokolitiazise benzer ağrılara veya kist hidatiğin dıştan basısına bağlı olarak kolestatik sarılığa neden olabilmektedir. Ancak küçük kisto-bilyer ilişkilerin gös-

Endoskopi, safra yollarına açılan kist hidatik vakalarının tanı ve tedavisinde yararlıdır. ERCP tanısız amaçla kullanılmakta, preoperatif olarak rüptüre olmuş karaciğer kist hidatiğini tümör veya taştan ayırmaya yaramaktadır, obstrüksiyonun yeri ve düzeyi ile safra yollarının anatomisi hakkında bilgi vermektedir.

terilmesi oldukça zor olup, hastaların yaklaşık %20'sinde bu ilişki demonstre edilememektedir. Bu hasta grubunda koledok alt ucunda balon şişirilerek basınçlı kontrast madde verilmesi metodu ile yalancı negatiflik oranı azaltılabilmektedir. Endoskopik sfinkterotomi yapılarak, koledok ve intrahepatik safra yollarına ulaşılabilen, böylece ekinokok kız kistleri ve membranlar balon ve basket uygulanarak çıkarılabilmektedir. Kız kistleri çıkarıldıktan sonra koledok içi gerekirse hipertonic NaCl solüsyonu ile irrige edilebilmektedir. Safra yollarına açılan kist hidatiklerin tedavisinde endoskopik sfinkterotomi yapılarak koledoktaki basıncın düşürülmesi de etkili olabilmektedir. Karaciğerdeki kist kavitesi içine ulaşan bir stent konarak kistin drenajı sağlanabilmektedir. Aynı amaçla nazobilyer drenaj da yapılabilir. Bu hastalara çıkarılabilen stentlerden konulması her zaman için tercih edilmelidir; özel durumlarda "wall-stent"ler de uygulanabilmekle birlikte bu en son seçenek olarak saklanmalıdır. Bu konuda ilk uygulamalardan biri hastanemizde yapılmış ve başarılı sonuç alınmıştır. Koledok ve ana safra yollarında kistin basısına bağlı olarak oluşan darlıklar safra drenajını engellemekte ve böylece kistin içindeki safra birikimi artmaktadır. Bu hastalara papillotomi yapıldıktan sonra balon ile darlık olan bölgeye ulaşarak dilatasyon yapılabilmekte, gerekirse stent yerleştirilerek hastalar tedavi edilmektedirler.

O. Akhan: Bu grupta cerrahi tedavi ile endoskopik tedavinin sınırları nasıl çizilebilir?

H. Şimşek: Karaciğer kist hidatiği olan hastaların bir kısmı uzun süre, çoğunlukla hayat boyu tedavi ve izlem gerektirirler. Bu süre içinde hastalar endoskopik, perkütan ya da cerrahi tedavilerden birine, bazen de bunların birden çoğuna gereksinim duyabilirler. Bu nedenle bu konuyla ilgilenen ve dene-

yim sahibi endoskopist gastroenterolog, girişimsel radyolog ve cerrah hastayı birlikte izlemeli ve tedavi planını hastanın sorunlarını dikkate alarak yapmalıdır. Cerrahi tedavi uygulanacak, safra yollarında obstrüksiyon olan bir hastaya ERCP yapılarak safra yolları temizlenirse, bu hastalarda ameliyat sırasında koledok eksplorasyonuna gerek kalmaz. Bu önemlidir, çünkü kist hidatiğe bağlı olarak koledok distorsiyonu varsa ya da daha önce safra yollarına yönelik cerrahi girişim geçirmişse koledok eksplorasyonu yapılması teknik olarak zorlaşmaktadır. Koledok eksplorasyonunun yapılması hem bu işleme bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemekte hem de ameliyat zamanını kısaltmaktadır. Özellikle daha önce safra yollarına yönelik cerrahi girişim geçiren hastalarda oluşan safra yolu darlığı gibi komplikasyonların tedavisinde de endoskopik tedavi uygulanabilmektedir. Hacettepe Hastanesi'nde kist hidatikli hastaların tedavi planları ilgili bölümlerin yakın işbirliği ile oluşturulmaktadır.

O. Akhan: Torakal kist hidatiklerde tedavi yaklaşımı ne olmalıdır?

A. Göçmen: Torakal kist hidatiklerde eğer kist büyükse ve kalbin mediastende yer değiştirmesine neden oluyorsa medikal tedavinin perkütan tedavi veya cerrahi yaklaşımla kombine edilmesi gerektiği düşüncesiydeyiz. Torakal kist hidatiklerde perkütan tedavi konusunda deneyimlerin az olduğunu ve pnömotoraks gibi komplikasyonların görülebileceğini biliyoruz. Bunun dışındaki akciğer kist hidatiklerinde ilaç tedavisinin öncelikle denenmesi gereken yöntem olduğu düşüncesindeyiz.

O. Akhan: Abdominal kist hidatiklerin tedavisinde yaklaşım nasıl olmalıdır?

A. Göçmen: Abdominal kist hidatiklerde de ilaç tedavisinin ilk seçenek olarak seçilmesi gerektiği, ancak abdomen içinde yerleşimli, perkütan tedavi için uygun kist hidatiklerde ilaç tedavisi ile bu tedavinin kombine edilebileceğini düşünüyoruz.

H. Şimşek: Bir çalışmada, albendazol -perkütan drenaj ve perkütan drenaj tek başına olmak üzere tedaviler düzenlenmiş ve sonuçta perkütan drenaj ve albendazol kombinasyonunun en etkili tedavi olduğu kanısına varılmıştır.

O. Akhan: Tıbbi tedavinin karaciğer kist hidatiklerinde tedavi etkinliği sınırlıdır. Cerrahi tedavinin geleneksel tedavi yöntemi olmasına karşın, kanımca perkütan tedavi seçilmiş bir grupta (Tip I-II ve bazı Tip III'ler) adjuvan tıbbi tedaviyle birlikte, etkin bir tedavi yaklaşımı olarak görülmektedir.

O. Akhan: Kist hidatik tedavisinde sorunlar nelerdir?

H. Şimşek: Özellikle karaciğer kist hidatikleri tedavi edildikten sonra rekürrensler olmakta, vasküler oluşumlara ve safra yollarına bası yaparak veya karaciğer içindeki kist kavitesi enfekte olarak sorun-

lar oluşturmaktadır. Komplikasyonlar çok sayıda endoskopik, radyolojik veya cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu nedenle hastaların önemli işgücü kayıpları olmakta, sıklıkla hastaneye yatırılarak tedavileri gerekmektedir. Hastalar kronik bir sürece girmekte ve bazen de yaşamları kist hidatik komplikasyonu sonucunda sona ermektedir. Sorunun çözümü öncelikle hastalığın önlenmesine yönelik tedbirler, hastalık oluşuktan sonra ise kısa zamanda en etkin tedavi yöntemiyle hastaların tedavi edilmesi ve yakından izlenmesidir.

A. Göçmen: Tedavide en önemli sorunun hangi vakaya nasıl bir yaklaşım yapılacağına belirlenmemiş olması olduğuna inanıyorum. Bunda vakanın kimin tarafından değerlendirildiğinin önemli bir rolü var. Cerrah için en iyi tedavi cerrahi yaklaşım, klinisyen için ilaçla tedavi, radyolog içinse perkütan tedavi olabilmekte. Bu subjektif yönü dışında, kistin yerleşim yeri ve özelliklerine göre, vaka için en iyi tedavi yönteminin belirlenmesi konusunda objektif kriterlerin eksikliği söz konusu. Literatürün de katkılarıyla bu konuyla uğraşan insanların biraraya gelmesi sonucunda bu kriterlerin saptanması gerektiğine inanıyorum. Klinisyen, cerrah ve radyoloğun birlikteliği uygun tedavi yöntemi-nin seçilmesi, hastaların izlenmesi ve gelişen komplikasyonlara yaklaşımda kolaylık sağlayacaktır.

İlaçla tedavi edilen hastalarda ilacın uygulama süresi konusunda kesin süreler yoktur. Genellikle tedaviye yanıt kriterleri ile bu belirlenir. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde özellikle abdominal ultrasonografi çok değerli bir yöntemdir. Ancak bu yöntemin bu konuda deneyimli kişiler tarafından uygulanması gereklidir. Bu da özellikle üniversiteler dışında bu hastaların izlenmesinde zorluk yaratacaktır.

İlaçla tedavinin cerrahi ve perkütan tedavi öncesi ve sonrası uygulanması sağlanmalıdır. Bu sayede komplikasyon ve rekürrens oranlarında azalma sağlanacaktır.

Tedavide en önemli sorunun, halk sağlığı yaklaşımı ile hastalığın görülmemesini sağlamak olduğunu, bunun da uygunsuz hayvan kesiminin engellenmesi, köpeklerin ilaçla tedavisi, halkın bu konuda bilinçlendirilmesi gibi devlet tarafından alınacak kontrol önlemleriyle gerçekleştirilebileceği kanısındayız.

O. Akhan: Ben de bu görüşlere katılıyorum. Acil sorun toplumun hastalıktan korunmasıdır. Bu

nedenle önlemler alınması gerekir. İkinci sorun bütün tedavi yaklaşımlarının endikasyonları, etkinliği ve sınırlarının tartışmalı olmasıdır. Bu konularda bir uzlaşma söz konusu değildir. Bu konuyu aşmanın ilk adımı hangi kistin tedavi edilmesi gerektiğine karar verilmesidir. Bu nedenle kistik görünümle canlılık arasında ilişki kuran bir radyolojik yaklaşım gerekir. Ayrıca canlılığın umulduğu tiplerin hangilerinin hangi yöntemle tedavi edilmesi gerektiği konusunda tartışmalı çalışmalara gereksinim vardır. Bu çalışmalar yöntemler arasında sınırları çizmemizi kolaylaştıracaktır.

Abdomende tıbbi tedavinin etkinlik oranı sınırlıdır. Cerrahi tedavide komplikasyon (%12-80) ve rükerrens oranları (%20-30) oldukça yüksektir. Perkütan tedavide en uzun dönemli takip 33 ay olup (bizim çalışmamız) görece kısa bir dönemdir. Torakal kist hidatiklerde benzer problemler değişik oranlarda mevcuttur.

O. Akhan: Tartıştığımız tüm tedavi yöntemleri hastalık eradike edilemediğindedir. Hastalıktan korunmanın yöntemleri nelerdir?

M. Çakmakçı: Hastalık koyuncululuğun önemli olduğu ve koyunlarla köpeklerin yakın ilişkide bulunduğu toplumlarda sık görülür. Bu ilişkiler bilindiğine göre parazitleniş döngüsünün kırılması ile parazit kuramsal olarak ortadan kaldırılabilir. Bu amaçla, özellikle kırsal kesimde, yoğun bir eğitime gereksinim vardır; çünkü sorun, toplumsal bir davranış

Hastalık insanlara ancak köpeklerden bulaşabilir. Koyundan insana bulaşma yoktur. Fakat koyunlar köpekler için bulaşma kaynağıdır. İnsanlar tarafından yenmeyen hastalıklı koyun sakatları özellikle karaciğer-köpeklere verilmekte ve parazit köpeklere bulaşmaktadır.

değişikliği ile büyük oranda çözülebilir. Hastalıklı sakatat mutlaka gömülmeli ve bunlara köpeklerin ulaşması engellenmelidir. Korunmada daha az önemli bir yöntem de, köpeklere düzenli aralıklarla antihelmintiklerin verilmesidir. Bu arada da genel hijyen kurallarına mutlaka uyulmalıdır. Bunları söylemekle birlikte, önemli bir olanın, ülkesel bir kist hidatik politikası oluşturmak olduğunu anımsatmak isterim.

O. Akhan: Katkılarınız için teşekkür ederim.

Lokalize prostat kanserinde tedavi

Tartışmacılar : Dr. Fadıl H. Akyol¹, Dr. Haluk Özen²

Yorumcu : Dr. Dinçer Fırat

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Doçenti¹, Üroloji Anabilim Dalı Profesörü², İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Üyesi Profesörü³

1. Radyoterapi

Dr. Fadıl H. Akyol

Günümüzde lokalize prostat kanserlerinin optimal tedavisi hakkında bir fikir birliği bulunmamakla birlikte radyoterapi (RT) ve radikal prostatektomi (RP) serilerinde elde edilen sonuçlar büyük benzerlik göstermektedir.

Literatürde RT ve RP'nin randomize olarak karşılaştırıldığı tek araştırma olan Paulson ve ark'nın (1) 97 (A2, B) olguluk çalışmasında hastaliksız sağ kalım olasılığı RP grubunda daha yüksek bulunmuştur. Hasta dağılımının iyi olmaması, önemli bir kısmının planlanan tedavilerini tamamlama-maları ve istatistikî analizindeki tartışma bu seriyeye dayanan kesin bir değerlendirme yapmayı güçleştirmekte, kemik metastazlarının beklenenden sık görülmesi ise evrelendirmenin tam yapılmadığını düşündürmektedir.

Bu konuda daha sağlıklı bir kaniye varabilmek için günümüzün modern RT teknikleriyle RP'nin karşılaştırıldığı iyi tasarlanmış prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

KÜRATİF RADYOTERAPİ

Yüksek hasta sayılı eksternal RT makaleleri incelendiğinde 5 yıllık sağ kalım oranları T1-b tümörlerinde %77-100, T2 tümörlerinde %82-94, 10 yıllık sağ kalım oranları ise aynı evreler için %60-70 ve %55-65 arasında değişmektedir. Hastaliksız sağ kalım da bu oranlardan yaklaşık olarak %5-10 daha azdır. T1-b tümörlerinde %6-20, T2 tümörlerinde %5-30 oranlarında lokal rekürrens ortaya çıkmaktadır (2-7). Perez ve ark (6,8) ile Hanks ve ark'nın (9) araştırmalarında tümör dozu ile lokal kontrol arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Yayınlanan RT serilerindeki tümör dozları arasındaki farklılık değişik lokal kontrol oranlarının elde edilmesindeki en önemli etkenlerden biri gibi gözükmektedir.

Elektif pelvik lenf nodu ışınlamasının lokal kontrol ve sağ kalım üzerindeki etkisi tartışmalı olmakla birlikte 445 olguluk RTOG 77-06 protokolunda (10) bir katkısı saptanmamıştır ve günümüzde genellikle uygulanmamaktadır. Üzerinde önemle durulması gereken diğer bir nokta da lenf nodu (LN) tutulumunun değerlendirilmesidir. T1-b, T2 tümörlerinde patolojik LN (-) hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım % 76 iken radyolojik LN (-) lerde % 63'e düşmektedir ve aralarında istatistikî önemli bir fark vardır (11). RTOG 75-06 ve 77-06 protokollarında da T2 tümörlerinde 5 yıllık hastaliksız sağ kalım patolojik LN (-) lerde % 72 , radyolojik LN (-) lerde ise % 63 dür (12). LN'ları radyolojik olarak (+) veya (-) olarak değerlendirilen olguların hastaliksız sağ kalım ve metastaz oranlarının benzerliği radyolojik yöntemlerin yetersiz kaldığını göstermektedir. Cerrahi ve RT serileri karşılaştırılırken de göz önüne alınması gereken bu konu, daha iyi görüntüleme ve mikroskopik tümör saptama yöntemleri geliştirilinceye kadar yalnız RT ile tedavi edilen hastalarda bir alt-evrelendirme problemi olarak kalacaktır.

Eksternal RT'ye bağlı komplikasyonların ele alındığı en geniş çalışmalardan biri olan Washington Üniversitesi serisi incelendiğinde major komplikasyon oranının %2, orta derecedeki komplikasyon oranının ise %18 olduğu görülmektedir. Orta derecede üriner inkontinans görülme sıklığı %1, empotans oranı da %41'dir. Günümüzün RT yöntemleriyle karşılaştırıldığında oldukça teknik yetersizlikleri olan bu grupta gözlenen komplikasyon yüzdeleri kabul edilebilir düzeyde kalmakta ve özellikle inkontinans ve empotans açısından RP'den daha iyi gözükmektedir (13).

RT sonrası izlemede prostat biopsilerinin büyük değeri vardır. Prostat kanserinin uzun ikilenme

zamanı ve radyasyonun etkisinin postmitotik hücre ölümüyle olduğu göz önüne alınırsa erken dönemde alınacak biyopsiler yanıtıcı olabilir. Onsekizinci aydan sonra alınan biyopsilerin başlangıçtaki evre ve prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (13). Kuban ve ark'nın (14), 18. veya daha sonraki aylarda biyopsi alınan 94 hastalık (A2- C) değerlendirilmesinde, 10 yıllık lokal rekürrens olasılığı biyopsi (+) olgularda %75, (-) lerde %24'dür. Biyopsi (+) lerde aynı süre içerisinde %71 oranında uzak metastaz gelişmekte ve %19'u hastaliksız hayatta kalabilmektedir. Negatiflerde ise bu oranlar sırasıyla % 35 ve % 62 dir.

RT öncesi ve sonrası PSA değerlerinin prognostik önemi gösterilmiştir. Işınlama sonrası ölmeyen normal prostat hücreleri PSA üretebileceğinden PSA'nın post-prostatektomi düzeylerine (0.6 ng/ml ve altı) inmesi beklenmemelidir. Dörtüzyüzyirmi yedi (T1-4) olgulu bir çalışmada RT öncesi ve sonrası değerleri 1 ng/ml'nin altındakilerde 5 yıllık relaps oranı %17 iken, RT öncesi 30 ng/ml'nin üzerinde olanlarda daha sonra 1 ng/ml altına düşse bile bu oran % 40'a yükselmektedir (15). T1, 2 tümörlü 269 ve 451 hasta içeren diğer iki seride de aynı noktaya dikkat çekilerek PSA profilinin önemi vurgulanmakta, RT öncesi PSA değeri 15 ng/ml ve üzerinde bulunanlarda adjuvan tedavi önerilmektedir (16, 17).

Au-198, Ir-192 ve I-125 radyoizotoplarının kullanıldığı interstisiyel brakiterapi, tek başına veya eksternal RT ile birlikte prostat kanserlerinin tedavisinde son 20-25 yıldır yaygın olarak uygulanmaktadır. Günümüzde konformal brakiterapi sistemleri ile uzaktan kumandalı sonradan yüklemeli gelişmiş cihazların yardımıyla daha iyi sonuçlar elde edilebilmektedir (18, 19). Aynı bir genel makalede incelenilecek genişlikteki bu konuya, bu yazıda girilmemiştir.

Son yıllarda, büyük tümörlü hastalarda RT sıra-

sında hedef alınan tümör volümünü küçülterek komplikasyonları azaltmak veya okkült metastazlara etkili olabilmek amacıyla neoadjuvan ve adjuvan endokrin tedavi de verilmektedir. Yayınlanan az olgulu seriler bu yaklaşımın yararlı olduğunu bildirmekle birlikte, RTOG 8531, 8610, 9202 ve EORTC çalışmalarının uzun süreli sonuçları tam bir fikir edinmemizi sağlayacaktır.

Konformal Radyoterapi: Mühendislik ve bilgisayar bilimindeki ilerleme günümüz RT teknolojisine de yansımış, bilgisayarlı tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme destekli üç boyutlu tedavi planlama sistemleri ve gelişmiş yüksek enerjili eksternal RT ile brakiterapi cihazlarının yardımıyla tümör volümü çok hassas olarak hedeflenebilir ve ışınlanabilir hale gelmiştir. Böylelikle tümöre yüksek doz verilirken komşu normal doku ve organların en iyi şekilde korunabilmesi olanağı sağlanmıştır. Doz artırımını ile lokal kontrol arasında yakın bir ilişki olduğu geçmiş yıllarda da gösterilen prostat kanserinde konformal foton ve nötron tedavileriyle elde edilen ilk sonuçlar ilerisi için ümit vermektedir (20-22). Önümüzdeki yüzyılın başında, tümör hücre genotipi, metastaz paterni, biyolojik işaretleyiciler ve görüntüleme alanlarındaki gelişmeler ile konformal RT için daha iyi hasta seçimi yapılabilecek ve daha iyi sonuçlar alınabilecektir.

SONUÇ

Önümüzdeki yıllarda biyolojik ve teknolojik ilerlemelere bağlı olarak gelişmesi beklenen konformal yöntemlerle prostat kanserinin tedavisinde daha başarılı olunacaktır. Eski serilere dayanan bugünkü bilgilerimize göre RT ve RP birbirine eşdeğer gözükmektedir. Dikkat edilmesi gereken, her iki tedavi yaklaşımının ayrıntıları ve morbiditesi hakkında hastaya yeterli bilginin verilmesi ve hasta için en uygun olan yöntemin seçilerek en iyi şekilde uygulanmasıdır.

2. Radikal prostatektomi

Dr. Haluk Özen

Lokalize prostat kanserinin ideal tedavisinin ne olması gerektiği halen tartışmalıdır. Şu ana kadar tedavi yapılmayanlar ile çeşitli tedaviler alanlar arasında veya değişik tedavi yöntemlerinin birbiri arasında yapılmış kontrollü çalışmalar ile bir tedavinin diğerinden önemli derecede üstün olduğu gösterilememiştir. Bütün bunlara rağmen böyle bir hasta ile karşılaşan doktor literatürde bu konudaki bilgiler ne kadar eksik olursa olsun bir öneride bulunmak zorundadır.

Radikal prostatektomi endikasyonu bir hasta için konulmadan önce hastanın en az 10 yıl yaşam şansı olduğu saptanmalıdır, çünkü 10 yıldan az sağkalım - özellikle küçük ve iyi derecede farklılaşmış tümörlerde- diğer tedavi yöntemleri ile de sağlanabilir. Küçük ve iyi derecede farklılaşmış tümörlerde Warner ve Whitmore hiçbir tedavi uygulamadan B1 (T2a N0M0) tümörlerde 15 yıl için %67, B2 tümörler için %39 sağkalım elde etmişlerdir (23). Her ne kadar bu hastalara radikal prostatektomi uygulansa

daha iyi bir sağkalım elde edilip edilemeyeceği bilinmesine de böylesine tümörlerde ve kısa yaşam beklentisi olan hastalarda radikal prostatektominin hasta için en iyi yöntem olduğunu söylemek imkansızdır.

Yaş dışında tedaviye bağlı hayat kalitesindeki değişikliklerde her hasta bazında dikkate alınmalıdır. Eğer hasta için potans ve fertilité vazgeçilmez önemde ise ve ameliyat sonu bunlar korunamayacak ise bu tip hastalarda radikal prostatektomi dışı yöntemler tercih edilebilir. Bunların dışında anestezi riski taşıyan hastalar da radikal bir operasyon için iyi adaylar değildirler. Hastaların lokal evreleri de yine ameliyat alternatifinin seçiminde önemli bir ölçüttür.

KLİNİK T1a VE T1c PROSTAT KANSERİ

T1a tümörler prostat spesimeninde %5'ten daha az iyi derecede farklılaşmış tümör bulunan hasta grubudur. Walsh ve arkadaşları T1a tümörü olarak belirlenen hastaların %24'ünde önemli derecede residüel kanser olduğunu göstermişlerdir (24). Ancak bu evredeki hastaların metastatik hastalığa ilerleme şansları %16 kadardır. Bu hastaların transüretal rezeksiyon sonrası PSA değerleri, önemli derecede tümör olup olmadığı konusunda çok iyi bilgiler vermektedir. TUR sonrası PSA (4 ng/ml olan hastalarda önemli derecede tümör kaldığı Terris ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (25). Bütün bu objektif kriterlere rağmen T1a tümürlü hastalarda yaş tedavi seçiminde çok büyük öneme sahiptir. 55 yaşındaki sağlıklı bir erkekte T1a tümör bile olsa uzun vadede tümörden hiç etkilenmemesi için radikal cerrahi daha anlamlı olabileceği halde 70 yaşındaki hastada tedaviyi progresyona kadar bekletmek daha akılcı olacaktır.

Son yıllarda tüm dünyada ve özellikle ABD'nde yaygın biçimde tarama testi olarak PSA'nın kullanılması, muayenede hiçbir lezyon saptanmamışlarda anormal PSA değeri ile tanımlanan T1c prostat kanserlileri gündemin başına getirmiştir. Bu konuda dünyada öncü konumunda olan Catalonia'nın serisinde tüm tanımlanan prostat kanserlilerin %44'ü bu şekilde tanı almıştır (26). Daha önemlisi bu hastaların %70 kadarı prostata sınırlı tümöre sahiptir ve dolayısı ile lokal radikal tedavilerden en çok yarar görmesi beklenen hasta grubunu oluşturmaktadır.

KLİNİK T1b ve T2 PROSTAT KANSERİ

Her ne kadar yazının ilk bölümünde kısaca lokalize tümörlerde hiç tedavi yapılmamasının bile tartışıldığı ifade edilmişse de, T1b ve T2 hastalarına radikal anlamda bir tedavi gerektiği büyük bir çoğunluk tarafından kabul edilmektedir. Ancak klinik olarak bu evrede oldukları düşünülen hastaların

çok önemli bir bölümünün patolojik olarak T3 olarak buldukları da akıldan çıkarılmamalıdır. Mukamel ve arkadaşları önemli sayıda hastaya sahip olan serilerinde evre B (T2) olarak düşünülen hastaların ameliyattan sonra %66'sının tümörünün kapsülü geçtiği veya seminal vesikülleri içine aldıkları bulmuşlardır (27). Bu noktada cerrahi serilerle radyoterapi serilerinin karşılaştırılmasını ne kadar zor olduğu ortaya çıkmaktadır; çünkü cerrahi seriler patolojik evreleri dikkate alarak uzun süreli sağkalım sonuçlarını verirken radyoterapi grupları klinik evrelendirmeğe dayanmak zorundadır. Trapasso ve arkadaşları 600 radikal prostatektomi geçiren hastanın uzun süreli takibini sundukları araştırmalarında 12 yıllık kaba sağkalım oranını %80 olarak bildirmişlerdir (28). Ancak son yıllarda PSA'nın yaygın olarak kullanılması ve ameliyat tekniğinin ve bu konudaki deneyimin artması ile birlikte sonuçlar radikal prostatektomi için daha da yüz güldürücü hale gelmiştir. Örneğin son yıllarda gerçekleştirilen radikal prostatektomilerde 5 yıllık hastalısız yaşam oranı %96 olarak saptanırken tüm seride bu oran %85 dir. Paulson ve arkadaşları da 5 ve 10 yıllık hastalısız yaşam şansını sırası ile %92 ve %89 olarak bildirmiştir (29). Ancak bu oranlar kapsül tutulumu olanlarda %81 ve %70 kapsül dışına taşmış olanlar için %57 ve %40 olarak bulunmuştur.

