

ISSN 1300-8404

cilt 27 • sayı 2 • 1996

Hacettepe

Tıp Dergisi

Migren

Seksüel disfonksiyon

Peptik ülser tedavisi

Gelişimsel kalça displazisi

Düşük molekül ağırlıklı heparin

Miyopide tedavi

Endoskopik sinüs cerrahisi

Akne vulgaris

Adli DNA analizleri

Siklooksijenaz

Osteoporoz

Erken evre meme kanseri

Antidepresan tedavi

TİPSS

Sorun vaka

Bilimsel yayın dünyasından

Örneklem büyüklüğü

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. Alkolikler ve uyuşturucu alışkanlığı olanlarda tedavi yakın gözlem altında yürütülmelidir. XANAX tedavisini de birdenbire kesmekten kaçınılmalıdır. Ağır depresyonlu ya da intihara eğilimi olan hastalara, ilaç kısıtlı miktarda reçete edilmelidir. Çocuklarda XANAX'ın etkinlik ve güvenilirliği gösterilmemiştir. Gebeliğin ilk 3 ayında XANAX kullanımından kaçınılmalıdır. XANAX kullanan annelerin emzirmemesi önerilir. **TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ:** Her tablette 1 mg alprazolam bulunan 50, 0.5 mg alprazolam bulunan 30 tabletlik ambalajlarda. Yeşil reçeteyle satılır.

Upjohn

lisansı ile
Ruhsat sahibi ve üretim yeri

İlçeczacıbaşı

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

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

HACETTEPE TIP DERGİSİ
1996; 27 (2)

Editör

Yavuz Renda

Editör Yardımcısı

Tezer Kutluk

Yayın Kurulu

Okan Akhan

Murat Akova

Servet Arıoğul

Turgay Coşkun

Metin Çakmakçı

Ali Ergen

M. Oğuz Güç

İbrahim Güllü

Oktay Özdemir

Haluk Özen

Meral Özgüç

Selçuk Palaoğlu

Ergül Tunçbilek

Serhat Ünal

Murat Yurdakök

*Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
tarafından
yayınlanmaktadır.*

Yazışma Adresi

Hacettepe Tıp Dergisi

Hacettepe Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı

06100 Ankara

Tel : (312) 324 32 86

Fax : (312) 310 05 80

Hazırlık ve Baskı

Tisamat Basım Sanayii

Ankara

Tel : (312) 267 11 77

ISSN : 1300-8404

İÇİNDEKİLER

• Editörden <i>Yavuz Renda</i>	3
• Migren mekanizmaları ve tedavisi <i>Tülay Kansu</i>	4
• Yaşlılık ve seksüel disfonksiyon <i>Ali Ergen, Cem Aygün</i>	8
• Peptik ülser tedavisinde güncel durum <i>Gonca Tatar</i>	11
• Gelişimsel kalça displazisi: Tanı, değerlendirme ve tedavi <i>M. Talat Göğüş, M. Cemalettin Aksoy</i>	17
• Postoperatif tromboz profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler <i>Semra Dünder</i>	23
• Miyopide tedavi <i>Murat Irkeç</i>	28
• Endoskopik sinüs cerrahisi <i>Metin Önerci</i>	34
NASIL TEDAVİ EDELİM Akne vulgariste tedavi yaklaşımları <i>Nilgün Atakan</i>	42
TEMEL TIPTAN KLİNİĞE Adli amaçlı DNA analizleri <i>Tayfun Özçelik</i>	50
GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL Siklooksijenaz <i>Mustafa İlhan</i>	58
PANEL • Osteoporoz Moderatör : Yeşim Gökçe - Kutsal Tartışmacılar: <i>Miyase Bayraktar, Timur Gürkan, Mazhar Tokgözoğlu</i>	62
BİR KONU İKİ GÖRÜŞ • Erken evre meme kanserinin tedavisi <i>İskender Sayek, I. Lale Atahan</i> Yorum: <i>Eşmen Baltalı</i>	71
İLAÇ DERLEMESİ • Antidepresan tedavi: selektif serotonin 're-uptake' inhibitörleri <i>M. Oğuz Güç</i>	77
GİRİŞİMSSEL RADYOLOJİ • Transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TİPSS) <i>Aytekin Besim</i>	81
SORUN VAKA • Yaygın kemik ağrısı ve yürüyememe ile başvuran hasta <i>Alper Gürlek, Ölcay Gedik, Mustafa Benekli, Nilgün Güvener, Tomris Erbaş, Miyase Bayraktar, Aydan Usman, Nezaket Adalar</i>	86
BİLİMSEL YAYIN DÜNYASINDAN • Yaşam bilimlerinde Türkiye'nin bilimsel ağırlığı <i>Hakan S. Orer, Mustafa İlhan</i>	90
TIBBİ İSTATİSTİK • İstatistiksel hata ve örneklem büyüklüğü <i>Mutlu Hayran</i>	93
GELECEK SAYILARDAN	80
KONGRE TAKVİMİ	27,85
YENİ KİTAPLAR	47
TIP ve MİZAH	49
HACETTEPE'DEN HABERLER	96

Yazarlara açıklama

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

Yazışma adresi

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

Yazının hazırlanması

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

Kaynaklar

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

Journal of Medicine 1991; 324: 424-28'de yayınlanan kurallar kullanılmalıdır. 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 taşımalıdır. Şekiller için, beyaz kağıda Laser yazıcı kalitesinde çıktılar ya da çini mürekkebi çizimleri gönderilmeli, el yazısı ya da daktilo kullanılmamalıdır. Resimler baskıya uygun kalitede olmalıdır. Resim ve şekil arka sayfalarında, yazar adı, şekil numarası ve üst pozisyonu resime zarar vermeyecek şekilde hazırlanmalıdır. Şekil ve resim alt yazılan ayrı bir sayfaya yazılmalıdır.

İzin alınması

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

Sevgili "Hacettepe Tıp Dergisi" Okuyucusu,

Bir önceki sayıda göndermiş olduğumuz okuyucu anketine cevap almaya devam ediyoruz. Siz okuyuculardan gelen çok sayıda olumlu tepki Hacettepe Tıp Dergisi'nin nasıl bir yolda olduğunu göstermiş, bize yaptıklarımızı kontrol olanağı sağlamıştır. Önümüzdeki sayılarda da güncel sorunları bilimsel bir şekilde sunmaya edeceğiz.

Bu sayımızda osteoporoz konusunu bir panel olarak işledik. Son yıllarda özellikle yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle daha da ön plana çıkan osteoporoz konusunda, tanı yöntemlerinin yerinde ve zamanında kullanımı ile uygun tedavi planlarının geliştirilmesine yönelik doğru bilgilendirme son derece önemlidir. Bu konuda çalışmaları bulunan dört öğretim üyemiz panel içinde konunun önemli noktalarını ayrıntılarıyla tartıştılar.

Bir konu iki görüş bölümünde ise "erken evre meme kanserinde radikal cerrahi mi yoksa meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi mi?" konusunu genel cerrahi, radyasyon onkolojisi ve tıbbi onkoloji bölümlerinden öğretim üyelerimiz tartıştılar. Merkezler ve hekimler arasında farklı bakış açılarının bulunabildiği bu konunun üç farklı disiplindeki öğretim üyelerince yorumu ile sizlere bilgi vermeye çalıştık.

Diğer yazılarda ise bir taraftan güncel tıp bilgilerini vermeye, diğer taraftan da endoskopik sinüs cerrahisi, TIPSS, myopi tedavisi gibi yeni uygulamaları aktarmaya çalıştık.

Dergide yer alan yazılarının hazırlanmasında emeği geçen tüm tüm öğretim üyelerimize, okuyucu anketini cevaplandırarak bizi yönlendiren tüm okuyucularımıza teşekkürü borç bilirim.



Saygılarımızla,
Yavuz Renda

Migren mekanizmaları ve tedavisi

Dr. Tülay Kansu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı Profesörü

Migren, tekrarlayıcı şekilde gelen, sıklıkla tek taraflı, zonklayıcı baş ağrıları ile karakterize ailevi bir hastalıktır. Her yaşta başlayabilir ve ileri yaşlarda azalma özelliği vardır. Toplumda görülme sıklığı kadınlarda % 17.6, erkeklerde ise %5.7 olarak bildirilmiştir (1). 1988'te Uluslararası Baş ağrısı Derneği'nin yaptığı sınıflamada migren yedi ana grupta sınıflandırılmıştır (2). Bu gruplar:

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
3. Oftalmoplejik migren
4. Retinal migren
5. Çocukluk çağı periodik sendromları
6. Migren komplikasyonları
7. Yukarıdaki kriterlere uymayan migrenöz bozukluklar.

Migrende patofizyoloji karmaşıktır ve çok net açıklanabildiği söylenemez. Bugün için genetik ve çevresel faktörler, intra ve ekstrakranial vasküler değişiklikler, hipotalamik disfonksiyon, nörotransmitterler, trigeminovasküler anormallikler ve nörojenik inflamasyonun ortak rolü olduğu kabul edilmektedir.

Vasküler teori

1938 de ilk kez Wolff'un ileri sürdüğü vasküler teoriye göre "özellikle görsel semptomların hakim olduğu" "aura" döneminde intrakranial damarların vazokonstriksiyonu, onu takibeden ağrı döneminde de ekstrakranial damarların vazodilatasyonu söz konusudur (3). ¹³³Xenon ile yapılan bölgesel serebral kan akımı çalışmalarında auralı migren hastalarının serebral kan akımında fokal bir azalma olduğu, bunun giderek arttığı, bu hiperperfüzyon döneminin kortikal bir bozukluğu başlattığı, fakat baş ağrısı ile direkt bir ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir (4,5). Migren aurası sırasında oluşan hiperperfüzyon alanının beyinin posterior bölgelerinden başlayarak yavaş bir ilerleme gösterdiği ve dakikada 2-4 mm olan bu hızın hayvanlarda gösterilmiş olan

yayılan nöronal depresyonun hızına çok benzemesi dolayısıyla aura döneminin muhtemel mekanizması olduğu görüşü ortaya atılmıştı(6). Yayılan kortikal depresyonun oluşmasında beyin Mg²⁺ dengesinin rolü olduğu da ileri sürülmüştür.

¹³³Xenon inhalasyonu ile yapılan SPECT (single photon emission computed tomography) çalışmalarında da baş ağrısının ilk dönemlerinde fokal bir hiperperfüzyon, baş ağrısının son dönemlerinde ise fokal hipereminin varlığının gösterilmiş olması, vasküler teoriyi desteklemektedir (7). Aurasız migrende yapılan serebral kan akımı çalışmalarında ise belirgin bir patoloji gösterilememiştir. Migren patojenezinde ileri sürülen bir diğer vasküler teori ise serebral arterler ve venler arasında şant olduğu görüşüdür ki 1800'lerde ortaya atılmış fakat hiçbir zaman gösterilememiştir.

Serotonerjik teori

Serotonerjik sistemin migrendeki rolü eskiden beri bilinmektedir. Migren atağı sırasında idrarda 5HIAA (5-hidroksi indol asetik asit) atılımının arttığı, kan serotonin seviyesinin ise azaldığı 1960'larda gösterilmiştir (8,9).

Serotonerjik komponentin fazla bulunduğu dorsal raphe nukleusunun ve periakvaduktal gri cevherin ağrı modüle edici sistemler arasında önemli bir yeri vardır. Dorsal raphe nukleusundan kaynaklanan projeksiyonlar serebral arterlere ulaşmakta ve serebral kan akımını etkilemektedirler(10). Dorsal raphe nukleusunun stimülasyonu ile serebral kan akımının % 20 oranında arttığı gösterilmiştir.

30 yıl kadar önce intravenöz serotonin verilmesiyle rezepin verilerek ortaya çıkarılan migren baş ağrısının geçtiği gösterilmiş fakat yan etkileri nedeniyle serotoninin bir ilaç olarak kullanılması mümkün olamamıştır(11). Çeşitli serotonin reseptörlerinin izolasyonu ile serotonin -migren ilişkisi daha iyi anlaşılmış ve tedavide yeni ilaçların elde edilmesi mümkün olmuştur. Serotonin reseptörleri

günümüzde önce (1,2,3,4) gruba ayrılmakta, 4 grupta ise (5,6,7) de bulunmaktadır. IUPHAR reseptör sınıflandırma komitesi halen serotonin reseptörlerini 20 alt grupta incelemektedir. Birçok serotonin reseptör grubu ve bunların grupları tanımlanmıştır. Terapötik amaçla üzerinde en çok çalışılan reseptör grupları: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5HT₂ ve 5HT₃'tür (12). Kandaki serotoninin büyük bir kısmı trombositlerde bulunmakta ve trombosit aktivasyonu ile salıverilmektedir (13). Migren atakları sırasında artmış trombosit aktivitesinin gösterilmesi migrende trombositlerin ve serotoninin rolü konusundaki görüşleri desteklemektedir.

Nörojenik teori (Trigeminovasküler sistem ve steril nörojenik inflamasyon)

Migrende ağrı uzun süre ekstrakranial vasküler değişikliklerle açıklanmış olmasına rağmen, günümüzde ağrının intrakranial perivasküler duyuşal aksonlardan kaynaklandığı görüşü yaygınlaşmıştır (14). Trigeminal sinire ait olan ve Willis halkası damarlarını çevreleyen duyuşal aksonlarda P maddesi, nörokinin A, calcitonin gene-related peptide (CGRP) gibi damar genişletici vazoaktif nöropeptidler bulunmaktadır. Perivasküler duyuşal aksonların stimülasyonu ile bu nöropeptidler açığa çıkmakta ve damar çevresinde inflamasyon oluşturmaktadır. Ayrıca P maddesi ve nörokinin A damarlardan doku aralığına protein sızmasına da neden olmaktadır. Bazı migren ilaçlarının özellikle 5-HT₁ reseptörleri üzerine etkili olanların nörojenik inflamasyonu önlediği gösterilmiştir. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar da bu yolla yararlı olmaktadır.

Birleştirici teori

Yalnızca vasküler ya da nörojenik teori migren ataklarının mekanizmasını yeterince açıklayamamaktadır. Bugün için kabul edilen teoriye göre bazı dış etkenler (hormonal, stress ve diyet gibi) genetik olarak yatkın kişilerde atakları başlatmakta, noradrenerjik ve serotonerjik sinir liflerini uyararak intrakranial damarların vazodilatasyonuna, trigeminal siniri uyararak inflamatuvar nöropeptidlerin salınmasına, sonuçta vazodilatasyon, inflamasyon ve ağrının oluşmasına yol açmaktadır (15).

Tedavi

Migren tedavisinde amaç dış etkenleri azaltmak, atakları önlemek ve atak sırasında ağrıyı azaltmaktır. Bu amaçla yeterli ve düzenli uyku, alkol, tiramin, glutamik asit ya da nitrit içeren besinlerden kaçınma ve stresi yenmek için gereken tedbirler hastalara önerilir.

Antimigren ilaçların çoğunun serotonerjik sisteme direkt veya indirekt etkileri vardır. Genelde atak sırasında kullanılan ilaçlar 5-HT_{1D} ve/veya

5-HT_{1A} reseptörleri üzerine agonist etkilidirler. Profilaktik tedavide kullanılanlar ise 5-HT₂ ve/veya 5-HT_{1C} reseptörleri üzerine antagonist etki gösterirler (16).

1. Atak tedavisi

Atak sırasında ışık ve gürültü gibi dış etkenler azaltılmalıdır. Mide bulantısı ve kusmayla mücadelede çeşitli antiemetikler kullanılabilir. Günümüzde erişkinlerde her ikisi de dopamin antagonisti olan metoklopropamid veya domperidon 10 mg/lık tek doz halinde tercih edilmektedir.

Atak tedavisinde kullanılacak ilaçlar

1.1. Ergotamin; etkin bir serotonin reseptör antagonistidir ve güçlü vazokonstriktör özelliklere sahiptir. Oral, rektal, sublingual ve aerosol şeklinde kullanılabilir. Kafein ile kombine preparatları vardır. Kronik kullanımında başağrısı ve vazokonstriktör etki nedeniyle dolaşım bozuklukları oluşturabilir. (17).

1.2. Dihidroergotamin; bir serotonin agonisti olup 5HT_{1A} ve 5 HT_{1D} reseptörlerine etkilidir. 1940' lardan beri var olmasına rağmen son yıllarda migrende kullanımı yeniden popüler olmuştur. Akut ve şiddetli ataklarda intravenöz i.v. veya subkütan yoldan 1 mg verilebilir.

1.3. Asetilsalisilik asit ve

1.4. Parasetamol ancak hafif migren nöbetlerinde etkilidir ve yeterli dozda uygulanmaları gerekir. Genellikle oral yoldan verilirler. Bazı dirençli vakalarda 0.5-1.0 gr asetilsalisilik asitin i.v. infüzyonu önerilmiştir.

1.5. Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar prostaglandin sentezini ve trombosit agregasyonunu inhibe ederler. En sık kullanılan grup naproksen sodyumdur ve çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (18).

Tedavide daha yeni kullanılmaya başlanan ketorolak ise çok etkin bir ilaç olup akut migren ataklarında meperidine eşdeğer bir analjezik etki sağladığı bulunmuştur (19).

1.6. Sumatriptan bir 5HT_{1D} reseptör agonistidir. Son yıllarda üzerinde en çok çalışılan ve migren patofizyolojisinin anlaşılmasına katkısı olan ilaçlardan birisidir (20,21). Serebral damarlar üzerine selektif vazokonstriktör etkisi vardır. Belladon Alkoloidleri+Butalbital+Kafein+Ergotamin içeren (Cafefot®) ve sumatriptanla yapılan randomize çift kör bir çalışmada migren atağı sırasında sumatriptanın % 66, Cafegot'un® ise % 48 etkili olduğu bulunmuştur (22). Oral ve subkütan formları var olup subkütan formu daha etkilidir. Parestezi, başdönmesi, ensede ağrı ve sertlik gibi yan etkileri vardır. İskemik kalp hastalarında kullanılmamalıdır.

Tedaviye yanıt vermeyen ve günlerce süren ağır

migren vakalarında "status migrenosus" söz konusudur. Bu durumda 10-20 mg diazepam ve/veya parenteral yoldan 60 mg prednizolon ya da 20 mg deksametazon ile yapılacak olan tedavi hastaya yardımcı olabilir.

2. Profilaktik tedavi

Ayda ikiden fazla migren atağı geçirenlerde profilaktik tedavi indikedir.

Profilaktik tedavide kullanılacak ilaçlar.

2.1. Beta adrenoseptör blokerleri arasında migren profilaksisinde en etkin bulunan ilaç propranololdür (Dideral®) (23). Kalp yetmezliği, astım gibi durumlarda kullanılmamalıdır. Hipertansif hastalarda ise tercih edilebilir.

2.2. Kalsiyum antagonistlerinden özellikle flunarizin migrendeki etkinliği gösterilmiştir. Sedasyon, kilo alma, depresyon, ekstrapiramidal belirtiler gibi yan etkileri bildirilmiştir (24).

2.3. Serotonin antagonistleri (5-HT₂ reseptör antagonistleri) (25).

2.3.1 Trisiklik antidepressiflerden amitriptilin (Triptilin®, Laroxyl®) migren profilaksisinde en sık kullanılan ilaçlardan birisidir. Akşamları tek doz olarak ve 25-75 mg dozlarda önerilmektedir. Migrendeki etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte antidepressif etkisinden bağımsız olduğu düşünülmektedir (26). Çok sık başağrısı nöbeti olanlarda, uyku bozukluğu ve depresyonu olanlarda, ilaç alışkanlığı ve gerilim başağrısı olanlarda tercih edilmelidir.

2.3.2 Pizotifen (Sandomigran®) Avrupa ülkelerinde migren profilaksisinde tercih edilen bir ilaçtır.

2.3.3 Metiserjid (Sansert®) yan tesirleri ve artık yeni ilaçların varlığından ötürü fazla kullanılmayan ilaçlardan birisidir. Uzun süre kullanıldığında retroperitoneal ve plöropulmoner fibrozise neden olabilir.

2.3.4 Mianserin (Tolvon®) tetrasiklik bir anti-depresan ilaçtır. Yan etkilerinin azlığı bazı migren hastalarında tercih nedeni olabilir.

2.3.5 Siproheptadin (Sipraktin®) antihistaminik özellikleri olan bir ilaçtır. Çocukluk çağı migrenlerinde tercih edilmektedir.

2.4. Nontrisiklik antidepressiflerden fluoksetin (Prozac®) serotonin "reuptake"ini bloke eder. Kontrollü çalışmalarda plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (27).

2.5. Antiagregan ilaçlar:

2.5.1 Bu grupta sınıflayacağımız asetilsalisilik asit, antiagregan etkisi yanında antiinflamatuvar ve analjezik etkilere de sahiptir. Aspirinin günde iki kez 650 mg'lık dozlarda, çift kör bir çalışmada 12 hastanın 9'unda atak sıklığını % 50 oranında azalttığı gösterilmiştir (28).

2.6. Antiepileptikler:

2.6.1 Valproik asit (Depakin®) bir GABA (gama-

aminobütirik asit) agonistidir ve kortikal nöronların hipereksitabilitesini santral olarak baskılar. Bir anti-epileptik olan valproatın migrenlilerde kullanılması henüz yeni olmakla birlikte plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (29). Kilo alma, saç dökülmesi ve nadiren hepatotoksisite gibi yan tesirleri bildirilmiştir.

2.7 Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) migren profilaksisinde kullanılması ve etkinliği konusunda yeterli sayıda çalışma vardır (18,30). Bu amaçla en çok kullanılan ilaç naproksendir.

Uzun süreli profilaksiye genellikle 6-8 ay boyunca devam edilmelidir. Bir ilaç grubuyla ya da bir başkasıyla yapılan monoterapi yeterli düzeyde etkili olamıyorsa o zaman kombine bir tedavi uygulanmalıdır. İlaç seçimi hastanın özelliklerine göre hekim tarafından yapılmalıdır. Yeterli bir tedavi süresinde başarısız kalınması ya da bir ilaç bağımlılığı gelişmesi halinde "biofeedback", akupunktur gibi medikal-olmayan tedavi yöntemlerine başvurulabilir.

Pratik yarar açısından Uluslararası Başağrısı Derneği'nin tedavi önerileri ayrıca aşağıda özetlenmiştir (31).

MİGREN TEDAVİSİ

Atak tedavisi

A. Analjezikler

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ)

Asetilsalisilik asit (Aspirin®) 900-1000 mg çözünebilir veya efervesan tablet

Ibuprofen 1200-1800 mg

Naproksen sodyum (Apranax®) 550, 275 mg tablet veya 1100 mg suppozituar

Potasyum diklofenak (Cataflam®) 50-100 mg tablet, 100 mg suppozituar veya 75 mg im

Parasetamol (asetaminofen) 1000 mg

B. Ergotamin preparatları

Tablet (Cafergot®, Avamigran®, Ergafein®), kapsül veya suppozituar olarak 1-2 mg. 24 saatte maksimum 4 mg. 4 günden daha sık ve ayda 16 mg'dan fazla kullanılmamalı.

"Inhaler" (Türkiye'de yok): Bir nefes (puff = 360 mg). Gerektiğinde 24 saatte maksimum altı nefes olmak üzere 5 dakikada bir tekrarlanabilir.

C. Dihidroergotamin preparatları

Subkütan, IM veya IV yavaş injeksiyon, 0.5-1 mg.

Intranasal sprey (Türkiye'de yok): Her iki burun deliğine birer sprey (0.5 mg), 20 dakika sonra tekrarlanabilir. Dört günden daha sık ve ayda 6 nöbetten fazla kullanılmamalıdır.

D. Sumatriptan (İmigran®, Sumatran®)

100 mg tablet veya 6 mg subkütan enjeksiyon. İlk dozdan 4-24 saat sonra ağrı tekrar başlarsa 2. doz uygulanır. İlk tablet veya enjeksiyon etkisiz ise

2. doz uygulanmaz. Bir günde maksimum 3 tablet veya 2 enjeksiyon. Koroner arter problemi olanlarda kullanılmamalıdır.

E. Antiemetikler

Metoklopropamid (Metpamid®) 10 mg tablet, 20 mg suppozituar veya 10 mg im

Domperidon (Motilium®) 20-30 mg tablet veya 30-60 mg suppozituar

Profilaktik Tedavi

A. Beta blokörler

Propranolol (Dideral®) 40-160 mg/gün, bölünmüş dozlarda

Metoprolol (Lopresor®) 100-200 mg/gün

Nadolol 30-120 mg/gün

B. Kalsiyum kanal blokörleri

Flunarizin (Sibelium®) 5-10 mg geceleri

Verapamil (Isoptin®) 240-360 mg/gün bölünmüş dozlarda

C. Pizotifen (Sandomigran®), Geceleri 0.5-1.5 mg

D. Trisiklik antidepressanlar

Amitriptilin (Laroxyl®, Triptilin®) veya doksepin geceleri 10-75 mg.

Bunlar etkisiz olursa

Nortriptilin veya imipramin (Tofranil®) 25-75 mg

KAYNAKLAR

- Stewart WF, Lipton RB, Celentano SD, et al. Migraine Prevalence in USA. JAMA 1992; 267:64-9.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8: Suppl 7.
- Wolf HG. Headache and other head pain. Oxford University Press. New York 1963.
- Olesen J, Laursen NA, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. Ann Neurol 1981; 9: 344-52.
- Olesen J, Paulsen OB, Lassen NA. Regional cerebral blood flow in man determined by initial slope of the clearance of intra-arterially injected ¹³³Xe. 1971; Stroke 2:519-540.
- Lauritzen M, Skyhoj Olsen T, Lassen NA, et al. The changes of regional cerebral blood flow during the course of classical migraine attacks. Ann Neurol 1983; 13:633-41.
- Andersen AR, Friberg L, Skyhoj Olsen T, et al. Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine: single photon emission computed tomographic demonstration. Arch Neurol 1988; 45: 154-59.
- Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache: increase in hydroxyindolacetic acid excretion during migraine attacks. Int Arch Allergy Appl Immunol 1961; 19: 55-58.
- Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. The possible relationship of serotonin to the migraine syndrome. Res Clin Stud Headache 1969; 2: 29-59.
- Raskin NH. On the origin of head pain. Headache 1988; 28: 254-57.
- Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migraine patients. Neurology 1960; 10: 107-11.
- Saxena P, Ferrari MD. 5-HT₁-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. TIPS 1989; 10:200-4.
- deBelloche J, Joseph R, D'Andrea G. Platelets and migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, and Welch KMA, eds. The headaches, Raven Press, Ltd., New York, 185-19, 1993
- Moskowitz M. Basic mechanisms in vascular headache. Neurol Clinics 1990; 8: 801-15.
- Olesen J. Synthesis of migraine mechanisms. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, and Welch KMA, (eds). The headaches, Raven Press, Ltd., New York, 247-253, 1993.
- Peroutka SJ. The pharmacology of current anti-migraine drugs. Headache 1990; 30 (Suppl 1): 5-11.
- Saxena V, De Deyn PP. Ergotamine: Its use in the treatment of Migraine and its complications. Acta Neurol 1992; 14:140-6.
- Duarte C, Dunaway F, Turner L, et al. Ketorolac versus meperidine and hydroxyzine in the treatment of acute migraine headache. A randomized, prospective, double-blind trial. Ann Emerg Med 1992; 21 :1116-21.
- Pradalier A, Clapin A, Dry J. Treatment review: Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment and long-term prevention of migraine attacks. Headache 1988, 28: 550-7.
- Dechant KL, Clissold SP. Sumatriptan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. Drugs 1992; 43:776-98.
- Moskowitz MA, Cutrer FM. Sumatriptan: A receptor-targeted treatment for migraine. Annu Rev Med 1993; 44:145-54.
- The Multinational Oral Sumatriptan and Cafergot Comparative Study Group. A randomized, double-blind comparison of sumatriptan and Cafergot in the acute treatment of migraine. European Neurol 1991; 31:314-22.
- Weber RB, Reinmuth OM. The treatment of migraine with propranolol. Neurology 1992; 22:366-9.
- Leone M, Grazzi L, La Mantia L, et al. Flunarizine in migraine: A minireview. Headache 1991; 31:388-91.
- Mylecharane EJ. 5-HT₂ receptor antagonists and migraine therapy. J Neurol 1991, 238 Suppl 1:S45-52.
- Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Arch Neurol 1979; 36:695-9.
- Adly C, Straumanis J, Chesson A. Fluoxetine prophylaxis of migraine. Headache 1992, 32:101-4.
- O'Neill BP, Mann JD. Aspirin prophylaxis in migraine. Lancet 1978; 2:1179-81.
- Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: A double-blind study versus placebo. Cephalalgia 1992; 12:81-4.
- Ziegler DK, Ellis DJ. Naproxen in prophylaxis of migraine. Arch Neurol 1985; 42:582-4.
- Uçar A, Tulunay C. Uluslararası Baş ağrısı Derneği (IHS) Eğitim komitesi baş ağrısı tedavisi önerileri. MN Farmakoloji 1995; 1:6-32.

Yaşlılık ve seksüel disfonksiyon

Dr. Ali Ergen¹, Dr. Cem Aygün²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı Profesörü¹, Üroloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi²

Yaşlı erkeklerin seksüel hayatlarının olmadığı yönündeki yaygın inanışa karşın, 70 yaşındaki erkeklerin %75'inin en az ayda bir kez 61-65 yaşındaki erkeklerin %37'inin, 66-71 yaşlarındaki erkeklerin %28'inin ise haftada bir kez temas yapabildikleri gösterilmiştir (1). 60-64 yaş arası erkekler ayda ortalama 3, 75-79 yaşındaki erkekler ise ortalama 1.7 defa temas yapmaktadır. Cinsel ilgi daha da etkileyici rakamlarla karşımıza çıkar. 66-71 yaşındaki erkeklerin yalnızca %10-20'i cinsel aktivite ile ilgilenmemektedir (1,2). Dolayısıyla yaşlı erkeklerin çoğu cinsel olarak aktif olmayı istemekte ancak gerek fiziksel ve gerekse emosyonel olarak aktif olmamaktadır. Burada hekimlere düşen görev bu yaş grubu erkeklerin seksüel gereksinimleri olduğunun farkında olmaları, nedenlerini ortaya koymak ve tedavi etmek için çaba göstermeleridir.

YAŞA BAĞLI NORMAL FİZİKSEL DEĞİŞİKLİKLER NELERDİR?

Altmış yaşından sonra dolaşımdaki testosteron azalır. Yine 50 yaşından sonra seks steroidine bağlı globulin arttığından serbest testosteron miktarı daha da azalmış gözükür. Bu durumda, seksüel uyarıma vasküler yanıt azalır. Kilo kaybı, halsizlik, iştah azalması ve libido kaybı olur. Yaşlılarda bu nonspesifik semptomlar, malignensiler, depresyon ve kronik anemilere de bağlı olabileceğinden, plazma testosteron düzeyi tanı koydurucu olacaktır.

Genç başlayan ve daha yumuşak bir ereksiyon, normal, yaşa-bağımlı seksüel bir değişikliktir ve potens kaybının bir işareti değildir. Elli-yetmiş yaşındaki erkekler, genç erkeklere oranla 2-3 kat fazla sürede ereksiyonu başlatabilirler ve yalnızca ejakülasyondan hemen önce tam bir rijidite sağlayabilirler (1). Ancak avantajları ereksiyonlarını daha uzun süre muhafaza etmeleri dolayısıyla cinsel ilişki kalitelerinin artmasıdır. Yaşla birlikte değişen bir başka durum da ejakülasyon sonrası refraktör periyodun uzamasıdır. Ellibeş yaştan büyük erkek-

lerin çoğunda bu period 12-24 saattir. Ejakülasyonun bilinen 3 fazı da (emisyon, ejakülasyon, ritmik kontraksiyon), tek faza inmiştir. Dolayısıyla yalnızca bir saniye sürer (1). Yaşla birlikte azalan vazokonjeksiyon, yaşlılıktaki fizyolojik seksüel yanıtların bir diğer nedenidir. Örneğin 60 yaşından yukarıdaki erkeklerde meme başlarında ereksiyon daha az belirgindir. Yine 50 yaş üstünde, genç erkeklerdeki boyun, gövde ve omuzlarda görülen döküntü benzeri kızarma da daha az olur. Skrotum ve testis yanıtları da daha değişiktir. Skrotal deri cinsel uyarım sırasında incelik, daha az elastik ve vazokonjeksiyona daha az duyarlı hale gelir. Spermatik kord kısalmasına bağlı testis elevasyonu ve kremasterik kas kontraksiyonu da daha az olur.

SEKSÜEL DİSFONKSİYONUN MEDİKAL NEDENLERİ

Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı olan 50 yaş üstü erkeklerin birçoğunun sigara içme ve yüksek serum kolesterol düzeyi gibi ek risk faktörleri yanında penil arteriel hastalıkları vardır. Ancak kalp hastalığı iyi tedavi edilip kontrol edildiğinde, bu hastalıklarının riske sokmadan iyi bir seksüel yaşamı idame ettirebilirler. Bu hastalardaki seksüel disfonksiyona, korku faktörünün önemli katkısı vardır. Üzerinde durulacak bir başka konu antihipertansif kullanımıdır. Ancak gerek alfa ve gerekse beta-blokörlerin normotensif erkeklerde ereksiyonu etkilemediği gösterilmiştir (3). Bununla birlikte uzun süreli digoksin kullanan erkeklerde impotans insidansı yüksek olup, bu estradiol düzeylerinin normalden 3 kat yüksek buna karşın testosteron düzeylerinin 2 kat düşük olmasına bağlanmaktadır.

Diabetes mellitus

Diyabetin başlamasından itibaren hastaların %60'ında 5 yıl içinde bir dereceye kadar erektil dis-

Tablo 1. Seksüel fonksiyonu etkileyebilecek ilaçlar

Alkol	İmipramin
Antihistaminikler	Marijuana
Amfetaminler	Metantelin Bromid
Antiandrojenler	Metil Dopa
Atropin	MAO inhibitörleri
Barbitüratlar	Morfin
Klordiazepoksit	Nikotin
Klorprotiksen	Fenotiazinler
Simetidin	LSD
Klofibrat	Propranolol
Klonidine	Reserpin
Kokain	Spiroloakton
Digital	Tiyazid grubu diüretikler
Diazepam	Tioridazin
Guanetidin	Eroin

fonksiyon görülür. Ancak 40 yaşın üzerindeki erkeklerde, diabetin süresi ile ilgili olmaksızın, genç hastalara oranla daha fazla impotans gözlemlendiği bilinmektedir (4). Bu hastalarda konservatif tedavinin yeri yoktur. Sıklıkla cerrahiye giden bu hastalarda, ilk seçenek penis protez olmalıdır.

Hipertansiyon

Her ne kadar bu konuda antihipertansifler suçlanmakta iseler de, ilacın kesilmesinden sonra impotansın iyileşmemesi hipertansiyonun kendisinin olaydan sorumlu olduğunu düşündürmektedir. Tedavi edilen hipertansiflerde impotans oranı %24.6, tedavi edilmeyenlerde %17.1, aynı yaş grubu normotensif hastalarda %6.5'dir (5).

Renal Yetmezlik

Kronik renal yetmezlik yaşlı erkeklerde gençlere oranla daha sık görülür. Diyaliz hastalarının %38-80'i kısmi, %20-55'i tam impotandır (6). Durum diyaliz başlangıcından sonra daha da kötüleşir. Renal transplantasyondan sonra %10'unda erektil disfonksiyon vardır.

İlaçlara bağlı seksüel disfonksiyon

Yaşlı erkeklerdeki erektil disfonksiyonun en sık suçlanan nedenidir (7). Bununla birlikte nedenin doğrudan ilaca mı bağlı olduğunu, yoksa altta yatan hastalıkla mı ilişkili olduğu da kesin değildir.

Antihipertansif ilaçlardan seksüel yan etkileri en az olanlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, kalsiyum kanal blokörleri ve prazosindir (8,9).

Sigara venookluzif disfonksiyona yol açarak seksüel disfonksiyona katkıda bulunan en önemli faktörlerden birisidir, yaşlı ve sigara içen erkeklerde,

aynı yaş grubundaki sigara içmeyen erkeklere oranla seksüel disfonksiyon daha fazla görülür (10).

İyatrojenik Nedenler

- **Prostatın transüretal rezeksiyonu:** Bu ameliyatı geçiren erkeklerin %4-12'sinde seksüel disfonksiyon görülür (11,12). Nedeninin daha çok psikojenik kaynaklı olduğu sanılmaktadır.

- **Radikal sistoprostatektomi:** sonrası, sinir koruyucu yöntemlerle insidansı %67'e kadar düşürülmüştür (13).

- **Radikal prostatektomi:** Her ne kadar sinir koruyucu tekniklerle %15'e düşürüldüğü söylenirse de (14), gerçek oranın bundan daha fazla olduğu tahmin edilmektedir.

- **Abdominoperineal rezeksiyon sonrası 50 yaşın altında %15, 70 yaşın üstünde %50-100 impotans meydana gelir (15,16).**

- Proktokolektomi
- Pudendal sempatektomi
- Lumbar sempatektomi
- Aortoiliak rekonstrüksiyon
- Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu
- Spinal kord tümör rezeksiyonları
- Lumbar anterior füzyon
- Pelvik radyoterapi

TEDAVİ

Bu yaş grubunda iyi bir öykü, fizik muayene ve tedavi seçeneklerinin sunulmasını içeren minimal irdeleme yeterlidir. Bu seçenekler, cinsel danışma sonrasında, vakum cihazları, intrakavernozal enjeksiyon ve penis protezleridir. Penis protezleri hastaların %80'inde iyi tolere edilmekte ve eşleri de yüksek oranda tatmin olmaktadır (17). Hastaların çoğunda kolay uygulanabilir ve kullanılabilir olmaları ve az mekanik arıza nedeniyle daha çok "mal-leable" protezleri tercih etmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Masters WH. Sex and aging-expectations and reality. Hosp Practice 1986; 175-98.
2. Mallett EC, Badlani GH. Sexuality in the elderly. Semin Urol 1987; 5:141-45.
3. Wagner G, Brindley GS. The effect of atropine, alpha and beta blockers upon human penile erection: A controlled pilot study, Presented at the First International Conference for vasculogenic Impotence, New York, 1987.
4. Jensen SB. Sexual dysfunction and diabetes mellitus, Thesis for the gold medal in medicine, University of Copenhagen, 1978.
5. Bulpitt CJ, Dollery CT, Corne S. Changes in symptoms of hypertensive patients after referral to hospital clinic. Br Heart J 1976; 38:121.

6. Abrams HS, Hester LR, Sheridan WF, et al. Sexual functioning in patients with chronic renal failure, *J. Nerv Mental Dis* 1975; 160:220-26.
7. Slag MF, Morley JE, Elson MK. Impotence in medical clinic outpatients. *JAMA* 1983; 249: 1736-40.
8. Kocharm Zeller J, Itskovitz H. Prazosin in hypertension with and without methyldopa. *Clin Pharm Ther* 1979; 25:143.
9. Pitts NE. A clinical evaluation of prazosin, a new antihypertensive agen. *Postgrad Med* 1975; 58:117.
10. Condra M, Morales A, Owen JA, et al. Prevalence and significance of tobacco smoking in impotence. *Urology*, 1986 27:6.
11. Jameson RM. The long term results of transurethral division of the external urethral sphincter in the neuropathic urethra with reference to potency. *Paraplegia* 1982; 20:299.
12. Bolt JW, Evans C, Marshall UR. Sexual dysfunction after prostatectomy. *Br J Urol* 1986; 56:594.
13. Walsh PC, Mostwin JL. Radical Prostatectomy and cystoprostatectomy with preservation of potency; Results with a nerve sparing technique. *Br J Urol* 1984; 56:694.
14. Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC. Radical prostatectomy, with preservation of sexual function: Anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4:473.
15. Yeager FB, Van Heerden JA. Sexual dysfunction following proctocolectomy and abdominoperineal resection. *Ann Surg* 1980; 199:169.
16. Weinstein M, Roberts M. Sexual potency following surgery for rectal carcinoma: A follow up of 44 patients. *Ann Surg* 1977; 185:295.
17. Lange PH, Duffy M, Braatz GS, et al: A comparison of functional and cosmetic results among different penile prostheses. *J Urol* 1987; 131:307 A, 812.

Peptik ülser tedavisinde güncel durum

Dr. Gonca Tatar

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

Peptik ülser etyopatogenezi ve medikal tedavisi konusunda son 15 yılda köklü değişimler gözlenmiştir. Fiberoptik endoskopların yaygın kullanımı ve klinikofarmakolojik araştırmaların sonuçlarının hayata geçirilmesi bu değişime neden olmuştur. Peptik ülser mide sekresyonu ile temas eden mukozada gelişir. Mide sekresyonun sindirme kapasitesi ile mukozal direnç arasındaki dengenin bozulması peptik ülser gelişiminden sorumludur. Araştırmalar gastrik asit sekresyonun kontrolünün semptomların yatışması, iyileşmenin hızlanması ve ülser rekürensini azaltılmasında rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca mukozada sentezlenen prostaglandinlerin zedelenmeye karşı mukozayı koruduğu, mukozal prostaglandinleri azaltan nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların (NSAİİ) ülser gelişimine neden olabileceği saptanmıştır. Önemli diğer bir gelişme peptik ülser ile mide mukozasında yerleşen bir spiral bakteri arasındaki patogenetik ilişkinin gösterilmesidir. Tanımlandığı 1983 yılında *Campylobacter Pylori* sonraki yıllarda *Helicobacter Pylori* olarak adlandırılan bu bakteri gastrik mukus ve epitel tabakası arasına yerleşir. Bu bakteri tarafından salgılanan üreaz, fosfolipazlar ve sitotoksinler çevredeki mukus ve mukoza tabakasında biyokimyasal ve histolojik değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler B tipi gastrit, duodenal ülser ve gastrik ülser gelişmesi ile yakından ilgilidir. *Helicobacter pylori* (HP) eradikasyonu özellikle peptik ülser rekürensini önlenmesinde etkilidir.

MEDİKAL TEDAVİ YAKLAŞIMI

Özgün tedavi verilmese bile ülserlerin çoğunda yavaş ve kendiliğinden iyileşme görülür.

Çalışmalar duodenal ülserlerin %40'ını 4 haftada kendiliğinden iyileşebileceğini göstermiştir. Gastrik ülserlerin iyileşmesi daha yavaştır. Sekiz haftada %50-60'ında iyileşme görülebilir(1). H₂-reseptör blokerleri, sukralfat veya antasitler ile duodenal ülser tedavisinde ilk 1-2 haftada ağrı başta olmak üzere semptomlar geçer. Dört haftada %75'i, sekiz haftada %85-95'i iyileşir. Ülser kapandıktan sonra tedavi kesilirse bir yıla kadar hastaların %50-90'ında ülser rekürensi görülür. Bu tip ülserlerin %70'i semptomatik, %30'u asemptomatiktir. Duodenal ülser iyileştikten sonra idame tedavisi verildiği takdirde rekürens hızı %25-50'ye düşer. HP eradikasyonu rekürens oranını %10-30 gibi daha düşük düzeylere indirir.(2)

Tedavi edilmeyen duodenal ülser hastalarının %2-3'ünde yılda bir, %20'sinde yaşam boyunca en az bir komplikasyon görülür. En sık görülen komplikasyon kanamadır. Obstrüksiyon, perforasyon gibi diğer komplikasyonlar hastaların %5'inden azında görülür. İdame tedavisi veya HP eradikasyonu, komplikasyon görülme riskini de azaltır. Hastalığın ilk yıllarında semptomatik rekürens sık olmakla birlikte sonraki yıllarda hastalar daha asemptomatik hale gelir. On yılda ülser kapanmasa bile hastaların %50'si asemptomatikleşir.

Gastrik ülser hastalığının doğal gidiş ve tedaviye yanıtı duodenal ülser kadar iyi değerlendirilememiştir. Çünkü gastrik ülserin iyileşmesinin yavaş olması ve malignite olasılığından dolayı sıklıkla hekimler tarafından (endoskopinin yaygınlaşmasından önce) opere edilmesi tercih edilmiştir. Ayrıca malign ülserlerin bir kısmı medikal tedavi ile de kısmen kapanabilir(3). Gastrik ülser gelişiminde major patojenik faktör, gastrik asit sekresyonu değildir. Gastrik ülser hastalarının çoğu,

normal veya azalmış düzeyde gastrik asit salgırlar. Major patojenik faktörün, anormal gastrik mukozası varlığı olduğu sanılmaktadır. Ancak yine de asitin azaltılması, gastrik ülser iyileşmesini hızlandırır. Gastrik ülserler, sık tekrarlar ve relaps hızı duodenal ülserinkine yakındır.

AKUT DUODENAL ÜLSER TEDAVİSİ: Duodenal ülser semptomlarının kontrolü ve iyileşmesinde kullanılan ilaçlar; H₂-reseptör blokerleri, omeprazol, sukralfat ve antasitlerdir. Tedavi 6-8 hafta sürer. Bir proton pompa inhibitörü olan omeprazol, ülser iyileşme hızı ve oranı açısından daha etkindir. Yeni ilaçlardan misoprostol (prostaglandin analogu) NSAİ tedavisi alan hastalarda gastrik ülserle karşı korunmada kullanılır. Prenzepine, trisiklik antidepressanlar ve karbenoksolon gibi bazı ilaçlar da ülser tedavisinde denenmiş, ancak klinik kullanımı yaygınlaşmamıştır.

Genel Tedavi Yaklaşımları: Hastalara geleneksel olarak akut dönemde istirahat, psikolojik relaksasyon ve yeterli uyku önerilir. Çünkü duodenal ülser hastalarında stres gastrik asit sekresyonunu artırarak semptomların alevlenmesine neden olabilir.(3) Ülser hastalarına aspirin ve NSAİ gibi ülserojenik ilaçları kullanmaması önerilir. Sigaranın pankreatik bikarbonat salınımını, duodenal pH'ı ve gastrik prostaglandin sentezini azalttığı, duodenogastrik safra reflüsü ve gastrik likid boşalmasını hızlandırdığı gösterilmiştir. Bu etkilerinden dolayı ülser iyileşmesini geciktirir ve ülser relaps oranını artırır4. Bugün "eğer ülser var ise sigara içilmemelidir" düşüncesi tedavi ve izlemde esastır. Alkollü içecekler ve konsantre etanol gastrik asit salınımını uyarması nedeniyle ile kısıtlanabilir..

Diyet : Son yıllarda ülser tedavisinde diyetin rolü de yeniden değerlendirilmiştir. Eski yumuşak, sık ve az yemek yeme tavsiyelerinin gereksiz ve hatta zararlı olduğu görülmüştür. Hastalar günde üç öğün kısıntısız yemek yemelidir. Ancak, kurutulmuş, baharatlı ve semptomları alevlendiren gıdalardan kaçınılmalıdır. Kafein, kahve, çay ve kolalı içeceklerin alınımı, etkisi az bile olsa, kısıtlanabilir(5). Protein içeren beslenmenin mide asiditesi üzerinde tamponlayıcı etkisi vardır. Ancak bu etki sadece yemekten sonraki bir saat etkisini gösterir, bu süreden sonra asit sekresyonunda stimülasyona neden olur. Geleneksel yatmadan önce atıştırmak, özellikle H₂-bokörleri almadan önce uygulanırsa gece asit salınımını uyarır(6) . Eskiden uygulanan yumuşak diyet lezzetsiz ve içerdiği süt nedeniyle özellikle lak-

taz intoleransı olan hastalarda abdominal kramp, gaz, ishal ve iştahsızlığa neden olur. Ayrıca bu diyet yüksek kalori ve yağ içerdiği için aterojeniktir, bu nedenlerle artık önerilmemektedir.

H₂-reseptör antagonistleri: Günümüzde akut duodenal ülser tedavisinde H₂-blokörler tercih edilmektedir. Bu ilaçlar paryetal hücrenin, hem histamin hem de post reseptör ilişkiler nedeni ile asetilkolin ve gastrinin uyarıcı etkisine karşı asit yanıtını baskılar. Halen dünya çapında kullanımda olan dört çeşit H₂-reseptör antagonisti mevcuttur (simetidin, ranitidin, famotidin ve nizatidin). Bu ilaçlar kullanılmaya başlanıldığı ilk yıllarda (1976) gastrik asiditeyi gün boyu kontrol edebilmek amacıyla ile bölünmüş dozlarda verilir. Ancak bugün duodenal ülser hastalığında gece asit sekresyonunun kontrolünün daha önemli olduğu saptandığı için bu ilaçlar gece tek dozda verilir (simetidin 1x800mg, ranitidin 1x300mg, famotidin 1x40 mg, nizatidin 1x300mg)(7). Bu dozlarda intragastrik asiditeyi 6 ile 10 saat süre ile azaltırlar. İlaçlar benzer antisekretuar aktivite ve etkinliğe sahiptir. Akşam yemeğini saat 18'den önce yiyen hastalarda gece hiperasiditesinden korunmak için ilacın akşam yemeğinden hemen sonra alınması uygundur. Buna karşılık gece geç saatlerde (saat 21 den sonra) akşam öğününü yiyenlere ise dozun yarısının akşam, diğer yarısının ise öğle yemeğinden sonra almaları önerilebilir. İlaça bağlı olarak plazma gastrin düzeyinde artış meydana gelir ve ilaç aniden kesilirse birkaç gün süren intragastrik gece hiperasiditesi saptanır.

Bu tek doz tedavi ile duodenal ülserde 4 haftada %80, 8 haftada %95 oranında iyileşme sağlanır. Antasitler ve sukralfat, H₂-blokörlerinin absorpsiyonunu azaltabilirler. Bu nedenle bu iki grup ilacın alınımı arasında en az 2 saat zaman farkı olmalıdır. H₂-reseptör antagonistlerinin tümü hepatik ve renal yol ile metabolize ve ekskrate edilirler. Hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda doz azaltılması gerekebilir. Oral alımıyan hastalara intravenöz yoldan verilebilirler. H₂-reseptör antagonistleri arasında seçim yapmak için elimizde yeterli bilimsel veri yoktur. Ancak fiyatları arasındaki fark önemli olabilir ve genel eğilim seçimin hekime bırakılmasıdır.

Bütün H₂-reseptör antagonistlerinin standart tedavi sırasında genellikle iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Barsak alışkanlıklarında değişiklik, başağnsı, yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar son

derece nadirdir. Yine kemik iliği inhibisyonu ve interstisyel nefrit gibi idiyosenkratik bir iki vaka raporu literatürde mevcuttur. Yaşlı veya multipl organ yetmezliği olan hastalarda mental konfüzyon gelişebilir ve bu durum ilaç kesilmesini gerektirir. Uzun süre yüksek doz simetidin kullanıldığı zaman reversibl jinekomasti ve impotansa neden olabilir. Ancak yüksek doz ve uzun süreli kullanım gerektiğinde (Zollinger, Ellison Sendromu gibi) günümüzde omeprazol tercih edilmektedir. Sime-tidin ve ranitidin hepatik sitokrom P-450 mikrozomal enzim sistemine bağlanır ve bu sistemin metabolize ettiği pekçok ilacın katabolizmasını inhibe eder. Ancak bu ilişki bir iki ilaç dışında (teofilin, fenitoin, varfarin gibi) klinik önem taşımaz. Famotidin hariç diğer H₂-blokörlerin gastrik alkol dehidrogenaz enzimini inhibe ederek alkol intoleransına neden olacağı ileri sürülmüş ancak sonradan yapılan çalışmalar klinik öneminin olmadığını göstermiştir.

Proton pompa inhibitörleri : Bu grup ilaçların ilk örneği omeprazoldur ve Paryetal hücrenin apikal membranında bulunan proton pompası (H⁺,K⁺-ATPaz)ı irreverzibl olarak inhibe eder. Diğer benzer ilaçlar lansoprazol ve pantoprazoldür. Omeprazol bağırsaktan hızla absorbe olur ve kan yolu ile parietal hücreye ulaşır. pH 2'nin altında parietal hücre sekretuar kanaliküllerinde konsantrasyon olarak aktif hale geçer. Ortamın pH'ı ile olan ilişkisi ilacın vücudun diğer kısımlarındaki H⁺,K⁺-ATPaz sistemine etki etmemesini sağlar. İlacın gastrik asitten etkilenmemesi için enterik kaplı formları kullanılmaktadır. Oral alınımını takiben 2-4 saatte maksimum plazma düzeyine ulaşır ve ilk 1-2 günde biyoyararlanımı artar. Proton pompasına bağlandıktan sonra intragastrik asiditeyi 24 saat süre ile minimum düzeyde sabitleştirir.

Omeprazol H₂ reseptör blokörlerinden daha potenttir. 20-40 mg/gün dozunda 24 saatlik asit salınımını %90 oranında inhibe eder ve hastaların çoğunda aklorhidri gelişir. İlacın kesilmesini takiben 3-7 gün sonra intragastrik asidite normale dönebilir. Kullanım sırasında gastrik asidite önemli oranda azalacağından antral G hücrelerinden gastrin salınımı artar. Özellikle midenin antrum ve korpus kesiminde predominant olan enterokromofin hücreler ve doku üzerinde büyüme ve proliferasyona neden olur(8). Uzun süreli ve yüksek doz omeprazol verilen farelerde gastrin düzeyinin yükseldiği ve 1-2 yıl sonra özellikle dişi farelerde karsinoid

geliştiği görülmüştür. Tedavinin 20. haftasında ilacı kesilen farelerde serum gastrin düzeyinin ve enterokromofin hücre proliferasyonunun normale döndüğü görülmüştür. Ancak insanlarda özellikle Zollinger Ellison sendromu vakalarında uzun süreli ve yüksek doz verildiği halde karsinoid gelişimi gözlenmemiştir.

Bu ilaç dünyada özellikle gastroözefajeal reflü hastalığı ve Zollinger Ellison sendromunda kullanım alanı bulmuştur. Ancak son yıllarda standart tedaviye yanıtız ve gastroözefajeal reflüsü olan duodenal ülser hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Omeprazol ile tedavi edilen duodenal ülser hastalarında semptomların kontrolü ve iyileşme daha süratli olmaktadır(9). Günde 20 mg omeprazol tedavisi ile duodenal ülser hastalarının %66'sında 2 haftada, %91'inde 4 haftada iyileşme görülür(7). Standart doz 20 mg/gün ve tedavi süresi 4-8 haftadır. Yanıt görülmezse doz günde 40 mg'a çıkarılır. Zollinger Ellison sendromunda 60mg/gün tek doz verilir. Eğer bu dozda semptomlar kontrol altına alınmazsa ise 80mg/gün ve hatta 360mg/güne'e kadar doz artırılır ve 60/mg/gün'ün üzerindeki dozlar bölünerek verilir.

İlaç genellikle iyi tolere edilir ve H₂-blokörleri gibi hepatik sitokrom P-450 mikrozomal enzimleri üzerine olan etkisi nedeni ile varfarin, fenitoin (teofilin hariç) gibi ilaçların katabolizmasını azaltır.

Sukralfat: Mukozal defans faktörleri üzerine etkili bir sukroz sülfat tuzu -alüminyum hidroksit kompleksidir. Oral yoldan alındığı takdirde ülser ve normal mukozaya bağlanır. Özellikle ülserin protein yapısındaki tabanına bağlanması ülseri asit, pepsin ve safra tuzları gibi zedeleyici ajanlara karşı korur. Ayrıca mukozal bikarbonat, mukus ve prostaglandin sentezini artırarak sitoprotektif etki gösterir.

Akut duodenal ülser tedavisinde yemeklerden 1 saat önce ve akşam yemeğinden 2 saat sonra olmak üzere 4 defa 1 gram dozunda alındığı takdirde 4 haftada %77, 8 haftada %87 oranında iyileşme sağlar. Günde iki defa sabah-akşam 2 gr şeklinde de alınabilir. Özellikle sigara içmeyi bırakmayan duodenal ülser hastalarında kullanılması tavsiye edilmektedir(10). Tabletlerin büyüklüğü nedeni ile yutma zorluğu çeken hastalarda süspansiyon formu kullanılabilir. İlaç ağırlığının %21'i oranında alüminyum içerir. Ancak bunun çok az bir kısmı absorbe edilir ve bu miktar standart antasitler ile absorbe edilen miktardan fazla değildir. Özellikle

kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ilacın uzun süreli kullanımı alüminyum birikimine ve barsaklarda fosfatların bağlanmasına neden olabileceği dikkate alınmalıdır. İlaç normalde genellikle iyi tolere edilir. Nadiren kabızlık ve ağızda metalik tad değişikliğine neden olur.

Antasit ve antikolinergikler: Günümüzde antasitler dispepsi ve hiperasidite semptomlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Gastrik hidroklorik asiti lümende nötralize eden bu ilaçlar çeşitli alkalilerin (kalsiyum karbonat, magnezyum hidroksit, alüminyum hidroksit, sodyum bikarbonat) karışımından meydana gelmiştir. Alüminyum ve magnezyum içeren antasitler yan etkilerinin daha az olmasından dolayı tercih edilmektedir. Antasitler mide boşken alınırsa süratle mideyi terk ederler ve ancak 10-20 dakika süre ile etkili olabilirler. Ancak yemekten 1 saat sonra alındıkları takdirde midede kalan yiyeceklerin tamponlayıcı etkisi ile etkinliği 2-3 saate kadar uzar. Çiğneme tabletler likid formlarından daha az etkilidir. H₂-reseptörleri ve omeprazolün kullanımının yaygınlaşmasından önce duodenal ülser tedavisinde antasitler tercih edilmekteydi. Yapılan klinik çalışmalar, duodenal ülser tedavisinde yemeklerden 1 ile 3 saat sonra ve her 2 saatte bir yatma saatine kadar 30 ml dozunda antasitin 6-8 hafta süre ile kullanılmasının etkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu tedavi protokolu ile semptomların kontrol altına alınamaması halinde ilaç daha sık hatta saat başı verilebilir(11). Günümüzde antasitle ülser tedavisi pratik olmaması nedeni ile terk edilmektedir.

Gastrik Ülser Tedavisi: Gastrik ülser hastalığı malignite ve asidite ile olan ilişkileri nedeni ile duodenal ülser hastalığından farklıdır. Endoskopik biyopsi ve görünüşü benign olarak saptanan gastrik ülserlerin %3-5'i malign gelişim gösterebilmektedir. Bu nedenle gastrik ülser tedavisi 4-6 haftada bir endoskopi yapılarak takip edilmeli ve çoğu klinisyenin tavsiye ettiği gibi ülser kapandıktan 8 -12 hafta sonra yine endoskopi ile en az bir kez kontrol edilmelidir(7).