Prostat kanserinde tedavinin başarısı, klinik olarak hastalısız yaşam oranları ile, daha da iyisi PSA yükselmesi olmadan hastalısız yaşam hızları ile ölçülmelidir. Ancak bu tedavi tipinin etkinliğinden ziyade hasta seçimi ile ilgilidir. Lokalize hastalıkta tedavilerin karşılaştırılmasında belkide en iyi ölçüt yöntemin lokal tümörü eradike etme yeteneği olmalıdır. Bu ölçüt hastaların yaşamını uzatıp uzatmadığı ve hayat kalitesini ne kadar etkilediği gibi kriterlerle dengelenmelidir. Bu bakımdan radikal prostatektomi diğer tedavi yöntemleri ile kıyaslanmayacak şekilde başarılı sonuçlar vermektedir. Mukamel ve arkadaşları kapsül içindeki tümörler için lokal rekürrens oranını %1 olarak verirken, global olarak bu oran %7 kadardır (27). Uygun biçimde yapılan radikal prostatektomi lokal tümör kontrolü bakımından en etkin yöntemdir. Ancak bunun hastanın sağkalımına ne derece olumlu katkı yaptığı henüz bilinmemektedir. Sağduyu lokal olarak diğerlerinden bu denli farklı biçimde tümör kontrolü sağlayan yöntemin aynı zamanda uzun süreli sağkalımı da olumlu olarak etkileyeceğini dikte etmektedir. Fakat, bu sonuç elde edilirken bazı hastaların hayat kaliteleri ameliyata bağlı komplikasyonlara bağlı olarak olarak kötüleşmektedir.

RADİKAL PROSTATEKTOMİNİN KOMPLİKASYONLARI

Bu ameliyata bağlı komplikasyonlar genellikle üretral darlık, empotans ve idrar inkontinansıdır. Bu konudaki yayınlarda sözü geçen komplikasyonlar

çok farklı biçimde rapor edilmekle beraber bu konudaki deneyim arttıkça komplikasyonların azaldığı izlenimi alınmaktadır. Darlık ve rektal yaralanma %1'ler düzeyinde görülmektedir. Walsh'ın 1985 de önerdiği yöntemle potans önemli bir grupta artık korunabilmektedir (30). Potansın korunması ile ilgili başarı oranları arasında literatürde uyumsuzluk söz konusudur. Walsh, 50-60 yaş arasında %84, 60-70 yaş arasında %60 oranında potansın korunabildiğini bildirirken Catalona tek tarafı sinirin korunduğu vakalarda %41 çift tarafı korunanlarda %63 oranında başarılı olunabildiğini bildirmektedir (31). Potansın korunmasının bu ameliyatın esas amacı olmadığı, esas amacın kanserin eradike edilmesi olduğu bilinmelidir. Ancak, bazı durumlarda cerrahların birinci amacı gerçekleştirmek için ikinci amaçtan ödün verebildikleri görülmektedir. İnkontinans oranları da literatürde inkontinansın tanımlanmasına bağlı olarak geniş bir aralıkta rapor edilmektedir. En ufak damlamayı inkontinans olarak tanımlayan serilerde bu oran en az %10-15 kadar bildirilmekte iken orta ve ciddi inkontinans oranları %2.5-6 olarak bilinmektedir (30,31).

TÜRKİYE'DE RADİKAL PROSTATEKTOMİ

Ülkemizde ilk radikal prostatektomi Akdeniz Üniversitesi'nde kısıtlı sayıda hasta üzerinde ger-

çekleştirilmiştir. Hacettepe Üniversitesi Üroloji Anabilim dalında 1990'dan bu yana radikal prostatektomi her yıl artan biçimde ve rutin olarak uygulanmakta, bugün gerçekleştirilen 37 radikal prostatektomi ile, ülkemizde bu konuda öncü kuruluşlardan biri durumundadır (32). Otuzyedisi hasta ortalama olarak 37 ay takip edilmişler ve sadece bir hastada PSA yüksekliği ile tanımlanan relaps dışında hastalar hastaliksız olarak yaşamlarını sürdürmektedirler. Sinir koruyucu radikal prostatektominin uygulanmadığı için potans hemen tüm hastalarda kaybolmakta, orta ve ciddi inkontinans %8 oranında gözlemlenmiştir. Göreceli kısıtlı hasta sayısı ve kısa izlem süresi kesin sonuçlara varmamızı etkilemekle beraber ilk deneyimler yurt dışı serilerle uyum içinde olup ileriye yönelik ümit vermektedir.

SONUÇ

Lokalize prostat kanserli hastalarda radikal prostatektomi lokal tümör kontrolü açısından en etkin tedavi yöntemidir. Ciddi komplikasyonlar deneyim ile giderek azalmakta ve kabul edilir düzeye inmektedir. Böylece etkin kanser kontrolü ile birlikte hastaların önemli bir kısmında hayat kaliteleri bu tedavi yönteminden olumsuz olarak etkilenmemektedir.

3. Yorum: Radyoterapi mi, radikal prostatektomi mi?

Dr. Dinçer Fırat

Biyolojik özellikleri nedeni ile prostat karsinomalarının önemli bir bölümünün uzun yıllar latent kalması, ileri yaşlarda görülmesi ve bu nedenle de hastaların prostat karsinomasından başka nedenlerle ölmesi, erken evre, lokalize prostat kanserlerinin tedavileri konusunda karşıt görüş ve tereddütlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Günümüzde, erkeklerde ortalama yaşam süresinin uzamış olması, prostat kanserinin erken tanısında, klasik rektal tuşeden daha duyarlı, tümör belirleyicilerinin (PSA), transrektal ultrasonografi (TRÜS) ve bunun eşliğinde ince iğne biyopsi tekniklerinin gelişmesi, erken evre prostat karsinoma tanısı konan hasta sayısını artırmış ve tedavi seçeneklerini daha güncel hale getirmiştir. Bununla beraber, erken prostat kanseri (T₁, T₂) tanısı konan hastaların ancak %20-25'inde, prostatın klinik olarak önemli ve ilerleyici olabileceğini düşündürecek boyutlarda ve yüksek *grade*'li olması, halen uygulanan iki seçeneğin, yani radikal prostatektomi veya küratif radyoterapinin seçimini zorlaştırmaktadır.

Derginin bu sayısında yer alan ve her iki konunun uzmanlarının da belirttikleri gibi her iki tedavi

yönteminin de önemli ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilecek komplikasyonları içermesi, hastaların dörtte üçünde bir seçeneği, yani tedavisiz izlemi gündeme getirmektedir. Ancak yeterli süre sonunda hemen tüm prostat karsinomalarının ileri evrelere geçebileceği de, özellikle gittikçe artan ortalama yaşam nedeni ile göz ardı edilemez.

Nitekim yeni araştırma ve analizler tedavisiz izleme kıyasla, erken evrede tedavinin belirgin ölçüde yararlı olduğunu göstermektedir.

Çoğu randomize çalışmada radikal prostatektomi ve radyoterapi ile erken evre prostat kanserlerinde alınan sonuçlara göre birinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Bununla birlikte, radyasyon tedavileri tekniklerindeki yeni gelişmeler (örneğin bilgisayarlı tedavi planlamaları ve yüksek enerjili akseleratörler) daha etkin ve normal dokuları daha az etkileyen tedavi seçimine ağırlık kazandırmaktadır. Özellikle, operasyona gerek duyulmayan ve bilgisayarlı tedavi planlamalarına olanak tanıyan yeni brakiterapi teknikleri, başarılı sonuçlar vermeye başlamıştır.

Özetle günümüzde lokalize prostat kansinomialarında tedavi kararı, tümörün *grade* ve büyüklüğü yanında, PSA düzeyi, invazyon markerleri (katepsin, kollajenaz gibi) ve flowsitometrik incelemeler ışığında, hastanın yaş ve genel sağlık durumu ile birlikte verilmelidir. Tedavi seçimi ise büyük ölçüde her merkezin deneyim ve imkânları doğrultusunda yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, et al. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982;128:502 - 4.
- Aristizabal SA, Steinborn D, Housinkveld RS. External beam radiotherapy in cancer of the prostate: The University of Arizona experience. *Radiother Oncol* 1984;1:309 - 15.
- Bagshaw MA, Cox RS, Ramback JE. Radiation therapy for localized prostate cancer: Justification by long-term follow-up. *Urol Clin North Am* 1990;17:787-802.
- Hanks GE, Krall JM, Martz KL, et al. The outcome of treatment of 313 patients with T-1 (UICC) prostate cancer treated with external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14:243-8.
- Hanks GE, Asbell S, Krall JM, et al. Outcome for lymph node dissection negative T1-b, T-2 (A-2,B) prostate cancer treated with external beam irradiation in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-103.
- Perez CA, Lee HK, Geogiou A, et al. Technical and tumor-related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:581-91.
- Zietman AL, Shipley WU, Willet CG. Residual disease after radical surgery or radiation therapy for prostate cancer: Clinical significance and therapeutic implications. *Cancer* 1993;71:959-69.
- Perez CA, Pilepich MV, Zivnuska F. Tumor control in definitive irradiation of localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:523-31.
- Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1299-1305.
- Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: Analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:1307-16.
- Asbell SO, Martz ML, Pilepich MV, et al. Impact of surgical staging in evaluation of the radiotherapeutic outcome in RTOG phase III study for A2 and B prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:945-51.
- Hanks GE, Krall JM, Pilepich MV, et al. Comparison of pathologic and clinical evaluation of lymph nodes in prostate cancer: Implication of RTOG data for patient management and trial design and stratification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:293-8.
- Perez CA. Prostate. In: Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez CA, Brady LW (Eds). Philadelphia: JB Lippincott Co, 1992:1067 - 1116.
- Kuban DA, El Mahdi AM, Schellhammer P. The significance of post-irradiation prostate biopsy with long-term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;24:409-14.
- Kavadi VS, Zagars GK, Pollack A. Serum prostate-specific antigen after radiation therapy for clinically localized prostate cancer: Prognostic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:279-87.
- Zagars GK. Prostate specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. *J Urol* 1994;152:1786 - 91.
- Lee WR, Hanks GE, Schultheiss TE, et al. Localized prostate cancer treated by external-beam radiotherapy alone: Serum prostate-specific antigen derived outcome analysis. *J Clin Oncol* 1995;13:464-9.
- Bruggmoser G, Sommerkamp H, Mould RF. Brachytherapy of Prostate Cancer. Veenendaal: Nucletron International BV, 1991.
- Mate TP, Kovacs G, Martinez AA. High Dose Rate Brachytherapy of the Prostate. In: High Dose Rate Brachytherapy. Nag S (Ed). New York: Futura Publishing Co, 1994: 355-371.
- Lo Sasso T, Chui CS, Kutcher GJ, et al. The use of a multileaf collimator for conformal radiotherapy of carcinomas of the prostate and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:161-70.
- Austin-Seymour M, Caplan R, Russel K, et al. Impact of multileaf collimator on treatment morbidity in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:1065-71.
- Rosenthal SA, Roach III MR, Goldsmith BJ, et al. Immobilization improves the reproducibility of patient positioning during six-field conformal radiotherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:921-6.
- Warner J, Whitmore WF, JR. Expectant management of clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 1994;152:1761-5.
- Epstein J, Paull G, Eggleston J, et al. Prognosis of untreated stage A1 prostate carcinoma: A study of 94 cases with extended follow-up. *J Urol* 1986; 136:837-41.
- Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Transrectal ultrasound imaging and ultrasound-guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical Stage A carcinoma of the prostate. *J Urol* 1992; 147:864-9.
- Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, et al. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 2031-42.
- Mukamel E, deKernion J, Hannah J, et al. The incidence and significance of seminal vesicle invasion in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1987;59:1535-9.
- Trapasso JG, deKernion J, Smith RB, et al. The incidence and significance of detectable levels of serum prostatic specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-5.
- Paulson DF. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994; 152:1826-30.
- Walsh P. Radical prostatectomy, preservation of sexual function, cancer control. *Urol Clin North Am* 1987; 14:663-76.
- Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993;150: 905-8.
- Akı T, Özen H, Ergen A ve ark. Radikal prostatektomi: 40 aylık deneyimimiz. 11. Ulusal Kanser Kongresi Özet Kitabı 1995; A132, 28.

Dr. İbrahim H. Güllü

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Ünitesi Doçenti



ÖZLÜ SÖZLER

- Anlayana steteskop saz, anlamayana MRI az
- Az ye de kendine bir intern tut.

★ ★ ★

LATİNCE ATASÖZLERİ

Manum manus superior
(El elden üstündür)

Understandio masquido gitare, non-understandio tamba tumba lesse

(Anlayana sivrisinek saz, anlamayana davul zurna az)

Canis canisis, canis equinis
(İt ite, it kuyruğuna)

★ ★ ★

KÜÇÜK İLANLAR

İlişik Kesme

Dün sabahtan itibaren renal pelvis ile ilişigimi kesmiş bulunuyorum. Bundan sonra üreter ve mesaneyle çalışacağım. Üçüncü organlara duyurulur.

- Böbrek Taşı

Yol Durumu

Portal ven ile mezenterik ven arasındaki trombus açma çalışmaları nedeniyle geçiş, geçici olarak hemoroidal venlerle sağlanmaktadır. Ayrıca endotel harabiyeti nedeniyle femoral arter yolunun üçüncü santiminde geçişler tek yönlüdür. Bu yolda seyredecek eritrosit, lökosit ve trombositlerin yanlarında heparin bulundurmaları gerekmektedir.

O KADAR...

- O kadar miyoptu ki uykusu kaçtığı zaman koyun yerine fil sayıyordu.
- Estetik ameliyatla burnunu o kadar yukarı kaldırmıştı ki aksırdığı zaman şapkası havaya uçuyordu.
- Burnu o kadar büyüktü ki yağmur yağınca sigara ıslanmıyordu.
- O kadar küçüktü ki halının kenanna oturup ayaklarını sarkıttı.
- O kadar şişmandı ki eteğini kuru temizliyiye götürdüğünde biz perde temizlemiyoruz diye almyorlardı.

★ ★ ★

TÜS'a HAZIRLIK

Bir soru:

Aşağıdakilerden hangisi orta kulakta bulunmaz?

- a) Örs
- b) Üzengi
- c) Çekiç
- d) Kerpeten
- e) İngiliz anahtarı

Cevap : İngiliz anahtarı (Çünkü hasta Türk.)

★ ★ ★

DÜNYA TIP ve MİZAH LİTERATÜRÜNDEN Number 1 et al*

It's 2 times 4
And 4 times 2
And what is more
Just who is who?
Assuming 1 is the driving force
And number 8 is the chief, of course
The who is 5,
What did he do
That makes him 5
Instead of 2?
Pity poor 7 and 6 and 3
Their place suggests obscurity.
In time's recall
Said paper shall
Be know to all
As such and such by 1 et al.

* NEJM 1969; 281 (16): 911

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusun tedavisi

Dr. Olcay Gedik

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

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (Tip II DM = NIDDM) çok sık rastlanan, önemli, ancak o kadar da kötü tedavi edilen bir hastalıktır. Avrupa ve Kuzey Amerika'da tüm diyabetiklerin %80'i ve 70 yaşın üzerindeki bireylerin de %10'u NIDDM'lidir. Hacettepe Tıp Fakültesi Endokrinoloji bölümünde yapılan bir araştırmaya göre buraya müracaat eden diyabetiklerin %76.8'i NIDDM'li olarak tesbit edilmiştir (1). İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus morbidite ve erken mortalite açısından çok önemli olmasına karşın hastalar ve doktorlar tarafından basit kabul edilir. Çoğu zaman "hastalık hafiftir, kolay tedavi edilir, sıkı metabolik kontrole gerek yoktur, hastalar yaşlı olduğu için komplikasyonlar gelişmeden ölürlür" görüşü maalesef doktorlar arasında yaygındır. Bu hastalıkta tedavinin hedefleri Tablo 1'de bildirildiği gibi olmalıdır (2). Bu hedeflere ulaşabilmek için NIDDM tedavisinin 3 ana ilkesi vardır: a) Diyet (3), b) Oral hipoglisemik ajanlar; sulfonilüre (4) ve biguanidler (5), ve c) insülin kullanımı (6). Bunlar yanında yardımcı bazı maddeler (alfa glukozidaz inhibitörleri) ve yeni geliştirilen terapötik ajanlar mevcuttur (7).

DIYET VE YAŞAM BİÇİMİ DEĞİŞİMİ

Diyet

Diyet NIDDM tedavisinin köşe taşlarından biridir. Yeni tanı konulan NIDDM'lilerin %75'i obezdirler. Obezite insülin rezistansını artırırken, kilo kaybı kan şekeri, lipid düzeylerini ve kan basıncını düşürür. Günlük 500-1000 kCal'lık enerji açığı yağları mobilize eder ve haftada 0.5-1.0 kg vücut ağırlığı kaybına neden olur. Gerekli olan enerji kişinin cinsi, boyu, kilosu ve fiziksel aktivitesine göre hesaplanır. Yağlar özellikle kısılmalıdır, çünkü yağ enerjiden çok zengin bir makro besin olup trigliserid depolanmasına ve obeziteye neden olur.

Glisemik indeksi düşük olan gıdaların seçilmesi özellikle postprandiyal glukoz yükselmeleri fazla olan hastalarda yararlı olabilir. Diyet aynı zamanda aterosklerik risk faktörlerini azaltacak şekilde, sature

yağ asitleri ve kolesterol içeriği azaltılarak, yüksek miktarda lif ve düşük sodyum ilavesiyle hazırlanmalıdır.

Total enerjinin %55-60'ı karbohidratlardan, %30-35'i yağdan sağlanmalıdır. Yağlar, sature hayvansal yağlar yerine, bitkisel kökenli mono veya poliansature olmalıdır. Kolesterol düzeyleri yüksek olanlarda gıdanın kolesterol içeriği düşürülmelidir. Alkol büyük bir enerji kaynağı olduğu için haftada 14-20 şarap ünitesinin altında tutulmalıdır. Günlük protein tüketiminin böbrek fonksiyonlarının korunması açısından kısıtlanması (0.6-0.8 g/kg/gün) önerilmektedir.

Eğer diyet başarılı olursa, kan glukoz seviyesi, lipidler ve kan basıncı düşer, hastalar kilo verir ve beklenen yaşam süresi uzar. Diyetin sonuçlarını değerlendirmek açısından hastalar 3-6 ay içerisinde yeniden incelenmelidir. Ancak ne yazık ki yeni tanı konulan NIDDM'li hastaların %40-60'ı başlangıçta başarılı olan diyet uygulamalarını ilk üç aydan sonra bozmaktadırlar. Çok aşırı obez olan hastalarda çok düşük kalorili diyet, D-fenfluramin eşliğinde denenmelidir.

Yaşam biçimi

Tip II diabetes mellituslu hastalarda diyet uygulaması yanı sıra bazı alışılmış yaşam biçimlerinin değiştirilmesi gereklidir. Örneğin sigaranın kesilmesi, alkol alınmaması veya belirtilen limitlerin altına inilmesi ve düzenli egzersiz yapılması sağlanmalıdır.

Sigara halen diyabetikler arasında fazla kullanılmaktadır. Bu durum kardiyovasküler mortalite riskini ikiye katlamaktadır.

İnsüline bağımlı olmayan diyabetli hastalara günlük 30 dakikalık yürüyüş en uygun egzersiz olarak görülmektedir (8). Diyet ve egzersizin yetersiz kal-

Düzenli fiziksel egzersiz insülin sensitivitesini düzeltmekte, kan şekeri, lipid düzeyini ve kan basıncını düşürebilmektedir.

Tablo 1. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusta tedavinin hedefleri

Kan Glukozu (mmol/L)	İyi	Kabul edilebilir	Kötü
Açlık	4.4-6.7	≤7.8	>7.8
Postprandial	4.4-8.9	≤10.0	>10.0
Glukozile HbA ₁ C(%)	2	≤4	>4
Serum Kolesterol (mmol/L)			
Total	5.2	≤6.5	>6.5
HDL	1.1	≤0.9	>0.9
Serum Trigliserid (mmol/L)	1.7	≤2.2	>2.2
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)			
Erkek	25	≤27	>27
Kadın	24	≤26	>26
Kan Basıncı (mmHg)	140/90	≤160/95	>160/95

diği NİDDM'li hastalarda oral hipoglisemik ajanlarla tedavi uygulanmaya başlamalıdır.

ORAL HİPOGLİSEMİK AJANLAR

Sulfonilüreler

Sulfonilüre grubu oral hipoglisemik ajanlar beta hücre membranındaki spesifik reseptörlerine bağlanarak insülin sekresyonunu artırır. Reseptör aktivasyonu sonucu membrandaki K⁺ kanalları kapanır, membran depolarizasyonu sonucu Ca⁺⁺ beta hücresine girer ve insülin içeren sekretuar granülleri uyarılarak insülin salınımı başlamış olur (2). İn vitro olarak sulfonilüreler ekstrapankreatik olarak insülinin etkilerini ve glukoz transportunu artırırlarsa da bu insan NİDDM'inde önemli değildir.

Diyetle başarı sağlanamayan NİDDM'li hastalara sulfonilüre başlamasıyla açlık glukozunda ortalama 3 mmol/L düşüş olur ve postprandiyal şeker yükseklikleri düzene girer. Hastaların %60-70'i "iyi glisemik" hedeflere ulaşır (Tablo 1). Aşırı obez olanlarda ve açlık glukoz düzeyi 15 mmol/L üzerinde olanlarda başarılı sonuç almak pek olası değildir. Sulfonilürelere primer cevapsızlık yanısıra, başlangıçta yanıt verenlerin her yıl %10'unda hesabıyla sekonder cevapsızlık gelişir (4,9). Sulfonilüre tedavisinin başarısız olmasındaki başlıca nedenler hastanın uyum sağlamaması, kilo alma, beta hücreli fonksiyonunun azalması, çeşitli diyabetojenik ilaçları kullanmak (glukokortikoid, tiyazid ve beta blokör) ve araya giren enfeksiyonlar sayılabilir.

Sulfonilürelerin en önemli yan etkileri arasında hipoglisemi vardır. Özellikle yaşlı NİDDM'lilerde çok ciddiye alınmalıdır. Hipoglisemiye en çok klorpropamid ve glibenklamid kullanımı sırasında rastlanır. Alkol kullanılması, kötü beslenme, böbrek

fonksiyonlarının bozuk olması ve sulfonilürelerin etkilerini arttıran ilaçları kullanmak ciddi, nörolojik hasar bırakan ve hatta ölümcül olabilen hipoglisemilere neden olur (10).

Özellikle obez olan hastalarda kilo alınması diğer bir sorundur. Sulfonilüreler diyete yanıt vermeyen, obez olmayan ve insüline ihtiyaç göstermeyen NİDDM'lilerde ilk seçenektir. Obez olanlarda kilo almayı önlemek için biguanidler önceliğe sahiptir.

Sulfonilüreler ağır insülin yetmezliği olanlarda, gebelikte, araya giren ciddi hastalıkların seyrinde, perioperatif dönemde kontrendikedir. Bu dönemlerde yalnızca insülin kullanılmalıdır.

İkinci kuşak sulfonilüreler (glibenklamid, gliklazid, glipizid) birinci kuşak sulfonilürelere (klorpropamid, tolbutamid) göre yüz misli daha etkili, ancak çok pahalıdır. Fakat yan etkileri daha az olduğu için tercih edilirler. Eğer sulfonilüre tedavisi ile amaçlanan hedeflere 3-6 ayda ulaşılmazsa biguanidler ilave edilebilir veya direkt insüline geçilir.

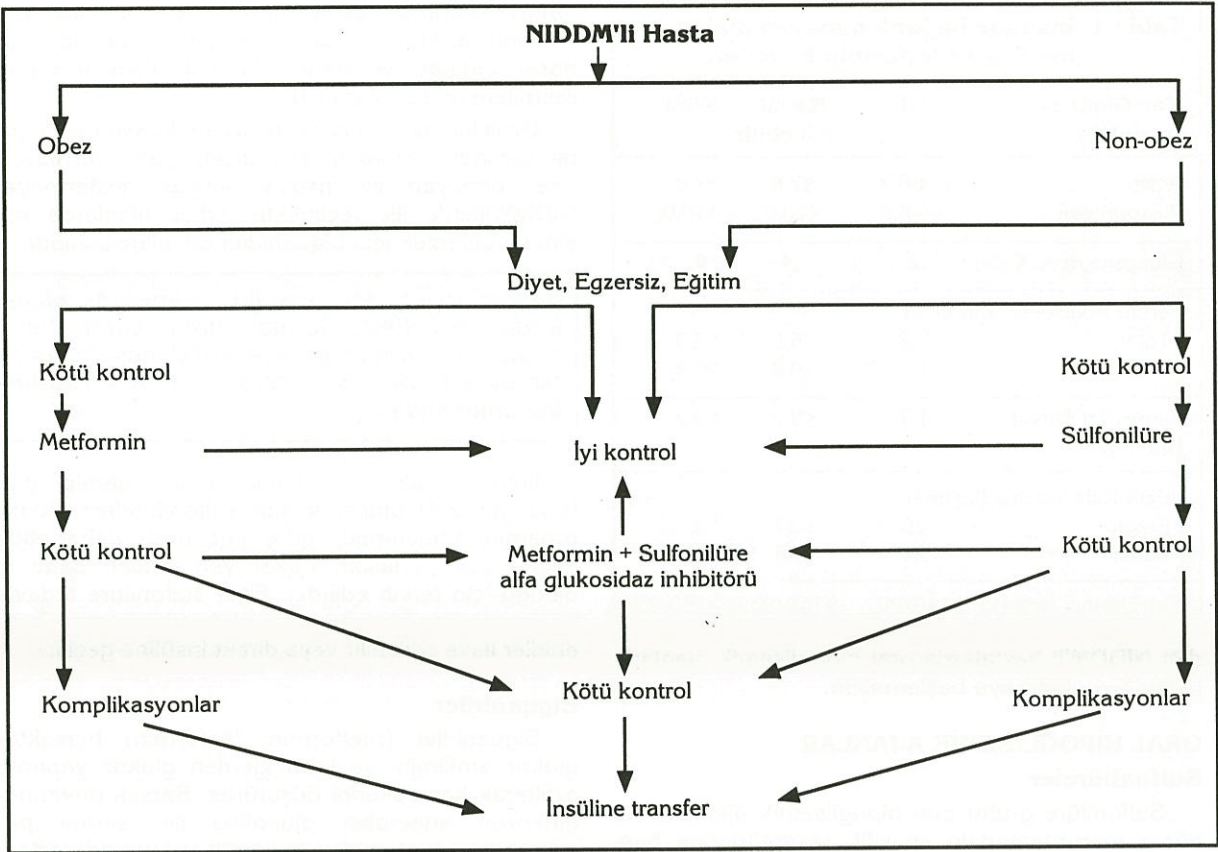
Biguanidler

Biguanidler (metformin, fenformin) barsaktan glukoz emilimini ve karaciğerden glukoz yapımını azaltarak kan şekerini düşürürler. Barsak duvarında glukozun anaerobik glukolizis ile laktata parçalanması muhtemelen biguanid tedavisinde ortaya çıkan aşırı laktat yapımından sorumludur (11). Laktat karaciğerde glukoneogenez yoluyla yeniden glukoz dönüşüğünden biguanidler hipoglisemiye neden olmazlar. İnsüline duyarlılığı postreseptör seviyede arttırarak ve insülin ile indüklenen glukoz kullanımını arttırarak etkilerini gösterirler. İnsülin salınımını uyarmazlar (5). Metformin açlık ve postprandiyal glukoz seviyelerini ortalama 2-3 mmol/L düşürür. Hastaların ortalama %30'u (bunların kan glukoz değerleri 12 mmol/L'nin altındadır) hedeflenen değerlere başlangıçta ulaşırlar, ancak takiben yıllarda %10'luk bir sekonder cevapsızlık gelişir. Metformin trigliserid ve LDL-kolesterol seviyelerini de düşürür. Bu etki muhtemelen dolaylı olup, glisemik kontrole bağlıdır. Kilo artmaz, hatta çoğu zaman zayıflama vardır. İştah azalır.