Gastrik ülser duodenal ülserden daha yavaş iyileşir. H₂-reseptör blokörlerinden biri (simetidin 4x300mg veya 2x400 mg veya 1x800mg, ranitidin 2x150mg veya 1x300mg, famotidin 1x40 mg) ile tedavi edilen hastaların % 60'ında 4 haftada, %80-90'nında 8 haftada iyileşme görülür(7). Plasebo ise hastaların % 50-60'ında 8 haftada iyileşme görülür. Ülserin çapı ile iyileşme süresi arasında yakın ilişki

vardır. 2,5 cm den büyük ülserde iyileşme ancak 12 haftada tamamlanır.

Gastrik ülser tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar; omeprazol (1x20-40 mg), likid koloidal bizmut subsitrat (4x120 mg), sukralfat (4x1g veya 2x2g), orta veya yüksek doz antasitler (500-1000 mmol/gün)'dir. Omeprazol ile tedavi özellikle gastroözefajeal reflü ile birlikte ülseri olan hastalarda tercih edilebilir.

NSAİ'lar gastrik ülser olmak üzere peptik ülser hastalığına neden olabilirler. Bu ilaçların dokudaki prostaglandinleri inhibe ederek ve nötrofillerin damar endoteline yapışmasını uyararak etki ettiği deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir(13). NSAİ alan hastalara sentetik bir prostaglandin E1 olan misoprostol verilerek gastrik ülser gelişme riski azaltılabilmektedir. NSAİ alımı sırasında gelişen gastrik ülserler sıklıkla(%50) asemptomatiktirler. Ancak bu hastalarda özellikle kanama olmak üzere komplikasyon gelişme riski daha yüksektir. NSAİ kullanılan ve gastrik ülser gelişen hastalarda ülserin standart H₂-blokerleri ile iyileşmesi güçtür. Bu hastaların tedaviye yanıt verebilmeleri için NSAİ'ların kesilmesi gerekir. Ancak bazen bu mümkün olmaz ve NSAİ kullanırken ülserin tedavi edilmesi gerekir. Bu hastalarda omeprazol (40mg/gün) iyileşmeyi sağlayabilir. Misoprostol tek başına veya H₂-blokerleri gibi diğer ülser ilaçları ile birlikte kombine edilerek verilir. Ülser iyileştikten sonra hasta NSAİ kullanımına devam edecekse misoprostol (4x200 (g/gün) ile profilaksi yapılması uygundur (14).

Tedaviye Refrakter Peptik Ülser: Duodenal ülserde 8 hafta ve gastrik ülserde 12 hafta tedaviye rağmen iyileşme olmazsa refrakter ülser olarak kabul edilir. Tüm ülserlerin %5-10'unda tedaviye direnç görülür. Refrakter ülser gelişiminde en sık görülen nedenler tedaviye uyumsuzluk ve sigara içmeye devam edilmesidir. Bu durumda tedaviye ve yasaklara uyum için reorganizasyon veya ilacın değiştirilmesi gerekir(15). Standart tedavi uygulanması ve dirence neden olabilecek etkenlerin bulunmamasına rağmen refrakter ülser gelişen hastalarda H₂-blokör tedavisine 6-8 hafta devam edilir ve endoskopik kontrol yapılır. Bu uygulama ile %50-60 oranında iyileşme sağlanabilir. H₂-bloker dozunun artırılmasının iyileşmeyi hızlandırmadığı görülmüştür. Ancak bunun aksine omeprazole dozu ile iyileşme arasında yakın ilişki vardır. Omeprazol dozu 40 mg/gün'e çıkılarak 8 hafta kullanılması ile

%90 iyileşme sağlanır. Ayrıca hastada HP infeksiyonu varsa mutlaka tedavi edilmelidir.

Refrakter gastrik ülserin medikal tedavisi konusunda yeterli bilgi birikimimiz yoktur. Çünkü iyileşme görülmez ise malignansi ihtimalinden dolayı operasyona verilir. Ancak bazı merkezlerde yakın takip ile H₂-bloker idame tedavisi verilmektedir.

İdame Tedavisi: Peptik ülser hastalığı özellikle hastalığın ilk yıllarında sık tekrarlayan, kronik formda seyreder. Duodenal ve gastrik ülserde relaps oranı ilk bir yıl içinde %50-90'dır. HP infeksiyonunun tedavisi ve/veya azaltılmış dozda H₂-reseptör blokörleri ile idame tedavisi yapılması ülser ve komplikasyonlarının gelişmesi riskini önemli oranda azaltır. Duodenal ülser hastalığının idame tedavisi H₂-reseptörleri dışında sukralfat ile de yapılabilir. Bu amaç ile simetidin 400mg, ranitidin 150 mg, famotidin 20 mg günde tek doz veya sukralfat sabah akşam 1 gram dozunda kullanılır. Gastrik ülser hastalığının idame tedavisinde düşük doz H₂-reseptör blokörleri kullanılabilir. HP eradikasyonun gastrik ülserin idame tedavisindeki yeri duodenal ülser profleksisindeki kadar önemli değildir(7).

İdame tedavisi özellikle sık relaps öyküsü olan, sigara, alkol ve NSAİİ ve steroid kullanan, hastalığı 40 yaşından önce başlamış ve endoskopide skar dokusu sebat eden ve komplikasyonlu relaps gösteren hastalarda uygulanmalıdır. İdame tedavisinin yan etkileri ve süresinin uzunluğu konusunda araştırmalar sürmektedir. Penston ve ark. 7,5 yıl süre ile plasebo kontrollü olarak ranitidine 150mg/gün uygulanmasının duodenal ülser rekürensi üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Bu araştırma sonucunda 6 aylık izlemiden sonra ranitidin grubunda %9, plasebo grubunda %48 rekürens görülmüştür(16). Uzun süreli düşük doz H₂-blokör tedavisi sırasında özellikle 65 yaşın üzerindeki popülasyonda enterik infeksiyon (salmonella, tüberküloz..) gelişme riskinde artış gözlenir. Hastanın bu yönden izlenmesi gereklidir. Günümüzde omeprazolün idame tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Bu ilacın duodenumda oral ve fekal bakteri üremesine yol açtığı gözlenmiştir(17). Ayrıca uzun süreli omeprazol kullanılmasının atrofik gastrit gelişimini hızlandırdığı dikkati çekmiştir. Omeprazol tedavisi sırasında gelişen hipergastrinemiye bağlı olarak gastrik mukozada hiperplazi beklenirken aksine hızlı yaşlanma ve atrofik gastrit gelişmesi bir sürpriz olmuştur(8,18). Geniş bir seride 1 yıllık omeprazole tedavisi sonunda atrofik gastrit prevalansının

%1.0'dan %13.3'e yükseldiği saptanmıştır(8). Diğer bir çalışmada 74 hastaya (yaş ortalaması 52,6 yıl) 4 yıl süre ile omeprazol verilmiş ve atrofik gastrit prevalansı %1.8'den %20.8'e yükseldiği görülmüştür (18). Her iki çalışmada da ayrıca enterokromofin benzeri hücrelerde artış saptanmıştır. Prekanseroz olan bu değişiklikler omeprazol ile idame tedavisinde büyük risk teşkil etmektedir.

Helicobacter Pylori İnfeksiyonu: Gastrik antral mukozada HP infeksiyonu prevalansı duodenal ülser hastalarında %90, gastrik ülser hastalarında ise %60'dır. Yapılan araştırmalar farklı popülasyonlarda asemptomatik grupta %40-60 oranında görüldüğü saptanmıştır. Özellikle içme suyu açısından sanitasyon şartları kötü olan toplumlarda bu oran dahada yüksektir. Prevalans ayrıca yaşla orantılı olarak artar. Günümüzde HP infeksiyonunun peptik ülser hastalığının gelişiminde patojenetik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Ancak kesin patojenetik rolünün bilimsel olarak kabulü için (Koch ilkelerine göre) gereken uygun hayvan modeli henüz geliştirilememiştir ve bu nedenle bazı araştırmacılar tarafından olası ülser etkeni olarak kabul edilir. Duodenal ülser hastalarında HP eradikasyonunun bir yıl sonraki ülser rekürens riskini %80'den %20'ye düşürdüğü gösterilmiştir(19). Ancak HP eradikasyonu tek başına peptik ülser tedavisi için yeterli değildir ve mutlaka antisekretuar tedavi ile birlikte uygulanmalıdır(20). Tedavi öncesi HP'nin tanısal yöntemler ile (histolojik tanı, CLO-ürez testi, solunum testi) gösterilmesi gereklidir. Duodenal ülserin aksine gastrik ülserde HP eradikasyonunun rekürens üzerine etkili olduğu gösterilememiştir.

HP laboratuvarında antibiyotiklere duyarlı bir mikroorganizma olmasına karşın mide mukozasından eradikasyonu güçtür. Antibiyotik içeren çeşitli kombinasyonlar kullanılmış, ancak henüz ideal bir kombinasyon veya ilaç bulunamamıştır. Günümüzde bizim için üçlü tedavi veya omeprazol içeren ikili kombinasyon tedavisi uygulanmaktadır. Her iki protokole de tedavi süresi iki haftadır. Sürenin kısaltılması iyileşme oranını düşürmekte, ancak uzatılması iyileşme oranını artırmamaktadır. On dört günlük tedavide başarısızlık genellikle antibiyotiklere direnç neticesinde görülür. Eğer tedaviden yanıt alınmazsa ilaç kombinasyonu değiştirilir. Metronidazol ve klaritromisine karşı kolaylıkla ve sıklıkla direnç gelişir. Tedaviden sonra tanısal testler ile eradikasyon olup olmadığı gösterilmeden antibiyotik ve omeprazol tedavisine devam edilmesi

önerilmektedir. Çünkü omeprazol antrumda HP yoğunluğunu azaltırken korpus mukozasında artışa neden olabilir(21).

Bizmut içeren tedaviler: Bizmut-tetrasiklin-metronidazol (üçlü tedavi) şeklinde uygulanır. Bizmut subsitrat 4x110mg, 1tbl veya bizmut subsalisilat, tetrasiklin 4x500mg, metronidazol 3x250mg veya 4x250 mg. Bu tedavi ile iyileşme şansı % 85-90'dır. Tedavinin dezavantajı çok miktarda ilaç alınması ve %25-30 oranında hafif-orta şiddette ishal görülmesidir. Ancak yan etkisi tedavinin bırakılmasını gerektirecek düzeyde değildir. Tetrasiklin yerine çeşitli antibiyotikler (örn, amoksisilin 4x500mg veya 2x1g) kullanılabilir.

Omeprazol içeren tedaviler: Omeprazol 2x20mg - amoksisilin 2x1g şeklinde uygulanır. Bu tedavi sonunda iyileşme oranı (%80), üçlü tedavinin iyileşme oranına yakındır. Alınan ilaç miktarının az olması ve ülser semptomlarında süratli düzelme sağlanması nedeniyle bazı kliniklerde öncelikle tercih edilmektedir. Omeprazol ayrıca klaritromisin (2x500mg) ile de kombine edilebilir. Özellikle üçlü tedaviye yanıtız ve penisilin allerjisi olan hastalarda kullanılabilir. Tedaviye refrakter hastalarda amoksisilin-tinidazol-ranitidin(21), omeprazol-klaritromisin-amoksisilin, omeprazol-amoksisilin veya klaritromisin-metronidazol gibi çeşitli kombinasyonlar uygulanabilir. Bu konuda en son ranitidin bizmut sitrat ile antibiyotiklerin amoksisilin, oksitetrasiklin veya klaritromisin) birlikte kullanıldığı protokoller klinik araştırmalarda uygulanmaktadır(22).

KAYNAKLAR

1. Isenberg JI, Mc Quard KR, Laine LA, et al. Acid-peptic disorders . In: Yamada T (ed) Textbook of Gastroenterology. Philadelphia: JB Lippincott Co,1991: 1250-98.
2. Rauws EAS, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of Helicobacter Pylo. Lancet 1990; 335: 1233-37
3. Bresnick WH, Rask-Madsen C, Hogan DL, et al. The effect of acute emotional stress on Gastric acid secretion in normal subjects and duodenal ulcer patients. J Clin Gastroenterol 1993; 17: 117-22.
4. Ainsworth MA, Hogan DL, Koss MA et al. Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion. Ann Internal Med 1993; 343: 1075-78
5. Feldman EJ, Isenberg JI, Grossman MI. Gastric acid and gastrin respond to decaffeinated coffee and a-pep-tone meal. JAMA 1981; 246: 248-50.
6. Lanzon-Iller S, Poundker RE, Mclsaac RL, et al. The timing of evening meal affects the pattern of 24-hour intra gastric acidity. Aliment Pharmacol Ther 1990; 4: 547-53.
7. Pounder ER, Fraser AG In: Haubrich WS Schaffner F, Berk EJ, (eds). Peptic Ulcer Disease: Diagnosis, Medical management and Complications. (Bockus) Gastroenterology. Philadelphia WB Saunders Company, 5th edition, 1995.
8. Solicia E, Fiocca R, Havu N, et al. Gastric endocrine cells and gastritis in patients receiving long-term omeprazole treatment. Digestion 1992; 51(suppl): 82-92.
9. Mc Farland RS, Bateson MC, Green JR, et al. Omeprazole provides quicker symptom relief and duodenal ulcer healing than ranitidine. Gastroenterology 1990; 328: 308-12.
10. Lam SK, Hui WY, Lau WY, et al. Sucralfate overcomes adverse effect of cigarette smoking on duodenal ulcer healing and relapse. Gastroenterology 1987; 92:1193-95.
11. Antacids overview. Eur J Gastroenterol Hepatol 1992; 4: 947-83.
12. Ng David, Pounder R, Medical Management of PUD. Curr Opinion Gastroent 1992; 10: 595-98.
13. Wallace JL, Mc Knight W, Mıyaseka M. Role of endo-helial adhesion molecules in NSAID-induced gastric mucosal injury. Am J Gastroenterol 1993; 265: 6993-98.
14. Walt RP. Drug therapy: Misoprostol for the treatment of peptic ulcer and anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal ulceration. N Eng J Med 1992; 327:1575-80
15. Pounder R. Duodenal ulcers that are difficult to heal. Br.Med. J 1988; 297:1560-61
16. Penston JG, Dixon JS, Boyd EJS, et al. A placebo controlled investigation of duodenal ulcer recurrences after withdrawal of long-term treatment with ranitidine. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7:259-65
17. Fried M, Siegrist H, Frei R, et al. Recent treatment with H2-antagonists and antibiotics and gastric surgery as risk factors for salmonella infection Br Med J 1994; 308:176.
18. Lamberts R, Creutzfeldt W, Struber HG, et al Long-term omeprazole therapy in peptic ulcer disease: Gastrin, endocrine cell growth and gastritis. Gastroenterology 1993; 104: 1356-70.
19. Tytgat GNJ: Review Article: Treatments that impact favourability upon the eradication of helicobacter pylori and ulcer recurrences. Aliment Pharmacol Ther 1994; 8:359-65.
20. NIH Concensus development panel on helicobacter pylori in peptic ulcer disease JAMA 1994; 272: 64-65.
21. Vigneri S, Termini R, Scialabba A, et al. Helicobacter pylori and chronic gastritis during omeprazole long-term treatment for duodenal ulcer. Gastroenterology 1994;106,4 (suppl2):206.
22. Wyeht JW, Pounder RE, DeKoster E, et al GR 122311X (ranitidine bismuth citrate) in Antibiotics for the eradication of H.pylori (Abstract). Gastroenterology 1994; 106:A212

Gelişimsel kalça displazisi: Tanı, değerlendirme ve tedavi

Dr. M. Talat Göğüş¹, M. Cemalettin Aksoy²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Profesörü¹, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanı²

Doğumsal anomaliler içerisinde erken tanı aldığı ve uygun biçimde tedavi edildiğinde mükemmel sonuç veren nadir problemlerden birisi gelişimsel kalça displazisidir (GKD). Özellikle tarama programlarının günümüzde etkin biçimde yapılabilmesi bu hastalığın erken tanısına olanak vermektedir. Ancak tüm çabalara ve tarama tekniklerinde meydana gelen gelişmelere rağmen, tüm kalça patolojik durumlarının tanımlanmasına olanak veren ideal metod halen bulunabilmiş değildir. İnstabilitenin miktarı, instabilitenin başladığı zaman, eşlik eden çevresel faktörler ve altta yatan bağ dokusunun, kas dokusunun ve nöral dokunun sistemik patolojik durumları hastalığın basit biçimde tanımlanmasına olanak vermemektedir.

EMBRİYOLOJİ

Fötal hayatın 11. haftasında femur başı tamamen oluşmuş ve sferik bir şekildedir. Femur boynu kısa ve trokanter majör primitif şekildedir. Femoral antetorsiyon 5-10 derece arasındadır. Bu dönemde artiküler kartilaj oldukça iyi biçimde farklılaşmış ve asetabular anteversiyon 40 derece civarındadır. Eklem kapsül, ligamentum teres, glenoid labrum ve transvers asetabular ligament iyi tanımlanabilir yapılar halindedir. Kalçanın fetal postürü bu dönemde flexion, addüksiyon ve lateral rotasyon şeklindedir. Bu kalçanın en stabil olduğu pozisyonudur. Ancak fetal hayatın 2. döneminde femoral antetorsiyon 35 dereceye ulaşır; ve bu dönemde ekstansiyon pozisyonunda kalça dislokasyona eğilimli hale gelir.

TANIM

GKD tanım olarak kapsüler laksite ile giden basit bir kalça instabilitesinden, femur başının asetabulumdan tamamen ayrıldığı tam dislokasyona kadar uzanan geniş bir çerçeveyi içerir. Bu tanım içerisinde normal artiküler ilişkinin sağlanması halinde patolojinin büyüme süreci içerisinde geriye dönüşümlü kavramıda mevcuttur.

SINIFLAMA

GKD esas olarak teratolojik ve tipik olarak iki ana gruba ayrılır. Teratolojik çıkıklarda eşlik eden ciddi malformasyonlar, kromozomal anomaliler ve nöromusküler bozukluklar mevcuttur. Teratolojik çıkıklar erken uterin hayatta meydana gelirler ve şiddetli yumuşak doku kontraktürleri ile beraberdirler. Tipik çıkıklar intrauterin, prenatal veya postnatal dönemde meydana gelebilirler. Ancak infant, kalça çıkığı dışında normaldir. Dislokasyonun meydana geldiği zaman oluşan anatomik değişiklikleri, klinik ve radyolojik görüntüyü, tedavinin şekli ve zamanlamasını etkiler.

Tipik dislokasyonlar üç alt grupta incelenirler. Bunlar disloke kalçalar, disloke edilebilir kalçalar ve sublukse edilebilir kalçalardır. Yeni doğanlarda perinatal tipik kalça çıkıkları basit olarak fleksiyon-abdüksiyon hareketi ile redükte edilebilirler (pozitif Ortaloni bulgusu). Disloke edilebilir kalçalarda Barlow provokasyon testi ile kolayca femur başı asetabulumdan uzaklaştırılabilir. Sublukse edilebilir kalçalarda belirgin ligament laksitesi vardır ve femur başı pasif olarak asetabulumdan uzaklaştırılabilir ancak disloke edilmez. Stabil olmayan kalça tanımı içerisinde sublukse ve disloke edilebilir kalçalar girmektedir.

İNSİDANS

GKD insidansı ırk ve coğrafya ile ilgili olarak dünya üzerinde değişiklikler gösterir. İnsidansı genel olarak dünya üzerinde %0-18.85 arasında değişmektedir(2,3,9,14). Bu farklılıkların temelinde genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra muayenenin yapıldığı zaman etkili olmaktadır. Edelsstein 16000 siyah Afrika Bantu bebeği üzerinde yaptığı çalışmalarda hiç gelişimsel kalça çıkığı vakası tespit edememiştir(4). Buna karşın Walker, Canada'da Manitoba yöresinde gelişimsel kalça çıkığı insidansını %0 188.5 olarak tespit etmiştir (16). Kalça çıkığı insidansındaki bu farklılıklar genetik ve çevresel faktörler nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Barlow yaptığı çalışmada 60 infanttın birinin, tek veya her iki kalçasında instabilitesi olduğunu ancak bunların %60'ının ilk hafta içerisinde, %88'inde ilk iki ay içinde stabil hale geldiğini göstermiştir. Yine aynı çalışmada kalan %12'lik bölümdaki bebeklerde %0 1.55 oranında tipik konjenital kalça çıktığının meydana geldiği ortaya konulmuştur (1). Bu bulgular instabil ve disloke edilebilir kalçaların kısa zamanda spontan olarak stabil hale gelebileceğini göstermektedir. Bu bağlamda kültürel olarak kundak yapma alışkanlığı bulunan toplumlarda, instabil kalçaların spontan stabilizasyonuna olanak tanınmadığı için bu toplumlarda kalça çıkığı insidansı yüksek olarak saptanmaktadır. Bizim ülkemizde de kundak yapma alışkanlığı bulunduğu için kalça çıkığı yüksek oranlarda tespit edilmektedir. Toplum sağlığı yönünden bu alışkanlığın önüne geçilmesinin önemi de ortaya çıkmaktadır.

ETİYOLOJİ

GKD için çeşitli etiyolojik faktörler belirlenmiştir. Bunlar ligament hiperlaksitesi, anatomik instabiliteye bağlı mekanik faktörler, intrauterin malpostür, genetik faktörler ve postnatal çevresel nedenler olarak sayılabilir.

PATOLOJİ

Konjenital kalça çıkığında patolojik anatomi çıkığı tipine, grade'ine, dislokasyonun süresine bağlıdır. Kalçanın disloke kaldığı süre uzadıkça asetabulum, femur başı, kapsül ve yumuşak dokulardaki deformasyon şiddeti artar. Stabil olmayan kalçalarda eklem kapsülü gevşek, ligamentum teres uzamıştır. Labrum hiperelastik ve evertedir. Femur başı normal şeklini korumaktadır. Femur başı ve asetabulumdaki aşırı anteversiyon kalçayı instabil hale sokmaktadır. Disloke edilebilir kalçalarda ilave patolojik değişiklik olarak asetabulum posterosüperiorunda fibrokartilaj-bileşke

bölgesinde inversiyona ait hipertrofik değişiklikler tespit edilebilir. Asetabulum anteriorunda kondroosöz yetersizlik oluşabilir. Sublükse kalçalarda femur başında değişik derecelerde sferite kaybı gözlenir. Süperoposterior kenarda deformasyon meydana gelir. Erken dönemde labrumdaki inversiyon geriye dönebilir fakat patolojik durum düzeltilmediği takdirde fikse hale gelir.

Redüksiyona engel olan faktörler: Kapsüler laksite belirtildiği gibi kalça çıkığı patogenezinde en önemli yer tutan faktörlerden birisidir. Femur başının asetabulumdan uzaklaştığı hallerde kapsülün kendisi bir tüp haline gelerek redüksiyona engel olan faktörlerin birincisini oluşturur. Transvers asetabular ligament fizyolojik şartlarda fibrokartilaja labrumun bir parçası iken, kalça çıkığının meydana geldiği durumlarda asetabulum içerisine yer değiştirerek redüksiyona engel olur. Iliopsoas tendonu da diskole kalçalarda redüksiyona engel olan nedenlerdendir. Kalçanın disloke kalması sonucunda iliopsoas tendonu, kapsül ve iliakus kası arasında yapışıklıklar meydana gelebilir. Ligamentum teres disloke kalçalarda uzun kalın bir bant haline gelerek redüksiyonu engelleyen bir faktör olabilir. Ayrıca eksenrik basıya bağlı olarak meydana gelen limbusta konsantrik redüksiyonu engelleyen faktörlerdendir.

Pelvifemoral Kaslar

Femur başının progresif proksimale depresmanı kalça çevresi fasias ve kaslarda kısılma ve kontraktürlere yol açar. Bu kontraktürler nedeniyle redüksiyon güçleşir. Ayrıca kontrakte addüktör kaslar nedeniyle redüksiyon için gerekli abduksiyon hareketi kısıtlanır. Bunun dışında gluteus medius ve minimus, iliopsoas, piriformis kasları da redüksiyona engel olan extraartikuler nedenlerdendir.

Kemik Değişiklikleri

Femur proksimalinde artmış anteversiyon tipik kalça çıkıklarının büyük bölümünde tespit edilebilir. Aynı zamanda karşı normal kalçada da artmış anteversiyon tespit edilebilir. Ancak artmış anteversiyon tek başına redüksiyona engel olan bir faktör değildir. Fakat aşırı anteversiyon instabilite, sublüksiyon ve redislokasyona neden olur.

Asetabulumda aşırı anteversiyon sık olarak tespit edilen bir durumdur. Bu pozisyon nedeniyle femur başı ekstansiyon ve adduksiyonda yeterli olarak örtünmez. Femur başının basısı olmadığı durumlarda asetabulum progresif olarak derinliğini kaybeder. Redüksiyonun sağlanması halinde asetabulumun bioelastisitesi nedeniyle normal ölçütler içinde asetabulum gelişimi sağlanabilir.

TİPİK KONJENİTAL KALÇA ÇIKIĞI

Tanı (0-2 Ay)

Yeni doğanlarda kalça çıkığı tanısı klinik muayene ile konulur. Fizik muayene bulguları yaşla ilişkili olarak değişir. Yeni doğanlarda kalça çıkığının tespiti pozitif Ortaloni bulgusu ile yapılır. Bu bulgu disloke femur başının asetabulumuna girişinin göstergesidir. Pozitif Barlow bulgusu kalçanın disloke edilebilir olduğunun göstergesidir. Yeni doğanlarda stabil olmayan kalçaların pozitif radyolojik bulgusu yoktur. Stabil olmayan kalçalar tedavi edilmediği takdirde stabil hale gelebilir, sublukse olabilir veya disloke olabilir. Ancak bu olgularda kalçanın prognozunu önceden tahmin edebilmek mümkün değildir. Yeni doğanlarda kalça çıkığının ek klasik bulguları asimetrik uyluk katlantıları, abdüksiyon kısıtlılığı ve pozitif Galeazzi işareti olarak sayılabilir.

Yeni doğanlarda negatif radyogram kalça çıkığını ekarte ettirmez ancak ayırıcı tanı açısından faydalı olabilir. Ossifiye proksimal femur metafizinin Perkins çizgisinin lateralinde kalması, Shenton hattının kırılması ve ossifiye proksimal femoral metafizinin teardrop gölgesine olan uzaklığının artması klasik olarak kullanılan kalça çıkığının radyolojik göstergeleridir. Teardrop ossifikasyonundaki gecikmelerde kalça çıkığının pozitif radyolojik bulgusu olarak kabul edilebilir. Asetabular indeks yeni doğanlarda 30 dereceye kadar normal olarak kabul edilir ancak 30 dereceden fazla olması asetabulum yetersizliği lehinedir. Ancak yenidoğanın grafi çekilirken aldığı pozisyon ve pelvik rotasyonun asetabular indeksi etkilediği unutulmamalıdır.

İnfanlarda kartilajinöz dokunun direk radyogram ile değerlendirilmesi mümkün değildir. Günümüzde ultrasonografi kalça eklemine yeni doğan ve infantlarda değerlendirilmesi için kullanılan tetkik yöntemi olarak değer kazanmıştır. Ultrasonografi statik ve dinamik olarak yapılmakta ve aşağıdaki yapılar tanımlanabilmektedir.

- iliak kemik,
- asetabulum ossifiye medial duvarı,
- triradiate kartilaj,
- ossifiye iskium,
- kartilajinöz femur başı,
- femur başı ossifik nükleus,
- kartilajinöz asetabulum,
- labrum,
- intertrokanterik fossa,
- femur başı kartilajinöz büyüme plağı.

Ultrasonografi ile kalçanın morfoloji ve stabilitesi değerlendirilebilmektedir (8).

Tanı (3-12 Ay)

Yenidoğanın büyümesiyle birlikte klinik bulgular belirginleşir. Pili asimetrisi, abdüksiyon kısıtlılığı, kısılak ve disloke kalçanın pozisyonu (15-25 lateral rotasyonu) pozitif fizik muayene bulgularıdır. Pasif manipulasyon esnasında kalçadan aşırı laksitede tespit edilebilir.

Radyolojik olarak femur başı ossifikasyonu gecikmiştir, femur başı laterale ve proksimale migrasyon gösterir ve asetabular indeks yüksektir.

TEDAVİ

Konjenital kalça çıkığında ideal tedavi erken tanı sonrasında uygun yöntemin doğru biçimde uygulanmasıdır. Bu şartlar altında mükemmel sonuç elde etmek mümkündür. Antenatal dislokasyonlarda redüksiyonun sağlanması güç olabilir. Bu nedenle tedavide ilk aşama çıkığın tipinin belirlenmesidir. Antenatal dislokasyonda yenidoğan döneminde dahi redüksiyon öncesinde traksiyon şarttır. Redüksiyon sağlandıktan sonra ikinci önemli aşama redüksiyonun idamesidir. Cihaz veya alçı uygun pozisyonda yapılırsa iyi sonuç beklenilebilir ancak aşırı pozisyonlarda sağlanan redüksiyonlar avasküler nekroz ile sonuçlanır.

Pavlik Ateli

İlk olarak 1944 yılında kullanılmış ve sonuçları 1957 yılında yayımlanmıştır. Pavlik splinti dinamik bir cihazdır ve aktif hareketlere izin vermemektedir. Orjinal kavramı olan güç uygulamadan self-redüksiyon fikri daha sonra yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır. Pavlik splinti 4-6 aya kadar olan infantlarda endikedir. Bu cihazın uygulanacağı kalçalar Ortaloni manevrası ile redükte edilebilmelidir. Ayrıca stabil olmayan kalçalarda da kullanım yeri vardır. Pavlik splintinin kullanımının kontrendike olduğu durumlar ise şunlardır:

- hiperfleksiyon ile kalçanın redükte edilemediğini durumlar,
- 9 aydan büyük hastalar,
- Ortaloni manevrası ile redükte edilemeyen kalçalar,
- kas imbalansı ve eklem sertliğinin olduğu durumlar,
- bağ dokusu hastalıkları ile birlikte görülen çıkıklar,
- septik dislokasyonlar sonrası.

Pavlik cihazının ilk sonuçları oldukça iyi biçimde rapor edilmiş olmasına rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde

edilmiştir. Günümüzde Pavlik cihazı kullanımında redüksiyonun elde edilememesi: 0-12, subluksasyon %10-15, avasküler nekroz %0-10 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (5,7,10,11,12,13).

Barlow pozitif hastalar Pavlik splinti ile tedavi edilmeden 2 hafta beklenen kalçanın spontan stabilizasyonunun gerçekleşip gerçekleşmediği kontrol edilmelidir. Cihazın uygun kullanılmasına rağmen iki hafta içinde redüksiyon sağlanamayan kalçalarda tedavi yöntemi değiştirilmelidir.

Pavlik cihazı kullanımında karşılaşılabilecek problemler ise şunlardır:

- konsantrik redüksiyonun sağlanamaması,
- kalçanın stabilize edilememesi,
- kalça addüktörlerindeki gerginliğin ortadan kaldırılamaması,
- avasküler nekroz,
- femoral sinir arazi,
- inferior kalça dislokasyonları,
- anterior kalça dislokasyonları,
- dizde medial instabilite,
- ailenin uyum sağlayamaması.

Özellikleri bilinerek uygun endikasyonları ile Pavlik cihazının kullanımı ise %90'a varan başarıları sonuçlar verebilmektedir.

DiĞER ALETLER

1. Von Rosen splint
2. Craig veya Ilfeld splint
3. Denis Browne abdüksiyon splinti
4. Frejka yastığı

Pavlik ateli ile aşırı abdüksiyon ve fleksiyon pozisyonu nedeniyle avasküler nekroz oranlarının yüksek olması nedeniyle kendi kliniğimizde kalçayı fizyolojik pozisyonda tutan abdüksiyon cihazları kullanılmaktadır.

TEDAVİ (3-12 AY)

Bu dönemdeki kalça çıkıklarında femur başı proksimale ve laterale migrasyon göstermektedir. İliopsoas, kalça addüktörleri ve pelvifemoral kaslarda kontraktürler meydana gelmiştir. Bu nedenle tedavinin ilk aşaması femur başını asetabulum merkezi seviyesine getirebilmek için traksiyon uygulamasıdır. Redüksiyon öncesi traksiyon uygulaması femur başı avasküler nekroz olasılığını önemli ölçüde düşürmektedir.

Traksiyonun kalça tam ekstraksiyonda yapılması halinde gergin iliopsoas tendonunun basısı nedeniyle femur başı kanlanması bozacağı düşü-

nülmektedir. Bu nedenle cilt traksiyonu kalça 30-45 derece fleksiyonda yapılması tavsiye edilmelidir. Tam fleksiyonda yapılacak traksiyonlarda ise kalça fleksör ve addüktörlerini uzatmak mümkün olmamaktadır. Traksiyon altında femur başı asetabulum seviyesine inmedikçe kalçaya abdüksiyon yaptırılmamalıdır. Traksiyonda dizler de 20-30 derece fleksiyonda tutulmalıdır. Traksiyon için genellikle 2 haftalık süre yeterli olmaktadır. Traksiyonun etkinliğini göstermek için femur başının bulunduğu seviyeye göre Gage ve Winter istasyonlar belirlemiştir ve istasyonlardan faydalanılarak traksiyon ile elde olunan sonuçlar değerlendirilebilmektedir(6).

Traksiyon sonrasında hastalara genel anestezi altında kapalı redüksiyon yapılmalıdır. Bu esnada artrografi yapılması daha sağlıklı değerlendirmenin yapılabilmesi için faydalıdır. Artrografi ile kapsül, labrum, limbus, pulvinar, ligamentum teres ve femur başı değerlendirilebilmektedir. Gerekli olan vak'alarda addüktör tenotomi yapılmalıdır.

Konsantrik redüksiyon sağlandıktan sonra bunun korunması için pelvipedal alçı yapılmalıdır. Alçı içinde aşırı abdüksiyondan kaçınılmalıdır. Genellikle 110 dereceye kadar fleksiyon emniyetli olarak kabul edilebilir.

Altı-sekiz haftalık alçı immobilizasyonu sonrasında genel anestezi altında alçı değiştirilmeli ve bu esnada kalça stabilite yönünden yeniden değerlendirilmelidir. Bu ikinci alçı uygulamasında 6-8 hafta devam etmelidir. Alçı uygulamasının maksimum süresi ise 6 ayı aşmamalıdır.

Alçı içinde redüksiyonun kontrolü direk radyogram dışında CT ile yapılabilir. Bu değerlendirme esnasında femoral ve asetabular torsiyonuda ortaya koymak mümkündür.

Alçı uygulamasının da en önemli komplikasyonu avasküler nekrozdur. Tekniğine uygun biçimde yapılan traksiyon, kapalı redüksiyon ve alçı ile rijit immobilizasyon uygulamalarında avasküler nekroz oranları oldukça düşüktür(6).

AÇIK REDÜKSİYON

Yürüme çağı öncesi kalça çıkıklarında stabil ve konsantrik redüksiyonun elde edilemediği durumlarda açık redüksiyon yapılması gereklidir. Açık redüksiyon 1908 yılında ilk olarak Ludloff tarafından popülerize edilen medial yaklaşımla yapılması önerilmiş ve daha sonra 1970'li yıllarda Ferguson tarafından uygulanmıştır. Ancak daha sonra medial yaklaşım yerine anteriordan açık redüksiyon yapılmasının daha iyi bir yöntem olduğu çünkü medialden patoanatomisinin yeterli biçimde

ortaya konamadığı ve bu yaklaşım ile avasküler nekroz oranının yüksek olması nedeniyle günümüzde kabul görmüştür. Yürüme çağı sonrasında ise anterior yaklaşım konusunda görüş birliği mevcuttur.

Genel anlamda açık redüksiyon endikasyonları şu şekilde sıralanabilir: 1) Redükte edilemeyen kalçalar, 2) Redüksiyon için aşırı pozisyonların gerekli olduğu durumlar, 3) Stabil olmayan redüksiyonlar, 4) non-konsantrik redüksiyonlar.

Açık redüksiyon sonrasında kalçadan redislokasyon veya resubluksasyon meydana gelebilir. Bunun temel nedenleri aşırı laksite, femoral antetorsiyonun fazla olması, asetabular antetorsiyon fazlalığı ve asetabular yetersizlik olabilir. Kalça çıkığı tedavisinde temel nokta konsantrik redüksiyondur. Bunun sağlanamadığı durumlarda elde edilecek sonuç daima yetersiz olacaktır.

ASETABULAR ANTEORSİYON

Kalça çıkığında önemli problemlerden biri de asetabulumdaki antetorsiyon ve yönelim bozukluğudur. Bu nedenle fonksiyonel yürüme pozisyonunda kalçada instabilite meydana gelmektedir. İlk olarak 1961 yılında Salter tarafından tanımlanan innominate osteotominin temel düşüncesi aşırı asetabular antetorsiyonun düzeltilmesine dayanmaktadır(15). Salter osteotomisinin endikasyonları şunlardır. 1) Tedavi edilmemiş 18 ay ile 6 yaş arasındaki hastalar, 2-18 ay ile adult yaş arasında tedavi görmemiş konjenital subluksasyonlar, 3-18 ay ile 6 yaş arasındaki rezidüel veya rekürren çıkıklar, 4-18 ay ile adult yaş arasında rezidüel subluksasyonlar. Salter'e göre subluksasyonlar için bu operasyonun bir üst yaş limiti yoktur ancak kalça dislokasyonlarında üst yaş limiti 6 olarak kabul edilmektedir. Salter osteotomisinin yapılabilmesi için bazı gerekli ön şartlar mevcuttur. Bunlar; 1) Tam ve konsantrik redüksiyon, 2) Kalçada normal veya normale yakın hareket genişliği, 3) Myostatik kontraktürlerin gevşetilmesi, 4) Kongruent bir eklemin varlığı, 5) Uygun yaştaki hasta, 6) Deneyimli pediatrik ortopedik cerrah.

Salter innominate osteotomi uygun hastalarda doğru biçimde yapıldığında geç dönemde iyi sonuçlar veren bir girişimdir ancak endikasyonların iyi belirlenmediği durumlarda istenilen sonuçlar elde edilememektedir.

Asetabulumda yapılan girişimlerden bir diğeri de 1958 yılında ilk olarak Pemberton tarafından ortaya atılan Pemberton osteotomisidir. Bu operasyonda pelviste hareket noktası olarak triadiate kartilajdır. Salter osteotomisinde ise hareket rotasyon simfizis pubisten olur. Bu nedenle Pemberton

osteotomisi yapılacak olan hastalarda triradiate kartilaj açık olmalıdır. Pemberton bu operasyonu 1 yaşından itibaren triradiate kartilaj kapanıncaya kadar ki dönem içinde tüm displastik kalçalara önermektedir. Ancak bu girişim asetabulum kapasitesini ve konfigürasyonunu değiştirmektedir. Bu nedenle asetabulumda yeniden şekillenme gerçekleşmektedir. Ancak buna rağmen bu osteotomi sonrasında inkongruent bir eklem ortaya çıkabilir. Pemberton osteotomisi için gerekli ön şartlar triradiate kırıkdağın açık olması dışında Salter osteotomisi ile benzerlik gösterir. Ayrıca asetabulum posterior duvar yetmezliklerinde Salter osteotomisi kontrendikedir; bu hastalarda Pemberton osteotomisi yapılabilir.

Asetabulumda yapılan bu girişimlerin çeşitli modifikasyonları mevcuttur ancak temel düşünce hepsinde aynıdır.

Bu girişimler tamamen emniyetli sorunsuz yaklaşımlar değildir. Tüm bu operasyonlar kalça çıkığının en önemli komplikasyonu olan ve kötü sonuçların temel nedeni olarak kabul edilebilecek avasküler nekroz ihtimalini taşırlar. Bu nedenle endikasyonlarının doğru biçimde belirlenmesi ve cerrahi girişimin tekniğine uygun şekilde dikkatli olarak yapılması temel prensiptir.

FEMORAL KORREKTİF OSTEOTOMİLER

Femoral osteotomilerin temel endikasyonu asetabular gelişmenin femur proksimalindeki antetorsiyon ve valgus deviasyonu nedeniyle geri kalması ve kalça eklemesindeki instabilitenin devam etmesidir. Bu bozukluğun düzeltilmesi kalça stabilitesinin artmasına ve konsantrik redüksiyon nedeniyle normal gelişimin oluşmasına yol açar. Ancak femur proksimalinde axial deformitenin bulunmadığı durumlarda stabilizeyi arttırmak amacıyla bu girişimin yapılması sadece yeni bir deformite oluşumuna neden olur; bu nedenle kontrendikedir. Proksimal femoral osteotomi yapılabilmesi için kalça medial rotasyon ve abduksiyonda iken stabil bir redüksiyonun oluşması, kalçada yeterli hareket genişliğinin bulunması ve femur başında antetorsiyon deformitesinin varlığı olması ön şartları vardır. Ayrıca 18 aydan büyük hastalarda rutin şekilde varizasyon osteotomisinin derotasyona ilave edilmesi fikri femur başındaki yeniden şekillenme potansiyelinin bulunması nedeniyle görüşümüze göre çok yerinde değildir. Derotasyon osteotomisi intertrokanterik, subtrokanterik veya suprakondiler seviyelerden yapılabilir. Fakat intertrokanterik osteotomi diğer bölgelere göre daha avantajlı olarak kabul edilmektedir.

ERİŞKİN KALÇA DİSPLAZİSİ

Erişkin dönemde kalça displazisi oldukça güç ve sonuçları mükemmel olmaktan uzaktır. Bu dönemde tedavide asıl hedef osteoartrit gelişimini geciktirmek yönünde olmaktadır.

Adölesan döneme gelmiş bir kalça çıkığı vakasında asetabulum derinliği azalmış, aşırı antetorsiyonu bulunan ve duvarları özellikle anterosüperior ve bazen posteriorda yetersiz bir yapıdadır. Bu hastalarda femur başı da deforme olarak bulunur. Femoral antetorsiyon yüksek, femur başı sferik veya posteromedialde düzleşmiş biçimdedir. Ayrıca bu hastalarda femur başı aseptik nekrozuna bağlı sekellerde tespit edilebilir.

Geç dönemde tespit edilmiş kalça çıkığı olgularında tedavinin temel hedefleri erken tespit edilen vakalardan farklıdır. Bu hedefleri: 1) Normal bir üst ucu elde etmek, 2) Kalça biyomekaniğini normale yaklaştırmak, 3) Femur başının asetabulum tarafından yeterince örtülmesini sağlamaktır.

Yapılacak girişimler asetabulum, femur üst uç veya kombine biçimde olabilir. Cerrahi tedavinin en önemli endikasyonu progresif instabilitedir. Diğer önemli bir cerrahi girişim nedeni de asetabular çatıda anormal kemik yoğunlaşmasıdır.

Cerrahi girişim planlanan hastalarda kalça eklemi bir bütün olarak ileri tetkik yöntemleriyle değerlendirilmesi ve cerrahi girişim öncesinde patolojik anatominin tanımlanması elde edilecek sonuçun iyi olabilmesi için çok önemli bir ihtiyaçtır. Günümüzde üç boyutlu tetkik yöntemleri ile asetabulum ve femur başı arasındaki ilişki ve asetabulumun yapısı yeterli biçimde tanımlanabilmektedir.

Geç dönemdeki kalça çıkıkları için oldukça çok sayıda operasyon denenmiş ancak ideal sonuç hiç birinde elde edilemediği için halen daha yeni teknikler ortaya atılmaktadır. Bunlar Salter Innominate osteotomisi, Sulherland Double osteotomisi, Steel Triple Innominate osteotomisi, Chiari medial deplasman osteotomisi, Shelf operasyonları, Wagner osteotomisi ve son yıllarda tavsiye edilen Ganz osteotomisi, Rotasyonel asetabular osteotomi şeklinde sayılabilir. Aslında bu operasyonların tümünde temel hedefler aynıdır. Ancak patolojik anatominin kompleks olması nedeniyle girişimlerin hiçbirisinde fizyolojik anatomi sağlanamamaktadır.

Kalça biyomekaniğini düzeltmek için femur başına yönelik olarak varus veya valgus osteotomileri uygun endikasyonlarla yapılabilir. Femur üst ucuna yönelik girişimler asetabulumu yönelik girişimlerle kombine olarak ta uygulanabilir.

Bu yöntemler dışında tek taraflı kalça çıkıklarında kalça artrodezi bir yöntem olarak hatırlanmalıdır. Ayrıca günümüzde Total Kalça Artroplastisi geç dönemdeki hastalara iyi bir tedavi alternatifi olmaktadır.

Sonuç olarak denilebilir ki geç dönemde kalça displazilerinin tedavisi sonuçları hasta ve cerrah tatmin etmekten uzaktır. Buna karşın kalça çıkığının erken tedavisinin mükemmel sonuçlar verebilmesi, sorunun sadece Ortopedik cerrahları değil toplumun tümünü ilgilendiren bir halk sağlığı problemi olduğunu ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Barlow T.G Early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip. J Bone Joint Surg 44-B: 292, 1962.
2. Coleman S: Congenital dysplasia of the hip in the newborn infant, JAMA 6: 548, 1956.
3. Dunn P: Congenital dislocation of the hip and congenital renal anomalies, Arch Dis Child 46: 878, 1971.
4. Edelstein J. Congenital dislocation of the hip in the bantı. J Bone Joint Surg., 48-B: 397, 1966.
5. Filipe G., Carlioz H. Use of the Pelvik harness in treating congenital dislocation of the hip, J Pediatr Orthop 2: 357, 1982.
6. Gage JR. Winter RB. Avascular necrosis of the femoral epiphysis as a complication of closed reduction of congenital dislocation of the hip J Bone Joint Surg 54-A: 373, 1972.
7. Grill F., Bensahal H., et al: The Pavlik harness in the treatment of congenital dislocation of the hip, J. Pediatr. Orthop., 8: 1, 1988.
8. Herke H.T. Imaging in congenital dislocation and dysplasia of the hip, Clin. Orthop, 281: 21-28, 1992.
9. Hierton T. James U. Congenital dislocation of the hip, J. Bone Joint Surg., 50-B: 653, 1968.
10. Iwasaki K. Treatment of congenital dislocation of the hip by the Pavlik harness, J. Bone Joint Surg., 65-A: 760, 1983.
11. Johnson A.H. Aadalen R.J. Treatment of congenital hip dislocation and dysplasia with Pavlik harness. Clin. Orthop., 155: 25, 1981, 9.
12. Kalamchi A., MacEwen G.D.: Avascular necrosis following treatment of congenital dislocation of the hip, J. Bone Joint. Surg., 62-A: 876, 1980.
13. Kepley R.F., Weiner D.S.: Treatment of congenital dysplasia, subluxation of the hip in children under one year of age. J. Pediatr. Orthop., 1: 413, 1981.
14. Psyrtdon F.C. The early diagnosis and treatment of congenital dislocation of the hip, Clin. Orthop, 98: 198, 1974.
15. Salter R.B.: Innominate osteotomy in the treatment of congenital dislocation and subluxation of the hip. J. Bone Joint Surg., 43-B: 518, 1961.
16. Walker, J.M. A preliminary investigation of congenital hip disease in the Island Lake Reserve population, Manitoba. University of Manitoba, Anthropology Papers, No.7 1973.

Postoperatif tromboz profilaksisinde düşük molekül ağırlıklı heparinler

Dr. Semra V. Dündar

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

Son birkaç dekad içinde çok kullanılan, glikan ailesinden kompleks bir polisakkarit olan heparin, antitrombotik ilaçların en önemlilerinden biri olmakla birlikte bazı klinik tablolarda yeterli ve etkin olmamaktadır. Antikoagülan etkisi, bir proteaz inhibitörü olan antitrombin III (AT III) ile birleşmesi ile mümkündür. Kullanımı zarar / yarar konusu düşünülmelidir(1-3).

Son 10 yıl içinde yeni bir antikoagülan ailesi geliştirilmiş olup düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) bu aile içindeki ilaçlardan biridir. DMAH'ın etkileri, laboratuvar hayvanları ve insanlarda geniş ölçüde araştırılmıştır. Avrupa'da yapılan çok sayıda klinik çalışmalar bu ilaçların etkin ve heparinden daha emin olduğunu; ayrıca kanama, trombositopeni ve osteoporoz gibi heparinin yaptığı komplikasyonların, DMAH kullanımı ile çok aza indiğini göstermiştir(4,5).

DMAH'ın koagülasyon üzerinde etkisi heparinden daha zayıf olmakla beraber, heparin gibi antitrombotik etkiye sahiptir ve bu etki heparininkinden daha uzun sürer.

DMAH'lar özellikle derin ven trombozlarının önlenmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiş olmakla birlikte tedavi amacı ile de kullanılabilirler. Kullanımları sırasında herhangi bir laboratuvar kontrolü gerekmemesi, emin ve yaygın olarak kullanılmasına imkan vermektedir. Özellikle ameliyat sonrası trombotik olayların önlenmesinde DMAH'lar ihmal edilebilir düzeyde yan etkiler (kanama, yara hematomu teşekkülü gibi) ve laboratuvar kontrolüne gerek olmaması ile standart heparinlerden üstündür.

HEPARİNİN ÖZELLİKLERİ VE ETKİLERİ

Doğal ürünler arasında heparin özel bir yer tutar, çünkü makromoleküler, polimerik bir maddedir, özel bir polisakkarit olarak 80 yıl kadar önce Mc Lean isimli bir tıp öğrencisi tarafından Kanada'da memeli dokularından izole edilmiştir(1,6).

Tedavide kullanılan heparinler sığır akciğeri, domuz ya da kedi barsak mukozasından ekstrakte edilmektedir.

Heparin, mukopolisakkaritler sınıfındadır ve vücuttaki en kuvvetli organik asittir(1,8).

Heparinin yapısı tek bir kimyasal madde olmayıp, değişik zincir uzunluğu ve molekül ağırlığındaki benzer sakkarit üniteleri ve fonksiyonel gruplar demetidir.

İlk bölge heparinin AT III'e kuvvetli ve kritik bağlanma bölgesi olup, özel bir yapısı olan pentasakkarittir. Bu bölge iki osidik ünitesi, bir sülfatlı olmayan glukuronik asit ve trisülfat glukozamin içerir ve heparin molekülünün diğer kısımlarına göre irregüler bir yapı gösterir. Bu bölge üç esas biyokimyasal özelliğe sahiptir: (a) AT III'e kuvvetle bağlanır ve heparin - AT III kompleksini oluşturur, (b) bu kompleks içinde AT III'ün yapısını değiştirir, (c) böylece AT III'ün antifaktör Xa özelliğini çok büyük ölçüde artırır(7,8).

İkinci bölge zayıf bağlanan bölgedir. Az sayıda osidik asit (yaklaşık 10) ve regüler trisülfatlı disakkaritten oluşur. Bu bölge, yalnız kendisi, AT III'ün aksine koagülasyon faktörleri üzerine olan inhibitör aktiviteyi artırma kabiliyetinde değildir. Birinci bölge ile bir zincir oluşturduğunda, AT III'ün faktör Xa üzerine inhibitör etkisini bir dereceye kadar artırır. Bu bölge, AT III ile faktör Xa'nın birbirine yak-

laşmasını sağlar ve bu yaklaşım ile heparin, AT III ve faktör Xa bir üçlü kompleks oluşturur(7,8).

Üçüncü bölge, kuvvetle bağlanan bölgedir. Kırk kadar osidik ünitesi ve regüler trisülfat disakkaritlerden oluşur. Bu bölge, birinci ve ikinci bölgelerle zincir oluşturduğunda, AT III'ün faktör IIa üzerine olan inhibitör etkisini artırır. Üçüncü bölgenin etkisi ile AT III ve faktör Xa, daha önemlisi, AT III ile faktör IIa arasındaki yaklaşıma hızlanır. Bu yaklaşım ile heparin, AT III ve faktör IIa arasında üçlü bir kompleks oluşur. Yani bu bölge, heparin ile faktör IIa için bağlanma yerleri taşıır(1,8,9).

Bu özelliklerinden dolayı, heparin kuvvetli bir antikoagülan olarak uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Yalnız şunu da belirtmek gerekir ki heparinin etki etmesi için ortamda AT III bulunmalıdır, eğer ortamda AT III yok ise heparinin etkisi sıfırdır. Heparin, AT III ile kompleks yaparak AT III'ün etkisini on misli artırır ve bu yoldan antikoagülan etkisini gösterir(1,6-8).

AT III, bilindiği gibi koagülasyonun majör inhibitörlerinden birisidir. Etkisi koagülasyon sisteminde protrombinden trombin oluşumunu engelleyerek, ayrıca faktör X'un aktive faktör X (FXa)'a dönüşmesini önleyerek olup, az miktarda FIXa ve FXIa dönüşümünü de etkiler. Bu sistem üzerine etkisi ile AT III, koagülasyonun gerçekleşmesini (fibrin oluşumunu) engellemeye çalışır (koagülasyon inhibisyonu veya antikoagülan etkisi). AT III, karaciğerde sentez edilen, 65000 dalton molekül ağırlığında tek bir polipeptit zincirinden ibarettir (2,9,10). Konjenital ve akkiz AT III eksiklikleri tarif edilmiştir. Konjenital AT III eksiklikleri genellikle familial form gösterir ve küçük yaşlardan itibaren tekrarlayan trombozlarla seyreden klinik tablolara yol açar. Akkiz AT III eksiklikleri kronik akciğer hastalıkları, nefrotik sendrom, malign hastalıklar, dissemine intravasküler koagülasyon gibi klinik tablolara eşlik eder.

Koagülasyon inhibitörlerinin en önemlilerinden ikisi de Protein C ve onun kofaktörü olan Protein S'dir; fakat Protein C ve Protein S'nin; ve diğer koagülasyon inhibitörlerinin, heparinin etkisi ile ilgisi yoktur(2,11,12).

TROMBOZİS İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ VE CERRAHİ

Vücutta tromboz gelişmesi için birçok risk faktörü sayılabilir. Bunlar Şekil 3'te sıralanmıştır.

Bu şekilde de görüldüğü gibi cerrahi müdahaleler de tromboz için risk faktörleri arasındadır. Trombus bir bölgede teşekkül ettikten sonra, fib-

rinolitik sistem ve diğer faktörlerin etkisi ile zamanla ortadan kaldırılabılır. Fakat bu, zaman alır. Genellikle trombus oluştuktan sonra o bölgede genişlemeye devam eder ve trombustan kopan emboliler pulmoner veya serebral damarlarda bloğa yol açar. Eğer pulmoner emboli büyük damarda ise ölüm gelişebilir; küçük damarlarda ise solunum yetmezliği, kapillerlerde ise pulmoner hipertansiyona yol açar.

Ameliyata giden hastalarda, operasyonun neden hiperkoagülabilitateye yol açtığı ve trombotik olayların geliştiği ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır; Şekil 4'te böyle bir çalışma görülmektedir. Bu çalışmada operasyon sonrası FVIII düzeyinin ameliyatın birinci gününden itibaren artmaya başladığı; ikinci günde FVIII'in, 5,6,7'nci günlerde fibrinojenin normalin %170-175'ine çıktığı, plazminojenin ise hemen ameliyat sonrası azalmaya başlayıp, 2,3,4,5'inci günlerde normalin %50'sine kadar indiği ve fibrinolitik aktivitenin de 1'inci günden sonra çok azaldığı görülmektedir(6).

Cerrahi müdahalelerde doku ve damar zedelenmesi ile koagülasyon sistemi her iki yoldan da aktive olup, fibrin oluşumu hızlanır; fibrinolitik sistemin aktivasyonu ve koagülasyon inhibitörlerinin de aktivasyonu ile pıhtı oluşumu engellenmeye çalışılır ve bir denge kurulmaya gayret edilir.

Operasyonlar tromboz için önemli risk faktörlerinden biri olup, yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörleri ile birlikte trombus gelişmesini kolaylaştırırlar. Trombus gelişmesi yönünden ameliyatlara; düşük riskli operasyonlar, orta derecede riskli operasyonlar ve yüksek riskli operasyonlar diye sınıflandırılabilir (6,15,16,18).

Bu nedenlerden dolayı ameliyat olacak hastayı trombozisten korumak için çeşitli yollar önerilmiştir. Bunlar mekanik (operasyon sırasında dört ekstremiteye dönüşümlü olarak turnike tatbiki, bacak adalelerinin elektrikle stimülasyonu, ameliyat sonrası mobilizasyon gibi...) olarak sağlanmaya çalışılırken diğer yandan bazı antikoagülanların tatbiki de söz konusu olmuştur. Düşük risk grubuna giren hastalarda profilaksi gereksiz olabilir, fakat orta ve ağır risk gruplarında profilaksi yapılmalıdır.

CERRAHİ YAPILAN HASTALARDA PROFİLAKSİ

Ameliyat edilen hastalarda postoperatif tromboz ve embolilerin önlenmesi için aşağıdaki metodlar önerilmiştir (19,26):

1. Dekstran: 40000 veya 70000 molekül ağırlığı olan Dekstran gerçekten postoperatif dönem trombozlarını önlemede etkilidir. Fakat volüm yük-

lenmesi ve allerjik olaylara yol açması gibi nedenler, kullanımını kısıtlar.

2. Oral antikoagülanlar, kanama riski taşımayan hastalarda profilaksi amacı ile kullanılabilirler. Fakat kanama riski ve çok yakından laboratuvar kontroluna (protrombin zaman veya APTT) ihtiyaç vardır. Bir çalışmada total kalça veya diz ameliyatlarından 14 gün önce varfarin başlamış ve protrombin zamanı normalin 3-4 saniye üzerinde tutulmuş; operasyonu takiben protrombin zamanı normalin 1,5 misli olarak ayarlanmış ve kanama görülmemiştir(11).

3. Kalsiyum heparin veya sodium heparin de profilaksi için kullanılabilir. Bunların da kanama riski yüksek olup yakından laboratuvar takibi (APTT ile) gereklidir.

4. Miniheparin: (23,26,27) Standart heparin, operasyondan 12 saat önce 5000 Ü cilt altına yapılıp, operasyon sonrası 8 saatte bir veya 12 saatte bir 5000 Ü cilt altına enjekte edilerek 7-10 gün (veya hasta ambulatuvar oluncaya kadar) devam edilirse, postoperatif dönem trombozları büyük ölçüde azalmaktadır. Laboratuvar testlerini bozmaz (FXa tayini hariç); emin bir yoldur; fakat yine kanama riski, yukarıdaki metodlardan az olmakla birlikte, vardır.