Metformin süratle barsaktan emilir ve böbrekten atılır. Genelde günde iki veya üç doz olarak verilir.

Biguanidlerin en önemli yan etkisi laktik asidozdur. Ancak nadir görülür (1/100.000/yıl) (5). Böbrek yetmezliği, hipoksik dozu hasarı, solunum ve dolaşım yetmezliği, karaciğer yetmezliği bu olasılığı artırır. Gastrointestinal sorunlar, diyare ve anoreksiye hastaların %20-30'unda rastlanır (5).

Biguanidlerden yalnızca metformin pek çok ülkede lisanslıdır. Fenformin laktik asidoz olasılığı çok daha yüksek olduğundan ülkemiz dahil pek çok ülkede piyasadan çekilmiştir.



Şekil 1. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusta uygulanan tedavinin ilkeleri.

Metformin diyetle yanıt vermeyen obez NIDDM'lilerde ilk seçenektir. Ancak obez olmayan NIDDM'lilerde de etkilidir. Yemeklerde alınmalıdır ve doz giderek arttırılırsa gastrointestinal yan etkiler azaltılabilir.

Gebelikte, hafif de olsa böbrek yetmezliğinde ağır insulin yetmezliğinde kontrendikedir. Karaciğer hastalarında da kullanılmamasında yarar vardır.

NIDDM'de uygulanan ve Avrupa NIDDM grubu tarafından kabul gören tedavi ilkeleri Şekil 1'de sunulmuştur.

Diyabetin yetersiz kaldığı hastalarda sülfonilüreler ve metformin aynı derecede glukoz düşürücü etkilere sahip olmalarına karşın, bireysel farklılıklar ilaçlara cevabı değiştirmektedir. Bu nedenle 3-6 aylık periyodlarla ilaçlar tek olarak denenmelidir.

Eğer monoterapi yetersiz kalırsa sülfonilürelerle, metformin kombinasyonuna geçilmesi gereklidir. Yüksek doz sülfonilüre ile kontrol altına alınamayan hastaların %50'sinde "iyi glisemik" hedeflere ulaşılabilir. Ancak bazı bildirimlere göre açlık glukoz değeri 8.4 mmol/L olanlar bu kombinasyondan yarar görmekteyler. Monoterapiye yanıt vermeyen hastalarda kombinasyon tedavisi 6 ay uygu-

lanmalıdır. Eğer tedavi hedeflerine ulaşamıyorsa insulin tedavisine başlanmalıdır (Şekil 1).

Yardımcı Oral Hipoglisemik ilaçlar

Bu gruptaki ilaçlar sülfonilüre ve/veya metformine yüksek dozlara karşın yanıt vermeyen hastalarda denenebilir (7).

Serotoninerjik bir ilaç olan D-fenfluramin iştah azaltıcı etkisi nedeniyle, fazla kiloları denetlemede ve diyet hatalarını önlemede yararlı olur. Aynı zamanda ilaç insulin sensitivitesini, adale ve yağda insulin ile uyarılan glukoz kullanımını artırır.

Akarboz ve miglitol intestinal alfa glukosidaz inhibitörleridir. Polisakkarit, dolayısıyla glukoz emilimini bozarlar. Postprandiyal glukoz yükselmelerini önlerler. Abdominal şişkinlik, gaz, diyare ve karbonhidrat malabsorbsiyonu yan etkileridir. Akarboz, yemeklerde 50 mg olarak başlanır, gerekirse doz iki katına çıkılabilir.

İNSÜLİN TEDAVİSİ

Tip II diabetes mellitusta insülin tedavisi, insülin eksikliğini düzeltir, glukoz toksisitesini azaltır, insülin rezistansını düzeltir ve endojen insulin sekresyonunu

arttırabilir (6). İnsülin karaciğerde aşırı glukoz yapımını önler, yemeklerden sonra glukozun periferik dokularda tutulmasını artırır ve diğer metabolik bozuklukları örneğin, artmış lipolizisi önler. Hiperglisemik semptomlar süratle kaybolur ve hastaların çoğu kendilerini daha iyi hissederler.

Özellikle yoğun uygulanan insülin tedavilerinde hipoglisemi siktir (6). Özellikle diyabetik eğitimi kötü olanlarda, diyet karışıklıkları ve uygunsuz egzersiz yapanlarda, aşırı alkol kullananlarda daha sıklıkla rastlanır. Yüksek insülin dozlarında diğer önemli, istenmeyen bir etki kilo artmasıdır.

İnsülin tedavisi diğer oral ajanların kontrendike olduğu veya etkisiz olduğu; enfeksiyon, miyokard infarktüsü, perioperatif dönemlerde (minor cerrahi dışında), gebelikte ve hiperozmolar nonketotik tablolarda endikedir. Tip II diyabette oral ajanlar yetersiz kalınca da insülin endikedir. Amaçlanan tedavi hedeflerine ulaşılamaması, aşırı kilo kaybı, spontan gelişen ketozis insülin endikasyonunun geldiğinin habercisidir. C-peptid düzeylerinin subnormal seviyelere inmiş olması klinik insülin bağımlılığının belirleyicisidir.

İnsülin kullanım şekilleri

Başlangıçta tek doz uzun veya orta etkili insülinler (ultralente veya isofan) denenmelidir. İnsülin enjeksiyonları sabah veya gece yatarken, oral hipoglisemik ajan yerine veya birlikte yapılabilir. Eğer tek dozla amaçlanan hedeflere ulaşılamıyorsa çift doz insülin (sabah ve akşam) uzun veya orta etkili olanlar kısa etkililere karıştırılarak kullanılır. Hazır karışım insülinler kullanım kolaylığı açısından tercih nedenidir (6). Ağır insülin rezistansı olanlarda normoglisemiyi yakalayabilmek için günlük insülin ihtiyacı 200-300 U'ye kadar ulaşabilir (6). İnsülinle indüklenen kilo artışı insülin rezistansını daha da artırıcı etki gösterir.

İnsüline sulfonilüreler eklenerek de kullanılabilir. Böylece insülin dozunu azaltmak olasıdır.

Pek çok çalışmada önerilen gece uzun etkili insülin enjeksiyonlarına gün boyu sulfonilüre eklenmesi tarzında olabildiği gibi, insülin sabah uygulanıp ilave sulfonilüre verilebilir. Çoğu zaman tek başına insülinde daha iyi bir glisemik kontrol sağlanabilir (12). Ancak yoğun insülin tedavisi kadar yararlı değildirler (13). İnsülin tedavisine ilave olarak metformin de kullanılabilir. Kan şekeri ve lipid düzeylerini düzeltebilir (14). Son zamanlarda alfa glukozidaz inhibitörleri de insülin tedavisine ek olarak kullanılmakta ve iyi glisemik hedeflere ulaşmada başarılı olmaktadır.

Genel Önlemler

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellituslu hastalar düzenli takip ve kontrol edilmelidirler. Eğitimleri diyabet eğitimcileri, diyetisyenler ve diyabet hemşireleri tarafından düzenli yapılmalıdır. Hastalar spesifik diyabetik ayak incelemelerine alınmalı ve düzenli olarak kalp, damar ve böbrek fonksiyonları yönünden ilgili bölümlere danışılmalıdır.

Hastaların motivasyonu, hastalığının önemini bilerek uyum sağlaması sağlanmalıdır. Böylece hastalar gerekli zamanlarda kontrollerini düzenli yapacaklardır.

Tip II diyabetli hastaların kendi şekerlerini kendilerinin kontrol etmeleri yaygın kullanılabilir bir durum değildir. Ancak bu tarzda izlem mantıksal olarak iyi glisemik hedeflere ulaşılması açısından yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Gürlek A, Sayıncı S, Erbaş T, ve ark. Erişkin yaşlarda tanı konan IDDM'li 52 olgunun klinik özellikleri ve beta hücre fonksiyonlarının analizi. Ulusal Diabet Kongresi 1995 kitapçığı, sayfa 66.
2. Alberti KGMM, Gries FA. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe; a consensus view. Diabet Med 1988; 5:275-81.
3. Lean MEG. Dietary management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G (eds). Textbook of Diabetes. Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1991: 453-61.
4. Lebovitz HE. Sulfonylurea treatment. In: Alberti KGMM, De Fronzo RA, Keen H, Zimmet P. (eds). International Textbook of Medicine. Chichester: Wiley, 1992; 745-72.
5. Bailly CJ. Biguanids and NIDDM. Diabetes Care 1992; 15: 755-72.
6. Genuth S. Insulin use in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13:1240-64.
7. Bailey CJ, Flatt PR. (eds). New anti-diabetic drugs. London: Smith Gordon, 1992.
8. National Institute of Health. Consensus development conference on diet and exercise in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes Care 1987; 10:639-44.
9. UK Prospective Study of Therapies of Maturity-onset diabetes I. Effects of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. Diabetologia 1983; 24:404-11.
10. Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia; review of 1418 cases. Endocrinol Metab Clin North Am 1989; 18:163-83.
11. Williams G. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lancet; 1994; 343:95-100.
12. Pugh JA, Wagner ML, et al. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? Diabetes Care 1992; 15:953-59.
13. Hery RR, Gumbiner B, et al. Intensive, conventional insulin therapy for type II diabetes. Diabetes Care 1993; 16:21-31.
14. Giugliano D, Quatraro A, et al. Metformine for obese, insulin-treated diabetic patients; improvements in glycemic control and reduction of metabolic risk factors. Eur J Clin Pharmacol 1993; 44:107-12.

Karnitin: Klinik önemi ve uygulamaları

Dr. Turgay Coşkun

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Nutrisyon-Metabolizma Ünitesi Profesörü

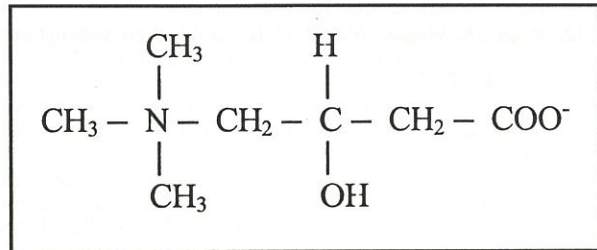
Karnitin (3-hidroksi-4-N-trimetilamino-bütirat) kuartern bir amindir. Yapısal olarak amino asitlere benzemekle birlikte proteinlerde bulunmadığından gerçek bir amino asit olarak kabul edilmez (Şekil 1).

Karnitin vitamin B₁₂ olarak da isimlendirilmiştir. İşlevsel olarak vitamene benzer yönleri bulunmasına karşın vücutta sentez edilebildiğinden tam bir vitamin özelliği de taşımaz. Karnitin ismi Latince'de et anlamına glene "*carnis*" kökünden gelmektedir. Gerçekten de en yüksek miktarlarda kırmızı etlerde ve kümes hayvanlarının etlerinde bulunur, sebzeledeki miktarı ihmal edilebilir düzeydedir. Yetmiş kilogramlık bir yetişkindeki toplam karnitin havuzu 100 mmol olup, bunun yaklaşık %98'i kaslarda, %1.5'i de karaciğer ve böbreklerde bulunur.

Diyetle alınan karnitin aktif bir transport mekanizması ile duodenum ve jejunumdan emilir. Glomerular filtrata geçen kısmının %90'ından fazlası geri emilir. Dışkı ile atılan miktarı ise ihmal edilebilir düzeydedir (1-5).

Karnitin vücutta sentez edilir

Diyetle alınması yanısıra, karnitin vücutta da sentez edilir. Bu nedenle, erişkinler için esansiyel değildir. Süt çocuklarının ise sentezleyebildikleri miktar, günlük gereksinimlerini karşılamaktan uzaktır (gereksinim: 13 µmol/kg/gün, sentezlenen miktar: 1.4 µmol/kg/gün). Karnitin biyosentezi için lizin, metionin ve kofaktör olarak da vitamin C, nikotinik asit, vitamin B₆ ve Fe⁺⁺ gereklidir (2-5) (Şekil 2).



Şekil 1. Karnitinin kimyasal formülü.

Bu sentez basamaklarından γ-bütirobetain'e kadar olanlar birçok dokuda, γ-bütirobetain den karnitine dönüşüm basamağı ise sadece karaciğer, böbrek ve beyinde yer alır.

Karnitinin işlevleri nelerdir?

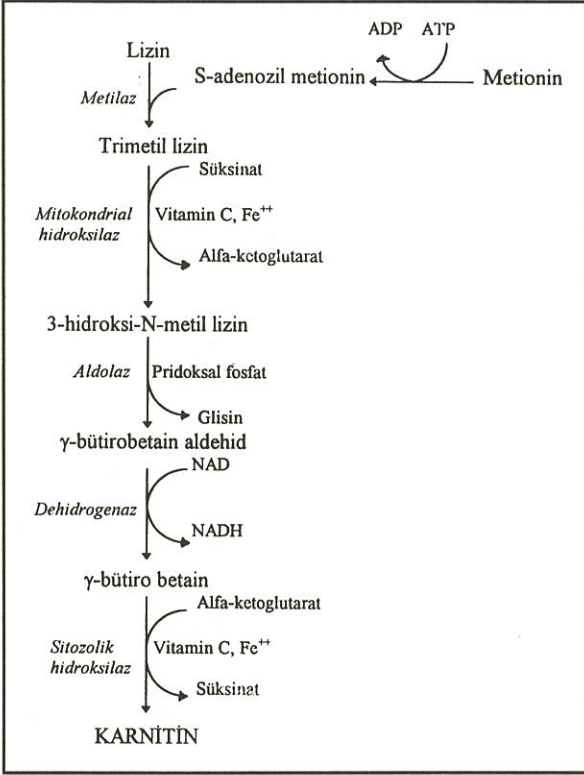
Karnitin ilk kez 1905 yılında hayvan kaslarından izole edilmiş, bazı temel fonksiyonlarının anlaşılması 1950 yılında gerçekleşmiş ve metabolik hastalıklarla ilişkisinin kurulması 1975 yılındaki ilk vaka raporlarıyla olmuştur (1,4-6).

1) Oniki karbondan daha uzun zincirli yağ asitlerinin mitokondri iç membranından matrikse taşınmasını sağlar. Mitokondri dış membranında uzun zincirli yağ asitlerinden açıl CoA sentetaz enzimi aracılığı ile açıl CoA oluşur. Açıl CoA membranlar arası boşluğa geçer. İç membranda yerleşik karnitin palmitoyl transfer I (CPT-I) yardımıyla açıl CoA'daki açıl grubu karnitine aktarılır ve açıl-karnitin oluşur. Açıl karnitin, karnitin-açıl karnitin translokaz enzimi ile mitokondri iç membranı boyunca matrikse doğru yer değiştirir. Burada karnitin palmitoyl transferaz II (CPT-II) enziminin katalizlediği bir reaksiyonla açıl karnitindeki açıl grubu açıl CoA'ya aktarılır. Açıl CoA, β-oksidasyona uğrar. Bu şekilde sentezlenen keton, glukozun yetersiz olduğu durumlarda beyinin başlıca enerji kaynağıdır (Şekil 3).

2) Mitokondri içinde açıl CoA/CoA oranını sabit tutarak tampon görevi yapar. Açıl CoA esterlerinin mitokondri matriksinde birikmesi, hücrede toksik ve bazı enzimler üzerinde inhibitör etkiye sahiptir. Karnitin, açıl CoA esterleri ile karnitin esterleri yaparak onları vücuttan uzaklaştırır ve toksik etkilerinin önüne geçer.

3) Dallı zincirli aminoasitlerin (lösin, izolösin, valin) metabolizmasına yardımcıdır. Karnitin dallı zincirli amino asitlerin oksidasyonunu stimüle etmektedir.

4) Açıl grupları yakalayıcısı (*scavenger*) gibi hareket eder. Tampon görevinin biraz daha ileri aşı-



Şekil 2. Karnitin biyosentezi.

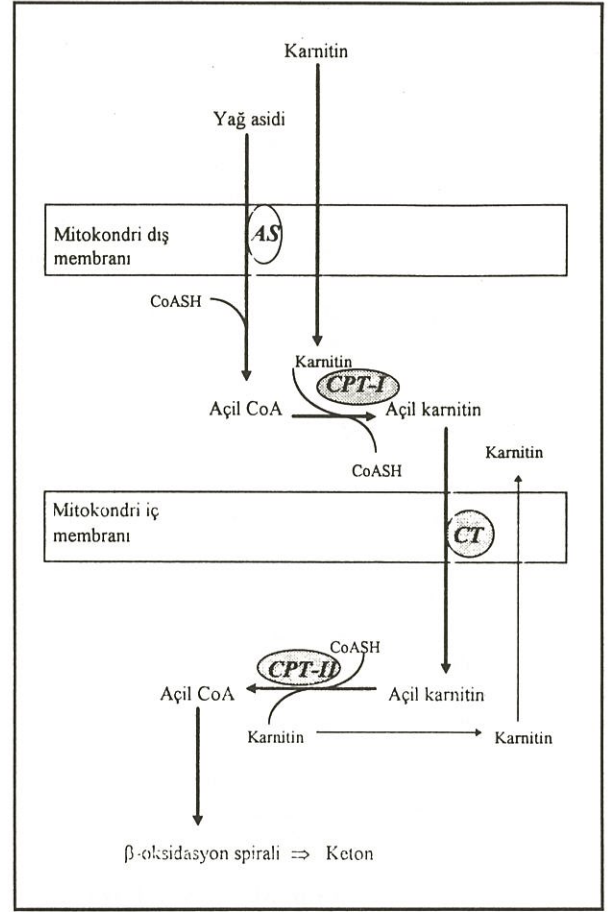
masıdır. Açıl CoA metabolizmasında bir defekt olduğunda veya açıl CoA oluşup daha ileri metabolize edilemediği durumlarda açıl grupları karnitin tarafından tutulur.

5) Peroksizomal yağ asidi oksidasyonunda rolü vardır. Peroksizomlardaki β-oksidasyonla çok uzun zincirli yağ asitlerinin (22 karbondan daha uzun) zincir uzunlukları kısaltılır. Karnitin zincir uzunlukları kısaltılmış bu yağ asitlerini mitokondriyal β-oksidasyon için peroksizomlardan matrikse taşır.

6) Membran stabilizatörüdür. Bu işlevinin uzun zincirli açıl CoA'ları mitokondri membranından uzaklaştırma yolu ile olduğu düşünülmektedir.

Karnitin eksikliğinin nedenleri nelerdir?

Karnitin eksikliği primer olabileceği gibi diğer bazı nedenlere ikincil de olabilir. Bazı metabolik hastalıklarda (organik asidemiler, açıl CoA dehidrogenaz eksiklikleri, mitokondriyal respiratuvar zincir defektleri, akçaağaç şurubu hastalığı ve ornitin transkarbamilaz eksikliği gibi), Reye sendromu, valproat kullanımı, renal Fanconi sendromu, kronik böbrek yetmezliği nedeni ile hemodiyaliz uygulaması, total parenteral beslenme, soya ağırlıklı beslenme, siroz ve kaşeksi, Kwashiorkor, kistik fibrozis, prematürel ve antibiyotik kullanımında (pivampisilin, pivmesilinam gibi) sekonder karnitin eksikliği görülebilir (5,7,13).



Şekil 3. Karnitin siklusu. AS: Açıl CoA sentetaz, CoASH: Koenzim, CPT: Karnitin palmitoyl transferaz, CT: karnitin/açıl karnitin translokaz.

Primer karnitin eksikliğinin sistemik ve miyopatik olmak üzere iki tipi vardır (2,14). Sistemik karnitin eksikliğinde plazma ve doku, miyopatik tipte karnitin eksikliğinde ise "uptake" defekti nedeni ile kas karnitin düzeyleri düşüktür.

Primer karnitin eksikliği otozomal resesif geçiş gösterir ve başlangıç yaşı 3 ay-38 yaş arasında değişir.

Karnitin eksikliğinin klinik bulguları nelerdir ve hangi hastalarda karnitin eksikliğinden şüphe edilmelidir?

Karnitin eksikliğinin başlıca klinik bulguları arasında tekrarlayan akut ensefalopati, kusma, şuur bulanıklığı, kardiyomiyopati, hepatomegali ve Reye sendromuna benzer klinik tablo sayılabilir (2,14).

Kardiyomiyopati, ensefalopati, nonketotik hipoglisemi, progresif kas güçsüzlüğü, büyüme geriliği ve/veya sık enfeksiyon hastalığı bulunan hastalarda karnitin eksikliği olasılığı hatırlanmalıdır (2,14).

Karnitin eksikliğinin laboratuvar bulguları nelerdir?

Nonketotik hipoglisemi, metabolik asidoz, transaminazlarda artma, hiperammonemi, hipoprotrombinemi, dikarboksilik asidüri (adipik, suberik ve sebasik asit itrahında artma) başlıca laboratuvar bulgularıdır. Eksikliğin tipine göre plazma ve adele karnitin düzeyleri düşük bulunur ve yağ boyaları ile kas dokusunda aşırı yağlanma olduğu gösterilebilir. Karnitin vücutta serbest ve açıl karnitin halinde bulunur. Normalde serbest karnitin konsantrasyonu daha yüksektir. Metabolik hastalıklarda genellikle açıl karnitin fraksiyonu artar (2,14).

Karnitin eksikliği nasıl tedavi edilmelidir?

Ataklar uzun süren açlık (12 saatten fazla) durumlarında uyarıldığından, bunların önlenmesi gerekir. Diyetle yağların oranı azaltılmalı, uzun zincirli yağlar yerine orta zincirli yağ asitleri kullanılmalı ve diyetteki karbohidrat oranı yükseltilmelidir. Karnitin 50-100 bazı metabolik hastalıklarda 200 mg/kg/gün dozunda günlük total doz 3-4'e bölünerek verilebilir. Akut ataklar sırasında intravenöz yol tercih edilir. Miyopatik tipte kortikosteroidlerle birlikte kullanılmasının karnitin "uptake"ini artırdığı bildirilmektedir.

Günlük toplam doz 15 grama kadar yükseltildiğinde diare ve kusma dışında önemli bir yan etkisi görülmemiştir (2,3,15).

Karnitin diğer kullanım alanları nelerdir?

Pediatride, primer karnitin eksiklikleri dışında organik asidemilerde asit metabolit atılımını hızlandırmak ve sekonder karnitin açığını kapatmak amacıyla, valproik asit kullanmakta olan epileptik hastalarda, renal Fanconi sendromunda ve malabsorpsiyon sendromlarında ve diyaliz altında olan kronik böbrek hastalarında karnitin kullanılabilir (15).

Erişkinlerde iskemik kalp hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Koroner arter hastalığı olanlarda karnitin taşikardiye azaltmakta, egzersiz toleransını arttırmakta ve iskemi bulgu ve semptomlarını azaltmaktadır. Stabil angina pectoris ve başlangıç halinde kalp yetmezliği olan hastalarda miyokardiyal fonksiyonları ve hastaların genel durumunu düzeltmektedir. Kardiyojenik şok ve kardiyak aritmi tedavisinde kullanılabileceği yolunda veriler bulunmaktadır. Bütün bu etkilerini bozulmuş kalp metabolizmasını düzenleyerek yapmaktadır (16-19). Karnitin başlıca sentez yerlerinden birinin böbreklerde olduğu hatırlanacak olursa, kronik böbrek hastalarında serbest karnitin miktarı azalmaya başlar ve diyalizle serbest karnitin fraksiyonundaki bu açık daha da belirgin hale gelir. Bu nedenle, diyaliz uygulanmakta olan kronik böbrek hastaları karnitin eksikliği açısından yakından izlenerek uygun zamanda, uygun dozda karnitin verilmeye baş-

lanmalıdır (20-22). Deneysel çalışmalar, diabetes mellitusta insulin yanında verilen karnitin kronik vakalarda kalp fonksiyon bozukluklarını önleyebileceğine işaret etmektedir (23).

KAYNAKLAR

1. Hoppel C. The physiological role of carnitine. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (Eds) L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, San Diego: Academic Press, 1992: 5-19.
2. Coşkun T. Beta oksidasyon defektleri. In: Haktan M, Aydın A, Çam H, Fıçıoğlu C (Eds) Metabolizma Hastalıklarında Yenilikler. İstanbul: Logos Yayıncılık Tic. A.Ş., 1993:76-85.
3. Roe CR, Coates PM. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Eds) The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Volume I, (7th Edition), New York: McGraw Hill, Inc., 1995: 1501-33.
4. Borum PR. Carnitine. Ann Nutr 1983; 3:233-59.
5. Giovannini M, Agostoni C, Salari PC. Is carnitine essential in children? J Int Med Res 1991; 19:88-102.
6. Siliprandi N, Sartorelli L, Ciman M, et al. Carnitine: metabolism and clinical chemistry. Clin Chim Acta 1989; 183:3-12.
7. Winter SC, Szabo-Aczel S, Curry CJR, et al. Plasma carnitine deficiency. Clinical observations in 51 pediatric patients. Am J Dis Child 1987; 141:660-5.
8. Dipalma JR. Carnitine deficiency. AFP 1988; 38:243-51.
9. Novak M. Carnitine supplementation in soy-based formula-fed infants. Biol Neonate 1990; 58 (Suppl 1): 89-92.
10. Engel AG, Rebouche CJ. Carnitine metabolism and inborn errors. J Inher Metab Dis 1984; 7 (Suppl 1): 38-43.
11. Böhles H, Evangelidou A, Bervoets K, et al. Carnitine esters in metabolic disease. Eur J Pediatr 1994; 153 (Suppl 1): S57-S61.
12. Feller AG, Rudman D. Role of carnitine in human nutrition. J Nutr 1988; 118:541-7.
13. Goa KL, Brogden RN. L-carnitine. A preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. Drugs 1987; 34:1-24.
14. DiDonato S, Gravaglia B, Dimoldi M, et al. Clinical and biochemical phenotypes of carnitine deficiencies. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (Eds) L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, San Diego: Academic Press, 1992: 81-98.
15. Winter SC, Vance WH, Zorn EM, et al. Carnitine deficiency in paediatrics: Experience at Valley Children's Hospital, Fresno, California. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (Eds) L-Carnitine and Its Role in Medi-

- cine: From Function to Therapy. London, San Diego: Academic Press, 1992:209-21.
16. Ferrari R, Visioli O. Effects of L-carnitine in coronary artery disease patients. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (Eds) L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, San Diego: Academic Press, 1992:265-82.
 17. Rizzon P, Di Biase M, Biasco G. Treatment of acute myocardial infarction with L-carnitine. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (Eds) L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, San Diego: Academic Press, 1992:283-93.
 18. Regitz V, Fleck F. Role of carnitine in heart failure. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (Eds) L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, San Diego: Academic Press, 1992: 295-323.
 19. Rizzon P, Biasco G, Di Biase M, et al. High doses of L-carnitine in acute myocardial infarction: metabolic and antiarrhythmic effects. Eur Heart J 1989; 10:502-8.
 20. Ahmad S. Carnitine, kidney and renal dialysis. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (Eds) L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, San Diego: Academic Press, 1992:381-400.
 21. Bartel LL, Hussey JL, Shrago E. Perturbation of serum carnitine levels in human adults by chronic renal disease and dialysis therapy. Am J Clin Nutr 1981; 34:1314-20.
 22. Vacha GM, Giorcelli G, d'Iddio S, et al. L-carnitine addition to dialysis fluid. A therapeutic alternative for hemodialysis patients. Nephron 1989; 51:237-42.
 23. Dhalla NS, Dixon IMC, Shah KR, et al. Beneficial effects of L-carnitine and derivatives on heart membranes in experimental diabetes. In: Ferrari R, Dimauro S, Sherwood G (Eds) L-Carnitine and Its Role in Medicine: From Function to Therapy. London, San Diego: Academic Press, 1992: 411-26.

HABERLER

- ✓ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığına Sayın Prof. Dr. Yavuz Renda atandı.
- ✓ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekan Yardımcılıklarına Sayın Prof. Dr. Zafer Öztekin ve Sayın Prof. Dr. Serhat Ünal atandılar.
- ✓ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı bünyesinde "Beyin Hastalıkları Araştırma Laboratuvarı" kuruldu.

- ✓ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Oğuz Kayaalp Türkiye Bilimler Akademisi asil üyeliğine atandı.
- ✓ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa İlhan Yüksek Öğretim Kurulunda oluşturulan Milli Komiteler Koordinasyon üst kuruluna atandı.

DNA polimorfizmi ve tıbbi önemi

Dr. Tayfun Özçelik

Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi
Biyoloji Bölümü Doçenti

Günümüzde tıbbi genetik alanında yaşanmakta olan devrimin gerçekleşmesini sağlayan en önemli gelişmelerden biri DNA molekülü üzerinde bulunan nükleotid dizisi değişimlerinin direkt olarak görülebilir hale getirilmesi olmuştur. Söz konusu dizi değişimleri bir topluluğun incelenmesi amacıyla kullanıldığında DNA polimorfizmi olarak adlandırılır. DNA polimorfizmleri genlerin kodlayan (ekzon) veya kodlamayan (intron) bölgelerinde ve gen dışı DNA bölgelerinde olabilirler; genetik hastalıklara neden olan nükleik asit değişikliklerinden (mutasyon) farklı olarak herhangi bir genetik hastalığın direkt sebebi de değildir (1). Herhangi iki insanın genomları karşılaştırıldığında yaklaşık her 100 ile 500 nükleotitten birinin farklı olduğu ileri sürülmüştür. Bu itibarla yaklaşık 3×10^9 nükleotitten oluşan bir haploid genomun maternal ve paternal kaynaklı haploid kopyaları arasında yaklaşık 10 milyon nükleotidlik fark vardır. Söz konusu farklılıkların genomdaki dağılımına bakıldığında da kodlamayan bölgelerinde kodlayan bölgelere kıyasla yaklaşık on kez daha sık olduğu bulunmuştur (2).

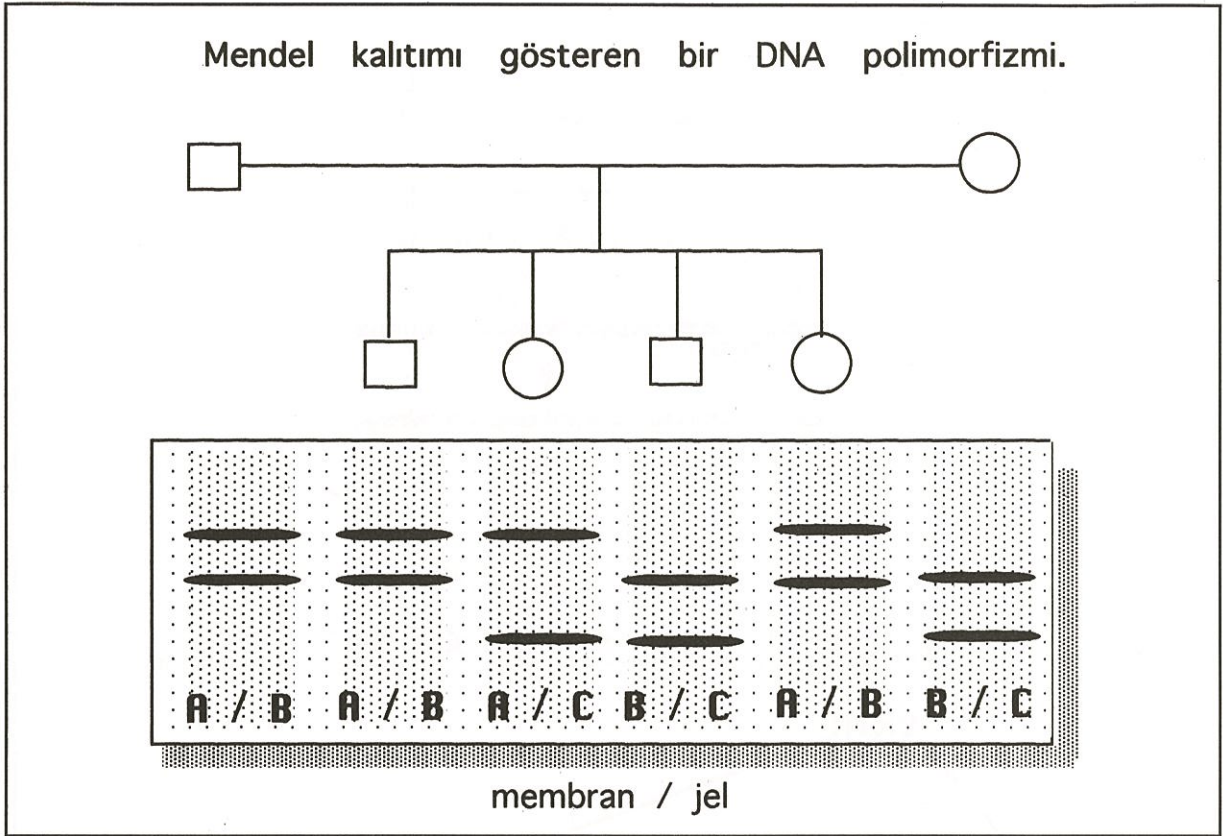
DNA polimorfizmlerinin direkt olarak tesbit edilebilmesi tıbbi genetik açısından önem taşıyan genlerin kalıtımının bir aile içinde incelenmesini mümkün kılmıştır (3). Örneğin Mendel katılımı gösteren kistik fibrozis, Duchenne/Becker müsküler distrofisi ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların kromozomal lokalizasyonları belirlenmiş; diyabet, ateroskleroz ve Alzheimer hastalığı gibi sık karşılaşılan hastalıklara karşı kişilerin yakınlığı tesbit edilebilir hale gelmiştir (4).

Bunların yanında DNA polimorfizmleri tümör oluşumu ve ilerlemesi gibi patolojik olayların genetik temelleri üzerinde de önemli bilgiler vermektedir. Örneğin belli bir kromozom bölgesinin kaybı sonucu gelişen bazı tümör tiplerinde (5), söz konusu kaybın tesbitinde polimorfizmler genetik işaretleyiciler olarak kullanılmaktadır. Böylece kişilerin kolon kanseri gibi sık görülen tümörlere veya reti-

noblastoma, Wilms tümörü gibi nadir rastlanan çocukluk çağı tümörlerine karşı yakınlığının belirlenmesinde DNA polimorfizmleri önemli katkılar sağlamıştır (6).

DNA polimorfizmlerinin pek çok değişik formu bulunmaktadır. Bunların tümünün bir genetik işaretleyici olarak değerli olmasının nedeni ise karmaşık olmayan kurallara göre kalıtımlardır. Cinsiyet kromozomları hariç insanların kromozomları çift kopyadır. Eğer bir ailede incelenen kromozom çiftinin kalıtımı veya tümör gelişimi sırasında kaybedilen bir kromozom bölgesi hakkında DNA polimorfizmleri ile bilgi almak istenirse, söz konusu kromozom itibarıyla genotipleme yapılacak DNA polimorfizminin ilgili bireyde bilgi verici olması gereklidir. Bu ise incelenen DNA dizisinin iki kromozomda farklı olması ile mümkün olur (Şekil 1). Bir polimorfik bölgedeki DNA dizisinin iki kromozomda farklı olma olasılığı ne kadar yüksek ise o bölge genetik çalışmalar için o kadar değerlidir. Bu bölgelerde bir kişi yüksek olasılıkla farklı DNA dizilerine sahiptir ve böylece aynı kromozomun iki kopyası birbirinden ayrılabilir.

DNA polimorfizmleri tek bir nükleotidin değişimine bağlı olarak ortaya çıkabilirler. Söz konusu değişim bir restriksiyon enziminin DNA'da tanıdığı dizi motifinin içinde yer alıyorsa o enzim kullanılarak yapılan bir sindirme işlemi sonucuna göre polimorfizm hakkında bilgi alınır. Bu tip polimorfizmlere restriksiyon fragman boy polimorfizmleri (*restriction fragment length polymorphism - RFLP*) denir (1) (Şekil 2 üst). Bunun yanında insan genomunda aynı DNA dizisinin ardışına tekrarlandığı bölgeler bulunmaktadır. İşte bu tekrar motifi içeren DNA dizileri polimorfik olabilirler. Bu dizileri polimorfik kılan unsur içerdikleri tekrar motiflerinin sayısının değişken olmasıdır. Bu nedenle böyle dizilere değişken sayıda rastgele tekrarlar (*variable number of tandem repeats - VNTR*) adı verilir (7,8) (Şekil 2 alt). Rastgele tekrar içeren DNA dizilerinde

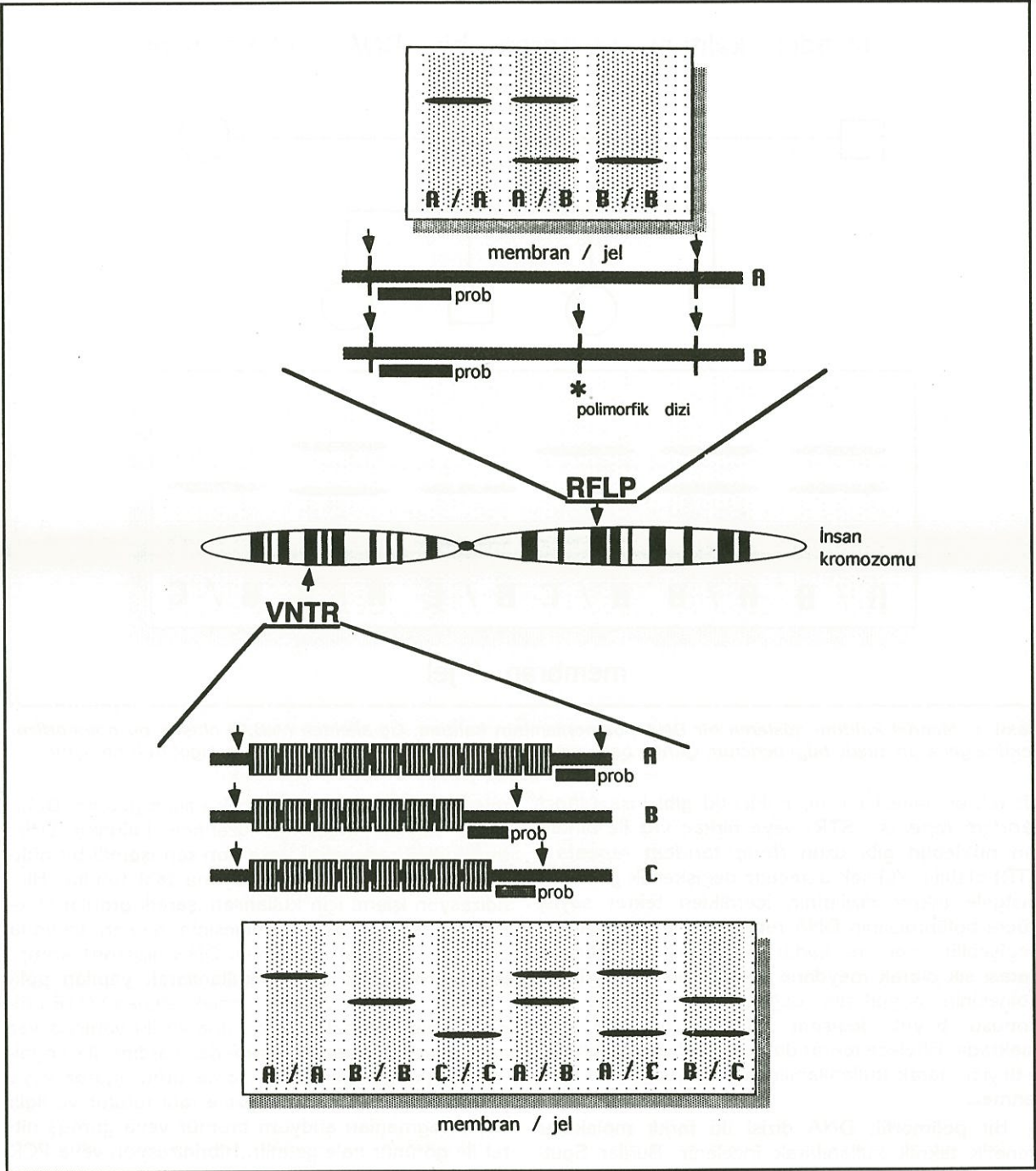


Şekil 1. Mendel kalıtımı gösteren bir DNA polimorfizminin kalıtımı. Üç allelden (A,B,C) oluşan bu polimorfizm şekilde yer alan ailede bilgi vericidir. Çünkü baba ve anne bu polimorfizm itibarı ile heterozigot bulunmuştur:

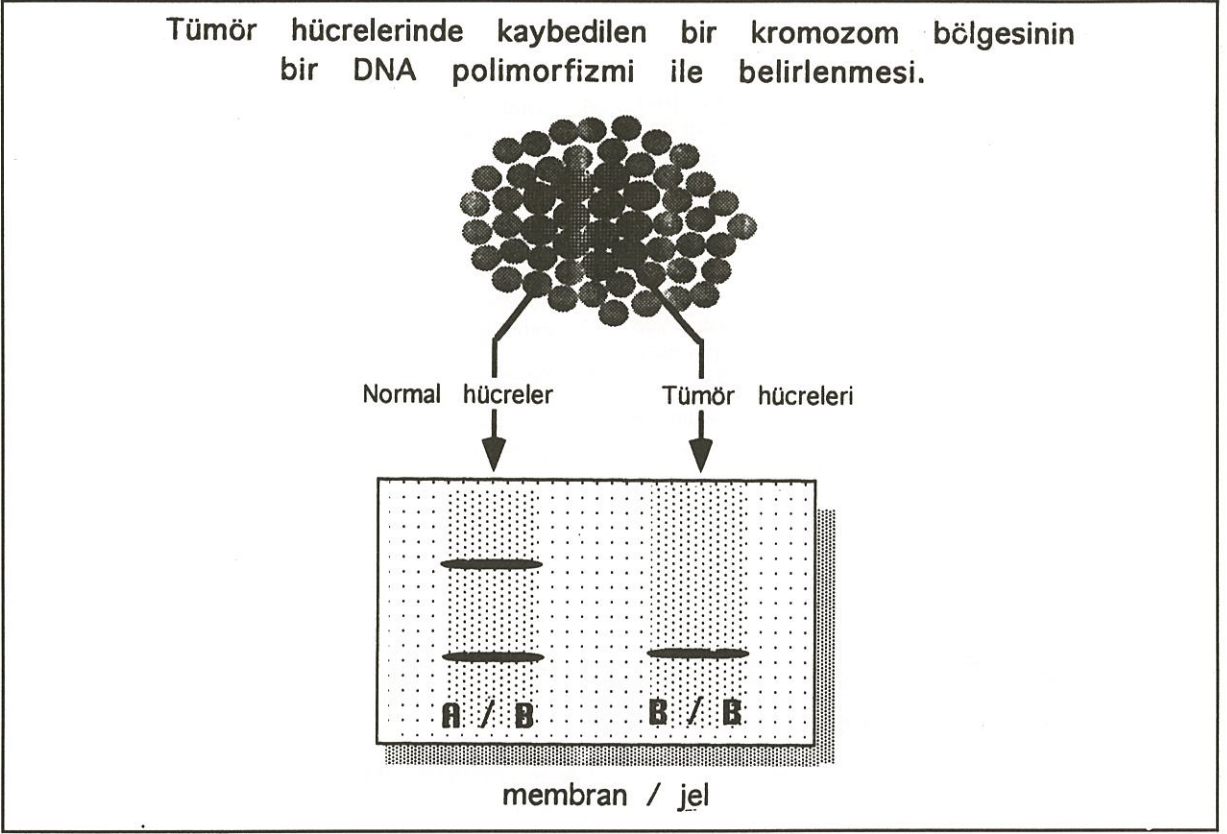
bir tekrar ünitesi iki, üç nükleotid gibi kısa (*short tandem repeats* - STR) veya birkaç yüz ile birkaç bin nükleotid gibi uzun (*long tandem repeats* - LTR) olabilir. Yüksek derecede değişkenlik gösteren rastgele tekrar dizilerinin içerdikleri tekrar sayısı hücre bölünmesinin DNA replikasyonu aşamasında değişebilir. Her ne kadar böyle bir replikasyon hatası sık olarak meydana gelerek polimorfik DNA bölgesinin boyutlarını değiştirmekte ise de söz konusu boyut değişimi minimal düzeyde kalmaktadır. Böylece tekrar dizilerinin birer genetik işaretleyici olarak kullanılabilirliği olumsuz yönde etkilenmez.

Bir polimorfik DNA dizisi iki farklı moleküler genetik teknik kullanılarak incelenir. Bunlar Southern blot ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleridir (9). İncelenen polimorfizmin boyuna göre bu iki teknikten biri seçilir. Southern blot tekniğinde ilk olarak DNA bir restriksiyon endonükleazı ile sindirilir. Restriksiyon endonükleazları çift sarmallı DNA'yı belli bölgelerden ikiye ayıran enzimlerdir. Parçalara ayrılan DNA molekülleri agaroz jel elektroforezi ile boylarına göre ayrıştırılır ve naylon bir membrana aktarılır. Bu aktarım sırasında çift sarmallı olan DNA fragmanlarının arasında bulunan hid-

rojen bağları kırılarak tek iplik haline getirilir. Daha sonra naylon membran üzerinde bulunan DNA molekülleri radyoaktif veya floresan işaretli bir nükleik asit probu ile hibridizasyona tabi tutulur. Hibridizasyon işlemi için kullanılan işaretli proplar incelenmek istenen VNTR bölgesinin hemen yanında bulunan ve tekrar içermeyen DNA dizilerine komplementerdir. PCR tekniği kullanılarak yapılan polimorfizm tayininde ise incelenmek istenen VNTR bölgesi hemen bu bölgenin dışında ve iki yanında yer alan dizileri hedefleyen primerler yardımı ile çoğaltılır. Çoğaltma işleminden sonra ürün agaroz veya poliakrilamid jel elektroforezine tabi tutulur ve ilgili DNA fragmanları etidyum bromür veya gümüş nitrat ile görünür hale getirilir. Hibridizasyon veya PCR sonucu görünür hale gelen DNA fragmanlarının naylon veya jel üzerindeki pozisyonları incelenen polimorfik DNA dizisi hakkında bilgi verir. Bu iki teknikten hangisinin seçileceğini VNTR lokusunun boyu belirler. Yirmi ile 40 nükleotid dizisinden oluşan bir tekrar sonuç olarak birkaç yüz ila birkaç bin dizilik bir polimorfik DNA fragmanının oluşumuna yol açabilir. İki, üç, dört veya beş nükleotid gibi kısa bir tekrar ünitesi içeren polimorfik DNA fragmanları için PCR tekniğini kullanmak yararlı olacaktır. Uzun



Şekil 2. RFLP (üst) ve VNTR (alt) tipi kalıtların şematik çizimi. RFLP'de total genomik DNA bir restriksiyon enzimi ile sindiriliyor. Enzimin DNA'yı kestiği bölgeler (↘) ile gösterilmiştir. Polimorfik DNA dizisinin olduğu bölgede(*) restriksiyon enzimi A kromozomunu kesmezken B kromozomunu kesiyor. Bu polimorfizmin görünür hale gelmesi için bir nükleik asit probu (■) ile hibridize ediliyor. Oluşan DNA fragmanlarına göre genotipleme yapılıyor. Kişi homozigot ise A/A veya B/B; heterozigot ise A/B genotipine sahiptir. VNTR tipi polimorfizmlerde görülen ve ardışık tekrarlayan dizi motifi (□) A kromozomunda 10 kez; B kromozomunda 7 ve C kromozomunda 8 kez tekrarlanmıştır. Restriksiyon enziminin DNA'yı kestiği bölgeler tekrar dizilerinin dışında ve iki yanında yer alıyor. Southern blot için kullanılan prob (■) da tekrarların hemen dışında bulunan bir DNA dizisine komplementer. Kişinin homozigot (A/A, B/B, C/C) veya heterozigot (A/B, A/C, B/C) olmasına göre genotipleme yapılıyor.



Şekil 3. Tümör hücresinde kaybedilen bir kromozom bölgesi polimorfik DNA işaretleyicileri ile tesbit edilebilir. Bunun için incelenen polimorfizmin bilgi verici olması ve delesyon gösteren kromozom bölgesine haritalanması gereklidir. Şekilde gösterilen polimorfizm itibarı ile tümör hücreleri A allelini kaybetmişlerdir.

tekrar üniteleri içeren polimorfik DNA fragmanları için ise Southern blot tekniği uygundur. Hangi teknik kullanılırsa kullanılsın sonuç olarak polimorfik DNA fragmanının bulunduğu kromozom üzerinde yeralan iki referans noktası arasındaki uzaklık hakkında bilgi elde edilmeye çalışılır. Bu iki nokta arasında kalan bölgede polimorfik DNA ve komşu nükleotid dizileri bulunur. Bu iki noktayı Southern blotta restriksiyon endonükleazının ikiye ayırdığı, PCR'da ise primerlerin bağlandığı diziler belirler. PCR veya Southern blot teknikleri ile elde edilen DNA fragmanları ilgili polimorfik lokus bilgi verici ise bir kromozom çiftini birbirinden ayırmaya yarar. İnsanlarda yapılan genetik araştırmalarda her iki teknik de sık olarak kullanılmakta, "bağlantı analizi" (*linkage analysis*) ile tıbbi önemi olan genlerin ve hastalık genlerinin kromozomlara haritalanması çalışmalarında değerli bilgiler elde edilmektedir.

Tümörler üzerinde yapılan çalışmalarda normal doku hücreleri ile kanser hücrelerinin DNA'ları karşılaştırılır. Normal hücrelerden genellikle farklı boyda iki adet fragman, tümör hücrelerinden ise bir tek fragman elde edilir (Şekil 3). Bu bulgu tümör gelişimi sırasında kaybolan bir kromozom bölgesinin

(heterozigote kaybı - *loss of heterozygosity*) teşhis edilmesini sağlar. Tabii böyle bir çalışmada incelenen tümör hücrelerinin normal hücrelerle kontamine olmaması, üzerinde önemle durulması gereken bir noktadır. Özellikle PCR ile yapılan bir incelemede başlangıçta çok az olan bu normal hücrelere ait DNA da çoğalabilir ve sonuçların doğruluğunu etkiler. Halbuki Southern blot tekniği ile görünür hale gelen DNA fragmanlarının yoğunluğu (intensite) başlangıçta izole edilen DNA miktarını yansıtır ve göreceli olarak farklı konsantrasyonlarda olan DNA fragmanları hakkında bilgi verir. Bu nedenle belli kromozom bölgelerini kaybetmiş tümör hücreleri incelenirken Southern blot tekniği PCR tekniğine tercih edilmelidir.

Genetik haritalama çalışmalarında VNTR'lerin kromozomal lokalizasyonları belirlenmektedir. Günümüzde insan genomunda binlerce iyi incelenmiş ve haritalanmış VNTR tesbit edilmiştir (10). Kromozomlar üzerinde birbirlerine yakın olarak bulunan bu VNTR'ler veya bir başka deyişle genetik işaretleyiciler genetik haritalama çalışmalarında bir devrim yaratmıştır.

Yakın bir geçmişte dek insanlarda hastalıklara

neden olan genlerin aydınlatılamamasının en önemli nedenlerinden biri yeterli sayıda genetik işaretleyicinin bilinmiyor olmasıydı. Ama günümüzde rekombinant DNA tekniklerinin yardımı ile polimorfik DNA dizilerinin tanımlanmış ve bu engel aşılmıştır. Böylece pek çok tıbbi öneme sahip gelişmenin yakın bir gelecekte gerçekleşmesi beklenmektedir (11).

KAYNAKLAR

1. Botstein D, White RL, Skolnick M, et al. Construction of a genetic linkage map using restriction length polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1980; 32:314-31.
2. Cooper DN, Smith BA, Cooke HJ, et al. An estimate of unique DNA sequence heterozygosity in the human genome. *Hum Genet* 1985; 69:201-5.
3. White R, and Laouel JM. Chromosome mapping with DNA markers. *Sci Am* 1988; 258:40-8.
4. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO. HLA-DQB gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1987; 329:599-604.

5. Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68:820-3.
6. Stanbridge EJ. Human tumor suppressor genes. *Annu Rev Genet* 1990; 24:615-57.
7. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable 'minisatellite' regions in human DNA. *Nature* 1985; 314:67-73.
8. Nakamura Y, Leppert M, O'Connell P, et al. Variable number of tandem repeat (VNTR) markers for human gene mapping. *Science* 1987; 235:1616-22.
9. Weber JL, May PE. Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet* 1989; 44:388-96.
10. Gyapay G, Morissette J, Vignal A, et al. The 1993-94 Genethon human genetic linkage map. *Nat Genet* 1994; 7:246-339.
11. Housman D. Human DNA polymorphism. *N Engl J Med* 1985; 332:318-20.

GELECEK SAYILARDA

Peptik ülser tedavisinde güncel durum
Gonca Tatar

Migren mekanizmaları ve tedavi
Tülay Kansu

Yaşlılık ve seksüel disfonksiyon
Ali Ergen, Cem Aygün

Miyopi tedavisi
Murat Irkeç

Kırmızı göz
Mehmet Orhan

Sinüzit: endoskopik cerrahi
Metin Önerci

Doğuştan kalça çıkığı
Talat Göğüş

TIPS: Transjuguler intrahepatik portasistemik şant
Aytekin Besin

El yüz yanıklar
Fiğen Özgür

PANEL

Osteoporoz
Yeşim Gökçe Kutsal, Miyase Bayraktar, Timur Gürkan, Mazhar Tokgözoğlu

BİR KONU İKİ GÖRÜŞ

Erken evre meme kanserinde koruyucu cerrahi ve Radyoterapi mi? Radikal cerrahi mi?
Lale Atahan, İskender Sayek
Yorum : *Eşmen Baltalı*

NASIL TEDAVİ EDİLİR

Çocuklarda idrar yolu enfeksiyonları
Ümit Saatçi

Akne tedavisi
Nilgün Atakan

İLAÇ DERLEMESİ

Antidepressifler
Oğuz Güç

Düşük molekül ağırlıklı heparin
Semra Dündar

Antilipid ilaçlar
Lale Tokgözoğlu

TEMEL TIPTAN KLİNİĞE

Adli amaçlı DNA analizleri
Tayfun Özçelik

Endotelinlerin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü
Meral Tuncer

GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL

Nitrik oksit
Metin Çakmakçı

Siklooksijenaz
Mustafa İlhan

BİLİMSEL YAYIN DÜNYASINDAN

TIBBİ İSTATİSTİK

Perfore akciğer kist hidatiği: Perkütan tedavi yaklaşımı

Dr. İsmail Çerezci¹, Okan Akhan², Nural Kiper³, Levent Oğuzkurt¹,
N. Mustafa Özmen²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Radyoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi¹, Doçenti²

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Ünitesi Doçenti³

Kist hidatik akciğere karaciğerden sonra ikinci sıklıkta yerleşir. Kistin büyümesi ile oluşan bası bulguları, komplikasyon gelişmesi ile oluşan bulgular ve isidental tanı başlıca başvuru nedenleridir.