5. Dihidroergotaminin, kapiller damarların müküleri tonüsünü arttırdığı için miniheparinle birlikte kullanılması önerilmiş ve kanamaların heparinin tek başına kullanılmasına nazaran çok azaldığı bildirilmiştir (0.5 mg. dihidroergotamin mesilat, heparinle birlikte). Fakat sepsisi olan hastalarda dihidroergotamin vasküler cevabı değiştirebilir, ayrıca koroner ve periferik aterosklerozu olanlarda iskelemi artırır; ayrıca hipovolemiye yol açar.

6. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH): Bugün için cerrahi hastaların profilaksisinde en emin ajanlar gibi görünmektedirler. Plasebo kontrollü bir çalışmada kalça ameliyatlarından sonra, plasebo grubunda %20, DMAH verilen grupta %4 venöz tromboz geliştiği görülmüştür. DMAH'lerin standart heparine üstünlüğü ise kanama riskinin minimal oluşu ve günde bir defa cilt altına enjeksiyonudur. (28-30).

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLER

Heparinin fraksiyasyonu ile değişik molekül ağırlıkta heparin fraksiyonları elde edilebilir. Jel filtrasyonu, ultrafiltrasyon ve alkol fraksiyasyonu ile DMAH'ler elde edilebilir; fakat bu metodlarla elde edilen ürünlerin miktarı azdır. Daha fazla miktarda DMAH'ler heparinin kimyasal veya enzimatik depolimerizasyonu ile elde edilirler. Marketteki DMAH'lerin

çoğu, nonfraksiyone heparinin çeşitli yollardan depolimerizasyonu ile elde edilmektedir (7,8). Şekil 8'de bazı DMAH'ler ve hazırlanış metodları görülmektedir. Bu şekildeki dört metod DMAH'lerin hazırlanmasında halen en çok kullanılan metoddur. Heparin zincirlerinin çeşitli metodlarla parçalanması ile değişik molekül ağırlığa sahip, benzer invitro antikoagülan aktivite gösteren farklı DMAH'ler elde edilmektedir. Bu DMAH'lerin moleküler yapıları, AT III'e karşı afiniteleri de farklı olup, her bir DMAH kendine özel karakterlere sahiptir (7,8).

Standart heparin ve DMAH'lerin esas etkisi, AT III'ün antiproteaz aktivitesini katalize etmektir. Standart heparin ve DMAH'lerde bulunan pentasakkarit bölgesi, AT III ile heparinler arasındaki özel ilgi için gereklidir. Pentasakkarit bölgesi bütün antikoagülan aktiviteye sahip olan bölgedir. DMAH'lerin içerdikleri pentasakkarit muhtevası farklıdır.

Nonfraksiyone heparin ve DMAH'ler içerdikleri pentasakkarit bölgesi ile AT III ile birleşerek protrombinden trombin oluşumunu ve faktör Xa'yı inhibe ederler(4,5,7,8,18).

Standart heparin subkutan veya intravenöz enjekte edildiğinde, heparinin büyük bir kısmı endotele yapışır ve dolaşımda etkin olarak sadece %30 kadar kalır. Buna karşılık, DMAH'lerin endotele yapışması çok az ve biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir.

Standart heparinlerin dolaşımdaki yarı ömrü ortalama 1-1.5 saat olmasına rağmen DMAH'lerinki 4.4 saat gibidir(4,5).

Profilaksi amacıyla subkutan standart heparin (miniheparin, 5000 Ü, 2-3 defa/gün) kullanıldığında günde iki veya üç enjeksiyona gereksinim olduğu halde, DMAH'ler için günde bir enjeksiyon yeterlidir (28,29).

Standart heparinler, platelet fonksiyonlarını etkilerler, fakat DMAH'lerin plateletler üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir. Kanama zamanı, standart heparinlerle uzayabilir, DMAH'lerin kanama zamanı üzerine etkisi yoktur ve ameliyatlarda kan transfüzyonu gereksinimi, standart heparin kullanımına göre belirgin derecede azdır(19,28,30).

Ameliyatlarda plasebo ile DMAH'lerin karşılaştırılması yapıldığında total trombus gelişmesi plasebo grubunda %42, DMAH grubunda %12; ameliyat sonrası venografi tatbiki ile trombus gelişmesi plasebo grubunda %51.3, DMAH grubunda %10.8 gibi bulunmuştur. (16,24,28)

DMAH'ler teratojenik olmayıp, ratlarda reproduksiyonu engellemediği de gösterilmiştir.

DMAH Kullanımının Kontrendikasyonları (7,21,24,29)

- DMAH'ye hassasiyet
- Bilinen bir koagülasyon defekti olması
- Kontrol edilemeyecek bir kanama olasılığı
- Akut bakteriyel endokardit
- KontROLSÜZ hipertansiyon
- Serebrovasküler olaylar

DMAH kullanımında dikkat edilmesi gereken durumlar (7,21,24,28,30,31)

- Intramüsküler enjeksiyondan kaçınılmalıdır
- Spinal / epidural anestezi
- Gebelik
- Diğer antitrombotik ilaçlarla birlikte kullanımı
- Birlikte nonsteroid antiinflamatuar ilaç kullanımı

DMAH'lerin ameliyata giden hastalarda profilaksi amacıyla kullanılması a) morbidite ve mortaliteyi azaltır, b) hayatlar kurtarılır, c) ucuza gelir.

Halen pek çok cerrahi kliniğinde profilaksiden kaçınılmaktadır. Bunun nedenleri şöyle sıralanabilir:

a) Problemin öneminden bilgi sahibi olmamak (klinik bulgular belirsiz olup gözden kaçabilir; fakat tromboz ve emboli riski her zaman vardır).

b) Yan etkilerden (özellikle kanama) korkmak.

Son yıllarda DMAH'ler sadece cerrahi hastalarda profilaksi amacıyla değil, fakat başka nedenlerle de kullanılmaktadır.

DMAH'lerin yeni kullanım alanları (19,24,28)

- Tedavi amacıyla
- Oral antikoagülanlar yerine profilaksi için
- Miyokard infarktüsü ve iskemik kalb hastalıklarında
- Trombotik inmelerde
- Kalb cerrahisinde, reinfarktüsü önlemek amacıyla
- Periferik vasküler hastalıklarda
- Anjiyoplastide
- Radyasyona bağlı hiperkoagülabilité durumlarında
- Kanserlerle birlikte olan trombotik olaylarda.

KAYNAKLAR

- Eastem RD, Slade RR. Anticoagulant Therapy, Clinical Haematology, Butterworth-Heinemann Ltd, London 1992, s.199-205.
- Mohr DN, Ryu JH, Litin, SC, Resenow EC. Recent advances in the management of venous thromboembolism. Mayo Clin Proc 1988; 63: 281-90.
- Pitney WR. Heparin therapy and its laboratory control, Br. J. Haem. 1970;18: 499.
- Deutremepnieh C, Lalanne MC, Doutremepuich F, Puyal C. Low Molenlar Weight Heparins today: Pharmacological Considerations, Low Molecular Weight Heparins in Clinical Practice, ed. Dentremepuich C.; Marcel-Dekker luc. New York, 1992, 85-96.
- Fareed J Walenga JM Hoppensteadt D, Ahsam A, Murpy R, Weber S, Pifarre R. Pharmacological profile of Low Molecular Weight Heparins: Applications, prophylaxis and the treatment of thrombotic Disorders, Low Molecular Weight Heparins in Clinical practice, ed. Doutremepuich, C.; Marcel-Dekker Inc., New York, 1992, s. 63-64.
- Chanarim I, Brozovic M, Tidmarsch E, Watres DAW. Thrombosis and its management, Blood and its Diseases, Churchill Livingstone Co. London. 1976. s. 214-27.
- Choay J. Structure and Activity of Low Molecular Weight heparins, Low Molecular weight Heparins in clinical practice, ed. Doutremepuich Christian, 1992 Marcel Dekker Inc., New York, 1-6.
- Mardiguan J. Methods of preparation of Low molecular Weight Heparins. Low Molecular Weight Heparins in Clinical practice, ed. Doutremepuich C, 1992 Marcel Dekker Inc; New York, 7-12.
- Tsapogas MJ. Venous thrombosis, Part I, Etiology, Diagnosis and Prevention, The Alabama J Med Science 1987; 24: 176-82.
- Tsapogas MJ. Venous thrombosis, Part II, Management, The Alabama J Med Science 1987; 24: 301-5.
- Eckman MHJ, Herbert JL, Pauker SG, Effect of laboratory variation in the prothrombin time ratio and the results of oral anticoagulant therapy, N Eng J Med 1993; 2; 296-302.
- Ayhan A, Develioğlu O, Okoye JM, Dündar S. Activated Protein C Levels in patients with gynecologic tumors. Gynecol Obstet Invest 1993;35; 53-56.
- Penner JA. Hypercoagulation and thrombosis. Med Clin North Am. 1980; 64: 743-59.
- Dündar S, Eastham RD Cerrahide Heparin, A.Ü. Tıp Fak. Der. 1978;31; 1313-22.
- Levine M-N, Hirsh J, gent MJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: a randomized trial Comparing Low Molecular Weight Heparin with standard unfractionated heparin, Ann Int Med 1991; 114, 545-51.
- Turpie AGG. Mark CB, Levine MN, et al. A randomized controlled trial of a low molecular weight heparin to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery, N Eng J Med 1986; 315: 925-29.
- Kakar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural his-

- tory of postoperative deep-vein thrombosis. Lancet, 1969; 2: 230-33.
18. Ofosu FA. Mechanism of action of low molecular weight heparin Fractions. Low Molecular Weight Heparins in Clinical Practice, ed. Doutremepuich, C.; Marcel Dekker Inc., New York, 1992, 13-12.
19. The Danish Enoxaparin Study Group. Low molecular Wweight heparin (enoxaparin) versus Dextran 70, Arch. Int. Med, 1991:151; 621-624.
20. Prentice CRM. Longterm anticoagulant therap, Prescribers Journal 1976; 16(5).
21. Monereau M, Galego G, Monreal L. et al. Comperative study on the Antithrombotic efficacy of Hirudin, Heparin and a low molecular weight heparin in preventing experimentally induced venous thrombosis. Haemostasis, 1993:23, 179-89.
22. Hull R, Delmore T, Carter C. et al. Adjusted Subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis, N Eng J Med 1982; 306: 189-94.
23. Samama M, Bernard D, Bonnardot JP, et al. Low molecular weigth heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis Br. S. Surg. 1988; 75: 128-31.
24. Frydman AM, Bara L, Leroux V. et al. The antithrombotic activity and pharmacokinetics of eno-

xaparine, a low molecular weight heparin, in humans given single subcutaneous doses of 20 to 80 mg; J. Clin Pharmacol, 1988; 28, 609-18.

25. Mc Carthy TG, Mc Queen S, Johnston FD, Weston J, Campbell S. Comparison of low dose subcutaneous heparin and intravenous Dextran 70 in the pophylaxis of deep venous thrombosis after gynecological surgery. J Obs Gyn Brit Common 1974; 81, 486-91.
26. Wessler S. Mini-dose heparin, Thrombos. Diathes Haemorrh. (Stutg), 1975; 34: 718.
27. Cooke ED, Lloyd MS, Browcock SA, Pilcher MF. Monitoring during low-dose heparin propylaxis, N Eng J Med 1976; 1; 294.
28. Hirsh J, Levine MN Low molecular weight heparin. Blood 1992; 79(1): 1-17.
29. Eriksson B-I, Zachnisson BE, Teger-Nilsson AC, Risberg B. Thrombosis prophylaxis with low molecular weight heparin in total hip replacement. Br J Surg 1988-75, 1053-57.
30. De Gaetano G, Vermuyen J. Effect of heparin on platelets, Lancet 1972; 2, 376.
31. Walenga JM, Fareed J, Hoppensteadt D. Laboratory monitoring of Low Molecular Weight Heparins: Possible relevance to clinical effects, Low Molecular Weight Heparins in clinical practice, ed. Dentremepuich, C. Marcell Dekker Inc, New York, 1992, 137-50.

KONGRE TAKVİMİ

GENETİK

II. Balkan İnsan Genetiği Kongresi
İstanbul 3-6 Eylül 1996

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Ergül Tunçbilek

Hacettepe Tıp Fakültesi, Ankara

GÖĞÜS HASTALIKLARI

XXI. Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi
Marmaris/Muğla 17-19 Ekim 1996

Yazışma adresi:

Dr. Ender Kasap

II Sağlık Müdürlüğü, MUĞLA

Tel: 0252-2141105

Fax: 0252-214 3685

İNFEKSİYON HASTALIKLARI

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

NÖROLOJİ

The 5th Asian and Oceanian Congress
of Child Neurology

İstanbul, Turkey, October 9-11, 1996

Yazışma adresi:

Hacettepe University Faculty of Medicine

Pediatric Neurology Unit

Ankara 06100 Turkey

Tel:0-312 311 3711

Fax: 0-312 310 6262

NÜKLEER TIP

European Nuclear Medicine Congress

Amsterdam/Hollanda 14-18 Eylül 1996

Yazışma adresi:

Congrex Holland bv

Keizergracht 782

1017 EC Amsterdam/The Netherlands

ONKOLOJİ

XII. Ulusal Kanser Kongresi

Belek-Antalya, 23-26 Nisan 1997

Yazışma adresi:

Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu

Ataç Sok. No:21 06240

Yenişehir/Ankara

Miyopide tedavi

Dr. Murat İrkeç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Profesörü

Miyopide Tanım, Sıklık ve Klinik Özellikleri

Miyopi istirahat halindeki bir gözde paralel ışın demetlerinin retinanın önünde odaklaşmasıdır. Miyopide gözün uzak noktası sonsuzda değil, gözden belirli bir uzaklıkta yer almaktadır (1). Miyop göz, kırma gücü fazla olan gözdür.

Miyopinin görülme sıklığı yaş, ırk, sosyoekonomik durum gibi özelliklere göre değişiklik göstermektedir. Miyopi prevalansı 5-20 yaşlar arasında en yüksek artışı göstermektedir. Sarı ırkta miyopi %70'e varan sıklıkta görülürken, siyah ırkta miyopinin görülme sıklığı düşüktür (2). Miyopi görme azlığı ve körlüğe neden olmasıyla toplumsal bir sorun oluşturmaktadır. A.B.D.'nde glokom, katarakt ve retina hastalıkları gibi sık görülen oküler hastalıkları takiben miyopi görmeyi bozan hastalıklar arasında 5. sırayı, yasal körlük nedenleri arasında da 7. sırayı almaktadır (3). Miyopinin diğer bir yönü de hastalara gerek cerrahi dışındaki gerekse cerrahi kapsamındaki tedaviler açısından getirdiği maddi külfetle sosyo-ekonomik bir sorun oluşturmasıdır. 2-8 D arasındaki miyopinin dünyadaki sıklığı %10 olarak kabul edilirse, en az 200 milyon miyop kişinin tedavisi milyarlarca dolarlık bir harcamayı gerektirecektir (4).

Miyopinin klinik şekilleri özellikle cerrahi tedavinin uygulanması açısından önem taşımaktadır. -5D'ye kadar olan miyopi düşük miyopi veya fizyolojik miyopi olarak adlandırılır. -3 ile -10 D arasındaki miyopi ise gözün aksiyal uzunluğunda artışın olduğu orta derecedeki miyopi olarak bilinmektedir. Patolojik miyopide gözün aksiyal uzunluğunun ileri derecede artışına bağlı olarak -8 ile -30 D arasında bir kırma kusuru ortaya çıkmaktadır. Patolojik miyopide kronik açık açılı glo-

kom, periferik retina dejenerasyonu, retina dekolmanı, maküla dejenerasyonu ve korioretinal atrofiye çok daha sık rastlanmaktadır (2).

Miyopide Cerrahi Olmayan Tedavi Yöntemleri (5)

Refraktif cerrahideki güncel gelişmelere rağmen miyopinin tashihinde optik düzeltme yöntemleri halen yaygın kullanım alanlarını korumaktadır. Miyop gözlükleri ekşi değerli camları ile hayalin retinaya taşınmasını sağlar. Miyopinin ilerlemesinde etkili olduğu düşünülen çevresel faktörleri hedef alan tedavi yöntemleri ise bifokal gözlüklerle akomodasyonun, tabanı-içte prizmalarla da konverjansın azaltılmasını içerirler. Atropin veya tropikamidle akomodasyonun azaltılması, ya da özel diyet ve göz diyet ve göz egzersizleri ile miyopinin ilerlemesinin durdurulması bilimsel olarak kanıtlanmamıştır.

Miyopinin optik olarak tedavisinde kontakt lensler yerlerini korumaktadır. Miyopik hastalarda kontakt lens kullanımı ülkelerin gelişmişlik durumuna göre farklılık göstermektedir. Kırma kusuru olan genç nüfusun %75'inin miyop olduğu A.B.D.'nde ve Avrupa ülkelerinde, miyopinin çok sık görüldüğü Japonya'da kontakt lens kullanımı çok yaygınken, ülkemizde oldukça sınırlı kalmıştır.

Kontakt lens materyalleri, bakım sistemleri ve uygulama yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde kontakt lenslere bağlı kornea hipoksisi ve enfeksiyonu gibi ciddi komplikasyonlar en aza inmiştir. Komputere kornea topografisi uygulanarak karmaşık kontakt lens adaptasyonları basite indirgenmiş ve gaz geçirgenliği çok yüksek olan kontakt lens materyaliyle miyop hastaların daha uzun süre rahatlıkla kontakt lenslerini kullanmaları sağ-

lanmıştır. Yıllarca kontakt lens kullanmak durumunda olan miyoplarda, lensin 3-4 haftada bir yenilendiği 'sık replasman' yöntemiyle yumuşak kontakt lenslerdeki birikintiler ve bunlara bağlı olarak ortaya çıkan ve bazen lens kullanımını bıraktıran dev papiller konjonktivit gibi allerjik komplikasyonlar çözümlenmiştir. Kontaktolojideki gelişmelere rağmen, kırma kusurunu kontakt lensle düzelten miyopta lenslerin günlük kullanımı ve özenli hijyeni ciddi sorunların görülmemesi için dikkatten uzak tutulmamalıdır (6).

Miyopi Tedavisinde Refraktif Cerrahi Yöntemleri

Miyopinin cerrahi tedavisinde radyal keratotominin Rus doktorları tarafından geliştirilerek kullanılması dinamik ve kırma kusurlarının cerrahi olarak düzeltilmesini sağlayan yeni bir tedavi dönemini açmıştır (7). Radyal keratotomiyi takiben miyopi, astigmatizma ve hipermetropiyi düzeltmeye yönelik pek çok cerrahi yöntem geliştirilmektedir (8).

Miyopide kullanılan cerrahi tedavi yöntemleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Miyopiyi azaltan veya düzelten refraktif cerrahi yöntemler (2,8)

- Radyal keratotomi (RK)
- Radyal ve transvers keratotomi
- Epikeratoplasti (kullanımı çok sınırlı)
- Keratomileusis
 - a. Otomatize lameller keratoplasti (ALK)
 - b. Lazer in situ keratomileusis (LASİK)
- İntrakorneen mercekler ve ring (kullanımı sınırlı)
- Lazer fotorefraktif keratektomi (PRK)
- Termokeratoplasti (kullanımı çok sınırlı)
- Lens Cerrahisi
 - a. Saydam lens ekstraksiyonu
 - b. Miyopik arka kamera IOL implantasyonu
 - c. Fakik ön kamera miyopik göziçi lensleri

Tablo 1'den izlendiği üzere, epikeratoplasti gibi bazı refraktif cerrahi yöntemler sonuçların önceden belirlenememesi, yüksek komplikasyon oranı veya refraktif düzelmenin yetersizliği nedeniyle sınırlı kullanıma sahip bulunurken, miyopik keratomileusis gibi eskilere dayanan bazı yöntemler teknolojiye ilerlemelerle günümüzde de varlıklarını sürdürmektedirler. Refraktif cerrahi yöntemleri arasında şüphesiz deneyimler en çok RK'de odaklaşmakta ve bu yöntem halen en çok uygulanan keratorefraktif tedavi şekli olarak yerini korumaya devam etmektedir (9).

Radyal Keratotomi

RK'de hastanın miyopi derecesine göre, ya da düzeltilmek istenen miyopi miktarına göre kornea merkezinde belirli çapta bir optik zon bırakıldıktan sonra 4-8 adet ışınal ve derin kesi yapılarak korneanın merkezi bölümü düzleştirilir. Böylece kırma gücü azaltılmış olan gözde hayalin retina üzerinde oluşması sağlanır. RK düşüncesi ve ilk uygulamaları 1936 yılından itibaren Japonya'da Dr. Sato tarafından yapılmış, ancak oldukça travmatik olan Sato yöntemi geç dönemde kornea dekompanasyonuna yol açtığı için bırakılmıştır. RK yönteminin bugün kullanılan şekilde geliştirilmesi Rusya'da Dr. Fyodorov tarafından sağlanmış ve 1974 yılından itibaren Rusya'da Fyodorov tekniğiyle binlerce hasta ameliyat edilmiştir. RK A.B.D.'de Dr. Fyodorov ve Dr. Bores tarafından tanıtılmış ve 1978 yılından itibaren bu ülkede 1 milyondan daha fazla hasta bu yöntemle tedavi edilmiştir (10).

RK yöntemi ile ilgili sonuç ve değerli bilgiler A.B.D.'nde 1980-1981 yılları arasında düzenlenmiş olan 'Prospective Evaluation of Radical Keratotomy' (PERK) çalışmasıyla sağlanmıştır (11). Her ne kadar RK yöntemi bugün PERK çalışmasından çok farklı olsa bile, bu çalışmanın RK cerrahisine katkısı çok fazla olmuştur. PERK çalışmasındaki hastaların %60'ı cerrahi sonuçları tatminkar bulurken, %74'ü ameliyat öncesi beklentilerinin karşılandığını belirtmişler, %94'ü ise tekrar bu ameliyatı olabileceklerini bildirmişlerdir. PERK çalışmasına göre 40 yaşın altındaki miyoplannın %64'ü, 40 yaşın üzerindekiilerin ise %38'i RK sonrasında gözlüklerini bırakmışlardır (12).

Temel olarak RK'de gevşetici ışınal insizyonlarla çevresel kornea zayıflatılmakta ve normal göziçi etkisiyle kornea dışarı doğru itilirken merkezi kornea düzleşmektedir. RK ameliyatının teorik temeli oldukça basit olmasına karşılık, sonuçları pratikte etkileyen çok sayıda faktör saptanmıştır. Optik zon ne kadar küçük tutulursa (genellikle 3-4 mm) miyopide o kadar çok düzelme sağlanır, ancak bu da gece ışık dağılmasına yol açar. Önceleri RK'de 12-16 gibi çok sayıda insizyon kullanılmış, ancak bugün 8'den fazla insizyonun miyopinin düzeltilmesinde 8 kişiye göre daha etkili olmadığı belirlenmiştir. RK'de insizyon derinliği miyopik düzeltmeyi etkileyen kritik faktörlerden biridir. Kornea merkezine doğru (santripetal) yapılan Rus yöntemi kesiler, Amerikan kesilerine (santirifugal) göre daha derin olduğundan miyopide daha fazla düzeltici etkiye sahiptir. Rus yönteminin risklerini ortadan kaldırarak, özel bir elmas bıçakla her iki yöntemi birleştiren yeni RK teknikleriyle 3 mm'lik bir optik zon bırakarak 8 insizyonla 9 D

civarında miyopik düzeltme sağlanabilmektedir (13). RK sonuçlarını hastanın yaşı, cinsiyeti, kornea kurvatürü ve kornea kalınlığı da etkilemektedir. Nitekim, RK 40 yaşın üzerindeki gençlere göre daha etkili, kadınlarda ise erkeklere göre daha az etkindir (14).

RK için endikasyon 2-8 D arasındaki miyopilerdir. Hasta yaşının, miyopinin en az 1 yıldan beri stabil olması kaydıyla, 18 ve üzerinde bulunması gerekmektedir. Hastalarda, özellikle keratokonus gibi, diğer bir oküler ön segment hastalığı bulunmamalıdır. RK yapılacak hastada astigmatizma bulunabilir ve bunu da astigmatik keratotomi (AK) ile düzeltmek mümkündür (8). Bu endikasyonların kapsamına giren hastalarda 1990'dan sonraki tekniklerle çok başarılı sonuçlar bildirilmiştir; tashihsiz olarak 0.5 ve daha fazla gören hasta oranı %95'in üzerinde, ± 1 D emetropi sınırları içindeki hasta oranı ise %90'dan daha fazla olarak belirlenmiştir (15).

RK'nin en önemli sorunlarından birisi ameliyatın miyopide aşırı düzelmeye neden oluşu ve postoperatif dönemde bir kısım hastalarda hipermetropiye gidiştir (16). Bu sakıncayı önlemek için PERK çalışmasından bu yana RK tekniğinde 3 major değişiklik yapılmıştır: (1) miyopinin hipokorreksiyonu ve gerektiğinde derinleştirici insizyonlar, (2) kombine Amerikan-Rus yönteminin kullanılması ve (3) korneanın doku direncini daha az bozan kısa insizyonların (örneğin, mini-RK tekniği) uygulanması (17,18). RK'nin en ciddi komplikasyonları enfeksiyöz keratit ve endoftalmidir (10,19). RK kornea dokusunu kalıcı olarak zayıflatmaktadır. Buna bağlı olarak RK sonrasında post-travmatik kornea rüptürleri bildirilmiştir (16). RK sonrasında hastalarda özellikle geceleri ışık parlamaları, birkaç ay süresince günün değişik saatlerinde görme keskinliği değişiklikleri, rekürren kornea erozyonları ve düzensiz astigmatizmalara rastlanabilir. Cerrahi esnasında optik zona kesinin uzanması, korneada mikro ya da makroperforasyonlar ve insizyonların birbiriyle kesişmesi istenmeyen komplikasyonlardır (16).

Fotorefraktif Keratektomi

Fotorefraktif keratektominin (PRK) temeli 1983 yılında ArF excimer laserinin ultraviyole dalgaboyundaki radyasyonun Dr. Stephen Trokel tarafından deney hayvanı korneasında kullanılmasıyla atılmıştır. Normal insan gözünde ilk PRK uygulaması ise 1986 yılında Almanya'da Dr. Seiler'a aittir. Bu öncü çalışmalardan sonra, insanlarda başta miyopi olmak üzere kırma kusurlarının

düzeltilmesi amacıyla PRK uygulamaları yoğunlaşmış ve lazer cihazları geliştirilmiştir, ancak bu cihazlar en önemli lazer üreticisi olan A.B.D.'nde serbest kullanım için FDA onayını almayı beklemektedir.

Excimer lazer ile, önceden belirlenmiş bir bilgisayar programına göre, hastada düzeltilmesi hedeflenen miyopi veya astigmatizmaya ait verileri girerek, korneanın merkezini de içeren bir bölgeden kornea kurvatürünü değiştirecek miktarda doku hassas bir biçimde çıkarılmaktadır. Bu işlem yapılmadan önce elle veya yine lazerle kornea üzerinde 6-7 mm çapta merkezi epitel debride edilmektedir. Her lazer dalgası (pulse) ile, moleküller arasındaki bağlar kırılarak, 0.25 μ m'lik kornea dokusu buharlaştırılmaktadır. Ablasyon ne kadar geniş bir optik zonda yapılırsa, o kadar derin bir doku ablasyonuna gereksinim duyulur. Bunu örneklendirmek gerekirse, -6.0 D miyopiyi 5 mm'lik bir optik zonda düzeltmek için merkezi ablasyon derinliği 50 μ m, buna karşılık 6 mm.de düzeltmek için 72 μ m olmalıdır. Genel olarak bugün PRK uygulamalarında 1-6 D miyopi tek bir zonda, 6-10 D miyopi 2 zonda, 10 D'nin üzerindeki miyopi ise 3 zonda düzeltilmektedir (20).

Halen PRK tedavisinin yapılmış olduğu miyop hastaların içinde en geniş grubu kontakt lens intoleransı gelişmiş olan hastalar oluşturmaktadır. Daha az sıklıkta da anizometri ve belirli mesleklerle girebilmek için PRK tedavisi görmüş olan miyoplar diğer uygulama endikasyonlarını oluşturmaktadırlar. Bugüne değin yapılmış olan PRK uygulamaları yöntemin düşük ve orta derecedeki miyoplar açısından, özellikle 3-4 D miyoplarda, en başarılı sonuçları verdiğini göstermiştir. A.B.D.'nde henüz izin aşamasında olan PRK ile dünyanın diğer ülkelerinde 400.000-500.000 hastanın tedavi edilmiş olduğunu tahmin edilmektedir (21).

Dünyada PRK uygulamaları nispeten yeni olduğundan, hastalarla ilgili uzun süreli takip sonuçları RK'de olduğu kadar yeterli değildir. Değişik lazer cihazları ile yapılan çalışmalarda, özellikle düşük ve orta derecedeki miyoplarda, 2 yıllık bir takip süresi sonunda olguların %90'ının tashihsiz olarak 0.5 ve üzerinde bir görmeye sahip oldukları, hastaların %85'inden daha fazlasının ± 1 D emetropi sınırları içine girdikleri saptanmıştır (22,23).

PRK yöntemi de, her ne kadar insan elinin öne mini ortadan kaldırmakta ve sofistike bilgisayar programlarına göre kornea ablasyonu yapmaktaysa da bilinen bazı komplikasyonlara ve muhtemelen uzun süreli takiplerde ortaya çıkabilecek olan potansiyel sorunlara sahip bulun-

maktadır (24). Bu komplikasyonlar intraoperatif, erken ve geç postoperatif dönemlerde görülebilirler. PRK ile erken postoperatif dönemde ağrı dikkati çekecek kadar fazladır. Bandaj kontakt lensler ve nonsteroidal antiinflamatuvar topikal ilaçlarla ağrıyı nispeten kontrol altına almak mümkün olmaktadır. RK olgularında geç dönemde hipermetropik şift görülmesine karşılık, PRK yapılan hastalarda ise zaman içinde miyopik regresyon dikkati çekmektedir (8). Geç postoperatif komplikasyonların en ciddi olanı ise, özellikle -6 D'den daha yüksek miyoplarda yapılan derin ablasyondan sonra gelişen ve hastalarda görme keskinliğini azaltabilen kornea lekeleridir. Bu tür komplikasyonu gelişen, özellikle de miyopik regresyonu olan olgularda tekrar PRK ile leke giderilebilir (24). PRK işlemi esnasında hastanın iyi fiksasyon yapamaması ablasyonda eksentrisite sorunlarına neden olabilir. Ablasyon bölgesinde, genel olarak geçici olarak ortaya çıkan ve kornea kurvatüründe dikleşme bölgelerini yansıtan, merkezi adacıklar görme keskinliğini olumsuz olarak etkileyebilir (25).

Yüksek Miyopide Tedavi

RK'nin -6 D üzerinde etkili olmaması, PRK'nin ise direkt olarak kornea üzerinden uygulandığında yüksek miyoplarda korneada skar oluşturması ve miyopik şifitlerin görülmesi bu grup kapsamındaki hastalarda otomatize lameller karetoplasti (ALK) ve 'laser in situ keratomileusis' (LASİK) yöntemlerinin geliştirilmesine neden olmuştur.

ALK'de korneadan otomatize bir mikrokeratomla flep kaldırılmakta ve bunun altındaki korneadan düzeltilecek miyopi derecesine göre son derece ince bir kornea dokusu (130-160 um) otomatize mikrokeratomla çıkarılmaktadır. Böylece -30 D'ye kadar miyopinin tedavi edilmesi mümkün olmaktadır (26). Aynı işlemin, kornea stromasına flep altından excimer laser uygulanarak gerçekleştirilmesi ve lazerle yapılan ablasyonla -20 D'ye kadar miyopinin tedavisi sağlanmaktadır. LASİK adını alan bu yöntemin yüksek miyopinin cerrahi tedavisi açısından son derece ümit verici olduğu ve PRK ile ortaya çıkabilecek olan kornea lekесinin de bu yöntemle bertaraf edildiği bildirilmektedir.

Yüksek miyoplarda ön kameraya miyopik intraoküler lens implantasyonu (27), saydam lens ekstraksiyonu ve düşük kırma gücüne sahip arka kamera intraoküler lenslerinin yerleştirilmesi (28) diğer yöntemler arasında dikkati çekmektedir. Ancak bu girişimler daha major özellikle, taşı-

makta ve postoperatif olarak retina dekolmanı gibi ciddi komplikasyonlarla sınırlanan kullanım alanına sahip bulunmaktadırlar (28).

Miyopi Cerrahisinde Yöntem Karşılaştırması ve Gelecek

Miyopinin cerrahi olarak düzeltilmesinde günümüzdeki tartışma, halen kullanılan ve uzun süreli sonuçları bilinen RK ve nispeten yeni bir yöntem durumundaki PRK arasında yapılmaktadır. Hafif ve orta decedeki miyoplarda gerek RK gerekse PRK birbirine benzer ve başarılı olarak nitelendirilebilecek sonuçlar vermektedir. RK'de belirli bir öğrenme eğrisi vardır. Nispeten ucuz olan cerrahi ekipmanın kullanımı ise belirli bir el yeteneği gerektirmektedir. Buna karşılık PRK karmaşık bilgisayar programlarıyla çalışan excimer lazer cihazlarının öğrenme süresini çok kısalttığı ve tüm işlemi komputer kontrolü altında laser cihazının yaptığı bir girişim olarak revaç bulmaktadır. PRK'nın önemli sorunlarından birisi lazer cihazlarının halen çok pahalı (ortalama olarak 450.000\$) olmalarıdır. El becerisine dayanan RK postoperatif dönemde ağrısızdır, daha hızlı bir görme düzelmesi sağlar, ancak kornea dokusunun kalıcı olarak zayıflaması ve ciddi enfeksiyon gibi riskleri taşıyan daha invazif bir girişimdir. Öte yandan mevcut şekliyle PRK'nin hastaların uzun dönem, örneğin 10 yıl sonunda, refraksiyon kusurları ve komplikasyonlar açısından ne durumda olacaklarına dair henüz bilgi verebilecek veya öngörüş sağlayabilecek eksilikte bir yöntem olmadığını da belirtmek gerekir. Excimer lazer cerrahisi hala ağırlıdır ve hastanın görmesi bazen aylarca sonra stabilize olmakta ve hastaların %10'unda korneada subepitelyal skar görülebilmektedir.

Yüksek miyoplarda LASİK yönteminin ümit vaat ettiğini belirtmek gerekir. Yine de bu yöntemle tedavi edilen hasta sayısı lazer cihazlarında belirli katiyette software geliştirilmesine yeter düzeyde değildir. RK ve PRK tartışmasını bu iki yöntemi birbirini tamamlayan bir pratik içinde görmekle çözümlenmek doğru olacaktır. RK'nin düşüremediği miktarda miyopi PRK işlemi ile azaltılabilir veya bu durumun tam tersi uygulanabilir. Böylece birbirine rakip gibi görünen iki cerrahi yöntem, miyopili olgunun beklentilerinde bir ittifak içinde hizmet görebilir.

Sonuç

Miyopide tedavi yöntemleri, cerrahi tedavi tekniklerindeki ilerlemelere rağmen halen çok büyük ölçüde gözlüklere ve kontakt lens kullanımına

dayanmaktadır. Cerrahi tedavi yöntemleri olarak gerek RK, gerekse PRK ve bunun LASİK gibi modifikasyonları henüz ideal olmaktan uzaktır. Bu yöntemlerle tedavi edilen hastaların çok büyük bir bölümü miyopilerinin azalmasından ve gözlüksüz görmelerinin eskiye göre çok daha iyi olmasından dolayı uygulanan yöntemi çok tatminkar bulmaktadır. Ancak, hasta mutluluğu daima yöntemin ideal bir durumda olduğunu yansıtmamaktadır. Cerrahi yöntemle ortaya çıkabilecek geç komplikasyonlar, dokudaki patolojik ve kalıcı değişiklikler göz ardı edilmemelidir. Miyopinin cerrahi tedavisindeki hızlı gelişmelerin temelini de bu sonuncu gerçek sağlamaktadır.

Miyop olgunun görmesi düzeltilirken hekim hastasının gereksinim ve beklentilerini çok iyi değerlendirmeli, hastası için en emniyetli tashih yöntemini tavsiye etmeli, özellikle basında aktüalite olarak beliren ve hastaların büyük bir yanılsama içine düşecekleri haberler konusunda gerçeği hastasına aktarılmalıdır. Bu şekilde miyopinin düzeltilmesi hem hasta hem de hekim açısından bilimsel olarak geçerli kurallar çerçevesinde, günün sahip olduğu en iyi tıbbi olanaklarla yapılabilecektir.

KAYNAKLAR

- Buratto L and Buratto L. Cataract surgery in axial myopia. Milano: Ghedini Editore, 1994.
- Waring GO III. Myopia: a brief overview. In: Refractive keratotomy for myopia and astigmatism. Waring GO III, (ed). St Louis: Mosby Year Book, 1992; 1, 15.
- Curtin BJ. The myopias: basic science and clinical management. Philadelphia: Harper & Row Rublishers Inc., 1985.
- Günalp İ. Kontakt lens ve refraktif cerrahi. MN Oftalmoloji 1994; 1: 5-12.
- Goss DA. Attempts to reduce the rate of increase of myopia in young peoplea critical literature review. Am J Optom Physiol Optics 1982; 59: 828-41.
- Poggio EC, Abelson MB. Complications and symptoms with disposable daily-wear contact lenses and conventional soft daily wear contact lenses. CLAO J 1993; 19: 95-102.
- Fyodorv SN, Durnev VV. Operation of dosaged dissection of corneal circular ligament in cases of myopia of mild degree. Ann Ophthalmol 1979; 11: 1885-90.
- Binder PS. Radial keratotomy and excimer laser photorefractive keratectomy for the correction of myopia. J Refract Corneal Surg 1994; 10: 443-64.
- Verity SM, Talamo JH, Chayet A, et al. The combined (genesis) technique of radial keratotomy. A prospective multicenter study. Ophthalmology 1995; 102: 1908-17.
- Thornton SP. Radial and astigmatic keratotomy. Thorofare, NJ: Slack Inc, 1994.
- Waring GO III, Lynn M, Nizam A, Kutner M, Cowden W, Culertson W, the PERK Study Group. Results of the prospective evaluation of radial keratotomy (PERK) study five years after surgery. Ophthalmology 1991; 98: 1164-76.
- Boarque LB, Lynn MJ, Waring O III, Cartwright C. Spectacle and contact lens wearing six years after radial keratotomy in the prospective evaluation of radial keratotomy study. Ophthalmology 1994; 101:421-31.
- Assil KK, Kassoff J, Schanzlin DJ, Quantock AJ. A combined incision technique of radial keratotomy: a comparison to centripetal and centrifugal incision techniques in human donor eyes. Ophthalmology 1994; 101: 746-54.
- Sawelson H, Marks GR. Ten-year refractive and visual results of radial keratotomy. Ophthalmology 1995; 102: 1892-901.
- Waring GO III. Radial keratotomy. Introductory remarks. Eur J Implant Ref Surg 1994; 6: 236-7.
- Hoffmann F, Schüler A. Indications, results and complications of refractive corneal surgery with mechanical methods. Current Opinion in Ophthalmology 1995; 6: V/67-72.
- Waring GO III. Discussion. Ophthalmology 1995; 102: 1916, 1917.
- Lindstrom R. The "mini-RK" procedure. Eur J Implant Ref Surg 1994; 6: 240-1.
- McLeod SD, Flowers CW, Lopez PF, Marx J, McDonnell PJ. Endophthalmitis and orbital cellulitis after radial keratotomy. Ophthalmology 1995; 102: 1902-7.
- Stein HA, Cheskes A, Stein RM. The excimer. Thorofare, NJ: Slack Inc., 1995.
- Epstein D, Frueh BE. Indications, results and complications of refractive corneal surgery with lasers. Current Opinion in Ophthalmology 1995; 6: V/73-8.
- Maguen E, Salz J, Nesburn A, et al. Results of excimer laser photorefractive keratectomy for the correction of myopia. Ophthalmology 1994; 101: 1548-57.
- Epstein D, Fagerholm P, Hamberg-Nyström H, Tengroth B. Twenty-four months followup of excimer laser photorefractive keratectomy for myopia. Ophthalmology 1994; 101: 1558-64.
- Seiler T, Holschbach A, Darse M, Jean B, Genth U. Complications of myopic photorefractive keratectomy with the excimer laser. Ophthalmology 1994; 100: 91-8.
- Lin D. Corneal topographic analysis after excimer photorefractive keratectomy. Ophthalmology 1994; 100: 616-69.
- Ruiz L. Automated lamellar keratoplasty. The Ruiz technique. Eur J Implant Ref Surg 1994; 6: 232.
- Waring GO III. Excimer laser in situ keratomileusis for myopia. Eur J Implant Ref Surg 1995; 7:1 16-117.
- Marinho A. Anterior chamber lens implant for high myopia. Eur J Implant Ref surg 1995; 7: 118.
- Colin J. Surgical correction of myopia greater than -5 diopters. Eur J Implant Ref Surg 1995; 7: 120-2.



Bristol-Myers Squibb Laboratuvarlarından

**Gram - negatiflere
karşı güçlü ve
güvenilir seçenek**

AZACTAM®
(aztreonam)

**Pseudomonas infeksiyonlarında
yüksek aktivite**

**Risk altındaki
hastalarda da etkin
ve güvenilir tedavi**



AZACTAM 1 g Enjektabl Flakon: 1 g aztreonam ve 814 mg arginin içerir.
ENDİKASYONLARI: AZACTAM Gram-negatif aerob bakterilerin etken olduğu infeksiyonlarda kullanılmaktadır. Bu infeksiyonlar: böbrek ve idrar yolları infeksiyonları, alt solunum yolları infeksiyonları (kistik fibrozisli hastalar dahil), kemik ve eklem infeksiyonları, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, intra-abdominal infeksiyonlar, jinekolojik infeksiyonlar, sepsis, menenjit, gonore. **KULLANIM SEKLI VE DOZU:** AZACTAM IV, çok gerektiğinde de IM olarak kullanılabilir. Doz ve kullanım şekli etkenin duyarlılığına, infeksiyonun şiddetine ve hastanın genel durumuna göre ayarlanmalıdır. Erişkinlerde: Üriner sistem infeksiyonlarında 8-12 saatte, 0.5-1 g, orta şiddetli sistemik infeksiyonlarda 8-12 saatte 1-2 g, hayatı tehlike oluşturan ağır sistemik infeksiyonlarda 6-8 saatte 2g, Aztreonamın başlangıç günlük dozu 8 g'ı geçmemelidir. Çocuklarda: Çoğu infeksiyonda aztreonamın çocuklardaki dozajı, her 6 veya 8 saatte bir 30 mg/kg'dır. Günlük maksimum doz 8 g'ı geçmemelidir. **KONTRENDİKASYONLARI:** AZACTAM, bu antibiyotige karşı aşırı duyarlılarda kontrendikedir. **UYARILAR VE ÖNLEMLER:** Penisilinlere ve/veya sefalosporinlere karşı anafilaktik veya ürtikeriyel tipte ani aşırı duyarlılığı olan hastalar dikkatle izlenmelidir. Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan hastalar tedavi süresince gerekli laboratuvar testleriyle izlenmelidir. AZACTAM gebelikte gerekmedikçe kullanılmamalı ve AZACTAM kullanan anneler emzirmemelidir. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Geçici eozinofili, protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanında geçici artış, döküntü, kaşıntı, kızamıklık, transaminazlar ve alkalen fosfatazda geçici artış, diyare, bulantı ve/veya kusma, psödomembranoz kolit, IV enjeksiyon yerinde hafif yanma ve flebit. **İM enjeksiyon yerinde hafif yanma. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ:** Tek doz kullanımında aztreonam ile gentamisin, sêfradın, klindamisin ve metronidazol arasında hiçbir etkileşim görülmez. Probenesid ve furosemid ise, aztreonamın kan düzeyinde klinik önemi olmayan artışlara sebep olur. Aztreonam ve metronidazol beraberce karıştırılıp verilmemeli; ayrı ayrı uygulanmalıdır. Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, New Jersey, U.S.A. lisansı ile tıhal edilmiştir. **Ruhsat Sahibi ve Satış Yeri:** Bristol Myers Squibb İlaçları İnc. İstanbul Şubesi; Plaza Spring Giz, Kat 8, Meydan Sokak, Maslak 80670
İstanbul Tel: 286 24 86 Fax: 286 2496 - 98 **Üretim Yeri:** Bristol-Myers Squibb S.p.A. İtalya Çözücü ampülü üreten ve ambalajlayan: Mefar İlaç Sanayi A.Ş. Kartal - İstanbul Temmuz 1996 KDV dahil perakende satış fiyatı: AZACTAM 1 g Enjektabl Flakon 1.588.300 TL **Ruhsat Tarihi ve No:** 1.4.1996 - 99/11 Yasal Kategori: Reçete ile satılır. Daha detaylı bilgi firmamızdan temin edilebilir. Tescilli marka.

Bristol-Myers Squibb

Endoskopik sinüs cerrahisi

Dr. Metin Önerci

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Doçenti

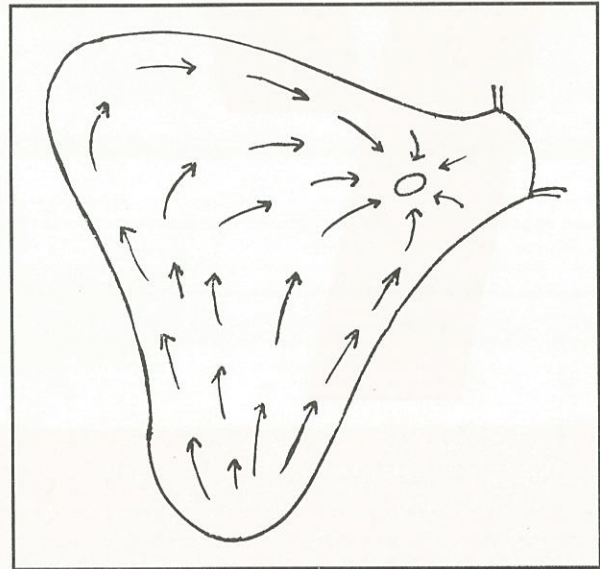
Endoskopların kullanıma girmesi ile sinüs enfeksiyonları konusundaki bilgilerimiz çok artmış, endoskoplar ile burun içinin detaylı muayenesi mümkün olmuştur. Anterior rinoskopi ile iyi değerlendirilemeyen hastaların patolojileri daha iyi değerlendirilebilmiştir. Bilgisayarlı tomografinin (BT) gelişimi de bu konuda çok büyük katkıda bulunmuş, burun ve paranasal sinüs hastalıklarının değerlendirilmesinde yeni ufuklar açmıştır. Tanı yöntemlerindeki bu ilerleme ve sinüs fizyolojisi üzerindeki bilgilerimizin gelişmesi, sinüs enfeksiyonlarının patofizyolojisini daha iyi anlamamız cerrahi yaklaşımı da etkilemiştir. Endoskopik cerrahi yöntemleri ortaya çıkmış ve endikasyonlar farklılaşmıştır (1).

MUKOSİLİER AKTİVİTE

Bilindiği gibi sinüslerin normal işlevlerini sürdürmesinde en önemli rol oynayan unsur mukosilier aktivitedir. Silier hareket aktif, senkronize ve metakronize bir harekettir. Senkronizedir çünkü aynı düzlemdeki tüm silier aktivite aynı anda oluşur. Metakronizedir, çünkü ostiuma doğru silier hareketler birbirini takibeder nitelikte, yani ardışıktır. Bu şekilde mukusun silier hareketin bütünlüğü içinde doğal ostiuma doğru taşınması sağlanır. Silier hareketin aktif olması mukusun genellikle yukarda yerleşmiş ostiuma doğru taşınmasını mümkün kılar (2). Yerçekimi ile drenajı mümkün olabilecek frontal sinüste bile silier hareketin aktif olması çukurlarda kalabilecek ve staza yol açabilecek mukusun taşınmasını sağlar. Aksi söz konusu olsaydı küçük girintiler bile mukus birikmesine yol açardı. Kaldı ki frontal sinüs mukus hareketi de medial duvardan üst, lateral, alt duvara ve sonra ostiuma doğrudur. Silier hareketin aktif olması ayrıca küçük mukozal defektlerin veya küçük mukozal lezyonların mukus taşı-

masını engellemesini önler. Mukus çıkıntılarının (krestlerin) ve girintilerin üzerinden doğal ostiuma doğru taşınır. Yüzyılın başlarındaki hayvan deneylerini takiben en önemli bulgulardan birisi sinüslerdeki sekresyonların gelişigüzel yollarla hareket etmediği muhtemelen genetik olarak tayin edilmiş belli yollarla ostiumlarına ulaştığı olmuştur. Gerçekten de normal mukus akımı belli yollarla olmaktadır (3,4). Maksiller sinüste akım sinüs tabanında başlar ve spiral olarak doğal ostiuma doğru akar ve etmoid infundibulumu açılır (Resim 1).

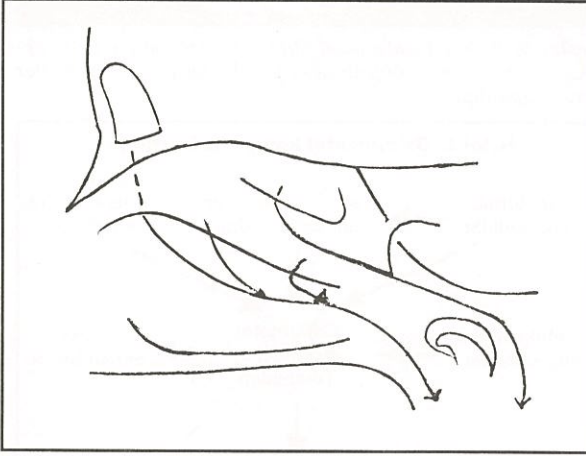
Etmoid sinüsler ise kendi ostiumlarına doğru akarlar. Ön etmoid hücreler orta meaya, arka etmoid hücreler üst meaya açılırlar. Frontal sinüs ise biraz farklılık gösterir. Mukus medial duvar boyunca



Resim 1. Maksiller sinüs mukus akımı

yukarıya, üst duvarda laterale, daha sonra da lateral ön ve arka duvarlar üzerinden ostiuma doğru akar ve frontal reses ile infundibulumu açılır. Sfenoid sinüste ise kısmen spiral fakat esas olarak düz akım vardır ve sfenoetmoid resese açılır.

Ön sinüslerden gelen mukus unsinat çıkıntı boyunca alt konka üst yüzeyine gelir, buradan üstaki tübü ön ve alt yüzünden nazofarinkse iner (Resim 2). Nazofarinks epiteli burun epitelinden farklılık gösterir ve farinks çok katlı yassı epiteline döner. Bu nedenle silier taşıma durur. Sekresyon bir süre nazofarinkste durduktan sonra yerçekimi ve yutkunma ile aşağıya iner. Bazen çok koyu sekresyon olduğu durumlarda hasta temizlemekte zorluk çeker ve kendisi için sorun olabilir (5).



Resim 2. Burunda mukus akımı

Mukus drenajında önemli rol oynayan konulardan birisi de ostium büyüklüğüdür. Örneğin eğer maksiller sinüs ostiumu 2.5 mm'den daha küçük olursa sinüs enfeksiyona daha çok maruz kalır. Mukoza kalınlığındaki en küçük bir artma dahi çok önemli etkiler yapabilir. Çünkü ostium genişliği yarıçap karesi ile orantılıdır. Herhangi bir daralma karesi oranında küçülmeye yol açar. Ayrıca lateral burun duvarı mukozası ve sinüs mukozası submukozal dokuların gevşekliği nedeniyle çok şişebilir ve kalınlaşabilir. Bu nedenle burunun vazomotor reaksiyonu, nazal siklus esnasındaki değişiklikler, allerjik ve enflamatuvar durumlar ostiumda tıkanıklığa yol açabilir. Ostiumlar sinüslerin drenajını ve ventilasyonunu sağlarlar. Sinüslerin normal işlevini görebilmesi için ostiumların normal çalışması şarttır (1,3,6).

SİNÜZİT EVRELERİ

Endoskopik sinüs cerrahisi (ESC) endikasyonlarını daha iyi anlayabilmek için sinüzit patogenezi üzerinde biraz durmak gerekir. Sinüzit dört evrede incelenebilir.

- 1)Başlangıç evresi
- 2)Ostium tıkanıklığı evresi
- 3)Bakteriyel evre
- 4)Kronik, geriye dönüşü olmayan evre

BAŞLANGIÇ EVRESİ

Sinüs mukozası ödemli ve hiperemiktir. Sinüste transüda birikimi ve seröz salgı miktarında artma vardır. Mukozal değişiklikler kalıcı değildir. Geriye dönüşü mümkün olan değişikliklerdir. Bu safha 8 ile 24 saat arasında devam eder. Ostium tıkanmazsa kendi kendine düzeler.Ostium tıkanırsa ikinci safhaya geçer.

OSTİUM TIKANIKLIĞI EVRESİ

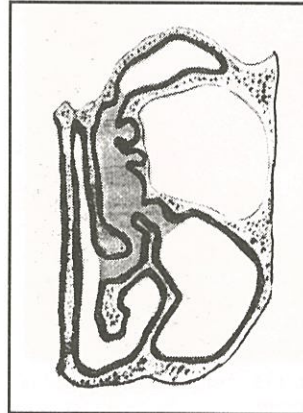
Sinüs drenajı ve ventilasyonu azalır. Sinüs içinde biriken sekresyon daha kıvamlı hale gelir. Silier hareket yavaşlar. Tıkanıklık devam edip arttıkça bir kısır döngüye girilir. Drenaj ve ventilasyon daha azalır. Sinüs içi parsiyel oksijen basıncı düşer, karbondioksit miktarı artar. Anaeroblar için uygun ortam oluşur (1,2).

Ostium tıkanıklığının oluşmasında ostiomeatal

Tablo 1. Ostium obstrüksiyonu etkileri

- | |
|---|
| 1. Drenajın azalması, sinüs içinde sekresyon birikmesi |
| 2. Sinüs havalanmasının azalması, oksijen absorpsiyonu sonucu sinüs içi parsiyel oksijen basıncının düşmesi |
| 3. Sinüs içinde karbondioksit birikmesi |
| 4. Anaeroblar için uygun ortam oluşması |

kompleksinin yapısı büyük önem taşır. Ostiomeatal kompleks orta meada yer aldığı ve ostiumların açıldığı bölge olduğu için bu ismi almıştır. Medialinde orta konka lateral yüzü, lateralinde burun lateral duvarı ve orbita, üstte ise kafa kaidesi ile sınırlanır (Resim 3). Bu bölge dar kanallardan oluşur. Ostiomeatal kompleks bölgesinde mukozal yüzler birbirine çok yakın olduğu için en ufak ödem bu muko-



Resim 3. Ostiomeatal kompleks bölgesi

zal yüzlerin birbiri ile teması ve yerel enflamasyonu ile sonuçlanır (7,8).

Ostiomeatal kompleks bölgesi ostiumların açıldığı dar kanallardan oluşan bir bölgedir. Buradaki mukozal yüzlerde oluşan hafif bir ödem bile tıkanıklığa ve büyük sinüslerin enfeksiyonuna yol açabilir.

OSTİOMEATAL KOMPLEKSİN ÖNEMİ

1) Burun ve paranasal sinüsler içinde en sık hastalanan bölgedir.

2) Anterior rinoskopi ile iyi değerlendirilemez.

3) Konvansiyonel radyolojik incelemelerde rahat görülemez, değerlendirilmesi için koronal BT gereklidir (Resim 4).

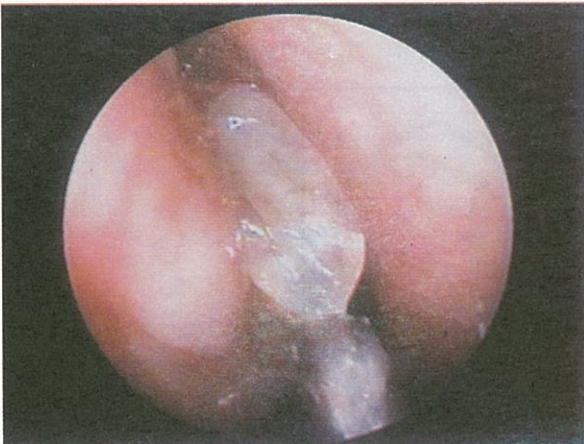
4) Belirtileri hafiftir, değişkendir ve net değildir.

5) Çok az ödem bile tıkanıklığa ve enflamasyona yol açabilir (Resim 5).

İşte anatomik bozukluklar, allerji ve viral enfeksiyonlar ostiomeatal kompleks bölgesinde tıkanıklığa ve daha sonra da büyük sinüslerde enfeksiyona yol



Resim 4. Ostiomeatal kompleks, koronal BT incelemesi

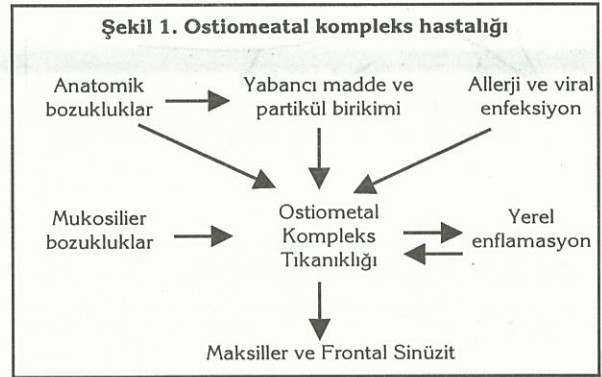


Resim 5. Ostiomeatal kompleks bölgesinde yerleşmiş ostium tıkanıklığına yol açan polip

açarlar (Resim 6). Mukosilier bozukluklar ve yabancı cisimler de buna katkıda bulunurlar (Şekil 1).