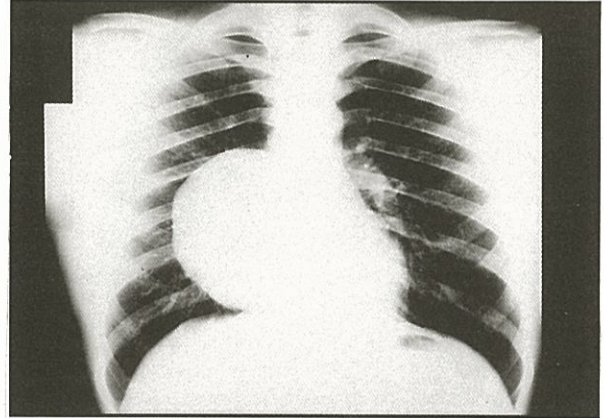
Pulmoner kist hidatikte geleneksel tedavi yöntemi cerrahidir. Son yirmi yıldır uygulanan uzun süreli benzimidazol-karbamat tedavisi bir diğer yöntemdir. Ancak son yıllarda perkütan tedavi yeni seçenek olarak ortaya çıkmaktadır (1). En sık komplikasyon total veya parsiyel perforasyondur (2). Perforasyon bronşa, plevraya, mediastene veya vasküler yapılara olmaktadır. Bunlara bağlı hidropnömotoraks, bronş veya trakea obstrüksiyonu, anafaktik reaksiyon, enfeksiyon, abse, bronşiektazi gelişimi fatal seyredebilmektedir (1,2).

Bu olgu sunumunda perfore akciğer kist hidatikli bir hastada perkütan tedavi yaklaşımı sunulacaktır.

VAKA SUNUSU

Pediyatri polikliniğine ateş ve halsizlik şikayetiyle başvuran 15 yaşında erkek hastada akciğer grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve ultrasonografi (US) incelemeleri ile akciğer ve karaciğerde tip 1 kist hidatik saptandı (Resim 1). 10 mg/kg albendazol tedavisi verilerek hasta izleme alındı. İki ay sonraki kontrol US incelemesinde karaciğerdeki kist hidatiğin tip 4 olduğu ve sıvı kapsamının belirgin azaldığı izlendi.

Üç ay sonra hasta ağzından su ve kan gelmesi üzerine Çocuk Acil Polikliniğine başvurdu. Radyolojik incelemelerle akciğerdeki kist hidatiğin hem bronşa hem de plevraya açıldığı saptandı (Resim 2). Aynı gün Girişimsel Radyoloji Ünitesi'nde modifiye Seldinger yöntemi ile floroskopi kılavuzluğunda perkütan girilerek plevraya ve kist içine ayrı ayrı birer adet 6F "pigtail" kateter yerleştirildi. Dört gün son-

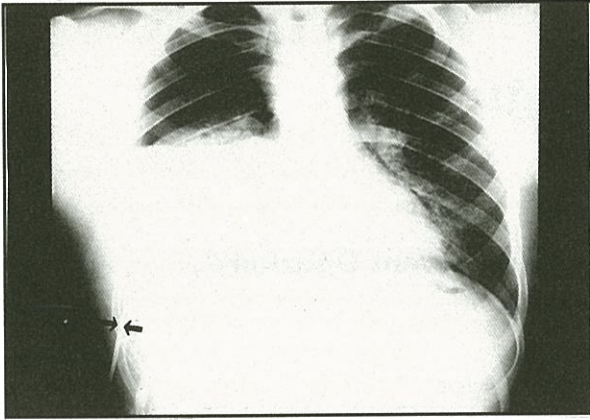


Resim 1. PA akciğer grafisinde sağda düzgün konturlu kist hidatik lezyonu.

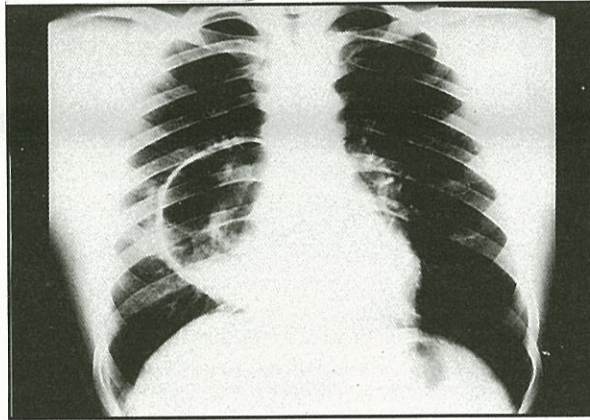


Resim 2. Kist düzeyinden geçen BT kesitinde içi hava ile dolu kistik kavite ve plevral effüzyon.

raki kontrol akciğer grafisinde pnömotoraks görülmesi üzerine aynı yöntemle floroskopi eşliğinde 3. bir kateter yerleştirilerek Heimlich valvine bağlandı



Resim 3. PA akciğer grafisinde hidropnömotoraks görünümü. Kistik kavite içinde ve pleural boşluğa yerleştirilen iki ayrı kateter izlenmektedir.



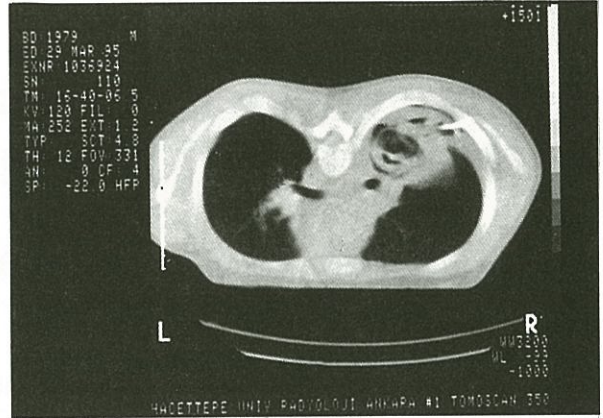
Resim 4. Kateterler çıkarıldıktan sonra PA akciğer grafisinde hidropnömotoraksın kaybolduğu ve kistin sadece hava ile dolu olduğu izleniyor.

(Resim 3). Hastanın on günlük izleminde sırasıyla pnömotoraksın, pleural sıvının ve kist içi sıvının kaybolması ile kateterler çıkarıldı (Resim 4). İki gün sonra hasta taburcu edildi.

İki ay sonra ateş nedeniyle tekrar başvuran hastanın BT incelemesinde pnömonik infiltrasyon ve ampiyem saptandı. Ampiyeme BT eşliğinde perkutan yolla modifiye Seldinger yöntemi ile girilerek 9F pigtail kateter yerleştirildi ve uygun antibiyotik tedavisi başlandı (Resim 5). İki gün sonra hastanın kliniğinin düzeldiği ve ampiyemin kaybolduğu izlendi. Aynı gün kateter çıkarıldı.

YORUM

Torakal kist hidatikte geleneksel tedavi yöntemi cerrahidir. Geniş serilerde mortalite %1-5 arasında değişmektedir (3-5). Perfore kist hidatik cerrahisinde kist içeriğinin bronşial aspirasyonu ile gelişen solunum güçlüğü önemli sorundur (6). Perfore kist hidatiklerde cerrahi sonrası rekürrens %10 olarak bildirilmiştir (5).



Resim 5. BT kesitinde ampiyem içine yerleştirilen kateter izleniyor.

Benzimidazol-karbamat (albendazol, mebendazol) tedavisi bazı kliniklerde pulmoner kist hidatik tedavisinde birinci seçenektir. İlaç tedavisi ile %100'e yakın başarı, düşük rekürrens ve komplikasyon (karaciğer enzim aktivitesinde artış, lökopeni, anemi, gastrointestinal bulgular, santral sinir sistemi bulguları, alopesi) bildirilmesinin yanısıra %30 başarı, %23 ilaca cevapsızlık, %47 minimal iyileşme, %20 ilaca bağlı komplikasyon da bildirilmiştir (7-12).

Pulmoner kist hidatiklerde ilaca cevabın karaciğerden daha iyi olduğu bildirilmektedir. Ancak ilaca cevapsız bir hasta grubu vardır (2,7). Ayrıca perfore kist hidatiklerde cerrahi öncesi ilaç tedavisi de önerilmektedir(13).

Kist hidatiklerin perkutan tedavisi özellikle karaciğerde son yıllarda uygun hastalarda ilk seçenek olma yolundadır (14-16). Akciğer kist hidatiğinde ilk aspirasyon transbronşial yolla Öger ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (17). Saidi 1990'da perfore pulmoner kist hidatikli 7 hastada, bronşial obstrüksiyonu önlemek amacıyla intraoperatif transbronşial aspirasyonu tanımlamıştır (6). Mc Corkell 4 hastada, Karawi 1 hastada tanı amacıyla trans-toraksik pulmoner kist hidatiğe girim ve aspirasyon uygulamıştır (18,19).

Akhan ve arkadaşları 8 hastada 11 kist hidatiğe perkütan tedavi uygulamıştır (1). Her ne kadar perkutan yolla tedavinin anafilaktik reaksiyon ve yayılım açısından riskli olduğu düşünülürse de perkutan tedaviye bağlı ölüm bildirilmemiştir (1,6,17-19).

Pulmoner kist hidatikte en sık komplikasyon perforasyondur. Perforasyon en sık bronşa ikinci sıklıkta plevraya olmaktadır. Mediasten ve vasküler yapılarına açılım nadir görülmektedir. Bunlara bağlı gelişen hidropnömotoraks, bronş veya trakea obstrüksiyonu, anafilaktik reaksiyon, abse, enfeksiyon, bronşektazi, atelettazi önemli ve fatal seyrebilen komplikasyonlardır (2,4).

Olgumuzda medikal tedavinin beşinci ayında klinik ve radyolojik incelemelerle kist hidatiğin bronş

ve plevraya açıldığı saptandı. Bu tür perforasyon sonucu hidropnömotoraks, bronş veya trakea obstrüksiyonu, bakteriyel süperenfeksiyon beklenen komplikasyonlardır. Ayrıca kist içi sıvının miktarı ile bakteriyel süperenfeksiyonun oluşmasının doğru orantılı olduğu düşünülmektedir (1). Perforasyon sonrası en kısa sürede plevral sıvının ve mümkünse kist içi sıvının drenajının sözedilen komplikasyonları azaltmada etkin olacağı açıktır. Bu nedenle plevral sıvı ve kavite ayrı ayrı kateterize edilerek boşaltılmış, gelişen pnömotoraksın tedavisi için üçüncü bir kateter yerleştirilerek Heimlich valvine bağlanmıştır (20). Bu yaklaşımla plevral effüzyon ve pnömotoraks tedavi edilebilmiştir. Ayrıca kavite-bronş ve kavite-plevral ilişkileri kapatılabilmektedir. Perkutan tedavi yaklaşımı ile hastanın genel durumu düzelterek acil cerrahi gereksinimi ortadan kaldırılmıştır.

Görüntüleme yöntemleri eşliğinde perkutan yaklaşımla kist hidatik tedavisinin yanısıra, perfore akciğer kist hidatiğine sekonder oluşan komplikasyonların tedavisinde de perkutan yaklaşım gözönünde bulundurulması gereken bir tedavi seçeneğidir.

KAYNAKLAR

- Akhan O, Özmen M, Dinçer A, et al. Percutaneous treatment of pulmonary hydatid cysts. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1994; 17:271-5.
- Ramos L, Hernandez M, Illanas M, et al. Radiological characteristics of perforated pulmonary hydatid cysts. *Radiology* 1975; 116:539-42.
- Çetin G, Doğan R, Yüksel M, et al. Surgical treatment of bilateral hydatid disease of the lung via median sternotomy: Experience in 60 consecutive patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 36:114-7.
- Aytaç A, Yurdakul Y, İkizler C, et al. Pulmonary hydatid disease: Report of 100 patients. *Ann Thorac Surg* 1977; 23:145-51.
- Ayuso LA, de-Peralta GT, Lazaro RB, et al. Surgical treatment of pulmonary hydatidosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 82:569-75.
- Saidi F, Nobahar MR. Intraoperative bronchial aspiration of ruptured pulmonary hydatid cysts. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:631-6.
- Göçmen A, Toppare MF, Kiper N. Treatment of hydatid disease in childhood with mebendazole. *Eur Respir J* 1993; 6:253-7.
- Davis A, Pawlowski S, Dixon H. Multicentre clinical trials of benzimidazolecarbamates in human echinococcosis. *Bulletin of the WHO* 1986; 64:383-8.
- Morris DL, Clarkson MJ, Stallbaumer MF, et al. Albendazole treatment of pulmonary hydatid cysts in naturally infected sheep: a study with relevance to the treatment of hydatid cysts in man. *Thorax* 1985; 40:453-8.
- Morris DL, Dykes PW, Marriner S, et al. Albendazole objective evidence of response in human hydatid disease. *JAMA* 1985; 253:2053-7.
- Toppare MF, Göçmen A, Kiper N. Plasma levels of mebendazole in children with hydatid disease. *Ann Tropical Paediatr* 1992; 12:1-3.
- Aggrawal P, Wali JP. Albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. *Thorax* 1991; 46:599-600.
- Mulhall PP. Treatment of a ruptured hydatid cyst of lung with mebendazole. *Br J Dis Chest* 1980; 74:306-8.
- Gargouri M, Amor NB, Cheida FB, et al. Percutaneous treatment of hydatid cysts (*Echinococcus granulosus*). *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990; 13:169-73.
- Akhan O, Dinçer A, Gököz A, et al. Percutaneous treatment of abdominal hydatid cysts with hypertonic saline and alcohol: an experimental study in sheep. *Invest Radiol* 1993; 28:121-7.
- Akhan O, Özmen MN, Dinçer A, et al. Liver hydatid disease: Long-term results of percutaneous treatment. *Radiology* 1995 December (baskıda).
- Öğür O. Lungenechinokokkus: Diagnostische und therapeutische möglichkeiten mittels peripherer katehetersaugbiopsie. 1976; 30:292-300.
- McCorkell SJ. Unintended percutaneous aspiration of pulmonary echinococcal cysts. *AJR* 1984; 143:123-6.
- Karawi M, Mohamed AR, Tayeb B, et al. Unintentional percutaneous aspiration of a pleural hydatid cysts. *Thorax* 1993; 46:859-60.
- Conces D, Tarver RD, Gray WC, et al. Treatment of pneumothorax utilizing small caliber chest tubes. *Chest* 1988; 94:55-7.

Dergiler, ülkeler ve üniversiteler

Dr. Metin Çakmakçı¹, Dr. M. Oğuz Güç²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Doçenti¹, Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti²

Bu ay biraz dergilerden söz etmek istiyoruz. Geçen sayımızda bilimsel yayınların etkileyebilirlik güçlerinin matematiksel bir ölçüsü olarak o makalelere yapılan atıfların sayısı ile impakt faktörü kavramından söz etmiştik. Bu olayın doğal bir sonucu olarak, yüksek sayıda atıf alan, iz bırakır nitelikte makalelerin yayınlandığı dergilerin de göresel olarak daha önemli oldukları düşünülebilir. Buna da *derginin impakt gücü* denir. Çeşitli bilimsel dergiler arasında yapılacak böyle bir kıyaslama, kütüphanelerde buldurulacak dergilerin seçimi konusunda nesnel bir kriter olarak kullanılabilir. En azından "buldurulması zorunlu" dergiler saptanabilir. Nitekim günümüzde birçok kütüphane, kısıtlı olan mali kaynaklarını akılcı bir şekilde dergi aboneliğinde kullanabilmek için bu yola başvurmaktadır. Aşağıdaki listede 1945-1988 yılları arasında en çok atıf alan makalelerin yayınlandığı bilimsel dergiler, yayına başladıkları tarihleri ve atıf rekortmeni olan ilk 400 adet makaleden kaçını yayınladıkları verilmektedir.

Dergi Adı	Yayına Başlama Yılı	Makale Sayısı
1. Journal of Biological Chemistry	1905	17
2. Proceedings of National Academy of Sciences, USA	1915	6
3. Nature	1869	5
4. Annals of Biochemistry	1960	4
5. Biochemical Journal	1906	4
6. Journal of Cell Biology	1962	4
7. Journal of Molecular Biology	1959	4
8. Acta Crystallografica	1948	3
9. Annals of Chemistry	1929	3
10. Annals of New York Academy of Sciences	1877	3

Öte yandan, yukarıdaki dergilerin 1969-1989 yılları arasında aldıkları toplam atıflarına bakacak olursak benzer bir liste ile karşılaşmaktayız.

Dergi Adı	Atıf Sayısı
1. Journal of Biological Chemistry	183.400
2. Proceedings of National Academy of Sciences, USA	180.600
3. Nature	178.300
4. Journal of American Chemical Society	121.800
5. Science	117.100

Bugün için impakt faktörü en yüksek, ilk on yaşam bilimleri dergisinin sıralaması ise aşağıdaki gibidir.

Dergi Adı	İmpakt Faktörü
1. Clinical Research	36.6
2. Cell	26.4
3. New England Journal of Medicine	22.7
4. Science	19.6
5. Nature	19.1
6. FASEB Journal	18.0
7. Immunology Today	17.3
8. Lancet	15.3
9. Genes and Development	13.5
10. Neuron	13.0

Türkiye'nin yeri

Atıf sayıları ve impakt faktörleri yazarlar ve dergilerin yanı sıra, ülkeler için ya da üniversiteler için de değerlendirilebilir. 1985-1989 yılları arasındaki beş yıllık döneme bakıldığında, Türkiye kaynaklı

bilimsel yayınları toplam sayısı 2.554'tür. Bu yayınlara toplam 2.241 atıf yapılmıştır. Bu da sayısal olarak dünya atıf sıralamasındaki 46'ncılığa karşılık gelmektedir. Fakat, impakt faktörüne bakıldığında durumumuzun hiç de iyi olmadığı anlaşılmaktadır. Aynı dönemde Türkiye impakt sıralamasında 78'inci sıradadır. Halbuki bir önceki beş yılda (1980-1984) ülkemiz 64'üncüdür. "İz bırakma" açısından bakıldığında ülkemizin değerli yayın oranının yüksek olmadığı kolayca anlaşılabilir.

Bizim üniversitemiz ile ilgili ayrıntılı irdelemeyi başka bir sayfaya bırakalım, fakat bir fikir vermesi açısından ABD'deki, "klinik tıp" alanındaki devlerin sırasını kısaca size anımsatalım. 1981-1993 döneminde klinik tıp bilimleri alanında en çok yazı yayınlamış olan ilk beş üniversite, sırasıyla şöyledir:

Üniversite	Makale Sayısı
1. Harvard University	11.855
2. University of California in L.A.	7.318
3. University of California in S.F.	6.988
4. University of Washington	5.034
5. University of Minnesota	4.603

Ancak, yayınlanmış olan bu yazıların görece değeri, yani "impaktı" göz önüne alındığında "en ağırlıklı" üniversiteler sırası biraz değişmektedir. Şöyle ki:

Üniversite	İmpakt Oranı
1. Stanford University	93
2. Harvard University	86
3. University of Washington	84
4. University of California in S.F.	80
5. Boston University	80
6. Tufts University	80

"Sıcak" konulara bakış

Son iki yıl içinde yayınlanmış çalışmalar arasında yüksek hızda atıf alan bazıları belirtmekte yarar görüyoruz. Bu yayınların konularının yakın gelecekte daha da popüler olması beklenebilir. Öte yandan, uluslararası ortamda hızla prim yapan alanlar hakkında da genel bir fikir sahibi olmak da mümkündür. Aşağıdaki listede yer alan makaleler yayınladıkları yılın en çok atıf alan ilk yirmi makalesi arasından seçilmiştir.

1. DR Rosen, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature 1993; 362:59-62.

2. G Pantaleo, et al. HIV infection is active and progressive in lymphoid tissue during the clinically latent stage of disease. Nature 1993; 362:355-358.

3. A Verma, et al. Carbon monoxide: a putative neural messenger. Science 1993; 259:381-384.

4. R Rossaint, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome N. Eng J. Med 1993; 328: 399-405.

5. AR Clarke, et al. Thymocyte apoptosis induced by p53-dependent and independent pathways. Nature 1993; 362:318-324.

Unutulmayanlar

Bir de öyle makaleler var ki, atıf sayıları yüksek olmamakla birlikte uzun yıllar akılda kalabiliyorlar. İşte birkaç örnek:

"Chewing gum can be removed from hair by rubbing in soft, melted milk chocolate, allowing it to dry and then washing the hair thoroughly. Both the chewing gum and chocolate come away easily and without the risk associated with the use of such substances as carbon tetrachloride." (Marks, J.H. How to remove chewing gum from hair. J.A.M.A. 1961; 175:840).

"....., the patient is admonished to confine the function of the operated appendage to micturition only for 2 weeks after operation. After that period, if he is so disposed, he may without pain, expand its field of usefulness." (Swersie, A.K. Suggestions on adult circumcision. New York State Medical Journal 1950; 50:1108).

"During June a 24-hour service was initiated, seven days a week with two physicians and two nurses, one physician sleeping in the center." (Merrill, M.H., Mills, M. Survey of medical care in a war industry area. J.A.M.A. 1944; 126: 892).

KAYNAKLAR

1. America's best research university? Stanford soars in top ten tournament. Science Watch 1994; 5:1-2.
2. Garfield E. The most-cited papers of all time, SCI 1945-1988. Part 1A. The SCI top 100-well the Lowry method ever be obliterated? Current Contents 1990; 7:3-14.
3. 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.
4. Garfield E. Bilimsel enformasyon enstitüsünün tarama kapsamına alacağı mecmuaları seçme yöntemleri. (30 Eylül 1991) Tıp Alanında Bilimsel Yayınlar Sempozyumu'nda TÜBİTAK Tıp Araştırma Grubu Yayınları sayfalar 82-105.
5. İlhan M, Türker RK. Türkiye ve dünya bilimi. Cumhuriyet Bilim Teknik 1995; 433:4.
6. Taubes GA. Superhot fields of science, 1993. Science Watch 1994; 5:1-2.

RÜYALAR GERÇEK OLDU. TEŞEKKÜRLER DOKTOR VE



Humegon & Pregnyl

menotrophin

hCG



ORGANON - İNFERTİLİTE ÖNDER

HUMEGON

(iyoflizize madde + eritici; i.m. uygulama)
Etkileşimi: Sulandırılmış eriyiğin 1 ml'sinde: 75 İ.U. folikül stimüle edici hormon (FSH) ve 75 İ.U. (Yaklaşık) luteinizan hormon (LH)'ya eşdeğer miktarda insan menopoza gonadotropini preparatıdır. Normal gamet olgunlaşması (kadında folikül gelişmesi, erkekte spermatogenez) ve gonad steroid yapımında gerekli FSH ve LH için. HUMEGON, belli gonad fonksiyonu bozukluğu vakalarında bu süreçleri uyardır. Genellikle insankorionik gonadotropini gibi LH aktivitesi bir gonadotropin (hCG, Ör. Pregnyl) ardarda ovulasyon indüksiyonu ya da bir arada (Leydig-Hücre stimülasyonu) kullanılır. Hirsutis kaynaklı ovariyan artırıktan oluşması beklenmez. Endikasyonlar: Gonadların yetersiz endojen uyarısına bağlı fertilitte bozuklukları. Kadında: -anovulasyon nadirli infertilite, -diğer tedavilerin başarısız olduğu halde, folikül olgunlaşması bozuklukları ve corpus luteum yetmezliği. Erkeklerde: -diğer spermatojeniz bozukluğu vakaları. NOT: HUMEGON, kan gonadotropinleri ve/veya prolaktin düzeyleri normalin üstünde olan vakalarda endike değildir. Kadında dozaj: Ovarilerin etkisiz gonadotropinlere cevabında, kişiler-arası ve kişi-içli büyük değişiklikler vardır. Bu nedenle anovulatur kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için tek bir dozaj yemasi önermek olansızdır. Dozaj, over cevabı uyarınca kişiye göre düzenlenmelidir. Bu uygulama, estrojen düzeyleri ve/veya ultrasonografiyle izleme gerektirir. Genellikle, ardarda iki kaçın uygulandığı bir tedavi şeması önerilir. Günlük 1-2 ml. HUMEGON uygulamasıyla başlanır. Günlük etken doz, estrojen düzeylerinin yükselmeye başlamasına kadar giderek artırılır. Bu günlük doz yeterli preovulatur estrojen düzeylerine erişene değün uygulanır. Estrojen düzeyleri çok süratli yükselirse günlük doz azaltılır. Yeterli preovulatur estrojen düzeylerine erişildiğinde HUMEGON uygulaması durdurulur. Ardından yüksek hCG (pregnyl) dozlarının (ör. 5.000-10.000 İ.U.) 1-3 gün süreyle uygulanmasıyla ovulasyon uyarılabilir. Bu uygulamadan 7 gün sonra tekrarlanacak 5.000 İ.U. hCG enjeksiyonu, corpus luteum yetmezliğini önleyebilir. Erkeklerde dozaj: Haftada 3 kez, 1-2 ml. HUMEGON enjekte edilir. Bu enjeksiyonlar genellikle gerekli LH etkisini sağlamak için 3.000 İ.U. hCG ile birlikte uygulanır. Spermatojenozisle düzenleme sağlayabilmek için tedaviyi en az 10-12 hafta sürdürmek gerektirir. Bu sağlandırdırda düzenleme bazı vakalarda yalnız hCG uygulamasıyla sürdürülebılır. Uygulama: Eriticinin, iyoflizize maddeye eklenmesinden sonra elde edilen HUMEGON eriyiği, intramüsküler yoldan enjekte edilmelidir. Kontraindikasyonlar: Over testisi ve hipofiz tümörleri. Uyarı ve önlemler: -Tedavi öncesi genital organlarda anatomik anomali ya da gonad-geşi endokrinopali (Ör. tiroid ya da adrenal bozuklukları, diabet) olup olmadığının aramaya yönelik fizik muayene yapılmalıdır. -Kadın hastalarının tedavisi esnasında, estrojen düzeyleri, over büyüklüğü sapırmalı ve mümkünse, ultrasonografik incedeme yapılmalıdır. Over hiperstimülasyonun erken belirtilerinde, tedaviye son verilmelidir. (bakınız Hiperstimülasyon). Bu uyarı, özellikle polikistik over hastalığı vakalarında önemlidir. -Gonadotropin preparatlarla ovulasyon indüksiyonu sonrası gerçekleşen gebeliklerde, düşük ve çoğul gebelik riski artar. Yan etkiler: Seyreklikte, deri döküntüleri bildirilmiştir. Kadında hiperstimülasyon belirtileri için, aşırı derecede "hiperstimülasyon" bölümüne bakınız. Hiperstimülasyon: Kadınlarda çok yüksek dozda HUMEGON uygulaması, overlerde hiperstimülasyona yol açabilir. Estrojen testleri, estrojen düzeylerinin büyük hızla yükseldiğini gösterir. Örneğin, ardarda 2-3 gün içinde, küllanım içinde çıkarılır. Aynı yüksek pre-ovulatur düzeylere erişebilir. Bu durum gözlemlenir, tedavi hemen kesilmelidir. hCG kesirlikle uygulanmalıdır. Çirukü bu overde LH-aktivitesi bir gonadotropin uygulaması çoğul ovulasyon dışında, over hiperstimülasyonu sendromuna yol açabilir. Bu sendrom yaşamı tehdit edebilir ve çatlakmak üzere olan büyük over kistleri, asit, şiddetli hipertoraks ve seyrek olarak tromboembolik olaylara belirlenir. Takdim şekli: a) Her biri 75 İ.U. hMG içeren 10 iyoflizize ampul ve 10 ampul eritici. %15 KDV % PSF. (01.07.94) 4.682.000.-TL) b) Her

birisi 75 İ.U. hMG içeren 5 iyoflizize ampul ve 5 ampul eritici. %15 KDV % PSF. (01.07.94) 2.342.000.-TL. Reçete ile satılır.