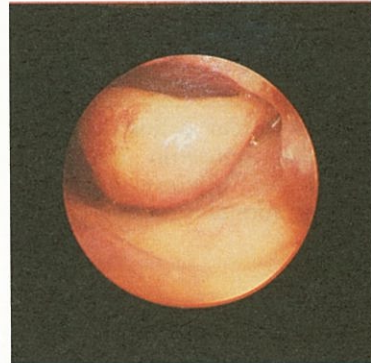


Resim 6. Koronal paranazal sinüs BT, Ostiomeatal kompleks ve ön etmoid bölgesindeki patolojiye ikincil maksiller sinüs kapalılığı

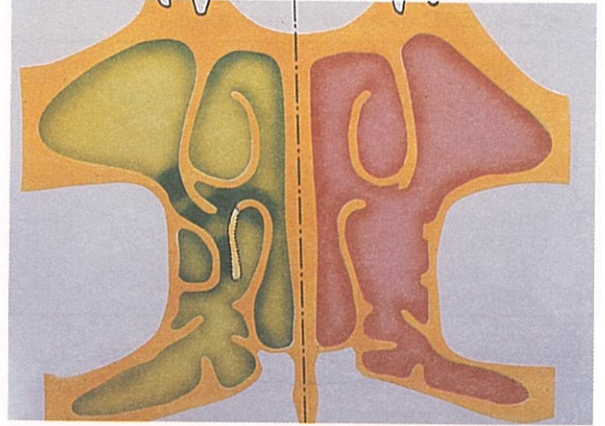
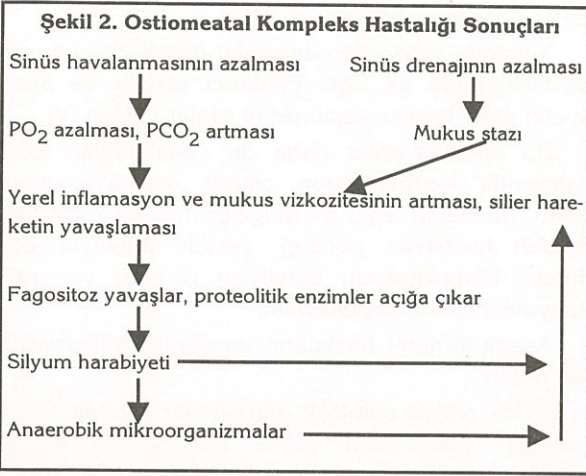


3)BAKTERİYEL EVRE

Ostium tıkanıklığı açılmazsa sinüs içinde bakteri çoğalması hızla artar. Granüositler bölgeye gelir. Parsiyel oksijen basıncı daha çok düşer. Oksijen azalması granüositlerin bakteriosidal etkisini azaltır ve sekonder anaerob mikroorganizmaların çoğalması ile sonuçlanır. Bakteriye evrede bakteri çoğalmasında ve granüosit migrasyonunda artış olur. Oksijen basıncı düşer. Granüosit bakterisidal akti-



Resim 7. Konka bulloza, OMK üzerine baskı yaparak sinüze yol açabilir.



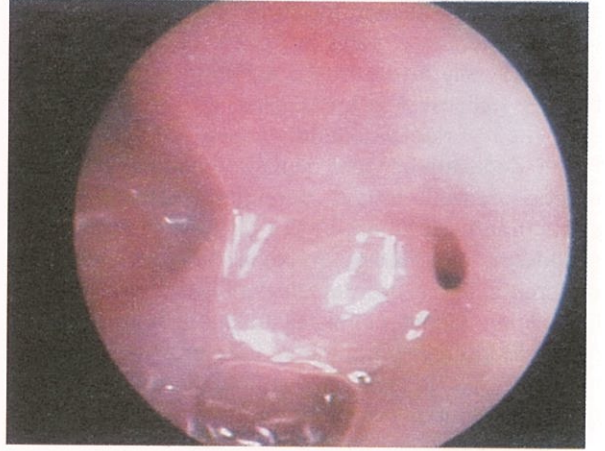
Resim 9. Endoskopik sinüs cerrahisi, solda ameliyat öncesi; sağda ameliyat sonrası ostiomeatal kompleks bölgesi açılmış olarak görülmektedir.

Tablo 2. Endoskopik sinüs cerrahisi endikasyonları

- 1) Burun polipleri
- 2) Anormal derecede büyük etmoid bulla
- 3) Orta konka ön kısmı aşırı büyük olması
- 4) Konka bulloza (Resim 7,8)
- 5) İfundibulumda tıkanıklığa yol açacak derecede büyük agger nasi hücreleri
- 6) Mediale deviasyon gösteren ve orta mea girişini engelleyen unsinat çıkıntı
- 7) Paradoks orta konka
- 8) Orta konka, septum ve lateral burun duvarı arasındaki yapışıklıklar,
- 9) Paranasal sinüs mukoselleri
- 10) Allerjik durumlarda gerekirse adjuvan olarak yapılabilir

Tablo 3. ESC Avantajları

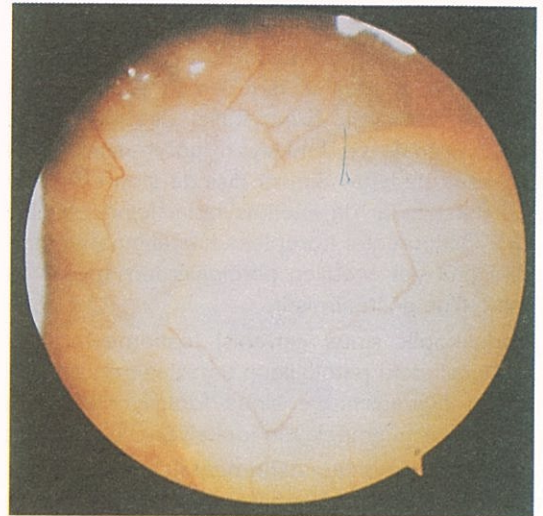
- 1) Hastalık direkt görüş altında temizlenir
- 2) Normal dokular ve sağlam mukoza korunabilir
- 3) Paranasal sinüslerin drenaj ve ventilasyon fonksiyonları normale döndürülerek fizyolojik bir ameliyat yapılmış olur. Büyük sinüslerin lüzensüz yere ameliyat edilmesi önlenmiş olur.



Resim 10. Maksiller sinüs içinden doğal ostium ve sekresyonun doğal ostiuma doğru taşınması görülmektedir.



Resim 8. Koronal BT, Konka bulloza



Resim 11. Maksiller sinüs içinde kist görülmektedir.

Tablo 4. ESC diğer endikasyonları

1. Fungal sinüzitler
2. BOS fistülleri
3. Dakriyosistorinostomi
4. Koanal atrezi
5. Orbital dekompresyon
6. Bazı iyi huylu küçük tümör cerrahisinde
7. Pituitier cerrahi
8. Optik sinir dekompresyonu
9. Burundan yabancı cisim çıkartılması
10. Septum deviasyonu

vitesi azalır. Sekonder anaeroblar uygun ortam bulur (Şekil 2). Eğer enfeksiyon tedavi edilmezse kalıcı değişikliklerin olduğu evreye geçilir (1,4,5).

KRONİK EVRE

Bu aşamaya kadar oluşan değişiklikler enfeksiyon tedavi edildiği takdirde geri döner. Ancak tedavi edilemezse yerel immün mekanizmalar işlevini yitirir, silyum ve mukoza harabiyeti, mukozada fibrozis gelişmesi sonucu silier aktivite durur. Bu evre kalıcı değişikliklerin ortaya çıktığı evredir. Kalıcı değişiklikler tüm sinüsü etkileyebilir. Bu evrede cerrahi tedavi gereklidir. Cerrahi tedavi sonucu sağlam kalan, başka bir deyişle kalıcı değişikliklerin oluşmadığı mukoza bölgeleri normale dönerek sinüsün normal işlevlerini kazanmasını sağlayabilirler. Genel olarak tıkanıklık ostiomeatal bölgede olduğu için bu bölgeye, yani orta meaya yönelik cerrahi tedavi uygulanması büyük sinüs fonksiyonlarını da normale döndürür.

İşte endoskopik sinüs cerrahisinin esas amacı bu bölge patolojilerini daha iyi tanımak, daha doğru tanı koymak ve patolojileri düzeltmektir. Bu bölgede tıkanıklık yapan her patoloji endikasyonlar içinde sayılabilir. Ostiomeatal kompleks hastalıklarında ve ostium tıkanıklığına yol açan tüm durumlarda amaç bu bölgedeki patolojileri temizlemek ve ostium tıkanıklıklarını açmaktır. Bunu kalıcı değişiklikler oluşmadan yapmak ve fonksiyon gören sinüsler elde etmek esas hedeftir. Sinüzit dışında sinüzite yol açabilecek hastalıklar da endikasyonlar içinde sayılabilir (2,3,8). Ostiomeatal kompleks hastalığına ve ostium tıkanıklığına yol açabilen patolojilerden önemli olanları tablo II'de gösterilmiştir.

Endoskopik sinüs cerrahisi, ostiomeatal kompleks bölgesindeki patolojilerin temizlenerek sinüs ostiumlarının açılmasını ve sinüs fonksiyonlarının normale dönmesini amaçlayan fonksiyonel bir cerrahidir.

Bu endikasyonlar ostiomeatal kompleks tıkanıklığına yol açan diğer patolojiler de sayılarak arttırılabilir. ESC nin Tablo III'de gösterildiği gibi bazı avantajları vardır. Özel aletler ve eğitim gerektirmesi

en büyük dezavantajdır.

Yukarıda bahsedilen durumlar dışında bazı burun hastalıklarında da ESC yardımcı olabilir ve ameliyatın daha hassas yapılmasını sağlar (Tablo IV).

Bu endikasyonlar daha da çoğaltılabilir. ESC esnasında komplikasyon olarak ortaya çıkacak doku travmaları, eğer bu bölgeler dokuya zarar vermeden fonksiyon görecektir şekilde ameliyat edilirse komplikasyon olmaktan çıkarlar ve endikasyonlar içinde sayılabilirler.

Aseptomatik hastaların ameliyat endikasyonu var mıdır?

BT'de ortaya patolojik görünümler çıkarsa, fakat hastanın yakınmaları yoksa malignansiyi ekarte etmek amacıyla daha ileri incelemeler yapmak gereklidir. Mantar enfeksiyonları da semptomatik olmasalar bile cerrahi tedavi gerektirirler. Malignansi ve mantar enfeksiyonları ekarte edildikten sonra aseptomatik hastada cerrahi tedaviye gerek yoktur. Hasta ile hastalığı ve ileride doğabilecek sorunlar tartışılmalı, hastaya yeterli bilgi verilmeli ve aydınlatılmalıdır.

Eğer hastanın şikayetleri var fakat muayene ve radyolojik incelemelerinde patoloji yoksa ne yapılmalıdır?

Bu durumda önce endoskopik muayeneyi tekrar etmek gerekir. Hastada şikayete yol açacak temas noktaları veya akım yollarında gözden kaçan küçük fakat enflamasyon ve tıkanıklığa yol açacak patolojiler olup olmadığı araştırılmalıdır. Orijini bilinmeyen baş ağrılarının en önemli nedeninin bu temas bölgeleri olduğunu unutmamak gerekir (2,5,8).

Endoskopik sinüs cerrahisi sinüs akım yollarındaki anatomik bozukluklardan kaynaklanan patolojileri temizleyerek ve anatomik bozuklukları ortadan kaldırarak veya normale döndürerek fonksiyon kazandırmayı amaçlayan bir ameliyattır. İnvaziv hastalıklarda, komplikasyonlarda, osteom gibi kemik patolojilerinin olduğu durumlarda, osteomyelitte, malign hastalıklarda ve hastalığın endoskopik yaklaşım ile tedavi edilemeyeceği kanısına varıldığı durumlarda yapılmamalıdır (1-8).

CERRAHİ TEKNİK

Endoskopik sinüs cerrahisinde amaç ostiomeatal kompleks bölgesindeki patolojileri temizleyerek ostiumların tıkanıklığını açmak ve sinüslerin drenajlarını ve ventilasyonlarını normale döndürmektir (Resim 9).

1. AŞAMA: MUAYENE

Önce 30 derece endoskop ile burun boşluğu sistematik olarak incelenir.

2. AŞAMA: ÜNSİNEKTOMİ

Orak bıçak kullanarak unsinat çıkıntının burun lateral duvar ile birleştiği yerden insizyon yapılır. İnsizyon yukardan aşağıya yapılabileceği gibi ortadan başlanarak aşağıya veya yukarıya doğru da yapılabilir. Bıçak orbitaya girmekten kaçınmak için lateral duvara paralel tutulur. Ünsinat çıkıntının yetersiz insizyonu kanamaya neden olacağından orak bıçağın unsinat çıkıntını tamamen geçtiği ve arkadaki boşluk hissedilmelidir. Bir elevatör kullanılarak unsinat çıkıntı mediale doğru itilir, yukarıya ve aşağıya doğru hareketlerle tam olarak ayrılır, Blakesley Weil forseps kullanılarak sağa ve sola hareketlerle dışarıya alınır. Ünsinat çıkıntının çekilip kopartılarak alınması yanlıştır. Eğer unsinat çıkıntıya insizyon çok lateralden yapılırsa orbitaya zarar verme ihtimali söz konusu olur. Medialden yapılırsa unsinat çıkıntı yetersiz çıkartılmış olur ki daha sonraki basamaklarda sorun yaratır ve infundibulum rahat değerlendirilemez. Bu durumda yeniden insizyon yaparak veya back-bite forseps ile kalan unsinat çıkıntını almak gerekir.

Ünsinektomi ennasında yapılan çok önemli diğer bir yanlış da unsinat çıkıntının aşağıya doğru yapılan insizyonun yetersiz olması ve çekip kopartılarak alınması sonucu yetersiz eksizyonudur. Alt konkaya kadar eksize edilmeyen unsinat çıkıntı maksiller sinüs ostiumunun görülmesini engeller.

3. AŞAMA: ÖN ETMOİDEKTOMİ

Etmoid bullaya forseps ile veya aspiratör ucu ile girilir. Arkada boşluk olduğu hissedilir. Bulla ön duvarı alınır. Burada dikkat edilecek nokta forseps dik kullanmak, forseps ağzının yukarı ve aşağıya doğru açılmasına dikkat etmek, yana doğru açarak kullanmamaktır. Eğer orta mea dar ise ve konk bulloza var ise konk bulloza lateral duvarı alınır. Eğer konk bulloza yok ise orta konk ön alt kısmını rezeke etmek yeterli görüş sağlayabilir.

4. AŞAMA: MAKSİLLER SİNÜS DOĞAL OSTİUMU

Hastalık yalnızca ön etmoidlerde ise ameliyata burada son verilir. Ancak maksiller sinüs ostiumunu bulmak ve gerekirse genişletmek genellikle gerekir (Resim 10). Ünsinektomi yapılmadan maksiller sinüs doğal ostiumu görülemez. Doğal ostium ancak unsinat çıkıntı ve etmoid bulla alt kısımları alındıktan sonra rahatça görülebilir. Eğer ostium açık ise dokunulmaz. Eğer ostium kapalı ise veya yeteri kadar açık değil ise back-bite forsepslerle genişletilir. Ostiumu 1.5-2 cm kadar genişletmek

gerekir. Bazan ostiumu bulmak zor olabilir. Bu durumda alt konk üst sınırı takip edilerek membranöz kısmın ortasında ostium bulunabilir. Veya alt konk üst kenarı ile etmoid bulla ön alt kenarının yaptığı açı içinde ve etmoid bulla ön ve alt kenarlarının kesişme noktasının hemen önünde ostium bulunabilir. Forseps ucu orbitaya doğru tutulmamalıdır. Alt konkaya doğru gereğinden fazla doku alınması ise lüzumsuz kanamaya neden olacağından ameliyatı olumsuz etkiler.

5. AŞAMA: POSTERİÖR ETMOİDEKTOMİ

Eğer posterior etmoidlerde de hastalık varsa o zaman arka etmoid hücreleri de açmak gerekir. Ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden bazal (ground) lamella ayırır. Bazal lamella orta konkadan lateralde lamina papireseaya ve üstte kafa kaidesine uzanır. Eğer üstte lateral sinüs var ise kafa kaidesi ile arasında lateral sinüs bulunur. Bazal lamella alt ve medial kısmından forseps veya aspiratör ile delinir. Arkada boşluk olduğu hissedilir. Kesinlikle üst kısımdan girilmemelidir. Aletler arka etmoidlere girmek için itilmemeli dairevi hareketler ile zorlamadan girilmelidir. Kafa kaidesinin arkaya gittikçe aşağıya doğru alçaldığı akıld tutulmalıdır. Arka etmoidlerde orta konk lateral yüzü boyunca ilerlenmeli, sfenoid sinüs ön yüzü bulunmalı, ondan sonra arka etmoid üst kısmındaki patolojiler temizlenmelidir. Bu aşamada hastaların yaklaşık %10'unda Onodi hücresi bulunabileceği hatırlanmalıdır. Eğer Onodi hücresi ile karşılaşmış ise hemen altında sfenoid sinüs bulunabilir.

6 AŞAMA: SFENOİD SİNÜS

Sfenoid sinüste patoloji varsa sfenoid sinüs ostiumu bulunarak sfenoid sinüs içine girilir ve patoloji temizlenir.

7. AŞAMA: FRONTAL SİNÜS

Frontal sinüs patolojileri tek başına veya pansinüzit şeklinde olabilir. Endoskopi frontal reses patolojileri temizlenir. Gerekirse sinüs içine girilerek sinüs içindeki lezyonlarda çıkartılabilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta nazofrontal duktus ve mukozasına zarar vermemektir. Zarar verildiği takdirde stenoz kaçınılmaz olur ve istenmeyen sonuçlar doğurur.

8. AŞAMA: KONKA BULLOZA

Eğer konk bulloza enfekte ise veya orta mea üzerinde bası ve drenaj yollarında tıkanıklık oluşturuyorsa o zaman konk bullozayı açmak ve late-

ral kısmını çıkartmak gerekir. Orak bıçak ile konka bulloza ön duvarından girilir, arkadaki boşluk hissedilir ve lateral duvar çıkartılır.

9. AŞAMA: MAKSİLLER SİNÜS PATOLOJİSİ

Maksiller sinüs içindeki ödemli hatta polipoid mukoza yeterli drenaj ve havalanma sağlandıktan sonra büyük ihtimalle normale dönecektir. Ancak genişletilmiş olan pencereden sinüs içindeki polipler ve kistler alınabilir. Eğer etmoid sinüslerde patoloji yok ise, yalnız maksiller sinüs içindeki patoloji temizlenecek ise kanin fossa veya inferior meatus yoluyla veya her iki yolla sinüse girerek patoloji temizlenebilir. Bir taraftan endoskop diğer taraftan aletler sokularak sinüs içindeki lezyonlar alınabilir. Trokar kanin fossa ön duvarının en ince olduğu yerden, ucunu karşı etmoidleri gösterecek şekilde ve dairevi hareketlerle sinüs içine sokulur. Trokarın güç kullanılarak itici hareketlerle sinüse sokulması hem kanama nedeniyle sinüs içinin görülmesini engeller, hem de istenmeyen komplikasyonlara yol açabilir (Resim 11).

KAYNAKLAR

1. Kennedy, D.W., Zinreich, J., et al: Functional endoscopic sinus surgery. Arch Otolaryngol 1985; 111: 576-82.
2. Stammberger H. Endoscopic endonasal surgery-Part I. Anatomic and pathophysiologic considerations. Otolaryngol Head Neck Surg 1986; 94: 147-56.
3. Stammberger H, Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery, concept, indications and results of the Messerklinger technique. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1990; 247: 63-76.
4. Rice DH, Schaefer SD. Endoscopic paranasal sinus surgery. New York, NY, Raven Press, 1993.
5. Schaeffer SD, Manning S. Endoscopic paranasal sinus surgery. Indications and considerations. Laryngoscope 1989; 99: 1-5.
6. Stammberger H. Nasal and paranasal sinus endoscopy. Endoscopy 1986; 18: 213-8.
7. Winther B, Gross CW. Introduction and indications for functional endoscopic sinus surgery. Oper Techn Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 1: 92-3.
8. Kennedy DW. Functional endoscopic sinus surgery. Arch Otolaryngol 1985; 111: 643-9.

Bu sembol sağlık sorunlarına karşı savaşta en g¼c¼l¼ silah olabilir.



Bu bir sihir değil ama belki de mucizeler yaratacak.

Bu; D¼nya tıbbının iki dev kuruluşu Pharmacia ve Upjohn'un b¼y¼k bir hedef doğrultusunda ger¼ekleřtirdikleri her y¼n¼yle farklı bir ortaklığın sembol¼¼...

Bu; 30.000 kişilik kadrolarıyla 50 ¼lkede 200 milyondan fazla insanın sağlık sorunlarına g¼c¼l¼, kalıcı ç¼z¼mler ¼retmeyi ama¼layan iki kuruluşun sağlam alt yapıya dayanan geniş ufuklara y¼nelen birleşmesinin sembol¼¼...

Bu nedenle bu ortaklık insanlık i¼in çok iyi haberlerin de kaynağı olacaktır...

¼¼nk¼¼; her biri kendi alanlarında önc¼¼ olan, uzman olan, b¼y¼k olan iki kuruluş ilk defa imkanlarını birleştiriyor...

Bu birleşme sayesinde Kanser'de, AIDS'de,

bulaşıcı hastalıklarda ve bir¼ok tıbbi sorunun ç¼z¼m¼nde ölç¼lebilir ve uygulanabilir yararlar sağlanacaktır.

Bu birleşme sadece kaynakların birleştirilmesi değildir.

Bu birleşme aynı zamanda hayallerin ve ideal-lerin de paylaşılmasıdır.

Sembol¼m¼z insanlığın, ¼midin ve ilhamın g¼c¼n¼¼ yansıtılmaktadır.

Bu sembol hedeflere ulaşırken sahip ¼ıkacađımız ilkeleri ve değerleri de simgelemektedir.

Kaynağını bilimden alan D¼nya ¼apında bir ila¼ kuruluşunun bu duygusal yaklaşımı sizi şaşırttı değil mi?

Sizi bundan sonra da şaşırtmaya devam edeceğiz. Bundan emin olabilirsiniz.



Pharmacia
& Upjohn

Akne vulgariste tedavi yaklaşımları

Dr. Nilgün Atakan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı Profesörü

Akne, komedon şeklinde başlayarak rüptüre olan folliküler bir lezyon için kullanılan bir terimdir. Daha sonra inflamatuvar bir süreç oluşmakta ve sonuçta papül, püstül ve kistik oluşumlar gelişmektedir. Genellikle akne terimi ile akne vulgaris eşanlamlı olarak kullanılır. Oysa akne ardından vulgaris, fulminans, mekanika gibi belirleyici bir sözcük ile birlikte kullanılan, çeşitli alt grupları ve farklı nedenleri olan bir hastalıklar grubudur(1). Ayrıca akneiform erüpsiyonlar olarak bilinen diğer bir grup da bu spektrum içinde yer almaktadır (Tablo 1). Akne ve akneiform erüpsiyonlar yeni doğan ve ileri yaşlılar da dahil olmak üzere her yaşta görülmekte ve tedavisel sorunlar yaratmaktadır.

Akne vulgaris, halk arasında "ergenlik sivilcesi" olarak bilinen ve 12-20 yaş arası kişilerin yaklaşık %85'de görülen klinik bir tablodur. Adölesan dönemde sık rastlanan bu tablonun görülme sıklığı giderek azalır ve 25-34 yaş arası yetişkinlerde %8, 35-44 yaş arasında ise %3 olarak devam eder. Bu nedenle akne vulgaris adölesan dönemin hastalığı olarak bilinir ve özellikle hafif olguların çoğu kendiliğinden sonlanır(2). Uzun süreli olgular ise hoş olmayan görüntüler, kalıcı skarlar ve birlikte yaşanan adölesan dönemin özellikleri ile birlikte kişiyi psikolojik ve sosyal olarak etkileyen önemli bir problem olarak karşımıza çıkar. Yapılan kontrollü çalışmalarda akne vulgarisli olguların çoğunda kendine güvensizlik, toplumdan kaçma, depresyon ve sosyal etkileşim olarak başarısızlık, sosyal etkinliklere katılmama ve normal popülasyona göre yüksek düzeyde işsizlik sorunu olduğu saptanmıştır (3,4).

Akne vulgaris pilösebasöz ünitenin kronik inflamatuvar bir hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle bu birimin en fazla yoğunlukta bulunduğu yüz, göğüs, sırt ve omuzlarda komedon, papül, püstül, nodül ve kist gibi değişik lezyonların birarada

Tablo 1. Akne spektrumu

Intrinsik nedenlerle oluşan akne
Akne vulgaris
Perioral dermatit
Akne konglobata
Akne fulminans
Hidradenitis suppurativa
Pyoderma fasyale
Ekstrinsik nedenlerle oluşan akne
Akne mekanika
Akne tropikalıs
İlaçla oluşan akne
Akne kozmetika
Mesleki akne
Klorakne
Çocukluk çağı aknesi
Neonatal akne
İnfantil akne
Akneiform döküntüler
Akne rozase
Akne keloid
Gram(-) folikülit
Steroid aknesi

görüldüğü klinik bir tablo ile seyreder. Genellikle çok sayıda farklı lezyonun aynı hastada bulunduğu hastalığın patognomonik lezyonu açık ve kapalı komedondur. Kulaklar da sık tutulan bölgelerden olup, konkalarda geniş komedonlar ve loblarda kistik lezyonlar görülür. Akne vulgariste lezyonlar karakteristik olarak remisyon ve aktivasyon dönemleriyle seyreder. Hastalığın seyrinde sıklıkla mevsimsel değişimler gözlenir. Lezyonlar yaz aylarında daha az kış aylarında daha çok oluşmaktadır. Yüzeysel akne lezyonları nadiren postinflamatuvar hiper-

pigmentasyon bırakarak iyileşirken, derin ve inflamatuvar lezyonlar genellikle skar bırakırlar. Bunlar ufak atrofik alanlar şeklinde olabileceği gibi, hipertrofik veya keloidal skarlar şeklinde de olabilir(5).

PATOGENEZ

Akne vulgaris oluşumundaki temel mekanizma henüz kesin olarak bilinmemekle birlikte gelişiminde 4 temel etyolojik faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir. 1) Artmış sebum üretimi, 2) Duktal hiperkornifikasyon (komedogenezis), 3) Bakteriye proliferasyon, 4) İnflamasyon 6). Sebace bezlerin sekretuar aktiviteleri androjenik hormonların kontrolü altındadır. Pubertedeki artmış androjen stimülasyonu sebace bezlerin genişlemesine ve sebum yapımının artmasına yol açmaktadır. Ayrıca hedef organ olan sebace bezlerde de genetik olarak androjenlere karşı aşırı duyarlılık söz konusudur. Akne patogeneğinde belirleyici rol oynayan komedogenezis ise sebace folikül kanalındaki korneositlerin anormal deskuamasyonu ile oluşur. Duktustaki kornifiye hücrelerin artması tıkanıklığa yol açar ve burada biriken keratinöz materyal ve sebum bileşimi komedonları oluşturur. Ayrıca artmış sebum başta *Propionibacterium acnes* olmak üzere *Staf. epidermidis* ve *Pityrosporum ovale*'nin çoğalmasına uygun ortam hazırlar. Bakteriye lipazlar yardımıyla sebumdaki trigliseridler komedojenik ve proinflamatuvar özelliği bilinen serbest yağ asitlerine hidrolize olurlar. *P.acnes* çoğalmasını sürdürürken diğer yandan kemotaktik faktörler salgılayarak bu bölgeye nötrofillerin toplanmasına yol açar. Nötrofillerden lizozomal enzimler ile follikül duvarı parçalanır, keratin ve lipid gibi proinflamatuvar medyatörler dermise geçerler. Bu şekilde aknenin inflamatuvar lezyonları olarak bilinen papül ve püstüller oluşur. İnflamasyon ilerledikçe kist ve nodüller de gelişir(6,7).

TEDAVİ

Akne vulgariste tedavi, patogeneizde rol oynayan faktörleri etkileyen çeşitli ajanların tek tek veya kombine olarak kullanılması ile yapılmaktadır. Bu nedenle tedavide belirgin ve sabit protokoller bulunmamakta, tedavi seçimi hastalığın şiddeti, tipi, bulunduğu yer ve oluşturduğu psikolojik etkiler gözönünde bulundurularak yapılmalıdır.

Öncelikle hastalar akne konusunda bilgilendirilmelidir. Halk arasında akne ile ilişkili çok çeşitli ve doğru olmayan bilgiler ve inanışlar vardır. Örneğin hastaların çoğu, bazı besinlerin hastalığını arttırdığını söyler. Oysa yapılan kontrollü çalışmalarda, diyetle aknenin ilişkisi saptanmamıştır(8). Hastalığın remisyon ve aktivasyon dönemleriyle seyrettiği, arttıran bazı nedenler olabileceği de belirtilmelidir. Mevsimsel değişmelerin yanısıra, aşırı terleme sonrası ve kadın hastalarda menstrüel siklus

öncesi lezyonlarda artış olabilmektedir.

Akne vulgariste tedavinin uzun süreli olacağı ve yanıtın yavaş alınacağını hastaya belirtilmesi gerekir. Uzun süren bu tür tedavilerde hasta ve hekim arasındaki diyalogun önemi açıktır. İyileşmenin 2. ayın sonunda %40, 4. ayın sonunda %60 ve 6. ayın sonunda %80 olabileceği hastaya söylenmeli ve düzen aralıklarla görüşülmelidir. Kadın hastalarda dermatolojik inceleme sırasında vücut kıllanmasına dikkat edilmelidir. Kıllanmada artış ve menstruasyon düzensizliği olan hastalar mutlaka polikistik over sendromu açısından araştırılmalıdır(9).

TOPIKAL TEDAVİLER

Topikal tedavi öncelikle komedonları veya az sayıda papül veya püstülü olan hafif şiddetli akne vulgaris olgularında kullanılır. Hastaya bu topikal tedavinin birkaç yıl devam edeceğini belirtmek gerekir. Ayrıca tedavi sadece lezyonlara değil, göz etrafı hariç tüm yüze homojen olarak uygulanır. Sırt ve göğüste de lezyonlar varsa bu bölgelere de tatbik edilmelidir. Topikal tedavi benzoil peroksit, tretinoin, antibiyotikler gibi komedolitik ajanları ve çeşitli antiinflamatuvar ilaçları içerir.

Benzoil peroksit

Benzoil peroksit potent bir bakterisidal ajandır. 20 yıldır akne tedavisinde kullanılan ilaç son iki yıldır ülkemizde de bulunmaktadır. Bakteri popülasyonunu azaltarak antiinflamatuvar etki gösterir, özellikle inflamatuvar lezyonlarda etkilidir(10). %2.5-10 konsantrasyonlarda krem ve losyonları vardır. Günde iki kez uygulanması önerilmektedir. Konsantrasyonu ile doğru orantılı olmak üzere görülen en önemli yan etkisi lokal irritasyondur. Bu etkiyi azaltmak için başlangıçta birkaç saat uygulanıp yıkanması ve bu sürenin giderek arttırılması önerilebilir.

Retinoik asit (tretinoin)

Tretinoin de benzoil peroksit gibi son 20 yıldır akne tedavisinde kullanılan bir ajandır(11). Özellikle inflamasyon göstermeyen lezyonlarda çok etkilidir. Tretinoin (*all-trans retinoic acid*) tek başına kullanılan en efektif komedolitik ajandır. Foliküler epitelin artmış deskuamasyonunu düzenler ve tıkaç oluşmasını engeller. Diğer yandan *P.acnes* çoğalmasını önler ve inflamasyon gelişmesini engeller. Bu özelliklerinden dolayı tretinoin inflamatuvar ve inflamatuvar olmayan lezyonları olan tüm akne vulgaris olgularında kullanılabilir.

Tretinoinin sık görülen yan etkisi lokal irritasyondur. Eritem, yangı, soyulma ve inflamatuvar akne lezyonlarında (papül, püstül) şiddetlenme şeklinde ortaya çıkar. Hastalara mutlaka bu yan etkilerin olabileceği söylenmeli ve sadece gece kullanılması gerektiği vurgulanmalıdır. İritasyon genellikle geçicidir ve birkaç haftada tolerans gelişir. Tretinoinin geceleri ve tercihan kuru cilde tatbiki

uyumu kolaylaştırır. İlacın %0.025, 0.05 ve 0.01 lik krem ve jel formları mevcuttur. Tedaviye düşük konsantrasyondan başlanarak diğerleri ile devam edilmesi de uyum kolaylığı sağlar. Aşırı yağlı cildi olan veya terleyen kişilerde jel formu tercih edilmelidir. İlacın ayrıca fotoirritan etkisi de olduğundan gündüz hastaların ultraviyole filtreli güneş kremi kullanmaları önerilmelidir. Tretinoin ile tedaviye en az 6 ay süre ile devam edilmeli ve daha sonra aralıklı olarak kullanım sürdürülmelidir.

Azelaik asit

Pityrosporum ovale'den türetilen bir dikarboxilik asit olan azelaik asit son birkaç yıldır akne vulgaris tedavisinde kullanılmaktadır. Ülkemizde %20 lik krem formunda bulunan ilaç etkisini pilosebace birimdeki bakteri popülasyonunu azaltarak gerçekleştirir. İyi tolere edilen ilacın topikal antibiyotikler ve benzoil peroksit kadar etkili olduğu gösterilmiştir(12).

Topikal antibiyotikler

İnflamatuvar akne tedavisinde topikal olarak kullanılan antibiyotikler eritromisin ve klindamisin'dir. Bu ajanlar deri yüzeyi ve foliküllerde *P. acnes* popülasyonunu azaltmalarının yanısıra proinflamatuvar serbest yağ asidi oluşumunu engelleyerek ve kemotaksisi durdurarak antiinflamatuvar özellik de gösterir. Ancak komedolitik etkileri yoktur. Topikal antibiyotik içeren ajanlardan sadece klindamisin ülkemizde %1 lik losyon formunda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda günde iki kez topikal kullanımının oral 500mg/gün dozda tetrasiklin kullanımına eşdeğer olduğu gösterilmiştir(13).

Topikal tedavide etken maddeler tek başına kullanılabilir gibi etkilerini arttırmak veya yan etkilerini azaltmak amacıyla kombine olarak da kullanılabilirler(14). Tretinoin diğer topikal ajanlarla birlikte kullanıldığında onların penetrasyonlarını ve dolayısıyla etkilerini artırır. Örneğin klindamisin ve tretinoin kombinasyonunda hem tedavisel etkinlik artmakta hem de tretinoinin lokal irritasyon etkisi azalmaktadır. Oral tedavinin topikal tedavi ile kombinasyonu da tek başına oral tedaviden daha üstündür.

SİSTEMİK TEDAVİLER

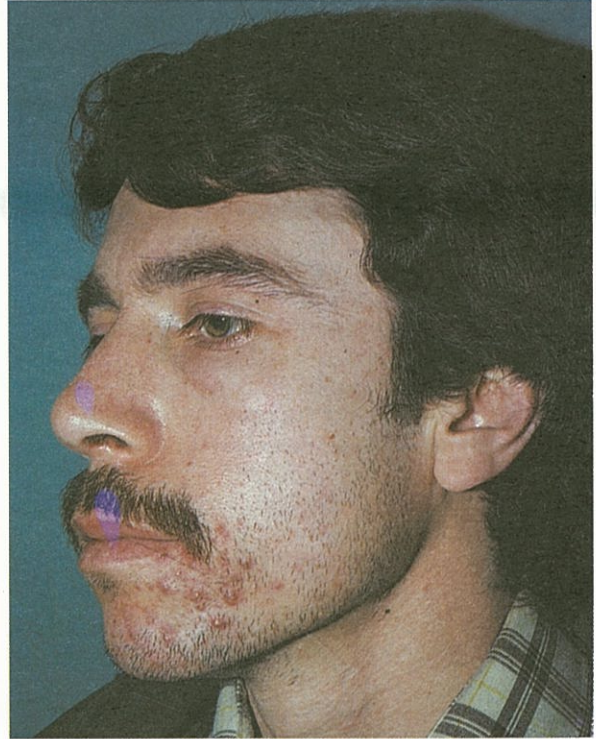
Oral tedavi şiddetli ve yaygın akne vulgaris tedavilerinde endikedir. Ancak çok şiddetli olmasa da hastalığın nedeni ile depresyonda olan kişilerde veya sosyal konumu gereği bazı kişilerde oral tedaviye hemen geçilmelidir(9). Akne vulgariste sistemik tedavi indikasyonları Tablo 2'de verilmektedir. Hastalara başlanan oral tedavinin en az 6-8 ay süreceği vurgulanmalıdır. Akne vulgarisin tedavisinde yer alan üç grup ilaç vardır. Antibiyotikler, hormonlar ve retinoidler.

Tablo 2. Akne vulgariste sistemik tedavi indikasyonları

Orta veya şiddetli akne lezyonları olan hastalarda
Hastalığın nedeni ile depresyonda olan hastalarda
Koyu ten ve postinflamatuvar hiperpigmentasyonu olan hastalarda
Dismorfofobik hastalarda

Antibiyotikler

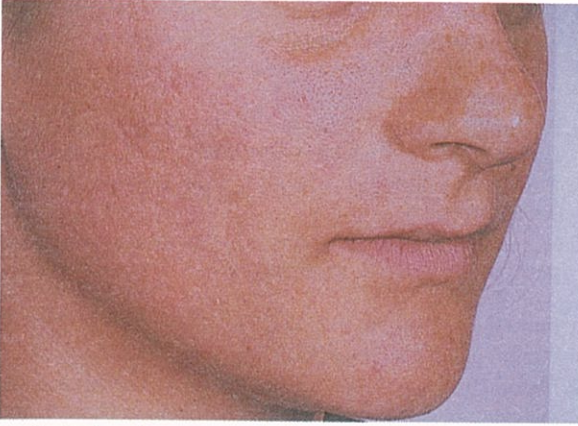
Akne vulgaris tedavisinde kullanılan başlıca antibiyotikler tetrasiklin, eritromisin, minosiklin, doksisiklin ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX)



Resim 1. Akne vulgarisin klinik görünümü



Resim 2. Nodülökistik akne vulgaris. (tedavi öncesi)



Resim 3. Aynı hastanın izotretinoin (0,5 mg/kg/gün) tedavisinden sonraki durumu.

dür. Bu antibiyotikler uygun dozlarda kullanıldıklarında bakterisidal ve antiinflamatuar etki gösterirler; *P. acnes* çoğalmasını baskırlar ve yüzey lipidlerindeki serbest yağ asidi oranını azaltırlar(14,15).

Tetrasiklinler, oral tedaviler arasında en sık kullanılandır. Özellikle inflamatuvar akne papül ve papül sayısını azaltırlar. Kullanılması gereken günlük doz 1 gramdır ve ikiye bölünmüş olarak verilmelidir. Tetrasiklinin etkili olabilmesi için yemeklerden bir saat önce veya iki saat sonra, mide boş iken alınmalıdır. Süt, süt ürünleri, demir preparatları ve antasitler ilacın absorpsiyonunu azaltmaktadır.

Tetrasiklin tedavisinde yanıt oldukça geç alınır, özellikle tedavinin ilk ayında beklenen etki çok sınırlıdır. Lezyonlarda ikinci ayın sonunda %40, dördüncü ayın sonunda %60 ve altıncı ayın sonunda %80 düzelleme sağlanabilmektedir(9). Bu nedenle oral antibiyotik tedavisi planlanan hastalara tedavi süresi ve beklenen yanıt ile ilgili tüm bilgiler etraflıca verilmelidir. Tedavi ile istenilen etkinliğe ulaşıldıktan sonra doz yavaş indirilerek hasta 1-2 ay izlenmelidir. Lezyonlarda bir alevlenme olmazsa topikal tedaviye geçilerek oral tedavi sonlandırılmalıdır. Tetrasiklinlerin potansiyel yan etkileri arasında gastrointestinal ve mukozal florada değişikliğe yol açarak vajinal kandidiazis ve gastrointestinal yakınmalara neden olması fototoksosite ve oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilmeleri sayılabilir. Çok seyrek görülen yan etkileri ise psödötümör serebri ve diabetes insipidustur(15).

İnflamatuvar akne bir diğer seçenek ise 1gr/gün dozunda kullanılan eritromisindir. Gastrointestinal yan etkileri nedeni ile kullanımı sınırlıdır. *P. acnes*'in eritromisine karşı direnç geliştirme olasılığı tetrasiklinlerden biraz daha fazladır (16,17). Fotosensitivitesi olan akne vulgarisli hastaların tedavisinde uygun bir seçenek olabilir.

Minosiklin sebace bezlere penetre olabilen tetrasiklin grubundan bir antibakteriyel ajandır. Folikül

içinde yüksek konsantrasyona ulaşabilmesi nedeni ile *P. acnes* üremesini inhibe eder. Absorpsiyonunun besinlerle etkilenmemesi, bakteriyel direnç gelişimi olasılığının çok düşük olması önemli avantajlarıdır (18). Minosiklin henüz ülkemizde bulunmamaktadır. Tetrasiklin grubundan olan ve etkinlik açısından minosikline eşdeğer bir diğer oral antibiyotik de doksisisiklidir. Ancak fotosensitivite potansiyeli çok yüksektir. Diğer tetrasiklinlerden farklı olarak absorpsiyonu besinlerden etkilenmez, günde tek doz (100 mg) olarak kullanılır.

Yukarıdaki antibiyotiklerin etkisiz olma durumunda TMP-SMX tedavisi denenebilir. En önemli sakıncası seyrek de olsa toksik epidermal nekrolizis gibi ağır ilaç döküntülerine ve kemik iliği supresyonuna yol açabilme potansiyelidir(19).

Hormonlar

Klasik tedavilere iyi yanıt vermeyen veya akne ile birlikte hirsutismus veya erkek tipi saç dökülmesi olan kadın hastalar, hormonal tedaviden yararlanabilirler. Hormonal tedavilerin etki mekanizmaları yeterince bilinmemekle birlikte temel etkilerinin antiandrojenik olduğu sanılmaktadır. Östrojenler overian androjeni, glukokortikoidler adrenal androjeni, sistemik antiandrojenler ise periferik düzeyde androjeni baskılayarak sebum sekresyon hızını azaltmaktadır(20). Düşük doz östrojenler oral kontraseptifler içinde verilebilir. Daha fazla etki için östrojen, 5 mg prednizon gibi düşük doz kortikosteroidlerle kombine olarak verilebilir(21). Spirolonaktan bir steroid türevi olup, potent antiandrojenik etki göstermektedir. Over ve adrenal androjen etkisini azaltır ve sebace bezde sebum yapımını durdurur. 50-200 mg/gün dozlarında verilmesi önerilen ilacın yan etkileri arasında menstrüel düzensizlik, göğüslerde hassasiyet, baş ağrısı, baş dönmesi ve muhtemel hiperkalemi sayılabilir(22).

Siproteron asetat, diğer bir antiandrojen ajan olup akne tedavisinde diğerlerine göre daha fazla tercih edilmektedir. Reseptör düzeyinde antiandrojenik etki gösteren siproteron asetat (2 mg) etinilöstradiol (50 mg) ile kombine olarak kullanılmaktadır(20). 6-12 ay devam edilmesi planlanan tedavi, oral kontraseptiflerin bilinen yan etkileri nedeni ile 30 yaş altındaki akneli kadın hastalar için önerilmektedir.

Retinoidler

Akne vulgarisin tedavisinde en etkili retinoid **izotretinoin** (*13-cis retinoic acid*) tir. Aknedeki dört patogenetik mekanizmayı da etkileyen tek ilaçtır. Nödülokistik akne, klasik tedavilere yanıt vermeyen akne ve son yıllarda skar bırakmaya eğilimli akne ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. İzotretinoin, tedavi başlangıcından sonra 4-8 hafta içinde sebum ekskresyon hızında, komedon yapımında ve duktal *P.acnes* sayısında %80 azalma sağlar (23,24). İyileşme tedavi sonrası dönemde de devam

eder. Ancak ilacın potansiyel yan etkileri nedeni ile hastaların iyi izlenmesi gerekir. İzotretinoin teratojenik olduğundan tedavi sırasında gebelik mutlaka engellenmelidir. İlacın bıraktıktan sonra uyulması gereken kontrasepsiyon süresi 1 ay veya 2 sıklıdır. İlacın derideki yan etkileri hafif dereceden orta şiddete kadar olabilir ve doza bağımlı olan yan etkiler genellikle iyi tolere edilir. Hastaların %99 unda deri ve mukozalarda kuruluk ortaya çıkar. Epistaksis, gece görme bozukluğu, kuru göz, fotosensitivite, alopesi, artralji ve baş ağrısı daha seyrek görülen yan etkileridir. İzotretinoin kullanan hastalarda mutlaka dikkatli laboratuvar ve klinik monitorizasyon yapılmalıdır. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kolesterol ve trigliserid düzeylerine tedavi öncesinde ve daha sonra ayda bir bakılmalıdır. İlacın önerilen dozu 0.5-1 mg/kg/gündür. Son zamanlarda uzun süreli remisyona için kümülatif dozun önemi üzerinde durulmakta ve 110-120 mg/kg'a ulaşılması gerektiği vurgulanmaktadır(25).

Üç ay boyunca oral gerektiği gibi düzenli kullanan bir hastanın lezyonlarında düzelme yoksa veya daha kötüleşiyorsa tedavi mutlaka değiştirilmelidir. İlk seçenek olarak tetrasiklin önerildiği düşünülürse bu durumda öncelikle eritromisin veya diğer tetrasiklinlere geçilmelidir. Bir diğer seçenek TMP-SMX'tir. Yağda eriyebilirliği nedeniyle şiddetli akne ve gram(-) folikülit tedavisinde etkilidir. Başarı ile sürdürülen bir akne tedavisi sırasında tedavi başarısında bir düşüş ortaya çıkarsa *P.acnes*'e karşı direnç geliştiği düşünülmelidir. Tedavi sırasında karşılaşılabilecek bir diğer komplikasyon ise aniden papülopüstüler lezyonların artışı ile kendini gösteren Gram (-) folikülittir. Her iki durumda da antibiyotik tedavisi değiştirilmelidir. Orta şiddette bir akne kötüleşiyorsa veya skar riski söz konusu ise vakit kaybetmeden izotretinoine geçilmelidir. İzotretinoin için bir diğer endikasyon oral tedavinin kesilmesi ile kısa sürede ortaya çıkan alevlenmelerdir(26). Akne tedavisi sırasında görülebilecek nadir bir komplikasyon da aktif akne bölgesinde ortaya çıkabilecek kaşıntıdır.

Muhtemelen tedavi sırasında foliküldeki pH değişikliğinin *P.acnes* tarafından histamin ve histamin benzeri maddelerin yapımına yol açmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu seyrek görülen komplikasyon kendi kendini sınırlayıcıdır ve tedavinin kesilmesini gerektirmemektedir(27).

KAYNAKLAR

1. Kamminer MS, Gilchrist BA. The many faces of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:S6-14.
2. Rademaker M, Garioch JJ, Huster GA, et al. Acne vulgaris in school-children: no longer a concern for dermatologists. *Br Med J* 1989; 298: 1217-9.
3. Koo J. The psychosocial impact of acne: Patients' perceptions. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:S.26-30.
4. Cunliffe WJ. Acne and unemployment. *Br J Dermatol* 1986; 115:379-83.
5. Cunliffe WJ. Clinical features of acne. In: Acne. Cunliffe WJ (ed). London: Martin Dunitz Ltd. 1989:11-75.
6. Leyden JJ. New understandings of the pathogenesis of acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:S15-25.
7. Webster GF. Inflammation in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33:247-53.
8. Fulton JE, Plewig G, Kligman AM. Effect of chocolate on acne vulgaris. *J Am Med Assoc* 1969; 210:2071-4.
9. Cunliffe WJ. Strategy of treating acne vulgaris. *JEADV* 1992; 1:43-52.
10. Hagemann L, Toso SM, Kitay K, et al. Antiinflammatory actions of benzoyl peroxide. *Br J Dermatol* 1994; 130:69-75.
11. Pedace FJ, Stoughton R. Topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1971; 84:465-9.
12. Blaton PT, Burke BM, Cunliffe WJ, et al. Topical azelaic acid and the treatment of acne: A clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *Br J Dermatol* 1986; 114:493-9.
13. Becker LE, Bergstresser PR, Whiting DA, et al. Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. *Arch Dermatol* 1981; 117:482-5.
14. Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne. The role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(5 pt 3).
15. Humbert P, Treffel P, Chapuis JF, et al. The tetracyclines in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:691-7.
16. Marino C, Stoughton RB. Clinical use of selective culture medium for wild and antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes*. *J Am Acad Dermatol* 1982; 5:902-8.
17. Eady EA, Cove JH, Holland KT, et al. Erythromycin-resistant *Propionibacteria* in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121:51-7.
18. Kligman AM. The treatment of acne. Part III: antibacterials. *Cutis* 1995; 56:315-6.
19. Leyden J. The treatment and management of acne: proceedings of the symposium on acne therapy in the 90s. *J Int Postgrad Med* 1991; 4:11-6.
20. Sawaya M, Hardinsky M. The antiandrogens when and how they should be used. *Dermatol Clin* 1993; 11:65-72.
21. Pochi PE. Hormonal aspects of acne. *J Int Postgrad Med* 1991; (suppl 4): 7-10.
22. Shaw Jc. Spironolactone in dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:236-43.
23. Stewart ME, Benoit AM, Downing AT, et al. Suppression of sebaceous secretion with 13-cis retinoic acid: effect on individual skin surface lipids and implications for the anatomic origin. *J Invest Dermatol* 1984; 83:114-7.
24. Daiziel K, Barton S, Marks R. The effects of isotretinoin on follicular and sebaceous gland differentiation. *Br J Dermatol* 1987; 117:317-23.
25. Cunliffe WJ, Layton AM, Knaggs HE, et al. Isotretinoin and acne: a long-term study. In: Retinoids: 10 years on. Saurat JH (ed). Basel: Karger, 1991:274-80.
26. Layton Am, Cunliffe WJ. Guidelines for optimal use of isotretinoin in acne. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27(6 pt 2): S2-S7).
27. Yee KC, Cunliffe WJ. Itching in acne: An unusual complication of therapy. *Dermatology* 1994; 189:117-9.

YENİ KİTAPLAR

RASYONEL TEDAVİ YÖNÜNDEN TIBBİ FARMAKOLOJİ

S. Oğuz Kayaalp
Feryal Matbaası, Ankara, 1995, 981 sayfa.
7. Baskı, 2. Cilt,

Onsekiz yıldan beri yayımlanmakta olan bu kitap üç cilt halindedir ve genellikle her yıl bir cildi ve bazı yıllar iki cildi tamamiyle revize edilerek yeni baskı yapmaktadır. Bu yıl yayımlanan 2. Cilt, kardiyovasküler sistem ilaçlarını, santral sinir sistemi ilaçlarını, lokal anestezi ve kürarizan ilaçları içermektedir. Her biri bir ilaç grubu ile ilgili 31 konudan oluşmaktadır. Konuların başında o grup ilaçların kullanıldığı temel indikasyonların klinik önemi ve patofizyolojisi hakkında genel bilgi bulunmaktadır. Birçok ilaç gruplarının klinik (uygulamalı) farmakolojisi alt-bölüm halinde sunulmuş ve konuların sonuna o konuda ele alınan ilaçları reçeteleme için gerekli müstahzar örnekleri ve kısa müstahzar bilgisi konulmuştur.

Kitaptaki konuların farmakolojik etkilerle ilgili kısımları, esas olarak, temel farmakoloji eğitimi gören tıp ve eczacılık öğrencilerine, klinik farmakoloji ve müstahzar bilgisi ile ilgili bölümleri klinik eğitim dönemindeki öğrencilere ve kitabın geneli hastasına ilaç reçeteleyen hekimlere ve reçetelenen ilaçları yakından tanınması gereken eczacılara hitap etmektedir.

M. Oğuz Güç

TIBBİ FARMAKOLOJİ GÖZDEN GEÇİRME KİTABI

S. Oğuz Kayaalp
365 sayfa, Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti.,
Ankara, 1995 (ISBN 975-7731-23-4).

Halen 7. Baskısının yapmakta olan üç ciltlik ve 3260 sayfalı "Rasyonel Tedavi Yönünden TIBBİ FARMAKOLOJİ" kitabı esas alınarak hazırlanmış bir "review" kitabıdır. İlaç gruplarının temel farmakolojik nitelikleri özet halinde sunulmuştur. Kitap bu şekliyle hekimler ve eczacılarla, tıp ve eczacılık öğrencilerinin farmakoloji öğrenimi için ufak kalır; ancak bu öğrenimde, farmakolojiyi sınav öncesi dönemde çabuk gözden geçirme gereksinimine ve ayrıca, farmakoloji hakkında kısa temel bilgi edinmek isteyenlerin gereksinimine cevap verebilir. Dişhekimliği, yüksek hemşirelik, anesteziyoloji ve benzeri öğretim kurumlarındaki kısaltılmış farmakoloji eğitimi için esas alınabilir. Yerleşmiş ve kapsamlı "textbook"ların yanında onların içindeki konuların çok kısa ve özet bilgilerini kapsayan "review" kitaplarının çıkarılması batı ülkelerinde giderek revaç bulan ilave bir iletişim aracı olmuştur. Kitap bu yaklaşımı yansıtmaktadır.

M. Oğuz Güç

OSTEOPOROZ

Editörler: Doç. Dr. Miyase Bayraktar, Prof. Dr. Tümay Sözen, Prof. Dr. Nazmi Bilir
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Halk Sağlığı Bilim Dalları Ankara, 1995, 155 sayfa

Bu kitapta normal kemik dokusu, yapılanma ve yıkım, bu değişimde rol oynayan faktörlere ait bilgiler verildikten sonra Osteoporoz tanımı ve sınıflaması, patogenezi, osteoporoz oluşumundaki risk faktörleri ve kliniği yazılmıştır. Osteoporoz tanısında kullanılan tanı yöntemleri ve tedavisi anlatılmıştır. Son zamanlarda epidemiyolojik inceleme kapsamına da giren bir hastalık şeklinde karşımıza çıkar. Osteoporozun epidemiyolojisinden de kısaca bahsedilmektedir.

Doktorların, klinik uygulamalarında sıklıkla karşısına çıkan glukokortikoid kullanımı nedeniyle, glukokortikoidlerin ve yurdumuzda sık rastlanan basit guvatinin tedavisinde kullanılan tiroid hormonlarının osteoporoz oluşumundaki rolleri de aynı başlık altında verilmiştir.

Oktay Özdemir

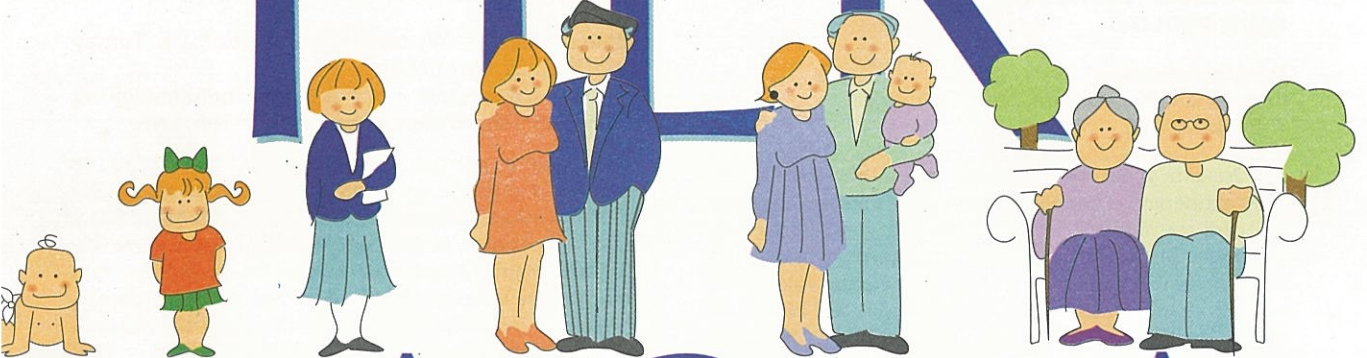
BENİGN PROSTAT HİPERPLAZİSİ

Prof. Dr. Haluk A. Özen ve Doç. Dr. Hakan Özkardeş
292 sayfa, Hekimler Yayın Birliği,
Medicographics Ajans ve Matbaası.
ISBN 975-7109-01-0

Tüm Türkiye'den 32 yazarın katılımı ve Haluk Özen ve Hakan Özkardeş'in editörlüğüyle hazırlanan bu kitap editörlerin yazdığı "Benign Prostat Hiperplazisi üzerine" başlıklı bir bölümden sonra 3 ana bölümden oluşuyor: (1) Anatomi, Epidemiyoloji, Fizyopatoloji, (2) Benign Prostat Hiperplazisi Kliniği ve Tanı ve (3) Benign Prostat Hiperplazisi Tedavisi. Bu başlıklar altında toplam 26 konu ele alınmış. Kitabın yarısına yakını tedavi ile ilgili konular içeriyor. Günümüzde giderek önemini arttıran medikal tedavi ile ilgili yaklaşımlar ve cerrahi tedavi seçenekleri oldukça doyurucu bir kapsamla aktarılmış. Kitapta benign prostat hiperplazisinin sosyal ve ekonomik boyutlarının da bir konu olarak incelenmesi ile tıp alanında her boyutu ile karşımıza çıkan sağlık ekonomisinin de tartışılması için ortam yaratmış olması çok yararlı. Son olarak, klinik çalışmalarda uyulması gereken standartların tartışıldığı bölümün de araştırmacılar için çok yararlı olacağını vurgulamak gerek. Editörlerin önsözünde yer alan şu cümleler ise bu kitabın en önemli işlevi olarak belirtilmiş: "... konuların işlenişi Türkiye gerçekleri ve ekonomisi temelindedir. Örneğin, bugün dünyada artık tartışılmayan transüretal rezeksiyon tekniği, Türkiye gibi, hâlâ açık prostatektomilerin ülke genelinde hastaların yarısından fazlasına uygulandığı bir ortamda üzerinde durulması gereken bir konudur. İleri teknoloji ürünü tedavi seçeneklerinin kullanımında ise maliyet en önemli belirleyicilerden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır."

Oktay Özdemir

HER



YAŞTA

G Ü Ç L Ü S G Ü V E N L İ

CECLOR®

Sefakor

FORMÜLÜ:

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

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:

CECLOR'un etkili maddesi sefakor (cefakor, Lilly) birçok gram (+) ve gram (-) mikroorganizmalara bakterisid etkilidir, geniş spektrumlu, sefalosporin grubundan yarı-sentezik 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 ve enfeksiyonun şiddetine göre 20-40 mg/kg/gün (1 gr/gün total dozu geçmemek şartıyla) şeklinde ayarlanabilir. Ödüs media, farengit, tonsillit ve yumuşak doku enfeksiyonlarında total günlük doz bölünmek suretiyle 12 saat ara ile verilebilir. Eriskinler: 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 kullanılmaktadır.