Ruhsat la. ve No: 27.07.1981 - 130 / 75

PREGNYL

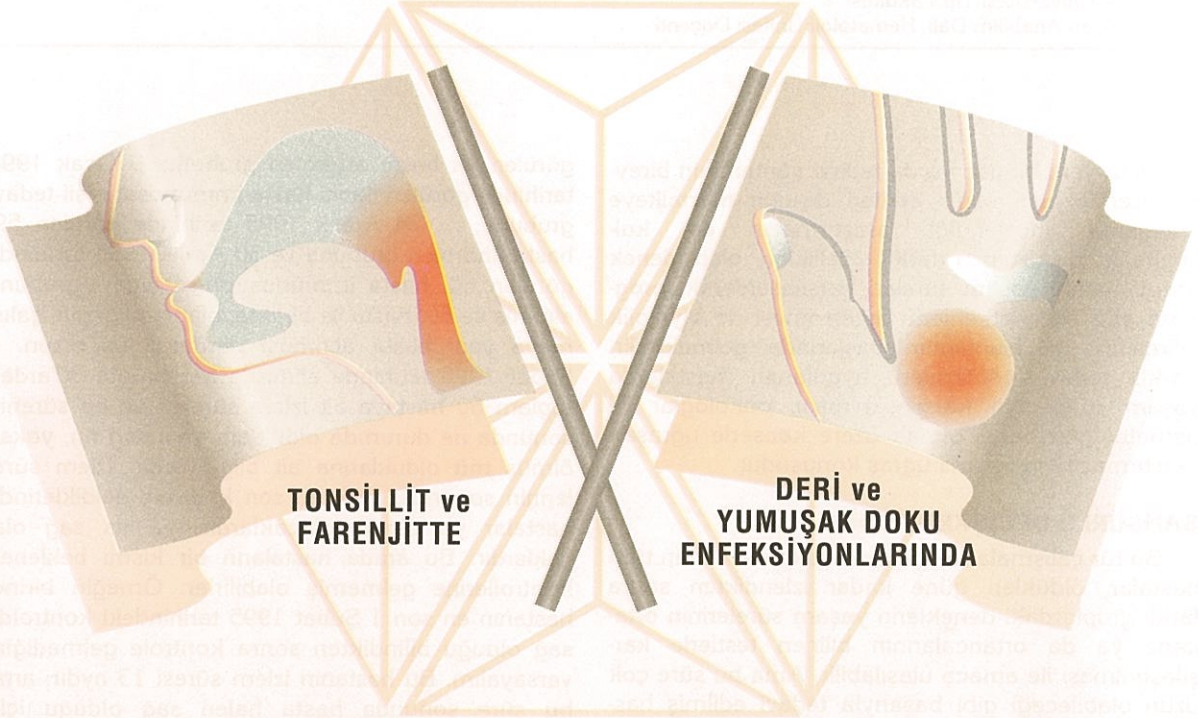
(iyoflizize madde + eritici; i.m. uygulama)
Etkileşimi: Eriticinin eklenmesiyle elde edilen eriyiğin bir ml'inde, 500, 1.500 ya da 5.000 İ.U. insan korionik gonadotropini (hCG) bulunur. Özellikleri: PREGNYL, gebe kadınlarından salgılatılarak elde edilmiş bir insan korionik gonadotropini preparatıdır. LHA (luteinleştirici hormon ya da diğer adıyla interstisyel hücre stimüle edici hormon) benzer bir biyolojik etli ile gonadlarda steroidogenezi uyarır. Erkekde, testosteron yapımı, kadında estrojenler ve özellikle ovulasyondan sonra progesteron salgısını uyarır. Bazı belli vakalarda, bu preparat, insan menopoza gonadotropiniyle (hMG ör. Humegon) birlikte kullanılır. hCG insan kaynaklı olduğundan artırıktan oluşması beklenmez. Endikasyonlar ve dozaj: Erkeklerde: Hipogonadotropik hipogonadizm hatta 2-3 kez 1000-2000 İ.U. asit şikayot sterilite ise (spermatojeniz bozukluğu) en az 3 ay süreyle, hergün ya da haftada 2-3 kez menotropin ile birlikte (75 İ.U. hFSH + 75 İ.U. hLH) spermatojeniz sağlandırdırda, iyileşme bazı durumlarda yalnızca hCG ile gerçekleştirilebilir. Bunun dışında folikül gelişimi vakalarında gonadotropinlere pozitif cevap vermiştir. Yetersiz hipofiz gonadotropik fonksiyonuna bağlı puberte geçikmesi; en az 6 ay süreyle, haftada 2-3 kez 1500 İ.U. Er anatomik engelle bağlı olmayan kriptorşidizm; 6 yaşın altında; 6 hafta süreyle, haftada 2 kez 500-1000 İ.U. 6 yaşın üstünde; 6 hafta süreyle haftada 2 kez 1500 İ.U. gerekirse bu tedavi tekrarlanabilir. Kadında: İnfertilitede folikül bozukluğu ya da anovulasyona bağlı ovulasyon indüksiyonu ve kontrolü hiperstimülasyonu işlemlerinde folikülleri fonksiyona hazırlamak için genellikle bir menotropin preparatı (ör. Humegon) 5000-10.000 İ.U.'lık bir enjeksiyon. Corpus luteum yetmezliğini önlemek için takip eden gün içerisinde 5000 İ.U.'yi geçmeyecek şekilde tekrarlayan 3 enjeksiyon yapılabilir. Uygulama: Eriticinin iyoflizize maddeye eklenmesinden sonra, elde edilen PREGNYL eriyiği kas içine enjekte edilir. Kontraindikasyonlar: -Prostat kanserine ya da erkekteki meme kanserine gibi androjene bağlı tümör varlığına ve/veya aktif. Uyarı ve önlemler: Erkek hastalarının hCG ile tedaviyi androjen yapımı artırır. Bu nedenle: -hCG puberte öncesi dönemdeki erkek çocuklarına dikkatle uygulanmalı, erken epifiz kapanması ya da erken cinsel gelişmeye neden olmalıdır. -Latent ya da belirgin kalp yetmezliği, böbrek disfonksiyonu, hipertansiyon, epilepsi, migren vakaları (ya da özgeçmişinde bu durumları tanımlayanlar) izlenmelidir; yüksek hCG dozlarının uygulanmasından sonra tuz ve sulu tutulması izlenmelidir. Kadında: Anovulatur infertilite tedavisinde overlerin hMG preparatlarıyla uyarılması, estrojen düzeylerini aşırı derecede yükseltebilir. Bu vakalarda, çoğul ovulasyon ya da over hiperstimülasyonu sendromu riskinden ötürü, hCG uygulanmamalıdır. -Gonadotropin preparatlarla ovulasyon indüksiyonu sonrası gerçekleşen gebeliklerde düşük ve çoğul gebelik riskleri artar. Yan etkiler: Seyrek olarak, deri döküntüleri bildirilmiştir. Bazı erkeklerde yüksek dozların uygulanmasından sonra vücutta su ve tuz tutulması görülmüştür; bu olay aşırı androjen yapımının bir sonucu olarak kabul edilmektedir. İlaç etkileşimleri: Bildirilen etkileşimleri yoktur. Doz hazırlığı: İnsan korionik gonadotropininin toksisiteyi çok düşüktür. Bilinen akut paratlar için doz sınırları yoktur. Saldama koşulları: 2-15 °C de 1 yıldan uzaktaki saklamalıdır. Takdim şekli: a) Her biri 500 İ.U. hCG içeren 3 iyoflizize ampul ve 3 ampul eritici. %15 KDV % P.S.F. (01.07.94) 1.255.000.-TL) b) Her biri 1500 İ.U. hCG içeren 3 iyoflizize ampul ve 3 ampul eritici. %15 KDV % P.S.F. (01.07.94) 294.000.-TL) c) Her biri 5000 İ.U. hCG içeren 3 iyoflizize ampul ve 3 ampul eritici. %15 KDV % P.S.F. (01.07.94) 756.000.-TL) Eriticije karıştırıldıktan sonra homon kullanılmıdır. Reçete ile satılır. Ruhsat la. ve No: 11.02.1976 - 123 / 28

KLASİK TEDAVİLERE GÜÇLÜ ALTERNATİF

Orijinal molekül

DURICEF®

(SEFADROKSİL MONOHİDRAT)



...HASTANIN
VE HEKİMİN TÜM
GEREKİNİMLERİNİ
KARŞILAR



Bristol-Myers Squibb

Bileşimi: Sefadroksil monohidrat. **Mikrobiyolojisi:** DURICEF, in-vitro olarak aşağıdaki mikroorganizmalara karşı etkilidir: Beta-hemolitik streptokoklar, Penisilinaz üreten veya üretmeyen Staflokoklar, Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Klebsiella suşları, Moraxella (Branhamella) catarrhalis, Bacteroides suşları (Bacteroides fragilis hariç), DURICEF'e duyarlı olan diğer gram-negatif mikroorganizmalar: H. influenzae, Salmonella ve Shigella'nın bazı suşları. **Endikasyonları:** Duyu organizmaların neden olduğu üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları; deri ve yumuşak doku enfeksiyonları; ürogenital sistem enfeksiyonları; diğer enfeksiyonlar. **Kontrendikasyonları:** Sefalosporin duyarlılığı. **Uyarılar / Önlemler:** Penisilinler ile çapraz ale reaksiyon görülebilir. **Başlıca Yan Etkileri:** Genellikle iyi tolere edilir. Geçici yan etkilere rastlanabilir. **Kullanım Şekli ve Dozu:** Büyüker ve 40kg'ın üzerindeki çocuklarda; genelde günde bir defa 1g'lık doz (tek doz) veya eşit bölümlerde 12 saatlik aralıkla (500mg iki defa). 40kg'ın Altındaki Çocuklarda: Çocuklar için önerilen günlük doz kilo başına 25-50mg'lık dozlar eşit bölümlerde 12 saatlik aralıklarla veya tek dozla verilebilir. Doktorla danışılmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacağı yerlerde ve ambalajın saklayınız. **Ticari Şekilleri:** Kapsül 500mg: Her kapsülde 500mg Sefadroksil baz aktivitesine eşdeğer miktarda sefadroksil monohidrat içeren 14 kapsüllük blister ambalajlarda. Oral süspansiyon: 250mg/5ml, 60ml'lik süspansiyon. Reçete ile satılır. Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ, USA lisansı ile Ruhsat Sahibi: Bristol-Myers Squibb İlaçları Ltd. Şti. Üretim Yeri: Mustafa Nevzat İlaç Sanayi A. Ş., Mecidiyeköy, İstanbul. Temmuz 1995 KDV dahil perakende satış fiyatı: DURICEF kapsül 356,500 TL; oral süspansiyon 274,000 TL. Ayrıntılı bilgi için prospektüse bakınız. Daha detaylı bilgi firmamızdan temin edilebilir. Tescilli marka. Bristol-Myers Squibb İlaçları Ltd. Şti. Plaza Sorin Gaz Kat. 8 80890 Maslak-İstanbul. Tel: 0212 - 286 24 86. Faks: 0212 - 286 24 96 -

Sağkalım analizi yöntemleri

Dr. Oktay Özdemir

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

Tıpta yeni bir ilaç ya da tedavi yönteminin bireyler üzerine kısa süreli etkileri dışında mortaliteye etkilerinin incelendiği araştırmalar da kullanılmaktadır. Ayrıca farklı özellikleri olan denek gruplarındaki yaşam süreleri karşılaştırılarak, prognoza etki eden etkenlerin incelenmesi de biyolojik bilimlerin ilgi alanlarının başlarında gelmektedir. Farklı tedavi yöntemleri uygulanan hastalarda yaşam sürelerinin karşılaştırılması, onkologlar ve hematologlar başta olmak üzere kanserle uğraşan araştırmacıların önemli uğraş konusudur.

SANSÜRLÜ DEĞİŞKEN NEDİR?

Bu tür çalışmalarda, çalışma grubuna alınan tüm hastalar, öldükleri güne kadar izlendikten sonra farklı gruplardaki deneklerin yaşam sürelerinin ortalama ya da ortancalarının bilinen testlerle karşılaştırılması ile amaca ulaşılabilir. Ama bu süre çok uzun olabileceği gibi başarıyla tedavi edilmiş hastalar, kanser dışı nedenlerle de ölebilirler.

Öte yandan bazı hastalar tedaviden sonra bir süre kontrole gelip, daha sonra izlemiden çıkmış olabilirler. Ölüp ölmedikleri, eğer öldülerse, ne zaman öldükleri belli değildir.

Örnek 1'deki araştırmada 1 Ocak 1994 tarihinde

ÖRNEK 1.

Aplastik anemide androjen ve immünosupresif tedavinin yaşam süresine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılacak bir çalışmaya 1 Ocak 1994 tarihinde başlanıyor ve yeni tanı konulan hastalar, uygun randomizasyon yöntemleri ile ya androjen, ya da immünosupresif tedavi verilecek gruplara alınıyor. Çalışmaya son olarak 31 Aralık 1995 tarihinde hasta alınacağı ve 1 Şubat 1996 tarihine kadar hastalar izlendikten sonra bu tarihte toplanan verilerle analize başlanacağı planlanmıştır.

görülen ilk hasta androjen grubuna, 9 Ocak 1994 tarihinde görülen ikinci hasta immünosupresif tedavi grubuna, ..., 24 Aralık 1995 tarihinde görülen 59. hasta androjen grubuna ve 30 Aralık 1995 tarihinde görülen 60. hasta immünosupresif tedavi grubuna alınmış ve 60. hasta ile birlikte, planlandığı gibi çalışmaya yeni hasta alınması durdurulmuş olsun. 1 Şubat 1996 tarihinde elimizde her grupta 30'ardan toplam 60 hastaya ait izlem süreleri ve bu sürenin sonunda ne durumda oldukları, yani sağ mı, yoksa ölmüş mü olduklarına ait bilgi vardır. İzlem sürelerinin sonunda, yani en son kontrole geldiklerinde hastalar ya ölmüş olacaklardır, ya da sağ olacaklardır. Bu arada hastaların bir kısmı beklenen kontrollerine gelmemiş olabilirler. Örneğin birinci hastanın en son 1 Şubat 1995 tarihindeki kontrole sağ olduğu bilindikten sonra kontrole gelmediğini varsayalım. Bu hastanın izlem süresi 13 aydır, ama bu süre sonunda hasta halen sağ olduğu için yaşam süresi bilinmemektedir. Hasta belki son kontrolden bir ay sonra öldüğü için kontrole gelmemiştir (bu durumda yaşam süresi 14 ay olacaktır), ya da sağ olduğu halde kontrole gelmemiştir ve belki 10 yıl daha yaşayacaktır (bu durumda yaşam süresi çok daha uzun olacaktır). Öte yandan çalışmaya son alınan hastalar ise kontrollere düzenli gelseler ve son kontrollerinde sağ oldukları biliniyor olsa bile, analize geçilecek tarihte, yani Şubat 1996'da en fazla 1-2 aydır izleniyor olacaklardır. Bu hastaların da yaşam süresi henüz belirli değildir.

O halde ölmüş olan hastalar için "izlem süresi = yaşam süresi" olduğu halde son görüldüklerinde sağ olan hastalar için "izlem süresi < yaşam süresi"dir. İşte bu örnekteki izlem süresi gibi son durumun belirli olmadığı değişkenlere sansürlü değişkenler (*censored variables*) adı verilir. Bu nedenle yaşam süresiyle ilgili çalışmalarda özel teknikler kullanılması gerekir.

Sansürlü değişkenlerin karşılaştırılmasında standart istatistik analiz yöntemlerinin uygulanması hatalıdır. Ortalamaların karşılaştırılması gibi standart yöntemlerin nasıl hatalı olacağını aşağıdaki örnekte inceleyelim.

ÖRNEK 2.

Kanserli 30 hasta 10'arlı üç gruba ayrılıyor ve bir gruba yalnız kemoterapi, ikinci gruba yalnız radyoterapi ve üçüncü gruba ise kemoterapi + radyoterapi birlikte veriliyor.

Tablo 1. Örnek 2'deki çalışma henüz sonlanmadan yapılan bir ara değerlendirmenin sonuçları

No	1. GRUP (KT)	2. GRUP (RT)	3. GRUP (KT+RT)
	İzlem Süresi (Son Durum)	İzlem Süresi (Son Durum)	İzlem Süresi (Son Durum)
1	3 Y	5 Y	5 Y
2	5 Y	6 Y	8 Ö
3	7 Ö	7 Y	9 Y
4	10 Y	12 Ö	9 Y
5	12 Y	12 Y	10 Y
6	12 Y	12 Y	12 Y
7	14 Ö	14 Y	12 Y
8	24 Y	15 Ö	14 Y
9	24 Ö	16 Ö	16 Y
10	26 Ö	18 Y	20 Y
	Ortalama: 12	Ortalama: 12	Ortalama: 11.5
	Ortanca: 12	Ortanca: 12	Ortanca: 11

Y: Yaşiyor, Ö: Öldü.

Tablo 1'den görüldüğü gibi üçüncü grupta ortalama ve ortanca izlem süresi (yaşam süresi değil!) diğer iki gruba göre daha kısadır (Gruplarda henüz yaşamakta olan hastalar olduğu ve bu hastalar yaşamaya devam edecekleri için ortalama izlem süreleri, ortalama yaşam sürelerinden daha kısadır). Kemoterapi ve radyoterapinin birlikte verilmesi ile sağlık süresi diğer gruplara göre daha kısalmış gibi görülmektedir. Oysa üçüncü grupta 10 hastadan biri ölmüşken, diğer iki grupta dörder hastanın öldüğü görülmektedir. Bu çelişkinin nedenini anlamak için üçüncü grupta yaşayan 9 hastayı ele alalım. İzlem süresi 12 ayı bulan 5 hasta halen sağdır ve belki daha çok uzun süre yaşamaya devam edeceklerdir. Oysa diğer iki grupta izlem süresi 12 ayı bulan hastaların yaklaşık yarısı ölmüştür. Bu nedenle bu gruplardaki diğer hastaların da 12 ayı geçtikten sonra ölme olasılığı yüksek gibi görülmektedir.

Şimdi bu çalışmanın 7 yıl sürdüğünü ve tüm hastaların öldüğünü varsayalım. Hastalar öldüğü için

Tablo 2. Örnek 2'deki çalışma sonlandığında yapılan değerlendirmenin sonuçları

No	1. GRUP (KT)	2. GRUP (RT)	3. GRUP (KT+RT)
	İzlem Süresi (Son Durum)	İzlem Süresi (Son Durum)	İzlem Süresi (Son Durum)
1	9	8	24
2	12	12	8
3	7	8	34
4	12	12	12
5	15	15	36
6	15	28	48
7	14	14	50
8	28	15	18
9	24	16	20
10	26	36	66
	Ortalama: 16	Ortalama: 16	Ortalama: 32
	Ortanca: 14.5	Ortanca: 14.5	Ortanca: 29

izlem süreleri, yaşam sürelerine eşit olacaktır. Buna göre rakamları değiştirildiğinde Tablo 2'deki veriler elde edilmiş olsun.

Bu tablodan üçüncü grupta izlem süresinin (= yaşam süresi) belirgin olarak uzun olduğu görülmektedir. Gruplardaki hastaların hepsi öldüğü için artık izlem süresi, yaşam süresine eşittir. Yani izlem süresi artık sansürlü değişken değildir ve artık üç gruptaki yaşam süreleri nonparametrik varyans analizi ile karşılaştırılabilir.

Bu örnekten anlaşıldığı gibi ortalama yaşam süreleri, verilerin ne zaman analiz edildiğine bağlıdır. Ne kadar erken analiz yapılırsa, ortalama yaşam süreleri gerçekten o kadar uzak ve yanıltıcıdır. Tüm hastalar ölene kadar beklendikten sonra analiz yapılırsa, ortalama yaşam süresi gerçeği yansıtır. Ancak tüm hastalar ölene dek zamanın geçmesini beklemek, özellikle kanser tedavisi gibi hızlı gelişen alanlarda hiç de pratik değildir.

Başlıca iki tip sağlık analizi yöntemi vardır: Yaşam tablosu analizi ve Kaplan-Meier sağlık analizi.

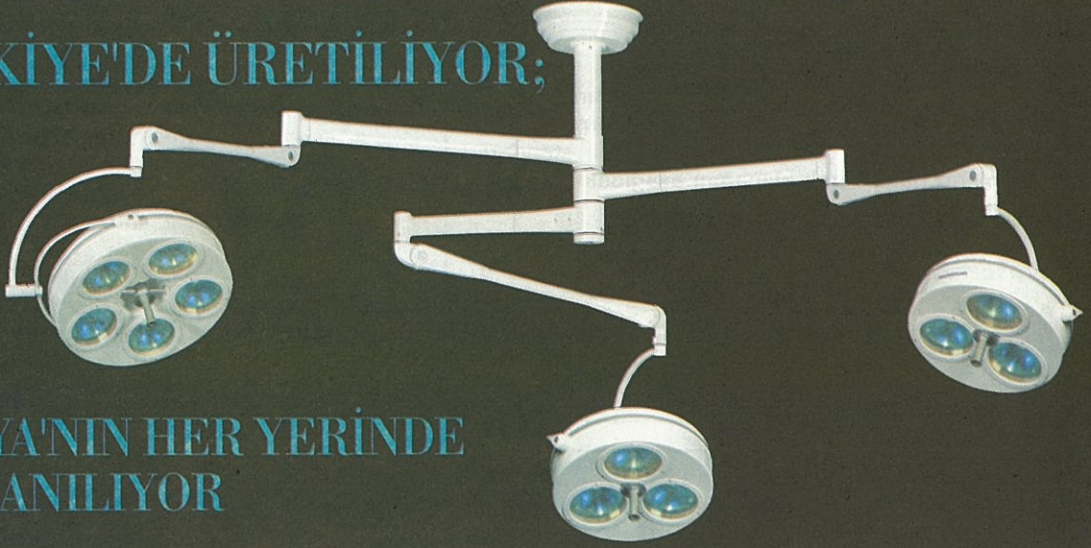
YAŞAM TABLOSU ANALİZİ

(LIFE TABLE ANALYSIS)

Yaşam tablosu analizine yaşam tablosu (life-table) adı verilen tablonun oluşturulması ile başlanır. Yaşam tablosu yapmak için deneklerin izlem süreleri ve bu sürenin sonundaki durum (status) bilinmelidir. İzlem süresinin başlangıcı iyi tanımlanmalıdır. İlk hastalık bulgularının başlaması, hastalık tanısının konulması, tedaviye başlanması, ameliyat yapılması vb. olayların tarihleri izlem sürelerinin başlangıcı olarak tanımlanabilir. Son durum seçer-

TÜRKİYE'DE ÜRETİLİYOR;

DÜNYA'NIN HER YERİNDE KULLANILIYOR



Tıp 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

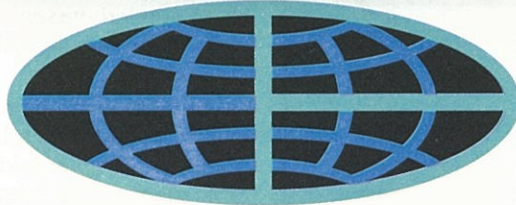


öncü firması Bıçakçılar, şimdi dünya pazarında yarışıyor. İhtiyaç duyulan ürünleri uygun fiyatlarla ve en kısa sürede tüketici birimlere ulaştıran Bıçakçılar, dünya standartlarındaki üstün kalitesiyle Ortadoğu'dan Güney

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 ödmeden, 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
Fındıkzade 34280 İstanbul
Tel: (212) 635 12 12 • Faks: (212) 635 12 10

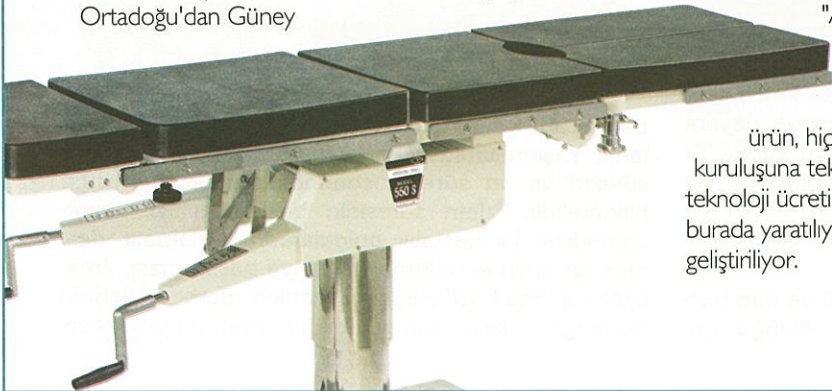
Ankara Bürosu:
Sağlık Sokak 31/4 Sıhhiye 06410 Ankara
Tel: (312) 435 83 32 • Faks: (312) 435 83 39

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:
İnsaniye 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



Farlutal®

250 mg TABLET' LE

Gerektiğinde 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 G₀ 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 düzelmeler 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, operasyon yapılmayan, nüksetmiş ve metastaz olmuş endometriyum ve renal karsinomların yardımcı tedavisinde palyatif olarak kullanılır. İlaç, karsinomların esas tedavisi için tavsiye edilmez.

KONTRENDİKASYONLARI:
Tromboflebitte, tromboembolik bozukluklarda, ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğunda, düşüklerde, medroksiprogesteron asetata karşı hassasiyet olanlarda, kemik metastazı olan hastalarda hiperkalsemi görüldüğünde kontrendikedir.

Hamilelik 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 endometriyum kanserinde kullanılır.
FARLUTAL, kemoterapi veya radyo terapi gibi diğer antineoplastik tedavilerle kombine edilebilir.

TİCARİ SEKİLİ:
Herbiri 250 mg medroksiprogesteron Asetat içeren 30 tabletlik şişeler.
Ruhsat Tarihi ve no: 20.9.91 - 156/99
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 Tercih Edilebilir.
Farmitalia Carlo Erba Sağlık Sok. Kat: 4 Taksim/ İstanbul

UYARILAR VE ÖNLEMLER:
Karaciğer fonksiyonlarında bir bozukluk görüldüğünde hemen önem alınmalıdır. Emzirenlerde kullanılmalı, bromokriptin ile birlikte verilmemelidir.

YAN ETKİLERİ:
Aşağıda belirtilen istenmeyen etkiler diğer progestinlerin kullanımıyla olduğu gibi medroksiprogesteron asetat'ın kullanımıyla da ilişkili görülmüştür. Meme hassasiyet, galaktore vajinal kanama, adet miktarındaki değişimler, amenore, ödem, kilo değişimleri, servikal aşınmadaki ve servikal sekresyondaki değişimler, kolestatik sarılık, kaşıntılı ve kaşıntısız deri döküntüsü, depresyon, insomniya, yorgunluk, sinirlik, trombole bit, serebral trombozla ve emboli, hiperpireksi, pulmoner emboli, nadiren baş ağrısı, akne, alopesi, hirsutizm, anafaktör reaksiyonlar.

nekleri "öldü", "yaşıyor" olarak tanımlanabileceği gibi, "remisyonda", "relaps" olarak da tanımlanabilir. Yani "son durum" bir "olay"ın (*event*) gerçekleşmesi ya da gerçekleşmemesi olarak tanımlanır. Yukarıdaki cümlede tanımlanan "son durum"u belirleyen "olay" birinci örnekte "ölüm", ikinci örnekte "relaps"tır. Sonuç olarak izlem süresi, "olay"a kadar geçen süredir (*time-to-event data*).

Yaşam tablosuna geçmeden önce çalışmadaki izlem sürelerine uygun olacak şekilde izlem aralıkları belirlemek gerekir. Örneğin hastaların ortalama 12 ay süreyle izlendiği bir çalışmada 1 ya da 2 aylık aralıklar uygun olabilir. Öte yandan ortalama izlem süresi 6 aysa, 2 ya da 4 haftalık aralıklar daha uygun olacaktır.

Örnek 1'deki çalışmada izlem süresinin birer aylık aralıklara bölündüğünü düşünelim. Bu durumda yaşam tablosunun ilk sütununda 0-1 ay, 1-2 ay, ..., olarak izlem süresi aralıkları bulunacaktır (Tablo 3). Androjen grubu için yaşam tablosunu yaptığımızda 0-1 ay zaman aralığının başlangıcı olan 0. ayda 30 hasta sağ olarak çalışmaya alınmış olduğu için ikinci sütunun ilk sırasına 30 rakamı girilecektir. Çalışmaya alındıktan sonra bir aydan daha kısa sürede ölen hasta sayısı iki ise, üçüncü sütununa "2", ve bir aydan daha kısa bir süre izlendikten sonra kontrole gelmeyen ya da analize başlandığında izlem süresi bir aydan kısa olanların sayısı bir ise son sütuna "1" girilecektir. Özetle çalışmaya alınan 30 hastadan, bir ay sonra geriye 27 hasta kalmış olacaktır. Başka bir deyişle, 1-2 ay zaman aralığının başlangıcında 27 hasta bulunacaktır. Bu 27 hastadan ikisinin 2 aydan daha kısa sürede öldüğü ve birinin de izlem süresinin 2 aydan kısa olduğu biliniyorsa, ikinci sıraya 2 ve 1 yazılacaktır. İkinci ay bittiğinde 27 hastadan geriye 24

hasta kalmıştır. Bu şekilde hasta sayısı 0'a inene kadar işleme devam edilerek tablo doldurulur. Yaşam tablosunda n_i , i . ay başlangıcındaki hasta sayısını, d_i , i . ay içinde ölen (*die*) hasta sayısını ve w_i ise i . ay içinde sağ olarak çalışmadan çıkan (*withdrawn*) hasta sayısını göstermektedir.

Bu tablodaki verilerden yararlanarak her zaman aralığı için ölüm olasılığı (q_i), sağkalım olasılığı (p_i) ve kümülatif sağkalım olasılığı (S_i) hesaplanabilir. İlk zaman aralığında 30 hastadan ikisi öldüğüne göre, ölüm olasılığı $2/30$ 'dur, ama bu durumda bu süre boyunca izlenmiş ve en son görüldüğünde sağ olan hastaların verileri kullanılmamış olacaktır. Buna göre düzeltildiğinde ölüm olasılığı aşağıdaki formüle göre hesaplanır:

$$q_i = \frac{d_i}{n_i - w_i/2}$$

Sağkalım olasılığı p_i , $1 - q_i$ 'ye eşittir. q_i ve p_i değerleri, yalnızca ilgili zaman aralığına ait olasılıklardır. Örneğin 5-6 ay zaman aralığındaki ölüm olasılığı olan %14, beşinci aya kadar sağ kalmış olan kişilerin, beşinci ay içinde ölme olasılığıdır. Aynı şekilde tedaviye başladıktan sonra beş ay yaşamış bir hastanın en az bir ay daha yaşama şansı %86'dır.

Birinci ay bittiğinde hastaların sağkalım olasılığı %93 olarak hesaplanmıştır. İkinci aya sağ olarak giren hastaların ikinci ay bittiğinde sağkalım olasılığı ise %92 olarak hesaplanmıştır. O halde çalışmaya alınan bir hastanın iki ay bittiğinde sağkalım olasılığı bu iki oranın çarpımı ($0.93 \times 0.92 = 0.86$) yani %86 olacaktır. Bu rakam, iki aylık kümülatif

Tablo 3. Örnek 1'deki çalışmaya ilişkin yaşam tablosu

İzlem süresi aralığı (ay)	Zaman aralığı başında sağ olanlar	Zaman aralığı içinde ölenler	Zaman aralığı içinde sağ olarak çalışmadan çıkanlar	Ölüm olasılığı	Sağkalım olasılığı	Kümülatif sağkalım olasılığı
	n_i	d_i	w_i	q_i	p_i	S_i
0-1	30	2	1	$2/29.5=0.07$	0.93	0.93
1-2	27	2	1	$2/26.5=0.08$	0.92	0.86
2-3	24	0	1	$0/23.5=0.00$	1.00	0.86
3-4	23	0	0	$0/23=0.00$	1.00	0.86
4-5	23	1	0	$1/23=0.04$	0.96	0.83
5-6	22	3	1	$3/21.5=0.14$	0.86	0.71
6-7	18	1	0	$1/18=0.06$	0.94	0.67
7-8	17	2	2	$2/16=0.12$	0.88	0.59
8-9	13	0	1	$0/12.5=0.00$	1.00	0.59
9-10	12	4	2	$4/11=0.04$	0.96	0.57
10-11	6	0	0	$0/6=0.00$	1.00	0.57
11-12	6	1	1	$1/5.5=0.18$	0.82	0.47
12-13	4	3	1	$3/3.5=0.86$	0.14	0.07

sağkalım olasılığıdır. Tüm zaman aralıkları için kümülatif sağkalım olasılığı aşağıdaki şekilde hesaplanabilir:

$$S_i = p_i \cdot p(i-1) \cdot p(i-2) \cdot \dots \cdot p_2 \cdot p_1$$

Genellikle sağkalım analizi sonuçları tablo ile değil, sağkalım grafikleri ile verilir. Bu grafiklerde sağkalım eğrisinin güven sınırları da çizilebilir. Örnek 1'deki çalışmadaki grupların yaşam tablosu yöntemine göre elde edilmiş sağkalım eğrileri Şekil 1'de görülmektedir.

Yaşam tablosu yönteminde belirli bir zaman aralığında sağ olarak çalışmadan çıkan hastaların, zaman aralığının ortasında çalışmadan çıktığı varsayılır. Örneğin 0-1 ay zaman aralığında çalışmadan çıkan kişinin, bu zaman aralığının ortasında, yani çalışmaya alındıktan iki hafta sonra çalışmadan çıktığı varsayılır. Bu nedenle, eğer zaman aralıkları geniş tutulursa, ya da bu şekilde

çalışmadan çıkan hasta sayısı çok fazlaysa, hesaplamalarda hatalar olabilir. Kaplan-Meier yönteminde bu sorun yoktur.

YAŞAM TABLOSU ANALİZİNİN VARSAYIMLARI

Yaşam tablosu yönteminin güvenilir olabilmesi için bazı koşullara uygunluğun sağlanması gerekir. Bunlardan biri, izlem süresi boyunca hastalara sağlanan koşulların değişmemesidir. Örneğin 1975-1992 yılları arasında izlenen meme tümörlerinin radyoterapi sonrası sağkalım analizlerini yapmak için bu 17 yıl boyunca hastalara sağlanan koşulların değişmemiş olması gerekir. Eğer 1982 yılında yeni bir radyoterapi cihazı gelmiş, 1985 yılında güçlü bir kemoterapi protokolü tedaviye eklenmişse ve 1991 yılından itibaren de yüksek doz kemoterapi + ototok kemik iliği transplantasyonu uygulanmışsa, sağkalım analizini bu değişiklikleri göz ardı ederek yapmak, kesinlikle hatalıdır.

Yaşam analizi yapılırken, çalışma bittiğinde sağ

Tablo 4. Kaplan-Meier yöntemine göre oluşturulan tablo

İzlem süresi (ay)	Son durum	Kümülatif olay sayısı	Kümülatif sağkalım olasılığı (%)	Standard hata (%)	Kalan denek sayısı
3	YAŞIYOR	0			29
3	YAŞIYOR	0			28
3	YAŞIYOR	0			27
4	YAŞIYOR	0			26
8	ÖLDÜ	1			25
8	ÖLDÜ	2	92.3	5.2	24
10	YAŞIYOR	2			23
10	YAŞIYOR	2			22
10	YAŞIYOR	2			21
12	ÖLDÜ	3			20
12	ÖLDÜ	4			19
12	ÖLDÜ	5			18
12	ÖLDÜ	6	74.7	9.0	17
12	YAŞIYOR	6			16
12	YAŞIYOR	6			15
12	YAŞIYOR	6			14
13	YAŞIYOR	6			13
13	YAŞIYOR	6			12
15	YAŞIYOR	6			11
15	YAŞIYOR	6			10
17	YAŞIYOR	6			9
18	ÖLDÜ	7	66.4	11.2	8
19	YAŞIYOR	7			7
23	ÖLDÜ	8	56.9	13.0	8
25	ÖLDÜ	9	47.4	13.9	5
31	ÖLDÜ	10	38.0	13.9	4
31	YAŞIYOR	10			3
51	ÖLDÜ	11	25.3	13.9	2
56	YAŞIYOR	11			1
66	YAŞIYOR	11			0

Romatizma tedavisinde güç ve güven hedeflendiğinde...

rantudil[®] **forte**
Asetetasin **retard**

Asetetasin

Bayer 

Bileşim: 1 kapsül Rantudil Forte; 60 mg asetetasin içerir. Ayrıca 1 kapsül Rantudil Forte; boyar madde olarak 0.123 mg sarı demir oksit ve 0.0733 mg kırmızı demir oksit ve 0.39 mg titanyum dioksit içerir. 1 kapsül Rantudil Retard; 90 mg asetetasin içerir. Ayrıca 1 kapsül Rantudil Retard; boyar madde olarak 0.1232 mg sarı demir oksit, 0.2156 mg kırmızı demir oksit ve 0.0616 mg siyah demir oksit ve 0.77 mg titanyum dioksit içerir. **Endikasyonları:** Aşağıda belirtilen durumlarda ağrı ve hareket kısıtlılığında: Kronik artiküler romatizma (kronik poliartrit, romatoid artrit), Psoriatik artrit, Dejeneratif artropatilerdeki, özellikle de büyük eklemlerin ve spinal kolon artropatilerindeki akut enflamatuar hadiseler, Ankilozan spondilit, Gut atakları, Eklemlerin, kasların ve tendonların enflamatuar hadiseleri, tenosinovit, bursit, Lumbago-Siyatalji, Operasyonlardan ve kontüzyonlardan sonraki enflamasyon ve şişlikler, Yüzeysel venlerin ve diğer damarların enflamasyonları (Tromboflebit ve vaskülitler). **Kontrendikasyonları:** Nedeni anlaşılmayan dishematopoz ve asetetasin ya da indometasine aşırı duyarlılık kesin

kontrendikasyonlardır. Gastrik ve duodenal ülseri olanlarda (veya ülser hikayesi), kullanımdan önce fayda-risk oranı göz önüne alınmalıdır. Asetetasinin çocuklarda kullanımı, bu gruba dair bir tecrübe olmadığı için tavsiye edilmez. Asetetasinle yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda teratojenik, mutajenik veya karsinojenik bir etkiye rastlanmamasına rağmen, Rantudil gebelik süresince ve emzirme döneminde kullanılmamalıdır. **Yan etkileri:** Aşağıdaki yan etkiler ara sıra görülür: Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuklama hali, halsizlik. Asetetasin ile nadir görülen yan etkiler ise: Gastrointestinal ülserler (hemoraji ve perforasyon olabilir), anksiyete hali, konfüzyon, psikozlar, hallüsinasyonlar, kulakta çınlama, iştah kaybı, kas güçsüzlüğü, periferik nöropatiler, böbrek harabiyeti, odem; hipertansiyon, hiperkalemi, hipersensitivite (eritem, urtiker ve kaşıntı), alopesi, anallaktik reaksiyonlar ve lökopenidir. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.** **ilaç Etkileşimleri:** Asetetasin ve digoxin preparatlarının aynı zamanda verilmesi serum digoxin seviyesini yükseltebilir. Lityum tedavisi gören hastalarda lityum klirensi izlenmelidir. Büyük oranda plazma proteinlerine bağlanan diğer aktif maddelerle asetetasin arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. **Kullanım şekli ve dozu:** Doktor tarafından başka şekilde önerilmedikçe, yetişkin dozu hastalığın tipi ve şiddetine bağlı olarak günde 1-3 defa 1 kapsül Rantudil Forte 60 mg veya 1 defa 1 kapsül Rantudil Retard 90 mg'dir. Akut gut ataklarında doktor tavsiyesiyle kısa süreli (günlük doz maksimum 300 mg'a kadar) doz artırılabilir. KDV'li perakende satış fiyatı: Rantudil Forte 124.400.- TL, Rantudil Retard 135.600.- TL Tarih 2/94 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. PK. 688 Şişli-İstanbul

HER



YAŞTA

GÜÇLÜ 3 GÜVENLİ

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 grubundan semi-senteetik bir antibiyotiktir.
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 fonksiyonu 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, farejit, tonsillit ve yumuşak doku enfeksiyonlarında total günlük doz bölünmek suretiyle 12 saat ara ile verilebilir. Enjeksiyonlar: 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 kullanılması emniyeti kanıtlanmamıştır.

YAN ETKİLERİ:

Ağrı duyarlılık: Morbilliform erupsiyon (%1) dahil ürtiker, pruritus (<%(0.5) gibi ağır duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Ayrıca eritema multiforme, döküntü, artırtaralji, atış ile karakterize serum hastalığına benzer reaksiyonlar görülebilir (%0.05). Ender olarak anafilaksi reaksiyonlarına rastlanıldığı bildirilmektedir.

Gastrointestinal: Bulantı, kusma, diyare (%2.5)

Merkezi sinir sistemi: Hiperaktivite, sinirlilik, uyumsuzluk, konfüzyon, hipertoni, baş dönmesi ve uyuşukluk.

Hepatik: SGOT, SGPT ve serum alkalın fosfatada geçici artışlar (%2.5)

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

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

DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR VE ÖNLEMLER:

CECLOR tedavisine başlamadan önce hastaların sefalosporinlere ve penisilinlere duyarlılıkları incelenmelidir. 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 pösdömembranöz kalite 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 hayatı fonksiyonları, kan gazları ve serum elektrolitleri gibi parametreler dikkatle gözlenmelidir. Aktif karbon uyuşturucu ilaçların absorpsiyonunu azaltabilir.

TICARI ŞEKLİ:

18.7.1995 itibarıyla KDV dahil perakende satış fiyatı:

CECLOR 250 mg 16 kapsül-704.000 TL

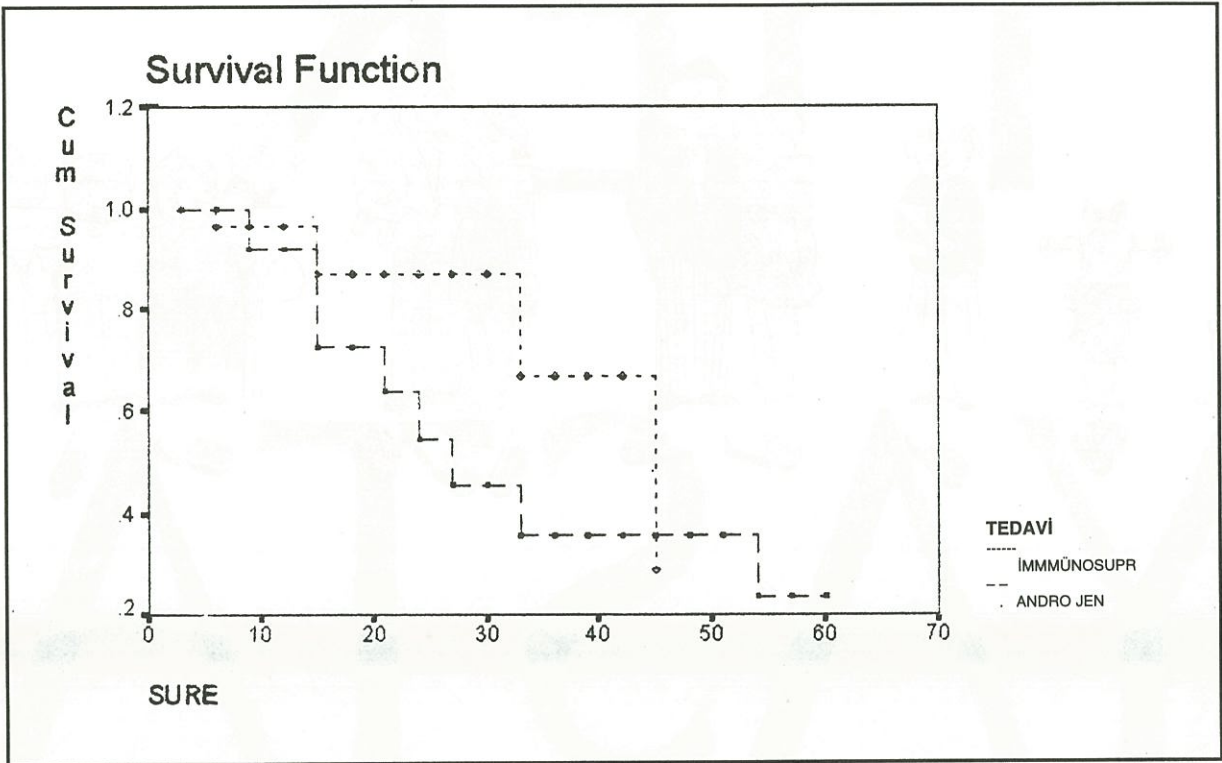
CECLOR 500 mg 12 kapsül-1.160.000 TL

CECLOR 125 mg 60 ml süspansiyon-350.000 TL

CECLOR 250 mg 60 ml süspansiyon-560.000 TL

REÇETE İLE SATILIR.





Şekil 1. Örnek 1'deki çalışmadaki grupların yaşam tablosu yöntemine göre elde edilmiş sağkalım eğrileri. Yatay ekseninde ay olarak süre, dikey ekseninde ise sağkalım olasılığı bulunmaktadır. Dikey eksenindeki 0.2, %20'ye, 1.0 ise %100'e karşılık gelmektedir.

kalan ya da son kontrolde sağ olarak görüldükten sonra kontrole gelmeyen hastaların da yarısının "riske maruz kalan hasta sayısı"na eklendiğini gördünüz. Örneğin 200 meme kanserinin radyoterapi sonrası sağkalım analizi yapılırken, 45 hastanın bir süre sonra kontrole gelmediğini varsayalım. Bu hastaların yarısı, son izlem sürelerine karşılık gelen zaman aralığındaki "riske maruz kalan hastaların sayısı"na eklenecektir. Bu hastalar son kez görüldükten sonra öldükleri için gelmemişlerse, yani bu grupta ölüm oranı yüksekse, hesapladığımız sağkalım oranları gerçeğin biraz üstünde olacaktır. Aksine, hastalar tamamen iyileşmiş ve bu nedenle kontrollere gelmek gereğini duymamışlarsa, hesapladığımız sağkalım oranları gerçeğin altında olacaktır. İşte sağkalım analizindeki varsayımlardan biri de çalışmadan sağ olarak çıkan hastaların sağkalım oranlarının, tüm çalışma grubundan farklı olmadığıdır.

KAPLAN-MEIER SAĞKALIM ANALİZİ

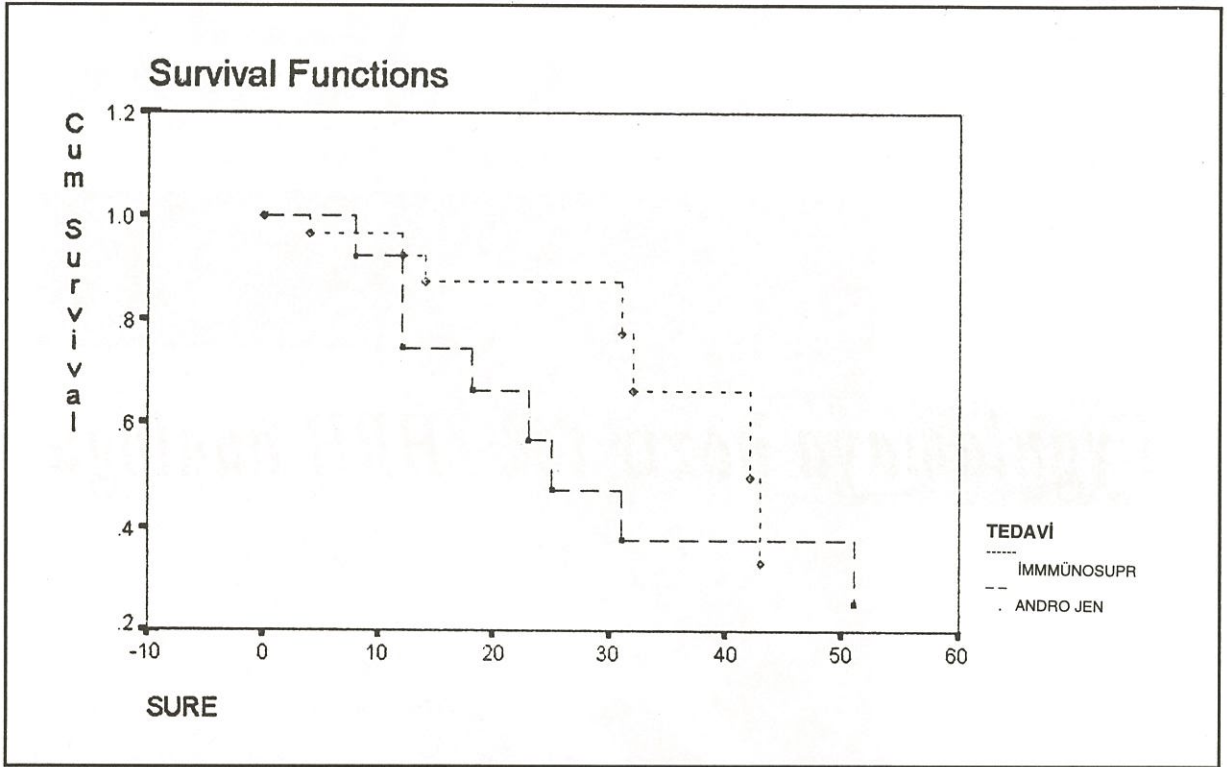
Bu yöntemde yaşam tablosuna göre iki farklılık vardır. Birincisi, izlem süresinin belirli zaman aralıklarına bölünmemesi, ikincisi ise ölüm olasılığı (q_i) hesaplanırken, sağ olarak çalışmadan çıkanların hesaplamaya dahil edilmemesidir. Yani $q_i = d_i / n_i$ 'dir.

Kaplan-Meier yönteminde önce yaşam tablosundaki zaman aralıkları yerine, ilgilenilen olayın (event) gerçekleştiği, yani ölüm olan zamanlar ilk sütuna yazılır (Tablo 4). Diğer hesaplamalar ölüm olasılığı hariç yaşam tablosunda olduğu gibidir. Sağkalım olasılığı ve kümülatif sağkalım olasılığı da, ölüm olasılığına bağlı olduğu için az da olsa farklı sonuçlar elde edilir.

Kaplan-Meier yönteminde, yaşam tablosu yönteminde olduğu gibi sağkalım süreleri sınıflandırılmadığı için, yaklaşık değil tam sağkalım olasılıkları elde edilir. Örnek 1'deki çalışmadaki grupların Kaplan-Meier yöntemine göre elde edilmiş sağkalım eğrileri Şekil 2'de görülmektedir.

İKİ SAĞKALIM EĞRİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Yukarıdaki örnekte androjen grubundaki aplastik anemilerin sağkalım analizi ile ilgilendik. Çalışmada bir de immunosupresif tedavi grubu yer alıyordu. Bu grup içinde aynı şekilde yaşam tablosu ya da Kaplan-Meier yöntemi ile sağkalım oranları hesaplanıp, sağkalım eğrisi çizilebilir. Peki iki tedavi grubu arasında sağkalım açısından fark var mıdır? Tedavilerden biri, diğerinden üstün müdür? Sağkalım oranları açısından yalnızca farklı tedavi grupları değil, prognoza etki eden etkenler açısından farklı hasta gruplarının da karşılaştırılması sıklıkla gerekir.



Şekil 2. Örnek 1'deki çalışmadaki grupların Kaplan-Meier yöntemine göre elde edilmiş sağkalım eğrileri. Yatay ekseninde ay olarak süre, dikey ekseninde ise sağkalım olasılığı bulunmaktadır. Dikey eksenindeki 0.2, %20'ye, 1.0 ise %100'e karşılık gelmektedir.

Örneğin tümör evresi açısından dört farklı gruba ayrılan hastaların sağkalım oranlarının farklı olup olmadığının bilinmesi çok yararlıdır. Eğer tüm hastalar çalışma bitmeden önce ölmüş olsalardı, izlem süreleri sansürlü olacağı için iki grup için Mann-Whitney U testi, ikiden çok grup için Kruskal-Wallis testi ile bu sorun çözülebilirdi. (İzlem süreleri hemen hemen her zaman logaritmik dağılım gösterdikleri için nonparametrik testler örnek olarak verilmiştir). Ancak izlem sürelerinin bir kısmı sansürlü olacağı için bu yöntemler uygun değildir. Bu nedenle sansürlü değişkenlerin karşılaştırılması için yöntemler geliştirilmiştir. Bunların çoğunda zahmetli tablolar ve uzun hesaplamalar olduğu için elle yapılması zaman alıcıdır.

LOGRANK TESTİ

İki sağkalım eğrisinin karşılaştırılmasında en sık kullanılan test logrank testidir. Literatürde Mantel logrank istatistiği, Cox-Mantel logrank istatistiği ya da kısaca logrank istatistiği olarak adlandırılmıştır. Peto-Peto logrank testi ile de aynı sonuca ulaşılır.