ENDİKASYONLARI:

CECLOR, duyarlı mikroorganizmaları rol oynadığı:
Solunum yolu enfeksiyonları
Orta kulak iltihabı, sinüzit
Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
İdrar yolları enfeksiyonları
KONTRENDİKASYONLARI:
CECLOR'un sefalosporin grubu antibiyotiklere karşı duyarlı kişilerde kullanılması kontrendikedir. CECLOR'un hamilelikte kullanıma emniyeti kanıtlanmamıştır.

YAN ETKİLERİ:

Aşırı duyarlılık: Morbilliform erupsiyon (%1) dahil ödem, pruritus gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları görülebilir. Ayrıca eritema multiforme, döküntü, antri/artralji, ateş ile karakterize serum hastalığına benzer reaksiyonlar görülebilir (%0.055). Ender olarak anafilaktik reaksiyonlara rastlandığı bildirilmektedir.
Gastrointestinal: Bulantı, kusma, diyare (%2.5)
Merkezi sinir sistemi: Hiperaktivite, sinirlilik, uykusuzluk, konfüzyon, hipertoni, başgöçmesi ve uyuşukluk.
Hepatik: SGOT, SGPT ve serum alkalik 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)

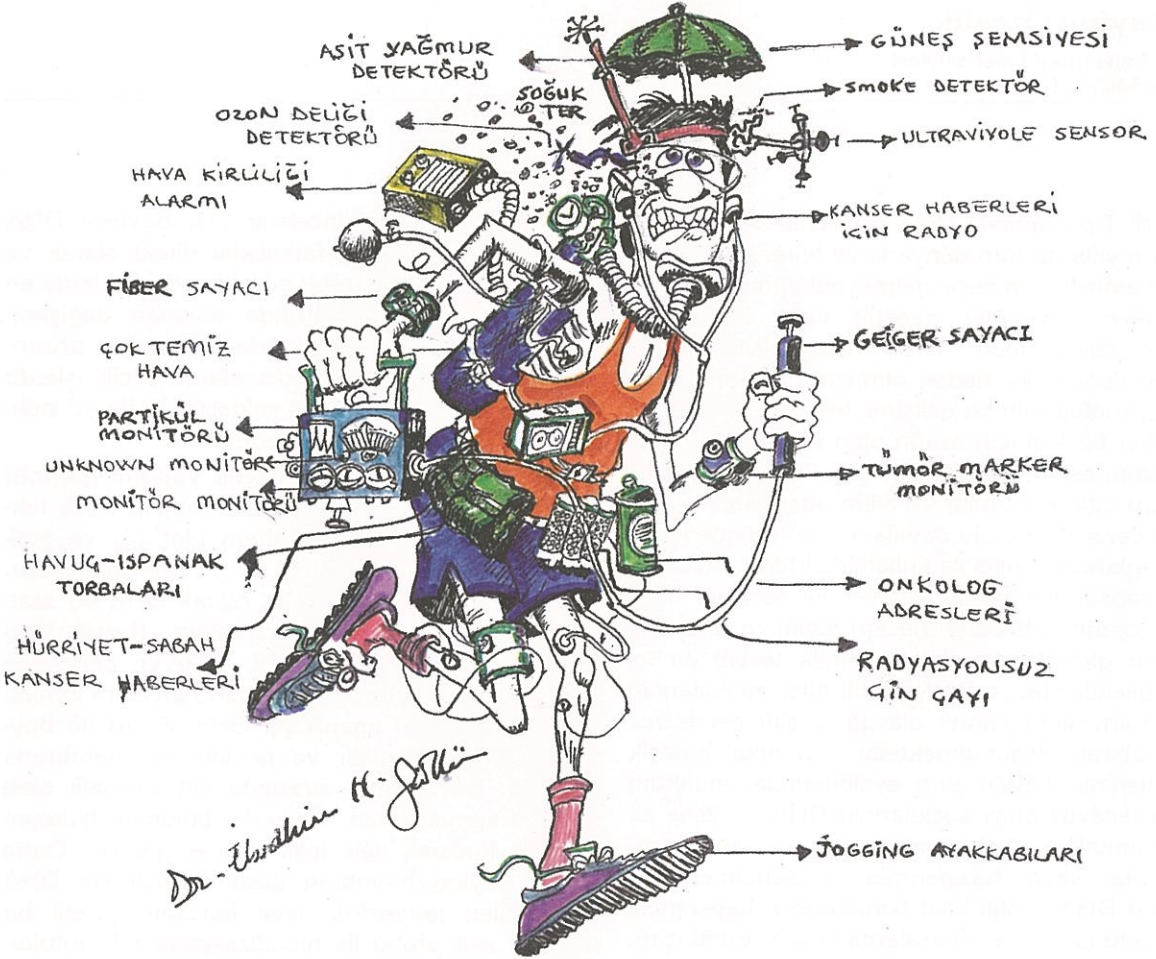
DİKKAT EDİLECEK HUSUSLAR VE ÖNEMLER:

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 pöddomembazde kolite neden olabileceği bildirildiğinden kullanımı sırasında bu yönden dikkatli olunmalıdır. Sefalosporinler ile yapılan tedavilerde direkt Coombs testi pozitif olabilir. CECLOR böbrek yetersizliği olanlarda dikkatli kullanılmalı ve günlük doz gerektiği oranda azaltılmalıdır.
Aşırı doz halinde bulantı, kusma, epigastrik bölgede huzursuzluk ve diyare gibi belirtiler gözlenebilir. Bu gibi durumlarda solunum yolu açık tutulmalı; hastaların hayatı fonksiyonları, kan gazları ve serum elektrolitleri gibi parametreler dikkatle gözlenmelidir. Aktif karbon uygulanması ilacın absorpsiyonunu azaltabilir.

TİCARİ 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.

Lilly



KANSER PARANOYA

Adli amaçlı DNA analizleri

Dr. Tayfun Özçelik

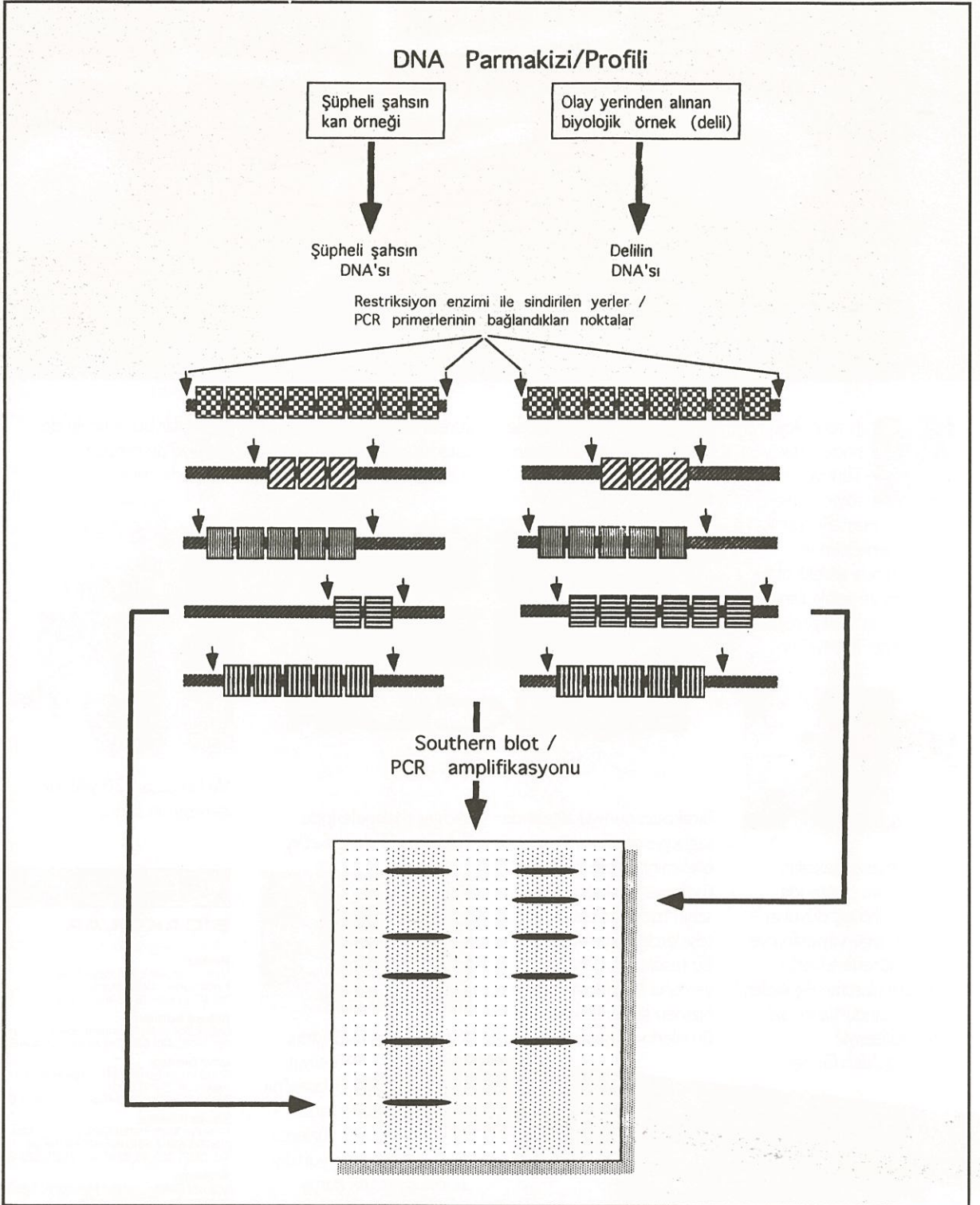
Bilkent Üniversitesi Fen Fakültesi
Biyoloji Bölümü Doçenti

"Adli Tıp Alanında DNA Analizi ile Kimlik Tesbiti" son yıllarda tüm dünyada ve buna paralel olarak ülkemizde gündeme gelmiş bulunmaktadır. Bu gelişmeye moleküler genetik veya bir başka deyişle rekombinant DNA teknolojisinde kaydedilen ilerlemeler neden olmuştur. Rekombinant DNA teknolojisinin bu gelişimi, tek yumurta ikizleri hariç her bir kişi için özgün olan DNA profillerinin tanımlanmasına yol açmıştır. Çeşitli ülkelerde DNA profilleri adli makamlar ve bilim adamlarının işbirliği ile cezai ve hukuki davaların çözümünde kesin delil sağlamak amacı ile kullanılmaktadır. Bu davaların kapsamına çeşitli cinayet ve tecavüz olaylarının çözümü, babalık (nesep) tayini ve diğer soy tayinleri girmektedir. İleride kimlik tesbiti amacı için kullanılabilir DNA profili bilgi bankalarının oluşturulmasının yararlı olacağı çeşitli çevrelerce ciddi olarak düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin (ABD) bazı eyaletlerinde, mahkûm edilen tecavüz olayı suçlularının DNA profiline ait bilgi bankalarının oluşturulması için kanun hazırlanmakta veya hazırlanması düşünülmektedir. Yine bu DNA profili bilgi bankalarının kapsamına hava yolu çalışanları (kazalarda kimlik tesbiti için), silahlı kuvvetler mensupları (şehitlerin tespiti için) ve tüm yeni doğanların (kaçırılmış bebekler ile ilgili olarak) dahil edilmesini savunanlar bulunmaktadır.

DNA parmakizi veya DNA profili tayini testleri tıbbi genetikte sıklıkla kullanılan DNA polimorfizmlerini temel alırlar (1-3). Polimorfizm terimi DNA molekülü üzerinde bulunan, herhangi bir hastalıkla ilişkili olmayan ve kişiler arasında farklılık gösteren nükleik asit değişimlerini ifade eder. Bu değişimi göstermek için kullanılan rekombinant DNA teknikleri ile restriksiyon fragman boy polimorfizmleri (*restriction fragment length poly-*

morphism - RFLP) incelenir (1). Böylece DNA molekülleri arasındaki farklılıklar direkt olarak ve güvenilir bir şekilde tesbit edilebilir. Bu testlerde en sık olarak insan DNA'sında bulunan değişken sayıda rastgele tekrarlar (*variable number of tandem repeats - VNTR*) hedef olarak seçilmişlerdir (2). Söz konusu VNTR'ler yaklaşık 20 ile 40 nükleotitten oluşan tekrarlar içerirler.

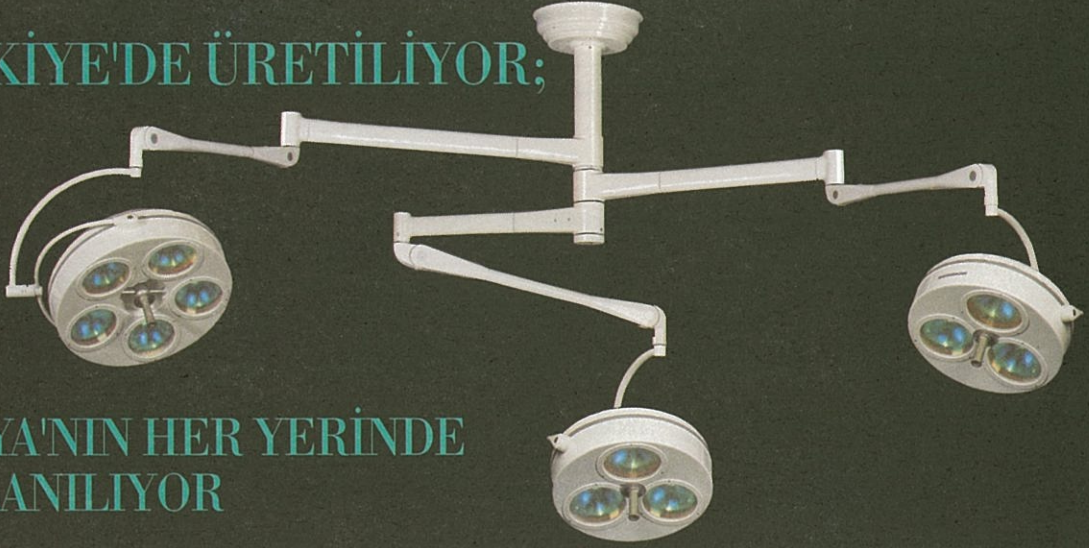
Bir biyolojik örneğin genetik yapısını görünür hale getirmek için iki ana rekombinant DNA tekniği kullanılır. Bunlar Southern blot (4) ve polimeraz zincir reaksiyonu (5,6) (PCR) teknikleridir. Southern blot tekniğinde ilk olarak DNA bir restriksiyon endonükleazı ile sindirilir. Restriksiyon endonükleazları çift sarmallı DNA'yı belli bölgelerden ikiye ayıran enzimlerdir. Parçalara ayrılan DNA molekülleri agaroz jel elektroforezi ile boyalarına göre ayrıştırılır ve naylon bir membrana aktarılır. Bu aktarım sırasında çift sarmallı olan DNA fragmanlarının arasında bulunan hidrojen bağları kırılarak tek iplik haline getirilir. Daha sonra naylon membran üzerinde bulunan DNA molekülleri radyoaktif veya floresan işaretli bir nükleik asit probu ile hidridizasyona tabi tutulur. Hibridizasyon işlemi için kullanılan işaretli problemler incelenmek istenen VNTR bölgesinin hemen yanında bulunan ve tekrar içermeyen DNA dizilerine komplementerdir. PCR tekniği kullanılarak yapılan DNA profili/parmakizi 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 sonrası görünür hale gelen DNA fragmanlarının nay-



Şekil 1: VNTR tipi polimorfik dizi içeren beş farklı lokus itibarıyla DNA parmakizi/profilini. Bu amaçla önce olay yerinden elde edilen biyolojik delilin ve şüpheli şahsın DNA'ları izole edilir. Restriksiyon enzimleri ile sindirildikten veya PCR primerleri ile amplifiye edildikten sonra içerdikleri tekrar sayısına göre boyu değişen DNA fragmanlarının uzunluğu saptanır. Şekilde [] [] [] [] [] kutuları ile sembolize edilen tekrarlardan [] delil ile şüpheli şahıs itibarıyla farklı oldukları için şüpheli şahıs dışlanmış olur.

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

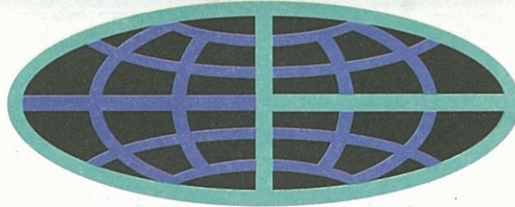


öncü firması Bıçakçılar, şimdi dünya pazarında yanıyor. İhtiyaç duyulan ürünleri uygun fiyatlarla ve en kısa sürede tüketici birimlere ulaştıran Bıçakçılar, dünya standartlarındaki üstün kalitesiyle Ortadoğu'dan Güney

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

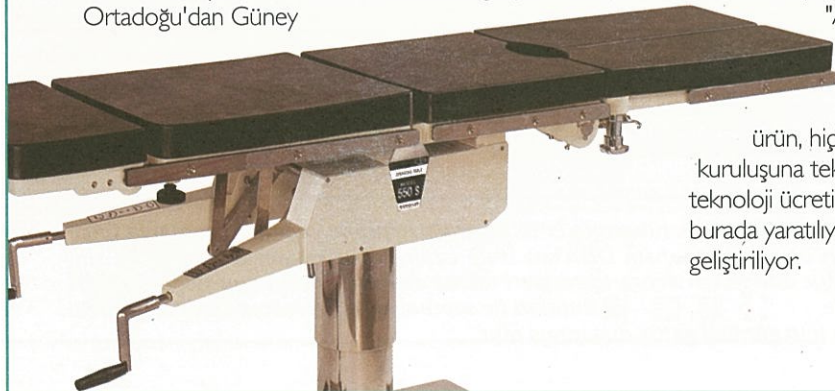
Ankara Bürosu:
Sağlık Sokak 31/4 Sıhhiye 06410 Ankara
Tel: (312) 435 83 32 • Faks: (312) 435 83 39

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

Konya Bürosu:
İhsaniye Mah. Vatan Cad. Rıza İş Hani
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

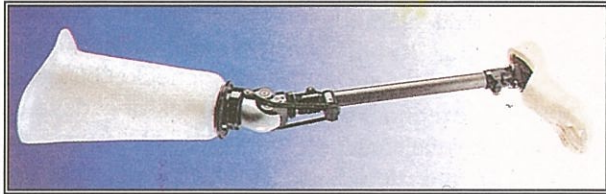
Fabrika:
2. Bölge, Atatürk Caddesi No: 35
Kıraç, Büyükkçekmece 34900 İstanbul
Tel: (212) 596 31 40 (9 hat)
Faks: (212) 596 31 49





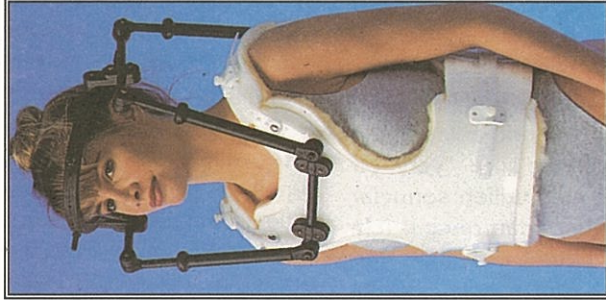
Şanadolu a.Ş.

Marmara Sok. No:30, Yenışehir / ANKARA
Tel : (312) 433 40 58 - 433 83 91 - 433 27 20
Fax : (312) 433 27 80



QUANTUM
SYSTEM PROTEZ

- USMC UNITED STATES MANUFACTURING COMPANY
- ✓ Protez - Ortez Komponentleri
- ✓ Halo West MRI
- ✓ S.O.M.I. Brace, S.O.M.I. Jr.
- ✓ Minerva Cervical Brace
- ✓ Pneu - Trac



HALO WEST MRI



LIGAMENTUS ANKLE BRACE

- INTERMED HOSMER
- ✓ Myoelektrik Üst Extremitite Protezleri
- INTERMED VESSA
- ✓ Quantum System Alt Extremitite Protezleri



- TURBOCAST
- Thermoplastic Splint Material
- VA - RI - TEKS
- Ortopedi Sanayi A.Ş. Müdürlüğü
- ✓ Bez Korseler
- ✓ Varis Çorapları
- ✓ Cervical Korseler
- ÖZEL İMALATLAR
- ✓ Ortopedik Botlar
- ✓ Tabanlıklar
- ✓ Çelik Korseler
- ✓ Yürütme Cihazları
- ✓ Vibratan Çeket

lon membran veya jel üzerindeki pozisyonları bir kişinin DNA profilini belirler (Şekil 1).

Adli tıp laboratuvarında olay yerinden alınan biyolojik delillerden - ki bunlar bir kumaş üzerinde bulunan kan veya semen lekesi, bir tecavüz olayından sonra elde edilebilecek semen örneği, saç veya kıllar ve hatta bir mücadele sırasında kurbanın tırnakları altına girmiş deri parçaları olabilir - DNA izole edilir (7). Daha sonra bu DNA'nın parmakizi veya profili belirlenerek şüpheli şahsın DNA parmakizi ile karşılaştırılır.

İşte bu karşılaştırma işlemi ve farklı iki örneğin profillerinin aynı olması durumunda yapılması gereken istatistik hesaplar DNA'nın bir delil olarak kabul edilebilirliği hususunda tartışmaların doğmasına neden olmuştur. DNA dışı benzemezlilik testleri arasında yer alan kan grupları ve serum enzimleri izotiperi itibarı ile iki örnek karşılaştırıldığında sonuçların birbirini tutması halinde bu durumun şans eseri olmasının olasılığı yaklaşık 1/100 ile 1/1000 arasında değişmektedir (8). Halbuki DNA analizi ile aynı örneklerin VNTR sonuçlarının şans eseri aynı olmasının olasılığı yaklaşık 1/100.000 ile 1/1.000.000 arasında değişmektedir (9). Bu oranlardan da açıkça görüldüğü gibi DNA bir delil olarak çok büyük önem taşımaktadır ve bu nedenle iki örneğin DNA profillerinin aynı olması halinde istatistiki hesaplar çok dikkatli yapılmalıdır. Tabii bunun yanında uzun süre bir yerde kapalı kaldıktan sonra incelenen biyolojik delillerin üstünde ortamın nem derecesine bağlı olarak mikroorganizmaların üreyebileceği hususu göz önünde bulundurulmalı ve sonuçlar yorumlanırken bu durum dikkate alınmalıdır.

ABD'de DNA'nın bir delil olarak mahkemelere sunulmasında "Frye kriterleri" olarak adlandırılan bir kural uygulanmaktadır. Buna göre "yeni bir bilimsel tekniğin kullanımı ile elde edilen sonuçlar mahkemelere delil olarak sunulmadan önce o teknik ait olduğu bilim dalında yeterli derecede yerleşmiş olması ve genel kabul görmelidir". Bu itibarla "Frye kriterleri" ABD'de yerine gelmiş ve pek çok eyalet yüksek mahkemesi DNA'yı bir delil olarak kabul etmiştir (10). DNA'nın bir delil olarak kabul edilmediği bazı davalar da olmuştur. Kabul edilmemenin gerekçesini ise DNA testini uygulayan laboratuvarın teknik yeterliliği üzerindeki şüpheler oluşturmuştur. DNA testlerinde incelenen VNTR'lerin kişiler arasında gösterdiği ileri derecedeki değişkenlikler istatistiki hesaplamaların anlamlılığının çok yüksek olmasına neden olmakta; bu durum ise DNA'nın adli amaçlı kullanımı ile ilgili olarak yapılan bilimsel tartışmaların

odak noktasını oluşturmaktadır. Burada belirtmek gerekir ki her ne kadar birkaç VNTR işaretleyicisinin birlikte kullanımıyla elde edilen DNA profili veya parmakizi sonuçları her kişi için özgün oluyorsa da iki önemli husus her zaman için dikkate alınmalıdır.

Öncelikle, VNTR işaretleyicilerinin boylan kişiler arasında değişken olduğu için bu boyların ölçüsü çok dikkatli olarak belirlenmeli ve böylece birbirine çok yakın iki VNTR işaretleyicisinin arasındaki fark ayırt edilebilmelidir. Örneğin 20 VNTR ünitesi içeren bir DNA fragmanı 10 ünite içeren bir fragmandan kolayca ayrılırken 21 ünite içeren bir fragmandan çok zor ayrılabilir. Bu nedenle VNTR fragman boylan gruplara ayrılmıştır. Böylece aynı grup içine düşen fakat birbirinden farklı boylarda olabilecek fragmanların var olabileceği ve istatistiki hesapların buna göre yapılmasının gerekliliği göz önüne alınmış olur. Bu problemin aşılmasında birden fazla VNTR işaretleyicisi itibarı ile genotip tayininin yapılması faydalı olacaktır (10).

Göz önünde bulundurulması gereken ikinci önemli husus istatistiki hesaplamaları yapılacak herhangi bir VNTR işaretleyicisinin allel ve genotip frekanslarının ilgili toplumda daha önce belirlenmiş olmasının gerekliliğidir. Bunun yanında bir toplumun herhangi bir alt grubunda veya aynı aile içinde incelenen bir VNTR işaretleyicisinin allel ve genotip frekansları genel toplum değerlerinden farklı olabilir. Bu farklılık ise istatistiki testlerin anlamlılığını etkileyecektir. Ama yine de, pratik bir yaklaşımla, VNTR işaretleyicileri diğer DNA polimorfizmleri ile kıyaslandığında kişiler ve hatta aynı ailenin bireyleri arasında en yüksek derecede farklılığa sahip genetik işaretleyicilerdir (10).

Adli bir olayın meydana geldiği olay yerinden elde edilen ve delil niteliğinde olan bir biyolojik örnek ile şüpheli bir şahsın genotipleri VNTR işaretleyicileri itibarıyla karşılaştırıldığında sonuçlar farklı olduklarını gösterirse DNA parmakizi/profilinin adli olarak geçerliliği hemen herkes tarafından kabul edilirken söz konusu genotiplerin aynı olması durumunda uygulanacak istatistiki hesapların doğruluğu ve geçerliliği pek çok mahkemede tartışma konusu olmaktadır. Tüm bunlara rağmen pek çok genetikçi bir görgü tanığının ifadesi yerine DNA parmakizine dayanan kimlik tesbitini tercih etmektedir(11).

Türkiye'de de "Adli Tıp Alanında DNA Analizi ile Klinik Tesbiti" son yıllarda gündeme gelmiştir. Adli amaçlı DNA analizlerinin ülkemizde kullanımı için İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü (DETAM) ve Adalet Bakanlığı Adli Tıp

Kurumu 1993 yılı Mart ayından itibaren ortaklaşa bir çalışma başlatmıştır. Bu çalışmanın kapsamında ilk olarak bazı DNA polimorfizmlerinin allel ve genotip frekanslarının Türk toplumundaki dağılımı belirlenmiştir. Daha sonra nesep belirlenmesini amaçlayan benzemezlik testleri arasına DNA analizi eklenmiş, bazı cezai davalarda delil niteliği taşıyan biyolojik örnekler üzerinde genotip tayini yapılmaya başlanmıştır. Hiç şüphe yok ki önümüzdeki dönemde DNA analizleri hukuk sistemimizde yaygın olarak kullanılmaya başlayacak, DNA incelemesi yapan merkezlerin sayısı artacaktır. DNA analizleri, bazı noktaları itibariyle, diğer birçok tıbbi testten farklıdır. Birincisi, DNA'nın uzun vadeli saklanabilirliği elde edildiği sırada planlanmamış soruların gelecekte cevaplandırılmasını mümkün kılmasıdır. İkinci olarak, DNA analizi metodlarının arasında genelde az bilinen "bağlantı analizi" bulunmaktadır ki bu metodunun bir özelliği olarak incelemeyi yapan kişi bazı durumlarda sonuçları hatalı yorumlayabilir. Üçüncü olarak ise, DNA inceleme yöntemleri sürekli bir gelişim içindedir. Buna bağlı olarak bir DNA laboratuvarının yöneticisinin ve yardımcı sağlık personelinin mevcut en yeni bilgileri öğrenme sorumluluğu vardır. Bu nedenlerden dolayı, diğer ülkelerde olduğu gibi, Türkiye'de de klinik uygulamalı moleküler genetik, adli tıp ve hukuk alanlarında öncü olan kişilerin bir araya gelerek yukarıda belirtilen hususları tartışmaları, gerekirse bazı ülkelerde olduğu gibi "Ad Hoc" komiteleri oluşturularak "adli ve klinik amaçlı DNA analizleri" konularının yasal yönleri üzerinde çalışmalar yapmaları çok yararlı olacaktır.

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. Jeffreys AJ, Wilson V, Thein SL. Hypervariable 'mini-satellite' regions in human DNA. *Nature* 1985; 314:67-73.
3. 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.
4. Southern E. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *J Mol Biol* 1975; 98:503-17.
5. Eisenstein BI. The polymerase chain reaction: a new method of using molecular genetics for medical diagnosis. *N Engl J Med* 1990; 322:178-83.
6. 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.
7. Higuchi R, vonBeroldingen CH, Sensabaugh GF, et al. DNA typing from single hairs. *Nature* 1988; 332:543-6.
8. Mary WR, Brinkmann B, Rand S. Paternity testing - Quo vadis? *Blood* 1990; 5:51-4.
9. Lander ES, Budowle B. DNA fingerprinting dispute laid to rest. *Nature* 1994; 371:735-8.
10. Committee on DNA Technology in Forensic Science, Board on Biology, Commission on Life Sciences. National Research Council. DNA technology in forensic science. Washington D.C.: National Academy Press, 1992.
11. Housman DE. DNA on Trial - The molecular basis of DNA fingerprinting. *N Engl J Med* 1995; 332:534-5.

Zoladex

goserelin

Uygulamaya hazır tek LHRH analogu

ZENECA
Abdi İbrahim İlaç

FORMÜLÜ: Zoladex, Subkütan implant; enjektör içinde, 3,6 mg Goserelin'e eşdeğerde Goserelin 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 östrodiyal 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 östrodiyal konsantrasyonunu geçici olarak yükseltebilir. Zoladex'in biyoyararlanımı hemen hemen tamdır. Dört haftada bir yapılan uygulama, dokularda herhangi bir birikme olmadan, etkili konsantrasyonun muhafaza edilmesini sağlar. Zoladex, proteine zayıf olarak bağlanır ve böbrek fonksiyonu normal kişilerde serum eliminasyon yarılanma ömrü 2 ile 4 saat arasındadır. Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda yarılanma ömrü uzar. Ayda bir defa verilen böyle bir depo formülü için bu değişimin etkisi minimumdur. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda doz değişimine ihtiyaç duyulmaz. Karaciğer 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. Prodüktif çağdaki kadınlarda, tedaviye başlamadan önce, gebe olmadıkları kanıtlanmalıdır. Terapi süresince, hormonal olmayan bir kontrasepsiyon yöntemi uygulanmalı ve bu yöntemde, endometriosis var ise adet kanaması yeniden başlayıncaya kadar devam edilmelidir. Zoladex, süt veren kadınlarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Lütfen prospektüse bakınız. **YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER:** Genelde terapiyi kesmesiz yataşon ve çoğunlukta 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 ağrılarında geçici bir artıma görüle de, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Üretere ait tıkanma ve omunilikte 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 değişime, vajinada kuruluk ve meme ölçüsünde değişime görülebilir. Başlangıçta, meme kanserli hastalarda belirtiler ve semptomlara ilişkin, geçici bir artıma görüle de, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Seyrek olarak, kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda, terapinin başında hiperkalsemi geliştiği görülmüştür. Nadiren, endometriosisi olan bazı kadınlarda, LHRH analogları ile tedavi esnasında menopoza girebilirler ve tedavinin bitiminden sonra, yeniden adet kanaması görmezler. **KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU:** Lütfen prospektüse bakınız. **DOZ AŞIMI:** İnsanlarda doz aşımı ile ilgili bir bilgi yoktur. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altında saklanmalıdır. Tek dozlu Zoladex Subkütan implant, profil enjektör içinde, uygulamaya hazır, 3,6 mg Goserelin'e eşdeğer Goserelin Asetat'ın ibarettir. **Ruhsat Tarihi:** 16.08.1993 Ruhsat No.: 93/10 Ruhsat Sahibi: ZENECA Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. Zincirlikuyu-İST. İmal Yeri: ZENECA Limited (İngiltere) 20.10.1995 tarihi itibarıyla % 15 KDV dahil perakende satış fiyatı Zoladex Subkütan implant 14.613.000,-TL'dir. Ayrıntılı bilgi için ZENECA Abdi İbrahim İlaç Kore Şehitleri Cad. No: 23/4 80300 Zincirlikuyu-İSTANBUL adresine başvurunuz.



Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde eksiksiz çözüm

Mycospor®

Bileşim: 1 g Mycospor Krem 0.01 g bifonazol ve koruyucu olarak benzil alkol; 1 ml Mycospor Solüsyon 0.01 g bifonazol ve ayrıca etanol; 1 g Mycospor Pudra 0.01 g bifonazol içerir. **Endikasyonlar:** Dermatofitler, mayalar, küf mantarları ve örneğin Malassezia furfur gibi diğer mantarların sebep olduğu deri mantar hastalıkları ve Corynebacterium minutissimum'un sebep olduğu enfeksiyonları (linea pedum (atlet ayağı), linea cruris, superfisiyel kandidozlar, pityriasis versicolor, erythrasma). **Kontrendikasyonlar:** Bifonazol'e aşırı hassasiyet **Yan etkiler:** Nadir vakalarda, çoğunlukla geçici olarak hafif kızarma, yanma, iritasyon ve pullanma gibi deri reaksiyonları görülebilir. Dozaj ve tatbik: Mycospor krem, solüsyon ve pudra enfekte sahaya günde bir defa öğüştürülerek tatabik edilir. Tedavi süresi endikasyona göre değişmekte olup, 2 - 4 haftadır. **Not:** candidal balanitis tedavisinde, yalnızca Mycospor krem ve pudra kullanılmalıdır. **Ticari şekilleri:** Mycospor Krem 10 g, Mycospor Solüsyon 10 ml, Mycospor Pudra 20 g Reçete ile satılır. KDV dahil perakende satış fiyatları: Mycospor Krem 171.000 TL, Mycospor Solüsyon 134.000 TL, Mycospor Pudra 265.000

Onychoset

Formülü: 1 g Mycospor tırnak pomadı nötral baz içinde: 0.01 g bifonazol. 0.4 g üre içermektedir. Bir Tırnak Seti; burgulu tüp içinde 10 g tırnak pomadı, 1 paket suya dayanıklı flaster ve 1 adet tırnak kazıyıcısı içerir. **Farmakolojik özellikleri:** Mycospor dermatofitlere, mayalara, küflere ve Malassezia furfur gibi diğer mantarlara etkili geniş spektrumlu bir antimikotiktir. Ayrıca Corynebacterium minutissimum'a da etkilidir. Dermatofitlere karşı in vitro etki şekli, örn. Trichophyton türleri, öncelikle fungisidal, mayalara karşı ise öncelikle fungistatiktir. Üre insan vücudunda bulunan bir maddedir. Mycospor Onychoset'in özel formülasyonundaki üre ile enfekte tırnak keratini yumuşatarak mantarla enfekte tırnak, travmasız ve ağrısız olarak çıkarılır. Başarılı bir lokal tedavi için tırnağın çıkarılması bir ön şarttır. Mycospor tırnak pomadı ile tedaviye tahammül çok iyidir. **Endikasyonları:** El ve ayak tırnaklarının mantar enfeksiyonları. **Kontrendikasyonları:** Bifonazole aşırı duyarlılık. **Yan etkiler/Advers etkiler:** Ender olarak geçici kızarma ve iritasyon gibi lokal reaksiyonlar görülebilir. Nadiren flastere karşı alerji mümkündür. Ayrıca lanoline bağlı olarak maserasyon, soyulma, kontakt dermatit, kontakt alerji görülebilir. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. Kullanım şekli ve dozu:** Doktor tarafından başka türlü önerilmediği takdirde, tırnak yüzeyini tamamen örtmeye yeterli miktarda Mycospor tırnak pomadı günde bir defa enfekte tırnağa uygulanır. Kural olarak tırnak etrafındaki derinin örtülmesi gerekmez. Nadir vakalarda iritasyon geliştiğinde tırnak etrafındaki deri çinko pomat ile örtülmelidir. Mycospor tırnak pomadı sürülmüş el ve ayak tırnakları flaster ile 24 saat kapatılır ve sarğı her gün değiştirilir. Flaster çıkarıldıktan sonra parmak(el ayak) 10 dakika ılık su banyosunda tutulur. Hasta tırnağın yumuşamış kısımları kazıma aleti ile kazınır sonra tırnaklar kurutulup yukarıda anlatıldığı şekilde Mycospor pomadı tekrar sürülüp bir flaster ile kapatılır. Tedavi ancak kullanım kılavuzu sistematik bir şekilde takip edildiğinde başarılı olur. **Kullanım süresi:** Tedavi her gün dikkatle uygulanmalı ve yumuşamış mantarla enfekte tırnak yerinden çıkarılabilirinceye kadar devam etmelidir. Bunun için enfeksiyonun genişliğine ve tırnağın kalınlığına bağlı olarak genellikle 7-14 gün gereklidir. Mycospor tırnak pomadı sadece mantarla enfekte tırnağa etkilidir, sağlıklı bölgeler etkilenmeden kalır. Tırnağın çıkarılmasından sonra antimikotik ile ikinci kademe tedaviye (Mycospor krem) başlamadan önce hekim onikolizin tamamlandığından emin olmalıdır ve eğer gerekirse tırnak yatağı temizlenmelidir. Tırnağın çıkarılmasından sonra Mycospor Krem veya solüsyon ile tam dört haftalık bir antimikotik tedavi uygulanmalıdır. Tırnakların fungal enfeksiyonlarının tedavisinde devamlı başarı büyük ölçüde tırnağın hasta kısmının dikkatle çıkarılması ve daha sonra Mycospor Krem veya solüsyon ile özenle tedavi edilmesine bağlıdır. Flastere karşı alerjik bir reaksiyon mümkün fakat enderdir. Bu durumda doktora danışılmalıdır. **Ticari şekli:** Mycospor Onychoset Tırnak Seti 10 g tırnak pomadı içeren bir tüp, kullanıma hazır bir paket flaster, bir adet kazıma aleti, bir adet kullanım kılavuzu. **Ruhsat sahibi ve ithalatçı firma:** Bayer Türk Kimya Sanayi Ltd. Şti. İstanbul. **Ruhsat tarihi:** 09.11.1993. **Ruhsat No:** 93/54 **Üretim yeri:** Bayer AG Leverkusen, Almanya. **Reçete ile satılır.** Hekime danışılmadan kullanılmamalıdır. Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız. KDV dahil Türkiye'de satış fiyatı 583.000. TL.

Bayer

Siklooksijenaz

Dr. Mustafa İlhan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Profesörü

Siklooksijenaz enzimi (COX) prostaglandin H₂ sentaz (PGHS) veya prostaglandin endoperoksid sentaz olarak da bilinir. 1971 yılında ünlü farmakolog Sir John Vane'in prostaglandinlerin sentezinde bu enzimin aspirin tarafından inhibe edildiğini bildirmesinden (1) sonra popüler olmuştur.

COX esas olarak endoplazmik retikulumda yer alan bir integral membran proteindir. COX (PGHS) enzimi, prostaglandinlerin sentezinde, bilinen iki aktivitesi ile çift fonksiyonlu bir enzim olarak hız kısıtlayıcı kademeyi oluşturur. Birinci aktivite siklooksijenaz aktivitesi olarak bilinir ki enzim bu aktivitesi ile arakidonik asidi PGG₂'ye oksidler. Enzimin ikinci aktivitesi ise peroksidaz aktivitesidir, bu aktivite ile de PGG₂'yi PGH₂'ye dönüştürür. Değişik dokularda çeşitli sentazlar (izomerazlar ve redüktazlar) hücre-spesifik izomerizasyon veya redüksiyon ile PGH₂'den farklı prostanoidler oluştururlar.

Son zamanlarda memeli hücrelerinde COX enziminin farklı genler tarafından kodlanan iki izoenzimi olduğu gösterilmiştir: COX-1 ve COX-2. (Picot ve diğ; 2). COX-1'in üç boyutlu yapısını şu şekilde tanımlamışlardır: Enzimin üç bağımsız ünitesi vardır: bir epidermal büyüme faktörü (EGF)-benzeri ünite, bir membrana bağlanma ünitesi ve bir de enzimatik ünite. EGF-benzeri ünitenin görevi henüz bilinmiyor. Enzim yapısındaki membrana bağlanma ünitesi hücre membranının iç yüzüne doğru girerek membrandan serbestleşen arakidonik asidi enzimin aktif bölgesine alır. Enzimatik ünite peroksidaz ve siklooksijenaz aktivitelerinin yer aldığı kısımlar birbirine yakın ancak uzaysal olarak farklı bölgelerdir. Enzimin siklooksijenaz aktif bölgesi bir hidrofobik kanaldır. Bu kanal nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİl)'in bağlanma yeridir.

COX-1 ve COX-2

Siklooksijenazın iki izoenzimi (COX-1 ve COX-2)'nin molekül ağırlıkları aynıdır (70 kDa). İzoenzimler, nükleik asit ve amino asit yapıları bakımından %60 homoloji gösterirler ve her iki enzim de arakidonik asidi benzer etkinlikle PGH₂'ye dönüştürürler. Arakidonik asit için her iki enzimin Km ve V_{max} değerleri farklı değildir (3).

Bu benzerlikler dışında COX-1 ve COX-2 arasında önemli farklar vardır (3,4):

İki izoenzimi kodlayan mRNA'ların uzunlukları farklıdır: COX-1'i kodlayan mRNA'nın uzunluğu 2.8-3.0 kb iken COX-2'yi kodlayan mRNA'nın uzunluğu 4.1 kb dır.

COX-1 yapısal (constitutive) bir enzimdir, oysa ki COX-2 indüklenebilen bir enzimdir. COX-1 trombositlerde, vasküler endotel hücrelerinde, mide mukoza hücrelerinde ve böbrekte bol miktarda bulunmaktadır. Fibroblastlar, monositler, makrofajlar, vasküler endotel hücreleri ve diğer hücrelerde COX-2 sitokinler, mitojenler ve endotoksin gibi proinflamatuvar maddeler tarafından indüklenir. Sıçanlarda ovülasyondan hemen önce folliküllerde geçici olarak COX-2 ekspresyonunda artma olmaktadır. Bu durum lokal iltihabi bir olay olarak yorumlanmaktadır. Folliküllerde COX-2 ekspresyonunu koriyonik gonadotropin indüklemektedir.

Dokularda COX-1 düzeyleri sabit tutulmaya çalışılır. Hormonlar ve büyüme faktörleri dokulardaki COX-1 ekspresyonunu en fazla 2-4 misli artırabilirler. Oysaki proinflamatuvar mediyatörler bazı hücrelerdeki COX-2 ekspresyonunu 10-80 misli artırır.

Glukokortikoidler COX-2 ekspresyonunu inhibe ederler fakat COX-1 ekspresyonu üzerine etki-

sizdirler.

COX-1 ve COX-2'nin organizmada üstlendikleri görevler de farklıdır. COX-1 fizyolojik koşullarda, genelde dolaşımdaki hormonların etkisi ile, normal hücrel olayları düzenleyen prostaglandinlerin sentezinden sorumludur. Böbrek, vasküler düz kas, mide ve trombositlerde bulunan primer enzim COX-1'dir. Normal böbrek ve mide fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve vasküler homeostasis'in sağlanmasında rol alır. COX-2 iltihapta indüklenerek iltihabi olaylardan sorumlu prostaglandinleri oluşturur. COX-2 ovülasyonu düzenleyen sinyal transdüksiyonu için gerekli prostaglandinlerin oluşturulmasından da sorumludur. Yine de her iki izoenzimin fizyolojik ve patofizyolojik önemleri spesifik inhibitörlerinin geliştirilmesi ve bunlarla yapılacak araştırmalar sonucu ortaya konacaktır.

NSAİİ'nin Antiinflatuar ve Ülserojenik Etkileri:

COX son bir asırdır en fazla kullanılan ilaç olan aspirin ve diğer NSAİİ'nin etki yeridir. Aspirin'in prostaglandinlerin sentezini inhibe ettiğinin gösterilmesinden sonra NSAİİ'ların antiinflatuar ve ülserojenik etkileri bu mekanizma ile açıklanmaya çalışıldı (prostaglandin hipotezi). Ancak bazı deneysel ve klinik araştırmaların sonuçları prostaglandin hipotezini desteklemiyordu. COX-1 ve COX-2'nin keşfi ile bu çelişkili konular da açıklığa kavuşmuş görünmektedir. NSAİİ'nin antiinflatuar etkilerinden COX-2 inhibisyonu, ülserojenik ve nefrotoksik etkilerinden ise COX-1 inhibisyonu sorumlu tutulmaktadır.

NSAİİ'dan aspirin ve indometasin nisbeten COX-1'e selektivite gösterirler, bu nedenle de gastrik toksitesi yüksek olan ilaçlardır. Aspirin, COX-1'i enzimdeki serin 530'u asetilleyerek irreversibl şekilde inhibe eder. İndometasin COX-1'in enzimatik aktif bölgesine bağlanır ve konformasyonel değişiklik oluşturarak enzim inhibisyonu yapar. İndometasin inhibisyonu zamana bağlı bir inhibisyondur (5). COX-1 üzerinde aspirin ve indometasin'in etki mekanizmaları farklı ise de rölatif etkinlikleri benzerlik gösterir.

İbuprofen, arakidonik asid ile kompetisyona girek (substrat kompetisyonu ile) COX'ı inhibe eder. İbuprofen ve aspirin COX-1'i aynı etkinlikle inhibe ederler; COX-2 inhibisyonunda ise ibuprofen aspirinden 5 kez daha etkindir (6). Bu olay eşit etkinlikteki antiinflatuar dozlarında ibuprofenin aspirinden daha az ülserojenik yan etkiye sahip olmasını açıklayabilir.

Klinikte antiinflatuar olarak artritli hastalarda salisilat ve aspirinin eşit etkinlikte oldukları söylenir. Oysa ki prostaglandinlerin sentezini inhibe

etmede aspirin salisilattan çok daha güçlüdür. Bu durum NSAİİ'da antiinflatuar etkinliğin prostaglandin sentezi inhibisyonu sonucu olduğu görüşüne uymamaktadır. Olaya izoenzimler düzeyinde bakıldığında bu çelişki açıklanabilir. COX-1 inhibitörü olarak aspirin, salisilatdan 100 kez daha etkin iken; COX-2 inhibitörü olarak ancak 2 kez daha etkin bulunmuştur (4). Görüldüğü gibi aspirin ve salisilatın klinik etkinlikleri ile COX-2 üzerindeki inhibitör etkinlikleri uyumludur.

Diklofenak ve naproksen gibi ilaçlar COX-1 ve COX-2'yi aynı derecede inhibe ederler (6). Bu ilaçlar antiinflatuar dozlarda aspirinden daha az ülserojeniktirler.

Asetaminofen analjezik ve antipiretik etkisi güçlü, antiinflatuar etkisi zayıf olan bir ilaçtır. Flower ve Vane (7) asetaminofenin dalaktan hazırlanan COX üzerinde zayıf, beyinden hazırlanan COX üzerinde ise çok daha güçlü inhibitör etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Asetaminofenin COX-2'yi inhibe edici etkisi zayıftır. Asetaminofenin bu etkileri, prostaglandinlerin saliverilmesi ile ateş oluşumuna neden olan beyin endotel hücrelerinde, her iki izoenzimden de farklı bir izoenzimin (belki COX-3) bulunabileceğini düşündürmektedir (8).

Yeni NSAİİ'nin Geliştirilmesi:

COX-2'nin keşfi ile bu enzime spesifik, mide ve böbrekler üzerinde yan etkileri olmayan yeni NSAİİ'nin geliştirilmesi konusunda yoğun çalışmalar başlamıştır. Yeni geliştirilen selektif COX-2 inhibitörlerinden bazıları meloksikam, BF-389, DuP-697, SC-58125, NS-398, L-745,337 ve CGP-28238 dir (4,9,10). Bunlardan bazıları COX-2'ye 1000 kez daha fazla seçicilik gösterirler. Selektif COX-2 inhibitörleri yan etkilerinin az olmaları nedeni ile yüksek dozda kullanılabilirler de antiinflatuar etkilerinin kortikosteroidlerinki kadar güçlü olmaları beklenmemektedir, çünkü prostaglandinler kronik iltihabın tek mediyatörü değildirler. Yine de artritli hastaların COX-2 selektif ilaçlardan büyük yarar görecekları kuşkusuzdur.

COX-2 indüklenmesi sonucu oluşan prostaglandinlere bağlı iltihabi durumlarda aşağıdaki mekanizmalar ile tedavi stratejileri geliştirilebilir:

1) Proinflatuar mitojenlerin enzimi indükleyici etkileri bunların reseptör antagonistleri veya antikörleri ile önenebilir.

2) COX-2 sentezi glukokortikoidler gibi maddeler ile engellenebilir.

3) Yeni geliştirilecek selektif COX-2 inhibitörü NSAİİ ile proinflatuar prostaglandinlerin sentezi önenebilir.

Aspirinin Geleceği:

Bir yüzyılı aşan süredir antiinflamatuvar etkisi nedeniyle kullanılan aspirin, yeni COX-2 spesifik NSAİ'ın geliştirilmesi ile romatizma ve artrit gibi hastalıklarda COX-1 inhibisyonuna bağlı yan etkileri nedeniyle daha fazla kullanılmayacaktır. Daha çok COX-1 üzerindeki güçlü inhibitör etkisi nedeni ile antiagregan olarak kullanılacaktır. Aspirin'in antiagregan etkisinden COX-1 inhibisyonu sorumludur. Trombositler yapısal olarak COX-1 içerirler fakat endotoksin gibi indükleyicilere cevaben COX-2 sentezleyemezler. COX-1 selektif inhibitörlerin geliştirilmesi antiagregan tedaviye de önemli katkılarda bulunacaktır.

Solunum Yolları ve COX-2

Solunum yolları epitel hücrelerinde proinflamatuvar sitokinler COX-2'yi indüklerler (11) ve esas olarak PGE₂ oluşumuna neden olurlar. Pulmoner epitel hücrelerinde COX-2 indüksiyonunun yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu tartışmalıdır. COX-2 indüksiyonu sonucu oluşan PGE₂ bronş düz kasını gevşetir, kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin salıverilmesini azaltır, mukus sekresyonunu önler ve proinflamatuvar sitokinlerin salıverilmesini inhibe eder. Dahası COX-2 indüksiyonu ile substrat arakidonik asid, bronkokonstriktör lökotrienlerin oluşumundan sorumlu lipoksijenaz yolağından siklooksijenaz yolağına çekilmiş olur. Bu etkiler solunum yolu kronik iltihabi hastalıklarında istenen yararlı etkilerdir ve COX-2 indüksiyonunun bir savunma mekanizması olabileceğini düşündürmektedir. Bronşiyal astımda glukokortikoid ilaçların yararlı olmaları COX-2 ekspresyonunun inhibisyonundan çok indüklenebilen nitrik oksid sentaz (iNOS) ekspresyonunun inhibisyonuna bağlı olabilir.

COX-2'den Yoksun Fareler (12):

Gen hedeflemesi ile oluşturulan COX-2'den yoksun farelerde renal gelişim anomalileri ve kardiyak fibrosis görülmüştür. Bu bulgular COX-2'nin normal böbrek gelişiminde rolü olabileceğini ve kardiyomyopatilerde COX-2 eksikliğini düşündürmektedir. Bu farelerde, lipopolisakkarid ile oluş-

turulan hepatosellüler hasarın azalmış olduğu da gözlenmiştir. Ayrıca, dişi farelerde infertilite saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for the aspirin-like drugs. *Nature* 1971; 231: 232-35
2. Picot D, Loll PJ, Garavito RM. The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H₂ synthase-1. *Nature* 1994; 367: 243-49
3. Smith WL, Meade EA, DeWitt DL. Pharmacology of prostaglandin endoperoxide synthase isoenzymes-1 and -2. *Ann NY Acad Sci* .1994; 714: 136-42
4. Vane JR, Botting RM. Regulatory mechanisms of the vascular endothelium: an update. *Pol J Pharmacol* 1994; 46: 499-521
5. Laneville O, Breuer DK, DeWitt DL, et al. Differential inhibition of human prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2 by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 927-34
6. Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, et al. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 90: 11693-97
7. Flower RJ, Vane J. Inhibition of prostaglandin synthase in brain explains the antipyretic activity of paracetamol (4-acetamidophenol). *Nature* 1972; 240: 110-11
8. Vane J Towards a better aspirin. *Nature* 1994; 367: 215-16
9. Chan CC, Boyce S, Brideau C, et al. Pharmacology of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, L-745,337: a novel nonsteroidal antiinflammatory agent with an ulcerogenic sparing effect in rat and nonhuman primate stomach. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 1531-37
10. Futaki N, Takahashi S, Yokoyama M, et al. NS-398 a new antiinflammatory agent, selectively inhibits prostaglandin G/H synthase/cyclooxygenase (COX-2) activity in vitro. *Prostaglandins* 1994; 47: 55-9
11. Mitchell JA, Belvisi MG, Akarasereenont P, et al. Induction of cyclooxygenase-2 by cytokines in human pulmonary epithelial cells: regulation by dexamethason. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 1008-14
12. Dinchuk JE, Car BD, Focht RJ, et al. Renal abnormalities and an altered inflammatory response in mice lacking cyclooxygenase II. *Nature* 1995; 378: 406-9



Miacalcic®

Sentetik Salmon Kalsitonini



Osteoporozu
yaşamak
zorunda değil...

Miacalcic®- Bileşimi: 50 ve 100 i.ü. sentetik salmon kalsitonini içeren ampul ve 50 i.ü. sentetik salmon kalsitonini içeren nazal sprey. **Endikasyonları:** Postmenopozal osteoporoz, senil osteoporoz, sekonder osteoporoz, osteolize bağlı kemik ağrıları, hiperkalsemi ve hiperkalsemik kriz, Paget hastalığı, nörodistrofik hastalıklar (Sudeck hastalığı), akut pankreatit (prospektüse bkz.). **Kullanım şekli ve dozu:** Endikasyon ve uygulama yöntemine göre değişmektedir (geniş bilgi için prospektüse bkz.). **Kontrendikasyonları:** Kalsitonine bilinen aşırı duyarlılık. **Uyarılar:** Gebelik ve emzirme dönemlerinde, kullanılması önerilmez. Kalsitonine şüpheli aşırı duyarlılığı olan hastalarda cilt testi önerilir, çocuklarda kalsitonin sadece kısa süreler için kullanılmalıdır. Nazal spreyde ek olarak, kronik rinitle hastalarda düzenli kontrol gerekir. **Yan etkileri:** Bulantı, kusma, sersemlik, sıcaklık hissi ile birlikte al basması, poliüri, titreme. Enjeksiyon bölgesinde lokal olarak ve yaygın deri reaksiyonları biçiminde aşırı duyarlılık reaksiyonları, izole vakalarda, taşikardi, hipotansiyon, ve kollapsla birlikte anafilaktik tipte reaksiyonlar. İntranazal uygulamada yan etkilere daha az rastlanır. (Geniş bilgi için prospektüse bkz.). **Ticari şekli:** Miacalcic 100 i.ü. ampul (1 ml), 50 i.ü. ampul (1 ml), Miacalcic 50 i.ü. / aktivasyon nazal sprey (en az 14 aktivasyonluk şişe).

Ayrıntılı bilgi firmamızdan temin edilebilir.
SANDOZ ÜRÜNLERİ A.Ş. / İLAÇ BÖLÜMÜ
4. Levent, 80640 İSTANBUL Tel. (212) 279 89 00

 **SANDOZ**

Osteoporoz

Moderatör : Dr. Yeşim Gökçe-Kutsal¹

**Tartışmacılar : Dr. Miyase Bayraktar², Dr. Timur Gürkan³,
Dr. Mazhar Tokgözoğlu⁴**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Profesörü¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi Doçenti², Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Profesörü³, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Doçenti⁴

Y. Gökçe-Kutsal: Osteoporoz kemikte kalitatif ve kantitatif anlamda kayıp ve buna bağlı olarak gelişen atravmatik kırıklar ile karakterize bir durumdur (1).

Bu panelde osteoporoz konusu ile ilgili uzman tartışmacılar kendilerine moderatör tarafından yönlendirilen soruları yanıtlarak tanım, sınıflandırma, post-menopozal osteoporoz fizyopatolojisi, görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal belirleyiciler, hormon replasman tedavisi ve diğer alternatif ilaçlar, osteoporoz komplikasyonu olan kırıklar ve rehabilitasyonu gibi çeşitli konularda görüş bildireceklerdir.

Osteoporozun önemi nedir?

M. Bayraktar: Kemik kütlesindeki azalma kemigin gücünde, dayanıklılığında bir azalmaya neden olarak ağrı ve deformitelerin eşlik ettiği kırıklara yol açar. Osteoporoz, genellikle yaşlıların hastalığıdır. Genç yaşlarda ortaya çıkması çoğu kez primer kemik patolojisinden ziyade bir diğer hastalığın kemik metabolizmasını bozmasına bağlıdır. Yaşlı popülasyonun giderek arttığı dünyamızda, artan yaşlı nüfusa paralel olarak osteoporoz ve buna bağlı kemik kırıkları da artmaktadır. Osteoporoz halen Amerika'da 20 milyon insanın sorunudur ve ülkedeki 65 yaş üzerindeki her 4 kadından biri osteoporozludur. Her yıl yaklaşık 1.3 milyon insanda osteoporozla ilgili kemik kırıkları ortaya çıkmaktadır (2). Bu da sorunun önemini göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Kemik kütlesini etkileyen faktörler nelerdir?

M. Bayraktar: Kemik kütlesinde genetik fak-

törler, çevresel faktörler ve hayat şekli önemli rol oynar. Şöyle ki, erkekler kadınlardan daha büyük kemik kütlesine sahiptirler. Osteoporozlu kadınların çocukları daha düşük kemik kütlesine sahiptirler. Kemik kütlesinin üzerinde etkili olan en önemli faktörlerden ikisi beslenme, özellikle çocukluk ve gençlik yıllarında alınan kalsiyum miktarı ve mobilizasyondur. Beslenmenin iyi olmadığı ülkelerde ulaşılan kemik kütlesi daha düşük olacağından osteoporoz riski de belirgin olarak artacaktır(3). Alkol, kafein ve sigaranın ise kemik kütlesinin oluşmasında negatif etkileri vardır. Tüm bu nedenlerden dolayıdır ki her toplumun ulaşılan en büyük kemik kütlesi farklı olacaktır. Hatta aynı toplum içinde ve aynı seksteki kişiler arasında dahi çok farklı kemik kütlesi sonuçları elde edilebilir.

Osteoporoz nasıl sınıflandırılmaktadır?

M. Bayraktar: Osteoporoz çeşitli nedenlerle ortaya çıkan bir sendromdur. Basit bir sınıflama Tablo 1'de verilmiştir. Sekonder formda diğer patolojiye ait klinik bulguların bulunması önemlidir ve bu grup hastalar genellikle gençlerdir. Primer osteoporozun kendi içinde sınıflanmasında post-menopozal devrede ortaya çıkan ile senil osteoporozu ayırt etmek zordur (4). Senil osteoporoz 70 yaşından sonra belirginleşirken post menopozal osteoporoz daha erken dönemden, menopozdan 5-10 yıl sonra ortaya çıkar. Postmenopozal osteoporozda, kemik kaybı hızlıdır, bu nedenle metabolik olarak daha aktif olan trabeküler kemik sıklıkla tutulur, en yaygın kırık yerleri vertebra ve distal radiusdur. Buna karşılık senil osteoporozda hem trabeküler hem de kortikal kemik etkilendiğinden

karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır.

Osteoporozlu hastanın değerlendirilmesi ve takibi nasıl yapılır?

Y.Gökçe-Kutsal: Bu hastaların değerlendirilmesi; öykü, fizik inceleme, laboratuvar testleri, görüntüleme yöntemleri ve ayırıcı tanıya yönelik yaklaşımlar olarak beş aşamada ele alınır:

A. Öykü: Hastada aşağıdaki durumların varlığı sorgulanmalıdır:

1. Risk faktörleri (10,11) (Tablo 2). 2. İkincil hastalıkların belirlenmesi 3. Kemik yıkımına yol açabilecek ilaçların kullanımı (kortikosteroid, metotreksat, tiroid esktreleri, heparin vs). 4. Düşme

Tablo 2. Osteoporozda risk faktörleri

Kadın olmak
Premenopozal östrojen yetersizliği (ör: anoreksia nervosa, atletik amenore)
Erken, cerrahi menopoz
Zayıf olmak
Yaş
Düşme olasılığının artmış olması
Düşmeye karşı nöro-musküler yanıtta azalma
Siğara, kafein, alkol, ilaçlar
Diyet ile düşük kalsiyum alımı
Immobilizasyon
Genetik yatkınlık
Sekonder osteoporoz yapan hastalıklar

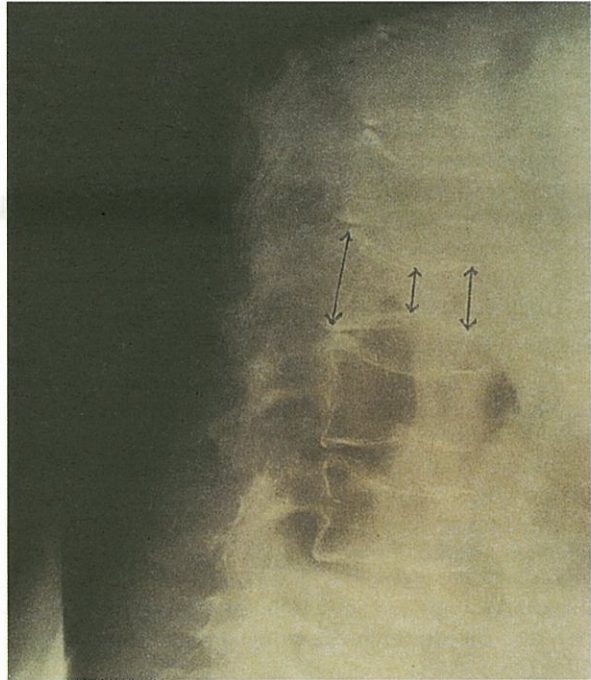
olasılığını artıracak hastalıklar veya ilaçlar 5. Ailede osteoporoz öyküsü 6. Diyet ile kalsiyum alımı

B. Fizik İnceleme

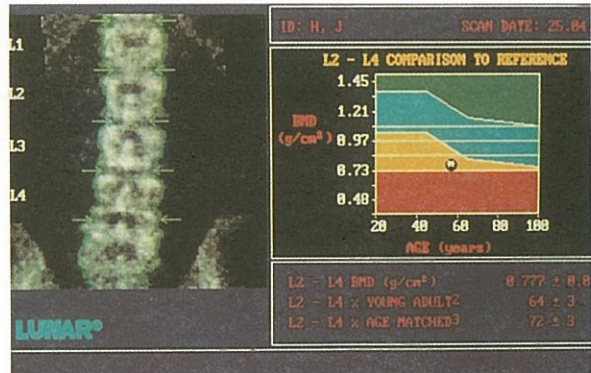
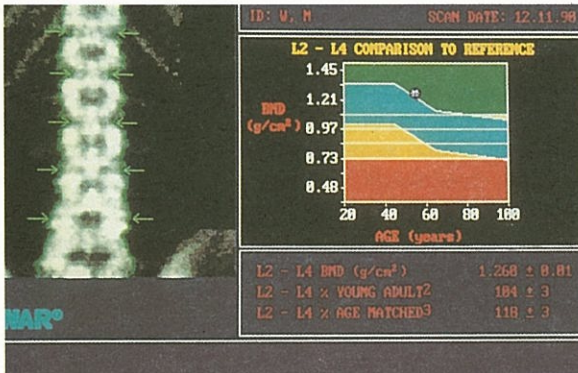
1. Vücut ağırlığı ve boy (12). 2. Dişlerin incelenmesi; periodontal sorunların araştırılması 3. Hiperparatiroidi veya Cushing hastalığının araştırılması 4. Kifoz ve lordoz derecesi (X-ray, spondilometre, inklinometre vs.) (13). 5. Postür analizi (14). 6. Has-

Tablo III: Osteoporoz ayırıcı tanısında serum Kalsiyum (Ca), Fosfat (PO4), Alkalen fosfat (AP) ve 25 hidroksivitamin D (25OHD) düzeylerindeki değişiklikler

Hastalık	Ca	PO4	AP	25OHD
Osteoporoz	N	N	N	N
Osteomalazi	N	Ø	N	Ø
Renal				
Osteodistrofi	Ø	N	Ø	N
Hiperparatiroidi	Ø	N	Ø	N
Paget hastalığı	N	N	Ø	N



Resim 1: Lateral lumbosakral garfide vertebra korpus yüksekliği ölçümü ile kompresyon kırıklarının değerlendirilmesi.



Resim 2 A-B: Lumbal bölge DEXA ölçümünde A- Normal, B- Osteoporotik hastanın görüntüsü.

tanın sık düşmesine neden olabilecek faktörlerin saptanması; yaşlılık, işitme kaybı, görme kaybı, postüral bozukluklar gibi. 7. Yürüyüş mobilite ve adeste gücü.

C. Laboratuvar incelemeler

1- Serum total ve iyonize ve iyonize kalsiyum düzeyi, tam kan sayımı, idrar incelemesi, 2- Serum protein elektroforezi, 3- Serbest tiroksin ve TSH düzeyi, 4- 24 saatlik idrarda hidroksiprolin düzeyi veya piridinolin çapraz bağlarının düzeyi (15), 5- Diğer tüm biyokimyasal incelemeler (karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri gibi), 6. İdrar kalsiyum / kreatinin oranı

D. Görüntüleme yöntemleri

1. Torakolomber vertebra grafileri, pelvis grafileri (Bel ve sırt ağrısı yapabilecek diğer patolojileri ekarte etmek amacı ile), 2. Kemik mineral dansitesi ölçüm yöntemleri (16), 3. Metastatik osteolizis veya "inflamatuvar" lezyonları ekarte etmek amacı ile radyonüklid sintigrafileri

E. Sekonder osteoporozu neden olabilecek faktörlerin araştırılması

1. Myeloma ve lösemiye ekarte etmek için; Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, serum protein elektroforezi, idrar immünoelektroforezi. 2. Hiperparatiroidizm ve osteomalazi için; Kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve 24 saatlik lik idrar kalsiyumu (Tablo III), 3. Kemik biyopsisi. Osteoporoz ile birlikte seyreden osteomalazi veya diğer metabolik kemik hastalıklarının varlığından kuşku duyulduğu zaman tetrasiklinle işaretlenen kemikte histomorfometrik çalışma yapılması gerekir (17).

Osteoporozun erken tanısında hangi görüntüleme yöntemleri yeğlenmelidir?

Y. Gökçe-Kutsal: Radyografleri: En önemli olgu vertebral deformitelerdir; "end-plate" de belirginleşme, vertikal trabekülasyonda bağıl hipertrofi, dansite azalması gibi bulgular osteoporoz için spesifik kabul edilmemektedir. Kemik dozunda çekilen lateral torakal grafilerde T4-T12 arasındaki vertebralarda korpusun anterior ve posterior yükseklikleri ile orta kısmının yüksekliği (cm olarak) ölçülmeli ve birbirine oranlanmalıdır. %15 oranında azalma kırık şeklinde yorumlanır (Resim 1)(18).

Radyoizotop kemik sintigrafisi: Bir vertebrada kırık söz konusu ise radyoizotop madde veya farmakolojik ajanın (sıklıkla Tc 99m MDP kullanılır) tutulumu artar. Osteoporoz, osteomalazi ve metastaz ayırıcı tanısında yararlıdır.

Kemik mineral dansitesi ölçüm yöntemleri:

1. Single foton absorpsiometri (SPA): Radius distali ölçülür, 10 dk sürer. Belirgin spinal defor-

mitesi olup omurga ölçümlerinin güvenilir sonuç vermeyeceği olgularda kullanılabilir.

2. Dual foton absorpsiometri (DPA): L2-4 arası ve femur boynu ölçülür; sonuç gr/cm² şeklinde ifade edilir. Dezavantajı yalnızca negatif sonuç verebilmesidir (19,20). Örneğin inen aorta kalsifikasyonu, skolyoz, spinal kanalda radyopak madde kalıntıları, osteofitler ve ligaman kalsifikasyonları varsa hastanın kemik yoğunluğu olduğundan yüksek çıkar ve bu hastalarda femur boyun ölçümü yeğlenmelidir.

3. Dual enerji x-Ray dansitometri (DEXA): En sık kullanılan yöntemdir. Radyasyon dozu 1-3 miliremdir ve prosedür 2-5 dakika sürer. Yayılan huzmenin yoğunluğu DPA dan fazladır; daha hızlı görüntü eldelenir fakat yalnızca negatif değer elde etme riski vardır. Lateral ölçüm daha güvenilir sonuç verir. Lumbal omurga, femur boynu veya tüm vücut ölçülebilir (Resim 2 A ve B)(21).

4. Kantitatif bilgisayarlı tomografi: Gerçek kemik yoğunluğunu ölçerek gr/cm³ cinsinden sonuç veren bu tekniğin avantajı trabeküler ve kortikal kemiği ayrı olarak ölçebilmesidir (Resim 3). Ayrıca ekstraosseöz kalsifikasyonlar ile yalnızca negatif sonuç elde etme riski yoktur. Dezavantajı 100-500 milirem gibi yüksek dozda radyasyon alınmasıdır.

5. Ultrason: Ucuz, hızlı ve radyasyonsuz bir yöntemdir. Kırık riskini saptama konusunda ve kemik trabekül kalınlık ve sayısının ölçümünde üstünlüğü kanıtlanmıştır, fakat öntanıda çok güvenilir değildir (22).

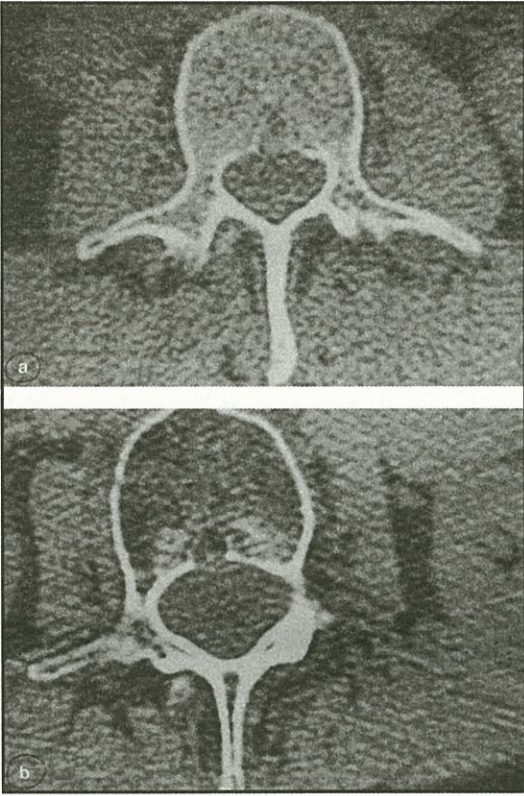
6.Kantitatif magnetik rezonans: Trabeküler kemik matriksi ve kemik iliği arasında magnetik hassasiyet açısından belirgin farklar olması magnetik çizgilerde distorsiyona neden olmakta ve homojenlik kaybolarak bu olay; sinyal yoğunluğunu, gradient eko görüntülerini ve transvers relaksasyon zamanını etkilemektedir, böylece normal ve osteoporotik trabekülasyon ayırd edilebilmektedir (23).

Kanis ve arkadaşları kemik mineral dansitesi genç populasyon ortalamasının 1 SD(standart sagma) altındakileri osteopenik, 1 ila 2.5 SD altındakileri osteoporotik, 2.5 SD altındakileri ve kırığı olanları da yerleşmiş osteoporoz olarak yorumlamaktadırlar (24).

Gerek erken tanıda gerekse uygulanan tedavinin etkinliğinin takibinde tercih edilen biyokimyasal belirleyiciler hangileridir ?

Y. Gökçe-Kutsal: Sözümlü edeceğim bu testler ile kemik yapım-yıkım hızı ile ilgili objektif bilgiler edinmek olasıdır (25).

A. Kemik formasyonu (yapımı) ile ilgili belirleyiciler:



Resim 3 (a-b): Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile ölçülen a-normal, b-osteoporotik vertebranın görüntüsü.

I. Kemiğe özgü alkalin fosfataz

Osteoblastlarca dolaşıma salınan bir enzimdir. Protein elektroforezi ile izoenzimler ayrılabilir (karaçiğer ve kemik) veya immünoabsorbent assay (ELISA) kullanılabilir.

II. Osteokalsin (Kemik GLA-protein)

Osteoblastlarca üretilen ve dolaşıma salınan bir başka 49 amino asit içeren proteindir. Osteokalsin düzeyleri kemik histomorfometrik çalışma sonuçları ile korelasyon göstermektedir. Yaşlanma ile ve özellikle menopoz sonrasında kemik yapım ve yıkımı arttığı için osteokalsin düzeyi de yükselmektedir.

III. Prokollajen peptidleri

Üretildikten sonra yıkıma uğrayan ve kemikte depolanmadan önce salınan kollajen molekülünün bir parçasının ölçülmesidir. Paget Hastalığında artar, kortikosteroid alanlarda ise azalır.

IV. Gama karboksiglutamik asit

Osteokalsin ve diğer kemik Gla proteinlerinin metabolize olması ile açığa çıkar ve idrar ile atılır. Osteoporozda artabilir, ayrıca hiperparatiroidi ve Paget Hastalığında da yükselir.

B. Kemik rezorpsiyonu (yıkım) ile ilgili belirleyiciler

Yıkım ürünleri genellikle idrarda bakılır. Kemikte yıkım olunca kalsiyum ve kemik matriksinin yıkım ürünleri, öncelikle kollajen, dolaşıma salınır ve idrar ile atılır.

I. Hidroksipirolin (HP)

Hidroksipirolinin idrardaki düzeyi kollajen degradasyonunu yansıtır, kollajenin döngüsünün %50 si kemikte olduğu için bu maddenin miktar tayini kemik döngüsü ile ilgili bilgi de verir. -Içüm yöntemi aminoasit analizi veya kalorimetredir. Yaş ilerledikçe ve menopoz döneminde HP değeri artar. Spot veya 24 saatlik idrarda bakılabilir ve test öncesi jelatinden fakir diyet uygulanması gerekir.

II. İdrarda kalsiyum

Günlük 300 miligramın üzerindeki idrar kalsiyumu kemik yıkımının arttığının göstergesidir.

III. Kalsiyum / kreatinin oranı

İdrarda kalsiyum/kreatinin oranı normalde 0.03-0.82 dir. Oranın artması kalsiyum absorpsiyonunun arttığını düşündürmelidir. İdrar kreatinin değeri normalde 15-25 mg/kg/gün dür.

IV. Piridinolin çapraz bağları

Kemikteki kollajen molekülleri kimyasal bazı köprüler (cross-links) ile birbirlerine bağlanmıştır. Bu bileşikler kemik rezorpsiyon yani yıkım süreci içinde metabolize olmazlar ve idrar ile atılırlar.

V. Serumda tetrat rezistan asit fosfataz (TRAP)

Bu enzim kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastlarca üretilmekte ve dolaşıma salınmaktadır.

Osteoporozda hormon replasman tedavisinin yeri nedir ?

T.Gürgan: Estrojen tedavisine erken postmenopozal dönemde başlanması ile etkin sonuçlar elde edilmekte, osteoporoz ile ilgili kemik fraktür insidansında ortalama %50 azalma görülmektedir. Geç postmenopozal dönemde de düzenli ve uzun süreli estrojen tedavisi ile osteoporotik aktivitede azalma kaydedilmiştir. Belirgin osteoporozu olan kadınlarda estrojen tedavisi ile vertebral kemik dansitesinde %5 lik artış gösterilmiş ve yine vertebral kırıklarda %50 azalma sağlanmıştır (26).

Osteoporozun önlenmesinde tercih edilen; estrojenin uzun süreli ve devamlı kullanımınıdır. Menopoz sonrası başlanıp, 5 yıl süreli kesintisiz olarak kullanılan tedavi ile femur boyun kırıklarında %50 azalma sağlanmaktadır (27).

Estrojen; vitamin D nin aktif metaboliti olan, 1.25 dihidroksi vitamin D'yi pozitif yönde etkileyerek kalsiyum emilimini ve osteoblastlar üzerindeki vitamin D reseptör sayısını artırır. Ayrıca estrojen interlökin-

1 ve interlökin 6 gibi kemik rezorpsiyonunu arttıran ve "insulin like growth faktör I, II" ve "transforming growth factor-beta" gibi kemik oluşumunu stimüle eden faktörlerin regülasyonunu sağlar. Osteoklastik aktivasyonu inhibe ederek de menopozda artan kemik azalır (28).

Osteoporoz tedavisinde uygulanan standart estrojen dozu; 0.625 mg/gün konjuge estrojen veya transdermal 0.05 mg/gün 17 beta estradioldür.

Postmenopozal hormon replasman tedavisinde, estrojenin yarattığı endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riskini (Endometrial kanser insidansında yıllık %0.1 lik artış postmenopozal östrojen tedavisinde gösterilmiştir) azaltmak amacı ile progesteron da estrojen ile birlikte verilmektedir.

Hormon replasman tedavisi dışındaki medikal tedavi yaklaşımları nelerdir ?

M.Bayraktar: Osteoporotik hastalarda kalsiyum gereksiniminin ne olduğu açık değildir. Kalsiyum başlangıçta rezorpsiyonu inhibe eder ve pozitif bir kalsiyum dengesi sağlar (29). Günlük 1000-1500 mg kalsiyum; kalsiyum karbonat (%40 elementel kalsiyum), kalsiyum laktat (%9 elementel kalsiyum), kalsiyum glukonat (%10 elementel kalsiyum) şeklinde verilebilir.

Kalsitonin iyi bir rezorpsiyon inhibe edici ajandır. Osteoporotik hastalarda kemik dansitesi üzerinde etkili olduğu gösterilmişse de bu etki kısa sürelidir. İlk 1-2 yıl içinde kemik kütlelerinde artmaya neden olabilir, uzun süreli kullanımda ise antirezorptiv etkisi azalır (30). Kalsitonin sadece yüksek dönüşüm hızı olan yani rezorpsiyonun arttığı hastalar için önerilmelidir. Bu kısıtlı etkinliğine rağmen çok iyi bir ağrı kesicidir. Unutulmaması gereken bir diğer nokta da bu tedavinin oldukça pahalı olduğudur.

Rezorpsiyon üzerindeki negatif etkisi olan diğer grup ilaçlar ise bi O.K.osfonatlardır. Bunlar osteoklastlar üzerinde direkt etkiyle onların kemik yüzeyine bağlanmasını ve osteoklastlardan asit ve enzim sekresyonunu inhibe ederler. Kemiğin yeniden yapısını azaltırlar. Bu nedenle kemik dönüşüm hızı olan hastalarda ve devamlı kullanımda önerilir (31). Fakat bu ilaçla ilgili uzun süreli çalışmalarda kırık riski üzerinde belirgin bir etkisi görülmemiştir (32).

Vitamin D ve metabolitleri özellikle son yıllarda osteoporoz tedavisinde etkin ajanlar gibi görülmektedir. İntestinal kalsiyum emilimini artırır, hem osteoblast hem de osteoklastlar üzerinde etkili olabilirler. Vitamin D ve metabolitlerinin postmenopozal osteoporozda etkileri tartışmalıdır. Senil osteoporozda günlük 400 IU vit D'den ziyade 1.25 dihidroksi vitamin D3 önerilmektedir (33). Genellikle kalsiyum ile kombinasyon şeklindeki tedavi protokolları tercih edilmektedir. Bu tedavi sırasında hastanın hiperkalsemi yönünden yakın takibi gerekir.

Anabolik steroidler kemik kütlelerini artırma yeteneğine sahiptirler. Fakat ciddi yan etkileri göz önüne alındığında tercih edilmezler.

İnsan PTH (1-34) kemik formasyonunu ve trabeküler kemik kütlelerini artırır (34). Fakat halen osteoporoz tedavisinde hPTH'nin gelecekteki yeri açık değildir.

Flor, osteoporoz tedavisinde etkinliği saptanmış formasyonu artırıcı rezorbsiyonu azaltıcı bir ajandır. Dozun iyi ayarlanması gerekir. Günlük 50 mg altındaki dozlar kemik formasyonunun geçici olarak uyarırken 80 mg üstündeki dozlar anormal kemik formasyonuna neden olurlar. Genelde 1500 mg günlük kalsiyum ile beraber günde 60 mg flor alınması önerilir. Kalsiyum ve bazende vitamin D'nin tedaviye eklenmesi florun yapacağı mineralizasyon defektini önleyebilir (35).

Bir diğer tedavi "aktive et, deprese et, serbest bırak, tekrarla (ADFR) prensibi"dir. Önce formasyonu uyaran ajan, takiben rezorbsiyonu uyararak için deprese edici bir ajan verilir.

Osteoporozda araştırılmakta olan yeni medikal tedavi stratejileri nelerdir ?

Y.Gökçe-Kutsal: Yeni tedavi stratejileri olarak flavonoidlerden ve strontiumdan bahsedilebilir (36).

A. Flavonoidler

Sebze ve meyvada bulunan bitki metabolitlerindedir, östrojenik etkileri vardır. Ör: İpriflavon, oral alımı ile hızla absorbe olur ve karaciğerde metabolize olur. Günlük olarak 600-1200 mg önerilmektedir.

İpriflavon Papet Hastalığında, primer hiperparatiroidide, overiektomize kadınlarda ve osteoporozda önerilmektedir. Ayrıca doğrudan kemiğe etki ile ağrıyı analjezik gereksinimi duymayacak kadar azalttığı da ifade edilmektedir

B. Strontium

Eser elementlerdendir. Oral alımı artınca kemik kalsiyumunu replase eder ve aktif kemik "remodelingi" olan alanlarda depolanır. Besinler ile alımı arttığı zaman dişlere ve kemiklere olumlu etkisi kanıtlanmıştır. Masif dozda alımında ise Strontium raşitizmi geliştirmektedir.

Osteoporozla ilişkili kırıkların özellikleri nelerdir ?

M.Tokgözoğlu: Osteoporotik kemik kütlelerinin kaybı ne kadar fazla ise, daha basit bir kuvvetle kırık oluşması olasılığı o kadar artar. Örneğin ileri derecede osteoporozu olan bir kişinin sırt ağrılarıyla, göğüs ağrıları spontan oluşan vertebra veya kosta kırıklarına bağlı olabilir. Osteoporozda en sık görülen kırıklar; radius distal uç kırıkları (Colles kırığı) dir. Genellikle düşme sırasında kişinin elini yere koy-

Tablo 1. Osteoporoz sınıflaması

I. Primer osteoporoz	II: Sekonder osteoporoz
a) Idiopatik juvenil osteoporoz	a) Endokrin hastalıklar
b) Involyusyonel osteoporoz	1. Cushing sendromu
1. Postmenopozal osteoporoz (Tip I)	2. Hipertiroidizm
2. Senil osteoporoz (Tip II)	3. Hipogonadizm
	4. Diabetes mellitus
	5. Hiperparatiroidizm
	b) Neoplastik hastalıklar
	1. Miyeloproliferatif hastalıklar
	2. Kemik metastazları
	c) Gastrointestinal bozukluklar
	d) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
	e) İlaçlar (tiroid hormon, heparin vs.)
	f) Diğerleri
	1. Romatoid artrit,
	2. İmmobilizasyon

kalça, vertebra ve uzun kemik kırıkları ortaya çıkar. Senil osteoporozda kalsiyum emiliminde azalma ve vitamin D metabolizmasında bozukluklar ön planda iken, postmenopozal olanlarda bunlar diğer bozukluklara sekonder olarak gelişir.

Post menopozal osteoporozda kemik kaybının mekanizması nedir?

T. Gürkan: Normal kemikte "remodelling" eski kemikleri yenisiyle replase ederek iskelet integritesini sağlar ve kalsiyum homeostazında önemli rol oynar. Kemik "remodellingi" trabeküler yüzeylerdeki değişik bölgeler ve kortikal kemikteki Haversian sistemler içinde olur. Bu bölgeler temel multisellüler ünite olarak bilinir. Temel olarak "remodelling"; osteoklastlarca rezorpsiyon ve osteoblastlarca yapılan formasyon ve mineralizasyondan ibarettir. Bir ünitenin "remodelling" siklusu 3-7 ay sürer (5)

"Remodelling" in nasıl kontrol edildiği tam olarak bilinmemekle beraber, ağırlık ve fiziksel aktivitenin mekanik etkisi ve sistemik hormonların (paratiroid hormon, Vitamin D, Tiroksin, Kalsitonin, Östrojenler, Androjenler, Glukokortikoidler, Büyüme Hormonu) bunda rol oynadığı bilinmektedir.

Osteoblastik serideki hücreler, mekanik ve sistemik hormonal uyarılarla lokal mediyatörler salarak matür osteoklast oluşumunu sağlarlar. Bu faktörler arasında CSF, PG, IL-1, IL-6, TNF, TGF-b sayılabilir. Kemik formasyonunu artıran lokal mediyatörler arasında ise IGF, FGF, PDGF, TGF-b vardır.

Kemik kaybı iki temel mekanizma ile olur:

(1) "Remodelling" Dengesizliği: Bir temel birimde formasyon rezorpsiyondan azdır. Bu durum ya rezorpsiyon artışı ile ya da formasyonun azlığı ile olabilir. Bu tür kemik kaybı geri dönüşsüzdür, çünkü "remodelling" siklusu tamamlanmıştır.

(2) Remodelling ünitelerinin sayısında artış, yüksek kemik döngüsü. Bu tip kemik kaybı osteoporozdaki temel mekanizmadır. Bu mekanizma potansiyel olarak geri dönüşebilirler, çünkü remodelling siklusu tamamlanmamıştır (6).

Menopozal kemik kaybı kalsiyum dengesinin bozulması ile seyrederek. Premenopozal -20 mg/gün olan kalsiyum dengesi postmenopozal -40 mg/günün üzerine çıkar. Bu değişiklik idrarda artmış kalsiyum atılımına bağlıdır. Barsaklardan kalsiyum emilimi azalır ve kemik "turnover"i artar (7). Bu olayın primer sebebi ve sıralanması hakkında tartışmalar vardır. Sonuç olarak östrojen yokluğu renal kalsiyum kaybına yol açar, buna da kemik rezorpsiyonundaki artış eşlik eder.

Osteoporozda klinik bulgular nelerdir?

Y. Gökçe-Kutsal: Hastalar sıklıkla sırt-bel ağrılarından yakılarak doktora başvururlar. Asemptomatik dansitometrik osteoporozun söz konusu olduğu olgularda hiçbir belirti vermeden sinsi ilerleyen ve ancak kemik dansitometrik ölçümü ile saptanabilen durumların olabileceği de gözardı edilmemelidir.

Ani başlayan, şiddetli sırt ağrısı ve palpasyon veya perküsyon ile vertebrada ağrı, kompresyon kırığını düşündürmelidir, çünkü osteoporotik olgularda dönme, bükülme, eğilme, ağır kaldırma gibi indirekt travmalar ile gelişebilen kırıklar tipiktir, ayrıca bu hastalarda ağrısız, asemptomatik süreçler de yaşanabilmektedir; ağrının olmaması osteoporozun ilerlemediği anlamına gelmemelidir.

Osteoporozlu kişiler boylarının kısalığını, dorsal kifozlarının arttığını yani postürlerinin bozulduğunu gözlerler (8,9). Ayrıca posterior postür analizinde alt kostaların pelvise yaklaştığı ve bu bölgedeki cilt kıvrımlarının arttığı dikkati çeker. Boy kısalması ve postür bozukluğu sadece dorsal vertebralardaki kompresyon kırıklarına değil intervertebral disklerdeki atrofiye, adalelerde giderek artan kuvvetsizliğe ve dejeneratif değişikliklere de bağlıdır. Her kırık sonrası hastanın boyu 1 cm kısalır; kırık sayısı artarsa deformite gelişir ve kronik sırt-bel ağrısı başlar, çünkü ligaman ve kapsüller gerilmekte, zorlanmaktadır.

Boy-span (kolların iki yana yere paralel olarak açılması ile her iki el 3. parmaklarının ucu arasındaki mesafe) ölçümü sağlıklı kişilerde eşit olmalıdır, osteoporotik hastalarda bu oran boy aleyhine bozulmaktadır.

Osteoporozlu kişilerde periodontal hastalıkların da sıklığı artmakta ayrıca cild incelmemekte adeta şeffaflaşmaktadır.

Vertebralarda çoklu kompresyon kırıklarının söz konusu olduğu bazı hastalarda solunum yetmezliğinin veya spinal kord basısının seyrek de olsa

maya çalışması ile elbileği 90 derece ekstansiyonda iken el üzerine düşme sonucu meydana gelir (37). Yaşlılarda başka bir nedenle çekilen radyografilerde birçok vertebrada spontan olarak oluşmuş çok sayıda vertebra kırığı görülebilir. Osteoporozla bağlı vertebra kırıklarının hemen hemen tamamı yakını, korpusun ön tarafını tutan, yükseklik kaybıyla kendisini gösteren basit kompresyon kırıklarıdır (38). Kırılan fragmanların anteriora yer değiştirmesi nedeniyle oluşan kırıklar çoğu kez nörolojik kayıp oluşturmaz. Femur proksimal kesim kırıkları ağır sistemik hasar oluşturabilirler. Gelişen hasta bakım olanakları, cerrahi teknik, implant teknolojilerine rağmen, yaşlı hastalarda oluşan proksimal femur kırıkları sonrasındaki ilk bir yılda ölüm olasılığı yüzde 14 ila 36 arasındadır (39). Tedavinin bu kırıklarda ameliyatla yapılması, çoğu kez bu hastalarda premorbid sorunların olması nedeniyle iyi tedavi edilse de bu grup hastalar kırık öncesindeki fonksiyonel yaşam düzeylerine ulaşamamaktadırlar (40).

Osteoporozla bağlı kırığı olan hastalara yaklaşım nasıl olmalıdır ?

M. Tokgözoğlu: Osteoporotik hastalar ülkemizde çoğu kez doktora ilk kez kırık oluşması sonrasında gelirler. Bu hastalar ortopedik açıdan stabil hale getirildikten sonra osteoporoz incelemeleri için uygun bir merkeze yönlendirilmelidir. Fizik muayenede bu hastaların zedelenen ekstremitesinin damar sinir durumu dikkatle incelenmelidir. Osteoporotik hastalara da normal kırık yaklaşımındaki gibi, kırık olduğu düşünülen kemiğin iki yönlü grafisi çekilmelidir.

Distal radius kırıkları çok parçalı değilse genellikle acil poliklinik şartlarında kapalı redüksiyon yapılabilir. Kırık, bir atel veya ortezele 5-6 hafta tesbit edilir.

Osteoporozun ileri olduğu hastalarda meydana gelen çok parçalı, eklem yüzeyini de tutan distal radius kırıkları ise tedavide büyük güçlük oluşturur. Bu grup hastalarda metafizer kısmın kemik greftlerle desteklenmesi, eksternal fiksasyon veya açık redüksiyon ve internal fiksasyon eklenmesi gereklidir.

Vertebra kırıklarının tedavisinde nörolojik defisit gelişmediği takdirde cerrahi uygulanmaz, konservatif tedavi esastır. Bu grup hastalarda osteoporozun nedeninin anlaşılması, predispozan faktörlerin giderilmesi, multiple myelom ve metastatik tümör ayırıcı tanısı gereklidir. Ağrı giderici çeşitli ilaçlar yanısıra postür düzeltici egzersizlerle sırta vuran uygunsuz yükler azaltılmaya çalışılır. Ayrıca çeşitli ortezler kullanılarak şikayetleri azaltılabilir. Ancak, ortez uygulanan hastalarda iyi bir egzersiz programı da verilerek, kas atrofisi önlenmelidir.

Proksimal femur kırıklarının tümü cerrahi tedavi gerektiren kırıklardır. Bu nedenle iç hastalıkları, fizik-

sel tıp ve rehabilitasyon, psikiyatri bilim dallarını içine alan multidisipliner bir tedavi yaklaşımı gerekmektedir. Proksimal femur kırıkları yüksek bir morbidite ve mortaliteye sahip oldukları için, hastaların erken dönemde mobilize edilmeleri gereklidir. Femur boyun kırıklarında kırığın deplasmanı ve kırıktan sonra geçen süre önem kazanır. Nondeplase olan ve hastaneye ilk 12-24 saat içerisinde gelen kırıklara acil olarak internal fiksasyon yapılmalıdır. Eğer kırık deplase ise veya hastaneye geç gelmişse hemiarthroplasti denilen, kırık boyun fragmanının protezle değiştirilme işlemi yapılabilir. Bu hastaların pos-

Tablo 4. Çeşitli yaşlarda kalsiyum gereksinimi

Yaş	Ca (mgr/gün)
0	400
1-5	800
11-24	1200-1500
24-50	1000
65	1500
Hamile	1200
Postmenopozal dönemde	
HRT yapılıyor ise	1000
HRT yapılmıyor ise	1500

HRT: Hormon replasman tedavisi

tooperatif dönemde bakımları ve rehabilitasyonları önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır(41).

Osteoporozun önlenmesi ve rehabilitasyonunda temel prensipler nelerdir?

Y. Gökçe-Kutsal: Hamilelik süresince yeterli kalsiyum alımı hem annenin hem de fötüsün kemik gelişimini olumlu etkileyecektir. Doğumdan adölesan döneme kadar kalsiyum alımının yeterli olması, sağlıklı kemik formasyonu açısından gereklidir (Tablo IV) (8).

Osteojenik stimülatör olması nedeni ile gerek profilaksizde gerekse tedavide ve rehabilitasyonda egzersiz önemli yer tutar. Genç ve kardiyovasküler sorunu olmayanlara haftada 3 kez minimum 30 dakika aerobik egzersiz veya haftada 3 kez 1 saatlik yürüyüş kemik kütlelerini artıracığı için önerilmektedir. Yaşı, hastalık süresi, hastalık öncesi yaşam şekli, kardiyovasküler problemleri göz önüne alınarak her hastaya ayrı bir egzersiz programı çizilmesi yararlı olur. Uygun egzersiz programı ile sık düşme ve kırık riski olayının azalması da olasıdır. Omurga ekstansörlerinin güçlendirilmesi, postürün düzeltilmesi amacı ile egzersizler yanında rekreasyon faaliyetleri de önerilmektedir (42).

Sırt ağrısı en sık rastlanan problemdir; akut veya kronik formda olabilir (9). Akut ağrıda; Yatak isti-

rahatı (< 1 hafta), basit analjezikler, konstipasyonun önlenmesi, uygulanabilirliği olan hafif egzersizler, omurgayı korumak amacı ile uygun pozisyonlanmanın yapılması, fizik tedavi olarak yüzeyel ısı ve hafif masaj uygulaması önerilir. Kronik ağrıda; postürün mümkün olduğunca düzeltilmesi, gerekirse ligamanların gerilmesini azaltmak için sırtı destekleyen korse verilmesi, omurgaya vertikal kompresyonu artırarak kompresyon kırıklarına yol açan aktivitelerin önlenmesi, makul bir egzersiz programı hazırlanması, medikal tedaviye başlanması gereklidir.

SONUÇ

Osteoporoz önemli oranlarda iş gücü ve fonksiyonel kapasite kaybına neden olan, gerek tanısı gerekse tedavisi açısından multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Hastalığın önlenmesinde bilinçli bir diyet ve egzersiz programının yararı yadsınamaz. Pratik ve güvenilir tanı yöntemlerinin tercih edilmesi, tedavi yaklaşımlarının her hasta için özgül olarak planlanması, görüntüleme ve laboratuvar yöntemleri ile hastanın izlenmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

- Rodan GA. Good hope for making osteoporosis a disease of the past. *Osteoporosis Int* 1994;4: 5-6.
- Peck WA, Riggs BL, Bell NH. Research directions in osteoporosis. *Am J Med* 1988;84: 275-82.
- Matkovic V, Fontana D, Tominac C et al. Factors that influence peak bone mass formation: a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1979;32: 540-49.
- Riggs BL, Melton LJ. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1988; 109: 870-73.
- Eriksen EF. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone. *Endocr Rev* 1986;7: 379-408.
- Frost HM. The pathomechanics of osteoporosis. *Clin Orthop* 1985; 200: 198-225.
- Bullamore JR et al. Effect of age on calcium absorption. *Lancet* 1970; ii: 535-37.
- Levin RM: Osteoporosis; Prevention is key to management. *Geriatrics*. 1993; 48 :18-24.
- Lukert BP: Vertebral compression fractures: How to manage pain, avoid disability, *Geriatrics*. 1994; 49: 22-26.
- Gökçe-Kutsal Y: Osteoporoz. *Klinik Seriler Dergisi*. 1993; 3:25-33.
- Seeman E, Yung N, Szmukler G, Tsalamandris C et al: Risk factors for Osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1993; 3 (Suppl 1): 40-43.
- Gökçe-Kutsal Y, Sivri A, Özker R, Gürkan T, Kişnişçi H. HİTF menopoz kliniği postmenopozal sendromda kas-iskelet sistemi bulguları. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi* 1993; 4(3): 174-178.
- Gökçe-Kutsal Y, Narman S, Başgöze O: A new approach to lumbar lordosis: Lordotic index. *Ankara Tıp Bülteni*. 1986;8:225-30.
- Çakıcı A, Gökçe-Kutsal Y, Aka A, Karataş F, Altıoklar K: Geriatrie postür analizi. *Fizyoterapi Rehabilitasyon Dergisi*. 1988; 5(5-6): 485-494.
- Eastell R, Peel NFA, Hannon RA et al. The effect of age on bone collagen turnover as assessed by pyridinium crosslinks and procollagen IC-Terminal peptide. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 100-101.
- Guglielmi G, Gluer CC, Majumdar S et al: Current methods and advances in bone densitometry. *Eur Radiol*. 1995; 5: 129-39.
- Lundy MW, Stauffer M, Wergedal JE. Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies in placebo-treated versus fluoride treated subject. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 115-29.
- Narman S, Gökçe-Kutsal Y, Başgöze O, Özaran K, Paker N. Postmenopozal osteoporozda kalsitonin tedavisi. *Ortopedi, Travmatoloji ve Rehabilitasyon Dergisi* 1988; 2: 63-69.
- Sivri A, Kılınc S, Gökçe-Kutsal Y, Anyürek M. Bone mineral density in Ankylosing spondylitis. *Clin Rheum* 1996; 15: 51-54.
- Çeliker R, Gökçe-Kutsal Y, Cindaş A, Anyürek M, Renda N, Koray Z, Başgöze O. Osteoporosis in RA: Effect of disease activity. *Clin Rheum* 1995; 14(4):429-33.
- Myers BS, Arbogast KB, Lobaugh B. Improved Assessment of lumbar vertebral body strength using supine lateral dual energy x-ray absorptiometry. *J Bone Mineral Res* 1994; 9: 687-94.
- Turner CH, Peacock M, Timmerman L, Neal JM, Johnston Jr CC. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 130-35.
- Majumdar S, Genant HK. A review of the recent advances in magnetic Resonance imaging in the assessment of osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1995; 5:79-92.
- Kanis JA, Geneusens P, Christiansen C. On behalf of the working party of the European Foundation for osteoporosis and bone disease. Guidelines for clinical trials in osteoporosis. *Osteoporosis Int*. 1992;1:182-188.
- Riis BJ: Overgaard K, Christiansen C. Biochemical Markers of bone turnover to monitor the bone response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteoporosis Int* 1995;5:276-80.
- Hormon Replacement Therapy ACOC Technical Bulletin Number 166-April 1992 *Int J Gynecol Obstet* 1993; 41:194-202.
- Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy

- on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990;336:265-9.
28. Horowitz M Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 1993;260:626-32.
 29. Nordin BEC, Horsman A., Marshall DH. Calcium requirement and calcium therapy. *Clin Orthop* 1979;140:216-39.
 30. Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, et al. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984; 33: 295-303.
 31. Watts N, Harris S, Genant H, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med* 1990;322:802-9.
 32. Jackson RD, Harris ST. Genant HK, et al. Cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1992;17 (Suppl 1): 154.
 33. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, et al. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-6.
 34. Dempster DW, Cosman F, Parisien M, et al. Anabolic effects of parathyroid hormone on bone. *Endocrine Rev* 1993; 14:670-709.
 35. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Effect of sodium fluoride, calcium, phosphate, and vitamin D2 on trabecular bone balance and remodelling in osteoporotics. *Bone* 1985; 6:381-9.
 36. Brandi ML: New treatment Strategies: Ipriflavone, Strontium, vitamin D metabolites and Analogues. *Am J Med.* 1993; 95 (Suppl 15A): 69S-74S.
 37. Herndon JH: Distal radius fractures: Nonsurgical treatment options. *Instructional Course Lectures* 1993;42:67-72.
 38. Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD: Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 750-56.
 39. Koval KJ, Zuckerman JD: Functional recovery after fracture of the hip. *J Bone Joint Surg* 1994;76A:751-58.
 40. Davis FM, Woolner DF, Frampton C et al: Prospective, multicentre trial of mortality following general or spinal anesthesia for hip fracture surgery in the elderly. *Br J Anaesth* 1987;59:1080-88.
 41. Myers ER, Hayes WC. Age-related hip fractures. *Current Opinion in Orthopedics* 1994, 5:9-15.
 42. Drinkwater BL: Exercise in the prevention of osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 1993; 3(Suppl 1) 169-71.

Erken evre meme kanserinin tedavisi

Tartışmacılar : Dr. İskender Sayek¹, Dr. İ. Lale Atahan²
Yorumcu : Dr. Eşmen Baltalı³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Genel Cerrahi Anabilim Dalı Profesörü¹, Radyoterapi Anabilim Dalı Profesörü², İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Ünitesi Profesörü³

1. Radikal cerrahi

Dr. İskender Sayek

Son 20 yıldır önemli değişikliklere rağmen meme kanserinin cerrahi tedavisinde çoğunlukla uygulanan yöntem halen modifiye radikal mastektomidir. Meme kanserinin tedavisi için gerekli üç komponent vardır, bunlar primer tümör, multifokal karsinom ve aksiller lenf nodu metastazlarıdır. Bunlara yönelik cerrahi tedavinin amacı kür sağlanması, hastalığın lokal kontrolü ve evrelendirmedir (1). Bu üç komponente yönelik uygulanabilecek yöntemler arasında radikal mastektomi tek cerrahi yöntemdir.

Bu amaca yönelik yapılacak cerrahinin hastalığın biyolojisine uygun olması gerekir. 19. yüzyılda Halsted meme kanserinin kademeli olarak yayıldığını ileri sürmüştür. Memede ortaya çıkan kanser merkezden dışa doğru bölgesel lenf nodlarına lenfatik permeasyon yoluyla yayılmaktadır. Bunu takiben lenfatik yayılımın devam etmesi ile akciğer, karaciğer ve kemikler tutulmaktadır. Bu hipoteze göre bölgesel lenf nodları kanserin yayılımı yönünden bir engel olarak kabul edilmektedir. Lenf nodu tutulumu sonrası uzak metastaz gelişir. Bu nedenle meme dokusu ve lenf nodlarının en-blok olarak çıkarılması daha uygundur. Ancak böyle bir yaklaşımla hastalığın yerel uygun tedavisi ile meme kanserinde kür şansı ortaya çıkar. (2).

Bu biyolojik faktörlerin yanında lenfatiklerin anatomik yerleşimi de önemlidir. Meme lenfatikleri pectoralis kasını delerek ilerlerler. Bu lenfatikler interpektoral bölgede Rotter lenf nodlarına dökülürler. Meme kanserlerinde bu lenf nodlarında % 19 dolaylarında metastaz saptanmıştır (3). Bu lenf nodlarının geride bırakılması lokal rekürrensi art-

tıracaktır. Bu lenf nodlarının çıkarılması için her iki pectoralis kasının birlikte çıkarılması gereklidir. Bunun yanında yetersiz bir aksilla diseksiyonu aksillar lenf nodu metastazlarını değerlendiremez ve % 14 dolaylarında daha az gösterir (4). Ayrıca anatomik olarak iyi bir aksilla diseksiyonu için pectoralis minör kasının çıkarılması daha uygun olabilir. Bu nedenle anatomik faktörlere bağlı olarak ta mastektomi yapılması daha uygundur.

Meme kanserinin Halsted'e göre yayılım biyolojisi ve anatomik faktörlerin yanında cerrahların mastektomi tercih etmelerinin diğer bir önemli nedeni de meme kanserlerinin multisentrisitesidir. Multisentrisite tümörün olduğu memede birden çok tümörün varlığıdır. Multisentrisite oranları değişik çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Ancak memenin tümünün kesitlerinin alınması durumunda bu oran %70'lere kadar çıkmaktadır. (5) Lezyonun invazyon derecesi, tümörün çapı ve histolojik tipi multisentrisite oranlarını etkilemektedir. Multisentrisite oranlarının düşük bildirildiği çalışmalarda bu oranın düşüklüğü memenin tümünün kesitlerinin alınmamasına bağlıdır. Mamografinin uygun kullanımı ile multisentrik tümörlerin saptanması olasılığı da artacaktır.

Multisentrisitenin bu oranlarda olması nedeniyle lokal eksizyon yapılması durumunda tümör rekürrens oranları belirgin olarak artacaktır. Rekürrens oranı radyoterapi yapılmaması durumunda lumpektomide Fisher ve arkadaşları tarafından % 37 radyasyon ile % 12 olarak bildirmişlerdir (6). Kurtz ve arkadaşları da radyoterapi ve lokal eksizyon ile rekürrens oranını %11 olarak vermişlerdir (7). Dolayısıyla ameliyat sonrası radyoterapi ile bile

olsa belirli oranda lokal rekürrens olasılığı vardır. Haagensen radikal mastektomiden sonra lokal rekürrensi Columbia A evresinde ilk 10 yıl %3.7 ve daha sonra 37 yılda %0.6, B evresinde ise bu rakamlar sırasıyla %12 ve % 1.4 olarak bildirmiştir. Bu rekürrens oranlarını belirleyen en önemli faktörlerden birisi aksillar lenf nodu tutulumudur (3).

Tinnemans ve arkadaşları palpe edilemeyen meme kanseri olgularında eksizyon sonrası mastektomi spesimenlerinde primer kitle dışında invazif gurupta % 64.4 noninvazif gurupta ise % 65.6 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Okült karsinom olgularında ise bu oran %39.5 tir (8). Bu tümörlerin geride bırakılması rekürrens gelişmesinde önemli bir rol oynar.

Holland ve arkadaşları ise 282 olguda yaptıkları bir çalışmada primer tümör odağının dışında %63 oranında ikinci bir tümör ve bunlardan %20'sinin tümörün 2 cm yakınında diğerlerinin ise dışında olduğunu bildirmişlerdir.(9)

Meme kanserinin özelliklerinden bir tanesi de bu hastalığın bazen çok yavaş seyirli olmasıdır. Bu nedenle bir yöntemin geçerliliğini belirlemek için

2. Meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi

Dr. İ. Lale Atahan

Meme koruyucu tedavi ilk olarak Keynes'in intakt memeye ve bölgesel lenfatiklere radyum iğneleri ile interstisyel brakiterapi (ve-veya tümör rezeksiyonu) uygulaması ile başlamış ve 1930'ların sonunda Baclesse (Paris), Mustakallio (Helsinki), Peters (Toronto) tarafından tümör rezeksiyonu sonrası ortovoltaj tedavi cihazları ile eksternal radyoterapi uygulanması ile devam etmiştir. Mustakallio serisinde meme koruyucu cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilen hastaların 25 yıllık uzun süreli takiplerinde mastektomili hastalarla aynı sağkalım oranları elde edilmişse de ortovoltaj tedavi cihazları ile radyoterapi yapıldığından total tümör dozu düşük kalmış ve mastektomiye göre daha fazla oranda lokal rekürrens görmüştür(10). 1950'lerde Co60 teleterapi cihazı ve Lineer hızlandırıcıların kullanımları ile radyoterapide meydana gelen teknik ilerlemelerle meme koruyucu tedavi daha kolay tolere edilebilen ve daha iyi lokal kontrol sağlanabilen bir tedavi haline gelmiştir. 1970 başlarında Amerika ve Avrupada kabul görmeye başlamış, hasta seçimi ve

uzun süreli izlemlere gerek vardır. İzlem sürelerinin 10 yılın üzerinde olması daha doğru bir değerlendirme sağlayacaktır. Bu konuda şüphesiz en değerli çalışmalardan birisi Haagensen'in 35 yıla kadar varan izlem sonuçlarını veren çalışmasıdır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre radikal mastektomide Columbia sınıflandırmasına göre A evresinde 10 yıllık yaşam %82, 16-20 yıllık yaşam oranı % 76, 31-35 yıllık yaşam oranı ise % 63'tür.(3) Konservatif cerrahi yöntemlerinin bu rakamlarla karşılaştırılabilmesi için bu izlem sürelerine erişmesi gerekir.

Sonuç olarak meme kanserinin cerrahi tedavisinde radikal cerrahi daha uygun bir yaklaşımdır. Bunun en önemli nedenleri hastalığın biyolojik tavrı, lenfatiklerin dağılımı ve multisentrisitenin yüksek oranda olmasıdır. Bu nedenle rekürrensi minimale indirecek, meme tüm lenfatiklerini içerecek bir yaklaşım sadece radikal cerrahidir. Ayrıca konservatif yöntemlerin sürelerinin de henüz istenen düzeyde olmaması nedeniyle bir değerlendirme yapılması olanaksızdır. Amaç hastaya uzun yaşam sağlayacak bir cerrahi yöntemin uygulanmasıdır.

tedavi tekniklerine daha çok önem verilerek Joint Center for Radiation Therapy(JCR), MD Anderson hastanesi, Yale gibi önemli merkezlerde mastektomi yerine meme koruyucu tedavi uygulamasına geçilmiştir. Bu tedavi yaklaşımının yaygınlık kazanması üzerine tedavi kriterlerinin daha iyi belirlenmesi amacı ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından üç randomize çalışma düzenlenmiştir (1972 - Institut Gustave Roussy, 1973 - Milan, 1976- National Surgery Adjuvant Breast Project- NSABP-B06). Bu randomize çalışmaların sonuçları erken evre meme kanseri tedavisinde çığır açmış ve konservatif yaklaşımın yerini pekiştirmiştir.

Mastektomi ile meme koruyucu tedaviyi karşılaştıran randomize çalışmaların sonuçları

İlk randomize çalışma 1960'larda Londra'da başlatılmış, aksiller diseksiyon yapılmadan düşük doz radyoterapi (30-38gy) ile tedavi edilen hastalarda, Halsted mastektomisi uygulananlara göre daha yük-

sek oranda aksiller rekürens ve düşük sağkalım değerleri elde edilmiş, sonuçlar ümit kırıcı olmuştur. İlk kontrollü randomize çalışma ise, Milan Kanser Enstitüsünde 1973-1980 yılları arasında <2 cm tümörü olan 701 hasta üzerinde kadranektomi, aksiller diseksiyon ve radyoterapi (60gy) ile Halsted mastektomi karşılaştırılarak yapılmıştır. 1981 ve 1986 da yayınlanan sonuçlarında hastalısız ve genel sağkalım açısından her iki tedavi modeli arasında bir fark olmadığı gösterilmiştir(11,12). Milan çalışmasının arkasından arka arkaya diğer enstitülerden de benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bu çalışmalardan sonra daha büyük tümörlerde meme koruyucu tedavi incelenmiş; NSABP çalışmasında 4 cm'ye kadar olan tümörlerde total mastektomi ile lumpektomi ve\veya radyoterapi(50gy), EORTC (10801) çalışmasında 5cm'ye kadar olan tümörlerde radikal mastektomi ile tümörektomi + radyoterapi (50gy+25gy) karşılaştırılmış, aynı sonuçların elde edildiği bildirilmiştir. (13,14)

Meme koruyucu tedavide hasta seçimini etkileyen faktörler

1. Histopatolojik kriterler

ElK-Ekstensif intraduktal karsinoma: JCR, ElK olduğunda 5 yılda %24 lokal başarısızlık bildirirken, ElK yokluğunda bu oran yalnızca % 2 dir(15). ElK lı olgularda cerrahi sınırdaki tümör olduğunda veya cerrahi sınıra yakın tümör olduğu durumlarda rezeksiyon önerilmektedir. Hatta reeksiyon materyalinin sınırında ElK hala mevcut ise mastektomi önerenler bile vardır.

Tümör büyüklüğü: EORTC 10801 çalışmasında 2-5 cm arası büyüklükteki tümörlerde % 16, daha küçük tümörlerde ise % 7 (8 yılda p: 0.08) oranında rekürens saptanmıştır(14). 5 cm'den büyük tümörlerde koruyucu meme tedavisi uygulanmamalıdır.

2. Meme koruyucu tedavinin kontrendike olduğu durumlar

Hamilelikte, klinik ve mammografi ile tespit edilmiş multifokal hastalıkta, eşlik eden vasküler hastalık, scleroderma varlığında, daha önce radyoterapi alan hastalarda kontrendikedir.

Meme koruyucu cerrahi nasıl olmalıdır?

Meme koruyucu cerrahi, geniş lokal eksizyon (tilektomi, tümörektomi, lumpektomi), segmental

mastektomi veya kadranektomi şeklinde yapılabilmektedir. Hangi cerrahi şeklin ideal bir yaklaşım olduğunu incelemek üzere çok sayıda araştırmalar yapılmıştır. Veronesi (16) tümör çapı <2.5 cm olan 700 meme kanseri olgusunda tümörektomi ve radyoterapi ile kadranektomi ve radyoterapiyi randomize ederek karşılaştırmıştır. Uzak metastaz gelişiminde ve genel sağkalımda bir farklılık görmemesine karşın tümörektomili hastalarda daha yüksek oranda lokal rekürens görmüştür(% 7.0 - 2.2). Diğer bir çalışmada ise, 1 cm normal doku rezeke edildiğinde invazif veya noninvazif tümör kalma oranı %59, 3 cm lik doku çıkarıldığında bu oran % 17 olarak bulunmuştur(9).

Meme koruyucu cerrahide daha sonra uygulanacak olan radyoterapinin işini kolaylaştırmak için unutulmaması gereken önemli husus, tümör yatağının klipslerle belirlenmesidir.

Meme koruyucu tedavide radyoterapinin yeri

Lumpektomi veya kadranektomi sonrası radyoterapinin yapılıp yapılmaması hastalısız ve genel sağkalımı etkilemezken, lokal rekürens oranlarını belirgin şekilde etkilemektedir. Literatürde sınırlı cerrahi sonrası radyoterapinin uygulanmadığı ve bu nedenle kabul edilemeyecek düzeyde yüksek lokal rekürenslerin görüldüğü çok sayıda çalışma mevcuttur(17,18). Bu çalışmalarda saf lokal rekürens % 15-37 ve 8-10 yıllık lokal rekürens ise % 17- 39 olarak rapor edilmiştir. Lumpektomi ile lumpektomi + radyoterapinin randomize edilerek karşılaştırıldığı çalışmalarda radyoterapinin lokal kontrol üzerindeki katkısı belirgin bir şekilde ortaya konmuştur. Radyoterapi almayanlarda rekürens oranı % 29-39 iken, alanlarda % 10-14'dür(6,19,20). Fisher, tümör çapı <4 cm. olan 1843 hastada 8 yıllık takip sonunda, lumpektomi sonrası radyoterapi uygulanmayanlarda % 39 lokal rekürens (%10 karşın %39, p<0.001) bildirmiştir(6). Pozitif aksilla nedeniyle radyoterapiye ek olarak kemoterapi alanlarda ise rekürens oranı % 6 düşmüştür. Düşük riskli olduğu düşünülen hastalarda radyoterapi uygulamama eğilimi varsa da yapılan çalışmalar dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. Clark, 7 yıl takip edilen, aksiller tutulumu olmayan 837 hastada yaptığı değerlendirmede 50 yaş üzerinde ve <2 cm tümörü olan

düşük risk grubunda radyoterapi almayanlarda % 19 , alanlarda %8 oranında lokal rekürens bildirilmiştir(21). Aynı şekilde Schnitt, düşük risk kriterleri taşıyan, tek bir odakta t1 tümörü olan, EIK ve lenfatik tutulumu olmayan, aksillası negatif, en azından 1 cm emniyet sınırı ile çıkarılmış cerrahi sınırı negatif olgulara radyoterapi uygulanmaması durumunda 56 aylık takipte % 16 lokal rekürens saptamıştır(22). Radyoterapiden vazgeçilebilecek, iyi prognozlu ve lokal rekürens olasılığı düşük hasta grubunu saptamak amacı ile halen yürütülmekte olan birkaç prospektif randomize çalışma vardır.