Logrank testinin mantığı, iki oranın karşılaştırıldığı ki-kare testinin mantığına benzer. Her bir zaman aralığı için gruplardaki gözlenen ölüm sayıları, beklenen ölüm sayıları ile karşılaştırılarak

hesaplanan ki-kare değerine dayanarak p değeri elde edilir. $p < 0.05$ ise, iki sağkalım eğrisinin birbirinden farklı olduğu sonucuna varılır. Ancak iki sağkalım eğrisinin ne kadarlık bir izlem süresi sonunda birbirinden ayrıldığını logrank testi belirtmez.

İkiden fazla grup karşılaştırılıyorsa, ikişerli karşılaştırmaların da yapılması gerekir. Bu durumda karşılaştırılan iki grubun sağkalım eğrilerinin farklı olduğu sonucuna varmak için yanılma payını 0.05'den daha aşağıya çekmek gerekir. Örneğin tümör evresine göre 4 farklı gruba ayrılan hastaların sağkalım eğrilerinin logrank testi ile farklı olarak saptandığını varsayalım. Evre I-II, evre II-III ve evre III-IV arasında sağkalım eğrilerinin farklı olup olmadığı test edilirken, üç ayrı ikişerli karşılaştırma yapıldığı için $p < 0.05$ yerine $p < 0.017$ ($0.05/3$) ise iki grup arasında fark olduğu söylenebilir. P değerleri Evre I-II için 0.13, evre II-III için 0.03 ve evre III-IV için 0.001 ise, yalnızca evre III ile evre IV için sağkalım eğrilerinin farklı olduğu söylenebilir. Evre II ile III'ün karşılaştırılmasında $p > 0.017$ olduğu için bu iki grup arasında fark olduğu söylenemez.

İkinci bir değişkene göre kategorize edilmiş alt-grupların sağkalım eğrileri de karşılaştırılabilir. Örneğin tümör evrelerine göre sağkalım eğrileri

Zoladex

goserelin

Uygulamaya hazır tek LHRH analogu

ZENECA
Abdi İbrahim İlaç

FONMÜLÜ: Zoladex, Subkütan implant; enjektör içinde, 3,6 mg Goserelin'e eşdeğerde Goserelelin Asetat ile 18.0 mg Laktid/Glikolid kopolimeri içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Zoladex, bir sentetik LHRH analogudur. Zoladex kronik uygulamada, erkeklerde serum testosteron konsantrasyonunu ve kadınlarda serum östrojen 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 östrojen konsantrasyonunu geçici olarak yükseltebilir. Zoladex'in biyoyararlanımı hemen hemen tamdır. Diğer haftada bir yapılan uygulamaya, dakularda 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 bozukluğu 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 çözdürülen kadınlarda, tedaviye başlamadan önce, gebe olmadıkları kanıtlanmalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Lütfen prospektüse bakınız. **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:** Genelde terapiyi kesmesizden yavaş ve çoğunlukla hafif seyreden deri kızamıkları görülebilir. Subkütan enjeksiyon bölgesinde, hafif çürüme de dahil, ara sıra görülebilen lokal reaksiyonlar oluşabilir. Erkeklerdeki farmakolojik etkilerine yüzde kızamalar ve libidoda azalma da dahil olup, nadiren terapinin durdurulmasını gerektirebilir. Ender olarak, memede şişme ve hassasiyet görülebilir. Başlangıçta, prostat kanserli hastaların kemik ağrılarındaki geçici bir artıma görülebilir, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Üretere ait tıkanma ve omurlilik sıkışmanın görüldüğü izole vakalar tesbit edilmiştir. Kadınlardaki farmakolojik etkilerine, yüzde kızamalar ve libido kaybı da dahil olup tedavinin durdurulmasını gerektirebilir. Baş ağrısı, depresyonun da görüldüğü ruhsal durumda değişme, vajinada kuruluk ve meme ölçüsünde değişme görülebilir. Başlangıçta, meme kanserli hastalarda belirti ve semptomlara ilişkin, geçici bir artıma 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 menapozu geçirebilir ve tedavinin biliminden 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 dozlu Zoladex Subkütan implant, prefill enjektör içinde, uygulamaya hazır, 3,6 mg Goserelin'e eşdeğer Goserelelin Asetat'ın ibaretiyle. **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 tarihli itibarıyla % 15 KDV dahil perakende satış fiyat Zoladex Subkütan implant 14.613.000,-TL'dir. Ayrıntılı bilgi için ZENECA Abdi İbrahim İlaç, Kore Şefikler Cad. No: 23/4 80300 Zincirlikuyu-İSTANBUL adresine başvurunuz.

farklı olabilir, ama erkek ve kadınlarda durumun aynı olması gerekmez. Erkeklerde evre III'de, evre II'ye göre sağkalım süresi daha kısa iken, kadınlarda durum farklı olabilir. Bu nedenle evreye göre belirlenmiş dört farklı sağkalım eğrisinin analizinde cinsiyete göre tabakalandırma gerekebilir. Tabakalandırılmış sağkalım analizi, sağkalım süresine etkisi araştırılan asıl değişkenin (örneğin tümör evresi) etkisinden tabakalandırıcı değişkenin (örneğin cinsiyetin) etkilerinin artırılmasını sağlar. Tabakalandırılmış sağkalım analizinde kullanılan yöntemlerden biri olan Mantel-Haenszel ki-kare testi, logrank testinin genelleştirilmiş bir şeklidir. Logrank testine ek olarak birden çok kategorik değişkenin farklı düzeyleri arasında sağkalım eğrileri açısından

fark olup olmadığı incelenebilir. Örneğin aplastik anemide iki farklı tedavinin sağkalım süresi üzerindeki etkileri erkek ve kadınlarda farklı ise, tedavi gruplarının sağkalım sürelerindeki farklılığın nedeninin cinsiyetle ilişkili olup olmadığı bu yöntemle saptanabilir. Bu anlamda, logrank testi, varyans analizine, Mantel-Haenszel ki-kare testi ise kovaryans analizine benzetilebilir.

İlk kez 50'li yıllarda tanımlanan Kaplan-Meier yönteminden sonraki yıllar içinde çeşitli zamanlarda tanımlanan sağkalım analizleri yaklaşık olarak aynı sonuçları vermektedir. Bu nedenle tıp literatüründe çeşitli adlarla belirtilen sağkalım analiz yöntemlerinin hangisinin kullanıldığının genellikle pek önemi yoktur.

KONGRE TAKVİMİ

ANESTEZİYOLOJİ

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

DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

XIV. Gevher Nesibe Tıp Günleri
(Uluslararası Katkı ile)
Kayseri 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/Kanada 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

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

International Conference on Antimicrobial Agents
and Chemotherapy (ICAAC)
New Orleans/ABD 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

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON

5. Türk-Alman Fiziksel Tıp ve Romatoloji Günleri
Antalya 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/Avustralya 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/İsrail 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 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

European Society of Human Genetics
Londra/İngiltere 11-13 Nisan 1996
Yazışma Adresi:
ESHG96 Conference Office
Clinical Genetics Society
Edgbaston, Birmingham B15 2TG, İngiltere

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

Yazışma Adresi:
Prof. Dr. Ergül Tunçbilek
Hacettepe Tıp Fakültesi, Ankara

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

Türk Nöroşirurji Derneği Bilimsel Kongresi
Çeşme/İzmir 24-29 Mayıs 1996

Yazışma adresi:
Türk Nöroşirurji Derneği
Büklüm Sk. No: 82/3 06700 Kavaklıdere/Ankara
Tel: 312-426 6764 Fax: 312-426 8811

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/ABD 3-6 Haziran 1996
Yazışma adresi:
Sue Weiss, CNMT, E&R Foundation,
Society of Nuclear Medicine, 1850 Somwel

European Nuclear Medicine Congress
Amsterdam/Hollanda 14-18 Eylül 1996
Yazışma adresi:
Congrex Holland bv
Keizersgracht 782
1017 EC Amsterdam/The Netherlands

PATOLOJİ

XII. Ulusal Patoloji Kongresi
Ankara 12-15 Ekim 1996
Yazışma adresi:
Prof. Dr. Gamze Mocan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı
Ankara Patoloji Derneği
06100 - Ankara
Tel : 0312-324 2348, 0312-310 3545/1883-1884
Fax: 0312-310 0580

XXI. International Congress of the International Academy of
Pathology and 12 th World Congress of Academic and
Environmental Pathology
Budapeşte/Macaristan 20-25 Ekim 1996

Yazışma adresi:
Üllői út 93
H-1091 Budapest, Hungary
Tel ve Fax: +(36-1) 215-6921, +(36-1) 217-7595

PEDİATRİ

18. Pediatri Günleri
Ambulatuvar Pediatri Kongresi ve Peditride İleri Yaşam
Destegi 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

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

ASPRS/PSEF/ASMS Annual Scientific Meeting
San Antonio, Texas/ABD 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

RADYOTERAPİ

II. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi
Ürgüp 5-9 Ekim 1996
Yazışma adresi:
Serena Turizm ve Seyahat A.Ş.
Çevre Sk. 26/2
Tel 0312-467 7131 Fax: 0312-467 7178

ÜROLOJİ

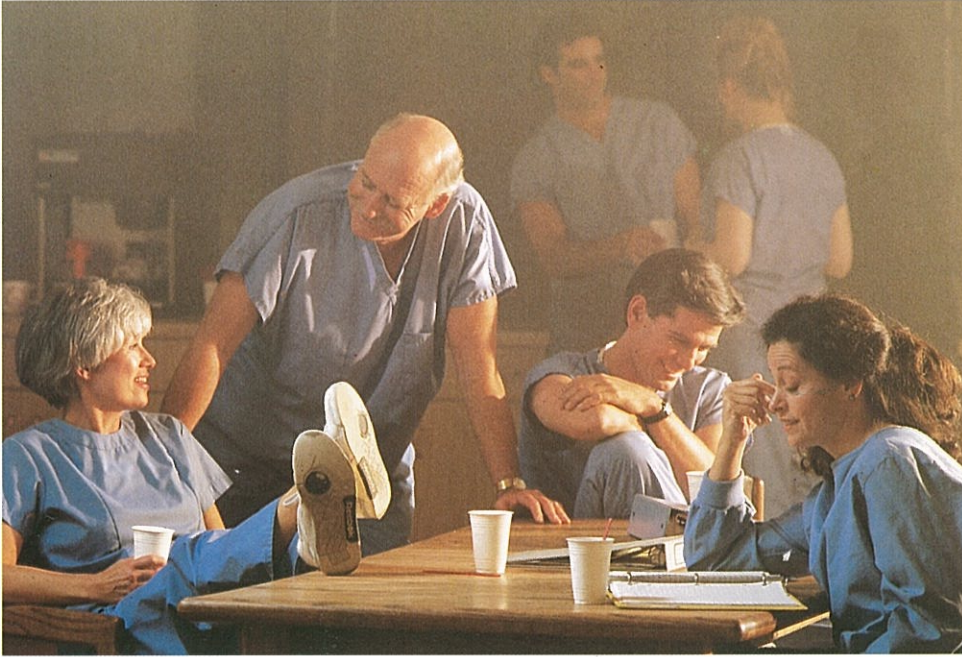
American Urological Association (AUA), 94th Meeting
Orlando/ABD 4-9 Mayıs 1996

European Association of Urology (EAU)
Paris/Fransa 1-4 Eylül 1996
Yazışma adresi:
Palais des congrès
Congres office
Convergences-Au 1996 120, Avenue Gambetta
F-75 020 Paris/Fransa
Tel : 331 436 47777

OTORİTELERİN GÜVENDİĞİ GÜÇ

FORTUMTM

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 yumuşak doku enfeksiyonları, mide - bağırsak - safra ve batin enfeksiyonları, diyaliz (hemo ve peritoneal 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 profilaksisinde** : 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
Çabamız insan için

Bilgi çağında bilimsel yayın takibi

Dr. Oğuz Güç¹, Mustafa İlhan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti¹, Profesörü²

Bilgi patlaması

İçinde bulunduğumuz çağ "bilgi ve iletişim" çağı olarak adlandırılmaktadır. Bu çağın en belirgin özelliklerinden birisi ise her alanda görülmekte olan "bilgi patlaması"dır. Dolayısıyla herhangi bir ilgi alanında bilimsel literatürü hakkıyla takip etmek, yayınlanan makale sayısının üstel olarak artması sonucu giderek imkansızlaşmaktadır. Somut bir örnek vermek gerekirse, çok değil, sadece 15 yıl önce biyomedikal alanda bir yılda yayınlanan bilimsel yazı sayısının 15 milyon civarında olduğu ve bu alanda literatüre gerçekten hakim olmak isteyen bir kişinin günde 5500 bilimsel yazıyı okuması gerektiği söylenmekteydi. Günümüzde ise sadece bazı spesifik alanlarda çıkan yayınların yıllık sayıları on milyonlarla ifade edilmektedir. Bundan dolayı bilimsel yayınları takip edebilmek ancak ve ancak teknolojinin sunduğu güçlü iletişim araçlarının kullanımı ile mümkün olabilmektedir. Öte yandan yapılan araştırmalar eğer bazı kritik bilimsel mecmualar düzenli olarak takip edilecek olursa bilimsel gündemin oldukça önemli bir bölümüne vakıf olunabileceğini de göstermektedir. Şöyle ki;

Konsantrasyon etkisi

Science Citation Index ® (SCI) bir yılda 3400 adet bilimsel dergiyi taramaktadır. Bu dergilerden 100 tanesi SCI veri tabanında taranan makalelerin % 22'sini ve başkaları tarafından atıfta bulunulan makalelerin ise % 44'ünü içermektedir. Dolayısıyla bu dergilerin dökümantasyon merkezlerinde bulunması gereken kaynakların başında yer almaları beklenmelidir.

Öte yandan 1994 yılında yayınlanan bilimsel makalelerin yaklaşık % 50'si 500 adet dergide, % 85'i ise 2000 adet dergide yayılanmıştır. Bu 2000 mecmua bütün dünyadaki atıfların % 95'ini içermektedir. İşin ilginç yanı "konsantrasyon etkisi" olarak tanımlanan bu fenomeni oluşturan bu oranlar zaman içinde oldukça stabil seyretmektedir. Yani 1969 yılı ile 1994 yılı oranları hemen hemen aynıdır.

Yıllar boyunca bilimsel dergiler

Bir yılda aldıkları toplam atıf sayısına göre bilimsel dergilerin kendi aralarındaki sıralamasının verildiği liste ilginç özelliklere sahiptir. Tablo 1'de bu sıralamada yer alan ilk 50 dergi gösterilmektedir. Bazı mecmualar vardır ki sıralamadaki yerleri yıllar içerisinde pek fazla değişme göstermemiştir. Bunun en iyi örneği Nature dergisidir. 1969'da 4. sırada iken 1989 ve 1994'de 3.sıralarda yer almıştır. Keza Lancet te 1969 yılında 11. sırada iken 1994 yılında 11. sıradadır.

Öte yandan özellikle immünoloji ve kanser gibi konulara özgü makalelerin yayınlandığı dergilerin sıralamadaki yerleri bu konuları zaman içerisinde artan popüleritelerine paralel olarak yükselmektedir. Örneğin, 1969'da ilk 50 dergi arasında yer almayan "Cell" 1989'da 10. sırada 1994'de 6. sırada yer almıştır. Benzer şekilde 1989'da 42. sırada bulunan "Blood" 1994'de 29. sıraya yerleşmiştir. dikkati çeken diğer iki dergi ise "Molecular and Cellular Biology" ve "Journal of Virology"dir. Bu dergiler 1989'da ilk 50 mecmua arasına olmadıkları halde 1994 yılında sırası ile 27. ve 37. sıralara sıralara yükselmişlerdir. Buna bakarak önümüzdeki yıllarda bu dergilerin içerdiği konuların bilimsel gündemin üst sıralarını işgal edeceğini tahmin etmek zor değildir.

Bir de sıralamada giderek aşağılara doğru giden dergiler vardır. Bunların başında çok prestijli bir dergi olduğu Temel Bilim camialarında yaygın kabul gören "Journal of Physiology (London" yer almaktadır. Bu dergi 1969 yılında 19. sırada iken 1989'da 37., 1994 yılında ise 49. sıraya düşmüştür.

Tabi bu listenin en ilginç dergisi ise Lowry'nin meşhur protein tayin makalesinin yayınlandığı (O.H. Lowry ve diğ., 193, 265-75,1951) Journal of Biochemistry dergisidir. 1969'da 68400 atıf alarak 3. sırada yer alan bur dergi 1989 ve 1994 yıllarında sırası ile yılda 185000 ve 265000 atıf alarak 1. sıraya yerleşmiştir. Bu 265000 adet atıfın 7000 tanesi (% 3) Lowry'nin bahsedilen makelesine yapılmıştır.

Tablo 1. 1994 yılında en çok atıf alan ilk 50 derginin 1989 ve 1969 yıllarındaki atıf sayıları

Derginin adı	1994	1989	1969
Journal of Biological Chemistry	1	1	3
Proceedings of the National Academy of Sciences (USA)	2	2	9
Nature	3	3	4
Science	4	5	7
Journal of the American Chemical Society	5	4	1
Cell	6	10	-
Physical Review B	7	8	-
Physical Review Letters	8	7	12
Journal of Chemical Physics	9	6	6
New England Journal of Medicine	10	9	25
Lancet	11	12	11
Biochemistry-US	12	14	-
Journal of Immunology	13	11	49
American Journal of Physiology	14	15	14
Biochimica et Biophysica Acta	15	13	8
Cancer Research	16	19	-
Brain Research	17	16	-
Journal of Clinical Investigation	18	18	22
Astrophysical Journal	19	17	29
Journal of Cell Biology	20	20	21
Journal of Physical Chemistry-US	21	24	23
Biochemical and Biophysical Research Communications	22	22	41
EMBO Journal	23	26	-
Nucleic Acid Research	24	27	-
Biochemistry Journal	25	21	10?
Journal of Experimental Medicine	26	23	36
Molecular and Cellular Biology	27	54	-
Journal of Geophysical Research	28	44	39
Blood	29	42	-
Circulation	30	28	-
Journal of Applied Physics	31	26	16
Journal of Organic Chemistry	32	25	15
Applied Physics Letters	33	33	-
Tetrahedron Letters	34	32	35
Journal of Molecular Biology	35	35	18
Journal of Bacteriology	36	39	31
Journal of Virology	37	59	-
FEBS Letters	38	41	-
Analytical Biochemistry	39	29	-
Endocrinology	40	31	-
JAMA-Journal of the American Medical Association	41	40	26
Cancer	42	30	-
Physics Letter B	43	38	-
Physical Review A	44	46	-
British Medical Journal	45	34	27
Inorganic Chemistry	46	47	50
European Journal of Biochemistry	47	43	-
Analytical Chemistry	48	45	30
Journal of Physiology-London	49	37	19
Gastroenterology	50	50	-

MAXIPIME® IM/IV

sefepim

Antibakteriyel tedavide geleceğe uzanan köprü

Gram - pozitif ve Gram - negatif organizmalara karşı geniş ve dengeli etki spektrumu

Düşük bakteriyel direnç gelişme riski



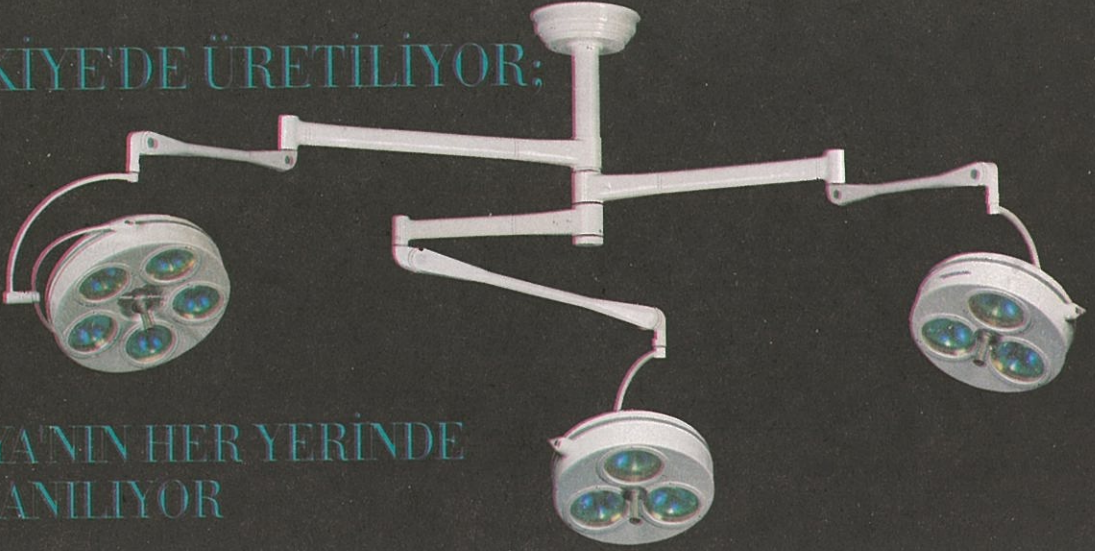
Bileşimi: Sefepim hidroklorür. **Mikrobiyolojisi:** MAXIPIME aminoglikozidlere veya seftazidim gibi üçüncü kuşak sefalosporinlere direnç gösteren pek çok *Staphylococcus*, *St. pneumoniae* ve beta-hemolitik streptokoklar da dahil olmak üzere gram-pozitif bakteriler, *Pseudomonas* türleri, *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* türleri, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *N. gonorrhoeae* ve *Bacteroides* türleri de dahil olmak üzere gram-negatif bakterilere karşı etkilidir. **Endikasyonları:** Duvarlı organizmaların neden olduğu pnömöni ve bronşi dahil alt solunum yolu enfeksiyonları, *Pyelonefrit* dahil komplikasyona ve komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, periton ve safra yolu enfeksiyonları dahil batın içi enfeksiyonları, jinekolojik enfeksiyonlar, sepsis, ateşli notropenik hastalarda empirik tedavi. **Kontraindikasyonları:** Sefalosporin grubu antibiyotikler, penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotiklere aşırı duyarlılık. **Yan Etkileri:** Yan etki indeksi çok düşüktür; gastrointestinal semptomlar ve aşırı duyarlılık en sık rastlanan reaksiyonlardır. **İlaç Etkileşimleri:** Metronidazol, vankomisin, gentamisin, tobramisın sülfit ve netilmisin sülfit solüsyonları ile etkileşebileceğinden kanıştırmamalıdır. **Kullanım şekli ve dozu:** Yetkilendirilmiş 12 saatlik aralıklarla 500mg-1g IV veya IM. Karaciğer yetmezliği durumunda doz ayarlaması gerekmez. **Böbrek yetmezliği:** Kreatinin klirensi < 30 ml/dk'daki olan hastalarda sefepim dozu büyük eliminasyon hızının düşüklüğüne göre ayarlanır. **Ticari Şekli:** Flakon-1g IM/IV; 1g sefepim içeren flakon-19ml; çözelti ampulü içeren 1'liliklik ambalajlarda; Flakon 0.5g IM/IV; 500mg sefepim içeren flakon-5ml; çözelti ampulü içeren 1'liliklik ambalajlarda reçete ile satılır. Mayıs 1996 KDY dahil parçelerde satış fiyatı: MAXIPIME 1g enjektabl flakon-1.950.000TL; 0.5g enjektabl flakon-1.000.000TL. Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, New Jersey, U.S.A. lisansı ile Ruhsal Sahibi ve Satış Yeri: Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi, Maslak - İstanbul Üretim Yeri: Fako İlaçları A.Ş., Levent/İstanbul. Çözelti ampulü Mezar (Sanayi A.Ş.) tarafından üretilmektedir. Ayırtılı bilgi için prospektüse bakınız. Daha geniş bilgi için lütfen bizimle iletişime geçebilirsiniz. Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi-Fraza Spring, Giz. Kat. 8.Meydan Sok. 80670 Maslak-İstanbul. Tel: (0212) 286 24 86 Faks: (0212) 286 24 96 - 97 © Tescilli Marka



Bristol-Myers Squibb

TÜRKİYE'DE ÜRETİLİYOR;

DÜNYA'NIN HER YERİNDE
KULLANILIYOR

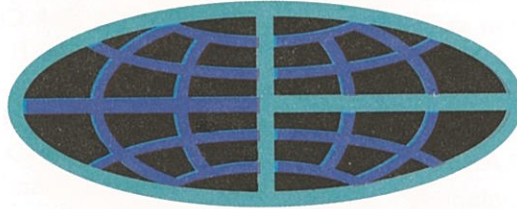


Tıp teknoloji sinde, artık Türkiye'nin de söyleyecek sözü var.. Hastane, klinik, vb. tıp merkezlerinin donanımında gerekli tıbbi ünitelerin ve tek kullanımlık (disposable) tıbbi gereçlerin üretiminde Türkiye'nin

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"



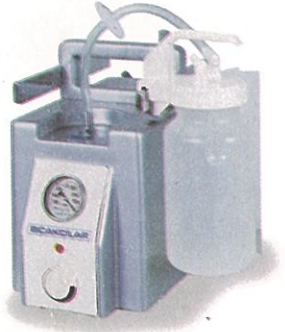
öncü firması Bıçakçılar, şimdi dünya pazarında yarışıyor. İhtiyaç duyulan ürünleri uygun fiyatlarla ve en kısa sürede tüketici birimlere ulaştıran Bıçakçılar, dünya standartlarındaki üstün kalitesiyle Ortadoğu'dan Güney

Bıçakçılar, dünya kalitesinde sağlık gereçlerinin üretimini, 18 bin 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 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

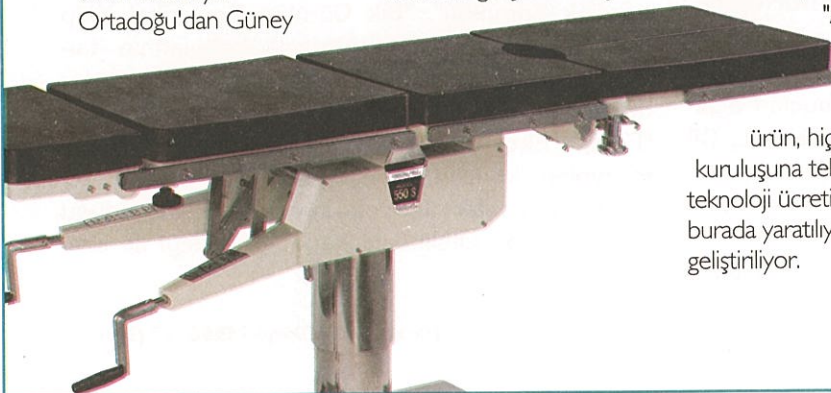
Ankara Bürosu:
Sağlık Sokak 31/4 Sıhhiye 06410 Ankara
Tel: (312) 435 83 32 •Faks: (312) 435 83 39

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 ariyaları 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 (IP₃) ve diacilgliserol meydana getirir. IP₃ 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 (PGI₂) meydana getirmesine bağlanmıştır (13,14). Bu geçici düşmenin ATP'ye duyarlı K⁺ 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_A ve ET_B 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_A reseptörleridir (17), halbuki peptidin NO ve PGI₂ açığa çıkarmasında aktive edilen, endoteldeki ET_B 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. Hemanjoendoteliomali 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_A 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 iske miye 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_2 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^+/H^+ 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, Soderberg 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 Kısacık¹, Doç. Dr. A. Fuat Kalyoncu²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi¹,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Allerji Ünitesi Doçenti²

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 ronkusal 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 antihistaminik 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.