Radyoterapi nasıl yapılmalıdır?

Radyoterapi, tüm meme ışınlanması (50gy) ve klipsle işaretli tümör yatağına ek doz (10 gy) verilerek yapılmaktadır. Meme radyoterapisi yüksek enerjili foton ile (Cobalt-60 veya Lineer Akseleratör), tümör yatağına ek doz ise elektron demetleri veya interstisyel brakiterapi ile uygulanmaktadır. Ribeiro radyoterapiyi tüm meme veya tutulmuş kadrana vermek şeklinde randomize etmiş ve tüm meme ışınlanması yapılanlarda 5 yıllık lokal rekürens oranı % 6, yalnız tutulmuş kadrana ışınlama yapılanlarda ise % 13 olarak bulmuştur(23).

Çok sayıda çalışmada tüm meme ışınlanması ve/veya ek doz uygulaması karşılaştırılmıştır. Lokal kontrolde azalma çok belirgin değilse de, iki çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Clark 10 yılda ek doz verilenlerde % 11, verilmeyenlerde %17 (p: 0.038), Chu ise ek doz verilmesi halinde %6, verilmemesi halinde % 19 (p: 0.010) lokal rekürens görmüştür(19,24). Cerrahi sınır pozitif olgulara yüksek ek doz verilmesinin lokal kontrol için gerekli olduğu gösterilmiştir. Bartelink 25 gy gibi yüksek ek doz vererek cerrahi sınır pozitif olgularda 6 yılda % 98 lokal kontrol sağlamıştır(25). Schmidt-Ülrich cerrahi sınır pozitif veya yakın olanlara yüksek doz (15-20 gy) vermiş ve 5 yılda hiç lokal rekürens görmemiştir(26).

Radyoterapiye başlama zamanı

Meme koruyucu tedavide radyoterapi zamanlaması lokal kontrol açısından önem taşımaktadır. Radyoterapinin sağkalıma katkısı olmadığı öne sürülerek kemoterapiye öncelik tanınmasından kaçınılmalı ve hastanın tedavisine cerrahi sonrası 3-4 hafta içinde başlanılmalıdır. Slotman'ın radyoterapi zamanlaması üzerine yaptığı incelemede, 508 has-

tada 25 günden az sürede radyoterapiye başlanılanlarda rekürens saptanmamış, 25-50 gün arası başlanılanlarda % 2, 50-75 gün arası başlanılanlarda % 5.4, 75 günden daha uzun sürede başlanılanlarda ise % 6.3 oranında rekürens görülmüştür. (27) Clark ise 7 hafta içinde radyoterapi uygulandığında %5, 7 haftadan sonra uygulandığında ise %14 oranında lokal rekürens görmüştür(28).

Kozmetik sonuçlar

Kozmetik sonuçların iyi olabilmesi için tümör büyüklüğü ve meme büyüklüğü oranının uygun olması ve cerrahi sonrasında yeterli büyüklükte meme dokusunun geriye kalması gerekmektedir. İyi bir teknikle 3 cm kadar olan tümörler çok hafif yada hiç cerrahi distorsiyon olmadan rezeke edilebilmekte, 4-5 cm lik tümörlerde ise yeterli cerrahi sınır elde edilebilmesi için nisbeten daha fazla şekil bozukluğu olmaktadır.

Areola çevresi veya areola altı lokalizasyonda kozmetik nedenle koruyucu cerrahi önerilmemektedir. Üst kadranda tümörlerinde daha iyi sonuçlar alınmaktadır.

Sarkık memelerde kozmetik sonuçlar nisbeten kötü olmakta ve ödem daha sık olarak görülmektedir.

Meme koruyucu tedavi sonrası rekürens

Meme koruyucu tedavi sonrası gelişen rekürensler total mastektomi (ve/veya aksiller diseksiyon) ile kolayca kontrol altına alınabilmekte ve rekürens geliştirmeyen hastalara eşit sağkalım oranları elde edilmektedir.

Sonuç: Günümüzde meme koruyucu tedavi ile, erken evre meme kanserli hastalarda organ kaybına yol açmadan radikal mastektomiye eşit lokal kontrol ve yaşam oranları elde edilmektedir. Ülkemizde, radyasyon onkolojisinin gelişmesi, optimal tekniklerin yerleşmesi, yeterli nitelik ve sayıda radyasyon onkologlarının yetişmesi ve hastaların bilinçlenmesi ile özellikle son dekatta bu konuya olan ilgi artmıştır. Her geçen gün daha çok sayıda hasta bu yaklaşım ile tedavi edilmeye başlanmıştır.

Cerrahi ve radyasyon onkologlarının yakın işbirliği ve hastaların memelerini koruma isteği ile inanıyoruz ki, ülkemizde yakın gelecekte meme koruyucu tedavi radikal mastektomiye bir alternatif olmaktan çıkıp, ilk seçenek haline gelecektir.

3. Yorum: Radikal cerrahi mi, koruyucu cerrahi mi?

Dr. Eşmen Baltalı

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biri olup uygun tedavi yöntemleri uygulandığında hastaliksız dönem ve yaşam süreleri uzatılabilmektedir.

Her hastada klinik gidiş, tümörün biyolojik davranışı, tümörün büyüme hızı, metastazlara eğilim, ilaca karşı sensitivite farklıdır ve tümör yapısı heterojendir(29) Hastalık insidansı 20-25 yıldır artış gösterirken erken tanı ve modern tedavi yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen mortalite oranındaki azalma sınırlı kalmıştır. Bu nedenle erken evre meme kanserinde cerrahi, radyoloji veya her ikisinin uygulanması hastalığı lokal kontrol olmakla birlikte, hastalığın sistemik olduğu düşüncesinden hareket edilerek adjuvan sistemik tedavi uygulama görüşü güncellik kazanmıştır(30,31)

Uzun yıllardan beri erken evre meme kanserinde hastalığı lokal kontrol altına almak için uygulanan tedavi mastektomidir(31). Son yıllarda memenin koruyucu tedavileri, kozmetik açıdan ve hastaların mastektomiye reddettiği durumlarda hekimlerin bir kısmında tercih edilen bir tedavi yaklaşımı olmuştur.

Ancak randomize çalışmalarda mastektomi veya memenin koruyucu tedavilerinin (tümörrektomi, lumpektomi, kadranektomi) uygulanmasının yaşam süreleri açısından önemli fark göstermemesi bu iki tedavinin seçimi yönünden hekimler arasında farklı görüşlerin ortaya çıkmasına neden olmuştur(31,32)

Tedavi planlarken prognostik faktörlerin çok iyi değerlendirilmesi gerekmektedir. Yüksek risk ve düşük risk gruplarının önceden saptanması, mastektomi veya konservatif tedavi seçiminde, adjuvan kemoterapi ve hormonoterapilerin uygulanmasında önemli ölçüde yarar sağlanmaktadır(33). Tümör boyutlarının 3 cm'den büyük olması, klinik olarak aksilla lenf nodu tutulumu, mikrokalsifikasyonların varlığı, multilokal yayılım, östrojen ve progesteron reseptörlerinin negatifliği, katepsin-D'nin tümör dokusunda arttığı gösterildiği durumlar yüksek risk grubu olarak kabul edilir(33,34)

Her iki araştırmacının da belirttiği gibi uygun tedavi seçimindeki amaç, tedavi sonuçlarının en optimal seviyede tutulması, kür oranının artırılması, hastaya iyi bir yaşam kalitesinin verilmesi, rekürrens oranlarının azaltılması, tatminkar kozmetik sonuçların sağlanmasıdır.

Bu durumda mastektomi daha çok tümörün mul-

tifokal, mikrokalsifikasyonların tespit edildiği, tümör boyutlarının büyük olduğu ve klinik muayenede aksilla lenf nodu tutulumunun olduğu vakalarda tercih edilmelidir(31,32) Mastektomi ile rekürrens oranları önemli ölçüde azaltılabilmekte ancak kozmetik açıdan hastaya problem yaratmaktadır.

Cerrahi sınırlardaki tümörün varlığında, düşük risk gruplarındaki hastalarda son yıllarda hekimler meme koruyucu tedavilere yönelmişlerdir. Ancak hamilelik durumlarında, multifokal hastalık, klinik vasküler hastalıklı vakalarda, daha önce tümör bölgesine radyoterapi almış, yüksek risk gruplarındaki hastalarda bu tedavi yönteminin kontrendike olduğu göz önünde tutulmalıdır(35)

Konservatif cerrahi uygulanan vakalarda tek başına lokal nüks tam olarak önlenemediğinden bu vakalarda radyoterapi uygulaması esastır. Radyoterapinin zamanlanması ve tümör yatağına verilecek uygun tedavi sayesinde lokal nüks oranları azaltılabilecektir(35,36). Bununla beraber radyoterapi sonrası zamanda ikincil malignansilerin gelişmesi, kol ve meme ödem, radyasyon pnömonisi gibi komplikasyonların gelişebileceği göz ardı edilmemelidir(35)

Sonuç olarak, mastektomi veya konservatif tedavi yönünden iyi bir seçim yapılabilmesi için tedavi öncesi prognozu etkileyen faktörleri hekimlerin çok iyi değerlendirmeleri, hastaların bu tedavilere yönelik eğitilmesi, kendilerine durumlarının anlatılması ve seçimin ona göre yapılması uygun olacaktır. İyi bir seçim gerek hastaliksız dönemi, gerekse lokal nüksü önlemek yönünden önemlidir. Kötü prognostik faktör içeren hastalarda bu tedavilere ek adjuvan kemoterapi ve/veya hormonoterapilerin gerektiğinin de unutulmamalıdır.

Günümüzde ilerleyen cerrahi ve radyoterapi teknikleri ile, hekimleri bu konuda deneyim kazandırılmasından sonra tedavi merkezlerinin uygulama imkanları dahilinde tedavi seçimlerinin yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Maddox WA, Carpenter JT, Laws HL, et al. A randomized prospective trial of radical (Halsted) mastectomy versus modified radical mastectomy in 311 breast cancer patients. *Ann Surg* 1983;198: 207-12.
2. Osborne M: The biological basis for breast cancer tre-

- atment options. American College of Surgeons Bulletin 1986; 71: 4-14.
3. Haagensen CD, Bodian C: A personal experience with Halsted's radical mastectomy. *Ann Surg* 1984; 199: 143-50.
 4. Davies GC, Milli RR, Hayward JL. Assesment of axillary lymph node status. *Ann Surg* 1980; 192: 148-151.
 5. Gallager HS, Martin JE: The study of mammary carcinoma by mammography and whole organ sectioning. *Cancer* 1969; 3: 855-73.
 6. Fisher B, Redmond C, Poisson R et al. Eight-year results of randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *New Eng J Med* 1989; 320: 822-28.
 7. Kurtz JM, Amalric R, Brandone H, et al. Local recurrence after breast - conserving surgery and radiotherapy. *Cancer* 1989; 63:1912-17.
 8. Tinnemans JGM, Wobbes T, Holland R, et al. Treatment and survival of female patients with non-palpable breast carcinoma. *Ann Surg* 1989; 209: 249-53.
 9. Holland R, Veiling SH, Mravunac M, Hendriks JHCL. Histologic multifocality of Tis, T1-2 breast carcinomas. *Cancer* 1985; 56 : 979-90.
 10. Mustakallio S. Conservative treatment of breast cancer. Review of 25 year follow-up. *Clin Radiol* 1972; 23: 110-16.
 11. Veronesi U, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Eng J Med* 1981; 305: 6-11.
 12. Veronesi U, Banf A, del Vecchio M, et al. Comparision of halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986; 22: 1085-89.
 13. Fisher B, Bauer M, Margolese R, et al. Five year results at a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Eng J Med* 1985; 312: 665-73.
 14. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28a: 801-5.
 15. Schnitt SJ, Connolly JL, Silver B, et al. Updated results on the influence of pathologic features on treatment outcome in stage I and II breast cancer patients treated by primary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985 (supp I); 11: 104.
 16. Veronesi U, Volterrani F, Luini A, et al. Quadrantectomy versus lumpectomy for small size breast cancer. *Eur J Cancer* vol 1990; 26: 671-73.
 17. Freeman CR, Belliveau NJ, Kim Th, et al. Limited surgery with or without radiotherapy for early breast carcinoma. *J Can Assoc Radiol* 1981; 32: 125-28.
 18. Lagios MD, Richards VE, Rose MR, et al. Segmental mastectomy without radiotherapy. Short-term follow-up. *Cancer* 1983; 52: 2173-79.
 19. Clark RM, Wilkinson RH, Miceli PN. Breast cancer. Experiences with conservation therapy. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 461-8.
 20. Kantorowitz DA, Poulter CA, Rubin P, et al. Treatment of breast cancer with segmental mastectomy alone or segmental mastectomy plus radiation. *Radiother Oncol* 1989; 15: 141-50.
 21. Clark RM, Mcculloch PB, Levine MN, et al. Randomized clinical trial to assess the effectiveness of breast irradiation following lumpectomy and axillary dissection for node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 683-9.
 22. Schnitt S, Hayman J, Gelman R, et al: A prospective study of conservative surgery alone in the treatment of selected patients with stage i breast cancer. *Cancer* 1996; 77: 1094-1100.
 23. Ribeiro GG, Dunn G, Swindel R, et al. Conservation of the breast using two different radiotherapy techniques. *Clin Oncol* 1990; 2: 27-34.
 24. Chu am, Cope O, Russo R, et al. Patterns of local-regional recurrence and results in stages I and II breast cancer treated by irradiation following limited surgery: an update. *Am J Clin Oncol* 1984; 7: 221-229.
 25. Bartelink H, Borger JH, van Dongen JA, et al. The impact of tumor size and histology on local control after breast conserving therapy. *Radiotherapy Oncol* 1988; 11: 297-303.
 26. Schmidt-Ulrich R, Warzer DE, Tercilla O et al. Tumor margin assessment as a guide to optimal conservation surgery and irradiation in early stage breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 733- 8.
 27. Slotman BJ, Meyer Owm, Njo KH, et al. Importance of timing of radiotherapy in breast conserving treatment for early stage breast cancer. *Radioter Oncol* 1994; 30: 206-12.
 28. Clarke DH, Le MG, Sarazin D, et al. Analysis of local regional relapses in patients with early breast cancers treated by excision and radiotherapy: experience of Institute Gustave Roussy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 137-45.
 29. Henderson IC, Canellos GP. Cancer of the breast: The past decade. *N Engl J Med* 1980; 302: 17-30.
 30. Norton L, Abeloff MD, Bonadonna G, Wood WC, Breast Cancer overview: Biology, diagnosis and treatment. Bristol-Myers Squibb Company. Princeton-New Jersey, USA. 1994 pp 25-6
 31. Kinne DW. Controversies in primary breast cancer management. *Am J Surg* 1993; 166:502-8.
 32. NIH Consensus Development Conference. June 18-21 1990. Early stage breast cancer: Consensus statement. In Henderson IC. ed. *Adwuvant therapy of breast cancer: Amsterdam, Kluwer Academic Publishers: 1992: pp 383-93.*
 33. Figueroa JA, Yee D, McGuire WL. Prognostic Indicators in early breast cancer. *Am J Med Sci.* 1993;305: 176-82.
 34. Donegan WL. Prognostic factors: Stage and receptor status in breast cancer. *Cancer.* 1992;70:1755-64.
 35. Wagner H J.R, Smith T. Loco regional management of early cancer of the breast. *Cancer detect prev* 1993; 17:557-66.
 36. Balch LM, Singletary SE, Bland KI. Clinical decision-making in early breast cancer. *Ann Surg* 1993;217:207-225.

Antidepresan tedavi: Selektif serotonin "re-uptake" inhibitörleri

Dr. M. Oğuz Güç

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı Doçenti

Bu yazının amacı depresyon ve antidepresan ilaçlar hakkında genel bilgiler vermek ve beyinde selektif olarak serotoninin sinir ucuna geri alımını (=re-uptake) bloke eden ve yan tesiri nisbeten daha az bazı yeni ilaçların etkilerinden bahsetmektir.

Epidemiyolojik çalışmalar erişkinlerin % 15 ila % 30'unun yaşamlarının bir döneminde klinik olarak saptanabilen depresyona girdiklerini ve bu kişilerin sadece dörtte birinin depresyonlarının tedavisi için bir hekime başvurduklarını göstermektedir. Bu durum, sonunda intihara kadar varabilen ciddi bir hastalık olan depresyonun tanı ve tedavisinin yetersiz kaldığının bir delili olarak kabul edilebilir. American Psychiatric Association tarafından 1994 yılında yayınlanan DSM-IV sınıflandırmasına göre depresif bozukluklar; majör depresif bozukluk, distimik bozukluk ve diğer depresif bozukluklar (maddeye, ilaca veya bazı tıbbi durumlara bağlı) altbaşlıkları altında incelenmektedir. Ayrıca çeşitli sebeplerden oluşan ruhsal travmalara yanıt olarak gelişen nonpsikotik, sekonder (reaktif) depresyon tipleri de tanımlanmıştır.

Majör depresif bozukluk

Majör depresif bozukluk, tek bir hastalık olmayıp ortak semptomları olan ve farklı etiyojilerden ileri gelen bir bulgular bütünü olarak kabul edilmektedir. Bu hastalığın başlıca belirtileri arasında yaşamdan zevk alamama, kendini değersiz bulma, zihinsel olarak konsantre olamama, duygulanımın küntleşmesi,

sürekli yorgunluk hissi, uyku kalitesinde ve süresinde bozulma, iştahsızlık, gibi bulgular sayılabilir. Bu hastalardaki en önemli bulgu ise intihar etmeye yatkınlığın artmış olması ölüm arzusu ve ölüm korkusunun birlikte bulunmasıdır. Tanının uygun şekilde konulmasından sonra hastalığın şiddetine göre ya ayaktan antidepresan ilaç tedavisi başlanılır ya da hastaneye yatırılarak farmakolojik tedavinin yanısıra elektrokonvülsiyon tedavisi uygulanır.

Antidepresan etki - endojen aminler

Antidepresan ilaçlar duygulanım (afektif) hastalıkları grubuna giren depresif bozuklukların tedavisinde kullanılırlar. Duygulanım bozukluklarının patogenezlerinin kesinlikle bilinmemesine ilaveten antidepresan ilaçların etki mekanizmaları da halen tam olarak anlaşılammıştır. Genel bir özellik olarak bu gruba giren ilaçlar santral sinir sistemindeki noradrenalin, dopamin, serotonin gibi nöromedyatör monoaminlerin kinetiklerini veya reseptörlerini etkilemek suretiyle etkinliklerinin değiştirerek etki göstermektedirler. Örneğin, sinir uçlarında noradrenalin ve onun prekürsörü olan dopamini vezikül içine depolayan veziküler amin pompasını inhibe ederek antihipertansif etki gösteren rezepin tedavisi sırasında % 15 oranında depresyon gözlenmektedir. Bu gibi klinik gözlemler ile benzer bazı deneysel bulgular, duygulanım bozukluğu hastalıklarının endojen biyojenik aminlerle doğrudan ilişkili olduklarını düşündürmektedir.

Noradrenalin veya serotonin tipi depresyon

Yukarıda sayılan aminler ile bu aminlerin dönüşükleri son ürünlerin miktarlarının dokularda post

mortem olarak veya kan, idrar, beyin-omurilik sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında tayinleri sonucu majör depresif hastalığın **noradrenalin** tipi veya **serotonin tipi** olarak en az iki alt grupta incelebileceği ileri sürülmüştür. Şöyle ki, noradrenalinin santral sinir sisteminde oluşturduğu majör metabolit olan 3-metoksi-4-hidroksifeniletillenglikol (MHPG) seviyelerinin düşük olduğu hastaların beyinlerinde noradrenerjik hipoaktivitenin, serotoninin ana metaboliti olan 5-hidroksiindol asetik asit (5-HIAA)'in düşük olduğu hastaların beyinlerinde ise serotonerjik hipoaktivitenin varlığından söz edilebilir. Nitekim beyinde sinir uçlarından serotonin salıverilmesini etkilemeyen ancak güçlü şekilde noradrenalin salıverilmesine neden olan D-amfetaminin, noradrenalin tipi depresyonlularda geçici bir düzelme yapmasına rağmen serotonin tipi depresyonlularda etkisiz kalması bu hipotezi destekler niteliktedir. Benzer şekilde noradrenalinin "re-uptake"ini inhibe ederek sinir-sinir kavşağında miktarının artmasına yolaçan maprotilin gibi maddelerin ikinci gruptaki hastalarda, fluvoksamin gibi serotoninin "re-uptake"ini bloke eden maddelerin ise birinci gruptaki hastalarda etkisiz olmalarının nedeni de bu hipotezle açıklanabilmektedir.

Bu etkilerine ilave olarak serotonin "re-uptake"ini bloke eden ilaçların kavşakta aşırı miktarda serotonin birikmesine yol açarak postsinaptik membranlardaki serotonin reseptörlerinde de bir desensitizasyon oluşturmaları olasıdır. Bu durumun ilaçların terapötik etkinliklerini etkilediği sanılmaktadır. Nitekim selektif serotonin "re-uptake" inhibitörlerinin tedaviye başlandıktan sonraki ilk zamanlarda depresyonun belirtilerini artırmaları bu hipotez ile açıklanmaktadır.

Bu hipotezin yanısıra bazı depresyonlularda beyindeki serotonerjik aşırımın hipoaktivitesinin değil tam tersine hiperaktivitesinin olduğu da ileri sürülmüştür ve bu hipotez serotonin "re-uptake"ini aktive eden bir atipik antidepresan olan tianeptin'in etki mekanizmasını açıklamakta kullanılmaktadır. Daha genel bir yaklaşımda ise santral sinir sistemindeki biyojenik aminlerin dengelerinin bozulmasının duygulanım bozukluklarının temelinde yatan ana neden olduğu kabul edilmektedir.

Dikkati çeken diğer bir nokta ise "re-uptake" inhibisyonu akut bir etki olduğu halde birçok antidepresan ilacın etkilerinin 15 - 20 günlük bir süre geçtikten sonra belirgin hale gelmesidir. Bu durum "re-uptake" inhibisyonunun klinik olarak çok ta önemli olmadığını telkin etmektedir. Bu sava destek

olarak mianserin ve iprindol'un "re-uptake" inhibisyonu yapmadıkları halde antidepresan özellikte olmaları, kokainin ise "re-uptake" inhibisyonu yaptığı halde antidepresan etkinliğinin önemsiz olması gösterilebilir ve bu ilaçlarla oluşan antidepresif etkide henüz aydınlatılmamış diğer bazı mekanizmaların da rol oynadıkları düşünülebilir. Nitekim kullanılan ilaçların tiplerinden bağımsız olarak, tedavi sırasında beyinde nöromedyatör sistemlerinde oluşan çeşitli adaptif değişikliklerin antidepresan etkiden sorumlu oldukları ileri sürülmüştür. Bunların arasında beta-adrenoseptör yoğunluğunun azalması ve noradrenalin ile stimüle edilen nöronlarda oluşan siklik AMP miktarının azalması, noradrenerjik sinapslarda alfa adrenerjik reseptörlerin duyarlılığının artması, serotonerjik aşırımın güçlendirilmesi, dopaminerjik reseptörlerin

Antidepresan ilaçlar

i) Trisiklik antidepresanlar

Bu grup ilaçlar kimyasal yapıları açısından nöroleptik fenotiyazinlere benzerler ve üç adet halka içerdiklerinden ötürü trisiklik ön-ekine sahiptirler. Ortadaki halkanın yapısına göre

- iminodibenzil (Imipramin, Desipramin, Klomipramin, Trimeprimin)
 - dehidrodibenzoksilohepten (Amitriptilin, Nortriptilin)
 - dibenzoksepin (Doksepin)
 - iminostilben (Opipramol)
 - dibenzodiazepin (Dibenzepin)
- türevleri olmak üzere beş ayrı grupta sınıflanırlar.

ii) Non-trisiklik veya atipik antidepresanlar

Fluvoksamin	Sitalopram
Fluoksetin	Mianserin
Sertralin	Amineptin
Paroksetin	Tianeptin
Trazodon	Venlafaksin
Viloksazin	Bupropion

iii) Monoamin oksidaz inhibitörleri

Selektif MAO A inhibitörleri (Moklobemid)
Non-selektif irreversible MAO (A ve B) inhibitörleri
(Fenelzin, Feniprazin, Tranilsipromin, Pargilin)

iv) Diğer antidepresif ilaçlar

Alprazolam
Adinazolam
L-triptofan

duyarlılığının değişmesi, GABAB ve histamin reseptörlerinin yoğunluklarının değişmesi gibi çeşitli mekanizmalar sayılabilir.

Sınıflandırma

Antidepresan ilaçlar başlıca i) trisiklik anti-depresanlar, ii) non-trisiklik veya atipik trisiklik anti-depresanlar iii) monoamin oksidaz inhibitörleri ve iv) diğer ilaçlar olarak alt başlıklar halinde incelenebilirler. Majör depresyonun tedavisinde beşinci bir ilaç grubu olarak lityum da sayılabilir ancak bu endikasyonda lityum, diğer antidepresan ilaçlara ek olarak veya nadiren, diğer grup ilaçlar kontrendike ise tek başına kullanılmaktadır.

Serotonin "re-uptake" ini etkileyen ilaçlar

Bu sınıflandırmada değişik alt gruplarda yer alan bazı ilaçlar asıl etkilerinin (örneğin: noradrenalin "re-uptake"ini inhibe etmelerinin) yanısıra serotonin "re-uptake"ini de inhibe etme özelliğine sahiptirler. Öte yandan, selektif olarak serotonin "re-uptake"ini bloke eden ilaçlar ise (fluvoksamin gibi) bu sınıflandırmada ii) non-trisiklik veya atipik anti-depresanlar alt grubunda yer almaktadırlar. Serotonin "re-uptake"ini artırarak antidepressif etki gösteren bir ilacın (tianeptin) da var olduğunun akılda tutulması gereklidir. Bu ilaçlar aşağıda liste halinde verilmektedir.

1. *Selektif olmayan ancak serotonin "re-uptake"ini belirgin şekilde inhibe eden ilaçlar*

Imipramin, Klomipramin, Amitriptilin, Opipramol, Venlafaksin

2. *Selektif olarak serotonin "re-uptake"ini inhibe eden ilaçlar*

Fluvoksamin, Fluoksetin, Sertralin, Paroksetin, Trazodon, İndalpin, Zimelidin, Sitalopram

3. *Serotonin "re-uptake"ini hızlandıran ilaç*

Tianeptin

Selektif olarak serotonin "re-uptake"ini inhibe eden ilaçların farmakolojisi

Bu grupta yer alan ilaçlar, trisiklik anti-depresanların ciddi epileptojenik, antikolinergik, kardiyotoksik yan tesirlerini içermeyen ancak en az onlar kadar etkin ilaçların geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda ortaya çıkmışlardır. Bu ilaçlar antidepressif etkilerini noradrenalin ve diğer aminlerin "re-uptake"lerine dokunmadan sadece serotonin "re-uptake"ini bloke ederek göstermektedirler. Dolayısıyla antidepressan etkilerinin yanı sıra santral sinir sistemindeki serotoninin miktarıyla ilişkili olduğu düşünülen panik atakları, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (attention deficit disorder), anoreksia nervoza, bulimia nervoza, morbid obezite, obsesif-kompulsif bozukluklar, gibi bazı klinik durumlarda da etkili oldukları iddia edilmektedir. Bu ilaçların tavsiye edilen kullanım dozları ve müstahzarları aşağıda verilmektedir.

Selektif olarak serotonin "re-uptake"ini inhibe eden ilaçlar diğer antidepressanlara kıyasla daha az yan tesire sahip olmakla birlikte monoamin oksidaz inhibitörü veya serotonin prekürsörü triptofan alan hastalarda, santral sinir sisteminde aşırı derecede serotonin birikmesine bağlı olarak hipomani, konfüzyon, ajitasyon, hiperrefleksi, myoklonus, aşırı terleme, silkinir tarzda titreme, üşüme nöbetleri ve diyare ile karakterize ciddi bir klinik durum olan serotonin sendromunu oluşturabilirler. Eğer monoamin oksidaz inhibitörü almakta olan hastalara selektif serotonin "re-uptake" inhibitörleri başlanmak istenirse o zaman en az 14 gün (veya MAO inhibityonu yapan ilacın 5 plazma yarı-ömrü kadar süre) tedaviye ara verilmelidir.

Öte yandan bu ilaçların depresyonlu hastalarda intihar riskini yükseltmedikleri, intihar amacıyla çok yüksek dozlarda alındıklarında dahi trisiklik anti-depresanlara oranla daha az oranda ölüme yol açtıkları kabul edilmektedir. En sık görülen yan tesirleri: bulantı (% 15.7), uyku hali (% 6.9), kilo kaybı (%6.2), baş ağrısı (% 4.7), karın ağrısı (% 4), uyuşukluk, sinirlilik, uykusuzluk, terleme, ağız kuruluğu ve diyaredir. Bu yan tesirlerin genellikle hafif veya orta şiddette oldukları ve tedaviyi durduracak kadar

ETKEN MADDE	GÜNLÜK DOZ	MÜSTAHZAR ADI, FORMU, AMBALAJI
Fluvoksamin	100 - 300 mg	Faverin ®, 50 ve 100 mg.lık tablet, 30 tb/kutu
Fluoksetin	20 - 80 mg	Prozac ®, 20 mg.lık kapsül, 16 kapsül/kutu Depreks ®, 20 mg.lık kapsül, 16 kapsül/kutu
Sertralin	50 - 200 mg	Lustral ®, 50 ve 100 mg.lık kapsül, 14 kapsül/kutu
Paroksetin	20 - 50 mg	Seroxat ®, 20 mg.lık tablet, 14 tablet/kutu
Trazodon	150 - 250 mg	Desyrel ®, 50 ve 100 mg.lık tablet, 30 tablet/kutu

şiddette olmadıkları bildirilmektedir. Hamilelik ve laktasyonda kullanılmaları henüz kontrendike olup hepatik ve renal yetmezlik durumlarında plazma ilaç düzeylerinin yakın monitorizasyonu gereklidir. Öte yandan bu gruptaki ilaçlar karaciğerdeki oksidatif ilaç metabolizmasını inhibe ettiklerinden dolayı kumarin, varfarin, karbamazepin, bromazepam, propranolol ve teofilin gibi ilaçların plazma yarı ömürlerini uzatarak etkilerini artırırlar. Bu gibi durumlarda anılan ilaçların dozları azaltılmalı (örneğin 1/2 oranında) ve yakın plazma ilaç konsantrasyonu izlenmesi yapılmalıdır.

Yapılan çalışmalar bu ilaçların minimal oranda sedasyon yaptıklarını, algı ve psikomotor reaksiyonlar ile çok çeşitli biyokimyasal parametreler üzerine önemsiz sayılabilecek etkilerinin olduğunu göstermiştir. Bu açılardan bakıldığında antidepresif tedavi alan hastaların normal hayatlarını sürdürmelerine engel olmamaları dolayısıyla selektif olarak serotonin "re-uptake"ini inhibe eden ilaçlar, depresyon tedavisinde tercih sebebi olabilecek bir ilaç grubu olarak görülebilirler.

Unutulmaması gereken bir nokta ise, tüm selektif serotonin "re-uptake" inhibitörlerinin selektivitelerinin görsel olduğudur. Yani dopamin ve noradrenalin "re-uptake" ine de değişik derecelerde etki yapmaktadırlar. Hatta son zamanlarda satış rekorları kıran Prozac®'ın diğerlerine kıyasla serotonine en az selektivite gösteren olduğu ve "mucizevi etkilerinin" de bu özelliğine bağlı olduğu iddia edilmektedir. Dolayısıyla bu ilaç grubunun özelliklerinin araştırılacağı çalışmaların yakın zamanda hızla artması mümkündür.

KAYNAKLAR

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV), 4th ed. Washington D.C. APA, 1994.
2. Baldessarini RJ. Drugs and the treatment of psychiatric disorders: II. Drugs used in the treatment of disorders of mood. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. Gilman AG, Rall TW, Nies AS- Taylor P Murad F (eds). New York, Pergamon Press 1990: 404-23.
3. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine: A review. Drugs 1986; 32: 482-508.
4. Kandel ER. Disorders of Mood: Depression, Mania, and Anxiety Disorders. In: Principles of Neural Science. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds). New York, Elsevier 1991: 869 -83.
5. Kaplan HI, Sadock BJ. Affective disorders. In: Modern synopsis of comprehensive textbook of psychiatry. Kaplan HI, Sadock BJ (eds). Baltimore, Williams and Wilkins 1981: 358-77.
6. Kasper S, Fuger J, Möller H-J. Comparative efficacy of antidepressants. Drugs 1992; 43:11-23.
7. Kayaalp SO. Antidepresan ve antimanik ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Yedinci Baskı. Kayaalp SO (ed). Feryal Matbaası 1995: 1879-918.
8. Murdoch D, McTavish D. Sertraline: A review. Drugs 1992; 44: 604 - 24.
9. Palmer KJ, Benfield P. Fluvoxamine: A Review. CNS Drugs 1994; 1: 57-87.
10. Stanford SC. Prozac: panacea or puzzle? Trends Pharmacol Sci 1996: April: 150-4.

GELECEK SAYILARDAN

Kırmızı göz
M. Orhan

Mamografi ve meme görüntülemenin temel prensipleri
Figen Başaran-Demirkazık

Termal el ve yüz yanıklarının akut tedavisi
Figen Özgür, Oya Kocabalkan

BİR KONU İKİ GÖRÜŞ

Yenidoğan döneminde sünnet yapılmalı mı?
Yapılmamalı mı?
Serdar Tekgül, Ferruh Şimşek, Ali Ergen

NASIL TEDAVİ EDİLİM

Çocuklarda üriner enfeksiyonlar
Ümit Saatçi

GÜNDEMDEKİ MOLEKÜL

Nitrik oksit
Metin Çakmakçı

İLAÇ DERLEMESİ

Lipid düşürücü ilaçlar
S. Lale Tokgözoğlu

TEMEL TIPTAN KLİNİĞE

Endoletinlerin kardiyovasküler hastalıklardaki rolü
Meral Tuncer

BİLİMSEL YAYIN DÜNYASINDAN

TIBBİ İSTATİSTİK

Transjugüler intrahepatik portosistemik şant (TİPSS)

Dr. Aytakin Besim

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı Profesörü

Portal hipertansiyonun en önemli komplikasyonu hayatı tehdit eden varis kanamalarıdır. Portal hipertansiyonlu hastaların %65'i akut varis kanamasından kaybedilir. Kanayan varislerin tedavisi için bu güne kadar çeşitli vazokonstrüktör ajanlar, beta-blokerler, kan transfüzyonları, balon tamponadı, skleroterapi, varis ligasyonu ve çeşitli şant ameliyatları denenmiştir.

Endoskopik skleroterapi ve varis ligasyonu günümüzde en sık ve etkin olarak başvurulan yöntemdir. Yerine göre ilaç tedavisi gibi diğer konservatif yöntemlerle kombine edilmektedir. Aktif varis kanamalarının %90-100'ü skleroterapi veya varislerin bant ligasyonu ile kontrol altına alınabilmektedir. Ancak özellikle skleroterapiye bağlı %10-30 oranında komplikasyonlar görülebilmektedir. Bunlar özefageal ülserasyonlar, ülserasyonlardan kanama, özefagus striktürü, perforasyon veya sepsis gibi hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlardır. Direkt işleme bağlı mortalite oranı %0.5-2'dir. Portal hipertansiyonda hiç kanamamış bir kimsenin kanama olasılığı %25'tir. Daha önce kanamış hastaların tekrar kanama olasılığı %75'dir.

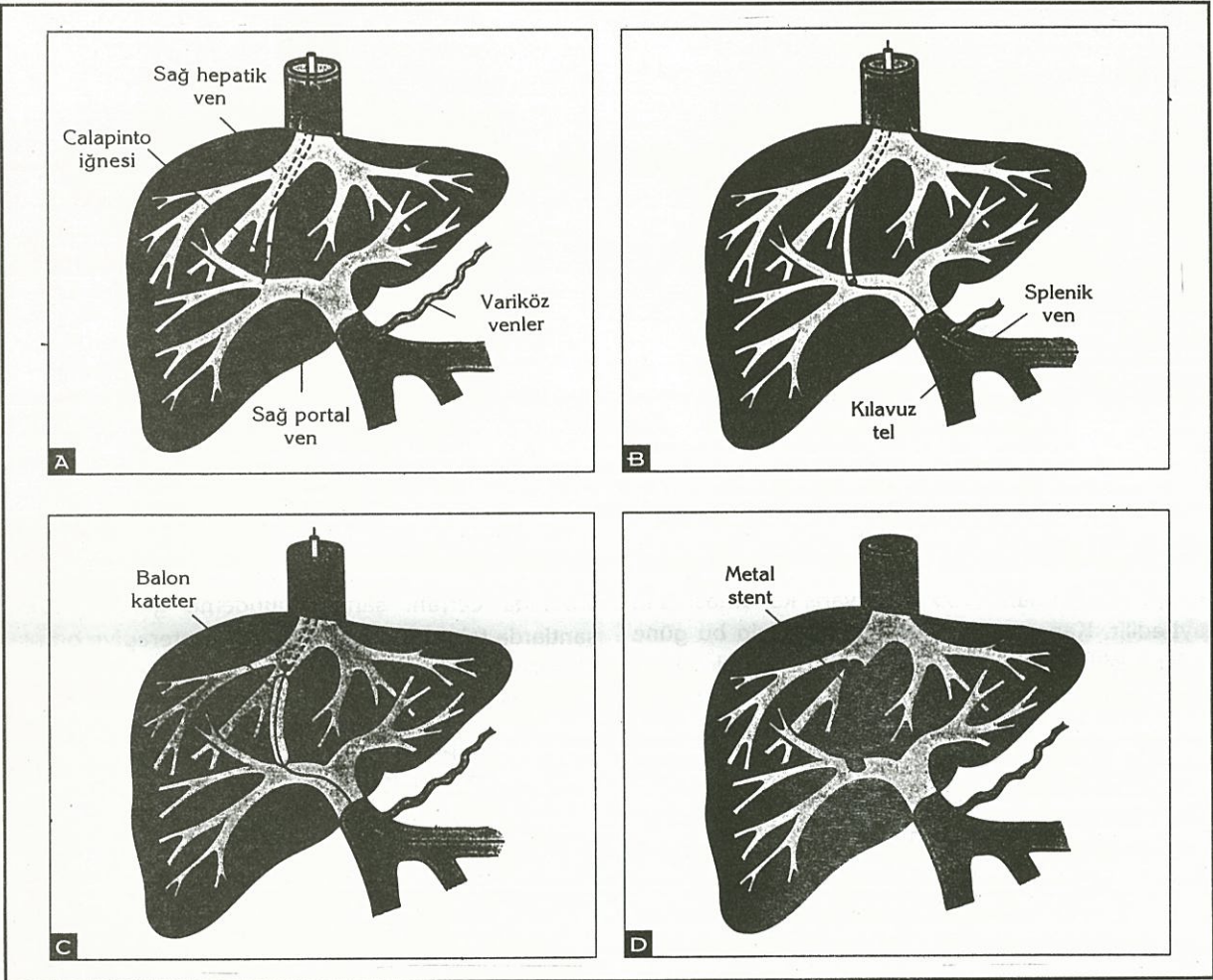
Skleroterapi her ne kadar akut varis kanamalarının çoğunda başarılı ise de netice itibarıyla portal basıncı dekompresiyon etmeye yönelik bir işlem olmadığı için hastaların tekrar kanaması hemen hemen kaçınılmazdır. Nitekim, skleroterapi görmüş hastaların ortalama %50'si tekrar kanar. Bir çoğu tekrarlanan skleroterapiye giderek refrakter hale gelir. Bir kısmında ise özefagus varisleri tromboze olup kaybolurken diğer taraftan mide ve intestinal varis kanamaları başlar. Mide ve intestinal varislerde

kanayanlarda ise skleroterapinin şansı yoktur. Böyle hastalarda portal basıncı dekompresiyon etmek için sonunda cerrahi şantlar gündeme gelir. Cerrahi şantlarda tekrar kanama şansı skleroterapiye oranla nisbeten daha azdır. Ancak acil şant ameliyatlarında mortalite çok defa %50'yi aşar.

Portal hipertansiyonun radikal tedavisi günümüzde karaciğer transplantasyonu ile mümkündür. Karaciğer transplantasyonu yalnız kanayan veya kanayabilecek olan varisleri değil, portal hipertansiyonun nedenini de ortadan kaldırır. Fakat zaten genelde mevcut olan karaciğer donörü kıtlığı nedeniyle akut varis kanamalarında acil karaciğer transplantasyonuna başvurmak çok zor, hatta (hele yurdumuz koşullarında) hemen hemen imkansızdır.

Portal hipertansiyonun palyasyonu için uygulanan cerrahi şantlardaki yüksek morbidite ve mortalite oranı ile birlikte uzun dönem sonuçlarının tatminkar olmaması; portal hipertansiyonda dekompresif yeni yöntemlerin araştırılmasını gerekli kılmıştır. İşte bu nedenlerle portal basıncı dekompresiyon etmeye yönelik daha güvenli kolay ve çabuk bir yöntem olarak, genel anesteziye ihtiyaç göstermeyen, uygun premedikasyon ve lokal anestezi ile hemen yapılabilen transjugüler intrahepatik portosistemik şant yöntemi geliştirilmiştir.

İlk defa 1969 yılında Rösch ve ark. domuzlarda perkütan teknikle portokaval şant oluşturmayı başarmışlardır. Bundan 13 yıl sonra (1982) Colapinto ve ark. tehdit eden varis kanamasından muzdarip 15 hastada perkütan olarak portal ve hepatik ven dalları arasında balon dilatasyonu ile bir şant



Şekil 1. TIPSS işlemini tarif eden şema

oluşturmaya muvaffak olmuşlardır. Palmaz ve ark. ilk defa portal hipertansiyon oluşturdukları köpeklerde perkütan olarak portal ve hepatic ven dalları arasında meydana getirdikleri şantın uzun süre patent kalmasını bu şantın içerisine balonla ekspanse olabilen metalik bir hasır boru (stent) dökerek sağlamışlardır.

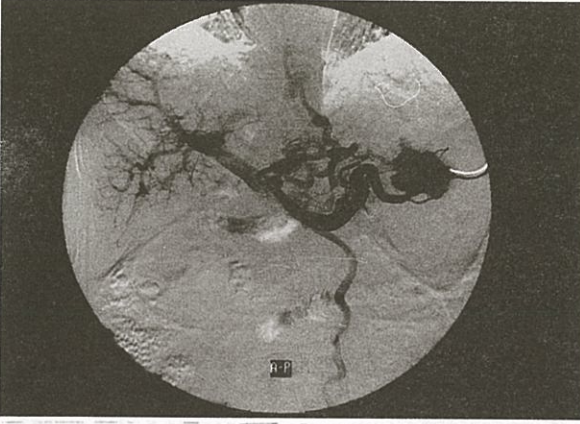
İnsanda ise ilk defa Richter ve ark. Palmaz stentini transjugüler yoldan kullanmışlardır.

Stent yerleştirmeden perkütan olarak yapılan portosistemik şantlarda tıkanma oranı çok yüksektir. 1980'lerin ortalarından itibaren ekspanse olabilen metalik stentlerin perkütan yoldan yapılan portosistemik şantlarda kullanılmaya başlanması ile birlikte şantın patent kalması önemli oranda artmıştır.

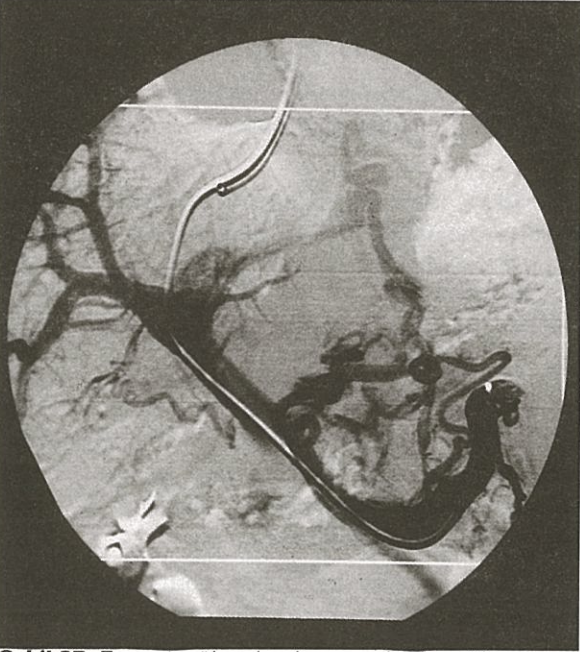
TIPSS genel anesteziye ihtiyaç duyulmadan sağ

jugüler venden girilerek skopi kılavuzluğu altında hepatic ven dallarından biri ile portal ven dallarından biri arasında bir şant oluşturmak ve şantın tıkanmasını önlemek için şant içinin stent adı verilen metalik hasır bir boru ile döşenmesi esasına dayanır (Şekil 1).

Araç olarak genellikle Cook'un Colapinto iğneli TIPSS seti kullanılır (Cook, Bloomington, IND). Bu set temel olarak 55 cm uzunluğunda 16 G'lik bir iğne içermektedir. İğnenin 7 cm'lik distal kesimine 33 derecelik bir eğilim verilmiştir. İğnenin ucunda bu eğime ters 45 derecelik bir "bevel" vardır. İğnenin enjektör ucunda, iğnenin eğimli yönünü gösteren sivri bir işaret bulunmaktadır. İğne distale doğru giderek incelen 9 F'lik kateterin içerisine yerleştirilmiştir. Bu kateterde hemostatik valvli 9 F'lik bir kılıfın içerisine yerleştirilmiş olup kılıf 38.5 cm uzunluğundadır. Bu kılıfın distal 4 cm. lik segmenti



Şekil 2A. TIPSS öncesi splenoportografide genişlemiş koroner venle doluş gösteren distal özefagus varisleri.



Şekil 2B. Transsjugüler olarak uygun bir hepatik ven aracılığı ile intrahepatik bir trakt oluşturularak portal vene girildikten sonra alınan venogram.

Colapinto iğnesinin uyum sağlayabilmesi için 35 derecelik bir eğilim göstermektedir. Bu eğimin amacı vena kavadan hepatik vene girişi kolaylaştırmaktır. Bunun dışında hepatik ve portal ven kateterizasyonu için ucu eğimli bir kateter ve uygun kılavuz teller mevcuttur. Ayrıca karaciğer parenkimi içerisinde hepatik ven dalı ve portal ven dalı arasında tüneli arzu edilen çapa genişletecek balonlu anjioplasti kateterleri vardır.

Stent olarak ya kendi kendine ekspanse olabilen stentler (Wallstent) veya balon üzerine monte edilmiş balon dilatasyonu ile arzu edilen çapa kadar genişletilebilen stentler (Strecker, Palmaz, vb. gibi)

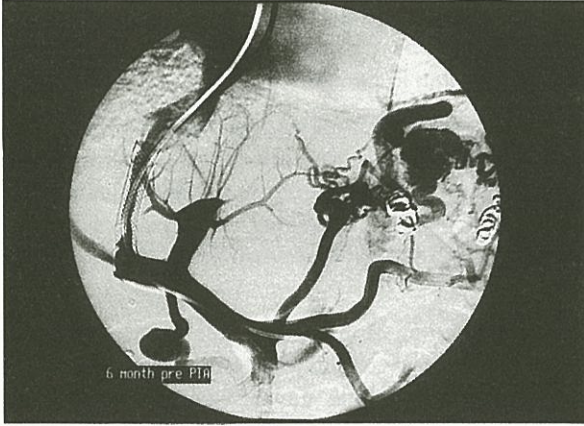
kullanılmaktadır. Bunlar çeşitli boy ve çaplardadır. Genellikle 7 cm uzunluğunda 10 veya 12 mm çapında olanları kullanılır.

Hastanın sağ internal veya eksternal jugüler veni lokal anestezi altında kateterize edilir. Süperior vena kava yolu ile hepatik venografi yapılır ve uygun bir dal seçilir. Colapinto iğnesinin koaksiyel kılıf sistemi seçilen ven dalının içine yerleştirilir. Colapinto iğnesi ilerletilir.

Hepatik venin vena kavaya döküldüğü yerin takriben 2 cm daha distalinden karaciğer parenkimi ponksiyone edilir. İğne yavaş yavaş geriye doğru çekilir. Kan gelmeye başlayınca kontrast verilip portal venin dallarına girilip girilmediği kontrol edilir. Genellikle portal venin sağ ana dalı bazen ise sol ana dalı hedeflenir. Portal ven dalına girildikten sonra kılavuz tel ana portal ven veya splenik vene ilerletilir. Kılavuz telin üzerinden kateter ile girip portografi yapılır (Şekil 2A). Bu arada portal ven, hepatik ven ile sağ artium basınçları ölçülerek kaydedilir. Daha sonra balonlu kateter ile girip karaciğer parenkimi içerisindeki tünel; portal ven ile sağ atrium arasında 12-15 mm Hg'lik bir portosistemik gradient elde edilene kadar genişletilir (8-10 mm'lik balonlarla). Son olarak bir ucu portal diğer ucu ise hepatik ven içerisinde kalacak şekilde metalik stent yerleştirilir (Şekil 2B). Tekrar basınç ölçümleri yapılır ve



Şekil 2C. Intrahepatik trakt içine metalik stent yerleştirilerek oluşturulan portosistemik şant. Şant içindeki kontrast madde geçişi akımın portal venden sağ atriuma yöneltildiğini gösteriyor.



Şekil 3A. TIPSS işlemi sonrası 6. ayda yeniden kanama ile gelen hastaya yapılan kontrol şantogramda; şant içindeki yüksek dereceli stenoz izleniyor.

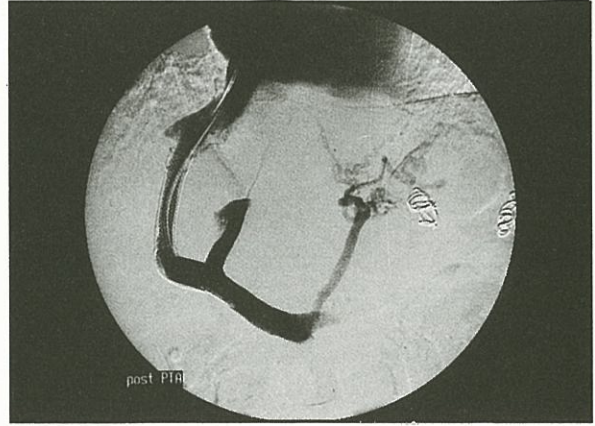
portal venografi ile kontrol edilir. Şantın takibi genellikle renkli Doppler ultrasonografi ile yapılır. Şantta erken tıkanma ve stenozun en önemli nedeni şantın proksimal ve distal uçlarının stent ile tam olarak kaplanamamasıdır. Stenotik veya tıkanmış şantlar revize edilip tekrar arzu edilen çapa getirilebilir (Şekil 3A, B). Gerekirse stent içerisine tekrar stent dönebilir. Şant tıkanmış ancak açılmamışsa ikinci paralel bir şant uygulanabilir.

Yapılan araştırmalar TIPSS'teki histolojik cevabın intraarteriyel stentlerdeki gibi olduğunu göstermiştir. 3. haftadan itibaren stentin iç yüzü nontrombojenik düzgün bir endotel tabakası ile kaplanır. Bu gerçekte bir pseudointimal hiperplazidir. Bu pseudointimalın kalınlığının uzun dönemde ne olduğu hakkında bir görüş bildirmek henüz mümkün değildir. Kısa dönemde tıkanan bazı şantlarda tıkanma nedeninin aşırı pseudointimal hiperplazi olabileceği anlaşılmıştır.

Gerek literatürdeki geniş serilerde ve gerekse bizim 27 olguluk serimizden edindiğimiz izlenim TIPSS'in bugün portal hipertansiyonu dekomprese etmek için cerrahi şantlara önemli bir alternatif oluşturduğudur.

TIPSS'in cerrahi şantlara göre avantajlarını şöyle özetleyebiliriz:

- Cerrahi şant ameliyatlarında çok defa gerekli olan büyük miktardaki kan transfüzyonlarına ihtiyaç yoktur.
- Genel anesteziye ihtiyaç yoktur. Özellikle Class B ve C gruplarındaki hastalarda karaciğer parenkim bozukluğuna bağlı yetmezlik ciddi boyutlardadır. Bu hastalarda anestezi ajanlarının karaciğer parenkimi



Şekil 3B. Stenotik alanın PTA sonrası görünümü.

üzerine olumsuz etkisi durumu daha da ağırlaştırır.

- Bir şant ameliyatının ortalama süresi 4.5-5 saattir. Bir TIPSS işleminin ortalama süresi ise 1-2 saattir.
- TIPSS işlemi sırasında sürekli basınç ölçerek ve portal venografi yaparak şantın çapı arzu edilen kalibreye ayarlanır. Cerrahi şantlarda bu dakiklik yoktur.
- Cerrahi şantlar kanı inferior vena kavanın infrahepatik porsiyonuna yöneltir. Büyümüş karaciğer inferior vena kavaya basarak akımı yavaşlatabilir veya şantın tam olarak tıkanmasına yol açabilir. Halbuki TIPSS'te akım inferior vena kavanın suprahepatik kısmına yöneltilmiştir. Dolayısı ile ekstrensek bir bası tehlikesi yoktur.
- 16-22 mm'lik side-to-side portokaval şantlar çok defa karaciğer yetmezliğini artırır veya ensefalopatiye neden olurlar. Bunun nedeni hepatik-portal kan akımının azalmasıdır.
- Cerrahi portokaval şantlar periportal yapışıklıklara yol açıp karaciğer transplantasyonunda zorluk yaratabilir.
- Akut varis kanamalarında cerrahi portokaval şantlarda mortalite %50-60 arasındadır. TIPSS bu hastalarda anesteziyi ve kan transfüzyonunu gerektirmediği için oldukça avantajlıdır.

Sonuç olarak özellikle yüksek risk grubu hastalara TIPSS'in büyük potansiyel avantajı vardır. Günümüzde TIPSS endikasyonlarını şöyle sıralayabiliriz:

- Akut varis kanaması
- İntraktabl asit

- Hepatorenal sendrom
- Preoperatif portal dekompresyon
- Budd-Chiari sendromu
- Kronik varis kanaması?
- Hipersplenizm?

Bu güne kadar bildirilen komplikasyonlar; safra kesesi, kolon veya diğer intraabdominal organların ponksiyonu, kapsül altına ya da periton boşluğuna kanama, ensefalopati, geçici böbrek yetmezliği ve oligürüdür.

Rölatif olarak portal sistemde tıkanıklık kontrendikasyon nedenidir.

Günümüzde karaciğer transplantasyonundan önce portal hipertansiyonlu hastaların palasyonunda en sık başvuru olan yöntem TIPSS'tir.

KAYNAKLAR

1. Telatar H, Şimşek H. Gastroenteroloji: Medikomat Basım Yayın 1993, Ankara.
2. Foster JH, Ellison LH, Donovan TH, et al. Quantity and quality of survival after portosystemic shunts. Am J Surg 1971; 12:490-501.
3. Child CG, Turcott JG. Surgery and portal hypertension. The liver and portal hypertension (Child CG ed) Saunders, Philadelphia, 1964.
4. Warren WD, Millikan WJ, Henderson JM. Ten years

- portal hypertensive surgery at Emory: results and new perspectives. Ann Surg 1982; 195:530-542.
5. Richter GM, Noeldge G, Rossle M, et al. Evolution and clinical introduction of TIPSS, the transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt. Sem Intervent Radiol 1991, 4:331-40.
 6. Rösch J, Hanofee WN, Snow H. Transjugular portal venography and radiologic portocaval shunt: an experimental study. Radiology 1969; 92:1112-16.
 7. Calopinto RF, Stronelli RD, Birch SJ, et al. Creation of an intrahepatic portosystemic shunt using a Gruntzig balloon catheter. Can Med Assoc J 1982; 126:267-68.
 8. Palmaz JC, Sibbitt RR, Reuter SR, et al. Expandable intrahepatic shunt stents: early experience in the dogs AJR 1985; 145:821-25.
 9. Richter GM, Noeldge G, Roessle M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) Radiology 1990; 174:1027-30.
 10. LaBerge JM, Ring EJ, Gordon RL, et al. Creation of Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with the Wallstent Endoprosthesis: Results in 100 Patients. Radiology 1993; 187:413-20.
 11. Hauenstein KH, Rössle M, Haag K, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt (TIPSS) long term follow-up in 208 patients. ECR 93; 8th European congress of radiology, Scientific program and abstracts book, p 200; Vienna-Austria September 12-17, 1993.
 12. Besim A, Balkancı F, Çekirge S, et al. Portal hipertansiyona bağlı akut varis kanamalarının tedavisinde karaciğer transplantasyonundan önce TIPSS'in yeri. Transplantasyon 1994, M. Haberal 1995: 115-25.

KONGRE TAKVİMİ

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:
Ülloit út 93
H-1091 Budapest, Hungary
Tel ve Fax: +(36-1) 217-7595

PEDİATRİ

XL. Milli Pediatri Kongresi
Gaziantep, 14-17 ekim 1996
Yazışma adresi:
Fevziçakmak Bulvanı
PK. 1053 Gaziantep
Tel/Fax: 0-342 336 2977

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

Yazışma adresi:

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

PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ

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 Il. 60005
San Antonio, Texas/USA

RADYOTERAPİ

II. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi
Ürgüp 5-9 Ekim 1996
Yazışma adresi:
Serana Turizm ve Seyehat A.Ş.
Çevre Sk. 26/2
Tel: 0312-467 7131 Fax: 0312-467 7178

ÜROLOJİ

European Association of Urology (EAU)
Paris/Fransa 1-4 Eylül 1996
Yazışma adresi:
Palais des congrès
Congres office
Convergences-Au 1996 120, Avenua Gambetta
F-75 020 Paris/Fransa
Tel: 331 436 47777

Yaygın kemik ağrısı ve yürüyememe ile başvuran hasta

Dr. Alper Gürlek¹, Dr. Olcay Gedik², Dr. Mustafa Benekli³, Dr. Nilgün Güvener¹,
Dr. Tomris Erbaş², Dr. Miyase Bayraktar², Dr. Aydan Üsman², Dr. Nezaket Adalar²

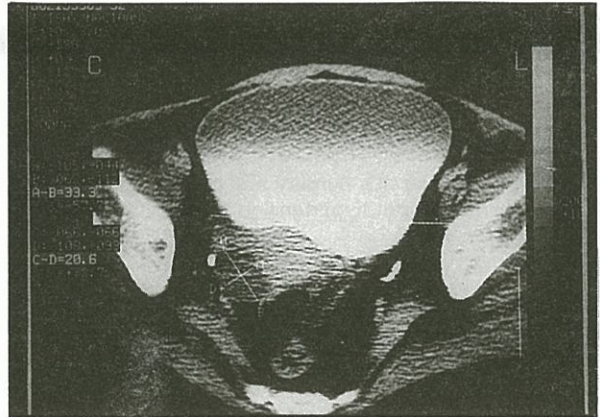
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi Araştırma Görevlisi¹, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Ünitesi Öğretim Üyesi², İç Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi³

Bu bölümde gerçek bir hastaya ilişkin bulgular konuyla ilgili bir uzmana sunulurken, adım adım tanı ve tedaviye yaklaşması istenmektedir. Tartışmanın sonunda konuyla ilgili bir yorum yer almaktadır.

VAKA SUNUSU

Kırkbir yaşında kadın hasta Mart 1995'te yürüyememe, yaygın kemik ağrısı, bacaklarında kuvvetsizlik şikayetleriyle başvurusu sonrasında araştırılmak üzere dahiliye servisine yatırılıyor. Öyküsü incelendiğinde ilk kez 1986'da bel ağrılarının başladığı, her iki bacağına kuvvet kaybı olduğu öğreniliyor. Ocak 1989'da başvurduğu bir üniversite hastanesinde disk hernisi şüphesiyle çekilen lumbal CT'si ve EMG'si normal bulunan hastanın pelvik CT'sinde, simfisis pubisin sağ tarafında, kemiği destrükte eden 3x5 cm.lik solid kitle saptanıyor (Şekil 1). Kitleden biyopsi yapılmadığı öğreniliyor. Primeri bilinmeyen metastatik kemik tümörü tanısı konarak pelvise 4 hafta boyunca toplam 4600 Rad radyoterapi, ardından siklofosamid+metotreksat+5-florourasil'den oluşan 6 kür üçlü kemoterapi protokolü uygulanıyor. 1991'de siklofosamid+adriamisin+vinblastin'den oluşan 6 kür daha kemoterapi verilen hastanın bu dönemlerde şikayetleri artarak devam ediyor ve yatağa bağımlı hale geliyor. Hasta radyoterapi sonrası



Şekil 1. Hastanın 1989'da çekilen pelvik CT'sinde simfisis pubis sağında izlenen hipodens lezyon.

hiç adet görmediğini ifade ediyor. Hastaya daha sonra 1993 yılında böbrek taşı nedeniyle 3 kez litotripsi yapılıyor.

Bu orta yaşlı kadın hastada uzun zamandır mevcut olan kemik ağrısı, güçsüzlük ve yürüyememe ile karakterize bir klinik tablo mevcut. Kemik ağrılarının yaygınlığı ve semptomların kronisite göstermesi nedeniyle, kemoterapi ve radyoterapiden yarar görmeyen bu hastada malignansiden ziyade, metabolik kemik hastalıkları ayrıca tanıda ön planda düşünülmelidir. Osteomalazi, primer osteoporoz, Paget hastalığı ve hiperparatiroidizm (primer ya da sekonder) bu gruba giren hastalıklar arasındadır. Bu hastalıkların ayırıcı tanısı için öncelikle hastanın ayrıntılı bir fizik muayenesinin yapılması gerekir.

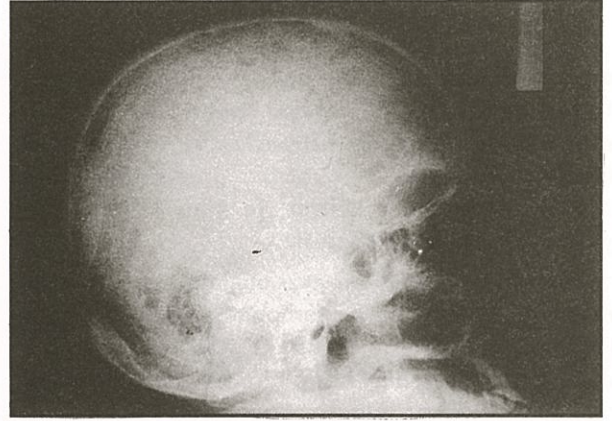
Fizik incelemede hastanın bilinci açık, koopore, kan basıncı 110/80 mm-Hg, nabızı 89/dk idi. Yatağa bağımlı olduğu gözlenen hastanın belirgin kifoskolyozu, el parmaklarında varus ve valgus deformiteleri vardı. Kemiklerinde yaygın hassasiyet mevcuttu. Nörolojik muayenesinde alt ekstremitelerde %40-50 kuvvet kaybı saptandı. His kaybı yoktu. Diğer sistem bulguları doğaldı.

Bu fizik bulgular hastanın kemik kaybıyla seyreden bir metabolik kemik hastalığı olduğunu destekler niteliktedir. Hastanın belirgin kifoskolyozu muhtemelen altta yatan hastalığa bağlı olarak vertebralarda meydana gelen osteoporozla bağlıdır. Hastanın kuvvet kaybını izah edebilmek için daha önceden yapılmış olan lomber CT ve EMG'nin normal olması ve his kaybının bulunmaması nedeniyle, altta yatan metabolik hastalığın klinik yansıması şeklinde değerlendirilebilir. Primer hiperparatiroidizmde kemik lezyonlarının özellikle el parmaklarında yoğun olduğu ve bu hastalarda hiperkalsemiye bağlı kas güçsüzlüğü olabileceği düşüncesiyle, hastanın bu yönden incelenmesi uygun olacaktır. Bu nedenle hastanın hematolojik parametrelerinin yanısıra özellikle serum kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, klor, total protein, albumin düzeylerinin saptanması, renal fonksiyon bozukluğu ve buna bağlı kemik hastalığını (renal osteodistrofi) değerlendirmek açısından da BUN, kreatinin, elektrolitler ve kreatinin klerensinin belirlenmesi yararlı olur.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 13.3 gr/dl, hematokrit %37.9, sedimentasyon hızı saatte 30 mm idi. Hastanın 10.5-11.4 arası değişen kalsiyum değerleri saptandı. Kloru 113.5 mEq/l, fosforu 1.6 mg/dl, alkalen fosfataz aktivitesi 1261 U/l, BUN 12 mg/dl, kreatininin 0.4 mg/dl, kreatinin klerensi 120 ml/dk olarak belirlendi. Sodyum, potasyum, total protein ve albumin düzeyleri normal sınırlardaydı. Hastanın daha önce başvurduğu merkezde izlenirken de birkaç kez 10.8-11.2 mg/dl arasında değişen kalsiyum değerleri ölçüldüğü öğrenildi.

Bu verilerle hastamızda hiperkalsemi, hipofosfatem ve hiperkloremi olduğu görülmektedir. Bu bulgularla beraber klor/fosfor oranının 32'nin çok üzerinde olması da hastanın hiperkalsemisinin parathormon aracılığıyla meydana geldiğini düşündürmektedir. Hastadaki alkalen fosfataz yüksekliği büyük ihtimalle hiperparatiroidizm nedeniyle artmış

olan osteoblastik aktiviteye bağlıdır. Hastanın fizik inceleme bulgularıyla birlikte değerlendirildiğinde, primer hiperparatiroidizm tanısını doğrulamak için hastanın serum PTH ölçümünün yapılması ve direkt grafiler çekilerek yapılan kemik taramasında hiperparatiroid kemik hastalığı olan osteitis fibroza'ya ait bulguların aranması gerekir. Ayrıca eğer hiperparatiroidizm varsa, hastada renal bikarbonat kaybı olacağından metabolik asidoz tablosu gelişmiş olabilir. Bu nedenle arteriel kan gazı analizi yapılması yararlı olur. Hastanın hiperkalsemisinin olması nedeniyle sekonder hiperparatiroidizm nedenlerini (ör. osteomalazi, böbrek yetmezliği) ayırıcı tanıda



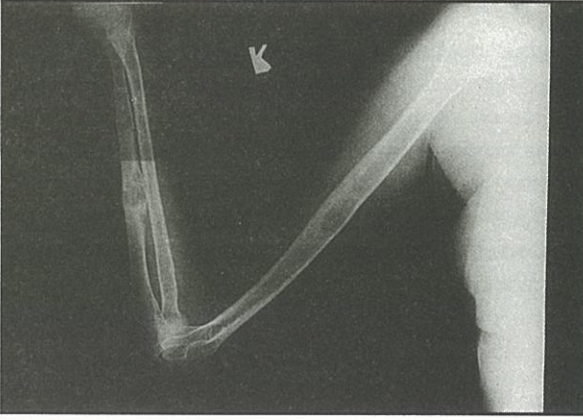
Şekil 2. Direkt yan kafa grafisinde tuz-biber manzarası



Şekil 3. Ön-arka el-bilek grafisinde falankslarda subperiosteal rezorpsiyon, varus ve valgus deformiteleri.

düşünmemek gerekir. Çünkü bu durumlarda parathormon artışının temel nedeni serum kalsiyumdaki düşüklüktür.

Hastanın arter kan gazları analizinde pH: 7.37, pCO₂:33 mm-Hg, HCO₃:18.7 mmol/l olarak belirlendi. Ölçülen C-terminal parathormon (PTH) değerinin 4 ng/ml (normali: 0.22-0.66



Şekil 4. Sağ kol-ön kol grafisinde uzun kemiklerde (ulna ve humerus) litik lezyonlar (Brown tümör)

ng/ml) gelmesi üzerine çekilen kafa grafisinde tipik tuz-biber manzarası (Şekil 2), el parmaklarında belirgin subperiostal rezorpsiyon (Şekil 3), direkt batın grafisinde nefrokalsinozis, nefrolitiazis ile tüm kemiklerde yaygın osteoporoz izlendi.

Hastanın arteriel kan gazı analizinde pH'nın normal olmasına karşın bikarbonat ve PCO₂ değerlerinin düşük olması, kompanse bir metabolik asidozu göstermektedir. Bu durum, PTH'nın proksimal tübüllerde neden olduğu bikarbonatüriye bağlıdır. Hiperkalsemisi olan hastamızda serum parathormon düzeyinin oldukça yüksek olması, hiperkalseminin sebebinin hiperparatiroidizm olduğunu gösteriyor. Böyle bir durumda hastalarda teorik olarak 3 hastalık söz konusu olabilir: Primer hipertiroidizm, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve lezyonları nedeniyle familial hipokalsiürik hiperkalsemi rahatlıkla ekarte edilebilmektedir. Tümör dokusu tarafından nativ PTH üretiminin çok nadir olması ve hastamızda semptomların kronisite göstermesi, malignansi ile ilgili fizik muayene bulgularının olmaması nedeniyle ektopik hiperparatiroidizm tanısından da kolayca uzaklaşabilmektedir. Hastanın direkt kemik grafilerinde gözlenen tipik radyolojik bulguları (kafa kemiklerinde dekalsifikasyona bağlı tuz-biber manzarası, el parmaklarında subperiostal rezorpsiyon, uzun kemikler ve pelviste bulunan brown tümörler, yaygın osteopeni) ile osteitis fibroza'nın saptanması, nefrokalsinozisi ve nefrolitiazisi, kemik ve böbrek tutulumu olan primer hiperparatiroidizmlili bir vaka olduğunu göstermektedir (Şekil 4). Paget hastalığında da özellikle immobilizasyona bağlı olarak bazı vakalarda hiperkalsemi gözlenebilir. Ancak radyolojik olarak osteitis fibroza bulgularının olma-

ması ve hiperkalseminin varlığında serum parathormon düzeylerinin baskılanması nedeniyle Paget hastalığı bu hastada rahatlıkla ekarte edilebilir. Tanıyı bu şekilde koyduktan sonra vakaların %90'ında olaydan otonom olarak parathormon sentezleyen bir adenom sorumlu olduğu için, preoperatif dönemde boyun USG ile lezyonun yerinin gösterilmesi yararlı, ancak mutlaka gerekli olmayan bir metoddür.

Hastanın yapılan boyun USG'sinde sol tiroid lobu alt kenar lokalizasyonunda 28x14x22 mm. boyutlarında hipoekoik, paratiroid adenomuyla uyumlu lezyon izlendi.

Böylece hastanın hiperparatiroidizmine yol açan patolojinin bir paratiroid adenomu olduğu belirlenmiş oluyor. Hastanın hiperkalseminin olması, belirgin kemik ve böbrek tutulumu nedeniyle mutlak cerrahi indikasyon vardır. Bu nedenle adenomun eksizyonu gerekir. Hastada yıllar boyunca yaygın kemik demineralizasyonu olması ek olarak vitamin D yetmezliğine yol açmıştır. Hiperparatiroidizm giderildikten sonra postoperatif dönemde gelişecek hungry-bone sendromunun ve dolayısıyla hiperkalseminin şiddetini azaltmak için hastaya preoperatif uzun dönem takibinde de şiddetli deformiteler ve ağrı, güçsüzlük nedeniyle rehabilitasyon programına alınması gerekli olacaktır. Serum kalsiyum düzeylerinin takip edilmesi, kalıcı hiperparatiroidizm ya da rekürrens gibi durumları belirlemek açısından faydalıdır.

Hastaya 4000 U/gün D vitamini oral olarak başlandı ve ardından, paratiroid adenom eksizyonu yapıldı (Nisan 1995). Çıkarılan kitlenin patolojisi de paratiroid adenomuyla uyumlu idi. Postoperatif geçici hipokalsemisi olan ve kalsiyum tedavisiyle düzelen hasta, progressif ambulansyon için FTR programına alındı. Taburcu edildikten 5 ay sonra kontrole geldi. Hastanın baston yardımıyla yürüyebildiği ve kemik ağrılarının geçtiği öğrenildi. Serum kalsiyumu 9 mg/dl olarak ölçüldü.

YORUM

Ayaktan hastaneye başvuran hiperkalsemik hastaların %85'ten fazlasında alta yatan sebebin primer hiperparatiroidizm olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(1). Bu hastaların %15'inden azında primer hiperparatiroidizm dışında hiperkalsemi yapan nedenler etyolojide rol oynarlar.

Eğer hastada hiperparatiroidizm dışında bir

sebeple hiperkalsemi olmuşsa, negatif feedback mekanizmayla endojen PTH'nın baskılanmış olduğu görülür (PTH'dan bağımsız hiperkalsemi). Eğer kalsiyum değeri yüksek olmasına rağmen PTH'da uygunsuz olarak yükselmişse, olayın PTH'ya bağımlı olduğu düşünülmelidir (PTH'ya bağımlı hiperkalsemi). Vakanın tartışmasında da belirtildiği gibi, PTH'ya bağımlı olarak hiperkalsemi meydana gelmişse üç hastalık söz konusu olabilir: Primer hiperparatiroidizm, familial hipokalsiürik hiperkalsemi ve ektopik hiperparatiroidizm(2).

Bugün için PTH'nın tümör hücreleri tarafından çok ender olarak sentezlendiği düşünülmektedir(3). Bazı tümörler tarafından sentezlenen ve PTH'nın biyolojik etkilerini taklidenen PTH-RP (parathormone-related peptide) ise PTH immunoassay'leri ile çapraz reaksiyon vermediği için(4), bu hastalarda da endojen PTH düzeyleri baskılanmış olarak bulunmaktadır(5). Familial hipokalsiürik hiperkalsemili hastalar ise semptomlarının çocukluk çağında başlaması, genellikle aile öyküsünün pozitif olması ve hiperparatiroid kemik hastalığının bulunmaması ile kolaylıkla primer hiperparatiroidizmden ayırdedilebilmektedir(2).

Özellikle intakt-PTH düzeyini ölçen iki taraflı immunoassay'lerle hastanın hiperkalsemisinin PTH tarafından meydana getirilip getirilmediğinin saptanması ayırıcı tanıda ilk basamak olmalıdır. Serum PTH ölçümünün yanısıra, PTH'nin renal etkileri nedeniyle gelişen hipofosfatemî, hiperkloremik metabolik asidoz (genellikle kompanze bir asidozdur) da tanıda yardımcıdır. Bazı araştırmacılar, hiperkloremî ile hipofosfatemiyi birleştirerek klor/fosfor oranı kavramını geliştirmişlerdir(2). Bu oranın >32 olması primer hiperparatiroidizm açısından anlamlıdır. Tüm bu bulgular yukarıda sunulan hastada da mevcuttur.

Sunulan hastanın, ilk başvurduğu merkezde tanısı yanlış olarak metastatik kemik tümörü olarak konmuş ve hasta lüzumsuz yere radyoterapi ve kemoterapi gibi yüksek morbiditeye sahip tedavilere maruz kalmıştır. Hastada tanı hatalarına laboratuvar ve radyolojik algoritmaların yanlış uygulanmasının sebep olduğu açıktır. Hastanın ilk başvurduğu merkezde hiperkalsemisi saptandığında yukarıda bahsedilen laboratuvar tetkiklerinin yapılmamış olması ve ilk radyolojik tetkik olarak pelvik CT çekilmesi, hastanın ramus pubis'teki brown tümörünün hatalı olarak metastatik kemik tümörü zannedilmesine yol açmıştır. Halbuki hiperkalsemik olan bu hastada, ilk basamakta basit bir yöntem olan kemik grafilerinin çekilmesi ve osteitis fibrozanın radyolojik bul-

gularının saptanması (subperiostal rezorpsiyon, tuzbiber manzarası, jeneralize osteopeni, brown tümörler), daha komplike yöntemlere gerek kalmaksızın primer hiperparatiroidizm tanısı için yeterli olabilirdi.

Primer hiperparatiroidizmlî hastaların %90'ında, bizim hastamızda olduğu gibi, hastalıktan tek bir paratiroid adenomunun sorumlu olduğu bildirilmektedir(6). Yapılan çalışmalarda, hastaların paratiroidektomi sonrası normokalsemik kalma şanslarının paratiroid cerrahisinde tecrübeli merkezlerde-%90'ın üzerinde olduğu saptanmıştır(6,7). Özellikle hiperparatiroid kemik hastalığı (osteitis fibroza) ve nefrolitiazisin cerrahi tedaviye oldukça olumlu yanıt verdiği bildirilmiştir(6). Nitekim bizim hastamızda da, cerrahi sonrası kemik ağrıları kaybolmuş ve hasta bastonla da olsa yürümeye başlamıştır. Bu nedenlerden dolayı, hiperparatiroidizmlî hastaların tanısının uygun laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin doğru bir sıralamayla yapılarak erken dönemde konulması gerektiğini, aksi taktirde prognoz bu hastada görüldüğü gibi olumsuz olacağını vurgulamak gerektiğini düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Christensson T, Hellstrom K, Wengle B, et al. Prevalence of hypercalcaemia in a health screening in Stockholm. *Acta Med Scand* 1976; 200:131-37.
2. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols. In: William Textbook of Endocrinology. Wilson JD, Foster DW, (eds.). Philadelphia, WB Saunders 1992: 1397-1476.
3. Yashimoto K, Yamasaki R, Sakai H, et al. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:976-81.
4. Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, et al. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1987; 84:5048-52.
5. Broadus AE, Mangin M, Ikeda K, et al. Humoral hypercalcemia of cancer: identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 1988; 319:556-63.
6. Heath DA. Primary hyperparathyroidism: Clinical presentation and factors influencing clinical management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18(3): 631-646.
7. Oertli D, Richter M, Kraenzlin M, et al. Parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: preoperative localization and routine biopsy of unaltered glands are not necessary. *Surgery* 1995; 117(4):392-96.

Yaşam bilimlerinde Türkiye'nin bilimsel ağırlığı

Dr. Hakan S. Orer¹, Dr. Mustafa İlhan²

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doçenti¹, Profesörü²

Türkiye'de yapılan ve uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan bilimsel araştırmaların sayısı ve niteliğine ilişkin verilere duyulan ilgi giderek artmaktadır. Bunun nedenlerinden biri akademik yükseltmelerde uluslararası yayın yapma zorunluluğunun giderek yerleşmesidir. Henüz tam yaygınlık kazanmasa da, birçok fakültede öğretim üyesi atamalarında yurtdışı yayınlar önemli bir seçme kriteri haline gelmiştir. Böylesine bir süreç içinde, yıllık bilimsel yayın sayımızın artış hızı dünya ortalamalarının bir hayli üzerindedir. Öyle ki, yaklaşık olarak her 6 yılda toplam yayın sayısı ikiye katlanmaktadır (1).

Bilimsel yayın sayısının mutlak değer olarak artmasının önemi yadsınamaz, ne var ki bir ülkenin bilimsel alandaki ağırlığının ölçüsü sadece yayınlanan makale sayısı değildir. Toplam yayın sayısı bilimsel araştırma sektörünün ne kadar canlı ve üretken olduğunu değerlendirmede önemlidir ancak, bilim adamına meslektaşları nezdinde esas ağırlık kazandıran ölçütün atıf (=citation) impaktı olduğu hatırlanacak olursa tek tek ülkeler için de bu faktörü dikkate alan bir karşılaştırmanın daha uygun olacağı ileri sürülebilir. İmpakt faktörü bir araştırmacının kendi alanında ne kadar etki yarattığının (i.e., bilimsel ağırlığının) göstergesidir ve normalize edilmiş atıf sayısını göstermektedir (2). İlke düzeyinde bakıldığında, atıf impaktı bilimsel ağırlığın bir makro göstergesi olarak kabul edilebilir. Buna göre bir bilim alanında yüksek impakta sahip olan ülkeler, o alanda dünya bilim çevreleri tarafından yakından izlenen ve yaptıkları yayınlarla başka ülkelerdeki

bilimsel araştırmaları etkileyen ülkelerdir.

Braun ve ark. (1995) tarafından yapılan bir incelemede 1989-1993 yılları arasında dünya bilimsel yayın üretiminde ilk 50'ye giren ülkeler impakt faktörlerine göre karşılaştırılmıştır (3). Bu araştırmacılar, tıbbi bilimleri de içeren yaşam bilimleri grubunu 15 alt kategoriye ayırarak, ayrı ayrı ülkeler için her kategoride gözlenen ve beklenen atıf impaktlarını hesaplamışlardır. Gözlenen atıf impaktı, toplam atıf sayısının toplam yayın sayısına oranıdır. Yayın başına alınan ortalama atıf miktarını göstermektedir. Beklenen atıf impaktı ise yayının çıktığı derginin impaktı esas alınarak hesaplanmaktadır. Örneğin, impaktı 5.00 olan bir dergide yayınlanan bir makalenin yaklaşık 5 atıf alacağı varsayılır. Her yayın için tahmin edilen atıf impaktları toplanır, ortalaması alınarak o kategoride ortalama beklenen impakt bulunur. Beklenen impakt, genel anlamda, yayın için gönderilen dergilerin kalitesinin bir ölçütü olmaktadır. Aynı araştırmacı grubu tarafından ülkeleri karşılaştırmada kullanılan bir başka parametre de etkinlik indeksidir (EI). Etkinlik indeksi, bir ülkenin herhangi bir alt gruptaki (e.g., halk sağlığı) dünya bilimsel yayın payının ülkenin o alandaki (i.e., yaşam bilimleri) toplam yayın payına oranıdır ve ülkede o alt gruba ilişkin var olan araştırma yapma çabasının bir göstergesidir (4). Eğer EI=1 ise, ülkenin o alt gruptaki araştırma yapma çabası dünya ortalamasına eşittir. Etkinlik indeksi>1 ise ortalamasının üzerinde, EI<1 ise ortalamasının altında bir çaba söz konusudur.

Science Citation Index veritabanı temel alınarak yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, Türkiye'nin

Tablo 1 Yaşam bilimlerinde konu kategorilerine göre Türkiye'nin impact durumu ve dünya birincisi ülkelerle karşılaştırılması

Konu Kategorisi	TÜRKİYE		Etkinlik İndeksi	DÜNYA BİRİNCİSİ		ÜLKE Etkinlik İndeksi	ÜLKE ADI
	Atıf Gözlenen	İmpaktı Beklenen		Atıf Gözlenen	İmpaktı Beklenen		
Ekoloji (Ekoloji, çevre bilimleri, limnoloji, tatlı su ve deniz biyolojisi, su kaynakları)	0.88	1.46	1.24*	3.00	2.44	1.56*	İsveç
Gıda Bilimi ve Tarım (Genel ziraat, süt ürünleri ve hayvancılık, balıkçılık, gıda bilimi ve teknolojisi, ormancılık, hortikültür, beslenme ve diyetetik, veterinerlik)	0.49	1.20	0.87	2.04	1.70	1.13*	Hollanda
Biyoteknoloji (biyokimya, moleküler biyoloji, biyomedikal mühendislik, genetik ve kalıtım)	0.89	1.57	0.42	9.92	9.61	1.25*	İsviçre
Mikrobiyoloji (mikrobiyoloji, mikoloji, viroloji)	0.88	2.11	0.59	6.48	6.33	0.98	ABD
Genel biyoloji (genel biyoloji, biyofizik, botanik, entomoloji, ornitoloji, parazitoloji, zooloji)	0.89	1.68	0.46	6.65	5.50	0.97	İsviçre
Farmakoloji ve Eczacılık (farmakoloji ve eczacılık, toksikoloji)	0.90	1.34	1.88*	4.96	3.24	1.12*	Yeni Zelanda
Halk Sağlığı (anesteziyoloji, diş hekimliği ve odontoloji, halk sağlığı ve hijyen, oftalmoloji, ortopedi, K.B.B., pediatri, cerrahi, infeksiyon hatalıkları)	0.46	1.13	2.19*	2.64	2.44	1.20*	ABD
Patoloji (anatomi ve morfoloji, sitoloji, histoloji, patoloji)	0.19	1.36	0.46	6.51	6.28	1.08	ABD
Nörolojik Bilimler (nörolojik bilimler, psikiyatri)	1.23	1.61	1.18*	5.71	4.51	1.41*	İsveç
Üreme ve Yaşlılık (androloji, embriyoloji, geriatri ve gerontoloji, kadın hst. ve doğum)	0.42	1.04	1.19*	4.21	4.21	0.56	Fransa
Genel Tıp (genel ve dahili tıp)	0.73	3.66	0.45	5.63	3.66	0.63	İsveç
Dahili Tıp (kardiyovasküler sistem, endokrinoloji ve metabolizma, gastroenteroloji, fizyoloji, solunum sistemi, üroloji ve nefroloji)	0.54	1.45	1.20*	5.38	5.19	1.17*	ABD
Deneyisel Tıp (kanser, tıbbi laboratuvar teknolojisi, araştırma ve deneysel tıp, radyoloji ve nükleer tıp)	0.64	1.31	1.36*	5.17	5.05	1.18*	ABD
İmmünoloji (allerji, hematoloji, immünoloji, romatoloji)	0.97	2.51	1.06	7.79	7.5	1.15*	ABD

*: dünya ortalamasından anlamlı şekilde yüksek (3 numaralı kaynaktan değiştirilerek alınmıştır)

yaşam bilimlerindeki dünya payı % 0.19, atıf impactı da 0.70 olarak bulunmuştur (3). Buna göre dünyada yapılan her 1000 yayından yaklaşık iki tanesi Türkiye'dendir ve en az % 30'u hiç atıf almamıştır. Yayınlar arasında birden çok atıf alanlar da bulunduğu göre bu oranın aslında daha yüksek olduğu kabul edilmelidir. Konu kategorilerine göre Türkiye'ye ilişkin bulgular her kategoride dünya birincisi olan ülkenin bulgularıyla birlikte Tablo 1'de gösterilmektedir. Gözlenen atıf impactı bakımından Türkiye, hiçbir kategoride 42.'likten daha iyi bir derece elde edememiştir (3). Yani ilk 50 ülke arasında yerimiz sonlardadır, hatta toplam yayın sayısı ile elde ettiğimiz sıranın da altındadır.

Tablo 1'de ülkemiz verilerine bakıldığında, beklenen impactların gözlenen impactlardan daha büyük olduğu görülmektedir. Bu, atıf almada çalışmalarımızı yayınlattığımız dergilerin ortalamasına bile erişemediğimizi göstermektedir. Oysa kategorilerinde birinci olan ülkeler için durum tam tersidir: onlar, gönderdikleri dergilerin ortalamasının üzerine çıkmışlardır. Bu durum çarpıcı bir biçimde genel tıp kategorisinde görülmektedir. Dünya birincisi İsveç ile Türkiye'nin beklenen impact değerleri birbirleriyle aynıdır. Beklenen değerler aynı olduğu için bu iki ülkenin yayın yapmak için benzer impactta sahip dergileri seçtikleri söylenebilir ancak, İsveç'in gözlenen impactı beklenen impactın 1.5 katı iken, gözlenen/beklenen oranı Türkiye için ancak 1/5'tir. Burada rol oynayan faktörleri şöyle sıralayabiliriz: 1) Birinciler, bilime yön veren ülkeler olarak herkesin daha çok ilgisini çeken "sıcak" konularda yoğunlaşmışlardır, dolayısıyla daha çok atıf almaktadırlar. 2) Yayın yapma potansiyelleri çok daha fazla olduğu için kendi kendilerine atıf yapma oranları yüksektir. Bu, özellikle çok yayın yapan Amerika Birleşik Devletleri (A.B.D.) için söz konusudur. A.B.D. tek başına dünyadaki bilimsel yayınların yaklaşık %27-39'unu üretmektedir (3). Ancak, bu durum Yeni Zelanda ve İsveç gibi küçük ülkeler için geçerli değildir. Örneğin farmakoloji/eczacılık alanında atıf rekortmeni olan Yeni Zelanda'da üretilen 519 yayına karşı Türkiye'den 375 yayın bulunmaktadır (3). 3) Kategorilerinde birinci olan ülkeler saygın bilim kurumlarına sahiptir ve dünya bilim camiasına tamamen entegre olmuşlardır. Bu "tanınırlık" başkaları tarafından atıfta bulunmada kolaylaştırıcı bir etmendir. Benzer öneme sahip çalışmalar

arasında Türkiye kaynaklı olana atıfta bulunma şansı daha düşüktür. Türkiye'nin bir "perifer" ülke olması Science ve Nature gibi genel bilim dergilerinde haber konusu olarak nadiren yer almasından da anlaşılmaktadır. 4) Türkiye'den gönderilen yayınlarda, orijinal araştırma makalelerinden başka, atıf alma olasılığı daha düşük, editöre mektup ya da vak'a takdimi gibi öznel görüşlerin yer aldığı yayın türleri önemli bir yer tutmaktadır. Destekleyici olması bakımından Hacettepe Tıp Fakültesi'nden 1994'te yapılan yayınların kabaca %25'inin bu tür olduğu hatırlatılabilir (5).

Etkinlik indeksi bize ülkemizde hangi kategorilerin yayın üretmede daha aktif olduğunu göstermektedir. Örneğin *halk sağlığı* olarak adlandırılan geniş kategoride, Türkiye için beklenenden daha fazla yayın yapılmıştır. Oysa *genel tıp* kategorisi için bu tam tersidir.

Ülke çapında bir bilimsel araştırma stratejisinin geliştirilmesinde beklenenden düşük impactı olan dalların durumu öncelikle ele alınabilir. Etkinlik indeksi ise ülkemizde atılım yapmaya uygun dalların belirlenmesinde bir ölçüt olarak kullanılabilir. Etkinliğin arttığı dallar araştırıcı sayısı bakımından kritik kütleyle erişilen dallarla uygunluk gösterebilir. Bu ve bunun gibi konular bilim politikalarını üretecek makamlar tarafından ayrıca araştırılması gereken konular arasındadır.

KAYNAKLAR

1. İlhan M, Türker K. Türkiye'nin bilimsel yayınlarda dünyadaki yeri. Cumhuriyet Bilim Teknik 1995; 422: 8-10.
2. Çakmakçı M, Güç MO. Atıf rekortmenleri. Hacettepe Tıp Dergisi 1996; 26: 78-79.
3. Braun T, Glanzel W, Grupp H. The scientometric weight of 50 nations in 27 science areas, 1989-1993. Part II. Life sciences. Scientometrics 1995; 34: 207-237.
4. Braun T, Brocken M, Glanzel W, Rinia E, Schubert A. Hyphenation of databases in building scientometric indicators. Physics briefs - SCI based indicators of 13 European countries, 1980-1989. Scientometrics 1995; 33: 131-148.
5. Tunçbilek E, Kutluk T, Yurdakök M. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uluslararası Yayınlar, 1994 International Publications. Ankara, Hacettepe University Press, 1995.

İstatistiksel hata ve örneklem büyüklüğü

Dr. Mutlu Hayran

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Onkoloji Enstitüsü Kanser Epidemiyolojisi Bilim Dalı, Araştırma Görevlisi

Her türlü akademik ortamda hemen hemen her seviyeden akademisyenin ya yapmış olduğu, ya da üzerinde çalışmakta olduğu bir araştırma bulunmaktadır. Araştırmacıların bir çoğu, çalışmalarını uygulamayı tamamladıktan sonra istatistiksel yöntemlere başvurarak çalışmalarında inceledikleri olayları tanımlamak ya da çalışmadaki hipotezleri test etmek istemektedirler. Bu, çok haklı bir istek olmakla birlikte son aşamadaki istatistiksel analizin bilimsel bir anlam ifade edebilmesi için araştırmanın ilk aşamaları olan plan ve uygulama kısımlarının da doğru epidemiyolojik ve istatistiksel yöntemler kullanılarak yerine getirilmiş olması gerekir. Bu yazıda, istatistiksel yöntemlerin çalışmanın sonunda olduğu kadar çalışmanın başında plan aşamasındaki önemi ile istatistiksel hata ve örneklem büyüklüğü kavramları üzerinde durulacaktır.

Son aşamadaki istatistiksel analizin bilimsel bir anlam ifade edebilmesi için araştırmanın ilk aşamaları olan plan ve uygulama kısımlarının da doğru epidemiyolojik ve istatistiksel yöntemler kullanılarak yerine getirilmiş olması gerekir.

İstatistiksel Hata nedir ?

İstatistiksel hata, bir çalışma sonunda doğru istatistik analiz yöntemleri kullanıldığı halde yanlış bir sonuca varma ihtimali olarak tanımlanabilir. Yanlış bir sonuca varabilme ihtimali, çalışmalarımızdaki bireylerin değerlerini kullanarak evrende benzer durumdaki tüm bireyleri temsil edecek bir genelleme yapmak zorunda olmamızdan ileri gelir. Yani biz bir çalışmada X ilacını verdiğimiz zaman kan basıncında bu ilacın 10 mmHg azalma yaptığını bulduysak, bu ilacı çalışma gurubumuzda olmayan bir

hastaya verdiğimizde de aynı miktarda azalma yapacağı varsayımı üzerine yorumlarımızı yaparız. Dolayısıyla, benzer durumdaki diğer hastalara da bu olayı genellemiş oluruz.

İstatistiksel hata yanlış bir sonuca iki şekilde yol açabilir.

1. Gerçekte olmayan bir olayın (ilişki,fark,v.b.) varmış gibi gösterilmesi,

2. Gerçekte var olan bir olayın yokmuş gibi gösterilmesi.

Örneğin hayali bir çalışmada ismi 'A' harfi ile başlayanların kan hemoglobin düzeylerinin başka bir harfle başlayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiş olsun. Bu çalışmada 1. maddede bahsedilen tipte bir hata yapılmış olur. Çünkü gerçek hayatta bu tip bir yüksekliğin olması imkansızdır. Burada yapılan hataya, istatistikte 'tip-I hata' ya da 'alfa hatası' (α -error) adı verilir.

Bir başka çalışmada koroner kalp hastalığı sıklığı bakımından 35 yaş altı ve 35 yaş üzerindeki iki grupta fark olmadığı bulunursa burada da 2. maddede sözü geçen tipte bir hata yapılmış olacaktır. İleri yaşlarda koroner kalp hastalığı sıklığı da artacağından, iyi düzenlenmiş bir çalışmada bu yaş grupları arasında fark bulunması gerekmektedir. Bu örnekteki hataya istatistikte 'tip-II hata' ya da 'beta hatası' (β -error) denmektedir.

Her iki tip hatanın yapılması da çalışmanın sonucuna göre yapılacak olan yorum ve önerilerin ciddi boyutta hatalı olmasına neden olur. Tip-I hatasının yapılmış olduğu A ve B ilaçlarının kullanıldığı bir çalışma düşünelim. Tip-I hata yapıldığına göre gerçekte bu iki ilaç arasında fark olmadığı halde biri diğerine göre daha etkili olarak bulunacaktır. Bu da gereksiz yere hastalarda tedavinin değişmesine, belki de bazı durumlarda boşu boşuna daha pahalı bir tedavinin gündeme gelmesine yol açabilir. Aynı

çalışmada eğer tip-II hata yapılmış ise gerçekte faydalı olan ilacın yararı ortaya konulamamış olacaktır. Bu da gerçekte tercih edilmesi gereken ilacın yerine hastalara başka bir ilacın verilmeye devam edilmesine ve tedavi sonunda elde edebilecekleri yararın azalmasına yol açacaktır.

İstatistikteki alfa ve beta hatalarını gerçek hayat-taki şu tip bir olaya benzetebiliriz. Devamlı bakım ünitesinde nöbet sırasında ana monitörden hastaların birinin kalp atışlarının düzensizleştiğine dair bir alarm almış olalım. Hastanın yanına gidip baktığımızda eğer hasta rahat ve kalp atışları düzenli ise monitör tip-I hata benzeri bir hata yapmış olur. Ters olarak, eğer monitörlerden hiç bir alarm alınmadığı halde biz kendi kontrollerimiz sırasında hastalardan birinin arrest ya da exitus olduğunu farkeder isek bu da monitörün tip-II hata benzeri bir hata yapmış gibi olur.

Son iki paragraftaki örneklere bakılacak olursa beta hatasının yani tip-II hatanın var olduğu bir çalışmanın daha ciddi yanlışlara ve kötü sonuçlara yol açtığı görülecektir. Her iki hatanın da kontrol altına alınması ancak çalışmanın plan aşamasında gerekli düzenlemelerin yapılabilmesi ile mümkün olacaktır.

İstatistiksel hata basitçe, yapılan bir çalışmanın yanlış istatistiksel yöntemlerle analiz edilmesi demek değildir. Yanlış istatistiksel yöntemlerle yapılan analiz, bilgisizlikten ileri gelen ve gerçekleri ne şekilde etkilediğini bilemeyeceğimiz hatalı sonuç ve yorumlara varılmasına yol açacak olan bir olaydır. Bunu istatistiksel hata ile karıştırmamak gerekir.

İstatistiksel Hata nasıl kontrol altına alınır?

Çalışmalarımızı evrendeki ilgilendiğimiz tüm bireyleri içerecek şekilde yapamayacağımız için, hiçbir çalışmada her iki tip hatayı da sifıra indirmemiz mümkün değildir. İstatistiksel hatayı kontrol altına almak demek, tip-I ve tip-II hatanın ne oranda ortaya çıkabileceğini çalışma başında sınırlamak anlamına gelir. Bu tanımlama yapılırken hata oranlarının bu alanda yapılan diğer çalışmalara göre kabul edilebilir oranlarda olması hedeflenir.

İstatistiksel hatayı kontrol altına almak demek, tip-I ve tip-II hatanın ne oranda ortaya çıkabileceğini çalışma başında sınırlamak anlamına gelir.

Tip-I hatanın belirlenmesi:

Tip-I hata çalışmalarda genellikle %1, %5 ve %10'luk üç hata düzeyi üzerinden tartışılır. %10'un üzerinde bir alfa hatasını çalışmanın başında kabul etmek ve buna göre plan yapmak yanlıştır. Bu yüzdelere içerisinden en kabul göreni %5 hata düzeyidir. İşte bu hata düzeyinden yola çıkarak çoğu bilimsel yayında, istatistiksel analiz sonunda p değeri 0.05'in

altında olduğu takdirde anlamlı bir sonuç bulunduğu bahsedilir.

Akılda tutulması gereken bir nokta şudur. Bu değer bir çalışmada örneğin 0.055 olarak bulunduğu bu, çalışmada araştırılan farkın ya da ilişkinin var olmadığını değil, bu ilişki ya da farkın var olduğu söylendiğinde %5.5'lik bir hata yapıldığını gösterir. Bu nedenle çalışmalarda p değeri verilirken, bunun alfa hatasına işaret ettiğini hatırlamak ve mümkünse örneğin p=0.032 şeklinde bir gösterimi p<0.05 şeklindeki bir gösterime tercih etmek gerekir.

Tip-II hatanın belirlenmesi:

Tip-II hatası çalışmalarda alfa hatasının yaklaşık 4-5 katı olarak belirlenmektedir. Buna göre (0.01; 0.05) ve (0.05; 0.20) 'lik (α ; β) hata çiftleri sıklıkla kullanılmaktadır. Yine de çalışmada tanımlandığı takdirde farklı beta yanılma düzeyleri kullanılabilir.

Tip-II hata tanımlandığı sırada aynı zamanda çalışmanın gücü (power) de belirlenmiş olur. İstatistikte çalışmanın gücü olarak kabul edilen değer 1- β değeridir. Örneğin beta hatası 0.20 olarak belirlendiyse çalışmanın gücü %80 olacaktır. Bu değer, çalışmanın materyal ve metodunda güç analizi kısmında belirtilmesi gereken bir değerdir.

Önceden belirlense de belirlenmese de her çalışmada ne oranda tip-I hata ve tip-II hata yapılmış olma ihtimali olduğu bellidir. Bunlardan alfa hatası, p değeri bulunurken hemen her zaman hesaplanmaktadır. Beta hatasını da eldeki değerlerden ve çalışmaya alınan birey sayısından yola çıkarak hesaplamak mümkündür. Bunu kontrol altına alabilmek için önceden bu değerleri belirleyip ona göre örneklem büyüklüğü hesabı yapmamız gerekmektedir. Aksi halde biz kendi planladığımız değerleri değil, çalışma sonunda ortaya çıkan değerleri yanlış paylarımız olarak kabullenmek zorunda kalırız.

Örneklem Büyüklüğü:

Daha önce de bahsedildiği gibi bizim çalışmalarımızda sonuçları genelleyeceğimiz bireylerin tümünü hiçbir zaman çalışmamıza dahil edemeyiz. Bu nedenle çalışma gurubumuzda var olmayan hasta ya da bireylerin de çalışma gurubumuzdaki hastalar gibi davrandıklarını ya da davranacaklarını varsayınız. Bu varsayım yapılırken de önceden belli bir oranda yanlışlıyoruz olduğumuzu (tip-I ve tip-II hata oranları) kabul ederiz. Açık ki, biz çalışmamıza genellemeyi yapacağımız bireylerden ne kadar fazlasını dahil edersek yanılma ihtimallerimiz de o kadar az olacaktır.

Örneklem büyüklüğü hesabı şu soruya yanıt arar;

'Ben çalışmama, çalışmayı genelleyeceğim bireylerin ne kadarnı dahil etmeliyim ki, yaptığım genelleme sırasında önceden belirlediğim hata oranlarının üzerinde bir hata ortaya çıkmasın?'

Bu nedenle örneklem hesabı formülleri çalış-

manın yapısına ve araştırılan olayın tipine göre değişmekle birlikte, her zaman içlerinde önceden kabul edilen alfa ve beta yanılma oranları ile ilgili terimleri içerirler. Örneklem büyüklüğü hesabı yapılırken bu konuda tecrübeli birine danışmak ve gerekli hesaplamaları birlikte yapmak en doğrusudur. Tablo-1'de bazı değişik tipte çalışma türlerinde örneklem büyüklüğü hesabı yaparken kullanılacak terimler sıralanmıştır.

Tablo 1. Çeşitli çalışma türlerinde örneklem büyüklüğü hesabı yapılırken kullanılması gereken değişkenler.

Amaç	Değişkenler*
Bir gurup ortalamasının bulunması	1,2,3,4
Bir grup oranının bulunması	1,2,3,6
İki ortalama arasında fark olup olmadığının incelenmesi	1,2,3,5
İki oran arasında fark olup olmadığının incelenmesi	1,2,3,7
Relatif riskinin hesaplanması	1,2,7,8
Değişik zamanlarda yapılan ölçümler arası farkın incelenmesi	1,2,3,5,9,10

* Örneklem büyüklüğü hesaplamada kullanılacak değişkenlerin listesi:

1. α -hatası
2. β -hatası
3. İstatistiksel olarak önemli kabul edilmesi istenen en küçük fark
4. Çalışmanın genelleneceği bireylerin standart sapması
5. Çalışma gruplarının tahmini standart sapması
6. Çalışmanın genelleneceği bireylerde olayın görülme oranı
7. Olayın daha az görüldüğü gruptaki görülme sıklığı
8. İstatistiksel olarak önemli kabul edilmesi istenen en küçük risk oranı
9. Bireylerin yinelenen ölçümlerinin standart sapması
10. Kaç adet farklı ölçüm yapıldığı

Örneklem büyüklüğü genel olarak alfa ve beta hataları yüksek oldukça azalır. İki grup arasında tespit edilebilmesi istenen fark azaldıkça ve olayın daha az görüldüğü gruptaki görülme sıklığı arttıkça örneklem büyüklüğü artar. Bazı durumlarda örneklem büyüklüğü hesabı bulabileceğimizden çok daha fazla sayıda bireyi örneklememiz gerektiği sonucunu verebilir. Her ne kadar çalışmalarda her grupta eşit sayıda hasta olması tercih edilirse de, hesaplanan vaka sayısına ulaşmanın mümkün olmadığı kontrollü çalışmalarda kontrol grubuna alınan birey sayısı artırılarak istenilen örneklem büyüklüğüne ulaşılabilir. Kontrollerin bulunmasının vakaların bulunmasına oranla daha kolay olduğu düşünülürse kontrol sayısının artırılması bu tip durumlarda düzenli bir çalışma planlanmasında iyi bir çözüm olabilir.

Örneklem büyüklüğü hesabı şu soruya yanıt arar;

'Ben inceleme, çalışmayı genelleyeceğim bireylerin ne kadarını dahil etmeliyim ki, yaptığım genelleme sırasında önceden belirlediğim hata oranlarının üzerinde bir hata ortaya çıkmasın?'

Nadir olgular üzerinde yapılan çalışmalarda, örneklem büyüklüğü hesabı sonucu çıkan sayıda hasta bulunması mümkün olmadığında yapılabilecek bir diğer şey ise en az literatürde o ana kadar yapılmış çalışmalarda kullanılan vaka kadar vakayı çalışmamızda kullanmamız olacaktır. Bu durumda belki kendi istediğimiz hata oranlarını yakalayamamakta, en azından şimdiye kadar yapılmış güç değeri(power) en yüksek çalışmanın gücünde bir çalışma yapmış oluruz.

Örneklem Büyüklüğü Hesabı Yapılmadıysa ya da Yeteri Kadar Örnek Bulunamadıysa:

İyi gözlem ve teorik bilgiye dayandırılarak tek bir temel amaca hedeflenmiş ve epidemiyolojik olarak iyi planlanmış her çalışma kıymetlidir. Bu nedenle sırf örneklem büyüklüğü yeterli olmadı diye bir çalışma değersiz olarak kabul edilemez. Ancak önceden örneklem büyüklüğü hesabı yapılmayan veya istenilen hasta sayısına ulaşamayan çalışmaların raporlarında, eldeki hasta sayısı ile yapılan hesaplamalar sonucu, çalışmanın gücü hakkında bilgi verilmelidir. Bu, örneklem hesabı formülüne eldeki hasta sayısı konulup formül tersine çözülerek beta hatasının hesaplanması ve 1- β değerinin güç analizi kısmında belirtilmesi ile yapılır.

Her ne kadar istatistiksel hata ya da örneklem büyüklüğü ile ilgili formül ve hesaplamalar ayrıntılı olup konu ile özel ilgilenen kişiler tarafından yapılması daha doğru da olsa, bu hesapların temelinde yatan mantığın her akademisyen tarafından kavranması, gerek yaptıkları araştırmalar sırasında çalışmalarını doğru olarak planlamaları, gerekse okudukları çalışma raporları veya bilimsel makalelerdeki sonuçları doğru olarak yorumlamaları bakımından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T. Basic Epidemiology. Geneva, World Health Organization, 1993;46-47.
2. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Biostatistics. Connecticut, Appleton and Lange, 1994; 119-120
3. Fleiss JL. The Design and Analysis of Clinical Experiments. New York, John Wiley and Sons Inc., 1986; 30.
4. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL. Epidemiology in Medicine. Boston, Little Brown and Co., 1987; 257-269.
5. Mould RF. Introductory Medical Statistics. 2nd ed. IOP Publishing Ltd. 1989; 78-86.
6. Sincich T. Statistics by Example. 3rd ed. San Fransisco, Dellen Publishing Co., 1987;377-379.

HACETTEPE'DEN HABERLER

TIPTA UZMANLIK SINAVI SONUÇLARI

13-14 Nisan 1996 tarihinde yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) sonuçlarına göre Fakültemiz mezunları Klinik ve Temel Tıp Bilimleri alanında en yüksek ortalama puanları almışlardır. Ayrıca bu sınavda 1995 yılı mezunlarımızdan Dr. Ali Akdoğan birinci, Dr. Barbaros E. Çil ise ikinci olmuşlardır. En yüksek puan alan ilk on kişi arasında Fakültemiz mezunlarından dört kişinin olması da ayrıca gurur vericidir. Öğrencilerimizi kutlar, başarılar dileriz. Aşağıda ağırlıklı puan ortalamasına göre ilk on Fakültenin mezunlarının aldıkları puanlar verilmektedir.

FAKÜLTE	AĞIRLIKLIL KLİNİK TIP BİLİMLERİ PUAN ORTALAMASI	AĞIRLIKLIL TEMEL TIP BİLİMLERİ PUAN ORTALAMASI	AĞIRLIKLIL KLİNİK VE TEMEL BİLİMLER PUANLARI ORTALAMASI
Hacettepe (İng.)	56.501	56.411	56.456
Hacettepe (Türk.)	56.031	56.033	56.032
İst. Cerrahpaşa (İng.)	54.779	54.838	54.809
Marmara (İng.)	54.423	54.513	54.468
Ankara	53.062	53.004	53.033
İstanbul (Çapa)	52.796	52.780	52.788
Gazi	51.366	51.186	51.276
Ege	50.697	50.593	50.645
İnönü	50.781	50.506	50.644
İst. Cerrahpaşa (Türk.)	50.384	50.541	50.463

✓ YENİ PROFESÖRLERİMİZ

Fakültemiz değişik anabilim dallarında görev yapan dokuz öğretim üyemiz profesörlüğe yükseltmişlerdir. Aşağıda adları yazılı değerli öğretim üyelerimize şimdiye kadar yapmış oldukları katkılarından dolayı teşekkür eder, bundan sonraki görevlerinde başarılar dileriz.

Prof. Dr. H. Fadıl Akyol	(Radyasyon Onkolojisi)
Prof. Dr. Alpay Çeliker	(Pediatri)
Prof. Dr. M. Bora Eldem	(Göz)
Prof. Dr. Çağatay Güler	(Halk Sağlığı)
Prof. Dr. Gülşen Hasçelik	(Mikrobiyoloji)
Prof. Dr. Sabahat Özgen	(Anesteziyoloji ve Reanimasyon)
Prof. Dr. Mehmet E. Şenocak	(Çocuk Cerrahisi)
Prof. Dr. Haluk Topaloğlu	(Pediatri)
Prof. Dr. Kubilay Varlı	(Nöroloji)

✓ EMEKLİYE AYRILAN ÖĞRETİM ÜYELERİMİZ

1996 yılı ilk beş ayı içerisinde emekli olan değerli öğretim üyelerimiz, Prof. Dr. Atalay Yörükoğlu, Prof. Dr. Hüsnü A. Kişnişçi, Prof. Dr. Mehmet Haberal, Prof. Dr. Nevzat Bilgin, Prof. Dr. Sevinç Akkaya ve Prof. Mesude Durguner'e Fakültemize yaptıkları değerli katkılar ve hizmetleri nedeniyle şükranlarımızı sunar, bundan sonraki yaşamlarında sağlık, mutluluk ve başarılar dileriz.

✓ SAĞLIK BAKANLIĞI İLE İŞBİRLİĞİ PROTOKOLÜ İMZALANDI

Sağlık Bakanlığı ile Fakültemiz arasında 1963 yılından bu yana sürmekte olan uyumlu işbirliği sayesinde gerçekleştirilen hizmetler ve sağlık alanına yapılan katkılar, yalnızca ülkemiz sınırları içinde değil, yurt dışında da bilinmektedir. Bu işbirliğine bir yenisi daha eklendi.

Fakültemiz Dekanı Prof. Dr. Yavuz Renda ile Sağlık Bakanlığı Müsteşarı Dr. Aytun Çıray arasında 24 Nisan 1996 tarihinde bir işbirliği protokolu imzalandı. Bu protokol, Fakültemiz öğrencileri ve araştırma görevlileri ile Bakanlığa bağlı okulların öğrencilerinin ve personelinin ana-çocuk sağlığı ve aile planlaması dahil olmak üzere halk sağlığı konularında uygulamalı eğitimlerini sağlamak için işbirliği amaçlanmaktadır.

Buna göre, Gülveren ve Yunus Emre Sağlık Ocakları ile Ulubey Sağlık İstasyonundan oluşan bölgede birlikte eğitim, uygulama ve araştırmalar yapılacak. Çalışmalar Fakültemizin Halk Sağlığı, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ile Üroloji anabilim dalları tarafından yürütülecektir.

✓ TÜBİTAK ULUSLARARASI BİLİMSSEL YAYINLARI TEŞVİK PROGRAMININ 1994 YILINA AİT İSTATİSTİKLERİ YAYINLANDI

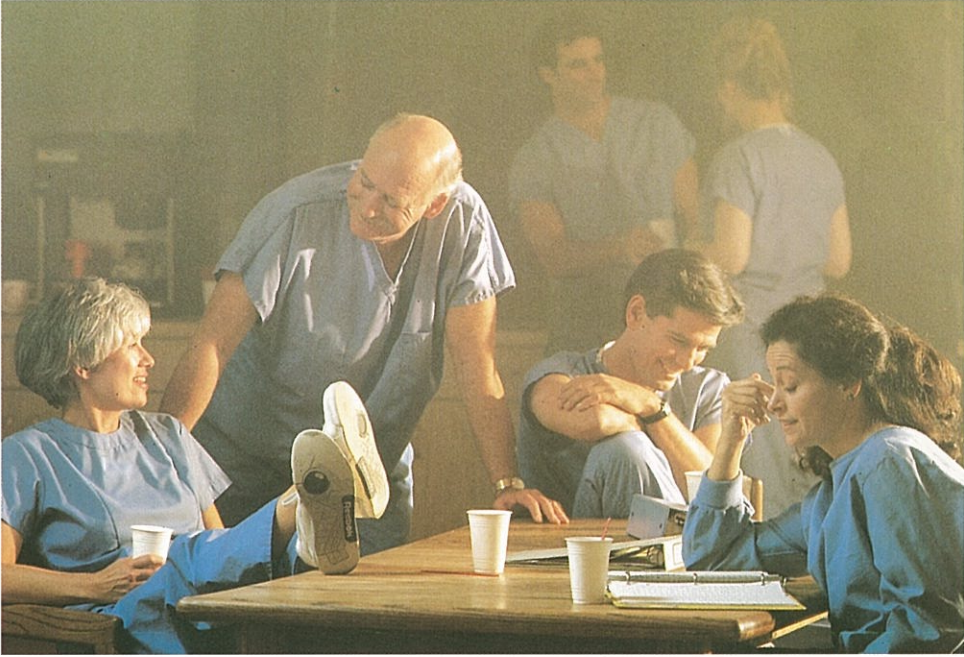
1994 yılında TÜBİTAK'ndan Uluslararası Bilimsel Yayınları Teşvik Programı'nca desteklenen araştırma/araştırmacıların dökümünde: Hacettepe Üniversitesi 828 araştırmacı ile en fazla sayıda destek alan araştırmacının bağlı olduğu kurum oldu. Hacettepe'yi 512 araştırmacıyla ODTÜ, 472 araştırmacı ile Ankara Üniversitesi, 438 araştırmacıyla İstanbul Teknik Üniversitesi izledi.

828 adet araştırmacının 635'i (% 76.7) Sağlık Bilimlerinden, 114'ü (% 13.8) Mühendislik Bilimlerinden, 79'u ise (%9.5) Temel Bilimler alanından başvurarak destek almışlardır.

OTORİTELERİN GÜVENDİĞİ GÜÇ

FORTUM™

S e f t a z i d i m



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

FORTUM KISA ÜRÜN BİLGİSİ

BİLEŞİMİ : 500 mg, 1g, 2g, seftazidime eşdeğerde seftazidim pentahidrat. **ENDİKASYONLARI** : Solunum yolları enfeksiyonları, K.B.B. enfeksiyonları, idrar yolları enfeksiyonları, cilt ve 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 profilaksi** : 1-2 g (i.m./i.v.) ameliyattan önce tek doz olarak uygulanır. Duruma göre bu dozlar ameliyattan sonra tekrar edilebilir. **UYARILAR** : Penisiliner ile çapraz allerjik reaksiyon görülebilir. **KONTRENDİKASYONLAR** : Sefalosporinlere aşırı hassasiyeti olan hastalarda kontrendikedir. **YAN VE İSTENMEYEN ETKİLER** : Genellikle iyi tolere edilir. Nadir olarak gastrointestinal rahatsızlıklar, ürtiker şeklinde döküntü görülebilir. **TİCARİ ŞEKİLLERİ** : 500 mg., i.v., i.m., 1g., i.v., i.m., 2g., i.v. **Reçete ile satılır.**

DAHA GENİŞ BİLGİ İÇİN FIRMAMIZA BAŞVURUNUZ.

Glaxo Wellcome İlaçları San. A.Ş.

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

GlaxoWellcome
Çabamız insan için

DEPRESYONDAN ÇIKIŞ



Fluvoksamin
FAVERIN®

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

Solvay Duphar B. V. Weesp - Hollanda lisansı ile

Ruhsat sahibi ve üretim yeri

Eczacıbaşı

Daha fazla bilgi için kuruluşumuza başvurunuz.

EİP Eczacıbaşı
İlaç Pazarlama A.Ş.

Büyükdere cad. 185 80710 Levent, İstanbul